目次

項番号	試験名（試験番号）	添付資料番号
2.7.6.1	食事の影響試験［CL-PK12］	5.3.1.1-1
2.7.6.2	生物学的同等性試験［CL-PK27］	5.3.1.2-1
2.7.6.3	海外 rBA 試験［CL-PK18］	5.3.1.2-2
2.7.6.4	海外 rBA 試験［CL-PK19］	5.3.1.2-3
2.7.6.5	海外 rBA 試験［CL-PK09］	5.3.1.2-4
2.7.6.6	海外 rBA 試験［ARA1001］	5.3.1.2-5
2.7.6.7	海外単回投与試験［CL-HV01］	5.3.3.1-1
2.7.6.8	海外反復投与試験［CL-HV02］	5.3.3.1-2
2.7.6.9	単回・反復投与試験［CL-HV03］	5.3.3.1-3
2.7.6.10	海外高用量単回投与試験［CL-HV07］	5.3.3.1-4
2.7.6.11	海外マスバランス試験［CL-PK03］	5.3.3.1-5
2.7.6.12	腎機能障害患者試験［CL-PK11］	5.3.3.3-1
2.7.6.13	肝機能障害患者試験［CL-PK10］	5.3.3.3-2
2.7.6.14	海外 DDI 試験（ベラパミル）［CL-PK04］	5.3.3.4-1
2.7.6.15	海外 DDI 試験（ミダゾラム）［CL-PK05］	5.3.3.4-2
2.7.6.16	海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］	5.3.3.4-3
2.7.6.17	DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］	5.3.3.4-4
2.7.6.18	海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］	5.3.3.4-5
2.7.6.19	海外 DDI 試験（MMF）［CL-PK01］	5.3.3.4-6
2.7.6.20	海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK02］	5.3.3.4-7
2.7.6.21	海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK16］	5.3.3.4-8
2.7.6.22	海外 TQT 試験［CL-QT01］	5.3.4.1-1
2.7.6.23	後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	5.3.5.1-1
2.7.6.24	第 3 相試験［CL-RAJ3］	5.3.5.1-2
2.7.6.25	第 3 相試験［CL-RAJ4］	5.3.5.1-3
2.7.6.26	海外後期第 2 相試験［CL-RA21］	5.3.5.1-4
2.7.6.27	海外後期第 2 相試験［CL-RA22］	5.3.5.1-5
2.7.6.28	継続投与試験［CL-RAJ2］	5.3.5.2-1 5.3.5.2-1.1
2.7.6.29	海外継続投与試験［CL-RA25］	5.3.5.2-2
2.7.6.30	海外乾癬前期第 2 相試験［CL-PS01］	5.3.5.4-1
2.7.6.31	海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］	5.3.5.4-2

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
6-MP	6-メルカプトプリン
λ_z	消失速度定数
AcMPAG	ミコフェノール酸のアシルグルクロン酸抱合体
ACR	米国リウマチ学会
ACR20%	米国リウマチ学会の 20%改善基準
ACR50%	米国リウマチ学会の 50%改善基準
ACR70%	米国リウマチ学会の 70%改善基準
Ae	尿中排泄量
Ae%	尿中排泄率
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	濃度－時間曲線下面積
AUC_{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_{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
BMI	体格指数
BSA	体表面積
C_{12h}	投与後 12 時間後の濃度
C_{avg}	平均濃度
CCP	シトルリン化ペプチド
CD	Cluster of differentiation
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
CL/F_{ss}	定常状態における経口クリアランス
CL_R	腎クリアランス
CL_{tot}	全身クリアランス
C_{max}	最高濃度
$C_{max, ss}$	定常状態における最高濃度
CRP	C 反応性蛋白
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
C_{trough}	トラフ濃度
CYP	チトクロム P450
DAS28-CRP	28 可動関節数及び CRP に基づく疾患活動性スコア
DAS28-ESR	28 可動関節数及び ESR に基づく疾患活動性スコア
DDI	薬物相互作用
ddQTcF	QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬
eGFR	推定糸球体濾過量
ESR	赤血球沈降速度
EULAR	欧州リウマチ学会
FACIT-Fatigue	慢性疾患治療の機能評価 疲労スケール
FAS	最大の解析対象集団
f_u	血漿蛋白非結合型分率
GMR	幾何平均比

略語及び用語	定義
HAQ-DI	健康評価質問票を用いた機能障害指数
HDL	高密度リポ蛋白
IL	インターロイキン
JAK	ヤヌスキナーゼ
JCOG	日本臨床腫瘍研究グループ
LDL	低密度リポ蛋白
LEP	直線外挿による欠測値の補完法
LOCF	最終観測値による欠測値の補完法
M1	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化及びアダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体，AS2645866，H1，R11
M2	ペフィシチニブ代謝物：アダマンタン環 5 位水酸基の硫酸抱合体，AS2628528，H2，R13
M4	ペフィシチニブ代謝物：ピロロ［2,3-*b*］ピリジン環 7 位のメチル化体，AS2604202，H4，R6
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MMF	ミコフェノール酸モフェチル
MMP-3	マトリックスメタロプロテアーゼ 3
MPA	ミコフェノール酸
MPAG	ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合体
MPR	未変化体に対する代謝物の比率
MRT	平均滞留時間
mTSS	修正トータルシャープスコア
MTX	メトトレキサート
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PASI	Psoriasis area and severity index
PDAS	薬力学解析対象集団
PGA	医師による疾患活動性の全般的評価
PKAS	薬物動態解析対象集団
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
PPS-ACR	第 3 相試験［CL-RAJ4］で ACR を評価する PPS
PPS-mTSS	第 3 相試験［CL-RAJ4］で mTSS を評価する PPS
PTR	ピークトラフ比
QTcB	Bazett 法の補正式を用いて算出した QT 間隔
QTcF	Fridericia 法の補正式を用いて算出した QT 間隔
RA	関節リウマチ
Rac (AUC)	AUC の蓄積比
Rac (C_{max})	C_{max} の蓄積比
rBA	相対バイオアベイラビリティ
SAF	安全性解析対象集団
SDAI	簡易疾患活動性指標
SF-36v2®	医学的転帰検査－36 項目の簡略型健康状態調査
SGA	患者による疾患活動性の全般的評価
SGAP	患者による疾患性疼痛の全般的評価
SJC	腫脹関節数
STAT	シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	消失半減期

略語及び用語	定義
TJC	圧痛関節数
t_{max}	最高濃度到達時間
$t_{max, ss}$	定常状態における最高濃度到達時間
TNF	腫瘍壊死因子
TQT	Thorough QT/QTc
UC	潰瘍性大腸炎
ULN	基準値上限
VAS	ビジュアルアナログスケール
VEGF	血管内皮細胞増殖因子
V_z/F	見かけの分布容積
WPAI-RA	仕事の生産性及び活動障害に関する質問票－関節リウマチ

2.7.6.1　食事の影響試験［CL-PK12］：添付資料番号 5.3.1.1-1

2.7.6.1.1　試験方法

試験の標題：ASP015K 薬物動態試験　－ASP015K の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討－
治験実施施設：1 施設（日本）
公表文献：なし
試験期間
　試験開始日（最初の同意日）：2015 年 11 月 26 日
　試験終了日（最終の評価日）：2016 年 2 月 3 日
開発のフェーズ：第 1 相

目的

非高齢健康成人男性を対象に，ASP015K 錠 150 mg（[redacted]製剤）を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。併せて，安全性について検討する。

試験方法

非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー単回投与試験とした。選択／除外基準にて適格となった被験者 18 例を空腹時投与先行群又は食後投与先行群へ各 9 例割り当てた。第 1 期及び第 2 期に ASP015K 錠 150 mg を空腹時又は食後に単回経口投与した。

被験者数（計画時）

18 例（空腹時投与先行群 9 例，食後投与先行群 9 例）

被験者数設定の根拠

ASP015K 錠 150 mg の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討に十分と考えられる被験者数として，総被験者数を 18 例に設定した。統計的な検出力をもとにした例数設計は実施していない。

対象被験者・選択基準・除外基準

非高齢健康成人男性を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性
- 年齢（同意取得時）：20 歳以上 45 歳未満
- 体重（スクリーニング検査時）：50.0 kg 以上 80.0 kg 未満
- BMI（スクリーニング検査時）：17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満
- スクリーニング検査及び第 1 期入院から第 1 期治験薬投与直前までに得られた診察（自覚症状・他覚所見）並びに全ての検査結果から，治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

被験薬：ASP015K 錠 150 mg（[redacted]製剤）

治験薬の用法・用量

空腹時又は食後に ASP015K 錠 150 mg を水 200 mL とともに単回経口投与した。空腹時投与の場合には，投与前日の 22:00 以降絶食とし，朝食の摂取なしに治験薬を投与した。食後投与の場合には，投与前日の 22:00 以降，朝食を摂るまでは絶食とし，朝食の摂取を 20 分以内で終了し，摂食後 10 分以内に治験薬を投与した。第 1 例目の投与時刻の目安を 9:00 とし，2 例目以降，順次投与した。治験薬投与時及び朝食時を除いて治験薬投与前後 1 時間は絶水とした。食後投与の場合，治験薬投与日の朝食は高脂肪食（900 kcal 以上かつ総エネルギーに対する脂肪のエネルギーの占める割合は 35%以上）とし，第 1 期及び第 2 期とも同一の食事内容とした。

投与群	第 1 期	第 2 期
空腹時投与先行群（9 例）	ASP015K 錠　空腹時投与	ASP015K 錠　食後投与
食後投与先行群（9 例）	ASP015K 錠　食後投与	ASP015K 錠　空腹時投与

試験期間

試験期間はスクリーニング検査，第 1 期・第 2 期の各 5 日間及び事後検査により構成され，第 1 期退院翌日から第 2 期入院前日まで，2 日以上の帰宅期間を設けた。各期の入院日を Day -1 とし，その翌日（Day 1）に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. 薬物動態

- 血漿中未変化体濃度
- 薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，CL/F，C_{max}，λ_z，MRT_{inf}，$t_{1/2}$，t_{max}，V_z/F）

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（臥位血圧，臥位脈拍数，腋窩体温），12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定は，有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0 JCOG）に準じて行った。これに規定されていない項目は，以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬投与例で薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について，投与群（空腹時投与先行群，食後投与先行群）ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中未変化体の薬物動態パラメータを算出した。薬物動態パラメータのうち AUC_{last} 及び C_{max} を主要評価項目とし，対数変換した AUC_{last} 及び C_{max} について投与，投与群及び投与期を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析により，空腹時投与に対する食後投与の幾何平均比（GMR）並びに 90%信頼区間（CI）を算出し，薬物動態に及ぼす食事の影響の程度を検討した。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.1.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

18 例の健康成人が空腹時投与先行群又は食後投与先行群に 9 例ずつランダム化された。このうち 17 例は本試験を完了したが，空腹時投与先行群の 1 例は第 1 期退院後の帰宅期間（Day 6）に有害事象（血栓性脳梗塞）のため中止された。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

空腹時投与先行群又は食後投与先行群の人口統計学的特性を表 2.7.6.1-1 に示した。治験薬が投与された 18 例は全て日本人男性であり，両群の人口統計学的特性に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.1-1 人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量	投与群		合計 (n=18)
		空腹時投与先行群 (n=9)	食後投与先行群 (n=9)	
年齢（歳）	平均値（SD）	30.0 (8.1)	30.4 (7.5)	30.2 (7.6)
	中央値	27.0	30.0	28.5
	範囲	21～43	22～43	21～43
体重（kg）	平均値（SD）	62.57 (5.95)	66.04 (7.99)	64.31 (7.07)
	中央値	63.80	62.20	63.80
	範囲	50.2～70.3	57.9～75.8	50.2～75.8
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	21.41 (1.95)	21.56 (1.73)	21.48 (1.79)
	中央値	21.80	21.40	21.65
	範囲	18.3～24.2	18.8～24.4	18.3～24.4

Source：CL-PK12（5.3.1.1-1）Table 4

2.7.6.1.3 治験薬の曝露

18 例に治験薬が投与された。このうち空腹時投与先行群の 1 例は第 1 期の Day 1 に空腹時投与されたが，第 1 期退院後の帰宅期間に有害事象により中止されたため食後投与は行われなかった。

2.7.6.1.4 薬物動態

1. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

空腹時投与及び食後投与の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に示した。

表 2.7.6.1-2　血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	空腹時投与 (n=18)	食後投与 (n=17)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1665 (518.3)	2227 (440.5)
	中央値	1655	2250
	範囲	997.6～2852	1358～2746
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1645 (506.5)	2217 (441.9)
	中央値	1653	2243
	範囲	981.4～2724	1346～2729
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	447.6 (138.7)	698.5 (213.2)
	中央値	385.7	671.0
	範囲	243.6～752.8	414.8～1186
λ_z (1/h)	平均値（SD）	0.09365 (0.05290)	0.1107 (0.05430)
	中央値	0.08635	0.1241
	範囲	0.01502～0.1886	0.02236～0.1733
MRT_{inf} (h)	平均値（SD）	6.535 (3.009)	5.380 (0.8087)
	中央値	5.755	5.353
	範囲	3.725～15.26	4.152～7.000
t_{max} (h)	中央値	1.500	2.000
	範囲	1.000～3.000	1.000～3.000
$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	12.01 (11.29)	9.314 (7.801)
	中央値	8.049	5.585
	範囲	3.675～46.14	4.000～31.00

Source：CL-PK12（5.3.1.1-1）Table 5

2. 空腹時投与及び食後投与の薬物動態の比較

空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.1-3 に示した。AUC_{last} 及び C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.368（1.227, 1.525）及び 1.564（1.388, 1.762）であった。空腹時投与に比べ食後投与で AUC_{last} 及び C_{max} がそれぞれ 36.8%及び 56.4%増加した。

表 2.7.6.1-3　空腹時投与及び食後投与の薬物動態の比較（PKAS）

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

Source：CL-PK12（5.3.1.1-1）Table 6

2.7.6.1.5　安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.1-4 に示した。有害事象は，空腹時投与（18 例）で 2 例（11.1%）及び食後投与（17 例）で 2 例（11.8%）に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，空腹時投与で 1 例（5.6%）及び食後投与で 2 例（11.8%）に認められた。死亡は

なく，重篤な有害事象は空腹時投与の 1 例（5.6%）に認められた血栓性脳梗塞であった。試験中止に至った有害事象は重篤な有害事象と同一の事象であった。

表 2.7.6.1-4　有害事象の発現状況（SAF）

	空腹時投与 (n=18)	食後投与 (n=17)
有害事象	2 (11.1)	2 (11.8)
副作用 [a]	1 (5.6)	2 (11.8)
死亡	0	0
重篤な有害事象	1 (5.6)	0
重篤な副作用 [a]	0	0
試験中止に至った有害事象	1 (5.6)	0
試験中止に至った副作用 [a]	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK12（5.3.1.1-1）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.1-5 に示した。空腹時投与で頭痛及び血栓性脳梗塞が各 1 例に認められ，食後投与で頭痛が 2 例に認められた。頭痛は 3 例いずれも試験期間中に回復したが，血栓性脳梗塞は試験中止時点で未回復であった。

有害事象の程度は，血栓性脳梗塞（空腹時投与）及び頭痛（食後投与）の各 1 件が中等度であった。これら以外はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.1-5　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 18.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	空腹時投与 (n=18)	食後投与 (n=17)
全体	2 (11.1)	2 (11.8)
神経系障害	**2 (11.1)**	**2 (11.8)**
頭痛	1 (5.6)	2 (11.8)
血栓性脳梗塞	1 (5.6)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-PK12（5.3.1.1-1）Table 10

副作用の一覧を表 2.7.6.1-6 に示した。頭痛が空腹時投与で 1 例, 食後投与で 2 例に認められた。

表 2.7.6.1-6　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 18.1 **器官別大分類（SOC）** 　基本語（PT）	空腹時投与 (n=18)	食後投与 (n=17)
全体	1 (5.6)	2 (11.8)
神経系障害	1 (5.6)	2 (11.8)
頭痛	1 (5.6)	2 (11.8)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK12（5.3.1.1-1）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡はなかった。重篤な有害事象は空腹時投与の 1 例（5.6%）に認められた血栓性脳梗塞であった（表 2.7.6.1-7）。当該被験者は第 1 期に ASP015K 150 mg 1 錠が空腹時投与された。第 1 期退院後の帰宅期間（Day 6）に血栓性脳梗塞が発現し，治験が中止された。入院加療により Day 19 に軽快した。治験担当医師は治験薬との関連性を関連なしと判定した。

本事象の叙述を CL-PK12 総括報告書（5.3.1.1-1）の Attachment 1 に示した。

表 2.7.6.1-7　重篤な有害事象一覧（SAF）

投与群	被験者番号	年齢 性別	有害事象 [a]	発現日 [b] 回復日 [b]	程度 （NCI-CTCAE）	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
空腹時投与先行群	V00107	34 男性	血栓性脳梗塞	Day 6 Day 19	Grade 2	中止	軽快	関連なし

a：MedDRA version 18.1 基本語（PT）
b：治験薬投与開始日を Day 1 とした
Source：CL-PK12（5.3.1.1-1）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1

4. 投与中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は，上記の重篤な有害事象（血栓性脳梗塞）と同一であった。

5. 臨床検査値

臨床検査値の各項目で臨床的に重要な変動はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインで臨床的に重要な変動はなかった。心電図で異常所見はみられなかった。

2.7.6.1.6　結論

非高齢健康成人男性を対象とした非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー単回投与試験の結果，空腹時投与に比べ食後投与で AUC_{last} 及び C_{max} がそれぞれ 36.8%及び 56.4%増加した。また，本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.2　生物学的同等性試験［CL-PK27］：添付資料番号 5.3.1.2-1

2.7.6.2.1　試験方法

試験の標題：ASP015K 薬物動態試験　－ASP015K[redacted]錠と通常錠の生物学的同等性の検証－
治験実施施設：1 施設（日本）
公表文献：なし
試験期間
　試験開始日（最初の同意日）：2015 年 6 月 21 日
　試験終了日（最終の評価日）：2015 年 7 月 15 日
開発のフェーズ：第 1 相

目的

非高齢健康成人男性を対象に，ASP015K[redacted]錠（[redacted]製剤）150 mg 1 錠又は ASP015K 通常錠（第 3 相試験用製剤）150 mg 1 錠を空腹時に単回経口投与したときの生物学的同等性を検証する。併せて，安全性について検討する。

試験方法

非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー単回投与試験とした。選択／除外基準にて適格となった被験者 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]製剤又は第 3 相試験用製剤（150 mg 1 錠）をそれぞれ空腹時に単回経口投与した。

被験者数（計画時）

40 例（[redacted]製剤先行群 20 例，第 3 相試験用製剤先行群 20 例）

被験者数設定の根拠

以下の仮定のもと，検出力 80%を保持して AUC_t 及び C_{max} の幾何平均比（GMR）の 90%信頼区間（CI）が 0.8～1.25 の範囲内に入るために必要な総被験者数は 36 例と算出された。中止例の生じる可能性を考慮し，1 群あたり 20 例，総被験者数を 40 例と設定した。

- AUC_t 及び C_{max} の個体内変動：29.2%（海外 rBA 試験［CL-PK09］から推定された AUC_{last} 及び C_{max} の個体内変動［それぞれ 25.3%及び 33.7%］の幾何平均）
- 第 3 相試験用製剤に対する[redacted]製剤の AUC_t 及び C_{max} の真の GMR：1.05

対象被験者・選択基準・除外基準

非高齢健康成人男性を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性
- 年齢（同意取得時）：20 歳以上 45 歳未満

- 体重（スクリーニング検査時）：50.0 kg 以上 80.0 kg 未満
- BMI（スクリーニング検査時）：17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満
- スクリーニング検査及び第 1 期入院から第 1 期治験薬投与直前までに得られた診察（自覚症状・他覚所見）並びに全ての検査結果から，治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

被験薬：[redacted]製剤 150 mg

対照薬：第 3 相試験用製剤 150 mg

治験薬の用法・用量

[redacted]製剤 150 mg 1 錠又は第 3 相試験用製剤 150 mg 1 錠を水 200 mL とともに単回経口投与した。第 1 例目の投与時刻の目安を 9:00 とし，2 例目以降，順次投与した。また，投与前日は 22:00 以降絶食とし，治験薬投与時を除いて治験薬投与前後 1 時間は絶水とした。

投与群	第 1 期	第 2 期
[redacted]製剤先行群（20 例）	[redacted]製剤	第 3 相試験用製剤
第 3 相試験用製剤先行群（20 例）	第 3 相試験用製剤	[redacted]製剤

試験期間

試験期間はスクリーニング検査，第 1 期・第 2 期の各 5 日間及び事後検査により構成され，第 1 期退院翌日から第 2 期入院前日まで，2 日以上の帰宅期間を設けた。各期の入院日を Day -1 とし，その翌日（Day 1）に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. 薬物動態

- 血漿中未変化体濃度
- 薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，AUC_t，CL/F，C_{max}，λ_z，MRT_{inf}，$t_{1/2}$，t_{max}，V_z/F）

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（臥位血圧，臥位脈拍数，腋窩体温），12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定は，有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0 JCOG）に準じて行った。これに規定されていない項目は，以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬投与例で，かつ薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取された被験者を対象とした。
- 生物学的同等性評価対象集団（BEAS）：PKAS に含まれる被験者のうち，2 時期とも治験実施計画書の規定どおりに薬物濃度測定用採血及び濃度測定が実施された被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について，投与群（[redacted]製剤先行群，第 3 相試験用製剤先行群）ごとに要約した。

3. 薬物動態

BEAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中未変化体の薬物動態パラメータを算出した。対数変換した AUC_t 及び C_{max} について投与，投与群及び投与期を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析により，第 3 相試験用製剤に対する[redacted]製剤の GMR 及びその 90% CI を算出した。AUC_t 及び C_{max} の GMR の 90% CI が 0.8～1.25 の範囲であれば，[redacted]製剤と第 3 相試験用製剤は生物学的に同等と判定することとした。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.2.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

40 例の健康成人が[redacted]製剤先行群又は第 3 相試験用製剤先行群に 20 例ずつランダム化された。このうち 39 例は本試験を完了したが，[redacted]製剤先行群の 1 例は有害事象（上気道感染）のため第 1 期の Day 4 に中止された。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。BEAS については，第 1 期の投与のみで中止された[redacted]製剤先行群の 1 例を除く 39 例とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

[redacted]製剤先行群及び第 3 相試験用製剤先行群の人口統計学的特性を表 2.7.6.2-1 に示した。治験薬が投与された 40 例は全て日本人男性であり，両群の人口統計学的特性に大きな違いはなかった。

表 2.7.6.2-1 人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量	投与群		合計 (n=40)
		[redacted]製剤 先行群 (n=20)	第 3 相試験用製剤 先行群 (n=20)	
年齢（歳）	平均値（SD）	30.5 (8.3)	30.4 (6.8)	30.5 (7.5)
	中央値	29.0	29.0	29.0
	範囲	20～43	21～41	20～43
体重（kg）	平均値（SD）	63.34 (7.47)	64.33 (7.01)	63.83 (7.17)
	中央値	63.70	64.70	64.00
	範囲	51.9～76.1	53.4～77.9	51.9～77.9
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	21.09 (2.50)	21.88 (2.18)	21.48 (2.35)
	中央値	20.40	21.25	21.20
	範囲	17.6～25.7	18.5～25.7	17.6～25.7

Source：CL-PK27（5.3.1.2-1）Table 6

2.7.6.2.3 治験薬の曝露

40 例に治験薬が投与された。このうち[redacted]製剤先行群の 1 例は第 1 期の Day 1 に[redacted]製剤が投与されたが，Day 4 に有害事象により中止されたため第 3 相試験用製剤は投与されなかった。

2.7.6.2.4 薬物動態

1. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

[redacted]製剤投与時及び第 3 相試験用製剤投与時の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.2-2 に示した。両製剤の薬物動態パラメータに大きな違いはなかった。

表 2.7.6.2-2　血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（BEAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	投与薬剤	
		[redacted]製剤 [a] (n=39)	第 3 相試験用製剤 [b] (n=39)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1932 (417.5)	1832 (440.9)
	中央値	2023	1705
	範囲	437.0～2515	609.0～2645
AUC_t (ng•h/mL)	平均値（SD）	1924 (410.3)	1843 (450.6)
	中央値	2015	1706
	範囲	422.5～2516	578.0～2652
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	524.5 (183.8)	466.6 (139.7)
	中央値	507.6	474.2
	範囲	120.2～991.1	144.6～702.8
λ_z (1/h)	平均値（SD）	0.1133 (0.06159)	0.1143 (0.06446)
	中央値	0.1187	0.1266
	範囲	0.01936～0.2219	0.01590～0.2277
MRT_{inf} (h)	平均値（SD）	5.113 (0.9642)	5.772 (2.169)
	中央値	5.017	5.222
	範囲	3.281～7.419	3.432～15.79
t_{max} (h)	中央値	1.500	1.500
	範囲	1.000～3.000	1.000～6.000
$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	9.350 (7.427)	10.58 (9.787)
	中央値	5.842	5.477
	範囲	3.124～35.80	3.044～43.60

a：AUC_{inf}，λ_z，MRT_{inf}及び$t_{1/2}$では n=37
b：AUC_{inf}，λ_z，MRT_{inf}及び$t_{1/2}$では n=38
Source：CL-PK27（5.3.1.2-1）Table 7

2. [redacted]製剤及び第 3 相試験用製剤投与時の薬物動態の比較

第 3 相試験用製剤投与時に対する[redacted]製剤投与時の血漿中未変化体のC_{max}及びAUC_tの GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.2-3 に示した。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。GMR の 90% CI はC_{max}及びAUC_tのいずれも 0.8～1.25 の範囲にあり，[redacted]製剤及び第 3 相試験用製剤は生物学的に同等であることが示された。

表 2.7.6.2-3 [redacted]製剤及び第 3 相試験用製剤投与時の薬物動態の比較（BEAS）

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

Source：CL-PK27（5.3.1.2-1）Table 8

2.7.6.2.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.2-4 に示した。有害事象は安全性解析対象例 40 例のうち 3 例（7.5%）に発現し，[redacted]製剤投与（40 例）で 2 例（5.0%），第 3 相試験用製剤投与（39 例）で 1 例（2.6%）に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は 2 例（5.0%）に発現し，[redacted]製剤投与で 1 例（2.5%），第 3 相試験用製剤投与で 1 例（2.6%）に認められた。死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。試験中止に至った有害事象は[redacted]製剤投与の 1 例（2.5%）にみられた（上気道感染）。

表 2.7.6.2-4 有害事象の発現状況（SAF）

	投与薬剤		合計 (n=40)
	[redacted]製剤 (n=40)	第 3 相試験用製剤 (n=39)	
有害事象	2 (5.0)	1 (2.6)	3 (7.5)
副作用 [a]	1 (2.5)	1 (2.6)	2 (5.0)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0
試験中止に至った有害事象	1 (2.5)	0	1 (2.5)
試験中止に至った副作用 [a]	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK27（5.3.1.2-1）Table 11

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.2-5 に示した。[redacted]製剤投与で下痢及び上気道感染が各 1 例に認められ，第 3 相試験用製剤投与で頭痛が 1 例に認められた。下痢及び頭痛は試験期間中に回復したが，上気道感染は試験中止時点で未回復であった。有害事象の程度は，中等度が 1 件（上気道感染）であり，それ以外はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.2-5　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 17.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	投与薬剤		合計 (n=40)
	[redacted]製剤 (n=40)	第 3 相試験用製剤 (n=39)	
全体	2 (5.0)	1 (2.6)	3 (7.5)
胃腸障害	**1 (2.5)**	**0**	**1 (2.5)**
下痢	1 (2.5)	0	1 (2.5)
感染症および寄生虫症	**1 (2.5)**	**0**	**1 (2.5)**
上気道感染	1 (2.5)	0	1 (2.5)
神経系障害	**0**	**1 (2.6)**	**1 (2.5)**
頭痛	0	1 (2.6)	1 (2.5)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK27（5.3.1.2-1）Table 12

副作用の一覧を表 2.7.6.2-6 に示した。[redacted]製剤投与後に下痢が 1 例で認められ，第 3 相試験用製剤投与後に頭痛が 1 例で認められた。

表 2.7.6.2-6　副作用一覧（SAF）

MedDRA version17.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	投与薬剤		合計 (n=40)
	[redacted]製剤 (n=40)	第 3 相試験用製剤 (n=39)	
全体	1 (2.5)	1 (2.6)	2 (5.0)
胃腸障害	**1 (2.5)**	**0**	**1 (2.5)**
下痢	1 (2.5)	0	1 (2.5)
神経系障害	**0**	**1 (2.6)**	**1 (2.5)**
頭痛	0	1 (2.6)	1 (2.5)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK27（5.3.1.2-1）Table 13

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は，[redacted]製剤先行群の 1 例に認められた上気道感染であった。当該被験者は Day 1 に[redacted]製剤 150 mg 1 錠が投与され，Day 3 に上気道感染が発現した。Day 4 に治験が中止された。治験担当医師は治験薬との関連性を関連なしと判定した。

5. 臨床検査値

臨床検査値の各項目の平均値で臨床的に重要な変動はなかった。なお，クレアチンキナーゼの平均値に減少がみられ，[redacted]製剤投与例の平均値は 101.6 U/L（Day −1）及び 63.9 U/L（Day 4）であり，第 3 相試験用製剤投与例では 105.6 U/L（Day −1）及び 64.8 U/L（Day 4）であった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの平均値で臨床的に重要な変動はなかった。心電図で臨床的に重要な異常はみられなかった。

2.7.6.2.6 結論

非高齢健康成人男性を対象とした非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー単回投与試験の結果，本剤の[redacted]製剤及び第 3 相試験用製剤は生物学的に同等であることが示された。また，本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.3　海外 rBA 試験［CL-PK18］：添付資料番号 5.3.1.2-2

2.7.6.3.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1, Single-Dose, Open-Label, 3-Period, Randomized Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability Across Three Strengths of a New ASP015K Tablet Formulation in Healthy Volunteers

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2011 年 9 月 16 日

試験終了日（最終の評価日）：2011 年 10 月 3 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

ASP015K 錠の後期第 2 相試験用製剤の 3 規格（5，10 及び 30 mg 錠）について，相対バイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルを検討する。

【副次目的】

ASP015K 錠の後期第 2 相試験用製剤の 3 規格を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

健康成人を対象とした非盲検無作為化 3×3 クロスオーバー単回投与試験とした。選択／除外基準にて適格となった被験者 30 例を 6 つの投与群に 5 例ずつ割り当てた。第 1 期，第 2 期及び第 3 期に ASP015K 錠 5 mg, ASP015K 錠 10 mg 及び ASP015K 錠 30 mg のいずれかを空腹時に単回経口投与した。

被験者数（計画時）

30 例

被験者数設定の根拠

ASP015K で実施済の薬物相互作用試験の結果，ASP015K 未変化体の AUC_{tau} の被験者間変動係数は 21.5%であった。本試験の変動係数を 21.5%，幾何平均比（GMR）を 1 と仮定し，3 規格の GMR が 0.8 から 1.25 の範囲にあれば生物学的に同等と判定する場合，検出力 85%以上で両側 5%の有意差を検出するために必要な被験者数は 24 例と算出された。被験者の中止率を 20%と想定し，被験者数を 30 例とした。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 55 歳未満
- 体重（スクリーニング検査時）：45 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下
- 治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

被験薬：ASP015K 錠 5 mg，ASP015K 錠 10 mg，ASP015K 錠 30 mg（後期第 2 相試験用製剤）

治験薬の用法・用量

Day 1（第 1 期），Day 6（第 2 期）及び Day 11（第 3 期）の朝に，下表に規定した用法・用量で水 240 mL とともに治験薬を空腹時単回投与した。治験薬は 2 分以内に服用した。治験薬投与時を除き，治験薬投与前後 1 時間は絶水とした。

投与群	第 1 期（Day 1～Day 5）	第 2 期（Day 6～Day 10）	第 3 期（Day 11～Day 15）
1	ASP015K 錠 5 mg × 6 錠	ASP015K 錠 10 mg × 3 錠	ASP015K 錠 30 mg × 1 錠
2	ASP015K 錠 5 mg × 6 錠	ASP015K 錠 30 mg × 1 錠	ASP015K 錠 10 mg × 3 錠
3	ASP015K 錠 10 mg × 3 錠	ASP015K 錠 5 mg × 6 錠	ASP015K 錠 30 mg × 1 錠
4	ASP015K 錠 10 mg × 3 錠	ASP015K 錠 30 mg × 1 錠	ASP015K 錠 5 mg × 6 錠
5	ASP015K 錠 30 mg × 1 錠	ASP015K 錠 5 mg × 6 錠	ASP015K 錠 10 mg × 3 錠
6	ASP015K 錠 30 mg × 1 錠	ASP015K 錠 10 mg × 3 錠	ASP015K 錠 5 mg × 6 錠

試験期間

試験期間はスクリーニング（Day -21～Day -2），第 1 期・第 2 期・第 3 期の各 5 日間により構成された。入院期間は Day -1～Day 15 の 16 日間とし，Day 1，Day 6 及び Day 11 に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. 薬物動態

- ASP015K 未変化体の薬物動態パラメータ：
  AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F，CL/F，AUC 外挿%，製剤間比（AUC_{inf}，AUC_{last}）
- ASP015K 代謝物（M1，M2，M4）の薬物動態パラメータ：
  AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，AUC 外挿%

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（坐位血圧，脈拍数，呼吸数，口腔体温），12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.02 の基準を用いて判定した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を少なくとも 1 回受け，治験薬投与後の評価データが得られた被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，薬物動態解析担当者が薬物動態パラメータを算出可能と判断する薬物動態データが得られた被験者の集団とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について投与群ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中未変化体の薬物動態パラメータを算出した。ASP015K 錠の 3 規格（5，10 及び 30 mg 錠）の相対バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性を検討するため, 対数変換した AUC_{inf}, AUC_{last} 及び C_{max} について製剤，投与群及び投与期を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより，3 種類（ASP015K 錠 30 mg 1 錠投与に対する ASP015K 錠 5 mg 6 錠投与，ASP015K 錠 30 mg 1 錠投与に対する ASP015K 錠 10 mg 3 錠投与，ASP015K 錠 10 mg 3 錠投与に対する ASP015K 錠 5 mg 6 錠投与）の GMR 及びその 90% CI を算出した。AUC_{inf} が適切に算出できない場合，AUC_{last} 及び C_{max} を用いた。AUC 及び C_{max} の GMR の 90% CI が 0.8～1.25 の範囲であれば生物学的に同等と判定することとした。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.3.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

30 例の健康成人が 5 例ずつ 6 群にランダム化された。30 例全例に治験薬が投与され，29 例が本試験を完了した。1 例は同意撤回のため Day 7 に中止された。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.3-1 に示した。性別では男性が 26 例（86.7%），人種では白人が 24 例（80.0%），民族ではヒスパニック系又はラテン系が 20 例（66.7%）と多かった。年齢の平均値は 38.7 歳であり，BMI の平均値は 26.51 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.3-1 人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	全体 (n=30)
性別 [a]	男性	26 (86.7)
	女性	4 (13.3)
人種 [a]	白人	24 (80.0)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (16.7)
	その他	1 (3.3)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	20 (66.7)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	10 (33.3)
年齢（歳）	平均値（SD）	38.7 (8.23)
	中央値	39.5
	範囲	24～54
体重（kg）	平均値（SD）	77.18 (11.992)
	中央値	76.60
	範囲	56.5～102.7
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	26.51 (2.999)
	中央値	26.80
	範囲	19.5～31.7

a：例数（割合%）
Source：CL-PK18（5.3.1.2-2）Table 5

2.7.6.3.3 治験薬の曝露

各群 5 例の計 30 例に治験薬が投与された。このうち投与群 2 の 1 例は第 1 期の Day 1 に ASP015K 5 mg 錠 6 錠が投与されたが，同意撤回のため Day 7 に中止され，その後の 2 回の投与は行われなかった。

2.7.6.3.4 薬物動態

1. 血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

ASP015K の血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.3-2 に示した。

表 2.7.6.3-2 血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータの平均値（SD）（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 5 mg 錠 6 錠 (n=30)	ASP015K 10 mg 錠 3 錠 (n=29)	ASP015K 30 mg 錠 1 錠 (n=29)
未変化体	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	327.91 (75.290)	325.18 (66.070)	319.92 (73.012)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	335.74 (77.526) [a]	332.55 (66.631) [a]	325.52 (71.855)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	86.152 (23.9417)	84.107 (18.7874)	83.609 (18.5849)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	1.000 (0.50～2.00)	1.000 (1.00～2.00)	1.000 (0.25～2.00)
代謝物 M1	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	77.97 (43.366)	78.77 (42.622)	76.63 (43.244)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	82.57 (43.063)	82.49 (43.144)	80.54 (43.909)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	11.208 (7.6800)	10.891 (6.6479)	11.083 (6.9629)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.000 (1.50～4.00)	2.000 (1.58～6.00)	3.000 (1.53～4.00)
代謝物 M2	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	681.93 (212.619)	666.22 (182.968)	659.06 (201.086)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	701.71 (209.228) [a]	675.11 (182.654)	669.53 (181.960) [b]
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	168.085 (58.2659)	156.269 (42.3338)	160.793 (47.8210)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	1.500 (1.00～2.00)	1.500 (1.00～3.00)	1.500 (0.50～2.00)
代謝物 M4	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	73.69 (27.425)	73.95 (29.088)	74.50 (30.852)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	78.06 (27.347)	78.92 (28.822) [a]	78.74 (30.674)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	8.625 (4.4659)	8.439 (4.1944)	8.599 (4.4251)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.000 (2.00～6.03)	3.000 (1.58～6.00)	3.000 (1.50～6.02)

a：n=28，b：n=27
Source：CL-PK18（5.3.1.2-2）Table 6，Table 12.4.2.1，Table 12.4.2.2，Table 12.4.2.3，Table 12.4.2.4

2. 各製剤（ASP015K 錠 5 mg，10 mg，30 mg）の相対バイオアベイラビリティ

各製剤（ASP015K 錠 5 mg，10 mg，30 mg）の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.3-3 に示した。AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR の 90% CI は，いずれの製剤の比較でも 0.8～1.25 の範囲にあり，各製剤（ASP015K 錠 5 mg，10 mg，30 mg）は生物学的に同等であることが示された。

表 2.7.6.3-3　各製剤（ASP015K 錠 5 mg，10 mg，30 mg）の薬物動態の比較（PKAS）

ASP015K 未変化体の薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ASP015K 錠 5 mg 6 錠／ASP015K 錠 30 mg 1 錠	1.0038 (0.9472, 1.0638)
	ASP015K 錠 10 mg 3 錠／ASP015K 錠 30 mg 1 錠	1.0204 (0.9633, 1.0809)
	ASP015K 錠 5 mg 6 錠／ASP015K 錠 10 mg 3 錠	0.9837 (0.9275, 1.0433)
AUC_{last} (ng•h/mL)	ASP015K 錠 5 mg 6 錠／ASP015K 錠 30 mg 1 錠	1.0166 (0.9603, 1.0763)
	ASP015K 錠 10 mg 3 錠／ASP015K 錠 30 mg 1 錠	1.0205 (0.9637, 1.0806)
	ASP015K 錠 5 mg 6 錠／ASP015K 錠 10 mg 3 錠	0.9963 (0.9410, 1.0547)
C_{max} (ng/mL)	ASP015K 錠 5 mg 6 錠／ASP015K 錠 30 mg 1 錠	1.0061 (0.9179, 1.1027)
	ASP015K 錠 10 mg 3 錠／ASP015K 錠 30 mg 1 錠	0.9996 (0.9117, 1.0961)
	ASP015K 錠 5 mg 6 錠／ASP015K 錠 10 mg 3 錠	1.0065 (0.9182, 1.1032)

Source：CL-PK18（5.3.1.2-2）Table 7

2.7.6.3.5　安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.3-4 に示した。有害事象は，ASP015K 5 mg 錠 6 錠投与時で 3 例（10.0%）に 3 件，ASP015K 10 mg 錠 3 錠投与時で 7 例（24.1%）に 7 件，ASP015K 30 mg 錠 1 錠投与時で 4 例（13.8%）に 6 件認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，ASP015K 5 mg 錠 6 錠投与時で 1 例（3.3%）に 1 件，ASP015K 10 mg 錠 3 錠投与時で 3 例（10.3%）に 3 件認められた。試験期間中に死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。なお，試験終了後（Day 18）に重篤な有害事象（精神障害）が発現したが，治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.6.3-4　有害事象の発現状況（SAF）

	ASP015K 5 mg 錠 6 錠 (n=30)	ASP015K 10 mg 錠 3 錠 (n=29)	ASP015K 30 mg 錠 1 錠 (n=29)
有害事象	3 (10.0)	7 (24.1)	4 (13.8)
副作用 [a]	1 (3.3)	3 (10.3)	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK18（5.3.1.2-2）Table 8

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.3-5 に示した。頭痛は ASP015K 10 mg 錠 3 錠投与時で 2 例（6.9%）に認められたが，それ以外は各投与時で 1 例のみ認められた。擦過傷の 1 件を除き，いずれも試験期間中に回復した。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.3-5　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ASP015K 5 mg 錠 6 錠 (n=30)	ASP015K 10 mg 錠 3 錠 (n=29)	ASP015K 30 mg 錠 1 錠 (n=29)
全体	3 (10.0)	7 (24.1)	4 (13.8)
耳および迷路障害	0	0	1 (3.4)
耳垢栓塞	0	0	1 (3.4)
胃腸障害	1 (3.3)	1 (3.4)	0
上腹部痛	1 (3.3)	0	0
下痢	0	1 (3.4)	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (3.4)	1 (3.4)
血管穿刺部位血腫	0	0	1 (3.4)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (3.4)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (3.3)	2 (6.9)	4 (13.8)
節足動物咬傷	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.4)
擦過傷	0	0	1 (3.4)
処置によるめまい	0	0	1 (3.4)
皮膚裂傷	0	1 (3.4)	1 (3.4)
神経系障害	1 (3.3)	2 (6.9)	0
頭痛	1 (3.3)	2 (6.9)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.4)	0
接触性皮膚炎	0	1 (3.4)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-PK18（5.3.1.2-2）Table 12.6.1.2

副作用の一覧を表 2.7.6.3-6 に示した。頭痛が ASP015K 5 mg 錠 6 錠投与時で 1 例, ASP015K 10 mg 錠 3 錠投与時で 2 例に認められ，下痢が ASP015K 10 mg 錠 3 錠投与時で 1 例に認められた。

表 2.7.6.3-6　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ASP015K 5 mg 錠 6 錠 (n=30)	ASP015K 10 mg 錠 3 錠 (n=29)	ASP015K 30 mg 錠 1 錠 (n=29)
全体	1 (3.3)	3 (10.3)	0
胃腸障害	0	1 (3.4)	0
下痢	0	1 (3.4)	0
神経系障害	1 (3.3)	2 (6.9)	0
頭痛	1 (3.3)	2 (6.9)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-PK18（5.3.1.2-2）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡はなかった。試験期間中に重篤な有害事象の発現はなかったが，本試験を完了した 1 例で試験終了後（Day 18）に重篤な有害事象として精神障害が発現した。治験薬との関連性は否定された。約 10 年前に統合失調症及び双極性障害の既往を有する被験者であった。

本事象の叙述を CL-PK18 総括報告書（5.3.1.2-2）の Attachment 1 に示した。

表 2.7.6.3-7　重篤な有害事象一覧（SAF）

被験者 番号	年齢 性別	人種 民族	有害事象 [a]	発現日 [b] 回復日 [b]	程度	治験薬の 処置	転帰	治験薬との 関連性
22371006	26 男性	白人 ヒスパニック	精神障害	Day 18 未回復	判定なし	該当なし	未回復	関連なし

a：MedDRA version 11.1 基本語（PT）
b：治験薬投与開始日を Day 1 とした
Source：CL-PK18（5.3.1.2-2）Attachment 1

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の平均値について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査に関連する有害事象はなかった。また，中等度又は高度の肝機能異常値は認められなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの平均値で臨床的に重要な変動はなく，バイタルサインに関連する有害事象はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常は認められず，心電図に関連する有害事象はなかった。

2.7.6.3.6　結論

健康成人を対象とした非盲検無作為化 3×3 クロスオーバー単回投与試験の結果，後期第 2 相試験用製剤の 3 規格は生物学的に同等であることが示された。また，後期第 2 相試験用製剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.4　海外 rBA 試験［CL-PK19］：添付資料番号 5.3.1.2-3

2.7.6.4.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1, Single-Dose, Open-Label, Three-Period, Randomized Crossover Study to Compare the Relative Bioavailability Between Two Tablet Formulations of ASP015K and to Assess the Food Effect on a New Formulation in Healthy Volunteers

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2011 年 9 月 27 日

試験終了日（最終の評価日）：2011 年 10 月 23 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

ASP015K 錠の後期第 2 相試験用製剤について，前期第 2 相試験用製剤に対する単回経口投与後の相対バイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルを検討し，併せて，食事の影響も検討する。

【副次目的】

ASP015K 錠の後期第 2 相試験用製剤及び前期第 2 相試験用製剤を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

健康成人を対象とした非盲検無作為化 3×3 クロスオーバー単回投与試験とした。選択／除外基準にて適格となった被験者 24 例を 6 つの投与群に 4 例ずつ割り当てた。第 1 期，第 2 期及び第 3 期に ASP015K 錠 25 mg（前期第 2 相試験用製剤）の単回食後投与，ASP015K 錠 30 mg（後期第 2 相試験用製剤）の単回空腹時投与又は単回食後投与を行った。

被験者数（計画）

24 例（各群 4 例）

被験者数設定の根拠

過去に実施された同様の薬物動態試験の被験者数を参考に設定した。統計的な検出力をもとにした例数設計は実施していない。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性

- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 55 歳未満
- 体重（スクリーニング検査時）：45 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下
- 治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

被験薬：ASP015K 錠 30 mg（後期第 2 相試験用製剤）
ASP015K 錠 25 mg（前期第 2 相試験用製剤）

治験薬の用法・用量

Day 1（第 1 期），Day 8（第 2 期）及び Day 15（第 3 期）の朝に，下表に規定された用法・用量で水 240 mL とともに治験薬を単回投与した。治験薬は 2 分以内に服用した。治験薬投与後 4 時間は絶食とし，治験薬投与時を除き，治験薬投与前後 1 時間は絶水とした。
空腹時投与の場合は投与前日の夕食後から絶食とし，食後投与の場合は，中脂肪食（総カロリーを約 500～600 kcal とし，脂肪がその 25%～35%を占める）の朝食開始後 30 分以内に治験薬を投与した。

投与群	第 1 期（Day 1～Day 7）	第 2 期（Day 8～Day 14）	第 3 期（Day 15～Day 18）
1	ASP015K 錠 25 mg × 6 錠 食後投与（中脂肪食）	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 空腹時投与	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 食後投与（中脂肪食）
2	ASP015K 錠 25 mg × 6 錠 食後投与（中脂肪食）	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 食後投与（中脂肪食）	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 空腹時投与
3	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 空腹時投与	ASP015K 錠 25 mg × 6 錠 食後投与（中脂肪食）	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 食後投与（中脂肪食）
4	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 空腹時投与	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 食後投与（中脂肪食）	ASP015K 錠 25 mg × 6 錠 食後投与（中脂肪食）
5	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 食後投与（中脂肪食）	ASP015K 錠 25 mg × 6 錠 食後投与（中脂肪食）	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 空腹時投与
6	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 食後投与（中脂肪食）	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 空腹時投与	ASP015K 錠 25 mg × 6 錠 食後投与（中脂肪食）

試験期間

試験期間はスクリーニング（Day -21～Day -3）及び第 1 期（7 日間）・第 2 期（7 日間）・第 3 期（4 日間）により構成された。入院期間は Day -2～Day 18 の 20 日間とし，Day 1，Day 8 及び Day 15 に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. 薬物動態

- ASP015K 未変化体の薬物動態パラメータ：
  AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F，CL/F，AUC 外挿%，製剤間比（AUC_{inf}及び AUC_{last}）
- ASP015K 代謝物（M1，M2，M4）の薬物動態パラメータ：
  AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，AUC 外挿%

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（坐位血圧，脈拍数，呼吸数，口腔体温），12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.02 の基準を用いて判定した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を少なくとも 1 回受け，治験薬投与後の評価データが得られた被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，薬物動態解析担当者が薬物動態パラメータを算出可能と判断する薬物動態データが得られた被験者の集団とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について投与群ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中未変化体の薬物動態パラメータを算出した。ASP015K 錠 30 mg と ASP015K 錠 25 mg の相対バイオアベイラビリティを検討するため，対数変換した AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} について製剤，投与群及び投与期を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより，ASP015K 錠 25 mg 6 錠投与に対する ASP015K 錠 30 mg 5 錠投与の GMR 及びその 90% CI を算出した。また，食事の影響を検討するため，上記と同じモデルにより，空腹時投与に対する食後投与の GMR 及びその 90% CI を算出した。相対バイオアベイラビリティ及び食事の影響のいずれも，AUC_{inf} が適切に算出できない場合，AUC_{last} 及び C_{max} を用いた。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.4.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

24 例の健康成人が 4 例ずつ 6 群にランダム化された。24 例全例に治験薬が投与され，本試験を完了した。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

被験者全体（24 例）の人口統計学的特性を表 2.7.6.4-1 に示した。性別では男性が 19 例（79.2%），人種では白人が 20 例（83.3%），民族ではヒスパニック系又はラテン系でない被験者が 21 例（87.5%）と多かった。年齢の平均値は 37.1 歳であり，BMI の平均値は 25.63 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.4-1 人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	全体 (n=24)
性別 [a]	男性	19 (79.2)
	女性	5 (20.8)
人種 [a]	白人	20 (83.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (8.3)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	1 (4.2)
	その他	1 (4.2)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	3 (12.5)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	21 (87.5)
年齢（歳）	平均値（SD）	37.1 (11.61)
	中央値	36.5
	範囲	18～55
体重（kg）	平均値（SD）	78.83 (13.924)
	中央値	81.35
	範囲	49.3～104.5
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	25.63 (3.491)
	中央値	25.75
	範囲	19.4～31.6

a：例数（割合%）
Source：CL-PK19（5.3.1.2-3）Table 5

2.7.6.4.3 治験薬の曝露

24 例全例に治験実施計画書の規定どおり ASP015K が投与された。

2.7.6.4.4 薬物動態

1. 血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

ASP015K の血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-2 に示した。

表 2.7.6.4-2　血漿中未変化体及び代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 25 mg 錠 6 錠 食後投与 (n=24)	ASP015K 30 mg 錠 5 錠 空腹時投与 (n=24)	ASP015K 30 mg 錠 5 錠 食後投与 (n=24)
未変化体	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1668 (323.3)	1336 (389.5)	1638 (316.1)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1680 (326.2)	1352 (384.3)	1649 (318.9)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	411 (126.0)	331 (99.5)	434 (134.5)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	2.000 (1.00～4.00)	1.500 (0.50～2.00)	2.000 (1.00～6.00)
代謝物 M1	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	395 (263.0)	316 (145.2)	368 (206.5)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	401 (265.0)	322 (143.1)	375 (208.8)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	52.9 (35.67)	42.2 (28.71)	48.6 (30.36)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.500 (2.00～6.00)	3.000 (1.00～4.00)	3.000 (1.50～6.00)
代謝物 M2	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	3493 (955.9)	2612 (834.9)	3415 (962.2)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	3515 (958.6)	2640 (811.5)	3434 (967.7)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	821 (287.0)	607 (228.4)	846 (276.7)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	2.000 (1.00～6.00)	1.750 (1.50～3.00)	2.000 (1.00～6.00)
代謝物 M4	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	410 (137.7)	322 (99.6)	400 (117.4)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	417 (139.1)	339 (88.6) [a]	407 (118.6)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	42.2 (17.79)	31.7 (11.60)	40.7 (17.26)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	4.000 (1.50～8.08)	3.500 (2.00～6.00)	3.500 (1.50～6.00)

a：n=23
Source：CL-PK19（5.3.1.2-3）Table 7，Table 12.4.2.1，Table 12.4.2.2，Table 12.4.2.3，Table 12.4.2.4

2. ASP015K 錠 25 mg と ASP015K 錠 30 mg の相対バイオアベイラビリティ

ASP015K 錠 25 mg に対する ASP015K 錠 30 mg の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.4-3 に示した。AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 0.9786（0.9489, 1.0093）及び 1.0509（0.9639, 1.1458）であった。GMR の 90% CI は AUC_{inf} 及び C_{max} のいずれも 0.8～1.25 の範囲にあった。

表 2.7.6.4-3　ASP015K 錠 25 mg と ASP015K 錠 30 mg の薬物動態の比較（PKAS）

ASP015K 未変化体の薬物動態パラメータ	比較 [a]	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ASP015K 錠 30 mg 5 錠／ ASP015K 錠 25 mg 6 錠	0.9786 (0.9489, 1.0093)
AUC_{last} (ng•h/mL)	ASP015K 錠 30 mg 5 錠／ ASP015K 錠 25 mg 6 錠	0.9794 (0.9498, 1.0100)
C_{max} (ng/mL)	ASP015K 錠 30 mg 5 錠／ ASP015K 錠 25 mg 6 錠	1.0509 (0.9639, 1.1458)

a：ASP015K 錠 30 mg 5 錠，ASP015K 錠 25 mg 6 錠ともに食後投与
Source：CL-PK19（5.3.1.2-3）Table 12.4.3

3. 食事の影響

空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の AUC_{inf}, AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.4-4 に示した。AUC_{last} 及び C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.2705（1.1209, 1.4400）及び 1.3403（1.1240, 1.5982）であった。空腹時投与に比べ食後投与で AUC_{last} 及び C_{max} がそれぞれ 27%及び 34%増加した。t_{max} の中央値は，空腹時投与で 1.5 h，食後投与で 2.0 h であり，空腹時投与に比べ食後投与で 0.5 時間遅延した。

表 2.7.6.4-4　空腹時投与及び食後投与の薬物動態の比較（PKAS）

ASP015K 未変化体の薬物動態パラメータ	比較 [a]	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	食後投与／空腹時投与	1.2564 (1.1186, 1.4111)
AUC_{last} (ng•h/mL)	食後投与／空腹時投与	1.2705 (1.1209, 1.4400)
C_{max} (ng/mL)	食後投与／空腹時投与	1.3403 (1.1240, 1.5982)

a：食後投与，空腹時投与ともに ASP015K 錠 30 mg 5 錠を投与
Source：CL-PK19（5.3.1.2-3）Table 12.4.3

2.7.6.4.5　安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.4-5 に示した。有害事象は，ASP015K 25 mg 錠 6 錠投与（食後）で 8 例（33.3%）に 12 件，ASP015K 30 mg 錠 5 錠投与（空腹時）で 3 例（12.5%）に 5 件，ASP015K 30 mg 錠 5 錠投与（食後）で 6 例（25.0%）に 6 件認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，ASP015K 25 mg 錠 6 錠投与（食後）で 6 例（25.0%）に 6 件，ASP015K 30 mg 錠 5 錠投与（空腹時）で 2 例（8.3%）に 2 件，ASP015K 30 mg 錠 5 錠投与（食後）で 3 例（12.5%）に 3 件認められた。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.4-5　有害事象の発現状況（SAF）

	ASP015K 25 mg 錠 6 錠 食後投与 (n=24)	ASP015K 30 mg 錠 5 錠 空腹時投与 (n=24)	ASP015K 30 mg 錠 5 錠 食後投与 (n=24)
有害事象	8 (33.3)	3 (12.5)	6 (25.0)
副作用 [a]	6 (25.0)	2 (8.3)	3 (12.5)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK19（5.3.1.2-3）Table 10

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.4-6 に示した。いずれかの投与で 2 例以上に認められた有害事象は頭痛及びざ瘡様皮膚炎であった。頭痛は ASP015K 25 mg 錠 6 錠投与（食後）で 3 例（12.5%），ASP015K 30 mg 錠 5 錠投与（空腹時）で 1 例（4.2%）及び ASP015K 30 mg 錠 5 錠投与（食後）で 2 例（8.3%）に認められ，ざ瘡様皮膚炎は ASP015K 25 mg 錠 6 錠投与（食後）で 2 例（8.3%）に認められた。それ以外の有害事象はいずれかの投与で 1 例に認められた。有害事象はいずれも試験期間中に回復した。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.4-6　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ASP015K 25 mg 錠 6 錠 食後投与 (n=24)	ASP015K 30 mg 錠 5 錠 空腹時投与 (n=24)	ASP015K 30 mg 錠 5 錠 食後投与 (n=24)
全体	8 (33.3)	3 (12.5)	6 (25.0)
胃腸障害	**2 (8.3)**	**2 (8.3)**	**1 (4.2)**
腹部膨満	1 (4.2)	0	1 (4.2)
腹痛	0	1 (4.2)	0
便秘	1 (4.2)	0	0
下痢	0	1 (4.2)	0
全身障害および投与局所様態	**0**	**1 (4.2)**	**0**
血管穿刺部位血腫	0	1 (4.2)	0
傷害，中毒および処置合併症	**0**	**1 (4.2)**	**1 (4.2)**
挫傷	0	0	1 (4.2)
爪裂離	0	1 (4.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	**1 (4.2)**	**0**	**1 (4.2)**
背部痛	0	0	1 (4.2)
顎痛	1 (4.2)	0	0
神経系障害	**4 (16.7)**	**1 (4.2)**	**2 (8.3)**
注意力障害	1 (4.2)	0	0
浮動性めまい	1 (4.2)	0	0
頭痛	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	**4 (16.7)**	**0**	**1 (4.2)**
ざ瘡様皮膚炎	2 (8.3)	0	0
薬疹	1 (4.2)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (4.2)	0	1 (4.2)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK19（5.3.1.2-3）Table 12.6.1.2

副作用の一覧を表 2.7.6.4-7 に示した。いずれかの投与で 2 例以上に認められた副作用は頭痛及びざ瘡様皮膚炎であった。頭痛は ASP015K 25 mg 錠 6 錠投与（食後）で 3 例（12.5%），ASP015K 30 mg 錠 5 錠投与（空腹時）で 1 例（4.2%）及び ASP015K 30 mg 錠 5 錠投与（食後）で 2 例（8.3%）に認められ，ざ瘡様皮膚炎は ASP015K 25 mg 錠 6 錠投与（食後）で 2 例（8.3%）に認められた。腹部膨満，下痢及び薬疹はいずれかの投与で 1 例に認められた。

表 2.7.6.4-7　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ASP015K 25 mg 錠 6 錠 食後投与 (n=24)	ASP015K 30 mg 錠 5 錠 空腹時投与 (n=24)	ASP015K 30 mg 錠 5 錠 食後投与 (n=24)
全体	6 (25.0)	2 (8.3)	3 (12.5)
胃腸障害	0	1 (4.2)	1 (4.2)
腹部膨満	0	0	1 (4.2)
下痢	0	1 (4.2)	0
神経系障害	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)
頭痛	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	3 (12.5)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	2 (8.3)	0	0
薬疹	1 (4.2)	0	0

発現例数（割合%）
Source：CL-PK19（5.3.1.2-3）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の平均値について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査に関連する有害事象はなかった。また，中等度又は高度の肝機能異常値は認められなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの平均値で臨床的に重要な変動はなく，バイタルサインに関連する有害事象はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常は認められず，心電図に関連する有害事象はなかった。

2.7.6.4.6　結論

健康成人を対象とした非盲検無作為化 3×3 クロスオーバー単回投与試験の結果，後期第 2 相試験用製剤は前期第 2 相試験用製剤と生物学的に同等と考えられた。また，後期第 2 相試験用製剤は食事により AUC_{last} 及び C_{max} がそれぞれ 27%及び 34%増加し，t_{max} は 0.5 時間遅延した。後期第 2 相試験用製剤及び前期第 2 相試験用製剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.5　海外 rBA 試験［CL-PK09］：添付資料番号 5.3.1.2-4

2.7.6.5.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1, Single-dose, Open-label, 3-period, Randomized Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability between Two ASP015K Tablet Formulations and the Food Effect on a New Tablet Formulation in Healthy Adult Subjects

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2013 年 5 月 30 日

試験終了日（最終の評価日）：2013 年 8 月 21 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

ASP015K 錠の後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）及び[redacted]製剤（150 mg 錠）について，空腹時単回投与における相対バイオアベイラビリティを検討する。

【副次目的】

ASP015K 錠の[redacted]製剤（150 mg 錠）のバイオアベイラビリティへの食事の影響を検討する。また，後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）及び[redacted]製剤（150 mg 錠）を単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

健康成人男女を対象とした非盲検無作為化 3×3 クロスオーバー単回投与試験とした。選択／除外基準にて適格となった被験者 36 例を 3 つの投与群に 12 例ずつ割り当てた。第 1 期，第 2 期及び第 3 期の Day 1 に ASP015K 錠 30 mg（空腹時），ASP015K 錠 150 mg（空腹時）及び ASP015K 錠 150 mg（食後）のいずれかをそれぞれ単回経口投与した。

被験者数（計画）

36 例

被験者数設定の根拠

ASP015K の AUC 及び C_{max} の被験者内変動係数を 26.4%と想定し，空腹時単回投与における 2 製剤のバイオアベイラビリティの幾何平均比（GMR）を検討するために必要な被験者数は 30 例（各グループ 10 例）と算出された。被験者の中止率を 15%と想定し，被験者数を 36 例とした。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 55 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：50 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下

治験薬

ASP015K 錠 150 mg（[redacted]製剤）

ASP015K 錠 30 mg（後期第 2 相試験用製剤）

治験薬の用法・用量

第 1 期，第 2 期及び第 3 期それぞれの Day 1 の朝に，下表に規定した用法・用量で水 240 mL とともに治験薬を単回経口投与した。治験薬投与前後 1 時間は絶水とした。空腹時投与の場合は，治験薬の投与前 10 時間から投与後 4 時間以上を絶食とした。食後投与の場合は，治験薬投与の 10 時間以上前から絶食とし，朝食摂取開始 30 分後に治験薬を投与した。治験薬投与後 4 時間以上を絶食とした。

投与群	第 1 期	第 2 期	第 3 期
グループ 1	ASP015K 錠 150 mg × 1 錠 空腹時投与	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 空腹時投与	ASP015K 錠 150 mg × 1 錠 食後投与
グループ 2	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 空腹時投与	ASP015K 錠 150 mg × 1 錠 食後投与	ASP015K 錠 150 mg × 1 錠 空腹時投与
グループ 3	ASP015K 錠 150 mg × 1 錠 食後投与	ASP015K 錠 150 mg × 1 錠 空腹時投与	ASP015K 錠 30 mg × 5 錠 空腹時投与

試験期間

試験期間はスクリーニング（Day -28～-2），第 1 期・第 2 期・第 3 期の各 4 日間により構成された。入院期間は各期の Day -1～4 とし，各期の Day 1 に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. 薬物動態

主要評価項目：血漿中未変化体の C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}

副次評価項目：血漿中未変化体の t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F，
血漿中代謝物（M1，M2，M4）の C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，12 誘導心電図，身体所見，バイタルサイン（口腔体温，脈拍数，坐位血圧）

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.03 の基準を用いて判定した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，少なくとも 1 つの主要評価項目の薬物動態パラメータ算出に十分な薬物動態データが得られた被験者の集団とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について投与群ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータを算出した。ASP015K 錠の後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）及び[redacted]製剤（150 mg 錠）の空腹時単回投与における相対バイオアベイラビリティを検討するため，対数変換した AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} について投与群，投与条件及び投与期を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルにより，後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）に対する[redacted]製剤（150 mg 錠）の GMR 及びその 90% CI を算出した。[redacted]製剤（150 mg 錠）のバイオアベイラビリティへの食事の影響についても同様の解析を行い，空腹時投与に対する食後投与の GMR 及びその 90% CI を算出した。AUC_{inf}, AUC_{last} 及び C_{max} の GMR の 90% CI が 0.8～1.25 の範囲にあれば生物学的に同等と判定することとした。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.5.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

36 例の健康成人が 12 例ずつ 3 群にランダム化された。36 例全例に治験薬が投与され，34 例が試験を完了した。2 例は中止され，その理由は 1 例（グループ 1）が治験実施計画書違反（コチニン検査陽性）であり，もう 1 例（グループ 2）が同意撤回であった。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1 に示した。3 群の合計について，性別では男性が 31 例（86.1%），人種では黒人又はアフリカ系アメリカ人が 25 例（69.4%），民族ではヒスパニック系及びラテン系でない被験者が 32 例（88.9%）と多かった。年齢の平均値は 33.6 歳であり，BMI の平均値は 25.99 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.5-1 人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	投与群			合計 (n=36)
		グループ 1 (n=12)	グループ 2 (n=12)	グループ 3 (n=12)	
性別 [a]	男性	11 (91.7)	10 (83.3)	10 (83.3)	31 (86.1)
	女性	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	5 (13.9)
人種 [a]	白人	4 (33.3)	4 (33.3)	3 (25.0)	11 (30.6)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	8 (66.7)	8 (66.7)	9 (75.0)	25 (69.4)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	3 (25.0)	1 (8.3)	0	4 (11.1)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	9 (75.0)	11 (91.7)	12 (100.0)	32 (88.9)
年齢（歳）	平均値（SD）	32.9 (11.6)	33.1 (9.3)	34.8 (7.7)	33.6 (9.4)
	中央値	27.5	29.5	34.5	32.5
	範囲	21～55	21～47	19～46	19～55
体重（kg）	平均値（SD）	79.41 (10.75)	82.13 (10.52)	85.82 (13.40)	82.45 (11.61)
	中央値	78.90	77.55	86.45	81.35
	範囲	59.5～97.0	66.8～101.0	58.3～103.2	58.3～103.2
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	25.06 (3.69)	25.76 (2.65)	27.17 (3.28)	25.99 (3.26)
	中央値	25.05	26.45	28.00	26.65
	範囲	19.1～30.3	22.5～29.6	19.3～31.9	19.1～31.9

a：例数（割合%）
Source：CL-PK09（5.3.1.2-4）Table 4

2.7.6.5.3 治験薬の曝露

各群 12 例の計 36 例に治験薬が投与された。このうちグループ 1 の 1 例は第 1 期の Day 1 に ASP015K 錠 150 mg 1 錠が空腹時に投与されたが，治験実施計画書違反（コチニン検査陽性）のた

め Day 4 に中止され，その後の投与は行われなかった。また，グループ 2 の 1 例は第 1 期の Day 1 に ASP015K 錠 30 mg 5 錠が空腹時に投与されたが，同意撤回のため Day 6 に中止され，その後の投与は行われなかった。

2.7.6.5.4 薬物動態

1. 血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ

ASP015K の血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.5-2 に示した。

表 2.7.6.5-2 血漿中未変化体及び代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 空腹時投与 (n=35)	ASP015K 錠 30 mg 5 錠 空腹時投与 (n=35)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 食後投与 (n=34)
未変化体	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1197 (373.7)	1155 (312.1) [b]	1611 (261.6)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1191 (379.4) [a]	1181 (311.1) [b]	1651 (242.3) [c]
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	270.8 (92.34)	246.4 (77.47)	417.3 (114.7)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	2.000 (0.500～3.00)	2.000 (1.00～4.02)	2.000 (1.00～4.00)
代謝物 M1	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	270.1 (145.7)	281.1 (164.7) [b]	360.2 (174.1)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	278.9 (148.7)	288.2 (165.6) [b]	357.0 (170.2) [c]
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	33.82 (21.89)	39.37 (41.28) [b]	47.02 (24.76)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.000 (1.50～6.00)	3.000 (2.00～8.03) [b]	3.000 (2.00～6.00)
代謝物 M2	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	2264 (1047)	2250 (1090) [b]	3100 (1155)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	2305 (1063)	2279 (1088) [b]	3131 (1152)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	477.7 (206.6)	465.5 (222.5)	732.5 (292.7)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	2.000 (0.500～3.00)	2.000 (1.50～4.00)	2.000 (1.50～4.00)
代謝物 M4	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	321.4 (106.5)	311.8 (113.0) [b]	444.2 (114.5)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	332.6 (106.0)	320.9 (113.4) [b]	452.0 (113.0)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	31.90 (15.97)	30.73 (14.58) [b]	47.80 (18.27)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	4.000 (1.00～8.05)	4.000 (1.50～8.12) [b]	3.000 (1.50～8.00)

a：n=32，b：n=34，c：n=33
Source：CL-PK09（5.3.1.2-4）Table 6，Table 12.4.2.1，Table 12.4.2.2，Table 12.4.2.3，Table 12.4.2.4

2. ASP015K 錠 30 mg 及び ASP015K 錠 150 mg の相対バイオアベイラビリティ

空腹時投与における ASP015K 錠 30 mg 及び ASP015K 錠 150 mg の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.5-3 に示した。AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR（90% CI）はそれぞれ 0.9765（0.8579, 1.1115），1.0097（0.8923, 1.1425）及び 1.0785（0.9457, 1.2299）であり，90% CI はいずれも 0.8～1.25 の範囲にあった。

表 2.7.6.5-3　ASP015K 錠 30 mg 及び 150 mg の薬物動態の比較（PKAS）

ASP015K 未変化体の薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠／ASP015K 錠 30 mg 5 錠	0.9765 (0.8579, 1.1115)
AUC_{last} (ng•h/mL)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠／ASP015K 錠 30 mg 5 錠	1.0097 (0.8923, 1.1425)
C_{max} (ng/mL)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠／ASP015K 錠 30 mg 5 錠	1.0785 (0.9457, 1.2299)

Source：CL-PK09（5.3.1.2-4）Table 7

3. 食事の影響の検討

ASP015K 錠 150 mg 投与時の空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.5-4 に示した。AUC_{inf}, AUC_{last} 及び C_{max} の GMR（90% CI）はそれぞれ 1.4634（1.3081, 1.6372），1.4157（1.2722, 1.5753）及び 1.5955（1.3981, 1.8208）であり，空腹時投与に比べ食後投与で AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} がそれぞれ 46%，42%及び 60%増加した。

表 2.7.6.5-4　食事の影響の検討（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	食後投与／空腹時投与	1.4634 (1.3081, 1.6372)
AUC_{last} (ng•h/mL)	食後投与／空腹時投与	1.4157 (1.2722, 1.5753)
C_{max} (ng/mL)	食後投与／空腹時投与	1.5955 (1.3981, 1.8208)

Source：CL-PK09（5.3.1.2-4）Table 8

2.7.6.5.5　安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.5-5 に示した。有害事象は試験全体で 7 例（19.4%）に 18 件発現し，ASP015K 錠 150 mg 1 錠（空腹時）で 3 例（8.6%）に 6 件，ASP015K 錠 30 mg 5 錠（空腹時）で 4 例（11.4%）に 7 件，ASP015K 錠 150 mg 1 錠（食後）で 4 例（11.8%）に 5 件認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は試験全体で 7 例（19.4%）に 17 件発現し，ASP015K 錠 150 mg 1 錠（空腹時）で 3 例（8.6%）に 6 件，ASP015K 錠 30 mg 5 錠（空腹時）で 4 例（11.4%）に 7 件，ASP015K 錠 150 mg 1 錠（食後）で 4 例（11.8%）に 4 件認められた。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.5-5　有害事象の発現状況（SAF）

	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 空腹時 (n=35)	ASP015K 錠 30 mg 5 錠 空腹時 (n=35)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 食後 (n=34)	全体 (n=36)
有害事象	3 (8.6)	4 (11.4)	4 (11.8)	7 (19.4)
副作用 [a]	3 (8.6)	4 (11.4)	4 (11.8)	7 (19.4)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK09（5.3.1.2-4）Table 9，Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.5-6 に示した。試験全体で最も多くみられた有害事象は頭痛（4 例，11.1%）であり，ASP015K 錠 30 mg 5 錠（空腹時）で 2 例（5.7%），ASP015K 錠 150 mg 1 錠（食後）で 3 例（8.8%）に認められた。次いで下痢及び悪心（各 2 例，5.6%）が多くみられ，下痢は ASP015K 錠 150 mg 1 錠（空腹時）及び ASP015K 錠 30 mg 5 錠（空腹時）で各 2 例（5.7%）にみられ，悪心は ASP015K 錠 150 mg 1 錠（空腹時）で 2 例（5.7%）にみられた。このほかの有害事象は試験全体でそれぞれ 1 例に認められた。有害事象の程度は，頭痛の 2 件が中等度であったが，それ以外はいずれも軽度であった。中等度の頭痛の 1 件を除き，いずれも試験期間中に回復した。

表 2.7.6.5-6　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 14.0 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 空腹時 (n=35)	ASP015K 錠 30 mg 5 錠 空腹時 (n=35)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 食後 (n=34)	全体 (n=36)
全体	3 (8.6)	4 (11.4)	4 (11.8)	7 (19.4)
胃腸障害	3 (8.6)	3 (8.6)	0	4 (11.1)
上腹部痛	0	1 (2.9)	0	1 (2.8)
下痢	2 (5.7)	2 (5.7)	0	2 (5.6)
悪心	2 (5.7)	0	0	2 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.9)	0	1 (2.8)
疲労	0	1 (2.9)	0	1 (2.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
足部白癬	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
神経系障害	1 (2.9)	2 (5.7)	4 (11.8)	5 (13.9)
浮動性めまい	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)
頭痛	0	2 (5.7)	3 (8.8)	4 (11.1)
傾眠	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)
口腔咽頭痛	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK09（5.3.1.2-4）Table 10

副作用の一覧を表 2.7.6.5-7 に示した。本試験で認められた有害事象は，ASP015K 錠 150 mg 1 錠（食後）での頭痛の 1 件を除き，いずれも治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された。試験全体で最も多くみられた副作用は頭痛（4 例，11.1%）であり，次いで下痢及び悪心（各 2 例，5.6%）が多くみられた。このほかの副作用は試験全体でそれぞれ 1 例に認められた。

表 2.7.6.5-7　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 14.0 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 空腹時 (n=35)	ASP015K 錠 30 mg 5 錠 空腹時 (n=35)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 食後 (n=34)	全体 (n=36)
全体	3 (8.6)	4 (11.4)	4 (11.8)	7 (19.4)
胃腸障害	3 (8.6)	3 (8.6)	0	4 (11.1)
上腹部痛	0	1 (2.9)	0	1 (2.8)
下痢	2 (5.7)	2 (5.7)	0	2 (5.6)
悪心	2 (5.7)	0	0	2 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (2.9)	0	1 (2.8)
疲労	0	1 (2.9)	0	1 (2.8)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
足部白癬	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
神経系障害	1 (2.9)	2 (5.7)	3 (8.8)	5 (13.9)
浮動性めまい	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)
頭痛	0	2 (5.7)	2 (5.9)	4 (11.1)
傾眠	0	0	1 (2.9)	1 (2.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)
口腔咽頭痛	1 (2.9)	0	0	1 (2.8)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK09（5.3.1.2-4）Table 11

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の平均値について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査に関連する有害事象はなかった。また，中等度又は高度の肝機能異常値は認められなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの平均値で臨床的に重要な変動はなく，バイタルサインに関連する有害事象はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常は認められず，心電図に関連する有害事象はなかった。

2.7.6.5.6 結論

健康成人を対象とした非盲検無作為化 3×3 クロスオーバー単回投与試験の結果，ASP015K 錠の後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）及び[redacted]製剤（150 mg 錠）は空腹時投与下で生物学的に同等であることが示された。[redacted]製剤（150 mg 錠）のバイオアベイラビリティへの食事の影響がみられ，空腹時投与に比べ食後投与で AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} がそれぞれ 46%，42%及び 60%増加した。また，後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）及び[redacted]製剤（150 mg 錠）のいずれも安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.6　海外 rBA 試験［ARA1001］：添付資料番号 5.3.1.2-5

2.7.6.6.1　試験方法

試験の標題：A Single-Dose, Open-Label, Randomized, Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of Two JNJ-54781532 Tablet Formulations Under Fed Conditions in Healthy Adult Subjects

治験実施施設：1 施設（ベルギー）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日：2014 年 4 月 17 日

試験終了日：2014 年 6 月 11 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

JNJ-54781532 錠（以下，ASP015K 錠）の後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）及び[redacted]製剤（150 mg 錠）について，健康被験者に 150 mg を食後単回投与したときの相対バイオアベイラビリティを検討する。

【副次目的】

ASP015K 錠の後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）及び[redacted]製剤（150 mg 錠）について，健康被験者に 150 mg を食後単回投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

健康成人男女を対象とした非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー単回投与試験とした。選択／除外基準にて適格となった被験者 20 例を ASP015K 錠 30 mg 先行投与群又は ASP015K 錠 150 mg 先行投与群に各 10 例ずつ割り当てた。第 1 期及び第 2 期に ASP015K 錠 30 mg 又は ASP015K 錠 150 mg をそれぞれ食後に単回経口投与した。

被験者数（計画）

20 例

被験者数設定の根拠

ASP015K の AUC 及び C_{max} の被験者内変動係数を 30%と想定し，食後単回投与したときの後期第 2 相試験用製剤に対する[redacted]製剤の相対バイオアベイラビリティの検討に必要な投与完了例は 16 例と算出された。被験者の中止率を約 20%と想定し，被験者数を 20 例とした。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（第 1 期の Day -1）：18 歳以上 55 歳以下
- 体重（第 1 期の Day -1）：50 kg 以上
- BMI（第 1 期の Day -1）：18.5 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下

治験薬

被験薬：ASP015K 錠 150 mg（[redacted]製剤）

対照薬：ASP015K 錠 30 mg（後期第 2 相試験用製剤）

治験薬の用法・用量

第 1 期及び第 2 期それぞれの Day 1 の朝に，朝食の摂取開始 30 分後に下表に規定した用法・用量で水 240 mL とともに治験薬を単回経口投与した。治験薬投与の 10 時間以上前から投与 4 時間後までを絶食とした。治験薬投与前後 1 時間は絶水とした。

投与群	第 1 期	第 2 期
ASP015K 錠 150 mg 先行投与群	ASP015K 錠 150 mg 1 錠	ASP015K 錠 30 mg 5 錠
ASP015K 錠 30 mg 先行投与群	ASP015K 錠 30 mg 5 錠	ASP015K 錠 150 mg 1 錠

試験期間

試験期間はスクリーニング（Day -21～-2），第 1 期・第 2 期の各 5 日間により構成された。入院期間は各期の Day -1～4 とし，各期の Day 1 に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. 薬物動態

主要評価項目：血漿中未変化体の AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max}

副次評価項目：血漿中未変化体の t_{max}，t_{last}，$t_{1/2}$，λ_z，λ_z の調整済決定係数（r^2_{adj}），AUC 外挿%（$\%AUC_{inf,\ ex}$）

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，12 誘導心電図，バイタルサイン（臥位血圧，脈拍数，呼吸数，鼓膜温度），身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
軽度（Mild）	被験者が自覚症状として最小限の違和感を感じるが日常活動に影響しない程度
中等度（Moderate）	被験者が明らかな違和感を覚え，日常活動の遂行が影響される程度
高度（Severe）	重大な機能障害や機能損失を伴う高度の不快感を生じ，通常の日常活動の妨げとなる程度

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「可能性小（Possible）」，「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事

象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
関連なし（Not Related）	有害事象が治験薬の使用に関連していない場合
多分なし（Doubtful）	有害事象が発現した可能性について，他の理由がより高い場合（例：併用薬，合併症），あるいは時間的な関係から因果関係がありそうもないことが示唆される場合
可能性小（Possible）	有害事象が治験薬の使用により発現した可能性がある場合，すなわち他の理由（例：併用薬，合併症）が確実ではない場合や時間的な関連性が妥当であるなどから因果関係を除外することができない場合
可能性大（Probable）	有害事象が治験薬の使用により発現した可能性がある場合，すなわち他の理由（例：併用薬，合併症）による可能性がほとんどない有害事象，あるいは時間的な関連性が示唆される有害事象（例：治験薬の投与中止により確認）
ほぼ確実（Very Likely）	潜在的副作用と特定されている有害事象，他の理由（例：併用薬，合併症）により合理的な説明が成り立たない有害事象，あるいは時間的な関連性が高く示唆される有害事象（例：治験薬の再投与により確認）

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化後に治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬投与例で，かつ薬物濃度測定用の血液試料が採取されている被験者の集団とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について投与群ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中未変化体の薬物動態パラメータを算出した。ASP015K 錠の後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）及び[redacted]製剤（150 mg 錠）の食後単回投与における相対バイオアベイラビリティを検討するため，対数変換した AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} について投与条件，投与期及び投与群を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルにより，後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）に対する[redacted]製剤（150 mg 錠）の GMR 及びその 90% CI を算出した。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.6.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

20 例の健康成人が 10 例ずつ 2 群にランダム化された。20 例全例に治験薬が投与され，試験を完了した。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.6-1 に示した。2 群の合計について，性別では男性が 9 例（45.0%），女性が 11 例（55.0%）であった。人種では白人（White）が 17 例（85.0%），民族ではヒスパニック系及びラテン系でない被験者が 19 例（95.0%）と多かった。年齢の平均値は 41.4 歳であり，BMI の平均値は 25.28 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.6-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	投与群		合計 (n=20)
		ASP015K 錠 150 mg 先行投与群 (n=10)	ASP015K 錠 30 mg 先行投与群 (n=10)	
性別 [a]	男性	5 (50.0)	4 (40.0)	9 (45.0)
	女性	5 (50.0)	6 (60.0)	11 (55.0)
人種 [a]	白人（Caucasian）	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (10.0)
	混血（Mixed）	1 (10.0)	0	1 (5.0)
	白人（White）	8 (80.0)	9 (90.0)	17 (85.0)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	1 (10.0)	0	1 (5.0)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	9 (90.0)	10 (100.0)	19 (95.0)
年齢（歳）	平均値（SD）	39.7 (11.05)	43.0 (11.90)	41.4 (11.30)
	中央値	40.0	47.0	42.5
	範囲	23～55	22～54	22～55
体重（kg）	平均値（SD）	72.93 (10.732)	71.08 (9.784)	72.01 (10.040)
	中央値	69.70	74.45	72.10
	範囲	61.7～89.3	53.8～83.3	53.8～89.3
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	25.53 (2.531)	25.03 (2.639)	25.28 (2.530)
	中央値	25.70	25.30	25.60
	範囲	20.9～28.4	19.8～29.4	19.8～29.4

a：例数（割合%）
Source：ARA1001（5.3.1.2-5）Table 2

2.7.6.6.3　治験薬の曝露

治験実施計画書の規定どおり，20 例全例に治験薬が投与された。

2.7.6.6.4　薬物動態

1. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

ASP015K 錠 30 mg 5 錠投与時及び ASP015K 錠 150 mg 1 錠投与時の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.6-2 に示した。

表 2.7.6.6-2　血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 錠 30 mg 5 錠 (n=20) [a]	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 (n=20) [b]
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	2002 (423)	1953 (497)
	中央値	2099	1967
	範囲	1184～2823	1241～2994
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1956 (419)	2007 (443)
	中央値	1971	2114
	範囲	1181～2817	1229～2977
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	555 (145)	553 (152)
	中央値	508	525
	範囲	369～817	273～808
t_{max} (h)	中央値	2.00	2.00
	範囲	1.00～4.00	1.00～4.00

a：AUC_{inf} では n=18，b：AUC_{inf} では n=15
Source：ARA1001（5.3.1.2-5）Attachment TABPK3

2.　ASP015K 錠 30 mg 及び ASP015K 錠 150 mg の相対バイオアベイラビリティ

ASP015K 錠 30 mg 5 錠投与時及び ASP015K 錠 150 mg 1 錠投与時の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.6-3 に示した。AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR（90% CI）はそれぞれ 1.00（0.98, 1.03），0.98（0.95, 1.01）及び 1.01（0.92, 1.12）であった。GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲にあり，ASP015K 錠 30 mg 及び ASP015K 錠 150 mg は生物学的に同等であることが示された。

表 2.7.6.6-3　ASP015K 錠 30 mg 及び 150 mg の薬物動態の比較（PKAS）

血漿中未変化体の薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠／ASP015K 錠 30 mg 5 錠	1.00 (0.98, 1.03)
AUC_{last} (ng•h/mL)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠／ASP015K 錠 30 mg 5 錠	0.98 (0.95, 1.01)
C_{max} (ng/mL)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠／ASP015K 錠 30 mg 5 錠	1.01 (0.92, 1.12)

Source：ARA1001（5.3.1.2-5）Table 4

2.7.6.6.5　安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.6-4 に示した。有害事象は試験全体で 11 例（55.0%）に発現し，ASP015K 錠 30 mg 5 錠（6 例，30.0%）よりも ASP015K 錠 150 mg 1 錠（11 例，55.0%）で多くの有害事象が認められた。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.6-4　有害事象の発現状況（SAF）

	ASP015K 錠 30 mg 5 錠 (n=20)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 (n=20)	全体 (n=20)
有害事象	6 (30.0)	11 (55.0)	11 (55.0)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0

発現例数（割合%）
Source：ARA1001（5.3.1.2-5）Table 5，Listing LSFAE01，Listing LSFAE07

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.6-5 に示した。頭痛は試験全体で 8 例（40.0%）に発現し，ASP015K 錠 30 mg 5 錠で 4 例（20.0%），ASP015K 錠 150 mg 1 錠で 8 例（40.0%）に認められた。このほかの有害事象は試験全体で各 1 例（5.0%）に認められた。有害事象の程度は，ASP015K 錠 30 mg 5 錠ではいずれも軽度であり，ASP015K 錠 150 mg 1 錠ではいずれも軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.6-5　有害事象一覧（SAF）

MedDRA [a] **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ASP015K 錠 30 mg 5 錠 (n=20)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 (n=20)	全体 (n=20)
全体	6 (30.0)	11 (55.0)	11 (55.0)
神経系障害	6 (30.0)	9 (45.0)	9 (45.0)
頭痛	4 (20.0)	8 (40.0)	8 (40.0)
浮動性めまい	1 (5.0)	0	1 (5.0)
不随意性筋収縮	1 (5.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
錯感覚	1 (5.0)	0	1 (5.0)
胃腸障害	0	2 (10.0)	2 (10.0)
上腹部痛	0	1 (5.0)	1 (5.0)
消化不良	0	1 (5.0)	1 (5.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.0)	1 (5.0)	2 (10.0)
筋痙縮	0	1 (5.0)	1 (5.0)
筋肉痛	1 (5.0)	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	0	1 (5.0)
発熱	1 (5.0)	0	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	1 (5.0)	0	1 (5.0)
咽頭炎	1 (5.0)	0	1 (5.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (5.0)	1 (5.0)
湿性咳嗽	0	1 (5.0)	1 (5.0)

発現例数（割合%）
a：MedDRA version が不明のため，日本語読み替えには MedDRA/J version 15.1 を用いた。
Source：ARA1001（5.3.1.2-5）Table 5

副作用の一覧を表 2.7.6.6-6 に示した。頭痛は試験全体で 8 例（40.0%）に発現し，ASP015K 錠 30 mg 5 錠で 3 例（15.0%），ASP015K 錠 150 mg 1 錠で 8 例（40.0%）に認められた。

表 2.7.6.6-6　副作用一覧（SAF）

MedDRA[a] **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ASP015K 錠 30 mg 5 錠 (n=20)	ASP015K 錠 150 mg 1 錠 (n=20)	全体 (n=20)
神経系障害	5 (25.0)	8 (40.0)	9 (45.0)
頭痛	3 (15.0)	8 (40.0)	8 (40.0)
浮動性めまい	1 (5.0)	0	1 (5.0)
錯感覚	1 (5.0)	0	1 (5.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.0)	0	1 (5.0)
発熱	1 (5.0)	0	1 (5.0)
感染症および寄生虫症	1 (5.0)	0	1 (5.0)
咽頭炎	1 (5.0)	0	1 (5.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (5.0)	1 (5.0)
湿性咳嗽	0	1 (5.0)	1 (5.0)

発現例数（割合%）
治験担当医師により治験薬との関連性が「可能性小（Possible）」,「可能性大（Probable）」又は「ほぼ確実（Very Likely）」と判定された有害事象を副作用とした。
a：MedDRA version が不明のため，日本語読み替えには MedDRA/J version 15.1 を用いた。
Source：ARA1001（5.3.1.2-5）Attachment TSFAE03

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目について臨床的に重要な変動（markedly abnormal）はなかった。臨床検査に関連する有害事象はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインについて，2 例で治験薬投与直後に一時的な心拍数の低下がみられ臨床的に重要な変動（markedly abnormal）に該当したが，有害事象と判断されなかった。心電図について，1 例で最終評価時に低電圧 QRS 波（borderline）を伴う洞性徐脈の所見がみられたが，有害事象と判断されなかった。

2.7.6.6.6　結論

健康成人を対象とした非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー単回投与試験の結果，ASP015K 錠の後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）及び[redacted]製剤（150 mg 錠）は食後投与下で生物学的に同等であることが示された。また，後期第 2 相試験用製剤（30 mg 錠）及び[redacted]製剤（150 mg 錠）のいずれも安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.7　海外単回投与試験［CL-HV01］：添付資料番号 5.3.3.1-1

2.7.6.7.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ASP015K Following Single Oral Doses to Healthy Volunteers

治験実施施設：2 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2008 年 7 月 8 日

試験終了日（最終の評価日）：2008 年 11 月 6 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

非高齢健康被験者男女に ASP015K を漸増法で単回経口投与したときの安全性及び忍容性を検討し，最大耐量（MTD）を決定する。また，ASP015K の薬物動態及び薬力学を検討する。

【副次目的】

ASP015K の薬物動態に対する食事の影響を検討する。

試験方法

健康成人男女を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化漸増単回投与試験とし，1 つのコホートでは 2 時期クロスオーバー単回投与にて食事の影響も検討した。各コホートで 8 例の被験者を ASP015K 投与（6 例）又はプラセボ投与（2 例）のいずれかに割り当て，漸増法にて ASP015K 又はプラセボを単回投与した。男性では 3，10，30，60，120，200 及び 300 mg の 7 用量，女性では 30 及び 200 mg の 2 用量を投与するコホートを設定した。

男性の ASP015K 3 mg 投与コホートより開始し，投与量を漸増するコホートに順次移行した。次のコホートへの移行可否については，治験薬投与後早期に投与中断すべき有害事象がみられた場合は移行不可とし，それ以外は各コホートの有害事象の発現割合及び程度と臨床検査の結果をもとに二重盲検下で治験依頼者及び治験責任医師が判断し，忍容性の限界を示す毒性や重要な安全性所見がみられない場合に移行することとした。各コホートで臨床的に重要な同一の有害事象が 2 例以上に発現した場合は次のコホートへ移行しないこととし，臨床的に重要な有害事象は，日常の活動が不可能になるもの又は被験者への危険性が示唆されるものと定義した。次のコホートに移行しない場合，盲検を解除し，治験依頼者及び治験責任医師が安全性データをもとに治験実施計画書の変更や試験の中止を検討することとした。

ASP015K のある投与量で忍容性の限界を示す毒性がみられた場合，その 1 つ前のコホートの投与量を MTD とした。

被験者数（計画）

72 例（男性 56 例，女性 16 例）

被験者数設定の根拠

過去に実施された同様のデザインの薬物動態試験の被験者数を参考に設定した。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性（妊娠可能な女性は除く）
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 55 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：45 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下
- 治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

ASP015K [redacted] 1 mg，10 mg，100 mg

ASP015K [redacted] プラセボ

治験薬の用法・用量

各コホートの Day 1（コホート F では各期の Day 1）の朝に，下表に規定した用法・用量で水 240 mL とともに治験薬を盲検下で単回投与した。治験薬投与後 2 時間は絶水とし，治験薬投与後 4 時間は絶食とした。食後投与（コホート F の第 2 期）の場合，朝食を 30 分かけて摂取後すぐに治験薬を投与した。コホート A からコホート I まで順に投与し，コホート F の第 2 期開始は第 1 期の投与から 1 週間以上のウォッシュアウト後とし，かつコホート G の完了後とした。

コホート	ASP015K 投与量	食事条件	投与例数	
			ASP015K	プラセボ
A	3 mg	空腹時投与	男性 6 例	男性 2 例
B	10 mg	空腹時投与	男性 6 例	男性 2 例
C	30 mg	空腹時投与	男性 6 例	男性 2 例
D	60 mg	空腹時投与	男性 6 例	男性 2 例
E	30 mg	空腹時投与	女性 6 例	女性 2 例
F	120 mg	第 1 期：空腹時投与 第 2 期：食後投与	男性 6 例	男性 2 例
G	200 mg	空腹時投与	男性 6 例	男性 2 例
H	300 mg	空腹時投与	男性 6 例	男性 2 例
I	200 mg	空腹時投与	女性 6 例	女性 2 例

試験期間

スクリーニング期間を Day -14～-2 とし，コホート F 以外では入院期間を Day -1～4 の 5 日間とし，Day 1 に治験薬を単回投与した。コホート F では，第 1 期及び第 2 期の Day 1 に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. 薬物動態

- 血漿中未変化体：AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，λ_z，CL/F，V_z/F
- 尿中未変化体：Ae，Ae%，Ae_{last}，Ae_{last}%，CL_R

2. 薬力学

- 全リンパ球数
- リンパ球サブセット
- STAT5 リン酸化阻害活性

3. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（坐位血圧，脈拍数，呼吸数，口腔体温），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
軽度	日常の活動に支障がないもの
中等度	日常の活動に支障があるもの
高度	日常の活動が不可能になるもの

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化後に治験薬が投与され，治験薬投与後の評価データが得られた被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：主要評価項目の血漿中及び尿中薬物動態パラメータが算出可能な血液及び尿検体数が得られた被験者の集団とした。

- 薬力学解析対象集団（PDAS）：主要評価項目の薬力学パラメータが算出可能な血液検体数が得られた被験者の集団とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について投与群ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中及び尿中未変化体の薬物動態パラメータを算出した。血漿中未変化体の用量比例性は男女全体及び男女それぞれで検討し，男性及び男女全体では対数変換した AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} と投与量との線形回帰分析により傾きの 95% CI を算出し，女性では投与量補正した AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} について 2 用量（30 mg 及び 200 mg）間の GMR 及びその 90% CI を算出した。性差については，体重および投与量で補正した AUC_{inf}, AUC_{last} 及び C_{max} の男女間の GMR 及びその 95% CI を算出した。食事の影響については，コホート F での空腹時及び食後の AUC_{inf} 及び C_{max} について GMR 及びその 90% CI を算出した。

4. 薬力学

PDAS を解析対象集団とし，薬力学パラメータについて要約統計量を算出した。

5. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.7.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

72 例の健康成人（男性 56 例，女性 16 例）が組み入れられた。72 例全例に治験薬が投与され，70 例が試験を完了した。男性 2 例（ASP015K 30 mg 投与及び 120 mg 投与の各 1 例）は同意撤回のため中止された。治験薬が投与された全例を SAF とし，ASP015K が投与された 54 例（男性 42 例，女性 12 例）を PKAS とした。PDAS は 64 例（男性 56 例，女性 8 例）とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

男性の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-1 及び表 2.7.6.7-2 に示し，女性の人口統計学的特性を表 2.7.6.7-3 に示した。男性全体について，人種では白人が多く，民族ではヒスパニック系及びラテン系でない被験者が多かった。男性各群の年齢の平均値は 23.0～38.0 歳の範囲にあり，BMI の平均値は 23.6～28.7 kg/m^2 の範囲にあった。女性全体については，人種では白人が多く，民族ではヒスパニック系又はラテン系の被験者とヒスパニック系及びラテン系でない被験者が同数であった。女性各群の年齢の平均値は 47.5～49.7 歳の範囲にあり , BMI の平均値は 25.17～27.17 kg/m^2 の範囲にあった。

表 2.7.6.7-1　人口統計学的特性：男性（空腹時投与）（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	プラセボ (n=12)	ASP015K					
			3 mg (n=6)	10 mg (n=6)	30 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)	300 mg (n=6)
人種 [a]	白人	10 (83.3)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (83.3)	6 (100)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
	その他	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	1 (8.3)	0	0	0	0	2 (33.3)	0
	ヒスパニック系及びラテン系でない	11 (91.7)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	4 (66.7)	6 (100)
年齢（歳）	平均値（SD）	29.8 (8.01)	37.8 (10.48)	23.0 (4.56)	29.3 (10.73)	30.5 (9.95)	29.3 (14.04)	24.3 (3.88)
	中央値	29.5	39.5	20.5	27.5	29.5	22.5	22.5
	範囲	20～47	25～53	20～31	19～48	21～43	19～53	21～31
体重（kg）	平均値（SD）	89.0 (8.70)	79.2 (11.25)	83.1 (12.40)	79.3 (16.05)	85.8 (12.92)	75.7 (17.07)	79.7 (7.55)
	中央値	89.0	77.4	84.6	78.7	81.4	70.5	78.9
	範囲	69.6～101.3	66.3～96.9	67.0～100.2	56.4～99.7	73.9～104.0	60.2～107.1	71.5～92.2
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	27.8 (2.16)	24.8 (2.68)	26.6 (4.32)	25.5 (4.17)	26.9 (3.86)	23.6 (4.80)	24.2 (2.55)
	中央値	28.23	24.64	28.96	26.74	25.95	21.82	23.14
	範囲	24.2～30.8	20.9～29.3	20.4～30.3	18.6～30.4	22.7～31.6	19.2～30.6	21.6～27.8

a：例数（割合%）
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 3

表 2.7.6.7-2　人口統計学的特性：男性（空腹時投与及び食後投与）（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	プラセボ (n=2)	ASP015K 120 mg (n=6)
人種 [a]	白人	2 (100)	6 (100)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	0	1 (16.7)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	2 (100)	5 (83.3)
年齢（歳）	平均値（SD）	38.0 (21.21)	30.0 (8.10)
	中央値	38.0	29.0
	範囲	23～53	21～40
体重（kg）	平均値（SD）	88.2 (3.25)	88.5 (9.51)
	中央値	88.2	86.6
	範囲	85.9～90.5	77.1～106.0
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	28.7 (0.78)	26.9 (2.78)
	中央値	28.66	26.89
	範囲	28.1～29.2	22.1～30.4

a：例数（割合%）
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 4

表 2.7.6.7-3　人口統計学的特性：女性（空腹時投与）（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	プラセボ (n=4)	ASP015K	
			30 mg (n=6)	200 mg (n=6)
人種 [a]	白人	3 (75.0)	6 (100)	6 (100)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (25.0)	0	0
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	2 (50.0)	0	6 (100)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	2 (50.0)	6 (100)	0
年齢（歳）	平均値（SD）	47.5 (11.09)	49.7 (3.88)	47.8 (3.97)
	中央値	52.5	49.0	47.5
	範囲	31～54	46～55	42～53
体重（kg）	平均値（SD）	64.1 (7.60)	72.0 (9.03)	71.5 (6.09)
	中央値	64.3	71.1	70.5
	範囲	55.2～72.6	61.2～85.6	65.5～79.0
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	25.17 (3.223)	27.17 (3.249)	26.27 (2.108)
	中央値	25.93	27.01	26.47
	範囲	20.9～28.0	23.3～31.5	22.7～28.7

a：例数（割合%）
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 5

2.7.6.7.3　治験薬の曝露

72 例全例に治験薬が投与された。このうち ASP015K 120 mg 投与群の 1 例は空腹時投与が行われたが，同意撤回のために中止され食後投与は行われなかった。なお，ASP015K 30 mg 投与群の 1 例は治験薬の単回投与後に試験中止となった。

2.7.6.7.4　薬物動態

1. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

ASP015K の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-4（男性）及び表 2.7.6.7-5（女性）に示した。空腹時投与の各投与量（男性 3～300 mg，女性 30 及び 200 mg）で ASP015K は速やかに吸収され，t_{max} の中央値は各投与量で 1.0～1.8 h の範囲にあった。$t_{1/2}$ の平均値は各投与量で 2.8～18.5 h の範囲にあり，2 相性で消失した。C_{max} 及び AUC_{inf} は投与量増加に伴って増加した。CL/F の平均値は各投与量で 94～133 L/h の範囲にあった。

表 2.7.6.7-4　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ：男性（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K							
		3 mg (n=6)	10 mg (n=6)	30 mg (n=6)	60 mg (n=6)	120 mg		200 mg (n=6)	300 mg (n=6)
						空腹時 (n=6)	食後 (n=5)		
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	31.1 (7.50)	103.6 (26.52)	321.2 (71.28)	607.6 (145.46)	1043.1 (145.93)	1336.8 (271.59)	1791.3 (366.29)	2391.7 (682.54)
	中央値	32.6	112.7	324.4	609.6	1042.3	1349.4	1685.8	2057.9
	範囲	19.1～40.4	65.6～135.1	224.4～395.5	405.2～810.4	876.6～1219.0	1023.1～1748.7	1465.5～2475.1	1794.5～3517.3
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	29.4 (7.31)	97.3 (27.09)	313.6 (68.74)	603.2 (144.35)	1031.7 (151.85)	1325.9 (260.27)	1783.5 (368.69)	2380.1 (678.27)
	中央値	30.9	108.6	320.9	607.1	1038.0	1338.5	1683.1	2055.5
	範囲	18.0～36.7	55.4～128.0	216.4～393.4	400.6～804.9	849.0～1206.1	1019.9～1715.1	1455.4～2468.3	1778.4～3512.4
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	7.5 (2.25)	25.9 (10.68)	86.0 (19.98)	169.5 (16.69)	231.5 (52.33)	240.2 (63.68)	487.3 (123.62)	558.8 (173.23)
	中央値	7.6	29.7	92.6	165.5	247.0	250.0	491.0	605.5
	範囲	4.4～10.9	8.9～35.4	51.3～105.0	151.0～196.0	161.0～296.0	163.0～306.0	346.0～671.0	322.0～715.0
CL/F (L/h)	平均値（SD）	102.3 (29.92)	103.1 (30.83)	97.6 (23.18)	103.9 (26.67)	117.0 (16.53)	92.7 (18.13)	115.0 (19.87)	133.0 (31.97)
	中央値	92.3	88.7	93.4	99.2	115.2	88.9	118.7	145.8
	範囲	74.3～157.1	74.0～152.5	75.9～133.7	74.0～148.1	98.4～136.9	68.6～117.3	80.8～136.5	85.3～167.2
t_{max} (h)	中央値	1.00	1.00	1.00	1.26	1.50	4.00	1.50	1.75
	範囲	0.50～1.00	0.50～1.00	0.50～2.00	1.00～1.52	1.03～2.00	0.50～6.05	1.02～3.05	1.50～3.05
$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	2.8 (0.51)	4.1 (3.34)	9.03 (10.80)	7.0 (4.54)	10.3 (6.96)	8.9 (5.52)	7.7 (4.61)	7.8 (2.93)
	中央値	2.70	2.85	4.67	5.41	9.13	6.72	5.64	7.54
	範囲	2.19～3.71	2.04～10.83	3.54～30.95	3.74～16.11	3.49～22.73	4.61～17.85	3.94～15.68	4.10～11.61

Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 7，Table 12

表 2.7.6.7-5　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ：女性（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K	
		30 mg (n=6)	200 mg (n=6)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値(SD)	278.4 (45.99)	2258.1 (633.58)
	中央値	299.5	2274.1
	範囲	215.9～316.4	1602.8～3304.7
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値(SD)	269.9 (42.93)	2228.5 (619.49)
	中央値	287.7	2242.2
	範囲	213.6～310.7	1584.4～3266.7
C_{max} (ng/mL)	平均値(SD)	81.4 (23.68)	645.8 (225.91)
	中央値	80.3	631.5
	範囲	49.0～110.0	382.0～1000.0
CL/F (L/h)	平均値(SD)	110.5 (20.09)	94.3 (25.28)
	中央値	100.3	88.3
	範囲	94.8～139.0	60.5～124.8
t_{max} (h)	中央値	1.07	1.50
	範囲	1.05～2.00	1.50～3.00
$t_{1/2}$ (h)	平均値(SD)	16.13 (14.3)	18.46 (15.61)
	中央値	13.6	12.67
	範囲	2.54～36.33	4.79～46.53

Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 8

2. 用量比例性の検討

男女全体及び男女それぞれについて，空腹時投与での血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の用量比例性の解析結果を表 2.7.6.7-6 に示した。男女全体では AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の傾きの 95% CI はいずれも 1 を含む範囲にあり，ASP015K 3～300 mg の単回投与で用量比例性が確認された。男性では AUC_{inf} の増加が用量比をわずかに下回ったが，AUC_{last} 及び C_{max} では用量比例性がみられた。女性では，解析例数は少ないものの AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} のいずれも用量比例性を示唆する結果であった。

表 2.7.6.7-6　未変化体の薬物動態の用量比例性：空腹時投与（PKAS）

性別	薬物動態パラメータ	線形回帰	傾き（95% CI）
男女全体	AUC_{inf} (ng•h/mL)	ASP015K 3～300 mg	0.97 (0.92, 1.01)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	ASP015K 3～300 mg	0.98 (0.93, 1.03)
	C_{max} (ng/mL)	ASP015K 3～300 mg	0.97 (0.91, 1.04)
男性	AUC_{inf} (ng•h/mL)	ASP015K 3～300 mg	0.95 (0.90, 0.99)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	ASP015K 3～300 mg	0.96 (0.91, 1.01)
	C_{max} (ng/mL)	ASP015K 3～300 mg	0.95 (0.88, 1.02)
性別	薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
女性	AUC_{inf} (ng•h/mL)	ASP015K 200 mg／ASP015K 30 mg	1.1923 (0.9367, 1.5177)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	ASP015K 200 mg／ASP015K 30 mg	1.2135 (0.9585, 1.5363)
	C_{max} (ng/mL)	ASP015K 200 mg／ASP015K 30 mg	1.1741 (0.8293, 1.6623)

Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 9，Table 10

3. 性差の検討

ASP015K 30 mg 及び 200 mg 投与での男女別の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR（95% CI）及び P 値を表 2.7.6.7-7 に示した。AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} のいずれも性差は認められなかった。

表 2.7.6.7-7　未変化体の薬物動態の性差：空腹時投与（PKAS）

投与量	薬物動態パラメータ	比較	GMR（95% CI）
ASP015K 30 mg	AUC_{inf} (ng•h/mL)	女性／男性	0.8036 (0.5744, 1.1242)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	女性／男性	0.7985 (0.5762, 1.1066)
	C_{max} (ng/mL)	女性／男性	0.8593 (0.5718, 1.2913)
ASP015K 200 mg	AUC_{inf} (ng•h/mL)	女性／男性	1.1906 (0.8595, 1.6492)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	女性／男性	1.1815 (0.8522, 1.6379)
	C_{max} (ng/mL)	女性／男性	1.2413 (0.8755, 1.7599)
全体	AUC_{inf} (ng•h/mL)	女性／男性	0.9781 (0.7808, 1.2253)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	女性／男性	0.9713 (0.7776, 1.2133)
	C_{max} (ng/mL)	女性／男性	1.0327 (0.8028, 1.3285)

Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 11

4. 食事の影響の検討

ASP015K 120 mg 投与での空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.7-8 に示した。AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR の 90% CI は，それぞれ 1.2715（1.0216, 1.5826）及び 1.0534（1.0132, 1.0952）であった。空腹時投与に比べ食後投与で AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 27%及び 5%増加した。なお，t_{max} の中央値は空腹時投与の 1.5 h から食後投与の 4.0 h に遅延した。

表 2.7.6.7-8　ASP015K 120 mg 投与時の未変化体の薬物動態への食事の影響：男性（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	食後／空腹時	1.2715 (1.0216, 1.5826)
AUC_{last} (ng•h/mL)	食後／空腹時	1.2775 (1.0250, 1.5921)
C_{max} (ng/mL)	食後／空腹時	1.0534 (1.0132, 1.0952)

Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 13

5. 尿中未変化体の薬物動態パラメータ

尿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-9 に示した。男女の各投与量での尿中未変化体の Ae_{last}%は 8.72%～14.67%の範囲にあり，各投与量の約 9%～15%が未変化体として尿中に排泄された。

表 2.7.6.7-9　尿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

性別	ASP015K 投与量	n	薬物動態パラメータ：平均値（SD）		
			Ae_{last} (mg)	Ae_{last}%	CL_R (L/hr)
男性	3 mg	6	0.40 (0.078)	13.18 (2.607)	13.69 (1.542)
	10 mg	6	1.12 (0.539)	11.22 (5.390)	11.93 (4.835)
	30 mg	6	3.90 (0.702)	12.99 (2.339)	12.66 (1.901)
	60 mg	6	6.45 (1.931)	10.76 (3.219)	10.98 (2.969)
	120 mg 空腹時	6	14.05 (1.391)	11.71 (1.159)	13.80 (1.952)
	120 mg 食後	5	17.60 (3.156)	14.67 (2.630)	13.51 (2.829)
	200 mg	6	22.13 (7.283)	11.07 (3.642)	12.47 (3.313)
	300 mg	6	28.43 (8.410)	9.48 (2.804)	11.97 (1.456)
女性	30 mg	6	2.73 (0.445)	9.10 (1.485)	10.20 (1.334)
	200 mg	6	17.43 (9.258)	8.72 (4.629)	7.81 (2.923)

Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 14

2.7.6.7.5　薬力学

1. STAT5 リン酸化阻害活性

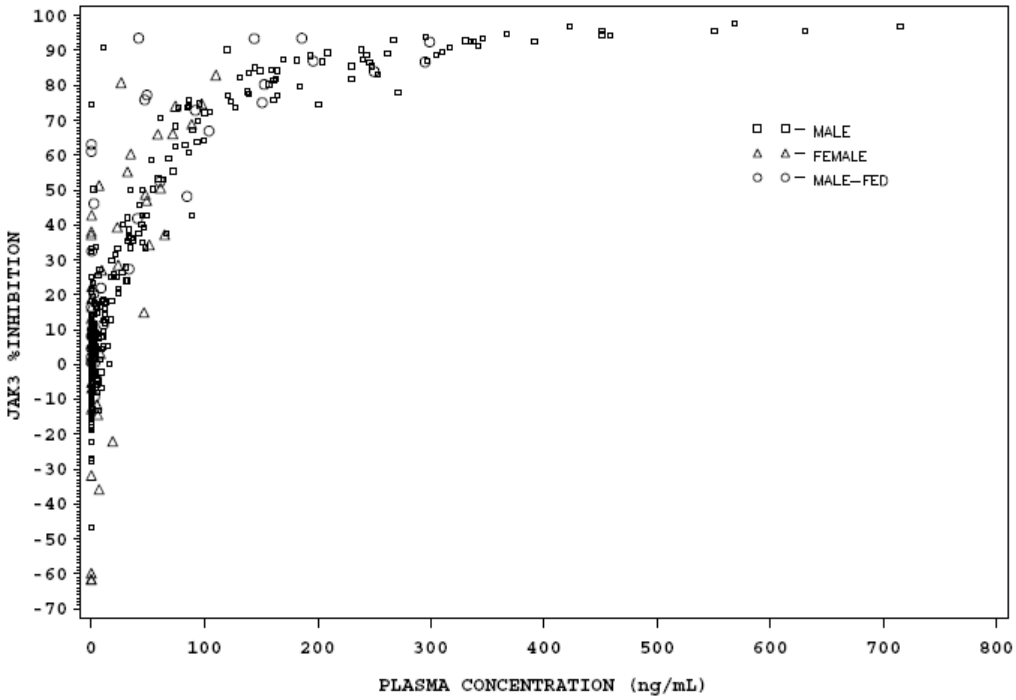
ASP015K 単回投与による STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）を表 2.7.6.7-10 に示した。STAT5 リン酸化阻害最大活性は ASP015K 投与量に伴って増加し，60 mg（83.73%）及びそれ以上の投与量では大きな増加はなかった。阻害活性が最大値に到達する時間の中央値はほぼ 1～2 h であり，ASP015K の C_{max} に到達する時間（t_{max}）と一致していた。STAT5 リン酸化阻害活性は血漿中未変化体濃度と相関していると考えられた（図 2.7.6.7-1）。

表 2.7.6.7-10　STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）（PDAS）

性別	ASP015K 投与量	n	STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）	最大値到達時間（h）
			平均値（SD）	中央値（範囲）
男性	3 mg	6	6.00 (3.894)	4.00 (1.00, 8.03)
	10 mg	6	34.16 (10.496)	1.00 (1.00, 48.05)
	30 mg	6	69.13 (16.610)	1.00 (1.00, 8.00)
	60 mg	6	83.73 (4.486)	1.01 (1.00, 2.02)
	120 mg 空腹時	6	85.09 (5.953)	1.08 (1.03, 2.00)
	120 mg 食後	5	86.59 (7.695)	4.00 (2.00, 8.00)
	200 mg	6	92.42 (7.217)	2.00 (1.02, 4.00)
	300 mg	6	93.38 (3.909)	2.01 (1.05, 4.05)
女性[a]	30 mg	6	67.07 (16.973)	1.07 (1.05, 4.03)

a：女性の 200 mg 投与については，薬力学用の検体搬送時の安定性に問題があり算出不能であった。
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 16

図 2.7.6.7-1　STAT5 リン酸化阻害活性と血漿中未変化体濃度の散布図（PDAS）



JAK3 %inhibition：STAT5 リン酸化阻害活性（%）
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Figure 7

2. 全リンパ球数

全リンパ球数のベースラインからの変化量の平均値は，ASP015K 投与量や測定日の間で大きな違いはなかった。

3. リンパ球サブセット

リンパ球サブセット（分画%）のベースラインからの変化量の平均値は，ASP015K 投与量や測定日の間で大きな違いはなかった。

2.7.6.7.6　安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.7-11（男性）及び表 2.7.6.7-12（女性）に示した。有害事象は，プラセボ（空腹時）で男性 14 例中 2 例（14.3%）及び女性 4 例中 0 例にみられ，ASP015K（空腹時）では男女の各用量で 0～4 例（66.7%）にみられた。食後投与（男性のみ）ではプラセボ及び ASP015K 120 mg のいずれも有害事象はみられなかった。男女で大きな違いはなく，ASP015K の各用量間でも大きな違いはなかった。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。ASP015K を 3～300 mg の用量で空腹時及び食後に単回投与したとき，安全性に関して忍容性の限界を示す結果は得られず，最大耐量（MTD）は明確にできなかった。

表 2.7.6.7-11　有害事象の発現状況：男性（SAF）

	プラセボ空腹時 (n=14)	ASP015K 3 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 10 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 30 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 60 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 120 mg 空腹時 (n=6)	プラセボ食後 (n=2)	ASP015K 120 mg 食後 (n=5)	ASP015K 200 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 300 mg 空腹時 (n=6)
有害事象	2 (14.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)
副作用 [a]	2 (14.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 21，Table 12.6.1.2，Table 12.6.1.3，Table 12.6.1.4

表 2.7.6.7-12　有害事象の発現状況：女性（SAF）

	プラセボ空腹時 (n=4)	ASP015K 30 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 200 mg 空腹時 (n=6)
有害事象	0	2 (33.3)	4 (66.7)
副作用 [a]	0	1 (16.7)	4 (66.7)
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 22，Table 12.6.1.2，Table 12.6.1.3，Table 12.6.1.4

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.7-13（男性）及び表 2.7.6.7-14（女性）に示した。男性のいずれかの投与群（空腹時）で 2 例以上に認められた有害事象は徐脈，鼓腸及び頭痛の各 2 例（33.3%）であり，徐脈は ASP015K 3 mg で 2 例（33.3%）にみられ，鼓腸は ASP015K 60 mg で 2 例（33.3%）及び ASP015K 120 mg で 1 例（16.7%）にみられた。頭痛は ASP015K 60 mg で 2 例（33.3%），プラセボで 1 例（7.1%），ASP015K の 3 mg，10 mg，120 mg 及び 300 mg で各 1 例（16.7%）にみられた。女性のいずれかの投与群（空腹時）で 2 例以上に認められた有害事象は ASP015K 200 mg の緊張性頭痛（3 例，50.0%）であった。有害事象の程度は 3 例が中等度であり，プラセボ（空腹時）の発熱，ASP015K 60 mg の鼓腸及び ASP015K 300 mg の頭痛の各 1 例であった。それ以外はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.7-13　有害事象一覧：男性（SAF）

MedDRA version 11.0 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ空腹時 (n=14)	ASP015K 3 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 10 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 30 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 60 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 120 mg 空腹時 (n=6)	プラセボ食後 (n=2)	ASP015K 120 mg 食後 (n=5)	ASP015K 200 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 300 mg 空腹時 (n=6)
全体	2 (14.3)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)
心臓障害	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0
耳痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
下痢	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (7.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (7.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
血中アミラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (7.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)
頭痛	1 (7.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
振戦	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
紅斑	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（割合%）
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 12.6.1.1

表 2.7.6.7-14　有害事象一覧：女性（SAF）

MedDRA version 11.0 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ 空腹時 (n=4)	ASP015K 30 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 200 mg 空腹時 (n=6)
全体	0	2 (33.3)	4 (66.7)
胃腸障害	0	2 (33.3)	1 (16.7)
便秘	0	1 (16.7)	0
下痢	0	1 (16.7)	0
悪心	0	0	1 (16.7)
嘔吐	0	0	1 (16.7)
神経系障害	0	0	4 (66.7)
頭痛	0	0	1 (16.7)
緊張性頭痛	0	0	3 (50.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7)	0
咽喉頭疼痛	0	1 (16.7)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 12.6.1.1

副作用の一覧を表 2.7.6.7-15（男性）及び表 2.7.6.7-16（女性）に示した。男性のいずれかの投与群（空腹時）で 2 例以上に認められた副作用は徐脈，鼓腸及び頭痛の各 2 例（33.3%）であった。女性のいずれかの投与群（空腹時）で 2 例以上に認められた副作用は ASP015K 200 mg の緊張性頭痛（3 例，50.0%）であった。

表 2.7.6.7-15　副作用一覧：男性（SAF）

MedDRA version 11.0 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ空腹時 (n=14)	ASP015K 3 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 10 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 30 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 60 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 120 mg 空腹時 (n=6)	プラセボ食後 (n=2)	ASP015K 120 mg 食後 (n=5)	ASP015K 200 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 300 mg 空腹時 (n=6)
全体	2 (14.3)	2 (33.3)	3 (50.0)	2 (33.3)	3 (50.0)	3 (50.0)	0	0	0	1 (16.7)
心臓障害	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
徐脈	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	2 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
下痢	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
おくび	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
悪心	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (7.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
発熱	1 (7.1)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
血中アミラーゼ増加	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0
神経系障害	1 (7.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	0	0	0	1 (16.7)
頭痛	1 (7.1)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)
振戦	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0
膿尿	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（割合%）
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 12.6.1.2

表 2.7.6.7-16　副作用一覧：女性（SAF）

MedDRA version 11.0 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ 空腹時 (n=4)	ASP015K 30 mg 空腹時 (n=6)	ASP015K 200 mg 空腹時 (n=6)
全体	0	1 (16.7)	4 (66.7)
胃腸障害	0	1 (16.7)	1 (16.7)
下痢	0	1 (16.7)	0
悪心	0	0	1 (16.7)
嘔吐	0	0	1 (16.7)
神経系障害	0	0	4 (66.7)
頭痛	0	0	1 (16.7)
緊張性頭痛	0	0	3 (50.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (16.7)	0
咽喉頭疼痛	0	1 (16.7)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-HV01（5.3.3.1-1）Table 12.6.1.2

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の変動についてプラセボと ASP015K で大きな違いはなく，ASP015K の用量依存的な傾向はなかった。全ての投与群で好中球のわずかな低下がみられた。臨床検査に関連する有害事象は，男性 1 例（ASP015K 3 mg）に血中トリグリセリド，男性 1 例（ASP015K 10 mg）に血中アミラーゼ増加がみられ，程度はいずれも軽度で，治験薬と関連あるかもしれないと判定された。臨床的に重要な肝機能異常値は認められなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの平均値で臨床的に重要な変動はなかった。臨床的に重要な変動がみられた被験者数はプラセボと ASP015K で大きな違いはなく，ASP015K の用量依存的な傾向はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常は認められなかった。身体所見では，男性 1 例（ASP015K 60 mg）の右咽頭にみられた軽度の発赤が咽頭炎の有害事象と判断された。

2.7.6.7.7　結論

健康成人男女を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化漸増単回投与試験の結果，ASP015K を 3～300 mg の投与量で空腹時又は食後に単回投与したとき，忍容性の限界を示す毒性や重要な安全性所見はみられず，最大耐量（MTD）は明確にできなかった。空腹時投与の ASP015K 3～300

mg の用量範囲の単回投与で AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} に用量比例性が認められた。血漿中未変化体の薬物動態に性差はなかった。血漿中未変化体の t_{max} の中央値は 1.0～1.8 h の範囲にあり，$t_{1/2}$ の平均値は 2.8～18.5 h の範囲にあった。ASP015K 120 mg 投与時の AUC_{inf} 及び C_{max} は空腹時投与に比べ食後投与でそれぞれ 27%及び 5%増加した。投与量の約 9%～15%が未変化体として尿中に排泄された。STAT5 リン酸化阻害活性は ASP015K の投与量及び血漿中未変化体濃度と相関していると考えられた。

2.7.6.8　海外反復投与試験［CL-HV02］：添付資料番号 5.3.3.1-2

2.7.6.8.1　試験方法

試験の標題：A Phase 1, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Group, Multiple-Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ASP015K in Healthy, Non-Elderly Male and Female Adult Volunteers

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2009 年 1 月 26 日

試験終了日（最終の評価日）：2009 年 5 月 8 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

非高齢健康被験者の男性に ASP015K 30，100，200 mg を 1 日 2 回（bid），非高齢健康被験者の女性に ASP015K 100 mg bid を反復経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

【副次目的】

ASP015K を 2 週間反復投与したときの薬物動態及び薬力学を検討し，心電図パラメータ（特に QTcF）への影響及び性差についても検討する。

試験方法

健康成人男女を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化漸増反復投与試験とした。各コホートで 12 例の被験者を ASP015K 投与（9 例）又はプラセボ投与（3 例）のいずれかに割り当て，漸増法にて ASP015K 又はプラセボを食後反復投与した。男性では 30，100 及び 200 mg bid の 3 用量，女性では 100 mg bid を投与するコホートを設定した。

男性の ASP015K 30 mg bid 投与コホートより開始し，投与量を漸増するコホートに順次移行した。次のコホートへの移行可否については，治験薬投与後早期に投与中断すべき有害事象がみられた場合は移行不可とし，それ以外は各コホートの有害事象の発現割合及び程度と臨床検査の結果をもとに二重盲検下で治験責任医師及び治験依頼者が判断し，忍容性の限界を示す毒性や重要な安全性所見がみられない場合に移行することとした。ただし，先行コホートで以下の条件に 1 つでも該当する場合は次のコホートへ移行しないこととした。

- Grade 3 の同一の臨床症状又は検査値異常が 3 例以上発現した場合
- Grade 4 の臨床症状又は検査値異常が 1 例でも発現した場合

臨床症状及び検査値の Grade の定義は FDA ガイダンス（United States FDA guidance for Industry, Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventative Vaccine Clinical Trials，2007 年 9 月）に従い，Grade 3 の定義に以下の変更を加えた。

クレアチンホスホキナーゼ異常値：> 5.1～10 x ULN（基準値上限），コレステロール異常値：> 226 mg/dL かつ > 1.25 x ベースライン値，徐脈：< 40 bpm

被験者数（計画）

48 例（各コホートで ASP015K：9 例，プラセボ：3 例）

被験者数設定の根拠

過去に実施された同様のデザインの薬物動態試験の被験者数を参考に設定した。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 60 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：45 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下
- 治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

ASP015K [redacted] 10 mg，100 mg

ASP015K [redacted] プラセボ

治験薬の用法・用量

各コホートの Day 1 から Day 14 の朝まで，下表に規定した用法・用量で治験薬を 1 日 2 回 12 時間おきに水 240 mL とともに盲検下で反復投与した。治験薬投与はいずれも食後投与とした。治験薬投与後 2 時間は絶水とし，治験薬投与後 4 時間は絶食とした。

コホート	ASP015K 投与量	投与例数	
		ASP015K	プラセボ
A	30 mg bid	男性 9 例	男性 3 例
B	100 mg bid	男性 9 例	男性 3 例
C	200 mg bid	男性 9 例	男性 3 例
D	100 mg bid	女性 9 例	女性 3 例

試験期間

スクリーニング期間を Day -28～-2 とし，入院期間を Day -1～18 の 19 日間とした。Day 1～14（朝）に治験薬を反復投与した。

評価項目

1. 薬物動態

- 血漿中未変化体：AUC_{12h}，AUC_{last}，C_{max}，C_{12h}，t_{max}，$t_{1/2}$，f_u，CL/F，V_z/F，トラフ値（朝投与前：$C_{trough, AM}$，夕投与前：$C_{trough, PM}$），ピークトラフ比（PTR_{AM}，PTR_{PM}）

- 尿中未変化体：Ae_{12h}，$Ae_{12\text{-}24h}$，Ae_{24h}，Ae_{48h}，Ae_{72h}，Ae_{12h}%，CL_R

2. 薬力学

- 全リンパ球数
- リンパ球サブセット
- STAT5 リン酸化阻害活性

3. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（坐位血圧，脈拍数，呼吸数，口腔体温），12 誘導心電図（QT 評価を含む），身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
軽度	日常の活動に支障がないもの
中等度	日常の活動に支障があるもの
高度	日常の活動が不可能になるもの

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化後に治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：ASP015K が投与され，主要評価項目の血漿中及び尿中薬物動態パラメータが算出可能な血液及び尿検体数が得られた被験者の集団とした。
- 薬力学解析対象集団（PDAS）：薬力学パラメータが算出可能な血液検体数が得られた被験者の集団とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について投与群ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中及び尿中未変化体の薬物動態パラメータを算出した。主要な薬物動態パラメータを AUC_{12h} 及び C_{max} とした。性差については，ASP015K 100 mg bid 投与時の AUC_{12h}，C_{max} 及び C_{trough} について男女間の GMR 及びその 95% CI を算出した。用量比例性はすべての用量範囲と ASP015K 30 及び 100 mg bid の合算それぞれで検討し，パワーモデルを用いて傾きの 95% CI を算出した。定常状態については，$C_{trough, AM}$ を用いて分散分析を行った。

4. 薬力学

PDAS を解析対象集団とし，薬力学パラメータについて要約統計量を算出した。

5. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.8.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

48 例の健康成人がランダム化された。48 例全例に治験薬が投与され，45 例が試験を完了した。3 例（ASP015K 100 mg bid 投与の男女各 1 例及び 200 mg bid 投与の男性 1 例）は有害事象のため中止された。治験薬が投与された全例を SAF 及び PDAS とし，ASP015K が投与された 36 例全例を PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.8-1 に示した。48 例全例について，人種は白人が 39 例（81.3%），民族はヒスパニック系及びラテン系でない被験者が 47 例（97.9%）と多かった。年齢の平均値は 33.6 歳であり，BMI の平均値は 26.52 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.8-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	プラセボ		ASP015K				全体 (n=48)
				30 mg bid	100 mg bid		200 mg bid	
		男性 (n=9)	女性 (n=3)	男性 (n=9)	男性 (n=9)	女性 (n=9)	男性 (n=9)	
人種 [a]	白人	6 (66.7)	3 (100.0)	8 (88.9)	8 (88.9)	5 (55.6)	9 (100.0)	39 (81.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (22.2)	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)	0	5 (10.4)
	アジア人	1 (11.1)	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (4.2)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (2.1)
	その他	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.1)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (2.1)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	9 (100.0)	3 (100.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	9 (100.0)	47 (97.9)
年齢（歳）	平均値（SD）	29.3 (9.77)	50.7 (3.21)	30.8 (7.45)	30.7 (7.19)	41.6 (7.62)	29.8 (9.39)	33.6 (10.00)
	中央値	27.0	52.0	28.0	32.0	43.0	28.0	32.0
	範囲	22～53	47～53	19～42	19～41	29～54	20～48	19～54
体重（kg）	平均値（SD）	88.70 (11.30)	71.07 (17.94)	85.73 (10.89)	85.79 (16.32)	73.04 (12.40)	86.90 (13.47)	83.22 (14.07)
	中央値	88.20	73.10	81.70	82.30	72.50	86.40	82.65
	範囲	70.8～107.6	52.2～87.9	72.4～108.7	67.7～113.7	56.8～92.9	65.5～111.4	52.2～113.7
BMI (kg/m^2)	平均値（SD）	27.64 (2.62)	25.53 (3.63)	26.40 (2.50)	26.17 (3.47)	26.86 (2.74)	25.87 (2.31)	26.52 (2.73)
	中央値	28.60	27.00	26.30	24.90	27.50	26.60	26.75
	範囲	23.7～31.3	21.4～28.2	23.1～31.6	20.6～31.3	22.8～30.2	23.0～30.1	20.6～31.6

a：例数（割合%）
Source：CL-HV02（5.3.3.1-2）Table 3

2.7.6.8.3　治験薬の曝露

男性の ASP015K 30 mg bid, 100 mg bid 及び 200 mg bid 各群の平均 1 日投与量はそれぞれ 57.86 mg, 192.06 mg 及び 385.08 mg であり，平均投与期間はそれぞれ 14.0 日，13.2 日及び 13.6 日であった。女性の ASP015K 100 mg bid 群の平均 1 日投与量は 192.64 mg，平均投与期間は 13.7 日であった。

2.7.6.8.4　薬物動態

1. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

ASP015K の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-2 に示した。C_{max} 及び AUC_{12h} の平均値は ASP015K 30 mg bid から 100 mg bid の範囲で投与量増加に伴って増加した。t_{max} の中央値は Day 14 の ASP015K 30 mg bid（1.083 h）を除き，Day 1，7 及び 14 のいずれの投与量でも約 2 h であった。Day 14 の $t_{1/2}$ の平均値は ASP015K 200 mg bid（9.927 h）を除きいずれの投与量でも 14～18 h の範囲にあった。f_u の平均値はいずれの投与量でも 0.220～0.239 と大きな違いはなかった。

表 2.7.6.8-2　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	Day	要約統計量	ASP015K			
			30 mg bid	100 mg bid		200 mg bid
			男性 (n=9)	男性 (n=9) [a]	女性 (n=9) [a]	男性 (n=9) [a]
C_{max} (ng/mL)	1	平均値(SD)	81.393 (13.6920)	246.907 (69.3728)	268.198 (81.6861)	567.502 (141.4775)
		中央値	79.970	240.730	272.540	512.680
		範囲	62.11～104.81	163.95～340.30	117.77～392.13	425.83～794.89
	7	平均値(SD)	81.463 (13.7692)	284.229 (39.5861)	305.843 (140.1828)	768.028 (202.1335)
		中央値	84.010	273.930	306.130	694.280
		範囲	60.10～103.99	238.24～341.39	74.40～514.09	511.31～1136.63
	14	平均値(SD)	90.484 (15.7730)	372.711 (76.7961)	365.269 (73.8463)	741.278 (175.3744)
		中央値	81.280	385.105	358.455	694.225
		範囲	70.94～118.08	239.93～499.92	272.72～459.64	555.95～1010.26
C_{12h} (ng/mL)	14	平均値(SD)	7.579 (2.8531)	27.494 (6.5251)	21.295 (7.4820)	63.651 (19.9592)
		中央値	5.930	26.705	19.105	62.915
		範囲	5.15～13.26	18.92～38.65	9.35～31.51	34.93～91.24
AUC_{12h} (ng•h/mL)	1	平均値(SD)	290.697 (47.9686)	857.592 (101.1354)	916.876 (281.4126)	1975.749 (386.5919)
		中央値	288.462	837.704	1018.245	2031.178
		範囲	227.01～364.24	749.97～1022.62	438.66～1195.27	1449.81～2564.87
	7	平均値(SD)	372.080 (70.6474)	1223.645 (193.2602)	1225.087 (446.1550)	3084.351 (564.0282)
		中央値	382.205	1155.639	1255.138	3228.276
		範囲	278.43～480.87	1052.93～1610.80	438.07～1740.88	2320.75～4015.30
	14	平均値(SD)	401.502 (72.5680)	1380.274 (235.3318)	1430.175 (430.1687)	3092.935 (649.8004)
		中央値	381.359	1263.334	1465.591	3038.748
		範囲	301.47～510.55	1159.40～1779.74	753.40～1918.37	2155.25～4359.32
AUC_{last} (ng•h/mL)	14	平均値(SD)	505.363 (123.2090)	1731.625 (263.7287)	1724.247 (497.8660)	3754.219 (809.2634)
		中央値	465.693	1678.544	1775.715	3737.819
		範囲	366.64～754.64	1445.31～2150.74	858.36～2230.87	2581.11～5272.79
t_{max} (h)	1	中央値	2.050	2.083	2.083	2.083
		範囲	1.08～2.18	1.08～3.08	2.08～3.08	1.08～3.08
	7	中央値	2.083	2.083	2.083	2.083
		範囲	2.08～3.08	2.05～3.08	0.53～4.08	1.08～3.07
	14	中央値	1.083	2.083	2.083	2.083
		範囲	1.08～2.08	1.08～2.08	1.08～3.08	1.08～3.08
$t_{1/2}$ (h)	14	平均値(SD)	16.221 (8.9592)	14.188 (8.9046)	17.724 (9.3911)	9.927 (3.9924)
		中央値	12.449	11.033	16.328	9.109
		範囲	7.58～29.89	5.68～33.47	6.81～31.11	5.50～17.68
f_u	14	平均値(SD)	0.220 (0.0099)	0.230 (0.0129)	0.239 (0.0101)	0.239 (0.0087)
		中央値	0.219	0.234	0.240	0.240
		範囲	0.20～0.23	0.21～0.24	0.23～0.25	0.22～0.25
CL/F (L/h)	7	平均値(SD)	83.2 (16.15)	83.4 (11.37)	99.6 (58.58)	66.8 (12.25)
		中央値	78.0	87.0	80.0	62.0
		範囲	62～108	62～95	57～228	50～86
	14	平均値(SD)	76.9 (13.82)	74.1 (11.59)	77.1 (28.20)	67.1 (13.81)

薬物動態パラメータ	Day	要約統計量	ASP015K			
			30 mg bid	100 mg bid		200 mg bid
			男性 (n=9)	男性 (n=9) [a]	女性 (n=9) [a]	男性 (n=9) [a]
		中央値	79.0	79.5	68.0	66.0
		範囲	59～100	56～86	52～133	46～93

a：いずれの薬物動態パラメータも Day 14 では n=8
Source：CL-HV02（5.3.3.1-2）Table 12.4.2.1，Table 12.4.2.2，Table 12.4.2.3

2. 性差の検討

ASP015K 100 mg bid 投与時の男女別の血漿中未変化体の C_{max}, AUC_{12h} 及びトラフ濃度（$C_{trough, AM}$, $C_{trough, PM}$）の GMR（95% CI）を表 2.7.6.8-3 に示した。C_{max} 及び AUC_{12h} を用いた比較では性差は認められなかった。トラフ濃度（$C_{trough, AM}$，$C_{trough, PM}$）では，男性に比べて女性でトラフ濃度が低い傾向がみられた。

表 2.7.6.8-3　血漿中未変化体の薬物動態の性差（PKAS）

薬物動態パラメータ	Day	比較	GMR（95% CI）
C_{max} (ng/mL)	1	女性／男性	1.0699 (0.7695, 1.4877)
	7	女性／男性	0.9495 (0.6102, 1.4774)
	14	女性／男性	0.9819 (0.7831, 1.2310)
AUC_{12h} (ng•h/mL)	1	女性／男性	1.0180 (0.7705, 1.3449)
	7	女性／男性	0.9305 (0.6552, 1.3215)
	14	女性／男性	1.0022 (0.7558, 1.3290)
$C_{trough, AM}$ (ng/mL)	7	女性／男性	0.7151 (0.3889, 1.3148)
	14	女性／男性	0.9180 (0.5812, 1.4499)
$C_{trough, PM}$ (ng/mL)	1	女性／男性	0.7642 (0.5269, 1.1082)
	7	女性／男性	0.7522 (0.5556, 1.0184)
	14	女性／男性	0.7464 (0.5276, 1.0559)

Source：CL-HV02（5.3.3.1-2）Table 15，Table 16，Table 17

2. 用量比例性の検討

Day 1，7 及び 14 における血漿中未変化体の AUC_{12h} 及び C_{max} の用量比例性の解析結果を表 2.7.6.8-4 に示した。ASP015K 30 mg bid～100 mg bid の用量範囲で用量比例性が認められると考えられた。

表 2.7.6.8-4　血漿中未変化体の薬物動態の用量比例性（PKAS）

対象データ	Day	性別	傾き（95% CI）	
			AUC_{12h} (ng•h/mL)	C_{max} (ng/mL)
全体（30 mg bid 男性, 100 mg bid 男性, 100 mg bid 女性, 200 mg bid 男性）	1	男女全体	0.992 (0.874, 1.109)	1.002 (0.867, 1.138)
		男性	0.996 (0.909, 1.083)	1.004 (0.882, 1.126)
	7	男女全体	1.091 (0.947, 1.234)	1.149 (0.974, 1.323)
		男性	1.102 (1.008, 1.196)	1.159 (1.055, 1.263)
	14	男女全体	1.065 (0.951, 1.179)	1.115 (1.013, 1.217)
		男性	1.068 (0.973, 1.163)	1.112 (1.006, 1.218)
30 mg bid 男性, 100 mg bid 男性, 100 mg bid 女性	1	男女全体	0.911 (0.742, 1.081)	0.930 (0.733, 1.127)
		男性	0.904 (0.784, 1.023)	0.902 (0.704, 1.099)
	7	男女全体	0.964 (0.753, 1.175)	1.020 (0.763, 1.277)
		男性	0.994 (0.852, 1.136)	1.042 (0.912, 1.172)
	14	男女全体	1.028 (0.863, 1.194)	1.162 (1.025, 1.300)
		男性	1.028 (0.879, 1.176)	1.170 (1.004, 1.336)

Source：CL-HV02（5.3.3.1-2）Table 18

3. 定常状態の検討

$C_{trough, AM}$ を用いた解析結果から，血漿中未変化体濃度は Day 3 に定常状態に達すると考えられた。血漿中未変化体の AUC_{12h}，C_{max} 及び $C_{trough, PM}$ の蓄積率について，Day 1 に対する Day 7 及び 14 の比較を表 2.7.6.8-5 に示した。各投与量での AUC_{12h} の蓄積率の平均値は Day 7 で 1.28～1.57，Day 14 で 1.38～1.65 の範囲にあり，同様に C_{max} では Day 7 で 1.02～1.38，Day 14 で 1.12～1.65，$C_{trough, PM}$ では Day 7 で 2.14～2.49，Day 14 で 2.02～2.71 の範囲にあった。AUC_{12h}，C_{max} 及び $C_{trough, PM}$ のいずれも，蓄積率は Day 7 に比べて Day 14 でわずかに大きかったものの，投与期間の影響はないと考えられた。

表 2.7.6.8-5　血漿中未変化体の Day 1 に対する Day 7 及び 14 の蓄積率（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	要約統計量	ASP015K				
			30 mg bid	100 mg bid			200 mg bid
			男性 (n=9)	男性 (n=9)	女性 (n=9)	全体 (n=18)	男性 (n=9)
AUC_{12h} (ng•h/mL)	Day 7／Day 1	平均値（SD）	1.28 (0.10)	1.44 (0.26)	1.31 (0.15)	1.37 (0.22)	1.57 (0.07)
	Day 14／Day 1	平均値（SD）	1.38 (0.12)	1.65 (0.26) [a]	1.63 (0.28) [a]	1.64 (0.26) [b]	1.61 (0.09) [a]
C_{max} (ng/mL)	Day 7／Day 1	平均値（SD）	1.02 (0.21)	1.24 (0.39)	1.09 (0.33)	1.17 (0.36)	1.38 (0.30)
	Day 14／Day 1	平均値（SD）	1.12 (0.14)	1.65 (0.44) [a]	1.48 (0.49) [a]	1.56 (0.46) [b]	1.38 (0.18) [a]
$C_{trough, PM}$ (ng/mL)	Day 7／Day 1	平均値（SD）	2.39 (0.43)	2.49 (0.48)	2.48 (0.64)	2.49 (0.55)	2.14 (0.32)
	Day 14／Day 1	平均値（SD）	2.02 (0.30)	2.52 (0.41) [a]	2.57 (0.53) [a]	2.55 (0.46) [b]	2.71 (0.58) [a]

a：n=8，b：n=16
Source：CL-HV02（5.3.3.1-2）Table 20

4. 尿中未変化体の薬物動態パラメータ

Day 14 における尿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-6 に示した。男女の各投与量での尿中未変化体の Ae_{12h}%の平均値は 15.02%～16.77%の範囲にあり，投与量の約 15%～17%が未変化体として尿中に排泄された。未変化体の多くは投与後 12 時間以内に尿中に排泄された。

表 2.7.6.8-6　尿中未変化体の薬物動態パラメータ：Day 14（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K				
		30 mg bid	100 mg bid			200 mg bid
		男性 (n=9)	男性 (n=8)	女性 (n=8)	全体 (n=16)	男性 (n=8)
Ae_{12h} (mg)	平均値（SD）	4.61 (0.93)	16.77 (2.28)	15.02 (5.01)	15.89 (3.87)	30.54 (6.13)
	中央値	4.60	16.54	14.58	15.69	30.44
	範囲	3.36～6.18	14.26～21.09	7.41～24.52	7.41～24.52	21.92～37.85
Ae_{12-24h} (mg)	平均値（SD）	0.52 (0.17)	1.61 (0.95)	1.37 (0.28)	1.49 (0.69)	3.16 (0.89)
	中央値	0.48	1.58	1.41	1.41	2.75
	範囲	0.27～0.85	0.05～3.19	0.92～1.81	0.05～3.19	2.01～4.41
Ae_{12h}%	平均値（SD）	15.38 (3.11)	16.77 (2.28)	15.02 (5.01)	15.89 (3.87)	15.27 (3.07)
	中央値	15.34	16.54	14.58	15.69	15.22
	範囲	11.20～20.59	14.26～21.09	7.41～24.52	7.41～24.52	10.96～18.92
CL_R (L/h)	平均値（SD）	11.97 (4.08)	12.41 (2.44)	10.65 (2.20)	11.53 (2.42)	10.24 (3.19)
	中央値	11.55	12.59	10.48	11.74	9.03
	範囲	8.26～20.49	8.84～16.37	7.68～13.27	7.68～16.37	7.25～17.11

Source：CL-HV02（5.3.3.1-2）Table 23

2.7.6.8.5　薬力学

1. STAT5 リン酸化阻害活性

ASP015K 反復投与による STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）を表 2.7.6.8-7 に示した。Day 1，7 及び 14 の STAT5 リン酸化阻害最大活性は，いずれの投与量でも大きな違いはなかった。阻害活性が最大値に到達する時間の中央値は ASP015K 100 mg bid 男性の 4.0 h を除きいずれも 2.0 h であった。ASP015K 100 mg bid 投与時の男女で STAT5 リン酸化阻害最大活性と血漿中未変化体濃度との相関性を比較した結果，性差は認められなかった。

表 2.7.6.8-7　STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）（PDAS）

Day	投与量	n	STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）	最大値到達時間（h）
			平均値（SD）	中央値（範囲）
1	100 mg bid 男性	9	98.39 (5.71)	4.00 (1.00, 4.00)
	100 mg bid 女性	9	89.74 (5.21)	2.00 (1.00, 4.00)
	200 mg bid 男性	9	96.59 (1.17)	2.00 (2.00, 2.00)
7	100 mg bid 男性	9	91.83 (3.46)	2.00 (1.00, 2.03)
	100 mg bid 女性	9	86.39 (11.32)	2.00 (1.00, 8.00)
	200 mg bid 男性	9	98.11 (2.81)	2.00 (1.00, 4.00)
14	100 mg bid 男性	8	93.82 (4.19)	2.00 (1.00, 4.00)
	100 mg bid 女性	8	91.38 (2.08)	2.00 (2.00, 4.00)
	200 mg bid 男性	8	96.69 (0.62)	2.00 (2.00, 4.00)

Source：CL-HV02（5.3.3.1-2）Table 25

2. 全リンパ球数

全リンパ球数のベースラインからの変化量の平均値は，Day 10 ではプラセボ及び ASP015K の各投与量の間で一定の傾向はみられなかったが，Day 17 ではプラセボに比べ ASP015K 100 mg bid（男性）及び ASP015K 200 mg bid でより大きな減少がみられた。

3. リンパ球サブセット

リンパ球サブセットのベースラインからの変化量（細胞数）の平均値は，Day 10 ではプラセボ及び ASP015K の各投与量の間で一定の傾向はみられなかったが，Day 17 のナチュラルキラー細胞ではプラセボに比べ ASP015K の各投与量でより大きな減少がみられた。

2.7.6.8.6 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.8-8 に示した。有害事象は ASP015K 全体で 36 例中 27 例（75.0%）に発現し，プラセボ全体で 12 例中 5 例（41.7%）に発現した。男性の各投与を比べると，ASP015K 200 mg で 9 例（100%）に 41 件と最も多くみられた。女性ではプラセボ及び ASP015K 100 mg のいずれも全例（100%）にみられたが，発現件数はプラセボ（4 件/3 例）よりも ASP015K 100 mg（32 件/9 例）が多かった。男女で比較すると，プラセボ及び ASP015K 100 mg bid のいずれも男性より女性で多く認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，ASP015K 200 mg bid で 8 例（88.9%）に 40 件と最も多くみられ，次いで ASP015K 100 mg bid で男性の 5 例（55.6%），女性の 6 例（66.7%）にみられた。プラセボでは男性で 2 例（22.2%）にみられ，女性での発現はなかった。死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。中止に至った有害事象は，ASP015K 100 mg bid の男性 1 例（嘔吐）及び女性 1 例（好中球減少症），ASP015K 200 mg bid の 1 例（好中球減少症）の計 3 例にみられた。

表 2.7.6.8-8　有害事象の発現状況（SAF）

	プラセボ		ASP015K			
			30 mg bid	100 mg bid		200 mg bid
	男性 (n=9)	女性 (n=3)	男性 (n=9)	男性 (n=9)	女性 (n=9)	男性 (n=9)
有害事象	2 (22.2)	3 (100.0)	4 (44.4)	5 (55.6)	9 (100.0)	9 (100.0)
副作用 [a]	2 (22.2)	0	2 (22.2)	5 (55.6)	6 (66.7)	8 (88.9)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (11.1)

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-HV02（5.3.3.1-2）Table 29，Table 12.1.2.1

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.8-9 に示した。ASP015K 全体で最も多くみられた有害事象は好中球減少症（14 例，38.9%）であり，200 mg bid で 6 例（66.7%），100 mg bid で男女それぞれ 3 例（33.3%）及び 5 例（55.6%）にみられた。プラセボでは男性の 1 例（11.1%）にみられた。このほかに ASP015K 全体で多くみられた有害事象として，腹痛が 200 mg bid 及び 100 mg bid（女性）でそれぞれ 3 例（33.3%），便秘が 100 mg bid（女性）で 3 例（33.3%），頭痛が 200 mg bid で 4 例（44.4%），100 mg bid で男女それぞれ 1 例（11.1%）及び 2 例（22.2%）にみられた。ASP015K 全体での有害事象の程度については，高度が 2 例に認められた。その内訳は ASP015K 200 mg bid の男性 1 例のリパーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加，ASP015K 100 mg bid の女性 1 例の好中球減少症であり，いずれも治験薬とたぶん関連ありと判定された。ASP015K 全体で中等度の有害事象は 7 例に認められ，軽度の有害事象は 18 例に認められた。

表 2.7.6.8-9　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ		ASP015K			
			30 mg bid	100 mg bid		200 mg bid
	男性 (n=9)	女性 (n=3)	男性 (n=9)	男性 (n=9)	女性 (n=9)	男性 (n=9)
全体	2 (22.2)	3 (100.0)	4 (44.4)	5 (55.6)	9 (100.0)	9 (100.0)
胃腸障害	1 (11.1)	1 (33.3)	0	2 (22.2)	8 (88.9)	6 (66.7)
腹痛	0	0	0	0	3 (33.3)	3 (33.3)
下痢	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)
便秘	0	1 (33.3)	0	0	3 (33.3)	0
悪心	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)
消化不良	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (22.2)
血便排泄	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
胃不快感	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0
嘔吐	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0
腹部膨満	0	0	0	0	1 (11.1)	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (11.1)	0
血液およびリンパ系障害	1 (11.1)	0	0	3 (33.3)	5 (55.6)	6 (66.7)
好中球減少症	1 (11.1)	0	0	3 (33.3)	5 (55.6)	6 (66.7)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	1 (11.1)	1 (33.3)	0	1 (11.1)	2 (22.2)	6 (66.7)
頭痛	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	2 (22.2)	4 (44.4)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (22.2)
片頭痛	0	0	0	0	0	1 (11.1)
錯感覚	0	1 (33.3)	0	0	0	0
振戦	0	0	0	1 (11.1)	0	0
視野欠損	0	0	0	1 (11.1)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (11.1)	0	0	2 (22.2)
疲労	0	0	0	0	0	2 (22.2)
注入部位血管外漏出	0	0	1 (11.1)	0	0	0

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ		ASP015K			
			30 mg bid	100 mg bid		200 mg bid
	男性 (n=9)	女性 (n=3)	男性 (n=9)	男性 (n=9)	女性 (n=9)	男性 (n=9)
臨床検査	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (22.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (22.2)
血中アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (11.1)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (11.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (33.3)	0	0	2 (22.2)	0
咳嗽	0	0	0	0	1 (11.1)	0
鼻出血	0	1 (33.3)	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	1 (11.1)	0
眼障害	0	0	1 (11.1)	0	1 (11.1)	0
眼瞼痙攣	0	0	1 (11.1)	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	1 (11.1)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
せつ	0	0	1 (11.1)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (11.1)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	2 (22.2)	0
性器出血	0	0	0	0	1 (11.1)	0
不規則月経	0	0	0	0	1 (11.1)	0
血管障害	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
潮紅	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0
耳痛	0	0	0	0	1 (11.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (11.1)	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (11.1)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (11.1)
血尿	0	0	0	0	0	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (11.1)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-HV02（5.3.3.1-2）Table 12.6.1.2

副作用の一覧を表 2.7.6.8-10 に示した。ASP015K 全体で最も多くみられた副作用は好中球減少症であり，200 mg bid で 6 例（66.7%），100 mg bid で男女それぞれ 3 例（33.3%）及び 5 例（55.6%）にみられた。プラセボでは男性の 1 例（11.1%）にみられた。このほかに ASP015K 全体で多くみられた副作用として，腹痛が 200 mg bid 及び 100 mg bid（女性）でそれぞれ 3 例（33.3%），頭痛が 200 mg bid で 4 例（44.4%），100 mg bid の男女で各 1 例（11.1%）にみられた。

表 2.7.6.8-10　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ		ASP015K			
			30 mg bid	100 mg bid		200 mg bid
	男性 (n=9)	女性 (n=3)	男性 (n=9)	男性 (n=9)	女性 (n=9)	男性 (n=9)
全体	2 (22.2)	0	2 (22.2)	5 (55.6)	6 (66.7)	8 (88.9)
胃腸障害	1 (11.1)	0	0	2 (22.2)	4 (44.4)	6 (66.7)
腹痛	0	0	0	0	3 (33.3)	3 (33.3)
下痢	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	0	2 (22.2)
悪心	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	2 (22.2)
消化不良	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (22.2)
血便排泄	0	0	0	0	0	1 (11.1)
胃不快感	0	0	0	1 (11.1)	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (11.1)	0	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (11.1)	0
血液およびリンパ系障害	1 (11.1)	0	0	3 (33.3)	5 (55.6)	6 (66.7)
好中球減少症	1 (11.1)	0	0	3 (33.3)	5 (55.6)	6 (66.7)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
血小板減少症	0	0	0	0	0	1 (11.1)
神経系障害	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	5 (55.6)
頭痛	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (44.4)
浮動性めまい	0	0	0	0	0	2 (22.2)
振戦	0	0	0	1 (11.1)	0	0
視野欠損	0	0	0	1 (11.1)	0	0
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	0	2 (22.2)
疲労	0	0	0	0	0	2 (22.2)
臨床検査	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (22.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (22.2)
血中アミラーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (11.1)
リパーゼ増加	0	0	0	0	0	1 (11.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0
しゃっくり	0	0	0	0	1 (11.1)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (11.1)
せつ	0	0	1 (11.1)	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (11.1)
血管障害	0	0	0	0	0	1 (11.1)
潮紅	0	0	0	0	0	1 (11.1)
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (11.1)	0
耳痛	0	0	0	0	1 (11.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (11.1)	0	0	0
筋痙縮	0	0	1 (11.1)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (11.1)
血尿	0	0	0	0	0	1 (11.1)

発現例数（割合%）
Source：CL-HV02（5.3.3.1-2）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は 3 例にみられた。ASP015K 100 mg bid の男性 1 例では，Day 7 に発現した中等度の嘔吐のため Day 7 に中止され，同日に回復した。治験薬との関連性は関連あるかもしれないと判定された。ASP015K 100 mg bid の女性 1 例では，Day 10 に発現した高度の好中球減少症のため Day 11 に中止され，Day 12 に回復した。治験薬との関連性はたぶん関連ありと判定された。ASP015K 200 mg bid の 1 例では，Day 7 に発現した中等度の好中球減少症のため Day 10 に中止され，Day 11 に回復した。治験薬との関連性はたぶん関連ありと判定された。

5. 臨床検査値

生化学検査及び尿検査の各項目について臨床的に重要な変動はなかった。血液学的検査では，ASP015K 100 mg bid（男性，女性）及び 200 mg bid で白血球数の平均値に低下がみられ，ベースラインと比べて最大でそれぞれ 1612.5 x 10^6/L，1813.8 x 10^6/L 及び 1678.8 x 10^6/L 低下した（いずれも Day 14）。なお，プラセボ（男性）でも，ASP015K よりも程度は小さいが白血球数の平均値に低下がみられた。好中球数では ASP015K 30 mg bid，ASP015K 100 mg bid（男性，女性）及び 200 mg bid でプラセボよりも大きな低下がみられ，ベースラインと比べて最大でそれぞれ 420.0 x 10^6/L，1976.3 x 10^6/L, 1913.3 x 10^6/L 及び 1665.6 x 10^6/L 低下した。単球数でも同様の低下がみられたが，好中球数よりも低下の程度は小さかった。好塩基球では ASP015K 100 mg bid（男性，女性）及び 200 mg bid でプラセボよりも大きな低下がみられ，好酸球では ASP015K 200 mg bid でプラセボよりも大きな低下がみられた。

血液学的検査に関連する有害事象は，好中球減少症が ASP015K 全体で 14 例（38.9%），プラセボ全体で 1 例（8.3%）にみられ，ASP015K 100 mg bid（女性）及び ASP015K 200 mg bid の各 1 例は試験中止に至った。白血球減少症は ASP015K 100 mg bid（女性）及び 200 mg bid で各 1 例（11.1%）にみられ，血小板減少症は ASP015K 200 mg bid で 1 例（11.1%）にみられた。このほかに，臨床検査に関連する有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が ASP015K 200 mg bid の 2 例（22.2%），プラセボ（男性）の 1 例（11.1%）にみられ，血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加がいずれも ASP015K 200 mg bid の 1 例（11.1%）にみられた。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインで臨床的に重要な変動はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常はなかった。QTcF と ASP015K 血漿中濃度との関連性を検討した結果，ASP015K 投与による QTcF 延長を示す結果は得られなかった。

2.7.6.8.7 結論

非高齢健康成人男女を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化漸増反復投与試験の結果，男性に ASP015K 30，100 及び 200 mg bid，女性に ASP015K 100 mg bid の投与量で食後に 14 日間反復投与したとき，いずれも安全性に大きな問題は認められなかった。ASP015K 200 mg bid での忍容性は低用量（30 及び 100 mg bid）ほどは高くないと考えられた。ASP015K 30～100 mg bid の用量範囲で薬物動態に用量比例性が認められた。血漿中未変化体の薬物動態に性差はなく，投与期間の影響もないと考えられた。

2.7.6.9　単回・反復投与試験［CL-HV03］：添付資料番号 5.3.3.1-3

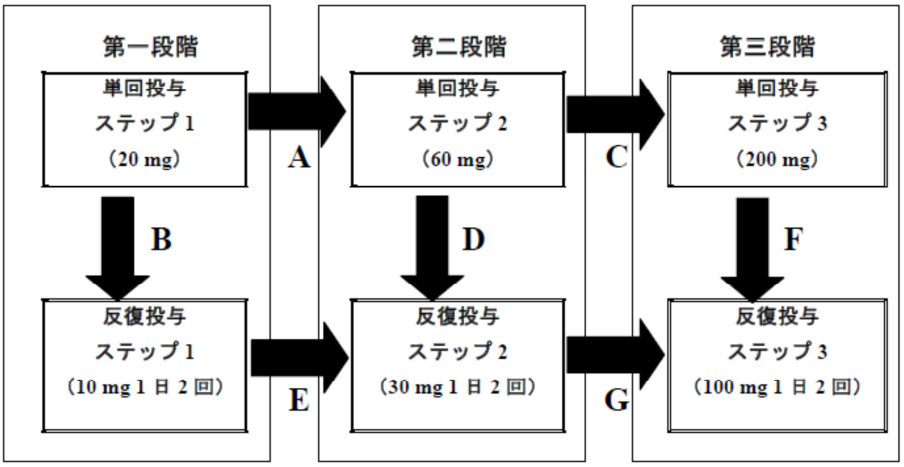
2.7.6.9.1　試験方法

試験の標題：ASP015K 第 1 相試験　－非高齢健康男性を対象とした単回及び反復経口投与試験－
治験実施施設：1 施設（日本）
公表文献：なし
試験期間
　試験開始日（最初の組み入れ日）：2009 年 11 月 18 日
　試験終了日（最終の評価日）：2010 年 3 月 10 日
開発のフェーズ：第 1 相

目的
【主要目的】
日本人の非高齢健康男性を対象に，ASP015K を単回及び反復投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
【副次目的】
- 日本人の非高齢健康男性を対象に，ASP015K を単回及び反復投与したときの薬物動態及び薬力学を検討する。
- 日本人及び白人の非高齢健康男性を対象に，ASP015K を単回投与したときの薬物動態及び薬力学の民族間差を検討する。

試験方法
非高齢健康成人男性（日本人及び白人）を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化漸増試験とした。本試験は投与量に応じて第一段階から第三段階の 3 段階で構成し，下図に示すように，低用量から高用量へ順次ステップを進め，各段階で逐次，単回投与から反復投与に移行した。
単回投与は日本人及び白人を対象として実施し，日本人，白人それぞれ 1 段階あたり 8 例（ASP015K：6 例，プラセボ：2 例）について，二重盲検下で ASP015K 又はプラセボを空腹時単回経口投与した。各段階においてステップアップに問題がないことを確認した上で，次の段階へ増量した。反復投与は日本人のみを対象として実施し，1 段階あたり 8 例（ASP015K：6 例，プラセボ：2 例）について，二重盲検下で ASP015K 又はプラセボを食後 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。
第一段階の単回投与ステップ 1 から試験を始め，当該ステップの終了後，第二段階の単回投与ステップ 2 へステップアップ（A）するとともに，第一段階の反復投与ステップ 1 へ移行（B）した。第二段階の単回投与ステップ 2 の終了後，第三段階の単回投与ステップ 3 へステップアップ（C）した。さらに，第一段階の反復投与ステップ 1 の終了を待って，第二段階の反復投与ステップ 2 へ移行（D，E）した。第三段階の単回投与ステップ 3 及び第二段階の反復投与ス

テップ 2 の終了後，第三段階の反復投与ステップ 3 へ移行（F，G）した。なお，各段階の単回投与及び反復投与の対象は別被験者とし，同一被験者でのステップアップや単回投与から反復投与への移行は行わないこととした。



各段階におけるステップアップ若しくは移行の判断基準は以下のとおりとし，下記 1～3 のいずれにも抵触しなかった場合にのみ，ステップアップ又は単回投与から反復投与への移行に問題ないと考察することとした。治験責任医師又は治験依頼者がステップアップ又は単回投与から反復投与へ移行できないと判断した場合は，その段階で試験を中止することとした。

1. 治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）により，事後検査までに治験薬との関連性が否定できないと判断された中等度以上の医学的に意味のある有害事象が，その段階の ASP015K が投与された日本人の 4 例以上で発現した場合
2. ASP015K が投与された日本人のうち，治験薬との関連性が否定できないと判断された消化器症状の発現により中止となった被験者が，その段階で 2 例以上みられた場合
3. 得られている個々の有害事象，検査結果及び評価結果を検討し，治験責任医師がステップアップ若しくは単回投与から反復投与への移行に問題があると判断した場合

被験者数（計画）

単回投与及び反復投与の合計最大 72 例

単回投与：日本人及び白人各 24 例（各 8 例×3 段階）の最大 48 例

反復投与：日本人 24 例（8 例×3 段階）

被験者数設定の根拠

実施可能性並びにこれまで米国で実施された海外単回投与試験［CL-HV01］及び海外反復投与試験［CL-HV02］の被験者数を考慮して設定した。

対象被験者・選択基準・除外基準

非高齢健康男性（単回投与：日本人及び白人，反復投与：日本人）を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 日本人：治験担当医師により問診で外観（皮膚－黄色）及び祖父母が同一人種であること（血縁）が確認され，かつ日本での居住年数が 10 年以上の者
- 白人：治験担当医師により問診で外観（皮膚－明色又は褐色）及び祖父母が同一人種であること（血縁）が確認され，日本での居住年数が 10 年未満の者
- 男性
- 年齢（同意取得時）：20 歳以上 45 歳未満
- 体重（スクリーニング検査時及び Day -1）：50.0 kg 以上 80.0 kg 未満（日本人）
  50.0 kg 以上 100.0 kg 未満（白人）
- BMI（スクリーニング検査時及び Day -1）：17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満（日本人）
  18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満（白人）
- スクリーニング検査及び投与直前までに得られた身体所見（自覚症状，他覚所見），全ての検査の結果から治験担当医師が本試験の対象として適当であると判断した者

治験薬

ASP015K [redacted] 10 mg，ASP015K [redacted] 100 mg

ASP015K [redacted] 10 mg プラセボ，ASP015K [redacted] 100 mg プラセボ

治験薬の用法・用量

単回投与では，各コホートの Day 1 の朝に，下表に規定した用法・用量で水 150 mL とともに治験薬を空腹時単回経口投与した。治験薬投与前日の夕食以降は絶食とした。反復投与では，各コホートの Day 1～7 の朝夕食後（Day 7 は朝のみ）に，下表に規定した用法・用量で水 150 mL とともに治験薬を 1 日 2 回 12 時間間隔で反復経口投与した。

コホート		ASP015K 投与量	投与例数			
			日本人		白人	
			ASP015K	プラセボ	ASP015K	プラセボ
第 1 段階	単回投与ステップ 1	20 mg 単回	6 例	2 例	6 例	2 例
	反復投与ステップ 1	10 mg 1 日 2 回	6 例	2 例	－	－
第 2 段階	単回投与ステップ 2	60 mg 単回	6 例	2 例	6 例	2 例
	反復投与ステップ 2	30 mg 1 日 2 回	6 例	2 例	－	－
第 3 段階	単回投与ステップ 3	200 mg 単回	6 例	2 例	6 例	2 例
	反復投与ステップ 3	100 mg 1 日 2 回	6 例	2 例	－	－

試験期間

単回投与ではスクリーニング期間を Day -30～-3 とし，入院期間を Day -2～3 の 5 日間とした。Day 1 に治験薬を単回投与し，Day 7 に事後検査を実施した。反復投与ではスクリーニング期間を Day -30～-3 とし，入院期間を Day -2～10 の 12 日間とした。Day 1～7 に治験薬を反復投与し，Day 13 に事後検査を実施した。

評価項目

1. 薬物動態

- 血漿中未変化体：C_{max}，t_{max}，AUC_{12h}，AUC_{last}，AUC_{inf}（単回投与のみ），$t_{1/2}$，CL/F，ピークトラフ比（PTR，反復投与のみ）
- 尿中未変化体：Ae，Ae%，CL_R

2. 薬力学

- STAT5 リン酸化阻害活性
- リンパ球サブセット
- リンパ球増殖能（反復投与のみ）

3. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（腋窩体温，坐位血圧，坐位脈拍数），12 誘導心電図（反復投与では QT 評価も含む）

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号添付「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードを参考に判断した。この基準に規定されていない項目は，以下に従って判定した。

- 軽 度：日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障があるもの
- 重 度：日常の活動が不可能になるもの

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から関連性がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
多分（おそらく）関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が投与された全例とした。

- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：ASP015K 投与例で，かつ薬物動態評価項目が 1 時点以上で測定されている被験者を対象例とした。
- 薬力学解析対象集団（PDAS）：治験薬投与例で，かつ薬力学評価項目が 1 時点以上で測定されている被験者を対象例とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について投与群ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中及び尿中未変化体の薬物動態パラメータを算出した。血漿中未変化体の用量比例性について，単回投与では C_{max} 及び AUC_{inf}，反復投与では C_{max} 及び AUC_{12h} を投与量補正して用いた。対数変換した薬物動態パラメータと投与量との線形回帰分析により傾きの 95% CI を算出し，さらに各用量間の GMR 及びその 95% CI を算出した。民族間差については，投与量補正した C_{max} 及び AUC_{inf} について民族間の GMR 及びその 95% CI を算出した。反復投与時の蓄積性については， Day 1（初回投与）及び Day 7（最終投与）の C_{max} 及び AUC_{12h} について GMR 及びその 95% CI を算出した。

4. 薬力学

PDAS を解析対象集団とし，薬力学パラメータについて要約統計量を算出した。

5. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.9.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

単回投与について 48 例（日本人及び白人の各 24 例）の健康成人男性がランダム化された。48 例全例に治験薬が投与され，全例が試験を完了した。反復投与について 24 例の日本人健康成人男性がランダム化された。24 例全例に治験薬が投与され，全例が試験を完了した。単回投与及び反復投与のいずれも治験薬が投与された全例を SAF，PKAS 及び PDAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.9-1 及び表 2.7.6.9-2 に示した。単回投与では，年齢の平均値は日本人各群で 22.3～26.8 歳，白人各群で 29.0～33.2 歳であり，BMI の平均値は日本人各群で 20.30～21.92 kg/m^2，白人各群で 22.32～23.60 kg/m^2 であった。反復投与では，年齢の平均値は日本人各群で 26.2～31.5 歳であり，BMI の平均値は日本人各群で 21.17～22.72 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.9-1　人口統計学的特性：単回投与（日本人及び白人）（SAF）

項目	要約統計量	日本人				白人			
		プラセボ (n=6)	ASP015K			プラセボ (n=6)	ASP015K		
			20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)		20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)
年齢（歳）	平均値（SD）	22.3 (2.07)	26.8 (6.31)	26.2 (5.85)	22.8 (0.98)	29.8 (4.79)	29.0 (3.79)	33.2 (4.71)	31.0 (7.04)
	中央値	21.0	24.5	24.0	22.5	29.5	28.5	33.5	32.0
	範囲	21～25	20～36	23～38	22～24	24～37	23～34	26～40	23～39
体重（kg）	平均値（SD）	64.50 (8.334)	63.88 (6.058)	64.35 (7.085)	63.98 (6.403)	75.97 (8.865)	70.53 (10.706)	78.65 (10.347)	73.40 (5.851)
	中央値	61.65	65.15	65.65	62.15	78.00	67.05	80.50	72.10
	範囲	55.1～75.0	52.0～69.0	51.3～73.0	58.5～76.1	64.7～84.9	60.8～88.1	61.8～92.1	65.9～82.7
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	21.70 (1.257)	20.30 (1.577)	21.92 (1.669)	21.25 (2.569)	22.80 (1.099)	22.32 (3.337)	23.60 (1.847)	22.98 (1.977)
	中央値	21.00	20.35	22.60	20.50	22.75	20.70	23.45	22.70
	範囲	20.8～23.6	18.6～22.5	19.2～23.6	18.6～25.4	21.6～24.5	19.6～27.9	21.0～26.6	20.8～26.3

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 1

表 2.7.6.9-2　人口統計学的特性：反復投与（日本人）（SAF）

項目	要約統計量	プラセボ (n=6)	ASP015K		
			10 mg bid (n=6)	30 mg bid (n=6)	100 mg bid (n=6)
年齢（歳）	平均値（SD）	30.3 (5.72)	26.2 (5.23)	29.7 (8.16)	31.5 (7.97)
	中央値	30.0	26.0	30.0	31.0
	範囲	23～39	21～35	20～38	21～40
体重（kg）	平均値（SD）	67.88 (8.547)	60.25 (6.964)	64.02 (6.857)	61.02 (5.224)
	中央値	70.10	57.85	66.45	61.60
	範囲	55.9～78.7	54.4～73.5	51.9～70.6	53.9～69.1
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	22.72 (1.723)	21.22 (1.919)	22.53 (2.270)	21.17 (1.453)
	中央値	23.75	20.70	22.15	20.95
	範囲	20.3～23.9	19.2～24.6	19.7～26.2	18.8～22.9

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 2

2.7.6.9.3　治験薬の曝露

単回投与及び反復投与のいずれも，全例に治験実施計画書の規定どおりプラセボ又は ASP015K が投与された。

2.7.6.9.4　薬物動態

1. 単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

単回投与時の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-3 に示した。C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値はいずれの投与量でも白人と比べて日本人で増加し，CL/F の平均値ではいずれの

投与量でも白人と比べて日本人で減少がみられた。日本人及び白人の t_{max} の中央値は 1.0～2.0 h の範囲にあった。$T_{1/2}$ の平均値は日本人で 3.7～7.5 h，白人で 6.9～10.0 h の範囲にあった。

表 2.7.6.9-3　単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 単回投与					
		日本人			白人		
		20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)	20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	259.50 (42.91)	782.78 (158.56)	2524.88 (234.45)	196.33 (54.61)	528.61 (118.00)	1520.28 (186.46)
	中央値	263.01	805.81	2563.37	185.18	508.75	1499.89
	範囲	204.63～315.19	520.24～966.03	2094.17～2809.23	126.54～285.52	410.31～735.20	1311.31～1863.09
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	256.15 (44.13)	775.57 (155.85)	2512.16 (232.25)	191.14 (55.25)	523.58 (117.43)	1507.22 (192.35)
	中央値	259.59	794.33	2552.96	183.49	505.83	1489.78
	範囲	197.73～313.39	518.14～962.62	2092.04～2807.65	122.77～284.13	405.61～727.44	1289.73～1856.43
AUC_{12h} (ng•h/mL)	平均値（SD）	240.97 (41.16)	722.65 (146.02)	2307.34 (246.54)	180.70 (49.68)	470.95 (102.40)	1351.15 (246.86)
	中央値	234.56	725.87	2308.10	171.45	454.20	1354.19
	範囲	197.73～299.69	492.29～915.31	1916.61～2691.10	122.77～270.83	365.17～644.63	1065.78～1770.06
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	76.87 (24.19)	241.13 (74.74)	648.73 (55.48)	48.88 (16.89)	130.88 (19.43)	381.17 (114.35)
	中央値	75.03	256.25	646.05	44.97	128.80	380.85
	範囲	42.43～116.60	132.60～318.10	550.70～708.80	34.15～80.71	107.10～162.50	219.00～514.60
CL/F (L/h)	平均値（SD）	78.9 (13.5)	79.8 (19.2)	79.8 (8.2)	108.5 (30.0)	117.8 (23.6)	133.1 (15.0)
	中央値	76.1	74.9	78.0	108.0	118.0	133.3
	範囲	63.5～97.7	62.1～115.3	71.2～95.5	70.0～158.0	81.6～146.2	107.3～152.5
t_{max} (h)	中央値	1.0	1.3	2.0	1.0	1.0	1.8
	範囲	1.0～3.0	1.0～1.5	1.0～2.0	1.0～1.5	1.0～1.5	1.5～3.0
$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	3.7 (0.7)	4.0 (1.0)	7.5 (4.9)	7.3 (10.0)	10.0 (5.0)	6.9 (3.2)
	中央値	3.9	3.8	5.2	3.4	9.0	6.6
	範囲	2.4～4.3	3.1～5.3	3.8～16.3	2.5～27.7	5.5～17.5	3.1～12.4

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 3

2. 単回投与時の用量比例性の検討

単回投与時の投与量補正した血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} について，ASP015K 20 mg, ASP015K 60 mg 及び ASP015K 200 mg の各投与量間で比較した GMR 及び 95% CI を表 2.7.6.9-4 に示した。C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR の用量比例性が示唆された。

表 2.7.6.9-4　単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態の用量比例性：投与量補正あり（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（95% CI）	
		日本人	白人
C_{max} (ng/mL)/Dose (mg)	ASP015K 60 mg／ASP015K 20 mg	1.042 (0.738, 1.473)	0.923 (0.661, 1.289)
	ASP015K 200 mg／ASP015K 20 mg	0.879 (0.622, 1.242)	0.781 (0.559, 1.090)
	ASP015K 200 mg／ASP015K 60 mg	0.843 (0.596, 1.191)	0.846 (0.605, 1.181)
AUC_{inf} (ng•h/mL)/Dose (mg)	ASP015K 60 mg／ASP015K 20 mg	0.998 (0.809, 1.230)	0.909 (0.700, 1.180)
	ASP015K 200 mg／ASP015K 20 mg	0.981 (0.795, 1.209)	0.795 (0.612, 1.032)
	ASP015K 200 mg／ASP015K 60 mg	0.983 (0.797, 1.212)	0.874 (0.674, 1.135)

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 4

3. 単回投与時の民族間差の検討

単回投与時の投与量補正した血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} について，白人に対する日本人の GMR 及び 95% CI を表 2.7.6.9-5 に示した。日本人の C_{max} 及び AUC_{inf} は，白人と比べてそれぞれ 57.1%～77.4%及び 34.9%～66.4%増加した。血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{inf} を体重あたりの投与量で補正した場合，日本人の C_{max} 及び AUC_{inf} は，白人と比べてそれぞれ 42.9%～53.9%及び 22.5%～44.9%増加した（表 2.7.6.9-6）。

表 2.7.6.9-5　単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態の民族間差：投与量補正あり（PKAS）

薬物動態パラメータ	ASP015K 投与量	比較	GMR（95% CI）
C_{max} (ng/mL)/Dose (mg)	20 mg	日本人／白人	1.571 (1.042, 2.369)
	60 mg	日本人／白人	1.774 (1.260, 2.499)
	200 mg	日本人／白人	1.768 (1.302, 2.401)
AUC_{inf} (ng•h/mL)/Dose (mg)	20 mg	日本人／白人	1.349 (1.005, 1.810)
	60 mg	日本人／白人	1.481 (1.121, 1.957)
	200 mg	日本人／白人	1.664 (1.449, 1.912)

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 5

表 2.7.6.9-6　単回投与時の血漿中未変化体の薬物動態の民族間差：体重あたりの投与量補正あり（PKAS）

薬物動態パラメータ	ASP015K 投与量	比較	GMR（95% CI）
C_{max} (ng/mL)/Dose (mg/kg)	20 mg	日本人／白人	1.429 (0.957, 2.133)
	60 mg	日本人／白人	1.468 (1.005, 2.144)
	200 mg	日本人／白人	1.539 (1.154, 2.053)
AUC_{inf} (ng•h/mL)/Dose (mg/kg)	20 mg	日本人／白人	1.226 (0.935, 1.609)
	60 mg	日本人／白人	1.225 (0.864, 1.737)
	200 mg	日本人／白人	1.449 (1.340, 1.566)

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 6

4. 反復投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

反復投与時の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-7 に示した。C_{max} 及び AUC_{12h} の平均値はいずれの投与量でも Day 1 と比べて Day 7 でわずかに増加し，CL/F の平均値で

はいずれの投与量でも Day 1 と比べて Day 7 でわずかに減少がみられた。t_{max} の中央値（Day 1 及び 7）は 1.5～2.5 h の範囲にあった。Day 7 の $t_{1/2}$ の平均値は 6.0～7.4 h の範囲にあった。

表 2.7.6.9-7　反復投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 反復投与（日本人）					
		Day 1			Day 7		
		10 mg bid (n=6)	30 mg bid (n=6)	100 mg bid (n=6)	10 mg bid (n=6)	30 mg bid (n=6)	100 mg bid (n=6)
AUC_{12h} (ng•h/mL)	平均値（SD）	114.47 (29.13)	353.89 (60.81)	1335.68 (135.10)	144.56 (24.06)	443.57 (80.14)	1832.83 (261.32)
	中央値	107.17	363.98	1361.98	148.27	453.40	1905.49
	範囲	77.36～150.80	275.83～444.90	1103.94～1458.41	104.30～168.78	327.54～543.42	1367.76～2084.63
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	28.48 (6.12)	93.52 (21.23)	383.40 (25.98)	36.43 (8.16)	106.16 (25.83)	482.82 (77.29)
	中央値	26.10	92.50	385.35	33.29	100.92	444.25
	範囲	23.63～40.05	70.87～131.40	335.80～407.10	28.51～49.05	72.12～150.30	420.20～588.00
CL/F (L/h)	平均値（SD）	87.7 (23.6)	83.3 (14.6)	71.2 (8.7)	71.0 (13.6)	69.6 (13.5)	55.7 (9.3)
	中央値	88.0	78.5	68.8	67.5	66.4	52.6
	範囲	62.9～124.9	65.4～105.5	64.7～87.4	59.2～95.9	55.2～91.6	48.0～73.1
t_{max} (h)	中央値	1.5	2.0	2.0	2.5	2.0	2.0
	範囲	1.0～2.0	2.0～3.0	2.0～3.0	1.0～4.0	1.0～3.0	2.0～3.0
$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	-	-	-	6.0 (1.2)	6.1 (3.6)	7.4 (3.5)
	中央値	-	-	-	5.5	4.5	6.5
	範囲	-	-	-	4.7～8.1	3.5～13.2	4.1～13.5
ピークトラフ比	平均値（SD）	-	-	-	9.05 (2.31)	9.41 (1.88)	8.67 (3.52)
	中央値	-	-	-	8.45	9.59	9.40
	範囲	-	-	-	6.75～12.44	6.53～11.63	4.01～13.16

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 7

5. 反復投与時の用量比例性の検討

反復投与時の投与量補正した血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{12h} について, ASP015K 10 mg bid, ASP015K 30 mg bid 及び ASP015K 100 mg bid の各投与量間で比較した GMR 及び 95% CI を表 2.7.6.9-8 に示した。C_{max} 及び AUC_{12h} は用量比をわずかに上回って増加することが示唆された。

表 2.7.6.9-8　反復投与時の血漿中未変化体の薬物動態の用量比例性：投与量補正あり（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（95% CI）	
		Day 1	Day 7
C_{max} (ng/mL)/Dose (mg)	ASP015K 30 mg bid／ASP015K 10 mg bid	1.091 (0.883, 1.350)	0.967 (0.751, 1.246)
	ASP015K 100 mg bid／ASP015K 10 mg bid	1.367 (1.105, 1.690)	1.338 (1.039, 1.724)
	ASP015K 100 mg bid／ASP015K 30 mg bid	1.252 (1.013, 1.549)	1.384 (1.074, 1.782)
AUC_{12h} (ng•h/mL)/Dose (mg)	ASP015K 30 mg bid／ASP015K 10 mg bid	1.046 (0.829, 1.320)	1.021 (0.824, 1.266)
	ASP015K 100 mg bid／ASP015K 10 mg bid	1.194 (0.946, 1.506)	1.272 (1.026, 1.576)
	ASP015K 100 mg bid／ASP015K 30 mg bid	1.141 (0.904, 1.440)	1.246 (1.005, 1.544)

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 8

6. 反復投与時の蓄積性の検討

反復投与時の投与量補正した血漿中未変化体の C_{max} 及び AUC_{12h} について，Day 1 に対する Day 7 の GMR 及び 95% CI を表 2.7.6.9-9 に示した。Day 7 の C_{max} 及び AUC_{12h} は，Day 1 と比べてそれぞれ 13.1%～27.6%及び 25.1%～36.6%増加した。ASP015K の反復投与により Day 7 でわずかに蓄積性が認められた。

表 2.7.6.9-9　反復投与時の血漿中未変化体の蓄積性：投与量補正あり（PKAS）

薬物動態パラメータ	ASP015K 投与量	比較	GMR（95% CI）
C_{max} (ng/mL)/Dose (mg)	10 mg bid	Day 7／Day 1	1.276 (1.045, 1.558)
	30 mg bid	Day 7／Day 1	1.131 (0.966, 1.323)
	100 mg bid	Day 7／Day 1	1.249 (1.055, 1.478)
AUC_{12h} (ng•h/mL)/Dose (mg)	10 mg bid	Day 7／Day 1	1.281 (1.140, 1.440)
	30 mg bid	Day 7／Day 1	1.251 (1.148, 1.363)
	100 mg bid	Day 7／Day 1	1.366 (1.279, 1.458)

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 9

7. 単回投与時の尿中未変化体の薬物動態パラメータ

単回投与時の尿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-10 に示した。各投与量の尿中未変化体の CL_R の平均値は日本人で 9.9～12.8 L/h，白人で 12.4～15.0 L/h の範囲にあった。各投与量の尿中未変化体の Ae_{last}%の平均値は日本人で 12.52%～16.76%，白人で 9.90%～14.23%の範囲にあった。

表 2.7.6.9-10　単回投与時の尿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 単回投与					
		日本人			白人		
		20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)	20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)
Ae_{last} (mg)	平均値 (SD)	3.35 (0.82)	8.86 (1.69)	25.05 (5.41)	2.85 (0.72)	6.35 (2.15)	19.80 (2.35)
	中央値	3.34	9.24	24.61	2.69	6.14	20.52
	範囲	2.31～4.32	5.72～10.76	19.71～30.69	2.01～4.17	3.30～8.84	15.79～22.60
Ae_{last}%	平均値 (SD)	16.76 (4.12)	14.77 (2.81)	12.52 (2.70)	14.23 (3.61)	10.59 (3.59)	9.90 (1.17)
	中央値	16.69	15.40	12.31	13.47	10.24	10.26
	範囲	11.54～21.60	9.53～17.93	9.85～15.35	10.06～20.84	5.51～14.73	7.89～11.30
CL_R (L/h)	平均値 (SD)	12.8 (1.5)	11.5 (2.0)	9.9 (1.8)	15.0 (3.7)	12.4 (4.3)	13.3 (2.0)
	中央値	12.9	10.9	10.1	14.7	12.2	13.6
	範囲	11.0～14.3	9.0～14.4	8.0～12.0	11.0～21.6	6.6～17.1	10.7～15.9

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 10

8. 反復投与時の尿中未変化体の薬物動態パラメータ

反復投与時の尿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-11 に示した。各投与量の尿中未変化体の CL_R の平均値は Day 1 で 13.3～14.6 L/h，Day 7 で 11.9～13.6 L/h の範囲にあった。各投与量の尿中未変化体の Ae_{12h}%の平均値は Day 1 で 14.88%～19.18%，Day 7 で 17.23%～24.46%の範囲にあった。

表 2.7.6.9-11　反復投与時の尿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 反復投与（日本人）					
		Day 1			Day 7		
		10 mg bid (n=6)	30 mg bid (n=6)	100 mg bid (n=6)	10 mg bid (n=6)	30 mg bid (n=6)	100 mg bid (n=6)
Ae_{12h} (mg)	平均値 (SD)	1.49 (0.44)	4.69 (1.19)	19.18 (2.71)	1.86 (0.24)	5.17 (0.59)	24.46 (1.79)
	中央値	1.54	4.61	18.31	1.96	5.07	24.64
	範囲	0.71～1.89	3.48～6.70	16.72～23.56	1.48～2.09	4.67～6.28	22.43～26.79
Ae_{12h}%	平均値 (SD)	14.88 (4.38)	15.64 (3.97)	19.18 (2.71)	18.58 (2.40)	17.23 (1.96)	24.46 (1.79)
	中央値	15.44	15.36	18.31	19.58	16.89	24.64
	範囲	7.10～18.94	11.61～22.32	16.72～23.56	14.83 20.88	15.55 20.93	22.43～26.79
CL_R (L/h)	平均値 (SD)	13.3 (3.9)	13.4 (2.9)	14.6 (3.2)	13.0 (1.8)	11.9 (2.3)	13.6 (2.1)
	中央値	13.2	13.4	13.1	12.7	11.6	12.8
	範囲	7.3～17.8	9.9～17.8	11.6～19.3	11.3～15.8	9.2～16.0	11.4～17.3

Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 11

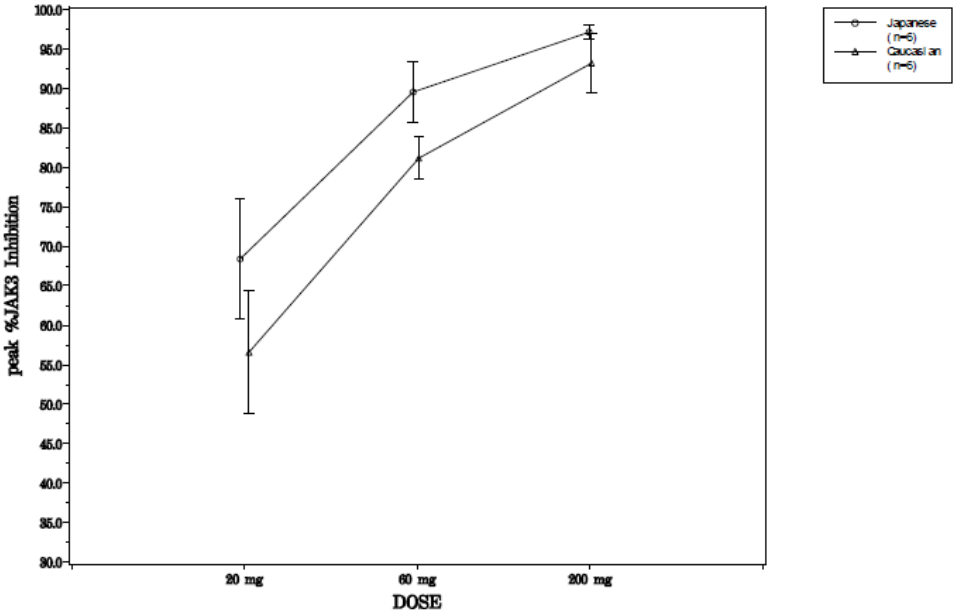
2.7.6.9.5　薬力学

1. STAT5 リン酸化阻害活性

ASP015K による STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）の平均値（SD）を図 2.7.6.9-1（単回投与）及び図 2.7.6.9-2（反復投与）に示した。単回投与では，日本人及び白人ともに投与量増加に伴って阻害最大活性が増加した。いずれの投与量でも白人と比べて日本人の阻害最大活性が高かった。

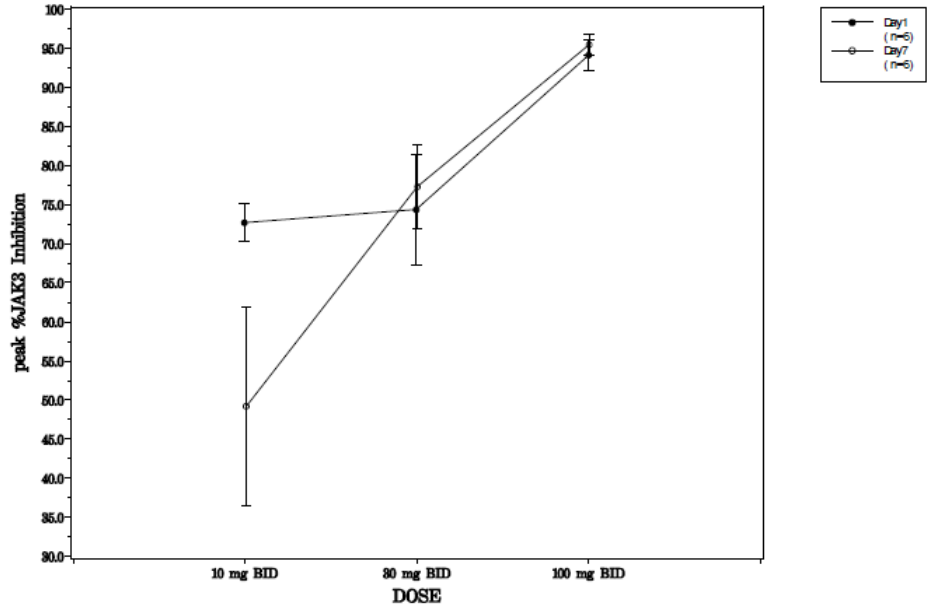
反復投与（日本人）では, Day 1 及び Day 7 ともに投与量増加に伴って阻害最大活性が増加したが, Day 1 の ASP015K 10 mg bid での阻害最大活性は ASP015K 30 mg bid と同程度であった。

図 2.7.6.9-1　STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）：単回投与（PDAS）



%JAK3 inhibition：STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）
Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Figure 4

図 2.7.6.9-2　STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）：反復投与（PDAS）



%JAK3 inhibition：STAT5 リン酸化阻害最大活性（%）
Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Figure 5

2. リンパ球サブセット

リンパ球サブセットのベースラインからの変化率（%）の平均値は，ASP015K の単回投与及び反復投与のいずれでも投与量や民族の間で大きな違いはなかった。

3. リンパ球増殖能

ASP015K 反復投与で日本人を対象にリンパ球増殖能を検討した結果，リンパ球増殖能は投与量や測定日の間で大きな違いはなかった。

2.7.6.9.6 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.9-12（単回投与）及び表 2.7.6.9-13（反復投与）に示した。単回投与での有害事象は，プラセボでは発現がなく，ASP015K で日本人 4 例に 4 件，白人 1 例に 1 件認められた。日本人では ASP015K 20 mg 及び ASP015K 200 mg で各 1 例（16.7%）及び ASP015K 60 mg で 2 例（33.3%）にみられた。白人では ASP015K 60 mg で 1 例（16.7%）にみられた。日本人，白人ともに投与量との明らかな相関性はなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，日本人の ASP015K 20 mg 及び白人の ASP015K 60 mg で各 1 例（16.7%）に認められた。反復投与での有害事象は 10 例に 16 件認められた。プラセボで 1 例（16.7%），ASP015K 10 mg bid で 2 例（33.3%），ASP015K 30 mg bid で 3 例（50.0%）及び ASP015K 100 mg bid で 4 例（66.7%）にみられ，投与量とともに発現例数は増加した。副作用は，プラセボで 1 例（16.7%），ASP015K 10 mg bid 及び ASP015K 30 mg bid で各 2 例（33.3%）及び ASP015K 100 mg bid で 4 例（66.7%）にみられた。単回投与及び反復投与のいずれも，死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.9-12　有害事象の発現状況：単回投与（日本人及び白人）（SAF）

	日本人				白人			
	プラセボ (n=6)	ASP015K			プラセボ (n=6)	ASP015K		
		20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)		20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)
有害事象	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
副作用 [a]	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 14，Table 12.6.3-1，Table 12.6.3-2，Table 12.6.4-1，Table 12.6.4-2

表 2.7.6.9-13　有害事象の発現状況：反復投与（日本人）（SAF）

	プラセボ (n=6)	ASP015K		
		10 mg bid (n=6)	30 mg bid (n=6)	100 mg bid (n=6)
有害事象	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)
副作用 [a]	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 15，Table 12.6.3-3，Table 12.6.4-3

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.9-14（単回投与）及び表 2.7.6.9-15（反復投与）に示した。単回投与の日本人では, 白血球数増加が ASP015K 60 mg で 2 例（33.3%）及び ASP015K 200 mg で 1 例（16.7%）に認められ, 血中カリウム増加が ASP015K 20 mg で 1 例（16.7%）に認められた。白人では ASP015K 60 mg の 1 例（16.7%）で下痢がみられた。反復投与では，好中球数減少が ASP015K 100 mg bid で 3 例（50.0%）に認められ，白血球数増加が ASP015K 30 mg bid で 2 例（33.3%）及び ASP015K 10 mg bid で 1 例（16.7%）に認められた。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は ASP015K 10 mg bid 及び ASP015K 100 mg bid で各 1 例（16.7%）にみられた。有害事象の程度は，単回投与及び反復投与のいずれも軽度であった。

表 2.7.6.9-14　有害事象一覧：単回投与（日本人及び白人）（SAF）

MedDRA version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	日本人				白人			
	プラセボ (n=6)	ASP015K			プラセボ (n=6)	ASP015K		
		20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)		20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)
全体	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	0
臨床検査	0	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
白血球数増加	0	0	2 (33.3)	1 (16.7)	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 16

表 2.7.6.9-15　有害事象一覧：反復投与（日本人）（SAF）

MedDRA version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (n=6)	ASP015K		
		10 mg bid (n=6)	30 mg bid (n=6)	100 mg bid (n=6)
全体	1 (16.7)	2 (33.3)	3 (50.0)	4 (66.7)
胃腸障害	0	0	1 (16.7)	0
下痢	0	0	1 (16.7)	0
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
異常感	0	1 (16.7)	0	0
倦怠感	1 (16.7)	0	0	0
臨床検査	0	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (16.7)	0	0
好中球数減少	0	0	0	3 (50.0)
白血球数増加	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0
神経系障害	0	1 (16.7)	0	0
頭痛	0	1 (16.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (16.7)	0
発疹	0	0	1 (16.7)	0
血管障害	0	1 (16.7)	0	0
ほてり	0	1 (16.7)	0	0

発現例数（割合%）
Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 17

副作用の一覧を表 2.7.6.9-16（単回投与）及び表 2.7.6.9-17（反復投与）に示した。単回投与では，日本人の ASP015K 20 mg で血中カリウム増加，白人の ASP015K 60 mg で下痢が各 1 例（16.7%）に認められた。反復投与では，好中球数減少が ASP015K 100 mg bid で 3 例（50.0%）に認められ，白血球数増加は ASP015K 10 mg bid 及び ASP015K 30 mg bid で各 1 例（16.7%）に認められた。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加は ASP015K 10 mg bid 及び ASP015K 100 mg bid で各 1 例（16.7%）にみられた。

表 2.7.6.9-16　副作用一覧：単回投与（日本人及び白人）（SAF）

MedDRA version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	日本人				白人			
	プラセボ (n=6)	ASP015K			プラセボ (n=6)	ASP015K		
		20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)		20 mg (n=6)	60 mg (n=6)	200 mg (n=6)
全体	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	0
臨床検査	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
血中カリウム増加	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0
下痢	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 14，Table 12.6.6-1，Table 12.6.6-2

表 2.7.6.9-17　副作用一覧：反復投与（日本人）（SAF）

MedDRA version 12.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (n=6)	ASP015K		
		10 mg bid (n=6)	30 mg bid (n=6)	100 mg bid (n=6)
全体	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	4 (66.7)
胃腸障害	0	0	1 (16.7)	0
下痢	0	0	1 (16.7)	0
全身障害および投与局所様態	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0
異常感	0	1 (16.7)	0	0
倦怠感	1 (16.7)	0	0	0
臨床検査	0	2 (33.3)	1 (16.7)	4 (66.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (16.7)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (16.7)	0	0
好中球数減少	0	0	0	3 (50.0)
白血球数増加	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0
神経系障害	0	1 (16.7)	0	0
頭痛	0	1 (16.7)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (16.7)	0
発疹	0	0	1 (16.7)	0
血管障害	0	1 (16.7)	0	0
ほてり	0	1 (16.7)	0	0

発現例数（割合%）
Source：CL-HV03（5.3.3.1-3）Table 15，Table 12.6.6-3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の要約統計量について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査に関連する有害事象は，単回投与では白血球数増加（ASP015K 60 mg の 2 例及び ASP015K 200 mg の 1 例）及び血中カリウム増加（ASP015K 20 mg の 1 例）がみられ，反復投与では好中球数減少（ASP015K 100 mg bid の 3 例），白血球数増加（ASP015K 30 mg bid の 2 例及び ASP015K 10 mg bid の 1 例），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（ASP015K 10 mg bid 及び ASP015K 100 mg bid の各 1 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（ASP015K 10 mg bid の 1 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（ASP015K 10 mg bid の 1 例）がみられた。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインで臨床的に重要な変動はなかった。心電図所見及び QTc 解析で臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.9.7 結論

非高齢健康成人男性（日本人及び白人）を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化試験の結果，日本人に ASP015K 空腹時単回投与（20, 60 及び 200 mg）及び食後反復投与（10, 30 及び 100 mg bid）したとき，安全性に大きな問題は認められなかった。日本人への ASP015K の単回投与では血漿中未変化体の薬物動態パラメータに用量比例性が認められ，反復投与では用量比をわずかに上回る増加がみられた。また，ASP015K の反復投与により Day 7 でわずかに蓄積性が認められた。ASP015K 単回投与時の血漿中未変化体の曝露量は白人と比べて日本人で増加した。薬力学パラメータの STAT5 リン酸化阻害最大活性についても，白人と比べて日本人の阻害最大活性が高かった。

2.7.6.10 海外高用量単回投与試験［CL-HV07］：添付資料番号 5.3.3.1-4

2.7.6.10.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1, Randomized, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of ASP015K Following Single Doses in Healthy Subjects

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2014 年 3 月 10 日

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 4 月 25 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

ASP015K を漸増法で単回投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

【副次目的】

ASP015K を漸増法で単回投与したときの薬物動態を検討する。

試験方法

健康成人男女を対象としたプラセボ対照単盲検無作為化漸増単回投与試験とし，被験者及び治験担当医師に対して盲検とした。コホート A 及び B それぞれで男女各 4 例の被験者を ASP015K 投与（6 例）又はプラセボ投与（2 例）のいずれかに割り当て，漸増法にて ASP015K（コホート A : 150 mg 及びコホート B : 450 mg）又はプラセボを食後単回投与した。なお，ASP015K 600 mg 投与のコホートについては，海外 TQT 試験［CL-QT01］において投与する可能性があったため計画したが，実施しなかった。

コホート B への移行可否については，予定された用量（450 mg）よりも低用量に変更することも含めて，コホート A の完了後にコホート A での安全性データをもとに治験依頼者及び治験責任医師が判断した。ただし，コホート A の ASP015K 投与例について以下の条件に 1 つでも該当する場合はコホート B へ移行しないこととした。

- Grade 3 の治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）について，同一又は同様の副作用が 2 例以上発現した場合
- Grade 4 の副作用が 1 例でも発現した場合
- 重篤な副作用が 1 例でも発現した場合
- 24 時間以内の検査で 2 回連続して以下の検査値に該当する被験者が 2 例以上認められた場合
  クレアチンホスホキナーゼ：> 5 x ULN（基準値上限），好中球数：< 1000 /mm^3，ヘモグロビン：< 8 g/dL（女性）又は 8.5 g/dL（男性），白血球数：< 1500 /mm^3，リンパ球数：< 500 /mm^3

有害事象の Grade の定義は FDA ガイダンス（United States FDA guidance for Industry, Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventative Vaccine Clinical Trials，2007 年 9 月）に従った。

被験者数（計画）

各コホート 8 例（ASP015K：6 例，プラセボ：2 例）

被験者数設定の根拠

過去に実施された同様の薬物動態試験の被験者数を参考に設定した。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 55 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：50 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下

治験薬

ASP015K[redacted] mg

ASP015K[redacted]プラセボ

治験薬の用法・用量

Day 1 の朝に，下表に規定した用法・用量で水 480 mL とともに治験薬を単回経口投与した。朝食開始後 30 分以内に治験薬を投与した。治験薬は 5 分以内に服用した。治験薬投与前後 1 時間は絶水とした。

コホート	ASP015K 投与（各 6 例）	プラセボ投与（各 2 例）
A	ASP015K[redacted] mg × [redacted]	ASP015K[redacted]プラセボ × [redacted]
B	ASP015K[redacted] mg × [redacted]	ASP015K[redacted]プラセボ × [redacted]

試験期間

スクリーニング期間を Day -28～-2 とし，入院期間を Day -1～4 の 5 日間とした。Day 1 に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. **薬物動態**

- 血漿中未変化体：C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F
- 血漿中代謝物（M1，M2，M4）：C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
軽度	日常の活動に支障がないもの
中等度	日常の活動に支障があるもの
高度	日常の活動が不可能になるもの

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：ランダム化後に治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，少なくとも 1 つの薬物動態パラメータの算出に十分な血漿中薬物濃度データが得られた被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について投与群ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータを算出した。用量比例性の検討には投与量補正したC_{max}, AUC_{last}及びAUC_{inf}を用いた。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.10.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

70 例の健康成人から同意が得られた。16 例の健康成人が 2 コホート（各コホートで ASP015K 投与 6 例及びプラセボ投与 2 例）にランダム化された。各コホートには男性 4 例及び女性 4 例を組み入れることとした。16 例全例に治験薬が投与され，その全例が試験を完了した。治験薬が投与された 16 例を SAF とし，そのうちプラセボ投与の 4 例を除く 12 例を PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.10-1 に示した。性別では男性 7 例（43.8%）及び女性 9 例（56.3%）であった。人種では白人が 9 例（56.3%），民族ではヒスパニック系及びラテン系でない被験者が 11 例（68.8%）と多かった。年齢の平均値は 37.4 歳であり，BMI の平均値は 25.66 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.10-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	プラセボ (n=4)	ASP015K 150 mg (n=6)	ASP015K 450 mg (n=6)	合計 (n=16)
性別 [a]	男性	3 (75.0)	1 (16.7)	3 (50.0)	7 (43.8)
	女性	1 (25.0)	5 (83.3)	3 (50.0)	9 (56.3)
人種 [a]	白人	1 (25.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	9 (56.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	2 (50.0)	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (31.3)
	アメリカ先住民又はアラスカ先住民	0	1 (16.7)	0	1 (6.3)
	その他	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	1 (25.0)	2 (33.3)	2 (33.3)	5 (31.3)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	3 (75.0)	4 (66.7)	4 (66.7)	11 (68.8)
年齢（歳）	平均値（SD）	41 (12.8)	38.2 (10.8)	34.2 (6.9)	37.4 (9.8)
	中央値	40.5	38.5	33.5	33.5
	範囲	29～54	27～52	23～42	23～54
体重（kg）	平均値（SD）	90.20 (14.81)	68.80 (9.56)	73.90 (18.20)	76.06 (16.15)
	中央値	84.10	67.25	73.05	76.35
	範囲	80.4～112.2	59.4～84.9	53.8～104.8	53.8～112.2
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	27.46 (2.46)	24.76 (2.56)	25.36 (2.53)	25.66 (2.60)
	中央値	26.61	25.33	25.19	25.80
	範囲	25.6～31.1	20.8～27.7	22.1～29.7	20.8～31.1

a：例数（割合%）
Source：CL-HV07（5.3.3.1-4）Table 3

2.7.6.10.3 治験薬の曝露

治験実施計画書の規定どおり，16 例全例にプラセボ又は ASP015K が投与された。

2.7.6.10.4 薬物動態

1. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

ASP015K の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-2 に示した。血漿中未変化体の $AUC_{last,}$ AUC_{inf}及び C_{max} は，いずれも用量（150 mg 及び 450 mg）に比例して増加した。t_{max} の中央値は ASP015K 150 mg（1.750 h）と ASP015K 450 mg（2.500 h）で大きな違いはなかった。CL/F の平均値についても大きな違いはなかった。

表 2.7.6.10-2　血漿中未変化体の薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 150 mg (n=6)	ASP015K 450 mg (n=6)
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1624 (554.9)	4805 (718.5)
	中央値	1496	4819
	範囲	1014～2441	3934～5706
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1644 (557.4)	4815 (716.9)
	中央値	1514	4827
	範囲	1023～2461	3942～5712
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	452.9 (178.2)	1189 (326.3)
	中央値	450.9	1046
	範囲	233～703	844～1643
t_{max} (h)	中央値	1.750	2.500
	範囲	1.00～2.00	1.50～4.00
$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	17.63 (10.21)	11.80 (3.399)
	中央値	18.35	12.53
	範囲	4.83～33.8	5.27～15.1
CL/F (L/h)	平均値（SD）	100.1 (32.57)	95.23 (14.42)
	中央値	99.52	93.22
	範囲	60.9～146	78.7～114

Source：CL-HV07（5.3.3.1-4）Table 4

2. 血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

ASP015K の血漿中代謝物（M1，M2，M4）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-3 に示した。

表 2.7.6.10-3　血漿中代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 150 mg (n=6)	ASP015K 450 mg (n=6)
代謝物 M1	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	469 (252.1)	982.9 (335.2)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	476.9 (256.2)	990 (334.2)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	65.06 (36.74)	110.3 (42.47)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.000 (2.05～4.00)	4.000 (3.00～6.00)
代謝物 M2	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	3229 (805.0)	10763 (4461)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	3253 (809.4)	10785 (4464)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	810.6 (272.2)	2456 (1189)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	2.025 (1.50～3.00)	3.500 (2.00～4.00)
代謝物 M4	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	447.1 (115.2)	1173 (299.2)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	453.7 (116.7)	1182 (296.5)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	53.18 (17.56)	124.2 (46.60)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	4.000 (2.05～6.00)	3.500 (2.00～6.00)

Source：CL-HV07（5.3.3.1-4）Table 5，Table 6，Table 7

2.7.6.10.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.10-4 に示した。有害事象は ASP015K 投与の合計で 6 例（50.0%）に 10 件認められた。ASP015K 150 mg 投与では 1 例（16.7%）に 1 件，ASP015K 450 mg 投与では 5 例（83.3%）に 9 件であり，ASP015K 450 mg 投与での発現が多かった。プラセボ投与で有害事象は認められなかった。有害事象はいずれも治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と判定された。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.10-4　有害事象の発現状況（SAF）

	プラセボ (n=4)	ASP015K		
		150 mg (n=6)	450 mg (n=6)	合計 (n=12)
有害事象	0	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (50.0)
副作用 [a]	0	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (50.0)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-HV07（5.3.3.1-4）Table 8

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.10-5 に示した。最も多くみられた有害事象は頭痛であり，ASP015K 450 mg で 5 例（83.3%）に認められた。次いで悪心が多くみられ，ASP015K 450 mg で 3 例（50.0%）

に認められた。このほかに便秘及び嘔吐がそれぞれ ASP015K 150 mg 及び ASP015K 450 mg で各 1 例（16.7%）に認められた。有害事象の程度は，嘔吐（ASP015K 450 mg）の 1 件が中等度であった。それ以外はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.10-5　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 15.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (n=4)	ASP015K		
		150 mg (n=6)	450 mg (n=6)	合計 (n=12)
全体	0	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (50.0)
胃腸障害	0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (41.7)
便秘	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)
悪心	0	0	3 (50.0)	3 (25.0)
嘔吐	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
神経系障害	0	0	5 (83.3)	5 (41.7)
頭痛	0	0	5 (83.3)	5 (41.7)

発現例数（割合%）
Source：CL-HV07（5.3.3.1-4）Table 9

副作用の一覧を表 2.7.6.10-6 に示した。本試験で認められた有害事象はいずれも治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された。

表 2.7.6.10-6　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 15.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (n=4)	ASP015K		
		150 mg (n=6)	450 mg (n=6)	合計 (n=12)
全体	0	1 (16.7)	5 (83.3)	6 (50.0)
胃腸障害	0	1 (16.7)	4 (66.7)	5 (41.7)
便秘	0	1 (16.7)	0	1 (8.3)
悪心	0	0	3 (50.0)	3 (25.0)
嘔吐	0	0	1 (16.7)	1 (8.3)
神経系障害	0	0	5 (83.3)	5 (41.7)
頭痛	0	0	5 (83.3)	5 (41.7)

発現例数（割合%）
Source：CL-HV07（5.3.3.1-4）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目について臨床的に重要な変動はなかった。また，中等度又は高度の肝機能異常値は認められなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの平均値で臨床的に重要な変動はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.10.6 結論

健康成人を対象としたプラセボ対照単盲検無作為化漸増単回投与試験の結果，健康成人男女にASP015K 150 mg 及び 450 mg を単回投与したときの安全性は概して問題ないことが示された。また，血漿中未変化体の $AUC_{last,}$ AUC_{inf} 及び C_{max} は，いずれも用量に比例して増加した。

2.7.6.11 海外マスバランス試験［CL-PK03］：添付資料番号 5.3.3.1-5

2.7.6.11.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1, Open-Label, Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ASP015K after a Single Oral Dose of ^{14}C-labeled ASP015K in Healthy Male Subjects

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2009 年 12 月 9 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 1 月 5 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

^{14}C で標識された ASP015K（以下，[^{14}C]-ASP015K）100 mg/100 μCi（100 mg/3.7 MBq）を単回経口投与したときの薬物動態，特に排泄経路及び代謝物の割合を検討する。

【副次目的】

[^{14}C]-ASP015K を単回経口投与したときの全血中，血漿中，尿中及び糞便中の代謝プロフィールを明らかにする。

試験方法

健康成人男性を対象とした非盲検単回投与試験とした。選択／除外基準にて適格となった被験者 6 例に Day 1 の朝食後に[^{14}C]-ASP015K 液剤（100 mg/100 μCi）を単回経口投与した。治験薬投与後 168 時間（Day 8 までの 7 日間）にわたり，全血，血漿，尿及び糞便を採取し ^{14}C 放射能を測定し，血漿及び尿検体を用いて ASP015K 未変化体濃度を測定した。なお，以下の条件のいずれかを満たさない場合は ^{14}C 放射能の測定を 2 日間延長し，216 時間（Day 10 までの 9 日間）にわたり測定することとした。

- Day 7 の時点で尿中及び糞便中の ^{14}C 放射能の合計が投与量の約 95%以上
- 尿中及び糞便中それぞれの ^{14}C 放射能が 2 回連続で投与量の 1%以下

被験者数（計画時）

6 例

被験者数設定の根拠

過去に実施された同様の薬物動態試験の被験者数を参考に設定した。なお，早期中止例が生じた場合は，治験依頼者の判断で被験者を補充することとした。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人男性を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性
- 非喫煙者（本試験の入院前 3 カ月以上）
- 年齢（同意取得時）：18 歳以上 55 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：45 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下
- 病歴，身体所見及び検査結果から，治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

被験薬：[^{14}C]-ASP015K 液剤（100 mg/100 μCi）

治験薬の用法・用量

Day 1 の朝食後に[^{14}C]-ASP015K 液剤（100 mg/100 μCi）を単回経口投与した。治験薬投与後 2 時間は絶水とし，昼食は治験薬投与 4 時間後に摂取した。

試験期間

スクリーニング期間を Day -28～-2 とし，入院期間を Day -1～8 とした。Day 1 に治験薬を単回投与した。なお，Day 7 の時点で尿中及び糞便中の ^{14}C 放射能排泄量の条件を満たさなかった場合 Day 10 まで入院を延長することとした。

評価項目

1. 薬物動態

(1) 放射能濃度に基づくパラメータ

- 全血中及び血漿中放射能：AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$
- 放射能比（全血中／血漿中）：AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}
- 尿中放射能：排泄量及び排泄率，排泄速度，累積排泄量及び累積排泄率，累積排泄速度，Ae_{last}，Ae_{last}%
- 糞便中放射能：排泄量及び排泄率，累積排泄量及び累積排泄率，Ae_{last}，Ae_{last}%

(2) 未変化体濃度に基づくパラメータ

- 血漿中未変化体：AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，放射能に対する比（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}）
- 尿中未変化体：排泄量，排泄速度，累積排泄量，累積排泄速度，Ae_{last}，Ae_{last}%，CL_R，放射能に対する比（Ae_{last}，Ae_{last}%）

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，呼吸数，脈拍数，坐位血圧），身体所見，12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
軽度	日常の活動に支障がないもの
中等度	日常の活動に支障があるもの
重度	日常の活動が不可能になるもの

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，主要な薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，C_{max}）の算出に十分な血漿中薬物濃度データが得られた被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて全血中及び血漿中の放射能の各パラメータ及び血漿中未変化体の薬物動態パラメータを算出した。尿中及び糞便中に排泄された放射能からマスバランスを求めた。未変化体及び代謝物の全血中又は血漿への分布を検討するため，放射能の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} について放射能比（全血中／血漿中）を算出した。ASP015K 代謝物の割合を明らかにするため，AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} について血漿中放射能に占める血漿中未変化体の割合を算出した。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.11.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

6 例の被験者が本試験に参加し，治験薬が投与された。6 例全例が本試験を完了した。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.11-1 に示した。人種では白人が 5 例（83.3%），民族ではヒスパニック系又はラテン系でない民族が 5 例（83.3%）と多かった。年齢の平均値は 33.5 歳であり，BMI の平均値は 24.98 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.11-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	カテゴリー・要約統計量	全体 (n=6)
人種 [a]	白人	5 (83.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (16.7)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系でない	5 (83.3)
	ヒスパニック系又はラテン系	1 (16.7)
年齢（歳）	平均値（SD）	33.5 (9.38)
	中央値	36.0
	範囲	22～43
体重（kg）	平均値（SD）	77.23 (10.320)
	中央値	79.70
	範囲	60.8～89.8
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	24.98 (2.938)
	中央値	24.80
	範囲	21.2～28.3

a：例数（割合%）
Source：CL-PK03（5.3.3.1-5）Table 2

2.7.6.11.3 治験薬の曝露

6 例全例に[^{14}C]-ASP015K 液剤（100 mg/100 μCi）が単回経口投与された。実際の[^{14}C]-ASP015K の投与量は液剤の希釈のため被験者ごとに若干異なり, その投与量及び ^{14}C 放射能の平均値（SD）はそれぞれ 96.1 (0.178) mg 及び 99.5 (0.184) μCi であった。

2.7.6.11.4 薬物動態

1. 全血中及び血漿中の放射能パラメータ

全血中及び血漿中の放射能の主なパラメータを表 2.7.6.11-2 に示した。[^{14}C]-ASP015K は速やかに吸収され，血漿中放射能の t_{max} の中央値は 2.00 h であった（表 2.7.6.11-2）。血漿中放射能に対する全血中放射能の比（全血中／血漿中）の平均値は C_{max} で 0.77，AUC_{last} で 0.66 であり，血漿以外の血液成分への放射能の分布は比較的小さかった。

表 2.7.6.11-2　全血中及び血漿中の主な放射能パラメータ（PKAS）

パラメータ	要約統計量	総放射能		放射能比（全血中／血漿中）
		全血中 (n=6)	血漿中 (n=6)	
C_{max} (ngEq/mL)	平均値（SD）	482.1 (79.58)	631.6 (124.86)	0.77 (0.045)
	中央値	459.0	596.6	0.75
	範囲	406.0～623.3	514.6～837.4	0.73～0.85
AUC_{last} (ngEq •h/mL)	平均値（SD）	1747 (164.1)	2668 (419.7)	0.66 (0.061)
	中央値	1736	2738	0.65
	範囲	1509～1963	2002～3252	0.60～0.75
AUC_{inf} (ngEq •h/mL)	平均値（SD）	2130 (212.8)	2935 (395.4)	0.73 (0.036)
	中央値	2202	2981	0.75
	範囲	1759～2355	2320～3440	0.68～0.76
t_{max} (h)	中央値	1.25	2.00	-
	範囲	1.00～3.00	1.00～3.00	-
$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	2.31 (0.357)	3.05 (0.830)	-
	中央値	2.32	3.00	-
	範囲	1.89～2.69	1.92～4.01	-

Source：CL-PK03（5.3.3.1-5）Table 4

2. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ及び血漿中放射能に占める割合（放射能比）を表 2.7.6.11-3 に示した。血漿中未変化体の放射能比の平均値は AUC_{last} で 36%, AUC_{inf} で 33%であり，血漿中放射能に占める代謝物の割合の平均値は AUC_{last} で 64%，AUC_{inf} で 67%であった。また，血漿中未変化体の t_{max} の中央値は 1.75 h であった。

表 2.7.6.11-3　血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

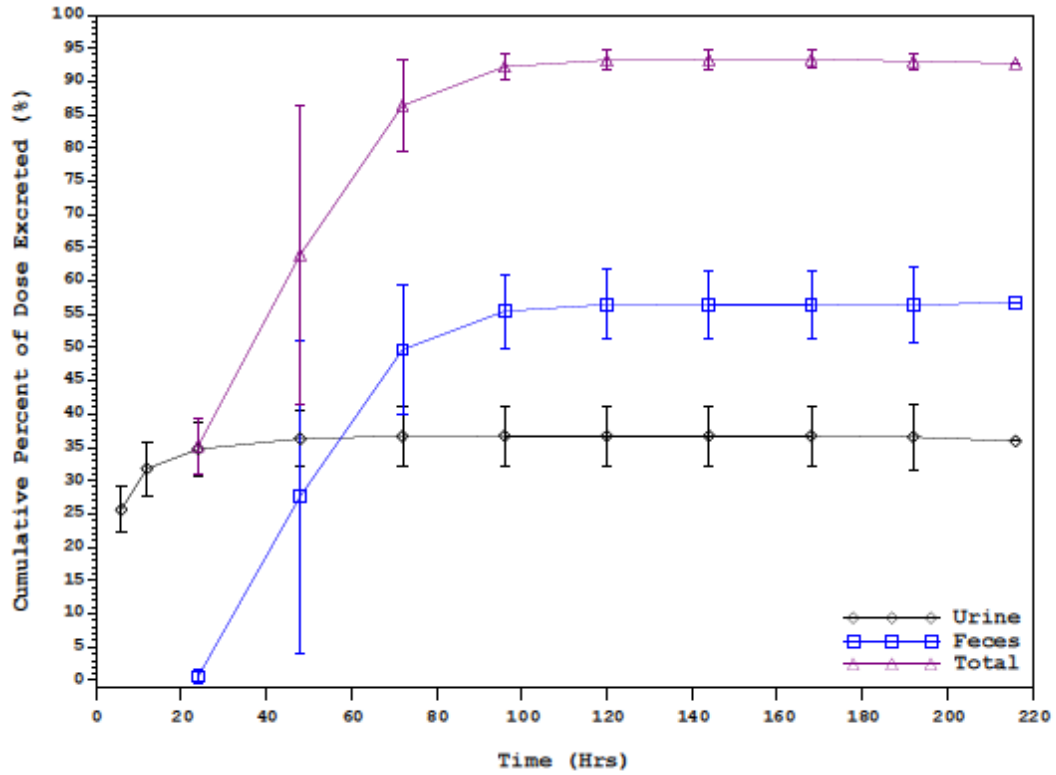
パラメータ	要約統計量	血漿中未変化体濃度 (n=6)	放射能比 [a] (n=6)
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	209.0 (34.66)	0.34 (0.050)
	中央値	200.8	0.34
	範囲	171.7～261.7	0.28～0.40
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	953.3 (173.36)	0.36 (0.046)
	中央値	982.9	0.36
	範囲	746.7～1224	0.30～0.43
AUC_{inf} (ng•h/mL) [b]	平均値（SD）	957.8 (189.68)	0.33 (0.037)
	中央値	1001	0.33
	範囲	760.8～1227	0.29～0.38
t_{max} (h)	中央値	1.75	-
	範囲	1.00～2.02	-
$t_{1/2}$ (h) [b]	平均値（SD）	11.83 (4.019)	-
	中央値	12.77	-
	範囲	6.73～16.33	-

a：血漿中未変化体濃度／血漿中放射能
b：n=5
Source：CL-PK03（5.3.3.1-5）Table 5，Table 6

3. 尿中及び糞便中の放射能排泄

尿中及び糞便中の放射能の累積排泄量を図 2.7.6.11-1 に示した。[^{14}C]-ASP015K として投与された放射能のうち, 投与後 216 時間（9 日間）までに尿中に排泄された放射能の平均値は 36.8%であった。尿中放射能に占める未変化体の割合の平均値は 36%であった。また，投与後 216 時間（9 日間）までに糞便中に排泄された放射能の平均値は 56.6%であった。尿中及び糞便中に排泄された放射能の割合の平均値は，投与後 120 時間（5 日間）までで 93.2%，投与後 216 時間（9 日間）までで 93.4%であった。

図 2.7.6.11-1　尿中及び糞便中の放射能の累積排泄量（PKAS）



Source：CL-PK03（5.3.3.1-5）Figure 5

2.7.6.11.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.11-4 に示した。有害事象は 3 例（50.0%）に 5 件，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は 2 例（33.3%）に 2 件認められた。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.11-4　有害事象の発現状況（SAF）

	全体 (n=6)
有害事象	3 (50.0)
副作用 [a]	2 (33.3)
死亡	0
重篤な有害事象	0
中止に至った有害事象	0
中止に至った副作用 [a]	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK03（5.3.3.1-5）Table 12.6.1.2

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.11-5 に示した。血管穿刺部位疼痛は 2 例（33.3%）に認められ，血管穿刺部位反応，関節痛及び浮動性めまいは各 1 例（16.7%）に認められた。有害事象はいずれも試験期間中に回復した。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.11-5　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	全体 (n=6)
全体	3 (50.0)
全身障害および投与局所様態	**2 (33.3)**
血管穿刺部位疼痛	2 (33.3)
血管穿刺部位反応	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (16.7)**
関節痛	1 (16.7)
神経系障害	**1 (16.7)**
浮動性めまい	1 (16.7)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK03（5.3.3.1-5）Table 8

副作用の一覧を表 2.7.6.11-6 に示した。関節痛及び浮動性めまい（各 1 例，16.7%）は治験薬との関連性が可能性ありと判断された。

表 2.7.6.11-6　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 　基本語（PT）	全体 (n=6)
全体	2 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (16.7)**
関節痛	1 (16.7)
神経系障害	**1 (16.7)**
浮動性めまい	1 (16.7)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK03（5.3.3.1-5）Table 12.6.1.4

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査値の各項目で臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインで臨床的に重要な変動はなく，バイタルサインに関連する有害事象はなかった。心電図で臨床的に重要な異常はみられなかった。

2.7.6.11.6 結論

健康成人男性を対象とした非盲検単回投与試験にて ASP015K のマスバランスを検討した。その結果，尿中及び糞便中に排泄された放射能の平均値は，[^{14}C]-ASP015K（100 mg/100 μCi）の投与後 120 時間（5 日間）までで用量の 93.2%，投与後 216 時間（9 日間）までで用量の 93.4%であった。投与後 216 時間（9 日間）までに放射能の 36.8%（平均値）が尿中に排泄され，56.6%（平均値）が糞便中に排泄された。血漿中放射能に占める代謝物の割合の平均値は AUC_{last} で 64%, AUC_{inf} で 67%であった。[^{14}C]-ASP015K を単回経口投与したときの安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.12 腎機能障害患者試験［CL-PK11］：添付資料番号 5.3.3.3-1

2.7.6.12.1 試験方法

試験の標題：ASP015K 薬物動態試験 －腎機能障害患者及び腎機能正常者における薬物動態の検討－

治験実施施設：2 施設（日本）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2015 年 11 月 24 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 12 月 19 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象に，非盲検下で ASP015K■■■ mg■■を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較検討する。併せて，安全性について検討する。

試験方法

腎機能障害患者と腎機能正常者に ASP015K■■■ mg■■を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較検討するため，腎機能障害患者（軽度，中等度，重度）及び腎機能正常者を対象とした非盲検並行群間比較試験とした。選択／除外基準にて適格となった被験者 32 例に ASP015K■■■ mg■■を空腹時に単回経口投与した。

被験者数（計画）

32 例（腎機能正常者 8 例，軽度腎機能障害患者 8 例，中等度腎機能障害患者 8 例，重度腎機能障害患者 8 例）

被験者数設定の根拠

過去の腎機能障害患者及び腎機能正常者における薬物動態試験を参考に，腎機能障害患者の被験者集積の可能性を考慮して設定した。統計的な検出力をもとにした例数設計は実施していない。

対象被験者・選択基準・除外基準

腎機能障害患者及び腎機能正常者を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（同意取得時）：20 歳以上 75 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：40.0 kg 以上 90.0 kg 未満
- BMI（スクリーニング検査時）：17.6 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満

［腎機能障害患者の場合］

- スクリーニング時における日本人GFR推算式[a]から推定されるGFR値が下記の範囲内であり，かつ透析を実施していない患者
  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）
  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）
  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）
- 入院日（Day -1）前14日以内に腎機能低下等に対する治療内容（食事療法を含む）又は合併症に対する治療内容（食事療法を含む）が変更されていない患者。また，治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が，入院日（Day -1）14日前から事後検査までに治療内容（食事療法を含む）を変更しないことが可能と判断した患者

［腎機能正常者の場合］

- スクリーニング時における日本人GFR推算式[a]から推定されるGFR値が90 mL/min/1.73 m^2 以上の者
- スクリーニング検査及び入院から治験薬投与直前までに得られた診察（自覚症状・他覚所見）並びに全ての検査結果から，治験担当医師が健康であると判断できる者

a：男性：eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 194×Cr $^{-1.094}$×年齢(歳) $^{-0.287}$，女性：(男性のeGFR)×0.739
Cr：血清Cr濃度（mg/dL）

治験薬

被験薬：ASP015K■■ mg

治験薬の用法・用量

ASP015K■■ mg■■を水150 mLとともに9:00を目安に空腹時単回経口投与した。また，投与前日は夕食以降絶食とし，治験薬投与時を除いて治験薬投与前後1時間は絶水とした。

試験期間

試験期間はスクリーニング期間，7日間の評価期間（事後検査を含む）により構成された。入院日をDay -1とし，その翌日（Day 1）に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. 薬物動態

- 血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，CL/F，λ_z，MRT_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F）
- 血漿中代謝物（M1，M2，M4）濃度及び薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，λ_z，MRT_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$，代謝物／未変化体比）

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（臥位血圧，臥位脈拍数，腋窩体温），12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定は，有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0 JCOG）に準じて行った。これに規定されていない項目は，以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を受けた被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬投与例で薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について，被験者群（腎機能正常者群，軽度腎機能障害患者群，中等度腎機能障害患者群，重度腎機能障害患者群）ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4）の薬物動態パラメータを算出した。血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パ

ラメータ（C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，$t_{1/2}$，MRT_{inf}）について対数変換を行い，被験者群を固定効果とした分散分析により，腎機能正常者に対する腎機能障害患者の GMR 並びにその 90% CI を算出した。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.12.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

61 例の被験者から同意が得られ，31 例（腎機能正常者群，軽度腎機能障害患者群及び中等度腎機能障害患者群は各 8 例，重度腎機能障害患者群は 7 例）に治験薬が単回投与された。31 例全例が本試験を完了した。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

各群の人口統計学的特性を表 2.7.6.12-1 に示した。各群の人口統計学的特性に大きな違いはなく，治験薬が投与された 31 例のうち男性は 27 例（87.1%），女性は 4 例（12.9%）であった。eGFR の平均値（SD）は，腎機能正常者で 96.38 (4.67) mL/min/1.73 m^2，軽度腎機能障害患者で 77.48 (6.18) mL/min/1.73 m^2，中等度腎機能障害患者で 48.45 (7.24) mL/min/1.73 m^2，重度腎機能障害患者で 23.57 (3.41) mL/min/1.73 m^2 であった。

表 2.7.6.12-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	腎機能正常者 (n=8)	軽度腎機能障害患者 (n=8)	中等度腎機能障害患者 (n=8)	重度腎機能障害患者 (n=7)	合計 (n=31)
性別 [a]	男性	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (100.0)	27 (87.1)
	女性	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	4 (12.9)
年齢（歳）	平均値（SD）	48.0 (17.6)	57.8 (10.7)	61.0 (12.3)	65.4 (4.4)	57.8 (13.4)
	中央値	56.5	59.5	62.0	67.0	60.0
	範囲	23～69	37～70	46～75	58～71	23～75
体重（kg）	平均値（SD）	65.03 (6.84)	63.85 (9.33)	67.36 (7.30)	69.30 (5.08)	66.29 (7.30)
	中央値	65.80	66.80	66.35	69.40	67.60
	範囲	55.5～73.0	46.7～72.6	56.5～76.4	62.9～77.5	46.7～77.5
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	23.56 (2.20)	22.33 (2.49)	23.88 (1.81)	25.19 (1.96)	23.69 (2.27)
	中央値	23.35	23.00	23.55	25.00	23.60
	範囲	20.9～28.3	18.6～24.7	22.3～28.0	23.2～29.0	18.6～29.0
eGFR（$mL/min/1.73\ m^2$）	平均値（SD）	96.38 (4.67)	77.48 (6.18)	48.45 (7.24)	23.57 (3.41)	62.69 (28.29)
	中央値	94.35	79.75	48.20	23.50	66.70
	範囲	91.7～104.4	66.7～83.4	37.0～58.8	18.0～27.3	18.0～104.4

a：例数（割合%）
Source：CL-PK11（5.3.3.3-1）Table 5

2.7.6.12.3 治験薬の曝露

31 例全例に治験薬が単回投与された。

2.7.6.12.4 薬物動態

1. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

腎機能正常者及び腎機能障害患者の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-2 に示した。

表 2.7.6.12-2　腎機能正常者及び腎機能障害患者の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	腎機能正常者 (n=8)	軽度腎機能障害患者 (n=8)	中等度腎機能障害患者 (n=8)	重度腎機能障害患者 [a] (n=7)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値(SD)	1595 (360.2)	1419 (385.0)	1427 (562.7)	1933 (984.6)
	中央値	1435	1535	1567	1935
	範囲	1125～2167	759.7～1806	476.2～2226	744.2～3190
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値(SD)	1589 (356.3)	1407 (386.2)	1390 (553.8)	1825 (936.0)
	中央値	1431	1524	1478	1641
	範囲	1124～2149	733.8～1787	469.0～2207	738.2～3184
C_{max} (ng/mL)	平均値(SD)	426.4 (156.8)	376.7 (119.6)	342.1 (134.9)	387.2 (260.4)
	中央値	380.3	363.0	357.6	368.5
	範囲	261.4～657.7	201.8～587.2	153.4～566.3	127.8～862.5
CL/F (L/h)	平均値(SD)	98.18 (21.38)	115.6 (42.26)	131.9 (83.91)	102.4 (62.31)
	中央値	104.6	97.70	95.77	78.88
	範囲	69.21～133.3	83.03～197.4	67.39～315.0	47.03～201.6
t_{max} (h)	中央値	1.750	1.500	1.500	1.500
	範囲	1.500～3.000	1.000～3.000	0.5000～2.000	0.5000～2.000
$t_{1/2}$ (h)	平均値(SD)	6.796 (4.340)	14.96 (8.326)	14.36 (14.33)	10.80 (5.131)
	中央値	4.556	12.85	9.635	8.327
	範囲	3.133～13.90	4.034～30.15	4.426～47.44	6.484～17.72
V_z/F (L)	平均値(SD)	890.0 (410.7)	2428 (1510)	2408 (2024)	1705 (1358)
	中央値	771.6	2057	2036	1535
	範囲	349.0～1584	603.8～5445	574.9～6636	476.0～3962

a：AUC_{inf}，CL/F，$t_{1/2}$ 及び V_z/F では n=6
Source：CL-PK11（5.3.3.3-1）Table 6

2. 腎機能正常者及び腎機能障害患者の血漿中未変化体の薬物動態の比較

腎機能正常者に対する腎機能障害患者の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.12-3 に示した。軽度腎機能障害患者では，AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 0.873（0.610, 1.250）及び 0.896（0.595, 1.349）であった。中等度腎機能障害患者では，AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 0.831（0.581, 1.190）及び 0.783（0.520, 1.179）であった。重度腎機能障害患者では，AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.087（0.738,

1.602）及び 0.783（0.513, 1.197）であった。腎機能正常者と腎機能障害患者で血漿中未変化体の AUC_{inf} 及び C_{max} に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.6.12-3　腎機能正常者及び腎機能障害患者の血漿中未変化体の薬物動態の比較（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.873 (0.610, 1.250)
	中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.831 (0.581, 1.190)
	重度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.087 (0.738, 1.602)
AUC_{last} (ng•h/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.868 (0.608, 1.239)
	中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.813 (0.570, 1.161)
	重度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.037 (0.717, 1.499)
C_{max} (ng/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.896 (0.595, 1.349)
	中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.783 (0.520, 1.179)
	重度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.783 (0.513, 1.197)

Source：CL-PK11（5.3.3.3-1）Table 7

3. 血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

腎機能正常者及び腎機能障害患者の血漿中代謝物（M1，M2，M4）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.12-4 に示した。

表 2.7.6.12-4　血漿中代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	腎機能正常者 (n=8)	軽度腎機能障害患者 (n=8)	中等度腎機能障害患者 (n=8)	重度腎機能障害患者 [a] (n=7)
代謝物 M1	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	404.4 (168.1)	593.9 (223.6)	771.7 (618.1)	3034 (1569)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	399.5 (166.9)	581.9 (228.1)	729.7 (546.4)	2653 (1431)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	48.82 (23.20)	71.74 (33.12)	71.65 (55.54)	123.3 (57.89)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.000 (3.000～4.000)	3.500 (2.000～4.000)	3.000 (2.000～6.000)	6.000 (4.000～8.000)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	7.199 (3.774)	13.90 (10.29)	14.94 (12.40)	13.28 (5.480)
代謝物 M2	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	3652 (1099)	4117 (1562)	4107 (1755)	13260 (5188)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	3645 (1097)	4093 (1558)	4017 (1683)	12110 (5453)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	855.4 (342.2)	945.3 (414.9)	734.7 (299.5)	1207 (612.4)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	2.000 (1.500～3.000)	2.000 (1.000～4.000)	1.750 (1.000～3.000)	2.000 (1.000～3.000)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	7.185 (3.686)	14.90 (8.759)	12.58 (11.55)	11.98 (6.209)
代謝物 M4	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	340.7 (117.7)	429.1 (92.88)	379.8 (172.3)	738.3 (316.0)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	336.6 (115.9)	421.7 (95.11)	362.5 (156.4)	686.1 (305.1)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	34.09 (17.50)	40.84 (14.58)	31.62 (17.74)	48.33 (23.17)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	4.000 (3.000～6.000)	4.000 (3.000～6.000)	3.017 (2.000～4.000)	4.000 (2.000～4.000)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	7.528 (4.054)	12.12 (4.691)	13.85 (9.349)	14.15 (7.084)

a：各代謝物の AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ では n=6
Source：CL-PK11（5.3.3.3-1）Table 9，Table 10，Table 11

4. 腎機能正常者及び腎機能障害患者の血漿中代謝物の薬物動態の比較

腎機能正常者に対する腎機能障害患者の血漿中代謝物（M1，M2，M4）の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.12-5 に示した。

表 2.7.6.12-5　腎機能正常者及び腎機能障害患者の血漿中代謝物の薬物動態の比較（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
代謝物 M1	AUC_{inf} (ng•h/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.570 (0.948, 2.602)
		中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.633 (0.985, 2.705)
		重度腎機能障害患者／腎機能正常者	7.664 (4.441, 13.225)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.557 (0.935, 2.593)
		中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.601 (0.961, 2.666)
		重度腎機能障害患者／腎機能正常者	6.670 (3.934, 11.308)
	C_{max} (ng/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.538 (0.853, 2.773)
		中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.200 (0.666, 2.164)
		重度腎機能障害患者／腎機能正常者	2.553 (1.387, 4.698)
代謝物 M2	AUC_{inf} (ng•h/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.106 (0.779, 1.569)
		中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.082 (0.762, 1.535)
		重度腎機能障害患者／腎機能正常者	3.575 (2.450, 5.217)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.101 (0.771, 1.571)
		中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.065 (0.746, 1.520)
		重度腎機能障害患者／腎機能正常者	3.204 (2.217, 4.629)
	C_{max} (ng/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.111 (0.739, 1.669)
		中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.870 (0.579, 1.307)
		重度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.347 (0.884, 2.053)
代謝物 M4	AUC_{inf} (ng•h/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.293 (0.918, 1.821)
		中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.057 (0.751, 1.488)
		重度腎機能障害患者／腎機能正常者	2.069 (1.430, 2.994)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.283 (0.913, 1.803)
		中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.025 (0.730, 1.441)
		重度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.948 (1.370, 2.769)
	C_{max} (ng/mL)	軽度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.255 (0.826, 1.907)
		中等度腎機能障害患者／腎機能正常者	0.904 (0.595, 1.373)
		重度腎機能障害患者／腎機能正常者	1.411 (0.915, 2.176)

Source：CL-PK11（5.3.3.3-1）Table 12，Table 13，Table 14

2.7.6.12.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.12-6 に示した。有害事象は，腎機能正常者（8 例）及び軽度腎機能障害患者（8 例）で各 1 例（12.5%）に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，腎機能正常者で 1 例（12.5%）に認められた。死亡，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象の発現はなかった。

表 2.7.6.12-6　有害事象の発現状況（SAF）

	腎機能正常者 (n=8)	軽度腎機能障害患者 (n=8)	中等度腎機能障害患者 (n=8)	重度腎機能障害患者 (n=7)	合計 (n=31)
有害事象	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (6.5)
副作用 [a]	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.2)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
中止に至った副作用 [a]	0	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK11（5.3.3.3-1）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.12-7 に示した。腎機能正常者の 1 例で頭痛が認められ，軽度腎機能障害患者の 1 例でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められた。有害事象はいずれも回復した。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.12-7　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 17.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	腎機能正常者 (n=8)	軽度腎機能障害患者 (n=8)	中等度腎機能障害患者 (n=8)	重度腎機能障害患者 (n=7)	合計 (n=31)
全体	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (6.5)
臨床検査	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.2)
神経系障害	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.2)
頭痛	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.2)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK11（5.3.3.3-1）Table 16

副作用の一覧を表 2.7.6.12-8 に示した。腎機能正常者の 1 例で頭痛が認められ，発現日と同日に処置なく回復した。

表 2.7.6.12-8　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 17.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	腎機能正常者 (n=8)	軽度腎機能障害患者 (n=8)	中等度腎機能障害患者 (n=8)	重度腎機能障害患者 (n=7)	合計 (n=31)
全体	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.2)
神経系障害	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.2)
頭痛	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.2)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK11（5.3.3.3-1）Table 17

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の平均値で臨床的に重要な変動はなかった。事後検査（Day 7）で軽度腎機能障害患者の 1 例にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が認められたが，処置なく発現 14 日後に回復した。治験担当医師は治験薬との関連性を関連なしと判定した。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの平均値で臨床的に重要な変動はなかった。心電図所見に異常は認められなかった。QT 間隔（QT，QTcB，QTcF）で 300 msec を下回る又は 500 msec を超える値はなく，ベースラインからの変化量が 60 msec を超える値もなかった。

2.7.6.12.6 結論

腎機能障害患者（軽度，中等度，重度）及び腎機能正常者を対象とした非盲検並行群間比較試験の結果，ASP015K■■ mg■■を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は腎機能障害患者と腎機能正常者で大きな違いはなかった。本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.13 肝機能障害患者試験［CL-PK10］：添付資料番号 5.3.3.3-2

2.7.6.13.1 試験方法

試験の標題：ASP015K 薬物動態試験 －肝機能障害患者及び肝機能正常者における薬物動態の検討－

治験実施施設：6 施設（日本）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2015 年 12 月 28 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 9 月 27 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

肝機能障害患者及び肝機能正常者を対象に，非盲検下で ASP015K■■■ mg■■を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態を比較検討する。併せて，安全性について検討する。

試験方法

肝機能障害患者と肝機能正常者に ASP015K■■■ mg■■を単回経口投与したときの薬物動態を比較検討するため，肝機能障害患者（軽度，中等度）及び肝機能正常者を対象とした非盲検並行群間比較試験とした。選択／除外基準にて適格となった被験者 24 例に ASP015K■■■ mg■■を空腹時に単回経口投与した。

被験者数（計画）

24 例（肝機能正常者 8 例，軽度肝機能障害患者 8 例，中等度肝機能障害患者 8 例）

被験者数設定の根拠

過去の肝機能障害患者及び肝機能正常者における薬物動態試験を参考に，肝機能障害患者の被験者集積の可能性を考慮して設定した。統計的な検出力をもとにした例数設計は実施していない。

対象被験者・選択基準・除外基準

肝機能障害患者及び肝機能正常者を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（同意取得時）：20 歳以上 75 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：40.0 kg 以上 90.0 kg 未満
- BMI（スクリーニング検査時）：17.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 未満

［肝機能障害患者の場合］

- スクリーニング検査において Child-Pugh 分類で Class A（軽度，5～6 点）又は Class B（中等度，7～9 点）の肝機能障害と判定された者
  軽度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 Class A に相当する肝機能障害患者）
  中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 Class B に相当する肝機能障害患者）

Child-Pugh score

判定基準		1 点	2 点	3 点
アルブミン（g/dL）		3.5 超	2.8 以上 3.5 未満	2.8 未満
ビリルビン（mg/dL） （原発性胆汁性肝硬変の場合）		2.0 未満 （4.0 未満）	2.0 以上 3.0 以下 （4.0 以上 10 以下）	3.0 超 （10 超）
腹水		なし	軽度 コントロール可能	中等度以上 コントロール困難
肝性脳症（度）		なし	1～2	3～4
プロトロンビン時間	（秒，延長）	4 未満	4 以上 6 以下	6 超
	（%）	70 超	40 以上 70 以下	40 未満

［肝機能正常者の場合］

- スクリーニング検査及び入院から治験薬投与直前までに得られた診察（自覚症状・他覚所見）並びに全ての検査結果から，治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

被験薬：ASP015K[redacted] mg

治験薬の用法・用量

ASP015K[redacted] mg[redacted]を水 150 mL とともに 9:00 を目安に空腹時単回経口投与した。また，治験薬投与前日は 23:00 以降絶食とし，治験薬投与時を除いて治験薬投与前後 1 時間は絶水とした。

試験期間

試験期間はスクリーニング期間，7 日間の評価期間（事後検査を含む）により構成された。入院日を Day -1 とし，その翌日（Day 1）に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. 薬物動態

- 血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，CL/F，λ_z，MRT_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F）
- 血漿中代謝物（M1，M2，M4）濃度及び薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，λ_z，MRT_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$，代謝物／未変化体比）

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（臥位血圧，臥位脈拍数，腋窩体温），12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定は，有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0 JCOG）に準じて行った。これに規定されていない項目は，以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を受けた被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬投与例で薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について，被験者群（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）ごとに要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4）の薬物動態パラメータを算出した。血漿中未変化体及び代謝物の薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，$t_{1/2}$，MRT_{inf}）について対数変換を行い，被験者群を固定効果とした分散分析により，肝機能正常者に対する肝機能障害患者の GMR 並びにその 90% CI を算出した。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.13.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

89 例の被験者から同意が得られ，24 例（肝機能正常者群，軽度肝機能障害患者群及び中等度肝機能障害患者群の各 8 例）に治験薬が単回投与された。24 例全例が本試験を完了した。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

各群の人口統計学的特性を表 2.7.6.13-1 に示した。各群の人口統計学的特性に大きな違いはなく，治験薬が投与された 24 例のうち男性は 17 例（70.8%），女性は 7 例（29.2%）であった。プロトロンビン時間の平均値（SD）は，軽度肝機能障害患者で 95.90 (14.06)%，中等度肝機能障害患者で 69.65 (16.51)%であった。アルブミンの平均値（SD）は，肝機能正常者で 40.4 (1.8) g/L，軽度肝機能障害患者で 40.6 (2.3) g/L，中等度肝機能障害患者で 32.1 (3.9) g/L であった。

表 2.7.6.13-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	肝機能正常者 (n=8)	軽度肝機能障害患者 (n=8)	中等度肝機能障害患者 (n=8)	合計 (n=24)
性別 [a]	男性	6 (75.0)	5 (62.5)	6 (75.0)	17 (70.8)
	女性	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	7 (29.2)
年齢（歳）	平均値（SD）	60.0 (4.7)	67.4 (8.2)	59.4 (6.7)	62.3 (7.4)
	中央値	60.0	69.0	60.5	63.0
	範囲	55-68	48-75	49-67	48-75
体重（kg）	平均値（SD）	66.34 (9.83)	65.19 (11.54)	64.98 (13.40)	65.50 (11.18)
	中央値	69.25	68.95	72.95	71.25
	範囲	48.8-76.3	51.7-81.2	43.3-75.1	43.3-81.2
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	24.01 (2.62)	25.98 (3.52)	23.30 (3.71)	24.43 (3.37)
	中央値	24.20	27.30	23.75	24.50
	範囲	20.8-28.4	20.0-29.7	18.6-29.2	18.6-29.7
プロトロンビン時間（%）	n	0	8	8	16
	平均値（SD）	-	95.90 (14.06)	69.65 (16.51)	82.78 (20.08)
	中央値	-	97.00	65.15	86.00
	範囲	-	70.2-120.0	52.2-101.0	52.2-120.0
アルブミン（g/L）	平均値（SD）	40.4 (1.8)	40.6 (2.3)	32.1 (3.9)	NA
	中央値	40.0	40.5	32.0	NA
	範囲	38-43	38-44	27-39	NA

a：例数（割合%）
NA：算出せず
Source：CL-PK10（5.3.3.3-2）Table 4

2.7.6.13.3 治験薬の曝露

24 例全例に治験薬が単回投与された。

2.7.6.13.4 薬物動態

1. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

肝機能正常者及び肝機能障害患者の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-2 に示した。

表 2.7.6.13-2　肝機能正常者及び肝機能障害患者の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	肝機能正常者 [a] (n=8)	軽度肝機能障害患者 (n=8)	中等度肝機能障害患者 (n=8)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値(SD)	1149 (231.1)	1435 (525.1)	2332 (895.6)
	中央値	1167	1479	2319
	範囲	909.0～1535	661.5～2014	1126～3807
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値(SD)	1298 (528.8)	1413 (525.1)	2316 (899.4)
	中央値	1187	1464	2283
	範囲	891.4～2490	654.0～2007	1121～3804
C_{max} (ng/mL)	平均値(SD)	350.4 (129.1)	371.6 (146.5)	673.8 (331.6)
	中央値	330.7	349.1	626.3
	範囲	196.8～544.7	140.4～580.4	277.8～1278
CL/F (L/h)	平均値(SD)	134.9 (25.77)	121.3 (54.89)	74.51 (32.28)
	中央値	128.5	101.5	65.22
	範囲	97.71～165.0	74.49～226.8	39.40～133.2
t_{max} (h)	中央値	1.250	1.467	1.500
	範囲	1.000～3.000	0.5000～2.000	1.000～2.833
$t_{1/2}$ (h)	平均値(SD)	10.43 (6.215)	13.70 (9.934)	11.16 (8.881)
	中央値	8.324	11.40	6.755
	範囲	3.298～18.40	3.547～29.03	3.128～26.25
V_z/F (L)	平均値(SD)	2114 (1430)	2439 (1926)	1189 (964.4)
	中央値	1982	2087	1022
	範囲	587.3～4188	392.3～5140	242.1～2695

a：AUC_{inf}，CL/F，$t_{1/2}$ 及び V_z/F では n=7
Source：CL-PK10（5.3.3.3-2）Table 5

2. 肝機能正常者及び肝機能障害患者の血漿中未変化体の薬物動態の比較

肝機能正常者に対する肝機能障害患者の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.13-3 に示した。軽度肝機能障害患者では，AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.185（0.857, 1.638）及び 1.039（0.705, 1.531）であった。中等度肝機能障害患者では，AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.923（1.391, 2.658）及び 1.824（1.238, 2.686）であった。軽度肝機能障害患者の血漿中未変化体の AUC_{inf} 及び C_{max} は肝機能正常者と大きな違いはなかったが，中等度肝機能障害患者の血漿中未変化体の AUC_{inf} 及び C_{max} は肝機能正常者と比べてそれぞれ 92%及び 82%増加した。

表 2.7.6.13-3　肝機能正常者及び肝機能障害患者の血漿中未変化体の薬物動態の比較（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.185 (0.857, 1.638)
	中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.923 (1.391, 2.658)
AUC_{last} (ng•h/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.073 (0.764, 1.508)
	中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.760 (1.253, 2.472)
C_{max} (ng/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.039 (0.705, 1.531)
	中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.824 (1.238, 2.686)

Source：CL-PK10（5.3.3.3-2）Table 6

3. 血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

肝機能正常者及び肝機能障害患者の血漿中代謝物（M1，M2，M4）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-4 に示した。

表 2.7.6.13-4　血漿中代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	肝機能正常者 [a] (n=8)	軽度肝機能障害患者 (n=8)	中等度肝機能障害患者 (n=8)
代謝物 M1	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	372.1 (111.8)	887.9 (453.0)	1138 (1259)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	412.1 (182.6)	876.1 (454.5)	1131 (1260)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	44.79 (23.87)	90.64 (50.46)	110.3 (107.2)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.000 (3.000～4.000)	3.000 (1.933～4.000)	3.000 (2.000～4.000)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	12.50 (7.983)	9.939 (5.496)	14.11 (7.024)
代謝物 M2	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	2707 (557.4)	4393 (2075)	2489 (2358)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	2920 (910.1)	4369 (2089)	2480 (2361)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	641.3 (174.0)	808.9 (247.1)	485.0 (426.3)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	1.500 (1.000～3.000)	1.750 (1.000～3.000)	1.500 (1.500～2.833)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	10.77 (6.098)	7.743 (5.093)	12.24 (9.027)
代謝物 M4	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	357.2 (143.1)	571.8 (281.1)	1346 (1011)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	402.0 (211.5)	563.4 (283.3)	1331 (1012)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	35.57 (26.23)	53.46 (34.03)	110.5 (80.01)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.500 (3.000～4.000)	4.000 (1.000～6.000)	4.000 (3.000～4.017)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	12.24 (6.956)	10.71 (4.767)	15.13 (7.502)

a：各代謝物の AUC_{inf} 及び $t_{1/2}$ では n=7
Source：CL-PK10（5.3.3.3-2）Table 8，Table 9，Table 10

4. 肝機能正常者及び肝機能障害患者の血漿中代謝物の薬物動態の比較

肝機能正常者に対する肝機能障害患者の血漿中代謝物（M1，M2，M4）の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.13-5 に示した。

表 2.7.6.13-5　肝機能正常者及び肝機能障害患者の血漿中代謝物の薬物動態の比較（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
代謝物 M1	AUC_{inf} (ng•h/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	2.146 (1.011, 4.558)
		中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.648 (0.776, 3.500)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.986 (0.953, 4.135)
		中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.521 (0.730, 3.167)
	C_{max} (ng/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.949 (0.969, 3.916)
		中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.714 (0.853, 3.446)
代謝物 M2	AUC_{inf} (ng•h/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.516 (0.858, 2.677)
		中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	0.620 (0.351, 1.096)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.423 (0.821, 2.467)
		中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	0.582 (0.336, 1.009)
	C_{max} (ng/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.247 (0.746, 2.085)
		中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	0.545 (0.326, 0.911)
代謝物 M4	AUC_{inf} (ng•h/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.506 (0.912, 2.487)
		中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	3.174 (1.922, 5.241)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.375 (0.828, 2.284)
		中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	2.909 (1.751, 4.831)
	C_{max} (ng/mL)	軽度肝機能障害患者／肝機能正常者	1.549 (0.849, 2.826)
		中等度肝機能障害患者／肝機能正常者	3.045 (1.669, 5.556)

Source：CL-PK10（5.3.3.3-2）Table 11，Table 12，Table 13

2.7.6.13.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.13-6 に示した。有害事象は，肝機能正常者（8 例）の 1 例に 2 件，軽度肝機能障害患者（8 例）の 1 例に 2 件及び中等度肝機能障害患者（8 例）の 1 例に 1 件認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，肝機能正常者の 1 例に 1 件，軽度肝機能障害患者の 1 例に 2 件及び中等度肝機能障害患者の 1 例に 1 件認められた。死亡，重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.13-6　有害事象の発現状況（SAF）

	肝機能正常者 (n=8)	軽度肝機能障害患者 (n=8)	中等度肝機能障害患者 (n=8)	合計 (n=24)
有害事象	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)
副作用 [a]	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0
中止に至った副作用 [a]	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害

事象を副作用とした。
Source：CL-PK10（5.3.3.3-2）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.13-7 に示した。肝機能正常者の 1 例で悪心及び背部痛，軽度肝機能障害患者の 1 例で下痢及び尿中血陽性，中等度肝機能障害患者の 1 例で低血圧が認められた。尿中血陽性は未回復であったが，それ以外はいずれも試験期間中に回復した。有害事象の程度は，悪心の 1 件が中等度であった。それ以外はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.13-7　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 17.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	肝機能正常者 (n=8)	軽度肝機能障害患者 (n=8)	中等度肝機能障害患者 (n=8)	合計 (n=24)
全体	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)
胃腸障害	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (8.3)
下痢	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
悪心	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
臨床検査	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
尿中血陽性	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
背部痛	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
血管障害	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
低血圧	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK10（5.3.3.3-2）Table 15

副作用の一覧を表 2.7.6.13-8 に示した。肝機能正常者の 1 例で悪心，軽度肝機能障害患者の 1 例で下痢及び尿中血陽性，中等度肝機能障害患者の 1 例で低血圧が認められた。

表 2.7.6.13-8　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 17.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	肝機能正常者 (n=8)	軽度肝機能障害患者 (n=8)	中等度肝機能障害患者 (n=8)	合計 (n=24)
全体	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)
胃腸障害	1 (12.5)	1 (12.5)	0	2 (8.3)
下痢	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
悪心	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
臨床検査	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
尿中血陽性	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
血管障害	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)
低血圧	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK10（5.3.3.3-2）Table 16

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の平均値について臨床的に重要な変動はなかった。事後検査（Day 8）で軽度肝機能障害患者の 1 例に尿中血陽性が認められた。治験担当医師は治験薬と関連あるかもしれないと判定した。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの平均値について臨床的に重要な変動はなかった。中等度肝機能障害患者の 1 例で軽度の低血圧が認められたが，処置なく発現日と同日に回復した。治験担当医師は治験薬と関連あるかもしれないと判定した。

心電図所見で臨床的に重要な異常は認められなかった。QTc 間隔で 330 msec を下回る又は 500 msec を超える値はなく，ベースラインからの増加量が 60 msec を超える値もなかったが，肝機能正常者の 1 例で，治験薬投与後 4 時間の時点でベースラインから 60 msec を超える低下がみられた。

2.7.6.13.6 結論

肝機能障害患者（軽度，中等度）及び肝機能正常者を対象とした非盲検並行群間比較試験の結果，ASP015K[redacted] mg[redacted]を空腹時に単回経口投与したときの血漿中未変化体濃度は肝機能正常者に比べ中等度肝機能障害患者で増加した。本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.14 海外 DDI 試験（ベラパミル）［CL-PK04］：添付資料番号 5.3.3.4-1

2.7.6.14.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence, Crossover Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Verapamil on the Pharmacokinetics of ASP015K in Healthy Adult Subjects

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2013 年 10 月 18 日

試験終了日（最終の評価日）：2013 年 11 月 27 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

P 糖蛋白阻害作用を有するベラパミル塩酸塩（以下，ベラパミル）による ASP015K の薬物動態への影響を検討する。

【副次目的】

ASP015K 単独投与時及びベラパミルとの併用投与時の安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

ベラパミルの P 糖蛋白阻害作用が ASP015K 単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討するため，ベラパミルを反復投与した後，ASP015K の単回投与を上乗せ併用するデザインとした。健康成人 24 例を対象に非盲検下で実施した。選択／除外基準にて適格となった被験者 24 例に対し，ASP015K 150 mg を Day 1 及び Day 12 の朝食後に単回経口投与した。ベラパミル 80 mg を Day 5 から Day 14 まで 1 日 3 回食後に 10 日間反復経口投与した。Day 12 は ASP015K をベラパミルと併用投与した。

被験者数（計画）

24 例

被験者数設定の根拠

過去に実施された同様の薬物動態試験の被験者数を参考に設定した。なお，早期中止例が生じた場合は, 少なくとも 18 例を確保するため, 治験依頼者の判断で被験者を補充することとした。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 55 歳未満

- 体重（スクリーニング検査時）：50 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 未満

治験薬

被験薬：ASP015K■■ mg

併用薬：ベラパミル塩酸塩錠 80 mg

治験薬の用法・用量

Day 1：朝食後（中脂肪食）に ASP015K 150 mg（ASP015K■■ mg ×■■）を単回経口投与

Day 5～Day 14：ベラパミル 80 mg（ベラパミル塩酸塩錠 80 mg × 1 錠）を 1 日 3 回，約 8 時間おきの食後（標準食）に 10 日間反復経口投与。Day 12 の朝食後（中脂肪食）はベラパミル 80 mg に加え，ASP015K 150 mg（ASP015K■■ mg ×■■）を経口投与

食事開始後 30 分以内に水 240 mL とともに治験薬を投与した。治験薬は 2 分以内に服用した。治験薬投与前後 1 時間は絶水とした。

試験期間

試験期間はスクリーニング（Day -28～Day -2），16 日間の評価期間により構成された。入院期間は Day -1～Day 15 の 16 日間とし，Day 1 及び Day 5～Day 14 に治験薬を投与した。

評価項目

1. 薬物動態

主要評価項目：ASP015K の C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}

副次評価項目：ASP015K の t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F，

ASP015K 代謝物の C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.03 の基準を用いて判定した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬投与例で主要評価項目の薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4）の薬物動態パラメータを算出した。対数変換した血漿中未変化体の AUC_{inf}，C_{max} 及び AUC_{last} について，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルにより ASP015K 単独投与（Day 1）に対するベラパミル併用投与（Day 12）の幾何平均比（GMR）並びに 90%信頼区間（CI）を算出し，ASP015K の薬物動態に対するベラパミルの影響を評価した。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.14.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

72 例の被験者から同意が得られた。24 例に治験薬が投与され，その全例が試験を完了した。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.14-1 に示した。性別では男性が 21 例（87.5%），人種では白人が 17 例（70.8%）と多かった。年齢の平均値は 33.5 歳であり，BMI の平均値は 26.47 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.14-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・ カテゴリー	全体 (n=24)
性別 [a]	男性	21 (87.5)
	女性	3 (12.5)
人種 [a]	白人	17 (70.8)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (16.7)
	アジア人	1 (4.2)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	1 (4.2)
	その他	1 (4.2)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	5 (20.8)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	19 (79.2)
年齢（歳）	平均値（SD）	33.5 (8.8)
	中央値	31.5
	範囲	21～53
体重（kg）	平均値（SD）	79.61 (7.97)
	中央値	79.75
	範囲	63.3～101.4
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	26.47 (2.81)
	中央値	27.20
	範囲	19.9～31.5

a：例数（割合%）
Source：CL-PK04（5.3.3.4-1）Table 2

2.7.6.14.3 治験薬の曝露

治験実施計画書の規定どおり，24 例全例にベラパミル及び ASP015K が投与された。

2.7.6.14.4 薬物動態

1. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

ASP015K 単独投与及び ASP015K＋ベラパミル併用投与の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-2 に示した。

表 2.7.6.14-2　血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 単独 (n=24)	ASP015K＋ベラパミル (n=24)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値(SD)	1656 (362.7)	2107 (495.9)
	中央値	1568	2000
	範囲	1124～2429	1473～3456
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値(SD)	1648 (364.1)	2090 (481.1)
	中央値	1565	1989
	範囲	1102～2423	1460～3349
C_{max} (ng/mL)	平均値(SD)	390.5 (143.7)	527.5 (109.0)
	中央値	361.2	507.3
	範囲	237～899	360～785
CL/F (L/h)	平均値(SD)	94.41 (18.81)	74.61 (15.71)
	中央値	95.65	74.99
	範囲	61.7～133	43.4～101
t_{max} (h)	中央値	2.00	2.00
	範囲	1.00～4.00	1.00～4.00
$t_{1/2}$ (h)	平均値(SD)	9.46 (5.10)	13.92 (6.24)
	中央値	7.44	13.70
	範囲	4.26～23.9	4.97～26.8
V_z/F (L)	平均値(SD)	1329 (902.7)	1476 (671.4)
	中央値	956.5	1445
	範囲	538～3831	480～2607

Source：CL-PK04（5.3.3.4-1）Table 3

2. ベラパミルによる血漿中未変化体の薬物動態への影響

ASP015K 単独投与に対するベラパミル併用投与の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.14-3 に示した。AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.2685（1.2185, 1.3206）及び 1.2657（1.2153, 1.3182）であった。C_{max} の GMR（90% CI）は 1.3919（1.2634, 1.5334）であった。ベラパミル併用投与の血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} は ASP015K 単独投与と比べてそれぞれ 27%，27%及び 39%増加した。

表 2.7.6.14-3　ベラパミルによる血漿中未変化体の薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ASP015K＋ベラパミル併用／ASP015K 単独	1.2685 (1.2185, 1.3206)
AUC_{last} (ng•h/mL)	ASP015K＋ベラパミル併用／ASP015K 単独	1.2657 (1.2153, 1.3182)
C_{max} (ng/mL)	ASP015K＋ベラパミル併用／ASP015K 単独	1.3919 (1.2634, 1.5334)

Source：CL-PK04（5.3.3.4-1）Table 4

3. 血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

ASP015K 単独投与及び ASP015K＋ベラパミル併用投与の血漿中代謝物（M1，M2，M4）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-4 に示した。

表 2.7.6.14-4　血漿中代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 単独 (n=24)	ASP015K＋ベラパミル (n=24)
代謝物 M1	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	410.4 (197.7)	566.2 (317.7)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	406.3 (197.2)	560.0 (314.5)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	50.95 (22.54)	75.98 (40.22)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	3.000 (2.00～6.10)	3.000 (1.50～4.00)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	6.858 (2.788)	8.898 (4.080)
代謝物 M2	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	3570 (1628)	4175 (1624)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	3560 (1627)	4148 (1613)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	776.9 (420.3)	955.8 (316.4)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	2.500 (1.50～4.00)	3.000 (1.00～4.00)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	9.533 (4.443)	14.12 (4.929)
代謝物 M4	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	405.3 (122.2)	594.8 (174.7)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	400.8 (122.4)	588.5 (174.1)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	43.54 (18.08)	73.40 (23.01)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	3.000 (1.50～6.10)	3.000 (1.50～4.00)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	7.689 (2.470)	9.998 (3.341)

Source：CL-PK04（5.3.3.4-1）Table 5

2.7.6.14.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.14-5 に示した。有害事象は，ASP015K 単独で 3 例（12.5%）に 3 件及び ASP015K＋ベラパミルで 7 例（29.2%）に 12 件認められた。ベラパミル単独での発現はなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は，ASP015K 単独で 3 例（12.5%）に 3 件及び ASP015K＋ベラパミルで 5 例（20.8%）に 8 件認められた。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.14-5　有害事象の発現状況（SAF）

	ASP015K 単独 (n=24)	ベラパミル 単独 (n=24)	ASP015K＋ベラパミル (n=24)	全体 (n=24)
有害事象	3 (12.5)	0	7 (29.2)	8 (33.3)
副作用 [a]	3 (12.5)	0	5 (20.8)	6 (25.0)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0
中止に至った副作用 [a]	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK04（5.3.3.4-1）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.14-6 に示した。最も多くみられた有害事象は頭痛であり，ASP015K 単独で 1 例（4.2%）及び ASP015K＋ベラパミルで 5 例（20.8%）に認められた。次いで口腔咽頭痛が多く，ASP015K 単独及び ASP015K＋ベラパミルで各 1 例（4.2%）に認められた。このほかの有害事象はいずれも 1 例に発現した。有害事象の程度は，嘔吐（ASP015K＋ベラパミル）の 1 件が中等度であった。それ以外はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.14-6　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 14.0 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ASP015K 単独 (n=24)	ベラパミル 単独 (n=24)	ASP015K＋ ベラパミル (n=24)	全体 (n=24)
全体	3 (12.5)	0	7 (29.2)	8 (33.3)
眼障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
羞明	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
胃腸障害	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)
便秘	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
悪心	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
嘔吐	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.3)
異常感	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
局所腫脹	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
神経系障害	1 (4.2)	0	5 (20.8)	5 (20.8)
浮動性めまい	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
頭痛	1 (4.2)	0	5 (20.8)	5 (20.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.3)
口腔咽頭痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK04（5.3.3.4-1）Table 7

副作用の一覧を表 2.7.6.14-7 に示した。最も多くみられた有害事象は頭痛であり，ASP015K 単独で 1 例（4.2%）及び ASP015K＋ベラパミルで 4 例（16.7%）に認められた。次いで口腔咽頭痛が多く，ASP015K 単独及び ASP015K＋ベラパミルで各 1 例（4.2%）に認められた。このほかの有害事象はいずれも 1 例に発現した。

表 2.7.6.14-7　ASP015K による副作用一覧（SAF）

MedDRA version 14.0 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ASP015K 単独 (n=24)	ベラパミル 単独 (n=24)	ASP015K＋ ベラパミル (n=24)	全体 (n=24)
全体	3 (12.5)	0	5 (20.8)	6 (25.0)
眼障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
羞明	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
胃腸障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
悪心	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
嘔吐	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
異常感	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
神経系障害	1 (4.2)	0	4 (16.7)	4 (16.7)
頭痛	1 (4.2)	0	4 (16.7)	4 (16.7)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.3)
口腔咽頭痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK04（5.3.3.4-1）Table 8

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の平均値について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの平均値で臨床的に重要な変動はなく，バイタルサインに関連する有害事象はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常は認められず，心電図に関連する有害事象はなかった。

2.7.6.14.6 結論

ASP015K 単回投与時の薬物動態に及ぼすベラパミルの影響を検討するため，健康成人を対象としてベラパミルを反復投与した後に ASP015K の単回投与を上乗せ併用した結果，ベラパミルの併用により血漿中未変化体の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} はそれぞれ 27%，27%及び 39%増加した。また，ベラパミル併用時の本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.15 海外 DDI 試験（ミダゾラム）[CL-PK05]：添付資料番号 5.3.3.4-2

2.7.6.15.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1, Open-Label, Crossover, Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of ASP015K and Midazolam After Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Subjects

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2010 年 6 月 2 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 7 月 2 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

ASP015K 反復投与（60 mg 1 日 2 回及び 100 mg 1 日 2 回）によるミダゾラム塩酸塩（以下，ミダゾラム）3 mg 単回経口投与の薬物動態への影響を検討する。

試験方法

CYP3A に対する ASP015K の阻害作用を評価するため，ASP015K を反復投与した後，ミダゾラムの単回投与を上乗せ併用し, CYP3A で主に代謝されるミダゾラムの薬物動態に及ぼす影響を検討するデザインとした。健康成人男女を対象とした非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー試験とし，選択／除外基準にて適格となった被験者 30 例を ASP015K 60 mg 1 日 2 回（bid）先行投与群（グループ 1）又は ASP015K 100 mg bid 先行投与群（グループ 2）のいずれかにランダムに割り当てた。男女それぞれを少なくとも 40%の割合で組み入れることとした。Day 1 にミダゾラム 3 mg を単独投与したのち，ASP015K 60 mg bid 及び 100 mg bid を反復投与し，ミダゾラム 3 mg 単回投与と上乗せ併用した。

被験者数（計画）

30 例（各グループ 15 例）

被験者数設定の根拠

ASP015K 反復投与によるミダゾラムの薬物動態への影響の検討に必要と考えられる被験者数を 24 例とし，脱落率を 20%と仮定して 30 例と設定した。統計的な検出力をもとにした例数設計は実施していない。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性

- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 55 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：45 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下
- 病歴，身体所見，12 誘導心電図及び臨床検査の結果から，治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

ミダゾラム塩酸塩シロップ（2 mg/mL）

ASP015K■ ■ mg 及び■ mg

治験薬の用法・用量

いずれの治験薬も食事の摂取後 30 分以内に水 240 mL とともに投与した。

Day 1：朝食後にミダゾラム 3 mg を単回経口投与

Day 3～7：ASP015K■ 60 mg（グループ 1）又は 100 mg（グループ 2）を 1 日 2 回 12 時間おきに反復経口投与。Day 7 の朝食後は ASP015K■（60 mg 又は 100 mg）に加え，ミダゾラム 3 mg を経口投与

Day 8～21：washout 期間（14 日間）

Day 22～26：ASP015K■ 100 mg（グループ 1）又は 60 mg（グループ 2）を 1 日 2 回 12 時間おきに反復経口投与。Day 26 の朝食後は ASP015K■（100 mg 又は 60 mg）に加え，ミダゾラム 3 mg を経口投与

試験期間

試験期間はスクリーニング期間（Day -28～-2），第 1 期（7 日間）及び第 2 期（5 日間）により構成された。入院期間は Day -1～8 及び Day 21～27 とし，Day 1，7 及び 26 にミダゾラム，Day 3～7 及び Day 22～26 に ASP015K（60 mg bid 又は 100 mg bid）を投与した。

評価項目

1. 薬物動態

主要評価項目：

血漿中ミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max}

副次評価項目：

- 血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ（AUC_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F）
- 血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメータ（AUC_{last}，AUC_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$，C_{max}）
- ミダゾラムの代謝物比（MPR）（血漿中 1'-ヒドロキシミダゾラムの AUC_{inf}／血漿中ミダゾラムの AUC_{inf}）
- 血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータ（AUC_{tau}，$C_{max, ss}$，$t_{max, ss}$，CL/F_{ss}，$C_{trough, AM}$，$C_{trough, PM}$）
- コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾールの尿中排泄量の比

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，呼吸数，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見，パルスオキシメトリ

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.02 の基準を用いて判定した。これに規定されていない項目は，以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	無症状又は軽度な症状；臨床的又は診断的観察で認められるのみ；医療介入を要さない。
Grade 2（中等度）	最小限／局所的／非侵襲的治療を要する
Grade 3（高度）	入院又は入院期間の延長を要する
Grade 4（生命を脅かす）	緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，主要評価項目の薬物動態パラメータの算出に適切な薬物動態データが得られた被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中ミダゾラム及び代謝物（1'-ヒドロキシミダゾラム），血漿中 ASP015K，尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾールの薬物動態パラメータを算出した。対数変換したミダゾラムの AUC_{inf} 及び C_{max} について，

投与条件及び投与期を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルによりミダゾラム単独投与（Day 1）に対する ASP015K 併用投与（Day 7 及び 26）の幾何平均比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を算出し，ミダゾラムの薬物動態に対する ASP015K の影響を評価した。副次評価項目の一部についても同様の解析を行った。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.15.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

30 例の健康成人がグループ 1 又はグループ 2 に 15 例ずつランダム化された。30 例全例に治験薬が投与され，28 例が試験を完了した。2 例（グループ 1 及びグループ 2 の各 1 例）は同意撤回のため中止された。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.15-1 に示した。2 群の合計について，性別では男性が 18 例（60.0%）及び女性が 12 例（40.0%）であった。人種では白人が 28 例（93.3%）と多かった。年齢の平均値は 43.27 歳であり，BMI の平均値は 26.98 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.15-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	グループ 1 (n=15)	グループ 2 (n=15)	合計 (n=30)
性別 [a]	男性	9 (60.0)	9 (60.0)	18 (60.0)
	女性	6 (40.0)	6 (40.0)	12 (40.0)
人種 [a]	白人	14 (93.3)	14 (93.3)	28 (93.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (6.7)	1 (6.7)	2 (6.7)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	5 (33.3)	7 (46.7)	12 (40.0)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	10 (66.7)	8 (53.3)	18 (60.0)
年齢（歳）	平均値（SD）	44.53 (8.518)	42.00 (8.976)	43.27 (8.694)
	中央値	45.00	44.00	45.00
	範囲	27.0～55.0	29.0～54.0	27.0～55.0
体重（kg）	平均値（SD）	83.10 (16.294)	80.04 (10.680)	81.57 (13.625)
	中央値	83.40	79.00	80.45
	範囲	63.0～110.0	60.8～103.0	60.8～110.0
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	27.37 (2.341)	26.59 (2.203)	26.98 (2.268)
	中央値	26.70	26.40	26.45
	範囲	23.6～30.5	23.3～31.8	23.3～31.8

a：例数（割合%）
Source：CL-PK05（5.3.3.4-2）Table 4

2.7.6.15.3 治験薬の曝露

各群 15 例の計 30 例に治験薬が投与された。このうちグループ 1 の 1 例は Day 1 にミダゾラム及び Day 3 に ASP015K（60 mg bid）が投与されたが，同意撤回のため Day 4 に中止され，その後の投与は行われなかった。また，グループ 2 の 1 例は Day 1 及び Day 7 にミダゾラム，Day 3 から Day 7 に ASP015K（100 mg bid）が投与されたが，ウォッシュアウト期間に同意撤回のため中止され，その後の投与は行われなかった。

2.7.6.15.4 薬物動態

1. 血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

ミダゾラム単独投与，ミダゾラム＋ASP015K 60 mg 併用投与及びミダゾラム＋ASP015K 100 mg 併用投与の血漿中ミダゾラムの主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-2 に示した。

表 2.7.6.15-2　血漿中ミダゾラムの主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ミダゾラム単独 (n=30)	ミダゾラム＋ ASP015K 60 mg (n=28)	ミダゾラム＋ ASP015K 100 mg (n=29)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	46.6 (21.86)	54.9 (22.23)	63.8 (26.67)
	中央値	38.2	50.2	56.7
	範囲	18.8～98.9	28.7～127.7	29.4～126.4
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	43.8 (20.09)	50.8 (18.04)	58.5 (21.90)
	中央値	36.5	48.2	52.6
	範囲	17.8～88.9	26.6～108.9	27.9～114.2
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	10.2 (3.39)	10.5 (2.69)	11.5 (2.93)
	中央値	9.2	10.6	11.6
	範囲	4.9～17.7	5.4～17.1	6.2～20.2
t_{max} (h)	中央値	1.0	1.0	1.0
	範囲	0.5～2.0	0.5～3.0	0.5～3.0
$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	5.5 (1.35)	6.3 (1.93)	6.8 (1.77)
	中央値	5.5	5.9	6.4
	範囲	3.2～8.2	2.9～10.2	3.1～11.5
MPR	n	29	27	28
	平均値（SD）	0.32 (0.077)	0.27 (0.068)	0.24 (0.060)
	中央値	0.33	0.27	0.24
	範囲	0.16～0.47	0.15～0.42	0.13～0.37

Source：CL-PK05（5.3.3.4-2）Table 6

2.　ASP015K による血漿中ミダゾラムの薬物動態への影響

ミダゾラム単独投与に対する ASP015K 併用投与の血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータの GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.15-3 に示した。AUC_{inf} の GMR（90% CI）は，ASP015K 60 mg 併用で 1.187（1.112, 1.268），ASP015K 100 mg 併用で 1.370（1.284, 1.462）であり，血漿中ミダゾラムの AUC_{inf} はミダゾラム単独投与と比べてそれぞれ 19%及び 37%増加した。C_{max} の GMR（90% CI）

は，ASP015K 60 mg 併用で 1.037（0.969, 1.110），ASP015K 100 mg 併用で 1.133（1.060, 1.212）であり，90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあった。

表 2.7.6.15-3　ASP015K による血漿中ミダゾラムの薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	ミダゾラム＋ASP015K 60 mg 併用／ミダゾラム単独	1.187 (1.112, 1.268)
	ミダゾラム＋ASP015K 100 mg 併用／ミダゾラム単独	1.370 (1.284, 1.462)
C_{max} (ng/mL)	ミダゾラム＋ASP015K 60 mg 併用／ミダゾラム単独	1.037 (0.969, 1.110)
	ミダゾラム＋ASP015K 100 mg 併用／ミダゾラム単独	1.133 (1.060, 1.212)
AUC_{last} (ng•h/mL)	ミダゾラム＋ASP015K 60 mg 併用／ミダゾラム単独	1.183 (1.105, 1.266)
	ミダゾラム＋ASP015K 100 mg 併用／ミダゾラム単独	1.353 (1.265, 1.447)
MPR	ミダゾラム＋ASP015K 60 mg 併用／ミダゾラム単独	0.860 (0.798, 0.928)
	ミダゾラム＋ASP015K 100 mg 併用／ミダゾラム単独	0.755 (0.700, 0.814)

Source：CL-PK05（5.3.3.4-2）Table 7

3.　ASP015K による尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール排泄量比への影響

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール排泄量比について，ASP015K 単独投与（60 mg 及び 100 mg）に対するミダゾラム併用投与の GMR 及び 95% CI を表 2.7.6.15-4 に示した。尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール排泄量比の GMR（95% CI）は，ASP015K 60 mg 併用で 0.978（0.816, 1.172），ASP015K 100 mg 併用で 0.905（0.756, 1.082）であった。

表 2.7.6.15-4　ASP015K による尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール排泄量比への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（95% CI）
尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール排泄量比	ミダゾラム＋ASP015K 60 mg 併用／ASP015K 60 mg 単独	0.978 (0.816, 1.172)
	ミダゾラム＋ASP015K 100 mg 併用／ASP015K 100 mg 単独	0.905 (0.756, 1.082)

Source：CL-PK05（5.3.3.4-2）Table 9

4. 血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータ

ASP015K 単独投与（60 mg 及び 100 mg）及びミダゾラム併用投与の血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.15-5 に示した。

表 2.7.6.15-5　定常状態における血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 60 mg 単独 (n=28)	ミダゾラム＋ASP015K 60 mg (n=28)	ASP015K 100 mg 単独 (n=29)	ミダゾラム＋ASP015K 100 mg (n=29)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値(SD)	798.5 (204.54)	855.6 (210.80)	1346.9 (366.70)	1406.3 (334.85)
	中央値	744.7	825.9	1329.7	1421.4
	範囲	452.6～1391.2	554.0～1265.1	767.4～2395.9	878.3～2115.8
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	平均値(SD)	223.2 (75.84)	214.8 (64.29)	372.0 (130.77)	374.6 (96.64)
	中央値	204.0	229.6	345.4	380.6
	範囲	118.8～467.7	122.0～355.7	172.5～708.9	164.4～582.0
$t_{max, ss}$ (h)	中央値	1.5	2.0	1.5	1.5
	範囲	0.5～3.0	1.0～4.0	1.0～5.0	1.0～3.0
CL/F_{ss} (L/h)	平均値(SD)	79.8 (19.90)	74.2 (17.75)	79.7 (21.88)	75.3 (18.51)
	中央値	80.6	72.7	75.2	70.4
	範囲	43.1～132.6	47.4～108.3	41.7～130.3	47.3～113.9

Source：CL-PK05（5.3.3.4-2）Table 11

5. ミダゾラムによる血漿中 ASP015K の薬物動態への影響

ASP015K 単独投与に対するミダゾラム併用投与の血漿中 ASP015K の AUC_{tau} 及び $C_{max, ss}$ の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.15-6 に示した。AUC_{tau} 及び $C_{max, ss}$ の GMR（90% CI）は，ASP015K 60 mg 投与でそれぞれ 1.073（1.033, 1.116）及び 0.967（0.902, 1.037）であり，ASP015K 100 mg 投与でそれぞれ 1.053（1.014, 1.094）及び 1.033（0.964, 1.107）であった。

表 2.7.6.15-6　ミダゾラムによる血漿中 ASP015K の薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{tau} (ng•h/mL)	ミダゾラム＋ASP015K 60 mg 併用／ASP015K 60 mg 単独	1.073 (1.033, 1.116)
	ミダゾラム＋ASP015K 100 mg 併用／ASP015K 100 mg 単独	1.053 (1.014, 1.094)
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	ミダゾラム＋ASP015K 60 mg 併用／ASP015K 60 mg 単独	0.967 (0.902, 1.037)
	ミダゾラム＋ASP015K 100 mg 併用／ASP015K 100 mg 単独	1.033 (0.964, 1.107)

Source：CL-PK05（5.3.3.4-2）Table 12

2.7.6.15.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.15-7 に示した。有害事象は試験全体で 15 例（50.0%）に 29 件発現し，ミダゾラム単独で 11 例（36.7%），ASP015K 60 mg 単独及び ASP015K 100 mg 単独で各 3 例（10.3%），ミダゾラム＋ASP015K 60 mg で 3 例（10.7%），ミダゾラム＋ASP015K 100 mg で 4 例（13.8%）に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は試験全体で 14 例（46.7%）に発現し，そのうち ASP015K による副作用は 5 例（16.7%），ミダゾラムによる副作

用は 14 例（46.7%）に認められた。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.15-7　有害事象の発現状況（SAF）

	ミダゾラム単独 (n=30)	ASP015K 60 mg 単独 (n=29)	ミダゾラム＋ASP015K 60 mg (n=28)	ASP015K 100 mg 単独 (n=29)	ミダゾラム＋ASP015K 100 mg (n=29)	全体 (n=30)
有害事象	11 (36.7)	3 (10.3)	3 (10.7)	3 (10.3)	4 (13.8)	15 (50.0)
副作用 [a]	11 (36.7)	2 (6.9)	3 (10.7)	2 (6.9)	3 (10.3)	14 (46.7)
ASP015K による副作用 [a]	0	2 (6.9)	3 (10.7)	2 (6.9)	1 (3.4)	5 (16.7)
ミダゾラムによる副作用 [a]	11 (36.7)	0	3 (10.7)	0	3 (10.3)	14 (46.7)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK05（5.3.3.4-2）Table 13，Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.15-8 に示した。器官別大分類（SOC）では，神経系障害が試験全体で 15 例（50.0%）と最も多かった。試験全体で最も多くみられた有害事象は傾眠（12 例，40.0%）であり，ミダゾラム単独で 10 例（33.3%）にみられ，ASP015K 単独ではみられなかった。次いで緊張性頭痛（4 例，13.3%）が多く，ASP015K 60 mg 単独で 3 例（10.3%），ASP015K 100 mg 単独及びミダゾラム＋ASP015K 60 mg で各 1 例（それぞれ 3.4%及び 3.6%）に認められた。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.15-8　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ミダゾラム 単独 (n=30)	ASP015K 60 mg 単独 (n=29)	ミダゾラム ＋ ASP015K 60 mg (n=28)	ASP015K 100 mg 単独 (n=29)	ミダゾラム ＋ ASP015K 100 mg (n=29)	全体 (n=30)
全体	11 (36.7)	3 (10.3)	3 (10.7)	3 (10.3)	4 (13.8)	15 (50.0)
心臓障害	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
不整脈	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
胃腸障害	0	0	1 (3.6)	1 (3.4)	0	2 (6.7)
口唇乾燥	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.3)
嘔吐	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)
悪寒	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)
神経系障害	11 (36.7)	3 (10.3)	2 (7.1)	1 (3.4)	2 (6.9)	15 (50.0)
浮動性めまい	1 (3.3)	0	1 (3.6)	0	0	2 (6.7)
頭痛	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
傾眠	10 (33.3)	0	1 (3.6)	0	2 (6.9)	12 (40.0)
緊張性頭痛	0	3 (10.3)	1 (3.6)	1 (3.4)	0	4 (13.3)
精神障害	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
落ち着きのなさ	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
鼻漏	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK05（5.3.3.4-2）Table 14

副作用の一覧を表 2.7.6.15-9 に示した。器官別大分類（SOC）では，神経系障害が試験全体で 14 例（46.7%）と最も多かった。試験全体で最も多くみられた副作用は傾眠（12 例，40.0%）であり，ミダゾラム単独で 10 例（33.3%）にみられ，ASP015K 単独ではみられなかった。緊張性頭痛は試験全体で 2 例（6.7%）にみられ，ASP015K 60 mg 単独で 2 例（6.9%）及びミダゾラム＋ASP015K 60 mg で 1 例（3.6%）に認められた。

表 2.7.6.15-9　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ミダゾラム 単独 (n=30)	ASP015K 60 mg 単独 (n=29)	ミダゾラム ＋ ASP015K 60 mg (n=28)	ASP015K 100 mg 単独 (n=29)	ミダゾラム ＋ ASP015K 100 mg (n=29)	全体 (n=30)
全体	11 (36.7)	2 (6.9)	3 (10.7)	2 (6.9)	3 (10.3)	14 (46.7)
心臓障害	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
不整脈	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
胃腸障害	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.3)
口唇乾燥	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.3)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)
悪寒	0	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)
神経系障害	11 (36.7)	2 (6.9)	2 (7.1)	0	2 (6.9)	14 (46.7)
浮動性めまい	1 (3.3)	0	1 (3.6)	0	0	2 (6.7)
頭痛	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
傾眠	10 (33.3)	0	1 (3.6)	0	2 (6.9)	12 (40.0)
緊張性頭痛	0	2 (6.9)	1 (3.6)	0	0	2 (6.7)
精神障害	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
落ち着きのなさ	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
鼻漏	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK05（5.3.3.4-2）Table 12.6.1.5

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインで臨床的に重要な変動はほとんどなく，バイタルサインに関連する有害事象はなかった。心電図に関連する有害事象として，ASP015K■ 100 mg 反復投与中の 1 例で不整脈が認められたが，5 時間持続後に無処置で回復した。心電図所見では臨床的に重要でない異常（上室性期外収縮）であった。程度は軽度であり，ASP015K による副作用と判断された。

2.7.6.15.6 結論

ミダゾラム単回投与時の薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を検討するため，健康成人を対象として ASP015K（60 mg bid 及び 100 mg bid）を反復投与した後にミダゾラムの単回投与を上乗せ併用した。ASP015K の併用により血漿中ミダゾラムの C_{max} に影響はなかったが，AUC_{inf} は ASP015K 60 mg bid で 19%及び ASP015K 100 mg bid で 37%増加し，ASP015K は軽度の CYP3A 阻害作用を有すると考えられた。また，ミダゾラム併用時の ASP015K の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.16 海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］：添付資料番号 5.3.3.4-3

2.7.6.16.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1, Open-Label, Single-Sequence Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of Multiple-Dose ASP015K on the Pharmacokinetics of Rosuvastatin in Healthy Adult Subjects

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2013 年 5 月 23 日

試験終了日（最終の評価日）：2013 年 7 月 15 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

ASP015K 反復投与によるロスバスタチン単回投与の薬物動態への影響を検討する。

【副次目的】

- ロスバスタチン単回投与による ASP015K の薬物動態への影響を検討する。
- ASP015K 単回投与時及びロスバスタチンとの併用投与時の安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

ロスバスタチンは，Organic anion transporting polypeptide 1B1（OATP1B1）のプローブ基質である。OATP1B1 の輸送活性に対する ASP015K の阻害作用を評価するため，ASP015K を反復投与した後，ロスバスタチンの単回投与を上乗せ併用し，ロスバスタチンの薬物動態に及ぼす影響を検討するデザインとした。健康成人男女 24 例（アジア人 6 例，非アジア人 18 例）を対象に非盲検下で実施した。選択／除外基準にて適格となった被験者に対し，ロスバスタチン 10 mg を Day 1 及び 10 の朝食後に単回経口投与した。ASP015K 150 mg を Day 5～13 の朝食後に 1 日 1 回 9 日間反復経口投与した。Day 10 はロスバスタチンと ASP015K の併用投与とした。なお，ASP015K の曝露量は白人に比べ日本人で大きいこと，また，東アジア人では OATP1B1 の機能上重要な遺伝子多型の頻度が高いことから, 東アジア人を 25%の割合で組み入れることとした。

被験者数（計画）

24 例

被験者数設定の根拠

過去に実施された同様の薬物動態試験の被験者数を参考に設定した。なお，早期中止例が生じた場合は，少なくとも 20 例（アジア人 5 例，非アジア人 15 例）を確保するため，治験依頼者の判断で被験者を補充することとした。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 55 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：50 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下
- アジア人：母国外への移住後 5 年以内の日本人，中国人又は韓国人。日本人の場合は日本で生まれ，両親及び 4 代前までの先祖が日本人であること。中国人及び韓国人も同様の条件とした。
- 非アジア人：白人，黒人又はアフリカ系アメリカ人，ヒスパニック系又はラテン系

治験薬

ASP015K■■ mg

ロスバスタチン錠 10 mg

治験薬の用法・用量

いずれの治験薬も朝食の開始後 30 分以内に水 240 mL とともに投与した。治験薬は 2 分以内に服用した。

Day 1：朝食後にロスバスタチン 10 mg（ロスバスタチン錠 10 mg × 1 錠）を単回経口投与

Day 5～13：朝食後に ASP015K 150 mg（ASP015K■■ mg ×■■）を 1 日 1 回反復経口投与

Day 10 の朝食後は ASP015K 150 mg（ASP015K■■ mg ×■■）に加え，ロスバスタチン 10 mg（ロスバスタチン錠 10 mg × 1 錠）を経口投与

試験期間

スクリーニング期間（Day -28～-2）の後，Day -1～14 の 15 日間入院し，Day 1 及び 10 にロスバスタチン，Day 5～13 に ASP015K を投与した。

評価項目

1. 薬物動態

主要評価項目：

血漿中ロスバスタチンの AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max}

副次評価項目：

- 血漿中ロスバスタチン：t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F，CL/F
- 血漿中 ASP015K：AUC_{tau}，C_{max}，t_{max}，V_z/F，CL/F_{ss}，C_{trough}
- 血漿中 ASP015K 代謝物（M1，M2，M4）：AUC_{tau}，C_{max}，t_{max}，C_{trough}

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.03 の基準を用いて判定した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，少なくとも 1 つの主要評価項目の薬物動態パラメータ算出に十分な血漿中薬物濃度データが得られた被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中ロスバスタチン，血漿中 ASP015K 及び代謝物（M1，M2，M4）の薬物動態パラメータを算出した。対数変換した血漿中ロスバスタチンの AUC_{inf}，C_{max} 及び AUC_{last} について，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルによりロスバスタチン単独投与（Day 1）に対する ASP015K 併用投与（Day 10）の幾何平均比（GMR）並びに 90%信頼区間（CI）を算出し，ロスバスタチンの薬物動態に対する ASP015K の影響を評価した。副次評価項目の一部についても同様の解析を行った。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.16.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

75 例の健康成人から同意が得られた。24 例に治験薬が投与され，23 例が試験を完了した。1 例は同意撤回のため Day 4 に中止された。治験薬が投与された 24 例全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.16-1 に示した。人種ではアジア人が 6 例（25.0%），非アジア人が 18 例（75.0%）であった。アジア人及び非アジア人の合計について，性別では男性が 22 例（91.7%），民族ではヒスパニック系及びラテン系でない被験者が 19 例（79.2%）と多かった。年齢の平均値は 35.8 歳であり，BMI の平均値は 25.51 kg/m^2 であった。OATP1B1 ハプロタイプは*1B が 12 例（50.0%）と最も多かった。

表 2.7.6.16-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	アジア人 (n=6)	非アジア人 (n=18)	合計 (n=24)
性別 [a]	男性	6 (100.0)	16 (88.9)	22 (91.7)
	女性	0	2 (11.1)	2 (8.3)
人種 [a]	白人	0	10 (55.6)	10 (41.7)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	7 (38.9)	7 (29.2)
	アジア人	6 (100.0)	0	6 (25.0)
	その他	0	1 (5.6)	1 (4.2)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	0	5 (27.8)	5 (20.8)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	6 (100.0)	13 (72.2)	19 (79.2)
年齢（歳）	平均値（SD）	37.3 (8.6)	35.3 (13.5)	35.8 (12.3)
	中央値	36.5	31.5	31.5
	範囲	29～47	20～55	20～55
体重（kg）	平均値（SD）	76.00 (8.19)	78.03 (9.20)	77.53 (8.83)
	中央値	74.25	79.25	79.05
	範囲	66.0～86.0	52.4～88.9	52.4～88.9
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	24.85 (1.83)	25.73 (3.02)	25.51 (2.76)
	中央値	24.75	26.65	25.95
	範囲	22.5～27.1	18.6～30.0	18.6～30.0
OATP1B1 ハプロタイプ [a]	*1A (c.388A-c.521T)	0	6 (33.3)	6 (25.0)
	*1B (c.388C-c.521T)	5 (83.3)	7 (38.9)	12 (50.0)
	*15 (c.388G-c.521C)	1 (16.7)	5 (27.8)	6 (25.0)

a：例数（割合%）
Source：CL-PK26（5.3.3.4-3）Table 2

2.7.6.16.3 治験薬の曝露

24 例に治験薬が投与された。このうち 1 例は Day 1 にロスバスタチンが投与されたが，同意撤回のため Day 4 に中止され，その後の投与は行われなかった。

2.7.6.16.4 薬物動態

1. 血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ

ロスバスタチン単独投与及びロスバスタチン＋ASP015K 併用投与の血漿中ロスバスタチンの主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-2 に示した。

表 2.7.6.16-2　血漿中ロスバスタチンの主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ロスバスタチン単独 (n=24)	ロスバスタチン＋ASP015K (n=23)
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	22.29 (17.02)	28.52 (30.09)
	中央値	18.9	18.62
	範囲	4.74～62.3	4.18～132
AUC_{inf} (ng•h/mL) [a]	平均値（SD）	39.05 (16.38)	40.06 (21.44)
	中央値	35.8	33.68
	範囲	22.3～61	22.3～84.9
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	3.308 (2.022)	3.842 (2.723)
	中央値	2.48	3.15
	範囲	1.12～7.05	1.22～12.5
t_{max} (h)	中央値	3.75	3.5
	範囲	1～6	2～5.98

a：ロスバスタチン単独では n=6，ロスバスタチン＋ASP015K では n=8
Source：CL-PK26（5.3.3.4-3）Table 4

2. ASP015K による血漿中ロスバスタチンの薬物動態への影響

ロスバスタチン単独投与に対する ASP015K 併用投与の血漿中ロスバスタチンの AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.16-3 に示した。AUC_{last} 及び C_{max} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.1826（1.00386, 1.39313）及び 1.1484（1.00741, 1.30922）であった。ASP015K 併用投与の血漿中ロスバスタチンの AUC_{last} 及び C_{max} はロスバスタチン単独投与と比べてそれぞれ 18%及び 15%高かった。

表 2.7.6.16-3　ASP015K による血漿中ロスバスタチンの薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{last} (ng•h/mL)	ロスバスタチン＋ASP015K 併用／ロスバスタチン単独	1.1826 (1.00386, 1.39313)
C_{max} (ng/mL)	ロスバスタチン＋ASP015K 併用／ロスバスタチン単独	1.1484 (1.00741, 1.30922)

Source：CL-PK26（5.3.3.4-3）Table 5

3. アジア人及び非アジア人の血漿中ロスバスタチンの薬物動態

アジア人及び非アジア人の血漿中ロスバスタチンの主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-4 に示した。ロスバスタチン単独投与及び ASP015K 併用投与のいずれも，アジア人及び非アジア人とで血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータ（C_{max}，t_{max}，AUC_{last}）の平均値に大きな違いはなかった。

OATP1B1 ハプロタイプ（*1A, *1B, *15）別の血漿中ロスバスタチンの薬物動態パラメータは，ロスバスタチン単独投与では大きな違いはなかった。ASP015K 併用投与では，*15 ハプロタイプで AUC_{last} 及び C_{max} の平均値がわずかに高い傾向がみられた。

表 2.7.6.16-4　アジア人及び非アジア人の血漿中ロスバスタチンの薬物動態（PKAS）

人種	薬物動態パラメータ	要約統計量	ロスバスタチン単独		ロスバスタチン＋ASP015K	
			n		n	
アジア人	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	6	24.72 (22.26)	5	31.7 (27.9)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1	23.39	3	50.57 (31.64)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	6	3.273 (2.36)	5	4.178 (2.013)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	6	6 (1.5～6)	5	3 (2～4)
非アジア人	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	18	21.49 (15.61)	18	27.64 (31.38)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	5	42.18 (16.18)	5	33.75 (13.09)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	18	3.32 (1.973)	18	3.748 (2.932)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	18	3.5 (1～6)	18	3.74 (2～5.98)

Source：CL-PK26（5.3.3.4-3）Table 6

4. 血漿中 ASP015K 及び代謝物の薬物動態パラメータ

ASP015K 単独投与及び ASP015K＋ロスバスタチン併用投与の血漿中 ASP015K 及び代謝物（M1, M2，M4）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-5 に示した。

表 2.7.6.16-5　血漿中 ASP015K 及び代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 単独 (n=23)	ロスバスタチン＋ASP015K (n=23)
ASP015K	AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1941 (523.3)	2210 (431.4)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	497.5 (185.6)	613.6 (161.5)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	1.5 (1～4)	1.5 (1～3)
代謝物 M1	AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値（SD）	335.9 (218.5)	364.8 (238.1)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	43.79 (33.47)	51.3 (48.41)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	3 (1.5～6)	3 (1～6)
代謝物 M2	AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値（SD）	3740 (1375)	4143 (1092)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	842.6 (364.2)	1012 (332.5)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	2 (1～4)	2 (1～3)
代謝物 M4	AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値（SD）	418.4 (147.6)	456.8 (134.1)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	46.29 (19.19)	53.44 (23.44)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	3 (1.5～6)	3 (1.5～8)

Source：CL-PK26（5.3.3.4-3）Table 8，Table 11

5. ロスバスタチンによる血漿中 ASP015K の薬物動態への影響

ASP015K 単独投与に対するロスバスタチン併用投与の血漿中 ASP015K の AUC_{tau} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.16-6 に示した。AUC_{tau} 及び C_{max} の GMR (90% CI) は, それぞれ 1.1640（1.05981, 1.27850）及び 1.2828（1.13208, 1.45358）であった。

表 2.7.6.16-6　ロスバスタチンによる血漿中 ASP015K の薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{tau} (ng•h/mL)	ロスバスタチン＋ASP015K 併用／ASP015K 単独	1.1640 (1.05981, 1.27850)
C_{max} (ng/mL)	ロスバスタチン＋ASP015K 併用／ASP015K 単独	1.2828 (1.13208, 1.45358)

Source：CL-PK26（5.3.3.4-3）Table 9

6. アジア人及び非アジア人の血漿中 ASP015K の薬物動態

アジア人及び非アジア人の血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.16-7 に示した。ASP015K 単独投与の AUC_{tau} 及び C_{max} の平均値は，非アジア人と比べてアジア人でそれぞれ 45%及び 67%高かった。ロスバスタチン併用投与の AUC_{tau} 及び C_{ma} の平均値 $_{x}$ は，非アジア人と比べてアジア人でそれぞれ 21%及び 34%高かった。

表 2.7.6.16-7　アジア人及び非アジア人の血漿中 ASP015K の薬物動態（PKAS）

人種	薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 単独	ロスバスタチン＋ASP015K
アジア人 (n=5)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値（SD）	2562 (293.5)	2563 (459.5)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	726.3 (139.7)	764 (156.9)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	1.5 (1～3)	2 (1～2)
非アジア人 (n=18)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1768 (434.6)	2112 (380)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	433.9 (142.5)	571.9 (139.5)
	t_{max} (h)	中央値(範囲)	1.5 (1～4)	1.5 (1～3)

Source：CL-PK26（5.3.3.4-3）Table 10

2.7.6.16.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.16-8 に示した。有害事象は, ロスバスタチン単独で 5 例 (20.8%) に 8 件及び ASP015K 単独で 4 例（17.4%）に 5 件認められた。ASP015K＋ロスバスタチンでの発現はなかった。治験薬との関連性が否定できない有害事象(副作用)は, ASP015K 単独で 4 例(17.4%)に 4 件認められた。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.16-8　有害事象の発現状況（SAF）

	ロスバスタチン単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=23)	ASP015K＋ロスバスタチン (n=23)
有害事象	5 (20.8)	4 (17.4)	0
副作用 [a]	0	4 (17.4)	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK26（5.3.3.4-3）Table 13

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.16-9 に示した。最も多くみられた有害事象は血管穿刺部位腫脹及び頭痛であり，血管穿刺部位腫脹はロスバスタチン単独で 3 例（12.5%），頭痛はロスバスタチン単独で 1 例（4.2%）及び ASP015K 単独で 2 例（8.7%）に認められた。次いで血管穿刺部位血腫及び血管穿刺部位疼痛が多くみられ，ロスバスタチン単独で各 2 例（8.3%）に認められた。このほかの有害事象はいずれも 1 例に発現した。有害事象の程度はいずれも軽度であり，回復が認められた。

表 2.7.6.16-9　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 14.0 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ロスバスタチン単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=23)	ASP015K＋ロスバスタチン (n=23)
全体	5 (20.8)	4 (17.4)	0
眼障害	0	1 (4.3)	0
眼刺激	0	1 (4.3)	0
胃腸障害	0	1 (4.3)	0
悪心	0	1 (4.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (16.7)	0	0
血管穿刺部位血腫	2 (8.3)	0	0
血管穿刺部位疼痛	2 (8.3)	0	0
血管穿刺部位腫脹	3 (12.5)	0	0
神経系障害	1 (4.2)	3 (13.0)	0
頭部不快感	0	1 (4.3)	0
頭痛	1 (4.2)	2 (8.7)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-PK26（5.3.3.4-3）Table 14

副作用の一覧を表 2.7.6.16-10 に示した。最も多くみられた有害事象は頭痛であり，ASP015K 単独で 2 例（8.7%）に認められた。このほかの有害事象はいずれも 1 例に発現した。

表 2.7.6.16-10　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 14.0 **器官別大分類（SOC）** 　基本語（PT）	ロスバスタチン 単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=23)	ASP015K＋ ロスバスタチン (n=23)
全体	0	4 (17.4)	0
眼障害	0	1 (4.3)	0
眼刺激	0	1 (4.3)	0
胃腸障害	0	1 (4.3)	0
悪心	0	1 (4.3)	0
神経系障害	0	2 (8.7)	0
頭痛	0	2 (8.7)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-PK26（5.3.3.4-3）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の平均値について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの平均値で臨床的に重要な変動はなく，心電図所見で臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.16.6 結論

ロスバスタチン単回投与時の薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を検討するため，健康成人を対象として ASP015K を反復投与した後にロスバスタチンの単回投与を上乗せ併用した結果，ASP015K 併用時の血漿中ロスバスタチンの AUC_{last} 及び C_{max} は非併用時と比べてそれぞれ 18%及び 15%高かったが，その程度は臨床的に重要ではないと考えられた。また，ロスバスタチン併用時の ASP015K の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.17 DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］：添付資料番号 5.3.3.4-4

2.7.6.17.1 試験方法

試験の標題：ASP015K 薬物動態試験 －ASP015K とメトホルミン併用投与による薬物相互作用の検討－

治験実施施設：1 施設（日本）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2016 年 5 月 16 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 6 月 26 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

メトホルミン単回投与時の薬物動態に及ぼす ASP015K 反復投与の影響を検討する。

【副次目的】

- ASP015K 反復投与時の薬物動態に及ぼすメトホルミン単回投与の影響を検討する。
- ASP015K 及びメトホルミン単独投与時，並びに併用投与時の安全性について検討する。
- ASP015K 単回及び反復投与時の薬物動態を同一被験者で検討する。

試験方法

ASP015K の Organic cation transporter（OCT）1 及び Multidrug and toxin extrusion（MATE）1 阻害作用がメトホルミン単回投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討するため，ASP015K を反復投与した後，メトホルミンの単回投与を上乗せ併用するデザインとした。非高齢健康成人男性 24 例を対象に，非盲検下で実施した。選択／除外基準にて適格となった被験者 24 例に対し，メトホルミン 750 mg を Day 1 及び Day 10 の朝食後に単回経口投与した。ASP015K 150 mg は Day 3 の朝食後に単回経口投与し, Day 5 から Day 11 まで朝食後に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。Day 10 はメトホルミン 750 mg を ASP015K 150 mg と併用投与した。

被験者数（計画）

24 例

被験者数設定の根拠

ASP015K との併用がメトホルミンの薬物動態へ及ぼす影響の検討に十分と考えられる被験者数として，24 例に設定した。統計的な検出力をもとにした例数設計は実施していない。

対象被験者・選択基準・除外基準

非高齢健康成人男性を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性
- 年齢（同意取得時）：20 歳以上 45 歳未満
- 体重（スクリーニング検査時）：50.0 kg 以上 80.0 kg 未満
- BMI（スクリーニング検査時）：17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満
- スクリーニング検査及び入院から治験薬投与直前までに得られた診察（自覚症状・他覚所見）並びに全ての検査結果から，治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

被験薬：ASP015K■■ mg

併用薬：メトホルミン錠 250 mg

治験薬の用法・用量

Day 1：朝食後にメトホルミン 750 mg（メトホルミン錠 250 mg × 3 錠）を単回経口投与

Day 2：治験薬の投与なし

Day 3：朝食後に ASP015K 150 mg（ASP015K■■ mg ×■■）を単回経口投与

Day 5～Day 11：朝食後に，ASP015K 150 mg（ASP015K■■ mg ×■■）を 7 日間反復経口投与。Day 10 の朝食後は ASP015K 150 mg に加え，メトホルミン 750 mg（メトホルミン錠 250 mg × 3 錠）を単回経口投与

治験薬投与日前日は 22:00 以降，翌日の朝食まで絶食とした。治験薬投与日の朝食（普通食）は 20 分以内に摂り，朝食後 10 分以内に水 150 mL とともに治験薬を投与した。1 例目の朝食開始時刻は 8:30，治験薬投与時刻は 9:00 を目安とし，2 例目以降，順次実施した。また，治験薬投与時及び朝食時を除き，治験薬投与前後 1 時間は絶水とした。

試験期間

試験期間は評価前観察期間（スクリーニング検査），15 日間の評価期間（事後検査を含む）により構成された。入院期間は Day -1～Day 12 の 13 日間とし，Day 1，Day 3 及び Day 5～Day 11 に治験薬を投与した。

評価項目

1. 薬物動態

下記の評価項目のうち，血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータを主要評価項目とした。

- 血漿中メトホルミン濃度及び薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，CL/F，λ_z，MRT_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F）
- 尿中メトホルミン濃度及び薬物動態パラメータ（Ae_{last}，Ae_{last}%，CL_R）
- 血漿中未変化体濃度及び薬物動態パラメータ

  単回投与：AUC_{inf}，AUC_{last}，AUC_{24h}，C_{max}，CL/F，λ_z，MRT_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F

  反復投与：AUC_{last}，AUC_{24h}，C_{max}，C_{trough}，CL/F，t_{max}，代謝物／未変化体比，R_{ac}(AUC)，R_{ac}(C_{max})

- 血漿中代謝物（M1，M2，M4）濃度及び薬物動態パラメータ
  単回投与：AUC_{inf}，AUC_{last}，AUC_{24h}，C_{max}，λ_z，MRT_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$，MPR
  反復投与：AUC_{last}，AUC_{24h}，C_{max}，C_{trough}，t_{max}，代謝物／未変化体比，$R_{ac}(AUC)$，$R_{ac}(C_{max})$，MPR

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（臥位血圧，臥位脈拍数，腋窩体温），12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定は，有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG 版（CTCAE v4.0 JCOG）に準じて行った。これに規定されていない項目は，以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

ASP015K とメトホルミンのそれぞれについて，治験担当医師が以下の基準で判定した。「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬投与例で主要評価項目である薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータ，血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4）の薬物動態パラメータを算出した。また，尿中メトホルミンの薬物動態パラメータを算出した。メトホルミンの薬物動態に対する ASP015K の影響を評価するため，対数変換した血漿中メトホルミンの C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last} 及び CL_R について，投与を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析によりメトホルミン単独投与に対する ASP015K 併用投与の GMR 並びに 90% CI を算出した。血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4）の薬物動態に対するメトホルミンの影響を評価するため，対数変換した血漿中未変化体及び代謝物の C_{max} 及び AUC_{24h} について，投与を固定効果，被験者を変量効果とした分散分析により ASP015K 単独投与に対するメトホルミン併用投与の GMR 並びに 90% CI を算出した。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.17.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

57 例の被験者から同意が得られた。24 例に治験薬が投与され，その全例が試験を完了した。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.17-1 に示した。年齢の平均値は 32.5 歳であり，BMI の平均値は 21.23 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.17-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	全体 (n=24)
年齢（歳）	平均値（SD）	32.5 (5.9)
	中央値	35.0
	範囲	23～41
体重（kg）	平均値（SD）	63.25 (7.69)
	中央値	62.15
	範囲	50.4～76.3
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	21.23 (1.93)
	中央値	21.30
	範囲	18.1～25.2

Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 8

2.7.6.17.3 治験薬の曝露

治験実施計画書の規定どおり，24 例全例にメトホルミン及び ASP015K が投与された。

2.7.6.17.4 薬物動態

1. 血漿中メトホルミンの薬物動態パラメータ

メトホルミン単独投与及びメトホルミン＋ASP015K 併用投与の血漿中メトホルミンの主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-2 に示した。

表 2.7.6.17-2　血漿中メトホルミンの主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	メトホルミン単独 (n=24)	メトホルミン＋ASP015K [a] (n=24)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値(SD)	9170 (1410)	7670 (1720)
	中央値	9050	7470
	範囲	6820～12500	4640～12200
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値(SD)	9050 (1410)	7610 (1670)
	中央値	8990	7540
	範囲	6620～12300	4400～11300
C_{max} (ng/mL)	平均値(SD)	1380 (248)	1150 (242)
	中央値	1380	1150
	範囲	973～2030	809～1590
CL/F (L/h)	平均値(SD)	83.6 (12.5)	102 (22.4)
	中央値	82.9	100
	範囲	60.2～110	61.3～162
t_{max} (h)	中央値	3.00	3.25
	範囲	2.00～4.00	0.500～4.00
$t_{1/2}$ (h)	平均値(SD)	8.70 (5.11)	8.63 (7.85)
	中央値	5.48	5.78
	範囲	3.25～19.1	2.99～32.8
V_z/F (L)	平均値(SD)	1060 (672)	1200 (941)
	中央値	734	849
	範囲	368～2640	478～4180

a：AUC_{inf}，CL/F，$t_{1/2}$ 及び V_z/F では n=23
Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 10

2. ASP015K による血漿中メトホルミンの薬物動態への影響

メトホルミン単独投与に対する ASP015K 併用投与の血漿中メトホルミンの AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.17-3 に示した。AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR（90% CI）は，それぞれ 0.826（0.784, 0.870）及び 0.831（0.785, 0.879）であった。C_{max} の GMR（90% CI）は 0.830（0.786, 0.876）であった。ASP015K 併用投与の血漿中メトホルミンの AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} はメトホルミン単独投与と比べてそれぞれ 17.4%，16.9%及び 17.0%減少した。

表 2.7.6.17-3　ASP015K による血漿中メトホルミンの薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	メトホルミン＋ASP015K 併用／メトホルミン単独	0.826 (0.784, 0.870)
AUC_{last} (ng•h/mL)	メトホルミン＋ASP015K 併用／メトホルミン単独	0.831 (0.785, 0.879)
C_{max} (ng/mL)	メトホルミン＋ASP015K 併用／メトホルミン単独	0.830 (0.786, 0.876)

Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 11

3. ASP015K による尿中メトホルミンの薬物動態への影響

メトホルミン単独投与及びメトホルミン＋ASP015K 併用投与の尿中メトホルミンの主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-4 に示した。メトホルミン単独投与に対する ASP015K 併用投与の尿中メトホルミンの CL_R の GMR（90% CI）は 0.871（0.822, 0.924）であった。

表 2.7.6.17-4　尿中メトホルミンの主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	メトホルミン単独 (n=24)	メトホルミン＋ASP015K (n=24)
Ae_{last} (mg)	平均値（SD）	289 (28.3)	213 (41.9)
	中央値	283	221
	範囲	248～373	130～268
Ae_{last}% (%)	平均値（SD）	38.6 (3.77)	28.4 (5.58)
	中央値	37.7	29.5
	範囲	33.0～49.8	17.4～35.7
CL_R (L/h)	平均値（SD）	32.5 (4.37)	28.6 (5.95)
	中央値	32.6	28.5
	範囲	22.6～41.3	18.4～40.8

Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 12

4. 血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

ASP015K 単独投与及び ASP015K＋メトホルミン併用投与の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-5 に示した。ASP015K 単独投与では，AUC の蓄積率を示す R_{ac}(AUC) の平均値は 1.218 であり，C_{max} の蓄積率を示す R_{ac}(C_{max})の平均値は 1.181 であった。

表 2.7.6.17-5　血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	単回投与	反復投与	
		ASP015K 単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	ASP015K＋メトホルミン (n=24)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値(SD)	2229 (539.7)	NA	NA
	中央値	2046		
	範囲	1470～3541		
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値(SD)	2219 (540.2)	2633 (587.8)	3036 (696.8)
	中央値	2037	2561	2913
	範囲	1468～3522	1864～3938	2024～4529
AUC_{24h} (ng•h/mL)	平均値(SD)	2185 (531.7)	2643 (590.4)	3044 (699.7)
	中央値	2006	2570	2920
	範囲	1447～3456	1868～3950	2028～4543
C_{max} (ng/mL)	平均値(SD)	532.3 (155.4)	613.2 (167.9)	734.9 (189.8)
	中央値	509.1	575.6	744.7
	範囲	300.0～1021	382.3～1114	411.0～1161
C_{24h} (ng/mL)	平均値(SD)	NA	7.789 (3.046)	5.867 (3.049)
	中央値		7.403	5.426
	範囲		2.304～14.76	1.529～12.62
CL/F (L/h)	平均値(SD)	70.88 (15.90)	59.48 (12.96)	51.79 (11.71)
	中央値	73.31	58.39	51.45
	範囲	42.36～102.0	37.98～80.30	33.02～73.95
t_{max} (h)	中央値	3.000	3.000	3.000
	範囲	1.500～4.000	1.500～4.000	1.000～4.000
$t_{1/2}$ (h)	平均値(SD)	6.453 (3.381)	NA	NA
	中央値	4.690		
	範囲	3.440～14.51		
V_z/F (L)	平均値(SD)	655.9 (375.5)	NA	NA
	中央値	563.9		
	範囲	260.1～1808		
R_{ac}(AUC)	平均値(SD)	NA	1.218 (0.1124)	NA
	中央値		1.189	
	範囲		1.092～1.521	
R_{ac}(C_{max})	平均値(SD)	NA	1.181 (0.2443)	NA
	中央値		1.157	
	範囲		0.8229～1.721	

NA：算出せず又は提示せず
Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 14

5. メトホルミンによる血漿中未変化体の薬物動態への影響

ASP015K 単独投与に対するメトホルミン併用投与の血漿中未変化体の AUC_{24h} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.17-6 に示した。AUC_{24h} 及び C_{max} の GMR (90% CI) は, それぞれ 1.150 (1.132, 1.169）及び 1.199（1.106, 1.299）であった。メトホルミン併用投与の血漿中未変化体の AUC_{24h} 及び C_{max} は ASP015K 単独投与と比べてそれぞれ 15.0%及び 19.9%増加した。

表 2.7.6.17-6　メトホルミンによる血漿中未変化体の薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{24h} (ng•h/mL)	ASP015K＋メトホルミン併用／ASP015K 単独	1.150 (1.132, 1.169)
C_{max} (ng/mL)	ASP015K＋メトホルミン併用／ASP015K 単独	1.199 (1.106, 1.299)

Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 15

6. 血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

ASP015K 単独投与及び ASP015K＋メトホルミン併用投与の血漿中代謝物（M1，M2，M4）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.17-7 に示した。ASP015K 単独投与では，R_{ac}(AUC)の平均値は代謝物 M1 で 0.9601，M2 で 1.183，M4 で 1.109 であり，R_{ac}(C_{max})の平均値は代謝物 M1 で 0.8369，M2 で 1.139，M4 で 1.001 であった。

表 2.7.6.17-7　血漿中代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	単回投与	反復投与	
			ASP015K 単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	ASP015K＋メトホルミン (n=24)
代謝物 M1	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	404.9 (200.3)	NA	NA
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	400.4 (198.7)	359.4 (170.5)	393.4 (209.2)
	AUC_{24h} (ng•h/mL)	平均値（SD）	379.5 (183.1)	362.9 (172.3)	397.2 (211.2)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	47.93 (22.02)	39.84 (19.04)	41.73 (24.40)
	C_{24h} (ng/mL)	平均値（SD）	NA	3.075 (1.761)	3.203 (1.850)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	4.000 (3.000～6.000)	4.000 (3.000～6.000)	4.000 (3.000～6.000)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	6.466 (2.184)	NA	NA
	R_{ac}(AUC)	平均値（SD）	NA	0.9601 (0.1118)	NA
	R_{ac}(C_{max})	平均値（SD）	NA	0.8369 (0.1381)	NA
代謝物 M2	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	4487 (963.2)	NA	NA
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	4469 (961.0)	5153 (1147)	5752 (1297)
	AUC_{24h} (ng•h/mL)	平均値（SD）	4382 (944.6)	5175 (1152)	5772 (1303)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	991.7 (266.5)	1112 (320.1)	1229 (313.3)
	C_{24h} (ng/mL)	平均値（SD）	NA	16.94 (6.295)	13.46 (6.142)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.000 (2.000～4.000)	3.000 (2.000～4.000)	3.000 (1.500～4.000)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	6.826 (3.462)	NA	NA
	R_{ac}(AUC)	平均値（SD）	NA	1.183 (0.1076)	NA
	R_{ac}(C_{max})	平均値（SD）	NA	1.139 (0.2438)	NA
代謝物 M4	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	437.3 (110.9)	NA	NA
	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	433.1 (110.2)	443.8 (109.4)	491.4 (112.7)
	AUC_{24h} (ng•h/mL)	平均値（SD）	406.7 (103.3)	448.5 (110.7)	496.5 (113.9)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	44.45 (13.87)	44.03 (13.76)	48.89 (11.72)
	C_{24h} (ng/mL)	平均値（SD）	NA	4.016 (1.627)	4.564 (1.569)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	4.000 (3.000～6.000)	4.000 (3.000～8.000)	4.000 (3.000～8.000)
	$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	6.165 (1.367)	NA	NA
	R_{ac}(AUC)	平均値（SD）	NA	1.109 (0.1017)	NA
	R_{ac}(C_{max})	平均値（SD）	NA	1.001 (0.1325)	NA

NA：算出せず又は提示せず
Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 16，Table 17，Table 18

7. メトホルミンによる血漿中代謝物の薬物動態への影響

ASP015K 単独投与に対するメトホルミン併用投与の血漿中代謝物の AUC_{24h} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.17-8 に示した。メトホルミン併用投与の血漿中代謝物の AUC_{24h} 及び C_{max} は, ASP015K 単独投与と比べて M1 でそれぞれ 7.7%及び 2.1%, M2 でそれぞれ 11.5%及び 11.1%, M4 でそれぞれ 11.1%及び 12.7%増加した。

表 2.7.6.17-8　メトホルミンによる血漿中代謝物の薬物動態への影響（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
代謝物 M1	AUC_{24h} (ng•h/mL)	ASP015K＋メトホルミン併用／ASP015K 単独	1.077 (1.053, 1.102)
	C_{max} (ng/mL)	ASP015K＋メトホルミン併用／ASP015K 単独	1.021 (0.980, 1.064)
代謝物 M2	AUC_{24h} (ng•h/mL)	ASP015K＋メトホルミン併用／ASP015K 単独	1.115 (1.095, 1.135)
	C_{max} (ng/mL)	ASP015K＋メトホルミン併用／ASP015K 単独	1.111 (1.030, 1.199)
代謝物 M4	AUC_{24h} (ng•h/mL)	ASP015K＋メトホルミン併用／ASP015K 単独	1.111 (1.089, 1.134)
	C_{max} (ng/mL)	ASP015K＋メトホルミン併用／ASP015K 単独	1.127 (1.067, 1.189)

Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 19，Table 20，Table 21

8. 血漿中未変化体及び代謝物の定常状態

ASP015K 反復投与時の血漿中未変化体及び代謝物（M1，M2，M4）のトラフ濃度の推移から，ASP015K は投与開始 2 日後に定常状態に達すると考えられた。

2.7.6.17.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.17-9 に示した。有害事象は，ASP015K 単独で 3 例（12.5%）及び ASP015K＋メトホルミンで 1 例（4.2%）に認められた。メトホルミン単独では有害事象は認められなかった。ASP015K との関連性が否定できない有害事象（ASP015K の副作用）は，ASP015K 単独で 3 例（12.5%）に認められた。メトホルミンとの関連性が否定できない有害事象（メトホルミンの副作用）は認められなかった。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.17-9　有害事象の発現状況（SAF）

	メトホルミン単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	ASP015K＋メトホルミン (n=24)	全体 (n=24)
有害事象	0	3 (12.5)	1 (4.2)	4 (16.7)
メトホルミンの副作用 [a]	0	0	0	0
ASP015K の副作用 [a]	0	3 (12.5)	0	3 (12.5)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.17-10 に示した。ASP015K 単独でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例（8.3%），軟便及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（4.2%）に認められた。ASP015K＋メトホルミンでは尿中血陽性及び尿中蛋白陽性が各 1 例（4.2%）に認められた。有害事象の程度はいずれも軽度であり，処置なく回復した。

表 2.7.6.17-10　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 17.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	メトホルミン単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	ASP015K＋メトホルミン (n=24)	全体 (n=24)
全体	0	3 (12.5)	1 (4.2)	4 (16.7)
胃腸障害	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
軟便	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
臨床検査	0	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
尿中血陽性	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 23

副作用の一覧を表 2.7.6.17-11 に示した。ASP015K 単独でアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 2 例（8.3%），軟便及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が各 1 例（4.2%）に認められた。

表 2.7.6.17-11　ASP015K による副作用一覧（SAF）

MedDRA version 17.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	メトホルミン 単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	ASP015K＋ メトホルミン (n=24)	全体 (n=24)
全体	0	3 (12.5)	0	3 (12.5)
胃腸障害	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
軟便	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
臨床検査	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK20（5.3.3.4-4）Table 24

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の平均値について臨床的に重要な変動はなかった。また，中等度又は高度の肝機能異常値は認められなかった。

臨床検査値に関連する有害事象は3例に5件認められ，その内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，尿中血陽性，尿中蛋白陽性（以上，各1例）であった。これらはいずれも軽度であり，処置なく回復した。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの各項目の平均値について臨床的に重要な変動はなかった。

心電図に異常所見は認められなかった。QTc 間隔で 330 msec を下回る又は 480 msec を超える値はなく，QTc 間隔でベースラインからの変化量が 60 msec を超える増加又は低下はなかった。

2.7.6.17.6 結論

メトホルミン単回投与時の薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を検討するため，非高齢健康成人を対象として ASP015K を反復投与した後にメトホルミンの単回投与を上乗せ併用した結果，血漿中メトホルミン濃度はわずかに減少した。また，メトホルミン併用時の本剤の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.18 海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］：添付資料番号 5.3.3.4-5

2.7.6.18.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1b, Open-Label, Single Sequence, Drug Interaction Study to Evaluate the Pharmacokinetics of ASP015K and Methotrexate in Subjects with Rheumatoid Arthritis

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2010 年 1 月 22 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 3 月 25 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

ASP015K の 100 mg 1 日 2 回（bid）投与によるメトトレキサート（MTX，15～25 mg/週）の薬物動態への影響を検討する。

【副次目的】

- MTX による ASP015K の定常状態における薬物動態への影響を検討する。
- 関節リウマチ患者に ASP015K 及び MTX を併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

MTX は関節リウマチ治療で最も一般的な疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）であり，ASP015K と併用される可能性がある。MTX の薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を評価するため，ASP015K を反復投与した後，MTX の単回投与を上乗せ併用するデザインとした。MTX で治療中の関節リウマチ患者 16 例を対象に非盲検下で実施した。選択／除外基準にて適格となった関節リウマチ患者に対し，MTX 15～25 mg を Day 1 及び 8 の朝食後に単回経口投与した。ASP015K 100 mg を Day 3 から Day 9 の朝まで食後に 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。Day 8 は MTX と ASP015K の併用投与とした。

被験者数（計画）

16 例

被験者数設定の根拠

ASP015K による MTX の薬物動態への影響を検討し，関節リウマチ患者での ASP015K 及び MTX の併用投与時の安全性及び忍容性を検討するために臨床的に必要と考えられる被験者数を 16 例とした。統計的な検出力をもとにした例数設計は実施していない。

対象被験者・選択基準・除外基準

関節リウマチ患者を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- スクリーニングの 6 カ月以上前に関節リウマチと診断された男性及び女性
- 年齢：18 歳以上 65 歳以下
- スクリーニングの 28 日前から一定量（15～25 mg/週）の MTX を服用

治験薬

ASP015K■■ mg

メトトレキサート（MTX）錠 2.5 mg

治験薬の用法・用量

いずれの治験薬も食後に水 240 mL とともに投与した。治験薬投与後 2 時間は絶水とし，昼食は治験薬投与 4 時間後に開始した。

Day 1：朝に MTX 15～25 mg を単回経口投与

Day 3～9（朝）: ASP015K 100 mg を 1 日 2 回 12 時間おきに反復経口投与。Day 8 の朝は ASP015K 100 mg に加え，MTX 15～25 mg を経口投与

試験期間

スクリーニング期間（Day -28～-2）の後，Day -1～10 の 11 日間入院し，Day 1 及び 8 に MTX，Day 3～9（朝）に ASP015K を投与した。

評価項目

1. 薬物動態

主要評価項目：

血漿中 MTX の AUC_{inf} 及び C_{max}

副次評価項目：

- 血漿中 MTX の薬物動態パラメータ（AUC_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F）
- 血漿中 MTX 代謝物 7-OH-MTX の薬物動態パラメータ（AUC_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$）
- MTX の代謝物比（MPR）（血漿中 7-OH-MTX の AUC_{inf}／血漿中 MTX の AUC_{inf}）
- 尿中 MTX 及び代謝物 7-OH-MTX の薬物動態パラメータ（Ae_{last}，Ae_{last}%，CL_R）
- 血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータ（$AUC_{tau, ss}$，$C_{max, ss}$，$t_{max, ss}$，C_{avg}，CL/F_{ss}，$C_{trough, AM}$，$C_{trough, PM}$）
- 尿中 ASP015K の薬物動態パラメータ（Ae_{12}，Ae_{12}%，CL_R）

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，呼吸数，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.02 の基準を用いて判定した。これに規定されていない項目は，以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	日常の活動に支障がないもの
Grade 2（中等度）	日常の活動に支障があるもの
Grade 3（高度）	日常の活動が不可能になるもの
Grade 4（生命を脅かす）	死亡のおそれ
Grade 5（死亡）	死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与された患者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の患者のうち，MTX の薬物動態パラメータ（AUC_{inf} 又は C_{max}）が少なくとも 1 つ算出可能と薬物動態解析担当者が判断する薬物動態データが得られた患者の集団とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中及び尿中の MTX 及び代謝物（7-OH-MTX），血漿中及び尿中 ASP015K の薬物動態パラメータを算出した。対数変換した血漿中 MTX の AUC_{inf} 及び C_{max} について，投与を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルにより MTX 単独投与（Day 1）に対する ASP015K 併用投与（Day 8）の幾何平均比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を算出し，MTX の薬物動態に対する ASP015K の影響を評価した。副次評価項目の一部についても同様の解析を行った。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.18.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

15 例の関節リウマチ患者に治験薬が投与され，14 例が試験を完了した。1 例は重篤な有害事象（胃腸炎）のため中止された。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.18-1 に示した。性別では女性が 11 例（73.3%），人種では白人が 14 例（93.3%），民族ではヒスパニック系及びラテン系でない被験者が 13 例（86.7%）と多かった。年齢の平均値は 56.13 歳であり，BMI の平均値は 24.97 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.18-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・ カテゴリー	全体 (n=15)
性別 [a]	男性	4 (26.7)
	女性	11 (73.3)
人種 [a]	白人	14 (93.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1 (6.7)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	2 (13.3)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	13 (86.7)
年齢（歳）	平均値（SD）	56.13 (7.999)
	中央値	58.00
	範囲	35.0～64.0
体重（kg）	平均値（SD）	69.71 (12.409)
	中央値	70.50
	範囲	44.5～86.8
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	24.97 (3.096)
	中央値	25.90
	範囲	18.0～28.7

a：例数（割合%）
Source：CL-PK13（5.3.3.4-5）Table 3

2.7.6.18.3 治験薬の曝露

15 例全例に治験薬が投与された。このうち 1 例は Day 1 に MTX が投与されたが，重篤な有害事象のため中止され，その後の治験薬の投与は行われなかった。

2.7.6.18.4 薬物動態

1. 血漿中 MTX 及び代謝物の薬物動態パラメータ

MTX 単独投与及び MTX＋ASP015K 併用投与の血漿中 MTX 及び代謝物 7-OH-MTX の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-2 に示した。

表 2.7.6.18-2　血漿中 MTX 及び代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	MTX		代謝物 7-OH-MTX	
		MTX 単独 (n=15)	MTX＋ASP015K (n=14)	MTX 単独 (n=15)	MTX＋ASP015K (n=14)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値(SD)	2056.67 (658.681)	2069.83 (656.130)	1501.42 (792.467)	1106.16 (752.969)
	中央値	2150.88	2189.66	1451.37	906.98
	範囲	864.8～2866.4	801.3～3079.0	371.6～3639.5	385.0～3414.0
C_{max} (ng/mL)	平均値(SD)	401.02 (135.422)	356.95 (105.662)	65.27 (28.370)	41.81 (19.943)
	中央値	411.28	358.87	64.94	37.86
	範囲	115.7～582.7	121.9～523.3	20.5～113.2	18.1～92.2
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値(SD)	2041.64 (659.134)	2050.91 (656.787)	1395.81 (683.222)	977.92 (603.700)
	中央値	2132.24	2164.65	1374.50	844.75
	範囲	842.6～2852.8	779.7～3063.7	359.6～3118.8	365.2～2796.3
t_{max} (h)	中央値	1.500	1.767	6.017	11.900
	範囲	1.00～4.00	0.50～4.00	6.00～12.33	4.00～12.00
$t_{1/2}$ (h)	平均値(SD)	4.406 (1.6926)	5.605 (2.7508)	9.994 (2.1372)	12.372 (3.4764)
	中央値	3.637	4.497	9.493	11.203
	範囲	2.99～8.57	3.05～11.35	6.59～14.63	8.69～21.70
CL/F (L/h)	平均値(SD)	8.836 (2.9733)	9.010 (4.1754)	-	-
	中央値	7.687	7.282	-	-
	範囲	6.11～17.35	5.68～18.72	-	-
MPR	平均値(SD)	-	-	0.7402 (0.30683)	0.5316 (0.24284)
	中央値	-	-	0.7702	0.4975
	範囲	-	-	0.271～1.276	0.242～1.109

Source：CL-PK13（5.3.3.4-5）Table 6

2. ASP015K による血漿中 MTX の薬物動態への影響

MTX 単独投与に対する ASP015K 併用投与の血漿中 MTX の AUC_{inf}及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.18-3 に示した。AUC_{inf}及び C_{max} の GMR（90% CI）はそれぞれ 1.0270（0.9298, 1.1343）及び 0.9238（0.8306, 1.0276）であり，90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあった。MPR の GMR（90% CI）は 0.7267（0.6563, 0.8046）であった。

表 2.7.6.18-3　ASP015K による血漿中 MTX の薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	MTX＋ASP015K 併用／MTX 単独	1.0270 (0.9298, 1.1343)
C_{max} (ng/mL)	MTX＋ASP015K 併用／MTX 単独	0.9238 (0.8306, 1.0276)
MPR	MTX＋ASP015K 併用／MTX 単独	0.7267 (0.6563, 0.8046)

Source：CL-PK13（5.3.3.4-5）Table 7

3. 血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータ

ASP015K 単独投与及び ASP015K＋MTX 併用投与の血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.18-4 に示した。

表 2.7.6.18-4　血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 単独 (n=14)	ASP015K＋MTX (n=14)
$AUC_{tau, ss}$ (ng•h/mL)	平均値(SD)	1009.68 (330.471)	1009.42 (366.166)
	中央値	931.51	984.27
	範囲	465.2～1645.6	386.6～1717.3
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	平均値(SD)	266.28 (78.775)	253.20 (87.857)
	中央値	261.19	270.81
	範囲	156.5～389.4	78.4～404.7
$t_{max, ss}$ (h)	中央値	1.542	1.767
	範囲	0.98～3.00	0.55～8.08
C_{avg} (ng/mL)	平均値(SD)	84.140 (27.5392)	84.118 (30.5138)
	中央値	77.626	82.022
	範囲	38.77～137.13	32.21～143.11
CL/F_{ss} (L/h)	平均値(SD)	110.342 (40.1995)	115.671 (54.6023)
	中央値	107.818	101.680
	範囲	60.77～214.94	58.23～258.70
$C_{trough, AM}$ (ng/mL)	平均値(SD)	36.966 (45.3504)	29.901 (29.7136)
	中央値	18.475	17.940
	範囲	2.23～178.51	3.32～97.51
$C_{trough, PM}$ (ng/mL)	平均値(SD)	16.704 (10.4535)	18.298 (10.7071)
	中央値	12.530	13.725
	範囲	3.08～41.61	2.51～38.53

Source：CL-PK13（5.3.3.4-5）Table 10

4. MTX による血漿中 ASP015K の薬物動態への影響

ASP015K 単独投与に対する MTX 併用投与の血漿中 ASP015K の $AUC_{tau, ss}$ 及び $C_{max, ss}$ の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.18-5 に示した。$AUC_{tau, ss}$ の GMR（90% CI）は 0.9815（0.9104, 1.0582）であった。$C_{max, ss}$ の GMR（90% CI）は，0.9195（0.7821, 1.0809）であった。

表 2.7.6.18-5　MTX による血漿中 ASP015K の薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
$AUC_{tau, ss}$ (ng•h/mL)	ASP015K＋MTX 併用／ASP015K 単独	0.9815 (0.9104, 1.0582)
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	ASP015K＋MTX 併用／ASP015K 単独	0.9195 (0.7821, 1.0809)

Source：CL-PK13（5.3.3.4-5）Table 11

2.7.6.18.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.18-6 に示した。有害事象は試験全体で 11 例（73.3%）に発現し，MTX 単独で 5 例（33.3%），ASP015K 単独で 7 例（50.0%）及び MTX＋ASP015K で 7 例（50.0%）に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は試験全体で 6 例（40.0%）に発現し，MTX 単独で 2 例（13.3%），ASP015K 単独で 4 例（28.6%）及び MTX＋ASP015K で 2 例（14.3%）に認められた。死亡はなく，重篤な有害事象は MTX 単独の 1 例（6.7%）に認められた胃腸炎であった。本患者では Day 1 の MTX 投与前に重篤な有害事象（尿路感染症）が発現しており，同日の MTX 投与後に重篤な有害事象（胃腸炎）が発現した。これらの重篤な有害事象のため中止に至った（中止理由が「その他」とされているため中止に至った有害事象とされていない）。

表 2.7.6.18-6　有害事象の発現状況（SAF）

	MTX 単独 (n=15)	ASP015K 単独 (n=14)	MTX＋ ASP015K (n=14)	全体 (n=15)
有害事象	5 (33.3)	7 (50.0)	7 (50.0)	11 (73.3)
副作用 [a]	2 (13.3)	4 (28.6)	2 (14.3)	6 (40.0)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK13（5.3.3.4-5）Table 12.6.1.1.2

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.18-7 に示した。器官別大分類（SOC）では，胃腸障害が試験全体で 8 例（53.3%）と最も多かった。ASP015K 単独で最も多くみられた有害事象は鼓腸（4 例，28.6%）であり，MTX 単独ではみられなかった。MTX 単独で最も多くみられた有害事象は悪心（2 例，13.3%）であり，ASP015K 単独ではみられなかった。有害事象の程度は 7 例が軽度，3 例が中等度であった。なお，治験薬投与前に発現した重篤な有害事象（尿路感染症）の程度は高度であった。

表 2.7.6.18-7　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	MTX 単独 (n=15)	ASP015K 単独 (n=14)	MTX＋ ASP015K (n=14)	全体 (n=15)
全体	5 (33.3)	7 (50.0)	7 (50.0)	11 (73.3)
心臓障害	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
洞性頻脈	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
眼障害	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
境界域緑内障	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
白内障	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
結膜出血	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
高眼圧症	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
胃腸障害	3 (20.0)	6 (42.9)	3 (21.4)	8 (53.3)
腹部膨満	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
下痢	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (13.3)
口内乾燥	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)
消化不良	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
おくび	0	1 (7.1)	1 (7.1)	1 (6.7)
鼓腸	0	4 (28.6)	1 (7.1)	4 (26.7)
胃食道逆流性疾患	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
舌痛	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
悪心	2 (13.3)	0	0	2 (13.3)
嘔吐	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
全身障害および投与局所様態	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
発熱	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	1 (6.7)	0	2 (14.3)	3 (20.0)
胃腸炎	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
咽頭炎	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
尿路感染	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
網膜瘢痕	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (13.3)
筋痙縮	1 (6.7)	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (13.3)
神経系障害	1 (6.7)	0	1 (7.1)	2 (13.3)
頭痛	1 (6.7)	0	1 (7.1)	2 (13.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (13.3)
口腔咽頭痛	0	1 (7.1)	1 (7.1)	2 (13.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK13（5.3.3.4-5）Table 14

副作用の一覧を表 2.7.6.18-8 に示した。副作用はいずれも器官別大分類（SOC）で胃腸障害であった。最も多くみられた副作用は鼓腸であり，ASP015K 単独で 3 例（21.4%）及び MTX＋ASP015K で 1 例（7.1%）に認められた。このほかの有害事象はいずれも 1 例に発現した。

表 2.7.6.18-8　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	MTX 単独 (n=15)	ASP015K 単独 (n=14)	MTX＋ ASP015K (n=14)	全体 (n=15)
全体	2 (13.3)	4 (28.6)	2 (14.3)	6 (40.0)
胃腸障害	**2 (13.3)**	**4 (28.6)**	**2 (14.3)**	**6 (40.0)**
腹部膨満	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
下痢	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
おくび	0	1 (7.1)	0	1 (6.7)
鼓腸	0	3 (21.4)	1 (7.1)	3 (20.0)
胃食道逆流性疾患	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)
舌痛	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)
悪心	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK13（5.3.3.4-5）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡はなかった。重篤な有害事象は MTX 単独の 1 例（6.7%）で認められた尿路感染症及び胃腸炎であった（表 2.7.6.18-9）。当該患者はスクリーニング時（Day -3）の尿検査で 6～10/hpf の白血球が認められ，Day 1 の治験薬投与前の尿検査では ＞30/hpf であった。Day 1 の治験薬（MTX）投与前に尿路感染症と判断され，MTX 投与後に胃腸炎と判断された。治験は中止され Day 3 以降の治験薬投与（ASP015K 及び MTX）は行われなかった。ロセフィン及びプロメタジンの静脈内投与により，胃腸炎は Day 3 に回復し，尿路感染症は Day 5 に回復した。治験担当医師は MTX 及び ASP015K との関連性をいずれも関連なしと判定した。

本事象の叙述を CL-PK13 総括報告書（5.3.3.4-5）の Attachment 1 に示した。

表 2.7.6.18-9　重篤な有害事象一覧（SAF）

患者番号	年齢 性別 人種	有害事象 [a]	発現日 [b] 回復日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置		転帰	治験薬との関連性 [d]
					MTX	ASP015K		
U00024141015	35 歳 女性 白人	尿路感染 [e]	Day 1 (6:10) Day 5 (8:00)	Grade 3	変更なし	該当せず	回復	関連なし
		胃腸炎	Day 1 (20:40) Day 3 (7:00)	Grade 2	変更なし	該当せず	回復	関連なし

a：MedDRA version 11.1 基本語（PT）
b：治験薬投与開始日を Day 1 とし，括弧内は発現時刻又は回復時刻を示す
c：NCI-CTCAE によるグレード
d：MTX 及び ASP015K のそれぞれについて判定
e：治験薬投与開始前に発現した事象
Source：CL-PK13（5.3.3.4-5）Appendix 13.2.7.2，Attachment 1

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象は，上記の重篤な有害事象（尿路感染症，胃腸炎）と同一であった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインで臨床的に重要な変動はほとんどなかった。バイタルサインに関連する有害事象として，MTX 単独の 1 例で洞性頻脈が認められた。本患者では，重篤な有害事象（尿路感染症及び胃腸炎）に伴い，100 bpm（右）及び 126 bpm（左）の脈拍数が認められた。心電図所見で臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.18.6 結論

MTX 単回投与時の薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を検討するため，関節リウマチ患者を対象として ASP015K 100 mg bid を反復投与した後に MTX 15～25 mg の単回投与を上乗せ併用した結果，ASP015K の併用により血漿中 MTX の薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられた。また，MTX 併用時の ASP015K の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.19 海外 DDI 試験（MMF）[CL-PK01]：添付資料番号 5.3.3.4-6

2.7.6.19.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1, Open-Label, Single Sequence, Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of ASP015K and Mycophenolate Mofetil (MMF) after Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Volunteers

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2009 年 5 月 26 日

試験終了日（最終の評価日）：2009 年 6 月 9 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

ASP015K 反復投与（100 mg 1 日 2 回）によるミコフェノール酸モフェチル（MMF）1 g 単回投与の薬物動態への影響を検討する。

試験方法

MMF は臓器移植において免疫抑制剤の一つとして広く使用されており，ASP015K と併用される可能性がある。MMF の薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を評価するため，ASP015K を反復投与した後，MMF の単回投与を上乗せ併用するデザインとした。健康成人男女 24 例を対象に非盲検下で実施した。男女それぞれを少なくとも 40%の割合で組み入れることとした。選択／除外基準にて適格となった被験者に対し, MMF 1 g を Day 1 及び 10 の朝食後に単回経口投与した。ASP015K 100 mg を Day 6～12 まで食後に 1 日 2 回（bid）7 日間反復経口投与した。Day 10 は MMF と ASP015K の併用投与とした。

被験者数（計画）

24 例

被験者数設定の根拠

過去に実施された同様の薬物動態試験の被験者数を参考に設定した。男女それぞれを少なくとも 40%（10 例）の割合で組み入れることとした。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 65 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：45 kg 以上

- BMI（スクリーニング検査時）：18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下
- 病歴，身体所見及び 12 誘導心電図の結果から，治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

ASP015K [redacted] mg

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）錠 500 mg

治験薬の用法・用量

いずれの治験薬も食事を 30 分かけて摂取した後に水 240 mL とともに投与した。治験薬投与後 2 時間は絶水とし，昼食は治験薬投与 4 時間後に開始した。

Day 1：朝食後に MMF 1 g を単回経口投与

Day 6～12：ASP015K 100 mg を 1 日 2 回 12 時間おきに反復経口投与。Day 10 の朝食後は ASP015K 100 mg に加え，MMF 1 g を経口投与

試験期間

スクリーニング期間（Day -28～-2）の後，Day -1～13 の 14 日間入院し，Day 1 及び 10 に MMF，Day 6～12 に ASP015K を投与した。

評価項目

1. 薬物動態

主要評価項目：

血漿中 MMF 代謝物[a]（MPA 及び MPAG）の AUC_{inf} 及び C_{max}

副次評価項目：

- 血漿中 MMF 代謝物[a]：AUC_{last}，AUC_{all}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL_R
- 尿中 MMF 代謝物[a]：Ae_6，Ae_{12}，Ae_{24}，Ae_{48}，Ae_{72}
- 血漿中 ASP015K：AUC_{tau}，$C_{max,ss}$，$t_{max,ss}$，C_{avg}，CL/F_{ss}，$t_{1/2}$，V_z/F_{ss}，$C_{trough,AM}$，$C_{trough,PM}$

a：ミコフェノール酸（MPA，主活性代謝物），ミコフェノール酸のグルクロン酸抱合体（MPAG），ミコフェノール酸のアシルグルクロン酸抱合体（AcMPAG）

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，呼吸数，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
軽度	日常の活動に支障がないもの
中等度	日常の活動に支障があるもの
高度	日常の活動が不可能になるもの

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，主要評価項目の薬物動態パラメータの算出に適切な薬物動態データが得られた被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて血漿中及び尿中の MMF 代謝物（MPA，MPAG，AcMPAG），血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータを算出した。対数変換した血漿中 MMF 代謝物の AUC_{inf}，C_{max} 及び AUC_{last} について，MMF 単独投与（Day 1）に対する ASP015K 併用投与（Day 10）の幾何平均比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を算出し，MMF の薬物動態に対する ASP015K の影響を評価した。副次評価項目の一部についても同様の解析を行った。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.19.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

24 例の健康成人に治験薬が投与され，その全例が試験を完了した。治験薬が投与された 24 例全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.19-1 に示した。性別では男性が 13 例（54.2%）及び女性が 11 例（45.8%）であった。人種では白人が 24 例（100%）であり，民族ではヒスパニック系又はラテン系が 21 例（87.5%）と多かった。年齢の平均値は 44.2 歳であり，BMI の平均値は 27.1 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.19-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・ カテゴリー	全体 (n=24)
性別 [a]	男性	13 (54.2)
	女性	11 (45.8)
人種 [a]	白人	24 (100)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	21 (87.5)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	3 (12.5)
年齢（歳）	平均値（SD）	44.2 (10.98)
	中央値	42.0
	範囲	26～64
体重（kg）	平均値（SD）	74.82 (11.134)
	中央値	75.30
	範囲	47.0～93.0
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	27.1 (2.52)
	中央値	26.9
	範囲	20.9～31.6

a：例数（割合%）
Source：CL-PK01（5.3.3.4-6）Table 3，Table 12.1.3.1

2.7.6.19.3 治験薬の曝露

治験実施計画書の規定どおり，24 例全例に MMF 及び ASP015K が投与された。

2.7.6.19.4 薬物動態

1. 血漿中 MMF 代謝物の薬物動態パラメータ

MMF 単独投与及び ASP015K＋MMF 併用投与の血漿中 MMF 代謝物（MPA, MPAG 及び AcMPAG）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-2 に示した。

表 2.7.6.19-2　血漿中 MMF 代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	MPA		MPAG		AcMPAG	
		MMF 単独 (n=24)	MMF＋ASP015K (n=24)	MMF 単独 (n=24)	MMF＋ASP015K (n=24)	MMF 単独 (n=9)	MMF＋ASP015K (n=11)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値(SD)	60732.89 (14800.222)	62453.37 (15043.094)	657200.30 (141722.638)	707728.91 (274219.632)	-	-
	中央値	58342.90	61913.72	657086.89	623023.35	-	-
	範囲	36484.13～107672.90	35447.67～96661.44	392026.42～964852.60	406112.93～1767180.5	-	-
C_{max} (ng/mL)	平均値(SD)	17609.8 (8617.57)	15582.1 (4407.26)	60681.0 (14303.28)	59590.6 (16832.38)	624.2 (506.74)	497.5 (390.46)
	中央値	16210.3	14858.0	59468.0	58847.5	397.0	362.0
	範囲	6252～42861	6230～24693	36564～95907	36286～106624	158～1551	158～1412
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値(SD)	55945.54 (14950.194)	56844.34 (13191.853)	642207.33 (138277.615)	659308.96 (167758.133)	623.73 (909.471)	1281.83 (2711.459)
	中央値	53654.15	58455.74	640756.75	613338.14	198.50	281.75
	範囲	34902.14～102071.78	32526.62～87212.50	388345.72～958293.80	404534.51～1034670.3	80.25～2862.84	44.25～9309.79
t_{max} (h)	中央値	1.00	1.00	2.00	2.00	1.00	2.00
	範囲	0.50～3.00	0.50～2.00	1.00～4.00	1.00～4.00	0.50～48.00	1.00～72.00
$t_{1/2}$ (h)	平均値(SD)	14.56 (5.335)	13.92 (7.259)	11.93 (3.701)	11.77 (3.343)	-	-
	中央値	12.04	12.61	11.21	11.84	-	-
	範囲	6.40～26.35	6.13～42.61	6.58～23.14	7.13～20.13	-	-

Source：CL-PK01（5.3.3.4-6）Table 5

2.　ASP015K による血漿中 MMF 代謝物の薬物動態への影響

MMF 単独投与に対する ASP015K 併用投与の血漿中 MMF 代謝物(MPA, MPAG 及び AcMPAG)の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.19-3 に示した。MPA では，AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 1.0248，1.0208 及び 0.9457 であり，90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあった。MPAG では，AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 1.0461，1.0190 及び 0.9732 であり，90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあった。AcMPAG では，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 1.4914 及び 0.9377 であり，90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲を超えていたが，評価例数が少なく ASP015K 併用による影響は明確にできなかった。

表 2.7.6.19-3　ASP015K による血漿中 MMF 代謝物の薬物動態への影響（PKAS）

MMF 代謝物	薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
MPA	AUC_{inf} (ng•h/mL)	MMF＋ASP015K 併用／MMF 単独	1.0248 (0.9619, 1.0917)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	MMF＋ASP015K 併用／MMF 単独	1.0208 (0.9471, 1.1002)
	C_{max} (ng/mL)	MMF＋ASP015K 併用／MMF 単独	0.9457 (0.8003, 1.1175)
MPAG	AUC_{inf} (ng•h/mL)	MMF＋ASP015K 併用／MMF 単独	1.0461 (0.9753, 1.1220)
	AUC_{last} (ng•h/mL)	MMF＋ASP015K 併用／MMF 単独	1.0190 (0.9800, 1.0595)
	C_{max} (ng/mL)	MMF＋ASP015K 併用／MMF 単独	0.9732 (0.9121, 1.0385)
AcMPAG	AUC_{last} (ng•h/mL)	MMF＋ASP015K 併用／MMF 単独	1.4914 (0.3000, 7.4134)
	C_{max} (ng/mL)	MMF＋ASP015K 併用／MMF 単独	0.9377 (0.5319, 1.6529)

Source：CL-PK01（5.3.3.4-6）Table 6

3. 血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータ

ASP015K 単独投与及び ASP015K＋MMF 併用投与の血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.19-4 に示した。

表 2.7.6.19-4　血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 単独 (n=24)	ASP015K＋MMF (n=24)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1420.06 (267.313)	1533.59 (321.920)
	中央値	1458.99	1516.99
	範囲	1015.93～1945.24	1018.36～2246.03
$C_{max,ss}$ (ng/mL)	平均値（SD）	407.22 (88.281)	427.87 (101.281)
	中央値	414.62	431.34
	範囲	174.88～580.00	208.37～561.06
$t_{max, ss}$ (h)	中央値	1.50	1.50
	範囲	0.50～3.00	1.00～3.00
CL/F_{ss} (L/h)	平均値（SD）	72.90 (13.960)	68.03 (14.428)
	中央値	68.55	66.02
	範囲	51.41～98.43	44.52～98.20

Source：CL-PK01（5.3.3.4-6）Table 9

5. MMF による血漿中 ASP015K の薬物動態への影響

ASP015K 単独投与に対する MMF 併用投与の血漿中 ASP015K の AUC_{tau} 及び $C_{max, ss}$ の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.19-5 に示した。AUC_{tau} 及び $C_{max, ss}$ の GMR（90% CI）は 1.0757（1.0360, 1.1170）及び 1.0475（0.9475, 1.1580）であった。

表 2.7.6.19-5　MMF による血漿中 ASP015K の薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{tau} (ng•h/mL)	ASP015K＋MMF 併用／ASP015K 単独	1.0757 (1.0360, 1.1170)
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	ASP015K＋MMF 併用／ASP015K 単独	1.0475 (0.9475, 1.1580)

Source：CL-PK01（5.3.3.4-6）Table 10

2.7.6.19.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.19-6 に示した。有害事象は，MMF 単独で 1 例（4.2%），ASP015K 単独で 7 例（29.2%）及び MMF＋ASP015K で 1 例（4.2%）に認められ，MMF 単独及び MMF＋ASP015K に比べ ASP015K 単独での発現が多かった。有害事象はいずれも治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と判定された。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.19-6　有害事象の発現状況（SAF）

	MMF 単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	MMF＋ASP015K (n=24)
有害事象	1 (4.2)	7 (29.2)	1 (4.2)
副作用 [a]	1 (4.2)	7 (29.2)	1 (4.2)
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK01（5.3.3.4-6）Table 12.6.1.1，Table 12.6.1.2，Table 12.6.1.3，Table 12.6.1.4

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.19-7 に示した。本試験で認められた有害事象は，器官別大分類（SOC）で胃腸障害及び神経系障害であった。MMF 単独では便秘が 1 例（4.2%）に認められた。ASP015K 単独では緊張性頭痛が 2 例（8.3%）に認められ，そのほかの有害事象はいずれも 1 例（4.2%）に認められた。MMF＋ASP015K では頭痛が 1 例（4.2%）に認められた。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.19-7　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 　基本語（PT）	MMF 単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	MMF＋ASP015K (n=24)
全体	1 (4.2)	7 (29.2)	1 (4.2)
胃腸障害	1 (4.2)	4 (16.7)	0
腹部不快感	0	1 (4.2)	0
便秘	1 (4.2)	1 (4.2)	0
下痢	0	1 (4.2)	0
鼓腸	0	1 (4.2)	0
神経系障害	0	3 (12.5)	1 (4.2)
頭痛	0	0	1 (4.2)
傾眠	0	1 (4.2)	0
緊張性頭痛	0	2 (8.3)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-PK01（5.3.3.4-6）Table 11

副作用の一覧を表 2.7.6.19-8 に示した。本試験で認められた有害事象はいずれも治験薬との関連性が「たぶん関連あり」と判定された。

表 2.7.6.19-8　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	MMF 単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	MMF＋ASP015K (n=24)
全体	1 (4.2)	7 (29.2)	1 (4.2)
胃腸障害	1 (4.2)	4 (16.7)	0
腹部不快感	0	1 (4.2)	0
便秘	1 (4.2)	1 (4.2)	0
下痢	0	1 (4.2)	0
鼓腸	0	1 (4.2)	0
神経系障害	0	3 (12.5)	1 (4.2)
頭痛	0	0	1 (4.2)
傾眠	0	1 (4.2)	0
緊張性頭痛	0	2 (8.3)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-PK01（5.3.3.4-6）Table 12.6.1.2

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインに関連する有害事象はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.19.6 結論

MMF 単回投与時の薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を検討するため，健康成人を対象として ASP015K 100 mg bid を反復投与した後に MMF 1 g の単回投与を上乗せ併用した結果，ASP015K の併用による血漿中 MMF 代謝物（MPA，MPAG）の薬物動態への影響はなかった。また，MMF 併用時の ASP015K の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.20 海外 DDI 試験（タクロリムス）[CL-PK02]：添付資料番号 5.3.3.4-7

2.7.6.20.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1, Open Label, Single Sequence, Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of ASP015K and Tacrolimus after Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Volunteers

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2009 年 6 月 15 日

試験終了日（最終の評価日）：2009 年 6 月 30 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

ASP015K 反復投与（100 mg 1 日 2 回）によるタクロリムス 5 mg 単回経口投与の薬物動態への影響を検討する。

試験方法

タクロリムスは臓器移植において免疫抑制剤の一つとして広く使用されており，ASP015K と併用される可能性がある。タクロリムスの薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を評価するため，ASP015K を反復投与した後，タクロリムスの単回経口投与を上乗せ併用するデザインとした。健康成人男女 24 例を対象に非盲検下で実施した。男女それぞれを少なくとも 40%の割合で組み入れることとした。選択／除外基準にて適格となった被験者に対し，タクロリムス 5 mg を Day 1 及び 10 の朝食後に単回経口投与した。ASP015K 100 mg を Day 6～12 まで食後に 1 日 2 回（bid）7 日間反復経口投与した。Day 10 はタクロリムスと ASP015K の併用投与とした。

被験者数（計画）

24 例

被験者数設定の根拠

過去に実施された同様の薬物動態試験の被験者数を参考に設定した。統計的な検出力をもとにした例数設計は実施していない。男女それぞれを少なくとも 40%（10 例）の割合で組み入れることとした。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 65 歳以下

- 体重（スクリーニング検査時）：45 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下
- 病歴，身体所見及び 12 誘導心電図の結果から，治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

ASP015K [redacted] mg

タクロリムスカプセル 5 mg

治験薬の用法・用量

いずれの治験薬も食事を 30 分かけて摂取した後に水 240 mL とともに投与した。治験薬投与後 2 時間は絶水とし，昼食は治験薬投与 4 時間後に開始した。

Day 1：朝食後にタクロリムス 5 mg を単回経口投与

Day 6～12：ASP015K 100 mg を 1 日 2 回 12 時間おきに反復経口投与。Day 10 の朝食後は ASP015K 100 mg に加え，タクロリムス 5 mg を経口投与

試験期間

スクリーニング期間（Day -28～-2）の後，Day -1～13 の 14 日間入院し，Day 1 及び 10 にタクロリムス，Day 6～12 に ASP015K を投与した。

評価項目

1. 薬物動態

主要評価項目：

全血中タクロリムスの AUC_{inf} 及び C_{max}

副次評価項目：

- 全血中タクロリムスの薬物動態パラメータ（AUC_{last}，AUC_{all}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F）
- 血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータ（AUC_{tau}，$C_{max, ss}$，$t_{max, ss}$，C_{avg}，CL/F_{ss}，$t_{1/2}$，V_z/F_{ss}，$C_{trough, AM}$，$C_{trough, PM}$）

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，呼吸数，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
軽度	日常の活動に支障がないもの
中等度	日常の活動に支障があるもの
高度	日常の活動が不可能になるもの

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，主要評価項目の薬物動態パラメータの算出に適切な薬物動態データが得られた被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて全血中タクロリムス及び血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータを算出した。対数変換した全血中タクロリムスの AUC_{inf} 及び C_{max} について，タクロリムス単独投与（Day 1）に対する ASP015K 併用投与（Day 10）の幾何平均比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を算出し，タクロリムスの薬物動態に対する ASP015K の影響を評価した。副次評価項目の一部についても同様の解析を行った。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.20.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

24 例の健康成人に治験薬が投与され，その全例が試験を完了した。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.20-1 に示した。性別では男性が 13 例（54.2%），女性が 11 例（45.8%）であった。人種では白人が 24 例（100%）であり，民族ではヒスパニック系又はラテン系が 23 例（95.8%）と多かった。年齢の平均値は 45.0 歳であり，BMI の平均値は 28.2 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.20-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	全体 (n=24)
性別 [a]	男性	13 (54.2)
	女性	11 (45.8)
人種 [a]	白人	24 (100)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	23 (95.8)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	1 (4.2)
年齢（歳）	平均値（SD）	45.0 (9.8)
	中央値	46.5
	範囲	22～64
体重（kg）	平均値（SD）	80.7 (10.0)
	中央値	77.9
	範囲	63.6～104.0
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	28.2 (2.0)
	中央値	28.5
	範囲	24.1～31.5

a：例数（割合%）
Source：CL-PK02（5.3.3.4-7）Table 3

2.7.6.20.3 治験薬の曝露

治験実施計画書の規定どおり，24 例全例にタクロリムス及び ASP015K が投与された。

2.7.6.20.4 薬物動態

1. 全血中タクロリムスの薬物動態パラメータ

タクロリムス単独投与及びタクロリムス＋ASP015K 併用投与の全血中タクロリムスの主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-2 に示した。

表 2.7.6.20-2　全血中タクロリムスの主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	タクロリムス単独 (n=24)	タクロリムス＋ASP015K (n=24)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値(SD)	130 (49)	206 (59)
	中央値	127	206
	範囲	49～264	103～330
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値(SD)	111 (38)	175 (48)
	中央値	110	173
	範囲	44～219	92～276
C_{max} (ng/mL)	平均値(SD)	12 (4)	19 (4)
	中央値	12	20
	範囲	5～21	11～23
t_{max} (h)	中央値	1.00	2.00
	範囲	0.50～3.00	1.00～3.00
$t_{1/2}$ (h)	平均値(SD)	29.34 (4.85)	30.20 (4.29)
	中央値	28.12	30.43
	範囲	24.37～42.13	21.42～40.83

Source：CL-PK02（5.3.3.4-7）Table 5

2.　ASP015K による全血中タクロリムスの薬物動態への影響

タクロリムス単独投与に対する ASP015K 併用投与の全血中タクロリムスの AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.20-3 に示した。AUC_{inf} 及び AUC_{last} の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.63（1.50, 1.78）及び 1.61（1.49, 1.74）であった。C_{max} の GMR（90% CI）は 1.57（1.40, 1.75）であった。ASP015K 併用投与の全血中タクロリムスの AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} はタクロリムス単独投与と比べてそれぞれ 63%，61%及び 57%増加した。

表 2.7.6.20-3　 ASP015K による全血中タクロリムスの薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	タクロリムス＋ASP015K 併用／タクロリムス単独	1.63 (1.50, 1.78)
AUC_{last} (ng•h/mL)	タクロリムス＋ASP015K 併用／タクロリムス単独	1.61 (1.49, 1.74)
C_{max} (ng/mL)	タクロリムス＋ASP015K 併用／タクロリムス単独	1.57 (1.40, 1.75)

Source：CL-PK02（5.3.3.4-7）Table 6

3. 血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータ

ASP015K 単独投与及びタクロリムス＋ASP015K 併用投与の血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.20-4 に示した。

表 2.7.6.20-4　血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 単独 (n=24)	タクロリムス＋ASP015K (n=24)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1223 (355)	1318 (326)
	中央値	1262	1352
	範囲	126～1841	673～1932
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	平均値（SD）	362 (117)	384 (115)
	中央値	361	385
	範囲	19～544	136～580
$t_{max, ss}$ (h)	中央値	1.50	1.50
	範囲	0.00～2.00	1.00～3.00
CL/F_{ss} (L/h)	平均値（SD）	112 (147)	81 (24)
	中央値	79	74
	範囲	54～797	52～149

Source：CL-PK02（5.3.3.4-7）Table 8

4. タクロリムスによる血漿中 ASP015K の薬物動態への影響

ASP015K 単独投与に対するタクロリムス併用投与の血漿中 ASP015K の AUC_{tau} 及び $C_{max, ss}$ の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.20-5 に示した。AUC_{tau} 及び $C_{max, ss}$ の GMR（90% CI）は，それぞれ 1.13（0.96, 1.33）及び 1.12（0.92, 1.37）であった。

表 2.7.6.20-5　タクロリムスによる血漿中 ASP015K の薬物動態への影響（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{tau} (ng•h/mL)	タクロリムス＋ASP015K 併用／ASP015K 単独	1.13 (0.96, 1.33)
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	タクロリムス＋ASP015K 併用／ASP015K 単独	1.12 (0.92, 1.37)

Source：CL-PK02（5.3.3.4-7）Table 9

2.7.6.20.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.20-6 に示した。有害事象は，タクロリムス単独で 4 例（16.7%），ASP015K 単独で 4 例（16.7%）及びタクロリムス＋ASP015K で 5 例（20.8%）に認められた。有害事象はいずれも治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と判定された。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.20-6　有害事象の発現状況（SAF）

	タクロリムス単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	タクロリムス＋ ASP015K (n=24)
有害事象	4 (16.7)	4 (16.7)	5 (20.8)
副作用 [a]	4 (16.7)	4 (16.7)	5 (20.8)
重篤な有害事象	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK02（5.3.3.4-7）Table 12.6.1.1，Table 12.6.1.2，Table 12.6.1.3，Table 12.6.1.4

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.20-7 に示した。本試験で認められた有害事象は, 器官別大分類（SOC）で胃腸障害及び神経系障害であった。便秘はタクロリムス単独で 3 例（12.5%）及び ASP015K 単独で 2 例（8.3%）に認められた。悪心は ASP015K 単独及びタクロリムス＋ASP015K で各 2 例（8.3%）に認められた。下痢は ASP015K 単独で 1 例（4.2%）及びタクロリムス＋ASP015K で 2 例（8.3%）に認められた。このほかの有害事象はいずれも 1 例に発現した。有害事象の程度はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.20-7　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	タクロリムス単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	タクロリムス＋ ASP015K (n=24)
全体	4 (16.7)	4 (16.7)	5 (20.8)
胃腸障害	**4 (16.7)**	**4 (16.7)**	**4 (16.7)**
便秘	3 (12.5)	2 (8.3)	0
下痢	0	1 (4.2)	2 (8.3)
口内乾燥	1 (4.2)	0	0
悪心	0	2 (8.3)	2 (8.3)
嘔吐	0	1 (4.2)	0
神経系障害	**0**	**0**	**1 (4.2)**
頭痛	0	0	1 (4.2)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK02（5.3.3.4-7）Table 10

副作用の一覧を表 2.7.6.20-8 に示した。本試験で認められた有害事象はいずれも治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された。

表 2.7.6.20-8　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	タクロリムス単独 (n=24)	ASP015K 単独 (n=24)	タクロリムス＋ ASP015K (n=24)
全体	4 (16.7)	4 (16.7)	5 (20.8)
胃腸障害	**4 (16.7)**	**4 (16.7)**	**4 (16.7)**
便秘	3 (12.5)	2 (8.3)	0
下痢	0	1 (4.2)	2 (8.3)
口内乾燥	1 (4.2)	0	0
悪心	0	2 (8.3)	2 (8.3)
嘔吐	0	1 (4.2)	0
神経系障害	**0**	**0**	**1 (4.2)**
頭痛	0	0	1 (4.2)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK02（5.3.3.4-7）Table 12.6.1.2

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインに関連する有害事象はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.20.6 結論

タクロリムス単回経口投与時の薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を検討するため，健康成人を対象として ASP015K 100 mg bid を反復投与した後にタクロリムス 5 mg の単回経口投与を上乗せ併用した結果，ASP015K の併用により全血中タクロリムスの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 63%及び 57%増加した。また，タクロリムス併用時の ASP015K の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.21 海外 DDI 試験（タクロリムス）[CL-PK16]：添付資料番号 5.3.3.4-8

2.7.6.21.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1, Open-Label Drug Interaction Study of the Pharmacokinetics of ASP015K and Tacrolimus After Separate and Concomitant Administration to Healthy Adult Subjects

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の割り当て／投与日）：2010 年 7 月 9 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 9 月 26 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

ASP015K 反復投与（60 mg 1 日 2 回及び 100 mg 1 日 2 回）によるタクロリムス 5 mg 単回経口投与時の薬物動態への影響を検討する。

【副次目的】

ASP015K 反復投与（100 mg 1 日 2 回）によるタクロリムス 1 mg 単回静脈内投与時の薬物動態への影響を検討する。

試験方法

タクロリムスは臓器移植において免疫抑制剤の一つとして広く使用されており，ASP015K と併用される可能性がある。タクロリムスの薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を評価するため，ASP015K にタクロリムスの経口投与又は静脈内投与をそれぞれ併用する 2 つのパートを実施した。パート 1 では，健康成人男女を対象とした非盲検無作為化 2×2 クロスオーバー試験とし，選択／除外基準にて適格となった被験者 28 例を ASP015K 60 mg 1 日 2 回（bid）先行投与群（グループ 1）又は ASP015K 100 mg bid 先行投与群（グループ 2）のいずれかにランダムに割り当てた。男女それぞれを少なくとも 40%の割合で組み入れることとした。Day 1 にタクロリムス 5 mg を単独経口投与したのち，ASP015K 60 mg bid 及び 100 mg bid を反復投与し，タクロリムス 5 mg 単回経口投与と上乗せ併用した。パート 2 では，ASP015K を反復投与した後，タクロリムスの単回静脈内投与を上乗せ併用するデザインとした。健康成人男女 12 例を対象に非盲検下で実施した。男女それぞれを少なくとも 40%の割合で組み入れることとした。選択／除外基準にて適格となった被験者に対し，タクロリムス 1 mg を Day 1 及び 10 の朝食後に単回静脈内投与し，ASP015K 100 mg bid を Day 6～12 の食後に 7 日間反復経口投与した。Day 10 はタクロリムスと ASP015K の併用投与とした。

被験者数（計画）

45 例（パート 1：30 例，パート 2：15 例）

被験者数設定の根拠

ASP015K 反復投与によるタクロリムスの薬物動態への影響の検討に必要と考えられる被験者数を 36 例（パート 1：24 例，パート 2：12 例）とした。パート 1 については，海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK02］の結果をもとに，対数変換した主要評価パラメータの標準偏差を 0.31 とし，検出力 90%以上でタクロリムスの薬物動態に対する ASP015K の薬物相互作用を検出するために必要な被験者数は 24 例と算出された。パート 2 については，統計的な例数設計は実施していない。被験者の中止率を 20%と想定し，被験者数を 45 例とした。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 55 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：45 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下
- 病歴，身体所見，12 誘導心電図及び臨床検査の結果から，治験責任医師又は治験分担医師（治験担当医師）が健康であると判断できる者

治験薬

ASP015K■■ mg，■ mg

タクロリムスカプセル 5 mg 及びタクロリムス注射液 5 mg/mL

治験薬の用法・用量

経口投与では，いずれの治験薬も食事を 30 分かけて摂取した後に水 240 mL とともに投与した。治験薬投与後 2 時間は絶水とし，昼食は治験薬投与 4 時間後に開始した。パート 2 ではタクロリムスを 4 時間かけて静脈内投与したあと短時間をあけて昼食を開始した。

- パート 1

Day 1：朝食後にタクロリムス 5 mg を単回経口投与

Day 6～12：ASP015K 60 mg（グループ 1）又は 100 mg（グループ 2）を 1 日 2 回 12 時間おきに反復経口投与。Day 10 の朝食後は ASP015K に加え，タクロリムス 5 mg を経口投与

Day 13～25：ウォッシュアウト期間

Day 26～32：ASP015K 60 mg（グループ 2）又は 100 mg（グループ 1）を 1 日 2 回 12 時間おきに反復経口投与。Day 30 の朝食後は ASP015K に加え，タクロリムス 5 mg を経口投与

- パート 2

Day 1：タクロリムス 1 mg（5 mg/mL）を 4 時間かけて静脈内投与

Day 6～12：ASP015K 100 mg を 1 日 2 回 12 時間おきに反復経口投与。Day 10 の朝食後はタク

ロリムス 1 mg（5 mg/mL）の静脈内投与開始と同時に ASP015K 100 mg を経口投与し，タクロリムスを 4 時間かけて静脈内投与

試験期間

パート 1 はスクリーニング期間（Day -28～-1），第 1 期（13 日間）及び第 2 期（7 日間）により構成された。入院期間は Day -1～13 及び Day 25～33 とし，Day 1，10 及び 30 にタクロリムス（経口），Day 6～12 及び Day 26～32 に ASP015K（60 mg bid 又は 100 mg bid）を投与した。パート 2 ではスクリーニング期間（Day -28～-1）の後，Day -1～13 の 14 日間入院し，Day 1 及び 10 にタクロリムス（静脈内），Day 6～12 に ASP015K を投与した。

評価項目

1. 薬物動態

主要評価項目（パート 1 及びパート 2）：

全血中タクロリムスの AUC_{inf} 及び C_{max}

副次評価項目（パート 1）：

- 経口投与時の全血中タクロリムス：AUC_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F
- 経口投与時の全血中タクロリムス代謝物（M1）：AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，代謝物比（MPR）
- 血漿中 ASP015K：AUC_{tau}，$C_{max, ss}$，$t_{max, ss}$，C_{avg}，CL/F_{ss}，$C_{trough, AM}$，$C_{trough, PM}$
- コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾールの尿中排泄量の比

副次評価項目（パート 2）：

- 静脈内投与時の全血中タクロリムス：AUC_{last}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL_{tot}，V_z
- 静脈内投与時の全血中タクロリムス代謝物（M1）：AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$
- 血漿中 ASP015K：AUC_{tau}，$C_{max, ss}$，$t_{max, ss}$，C_{avg}，CL/F_{ss}，$C_{trough, AM}$，$C_{trough, PM}$
- コルチゾールに対する 6β-ヒドロキシコルチゾールの尿中排泄量の比

2. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，呼吸数，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.02 の基準を用いて判定した。これに規定されていない項目は，以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	無症状又は軽度な症状；臨床的又は診断的観察で認められるのみ；医療介入を要さない。
Grade 2（中等度）	最小限／局所的／非侵襲的治療を要する
Grade 3（高度）	入院又は入院期間の延長を要する
Grade 4（生命を脅かす）	緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，主要評価項目の薬物動態パラメータの算出に適切な薬物動態データが得られた被験者を対象とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 薬物動態

パート 1 及びパート 2 ともに PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いて全血中タクロリムス及びタクロリムス代謝物（M1），血漿中 ASP015K，尿中コルチゾール及び 6β-ヒドロキシコルチゾールの薬物動態パラメータを算出した。パート 1 では，対数変換した全血中タクロリムスの AUC_{inf} 及び C_{max} について，投与条件及び投与期を固定効果，被験者を変量効果とした混合効果モデルによりタクロリムス単独経口投与（Day 1）に対する ASP015K 併用投与（Day 10 及び 30）の幾何平均比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を算出し，タクロリムスの薬物動態に対する ASP015K の影響を評価した。副次評価項目の一部についても同様の解析を行った。パート 2 では，パート 1 と同様の解析を行い，タクロリムス単独静脈内投与（Day 1）に対する ASP015K 併用投与（Day 10）の幾何平均比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。

また，全血中タクロリムスの AUC_{inf} 及び C_{max} について，静脈内投与に対する経口投与の幾何平均比（GMR）及び 90%信頼区間（CI）を算出した。

4. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.21.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

40 例の健康成人が組み入れられた（パート 1：28 例，パート 2：12 例）。40 例全例に治験薬が投与され，パート 1 の 27 例及びパート 2 の 12 例が試験を完了した。パート 1（グループ 1）の 1 例は同意撤回のため試験が中止された。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.21-1 に示した。パート 1 の 28 例では，性別は男性が 18 例（64.3%），人種は白人が 13 例（46.4%）と多かった。年齢の平均値は 43.2 歳であり，BMI の平均値は 26.39 kg/m^2 であった。パート 2 の 12 例では，性別は男性が 8 例（66.7%），人種は白人及びその他がいずれも 4 例（33.3%）と多かった。年齢の平均値は 41.4 歳であり，BMI の平均値は 26.38 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.21-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	パート 1			パート 2 (n=12)
		グループ 1 (n=15)	グループ 2 (n=13)	合計 (n=28)	
性別 [a]	男性	9 (60.0)	9 (69.2)	18 (64.3)	8 (66.7)
	女性	6 (40.0)	4 (30.8)	10 (35.7)	4 (33.3)
人種 [a]	白人	9 (60.0)	4 (30.8)	13 (46.4)	4 (33.3)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	0	1 (7.7)	1 (3.6)	0
	アジア人	3 (20.0)	2 (15.4)	5 (17.9)	3 (25.0)
	ハワイ先住民又はその他の太平洋諸島系	0	1 (7.7)	1 (3.6)	1 (8.3)
	その他	3 (20.0)	5 (38.5)	8 (28.6)	4 (33.3)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	0	0	0	2 (16.7)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	15 (100.0)	13 (100.0)	28 (100.0)	10 (83.3)
年齢（歳）	平均値（SD）	47.1 (6.63)	38.7 (12.25)	43.2 (10.39)	41.4 (9.09)
	中央値	48.0	43.0	47.0	40.5
	範囲	32～55	22～53	22～55	26～54
体重（kg）	平均値（SD）	79.95 (10.716)	76.18 (16.385)	78.20 (13.511)	78.50 (15.867)
	中央値	77.00	74.10	75.90	77.65
	範囲	65.3～103.2	53.9～115.5	53.9～115.5	56.2～104.3
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	26.87 (2.821)	25.82 (3.362)	26.39 (3.072)	26.38 (3.840)
	中央値	27.10	26.20	26.90	26.75
	範囲	21.8～31.7	19.9～30.6	19.9～31.7	19.9～31.6

a：例数（割合%）
Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 4

2.7.6.21.3 治験薬の曝露

パート 1 及びパート 2 の計 40 例に治験薬が投与された。このうちパート 1（グループ 1）の 1 例はタクロリムスが Day 1 及び 10 に投与され，ASP015K（60 mg bid）が Day 6～12 及び ASP015K（100 mg bid）が Day 26～28 の朝まで投与されたが，同意撤回のため Day 28 に中止され，その後の投与は行われなかった。

2.7.6.21.4 薬物動態

1. 全血中タクロリムス及び代謝物の薬物動態パラメータ

タクロリムス単独投与及びタクロリムス＋ASP015K 併用投与の全血中タクロリムス及び代謝物（M1）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-2（パート 1）に示し，全血中タクロリムスの主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-3（パート 2）に示した。

表 2.7.6.21-2　全血中タクロリムス及び代謝物の主な薬物動態パラメータ：パート 1（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	タクロリムス			タクロリムス代謝物 M1		
		タクロリムス 5 mg 単独 (n=28)	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 60 mg bid (n=28)	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 100 mg bid (n=27)	タクロリムス 5 mg 単独 (n=28) [a]	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 60 mg bid (n=28) [b]	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 100 mg bid (n=27) [c]
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	186.2 (142.18)	209.2 (83.95)	236.1 (85.53)	12.0 (4.48)	13.8 (3.27)	13.5 (4.02)
	中央値	149.4	193.4	242.1	11.8	13.4	13.9
	範囲	71.2～829.1	104.6～517.3	117.4～436.7	5.1～25.5	9.1～20.9	3.8～24.5
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	156.2 (117.24)	168.4 (69.57)	187.2 (63.66)	9.9 (3.63)	11.5 (2.85)	12.1 (3.55)
	中央値	130.9	154.3	175.7	9.6	11.2	12.4
	範囲	62.9～689.2	80.8～427.2	89.5～313.4	4.2～23.0	5.4～18.2	3.3～19.6
C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	10.9 (6.49)	15.2 (8.70)	16.4 (5.72)	2.1 (0.76)	3.1 (1.08)	3.1 (0.90)
	中央値	9.2	14.0	17.0	2.2	2.9	3.3
	範囲	3.9～35.9	5.5～53.1	5.9～29.0	0.9～3.8	1.0～5.0	0.9～4.5
t_{max} (h)	中央値	4.0	2.0	2.0	2.5	2.0	2.0
	範囲	1.0～8.0	0.5～5.2	1.0～5.0	1.0～8.0	0.5～5.0	1.0～5.0
$t_{1/2}$ (h)	平均値（SD）	29.7 (6.23)	34.2 (7.16)	35.0 (8.09)	4.1 (1.57)	4.8 (1.64)	4.7 (1.95)
	中央値	29.0	32.4	34.9	4.0	4.9	4.3
	範囲	20.0～45.7	26.4～58.2	23.1～61.4	1.8～7.8	2.3～9.6	1.6～10.3
CL/F (L/h)	平均値（SD）	34.3 (13.76)	27.0 (9.05)	23.9 (8.53)	-	-	-
	中央値	33.5	25.9	20.6	-	-	-
	範囲	6.0～70.3	9.7～47.8	11.5～42.6	-	-	-
MPR	平均値（SD）	-	-	-	0.08 (0.027)	0.07 (0.025)	0.06 (0.019)
	中央値	-	-	-	0.07	0.07	0.06
	範囲	-	-	-	0.03～0.12	0.04～0.12	0.03～0.11

a：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MPR では n=21，b：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MPR では n=23，c：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MPR では n=25
Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 6

表 2.7.6.21-3　全血中タクロリムスの主な薬物動態パラメータ：パート 2（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	タクロリムス 1 mg 静脈内投与 単独 (n=12)	タクロリムス 1 mg 静脈内投与 ＋ASP015K 100 mg bid (n=12)
AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値(SD)	296.2 (90.36)	302.2 (83.01)
	中央値	285.6	301.0
	範囲	179.4～432.3	167.2～442.3
AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値(SD)	242.9 (67.17)	242.3 (68.46)
	中央値	243.7	235.4
	範囲	158.9～367.3	154.7～396.2
C_{max} (ng/mL)	平均値(SD)	21.5 (5.64)	21.7 (5.69)
	中央値	20.1	21.4
	範囲	14.0～31.1	13.7～32.0
CL_{tot} (L/h)	平均値(SD)	3.7 (1.14)	3.6 (1.11)
	中央値	3.5	3.3
	範囲	2.3～5.6	2.3～6.0
t_{max} (h)	中央値	4.0	4.0
	範囲	4.0～4.0	4.0～4.0
$t_{1/2}$ (h)	平均値(SD)	31.9 (7.73)	34.6 (8.71)
	中央値	32.3	34.8
	範囲	22.0～51.0	21.2～49.0

Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 7

2.　ASP015K による全血中タクロリムスの薬物動態への影響

タクロリムス単独投与に対する ASP015K 併用投与の全血中タクロリムスの AUC_{inf}, $AUC_{last,}$ C_{max} 及び MPR の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.21-4（パート 1）及び表 2.7.6.21-5（パート 2，MPR を除く）に示した。パート 1（タクロリムス 5 mg 経口投与）では，全血中タクロリムスの AUC_{inf} はタクロリムス単独投与と比べて ASP015K 60 mg bid 及び ASP015K 100 mg bid 併用でそれぞれ 23%及び 39%増加した。C_{max} では ASP015K 60 mg bid 及び ASP015K 100 mg bid 併用でそれぞれ 40%及び 60%増加した。MPR の GMR（90% CI）は ASP015K 60 mg bid 併用で 0.947（0.878, 1.021）及び ASP015K 100 mg bid 併用で 0.820（0.754, 0.892）であり，代謝物 M1 による曝露がタクロリムス単独投与と比べて ASP015K 100 mg bid 併用で 18%減少した。パート 2（タクロリムス 1 mg 静脈内投与）では，全血中タクロリムスの AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR はそれぞれ 1.027 及び 1.008 であり，GMR の 90% CI はいずれも 0.80～1.25 の範囲内にあった。

表 2.7.6.21-4　ASP015K による全血中タクロリムス（5 mg 経口投与）の薬物動態への影響：パート 1（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	タクロリムス＋ASP015K 60 mg bid 併用／タクロリムス単独	1.226 (1.145, 1.313)
	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／タクロリムス単独	1.392 (1.269, 1.526)
AUC_{last} (ng•h/mL)	タクロリムス＋ASP015K 60 mg bid 併用／タクロリムス単独	1.169 (1.097, 1.246)
	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／タクロリムス単独	1.315 (1.194, 1.448)
C_{max} (ng/mL)	タクロリムス＋ASP015K 60 mg bid 併用／タクロリムス単独	1.397 (1.237, 1.578)
	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／タクロリムス単独	1.603 (1.400, 1.836)
MPR	タクロリムス＋ASP015K 60 mg bid 併用／タクロリムス単独	0.947 (0.878, 1.021)
	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／タクロリムス単独	0.820 (0.754, 0.892)

Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 8

表 2.7.6.21-5　ASP015K による全血中タクロリムス（1 mg 静脈内投与）の薬物動態への影響：パート 2（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{inf} (ng•h/mL)	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／タクロリムス単独	1.027 (0.978, 1.078)
AUC_{last} (ng•h/mL)	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／タクロリムス単独	0.997 (0.941, 1.057)
C_{max} (ng/mL)	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／タクロリムス単独	1.008 (0.932, 1.090)

Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 9

3.　ASP015K による尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール排泄量比への影響

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール排泄量比について，ASP015K 単独投与（60 mg 及び 100 mg）に対するタクロリムス併用投与の GMR 及び 95% CI を表 2.7.6.21-6 に示した。タクロリムス 5 mg 経口投与を併用したとき，尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール排泄量比の GMR（95% CI）は，ASP015K 60 mg bid 併用で 0.883（0.786, 0.991），ASP015K 100 mg bid 併用で 0.912（0.811, 1.026）であった。また，タクロリムス 1 mg 静脈内投与を併用したときの GMR（95% CI）は 0.719（0.584, 0.885）であった。

表 2.7.6.21-6　ASP015K による尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール排泄量比への影響：パート 1 及びパート 2（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（95% CI）
尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール排泄量比	タクロリムス 5 mg 経口投与＋ASP015K 60 mg bid 併用／ASP015K 60 mg bid 単独	0.883 (0.786, 0.991)
	タクロリムス 5 mg 経口投与＋ASP015K 100 mg bid 併用／ASP015K 100 mg bid 単独	0.912 (0.811, 1.026)
	タクロリムス 1 mg 静脈内投与＋ASP015K 100 mg bid 併用／ASP015K 100 mg bid 単独	0.719 (0.584, 0.885)

Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 12，Table 14

4. 血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータ

ASP015K 単独投与及びタクロリムス＋ASP015K 併用投与の血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-7（パート 1）及び表 2.7.6.21-8（パート 2）に示した。

表 2.7.6.21-7　血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータ：パート 1（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 60 mg bid 単独 (n=28)	タクロリムス 5 mg＋ASP015K 60 mg bid (n=28) [a]	ASP015K 100 mg bid 単独 (n=27)	タクロリムス 5 mg＋ASP015K 100 mg bid (n=27)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値(SD)	782.5 (157.55)	836.8 (181.54)	1309.7 (242.37)	1406.4 (306.12)
	中央値	784.5	814.8	1282.5	1400.5
	範囲	523.8～1179.0	531.5～1201.1	902.8～2057.0	861.0～2093.3
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	平均値(SD)	232.3 (73.08)	221.4 (67.48)	384.8 (102.19)	409.9 (109.76)
	中央値	223.9	209.8	357.0	416.3
	範囲	113.7～343.7	124.6～366.2	177.6～554.5	211.0～616.0
$t_{max, ss}$ (h)	中央値	1.8	2.0	2.0	1.5
	範囲	1.0～4.0	1.0～3.0	0.5～3.0	1.0～3.0
CL/F_{ss} (L/h)	平均値(SD)	79.6 (15.5)	75.0 (16.36)	78.8 (13.93)	74.5 (16.77)
	中央値	76.5	73.6	78.0	71.4
	範囲	50.9～114.5	50.0～112.9	48.6～110.8	47.8～116.1

a：AUC_{tau}，CL/F_{ss} では n=27
Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 17

表 2.7.6.21-8　血漿中 ASP015K の主な薬物動態パラメータ：パート 2（PKAS）

薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 100 mg bid 単独 (n=12)	タクロリムス 1 mg 静脈内投与＋ASP015K 100 mg bid (n=12)
AUC_{tau} (ng•h/mL)	平均値(SD)	1254.5 (274.34)	1242.8 (242.76)
	中央値	1294.6	1184.9
	範囲	621.2～1788.3	750.9～1774.6
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	平均値(SD)	359.6 (114.91)	318.2 (96.48)
	中央値	363.0	317.3
	範囲	130.7～535.9	98.4～427.9
$t_{max, ss}$ (h)	中央値	1.5	2.0
	範囲	0.5～3.0	1.0～4.0
CL/F_{ss} (L/h)	平均値(SD)	84.6 (26.15)	83.6 (18.46)
	中央値	77.2	84.5
	範囲	55.9～161.0	56.4～133.2

Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 18

5. タクロリムスによる血漿中 ASP015K の薬物動態への影響

ASP015K 単独投与に対するタクロリムス併用投与の血漿中 ASP015K の AUC_{tau} 及び $C_{max, ss}$ の GMR 及び 90% CI を表 2.7.6.21-9（パート 1）及び表 2.7.6.21-10（パート 2）に示した。タクロリムス 5 mg 経口投与を併用したとき，AUC_{tau} 及び $C_{max, ss}$ の GMR は ASP015K 60 mg bid でそれぞれ

1.071 及び 0.962 であり，ASP015K 100 mg bid でそれぞれ 1.063 及び 1.062 であった。タクロリムス 1 mg 静脈内投与を併用したとき，AUC_{tau} 及び $C_{max, ss}$ の GMR（90% CI）は 0.999（0.945, 1.055）及び 0.884（0.786, 0.994）であった。

表 2.7.6.21-9　タクロリムス（5 mg 経口投与）による血漿中 ASP015K の薬物動態への影響：パート 1（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{tau} (ng•h/mL)	タクロリムス＋ASP015K 60 mg bid 併用／ASP015K 60 mg bid 単独	1.071 (1.046, 1.097)
	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／ASP015K 100 mg bid 単独	1.063 (1.028, 1.100)
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	タクロリムス＋ASP015K 60 mg bid 併用／ASP015K 60 mg bid 単独	0.962 (0.898, 1.030)
	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／ASP015K 100 mg bid 単独	1.062 (0.974, 1.157)

Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 19

表 2.7.6.21-10　タクロリムス（1 mg 静脈内投与）による血漿中 ASP015K の薬物動態への影響：パート 2（PKAS）

薬物動態パラメータ	比較	GMR（90% CI）
AUC_{tau} (ng•h/mL)	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／ASP015K 100 mg bid 単独	0.999 (0.945, 1.055)
$C_{max, ss}$ (ng/mL)	タクロリムス＋ASP015K 100 mg bid 併用／ASP015K 100 mg bid 単独	0.884 (0.786, 0.994)

Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 20

2.7.6.21.5 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.21-11（パート 1）及び表 2.7.6.21-12（パート 2）に示した。パート 1 では, 全体で 25 例（89.3%）に有害事象が発現した。タクロリムス 5 mg 単独では 7 例（25.0%）に認められ，ASP015K 60 mg bid 単独で 9 例（32.1%），タクロリムス 5 mg＋ASP015K 60 mg bid で 13 例（46.4%）に認められた。ASP015K 100 mg bid 単独で 16 例（57.1%），タクロリムス 5 mg＋ASP015K 100 mg bid で 8 例（29.6%）に認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）は全体で 21 例（75.0%）に発現した。タクロリムス 5 mg 単独で 1 例（3.6%），ASP015K 60 mg bid 単独で 6 例（21.4%），タクロリムス 5 mg＋ASP015K 60 mg bid で 10 例（35.7%）に認められ，ASP015K 100 mg bid 単独で 13 例（46.4%），タクロリムス 5 mg＋ASP015K 100 mg bid で 7 例（25.9%）に認められた。ASP015K による副作用は全体で 21 例（75.0%）に認められ，タクロリムスによる副作用は全体で 9 例（32.1%）に認められた。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

パート2では, 全体で7例(58.3%)に有害事象が発現した。タクロリムス1 mg単独で3例(25.0%), ASP015K 100 mg bid 単独で4例(33.3%), タクロリムス1 mg＋ASP015K 100 mg bid で4例(33.3%)に認められた。副作用は全体で3例（25.0%）に発現し，タクロリムス1 mg 単独で1例（8.3%), ASP015K 100 mg bid 単独で2例(16.7%), タクロリムス1 mg＋ASP015K 100 mg bid で1例(8.3%)に認められた。ASP015Kによる副作用は全体で2例（16.7%）に認められ，タクロリムスによる副作用は全体で1例（8.3%）に認められた。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.21-11　有害事象の発現状況：パート1（SAF）

	タクロリムス 5 mg 単独 (n=28)	ASP015K 60 mg bid 単独 (n=28)	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 60 mg bid (n=28)	ASP015K 100 mg bid 単独 (n=28)	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 100 mg bid (n=27)	全体 (n=28)
有害事象	7 (25.0)	9 (32.1)	13 (46.4)	16 (57.1)	8 (29.6)	25 (89.3)
副作用 [a]	1 (3.6)	6 (21.4)	10 (35.7)	13 (46.4)	7 (25.9)	21 (75.0)
ASP015Kによる副作用 [a]	0	6 (21.4)	10 (35.7)	13 (46.4)	7 (25.9)	21 (75.0)
タクロリムスによる副作用 [a]	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (7.1)	0	6 (22.2)	9 (32.1)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 12.6.1.1.1，Table 12.6.1.1.8

表 2.7.6.21-12　有害事象の発現状況：パート2（SAF）

	タクロリムス 1 mg 単独 (n=12)	ASP015K 100 mg bid 単独 (n=12)	タクロリムス 1 mg＋ASP015K 100 mg bid (n=12)	全体 (n=12)
有害事象	3 (25.0)	4 (33.3)	4 (33.3)	7 (58.3)
副作用 [a]	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)
ASP015Kによる副作用 [a]	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
タクロリムスによる副作用 [a]	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 12.6.1.2.1，Table 12.6.1.2.8

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.21-13（パート 1）及び表 2.7.6.21-14（パート 2）に示した。パート 1 全体で最も多くみられた有害事象は下痢（11 例，39.3%）であり，タクロリムス 5 mg＋ASP015K 60 mg bid で 6 例（21.4%），その他の投与で 1～2 例に認められた。次いで頭痛（10 例，35.7%）が多くみられ，ASP015K 100 mg bid 単独で 8 例（28.6%），ASP015K 60 mg bid 単独で 4 例（14.3%），その他の投与で 1～2 例に認められた。このほかの有害事象はパート 1 全体でそれぞれ 1～4 例に発現した。パート 2 では，下痢，注入部位血腫及び血管穿刺部位血腫が全体で各 2 例（16.7%）に認められた。このほかの有害事象はそれぞれ 1 例に発現した。有害事象の程度はパート 1 及びパート 2 のいずれも軽度であった。

表 2.7.6.21-13　有害事象一覧：パート 1（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	タクロリムス 5 mg 単独 (n=28)	ASP015K 60 mg bid 単独 (n=28)	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 60 mg bid (n=28)	ASP015K 100 mg bid 単独 (n=28)	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 100 mg bid (n=27)	全体 (n=28)
全体	7 (25.0)	9 (32.1)	13 (46.4)	16 (57.1)	8 (29.6)	25 (89.3)
胃腸障害	1 (3.6)	5 (17.9)	12 (42.9)	8 (28.6)	5 (18.5)	19 (67.9)
腹部不快感	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	2 (7.1)
腹痛	0	1 (3.6)	2 (7.1)	1 (3.6)	2 (7.4)	4 (14.3)
下痢	1 (3.6)	1 (3.6)	6 (21.4)	2 (7.1)	2 (7.4)	11 (39.3)
消化不良	0	1 (3.6)	2 (7.1)	1 (3.6)	0	3 (10.7)
鼓腸	0	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (7.1)	0	3 (10.7)
悪心	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)	2 (7.4)	4 (14.3)
胃不快感	0	0	2 (7.1)	0	0	2 (7.1)
変色歯	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
嘔吐	0	0	2 (7.1)	1 (3.6)	0	2 (7.1)
全身障害および投与局所様態	1 (3.6)	1 (3.6)	2 (7.1)	1 (3.6)	0	3 (10.7)
疲労	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
熱感	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
血管穿刺部位血腫	1 (3.6)	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	1 (3.6)
免疫系障害	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (3.6)
食物アレルギー	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (3.6)
傷害，中毒および処置合併症	2 (7.1)	1 (3.6)	0	1 (3.6)	2 (7.4)	5 (17.9)
節足動物咬傷	1 (3.6)	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	3 (10.7)
医療機器使用部位反応	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.7)	2 (7.1)
処置によるめまい	0	0	0	0	1 (3.7)	1 (3.6)
代謝および栄養障害	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.6)
食欲減退	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (7.1)	0	0	1 (3.6)	0	3 (10.7)
背部痛	2 (7.1)	0	0	0	0	2 (7.1)
筋痙縮	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
神経系障害	2 (7.1)	4 (14.3)	2 (7.1)	9 (32.1)	5 (18.5)	14 (50.0)
浮動性めまい	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.7)	2 (7.1)
頭痛	0	4 (14.3)	1 (3.6)	8 (28.6)	2 (7.4)	10 (35.7)
錯感覚	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (3.6)
傾眠	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)	0	2 (7.1)
振戦	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.4)	2 (7.1)
生殖系および乳房障害	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
乳房圧痛	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (3.6)	1 (3.6)	0	3 (10.7)	0	3 (10.7)
しゃっくり	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
鼻閉	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
口腔咽頭痛	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
副鼻腔うっ血	1 (3.6)	0	0	0	0	1 (3.6)
咽喉刺激感	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	タクロリムス 5 mg 単独 (n=28)	ASP015K 60 mg bid 単独 (n=28)	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 60 mg bid (n=28)	ASP015K 100 mg bid 単独 (n=28)	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 100 mg bid (n=27)	全体 (n=28)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3.6)	2 (7.1)	0	3 (10.7)
ざ瘡	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	2 (7.1)
皮膚亀裂	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 22

表 2.7.6.21-14　有害事象一覧：パート 2（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	タクロリムス 1 mg 単独 (n=12)	ASP015K 100 mg bid 単独 (n=12)	タクロリムス 1 mg＋ASP015K 100 mg bid (n=12)	全体 (n=12)
全体	3 (25.0)	4 (33.3)	4 (33.3)	7 (58.3)
胃腸障害	0	3 (25.0)	1 (8.3)	4 (33.3)
下痢	0	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)
口唇乾燥	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
悪心	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
全身障害および投与局所様態	2 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)
疲労	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)
注入部位血腫	1 (8.3)	0	1 (8.3)	2 (16.7)
血管穿刺部位血腫	1 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	2 (16.7)
傷害，中毒および処置合併症	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
挫傷	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
神経系障害	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
錯感覚	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
接触性皮膚炎	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
皮膚亀裂	1 (8.3)	0	0	1 (8.3)
血管障害	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
ほてり	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 23

副作用の一覧を表 2.7.6.21-15（パート 1）及び表 2.7.6.21-16（パート 2）に示した。パート 1 全体で最も多くみられた副作用は下痢（11 例，39.3%）であり，タクロリムス 5 mg＋ASP015K 60 mg bid で 6 例（21.4%），その他の投与で 1～2 例に認められた。次いで頭痛（10 例，35.7%）が多くみられ，ASP015K 100 mg bid 単独で 8 例（28.6%），ASP015K 60 mg bid 単独で 3 例（10.7%），その他の投与で 1～2 例に認められた。このほかの副作用はパート 1 全体でそれぞれ 1～4 例に発現した。パート 2 では，下痢，悪心，疲労及びほてりが全体で各 1 例（8.3%）に認められた。

表 2.7.6.21-15　副作用一覧：パート 1（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	タクロリムス 5 mg 単独 (n=28)	ASP015K 60 mg bid 単独 (n=28)	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 60 mg bid (n=28)	ASP015K 100 mg bid 単独 (n=28)	タクロリムス 5 mg ＋ ASP015K 100 mg bid (n=27)	全体 (n=28)
全体	1 (3.6)	6 (21.4)	10 (35.7)	13 (46.4)	7 (25.9)	21 (75.0)
胃腸障害	1 (3.6)	4 (14.3)	10 (35.7)	7 (25.0)	5 (18.5)	18 (64.3)
腹部不快感	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0	2 (7.1)
腹痛	0	1 (3.6)	2 (7.1)	1 (3.6)	2 (7.4)	4 (14.3)
下痢	1 (3.6)	1 (3.6)	6 (21.4)	2 (7.1)	2 (7.4)	11 (39.3)
消化不良	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	2 (7.1)
鼓腸	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.6)	0	2 (7.1)
悪心	0	0	0	2 (7.1)	2 (7.4)	3 (10.7)
胃不快感	0	0	2 (7.1)	0	0	2 (7.1)
嘔吐	0	0	2 (7.1)	1 (3.6)	0	2 (7.1)
全身障害および投与局所様態	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	2 (7.1)
疲労	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.6)
熱感	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
代謝および栄養障害	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.6)
食欲減退	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
筋痙縮	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
神経系障害	0	3 (10.7)	2 (7.1)	9 (32.1)	5 (18.5)	14 (50.0)
浮動性めまい	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.7)	2 (7.1)
頭痛	0	3 (10.7)	1 (3.6)	8 (28.6)	2 (7.4)	10 (35.7)
錯感覚	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
振戦	0	0	0	1 (3.6)	2 (7.4)	2 (7.1)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
しゃっくり	0	1 (3.6)	0	0	0	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)
ざ瘡	0	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 12.6.1.1.5

表 2.7.6.21-16　副作用一覧：パート 2（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	タクロリムス 1 mg 単独 (n=12)	ASP015K 100 mg bid 単独 (n=12)	タクロリムス 1 mg＋ASP015K 100 mg bid (n=12)	全体 (n=12)
全体	1 (8.3)	2 (16.7)	1 (8.3)	3 (25.0)
胃腸障害	0	2 (16.7)	0	2 (16.7)
下痢	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
悪心	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
全身障害および投与局所様態	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)
疲労	1 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)
血管障害	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)
ほてり	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-PK16（5.3.3.4-8）Table 12.6.1.2.5

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインで臨床的に重要な変動はほとんどなく，バイタルサインに関連する有害事象はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常は認められなかった。

2.7.6.21.6 結論

タクロリムス単回投与時（経口及び静脈内）の薬物動態に及ぼす ASP015K の影響を検討するため，健康成人を対象として ASP015K を反復投与した後にタクロリムス単回投与を上乗せ併用した。その結果，タクロリムス 5 mg 経口投与では ASP015K 60 mg bid 及び 100 mg bid の併用により全血中タクロリムスの AUC_{inf} はそれぞれ 23%及び 39%増加し，C_{max} はそれぞれ 40%及び 60%増加した。タクロリムス 1 mg 静脈内投与では ASP015K 100 mg bid の併用による影響はなかった。また，タクロリムス併用時の ASP015K の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.22 海外 TQT 試験［CL-QT01］：添付資料番号 5.3.4.1-1

2.7.6.22.1 試験方法

試験の標題：A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo and Active Controlled, Crossover Study to Evaluate the Effect of Single-dose of ASP015K on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Subjects

治験実施施設：1 施設（米国）

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2014 年 6 月 11 日

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 9 月 1 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

【主要目的】

ASP015K 150 mg 及び 450 mg 投与時の Fridericia 法の補正式を用いて算出した QT 間隔（QTcF）に対する影響をプラセボを対照として検討する。

【副次目的】

ASP015K の安全性，忍容性及び薬物動態を検討する。

試験方法

健康成人男女を対象としたプラセボ及び実薬対照二重盲検無作為化 4×4 クロスオーバー単回投与試験とした。選択／除外基準にて適格となった被験者 56 例を 4 つの投与群に 14 例ずつ割り当てた。第 1 期，第 2 期，第 3 期及び第 4 期の Day 1 にプラセボ，ASP015K 150 mg，ASP015K 450 mg 及びモキシフロキサシンのいずれかをそれぞれ単回経口投与した。

被験者数（計画）

56 例（各グループ 14 例）

被験者数設定の根拠

過去に実施された TQT 試験の結果から，ASP015K 及びモキシフロキサシンによる QTcF の最大変化量をそれぞれ 5 msec 及び 10 msec と仮定し，QTcF の標準偏差を 8.5 msec とした。QTcF について，ASP015K とプラセボとの差の片側 95% CI の上限を> 10 msec，モキシフロキサシンとプラセボとの差の片側95% CIの下限を> 5 msecとする帰無仮説を検出力80%以上で棄却するために必要な例数は 48 例と算出された。中止率を 14%と想定し，被験者数を 56 例とした。

対象被験者・選択基準・除外基準

健康成人を対象とした。主な選択基準は以下のとおりとした。

- 男性及び女性
- 年齢（スクリーニング検査時）：18 歳以上 55 歳以下
- 体重（スクリーニング検査時）：50 kg 以上
- BMI（スクリーニング検査時）：18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下

治験薬

ASP015K[redacted] mg

ASP015K[redacted]プラセボ

モキシフロキサシン錠 400 mg（カプセル封入化）

モキシフロキサシン錠プラセボ（カプセル封入化）

治験薬の用法・用量

第 1 期～第 4 期のそれぞれの Day 1 の朝に, 朝食摂取後に下表に規定した用法･用量で水 240 mL とともに治験薬を投与した。治験薬は 2 分以内に服用した。

投与群	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
1	ASP015K 150 mg	ASP015K 450 mg	プラセボ	モキシフロキサシン
2	ASP015K 450 mg	モキシフロキサシン	ASP015K 150 mg	プラセボ
3	プラセボ	ASP015K 150 mg	モキシフロキサシン	ASP015K 450 mg
4	モキシフロキサシン	プラセボ	ASP015K 450 mg	ASP015K 150 mg

ASP015K 150 mg：ASP015K[redacted] mg[redacted]，ASP015K[redacted]プラセボ[redacted]，モキシフロキサシン錠プラセボ 1 錠
ASP015K 450 mg：ASP015K[redacted] mg[redacted]，モキシフロキサシン錠プラセボ 1 錠
プラセボ：ASP015K[redacted]プラセボ[redacted]，モキシフロキサシン錠プラセボ 1 錠
モキシフロキサシン：ASP015K[redacted]プラセボ[redacted]，モキシフロキサシン錠 400 mg 1 錠

試験期間

試験期間はスクリーニング（Day -28～-2），第 1 期・第 2 期・第 3 期・第 4 期により構成された。入院期間は第 1 期では Day -1～4 とし，第 2 期・第 3 期・第 4 期の Day -1～4 とし，各期の Day 1 に治験薬を単回投与した。

評価項目

1. 薬物動態

- 血漿中 ASP015K の薬物動態パラメータ：C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F
- 血漿中 ASP015K 代謝物（M1，M2，M4）の薬物動態パラメータ：C_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，t_{max}，$t_{1/2}$
- 血漿中モキシフロキサシンの薬物動態パラメータ：t_{max}，C_{max}，AUC_{24h}

2. 薬力学

各投与期の Day 1 に心電図を連続的に 24 時間記録した。治験薬投与前 60，45，30 分及び治験薬投与後 30 分，1，2，3，4，6，8，12，24 時間の評価時点で，1 分以上の間隔をあけて 3 つの測定値を採取した。

主要評価項目：Fridericia 法の補正式を用いて算出した QT 間隔（QTcF）

副次評価項目：心電図パラメータ（QT，PR，RR，QRS），心拍数

探索的評価項目：Bazett 法の補正式を用いて算出した QT 間隔（QTcB），試験独自に定義した補正 QT 間隔（QTcP2）

3. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（口腔体温，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図，身体所見

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) guidelines Version 4.03 の基準を用いて判定した。

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬が少なくとも 1 回投与された被験者の集団とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：SAF の被験者のうち，少なくとも 1 つの薬物動態パラメータ算出に十分な薬物動態データが得られた被験者の集団とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について要約した。

3. 薬物動態

PKAS を解析対象集団とし，ノンコンパートメント解析を用いてモキシフロキサシン，血漿中 ASP015K 及び代謝物（M1，M2，M4）の薬物動態パラメータを算出した。

4. 薬力学

SAF を解析対象集団とした。QTcF に対する ASP015K の影響を評価するため，各評価時期の QTcF のベースラインからの変化量について，投与群，投与期及び投与条件を固定効果，被験者を変量効果，ベースラインの QTcF を共変量とした共分散分析を行った。ベースラインの QTcF

は，各投与期の治験薬投与前 60，45，30 分の QTcF の平均値とした。各評価時期の ASP015K（150 mg 及び 450 mg）とプラセボとの差の最小二乗平均と両側 90% CI を算出し，すべての評価時期で両側 90% CI の上限が< 10 msec であれば, QTcF の有意な延長はないと判断することとした。モキシフロキサシンについて，その t_{max} の中央値付近の評価時期での最小二乗平均のプラセボとの差の 90% CI の下限が 5 msec より大きければ分析感度に問題がないとすることとした。血漿中 ASP015K 濃度と QTcF との関連性について，測定時刻が一致する血漿中 ASP015K 濃度及び QTcF のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差（ddQTcF）について線形回帰分析を行った。

5. 安全性

安全性の各評価項目について集計を行った。

2.7.6.22.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

56 例の健康成人が 14 例ずつ 4 群にランダム化された。56 例全例に治験薬が投与され，49 例が本試験を完了した。7 例が中止された。中止理由の内訳は，同意撤回 1 例（グループ 1），治験実施計画書違反 2 例（グループ 4 の 2 例），その他 4 例（クレアチンホスホキナーゼ増加の中止基準：グループ 1～3 の各 1 例，家族の都合による中止：グループ 2 の 1 例）であった。治験薬が投与された全例を SAF 及び PKAS とした。

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

人口統計学的特性を表 2.7.6.22-1 に示した。性別では男性が 33 例（58.9%），人種では白人が 27 例（48.2%）と多かった。年齢の平均値は 32.7 歳であり，BMI の平均値は 26.84 kg/m^2 であった。

表 2.7.6.22-1　人口統計学的特性（SAF）

項目	要約統計量・カテゴリー	投与群				合計 (n=56)
		グループ 1 (n=14)	グループ 2 (n=14)	グループ 3 (n=14)	グループ 4 (n=14)	
性別 [a]	男性	10 (71.4)	8 (57.1)	5 (35.7)	10 (71.4)	33 (58.9)
	女性	4 (28.6)	6 (42.9)	9 (64.3)	4 (28.6)	23 (41.1)
人種 [a]	白人	7 (50.0)	8 (57.1)	3 (21.4)	9 (64.3)	27 (48.2)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人	5 (35.7)	4 (28.6)	8 (57.1)	4 (28.6)	21 (37.5)
	アジア人	1 (7.1)	1 (7.1)	0	1 (7.1)	3 (5.4)
	その他	1 (7.1)	1 (7.1)	3 (21.4)	0	5 (8.9)
民族 [a]	ヒスパニック系又はラテン系	4 (28.6)	6 (42.9)	1 (7.1)	5 (35.7)	16 (28.6)
	ヒスパニック系及びラテン系でない	10 (71.4)	8 (57.1)	13 (92.9)	9 (64.3)	40 (71.4)
年齢（歳）	平均値（SD）	32.9 (8.6)	34.2 (8.3)	29.8 (6.7)	34.0 (10.7)	32.7 (8.6)
	中央値	31.0	33.5	28.0	29.5	30.0
	範囲	19～48	23～47	23～45	20～53	19～53
体重（kg）	平均値（SD）	76.8 (12.3)	77.0 (11.5)	75.1 (14.7)	78.5 (11.8)	76.9 (12.3)
	中央値	75.6	78.4	75.3	78.2	77.3
	範囲	57～101	54～95	51～102	58～95	51～102
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	26.76 (3.26)	27.10 (3.02)	26.58 (3.44)	26.92 (2.87)	26.84 (3.08)
	中央値	27.17	27.71	26.77	27.45	27.46
	範囲	21.2～30.7	22.2～31.9	21.3～31.5	23.2～31.9	21.2～31.9

a：例数（割合%）
Source：CL-QT01（5.3.4.1-1）Table 4

2.7.6.22.3 治験薬の曝露

各群 14 例の計 56 例に治験薬が投与された。このうち ASP015K（150 mg 及び 450 mg）が投与されたのは 53 例であり，プラセボ及びモキシフロキサシンが投与されたのは 52 例であった。

2.7.6.22.4 薬物動態

1. 血漿中 ASP015K 及び代謝物の薬物動態パラメータ

血漿中 ASP015K 及び代謝物（M1，M2，M4）の主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-2 に示した。血漿中 ASP015K の AUC_{last} 及び AUC_{inf} の平均値は ASP015K 150 mg で 1541 ng•h/mL 及び 1558 ng•h/mL，ASP015K 450 mg で 4615 ng•h/mL 及び 4660 ng•h/mL であり，ASP015K 450 mg の AUC_{last} 及び AUC_{inf} はいずれも ASP015K 150 mg の約 3 倍であった。C_{max} の平均値は ASP015K 150 mg で 381.1 ng/mL，ASP015K 450 mg で 915.7 ng/mL であった。ASP015K 450 mg の C_{max} は ASP015K 150 mg の 2.4 倍であり，用量比をわずかに下回って増加した。t_{max} の中央値は ASP015K 150 mg で 2.12 h，ASP015K 450 mg で 4.12 h であった。$t_{1/2}$ の平均値は ASP015K 150 mg（13.70 h）と ASP015K 450 mg（14.09 h）で大きな違いはなかった。

表 2.7.6.22-2　血漿中 ASP015K 及び代謝物の主な薬物動態パラメータ（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	ASP015K 150 mg (n=52)	ASP015K 450 mg (n=53)
未変化体	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1541 (419.0)	4615 (1407)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	1558 (422.5)	4660 (1415)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	381.1 (104.3)	915.7 (269.0)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	2.117 (0.617～6.12)	4.117 (1.48～8.12)
代謝物 M1	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	394.0 (174.3)	950.4 (420.4)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	401.3 (174.8)	963.2 (420.6)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	54.04 (27.31)	105.9 (46.03)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	4.117 (1.12～8.12)	5.000 (3.10～8.12)
代謝物 M2	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	2823 (897.6)	8924 (3319)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	2848 (902.1)	8974 (3319)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	665.8 (199.8)	1713 (599.8)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.117 (0.617～6.12)	4.117 (1.50～8.12)
代謝物 M4	AUC_{last} (ng•h/mL)	平均値（SD）	461.3 (176.3)	1242 (442.4)
	AUC_{inf} (ng•h/mL)	平均値（SD）	468.9 (176.8)	1257 (444.2)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	53.69 (24.70)	131.5 (50.59)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	4.117 (1.12～8.12)	5.000 (3.10～8.12)

Source：CL-QT01（5.3.4.1-1）Table 6，Table 7，Table 8，Table 9

2. 血漿中モキシフロキサシンの薬物動態パラメータ

血漿中モキシフロキサシンの主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-3 に示した。t_{max} の中央値は 3.117 h であり，これまでに知られている薬物動態パラメータと大きな違いはなかった。

表 2.7.6.22-3　血漿中モキシフロキサシンの主な薬物動態パラメータ（PKAS）

測定物質	薬物動態パラメータ	要約統計量	モキシフロキサシン 400 mg (n=52)
モキシフロキサシン	AUC_{24h} (ng•h/mL)	平均値（SD）	24196 (5402)
	C_{max} (ng/mL)	平均値（SD）	2280 (477.6)
	t_{max} (h)	中央値（範囲）	3.117 (0.617～16.0)

Source：CL-QT01（5.3.4.1-1）Table 10

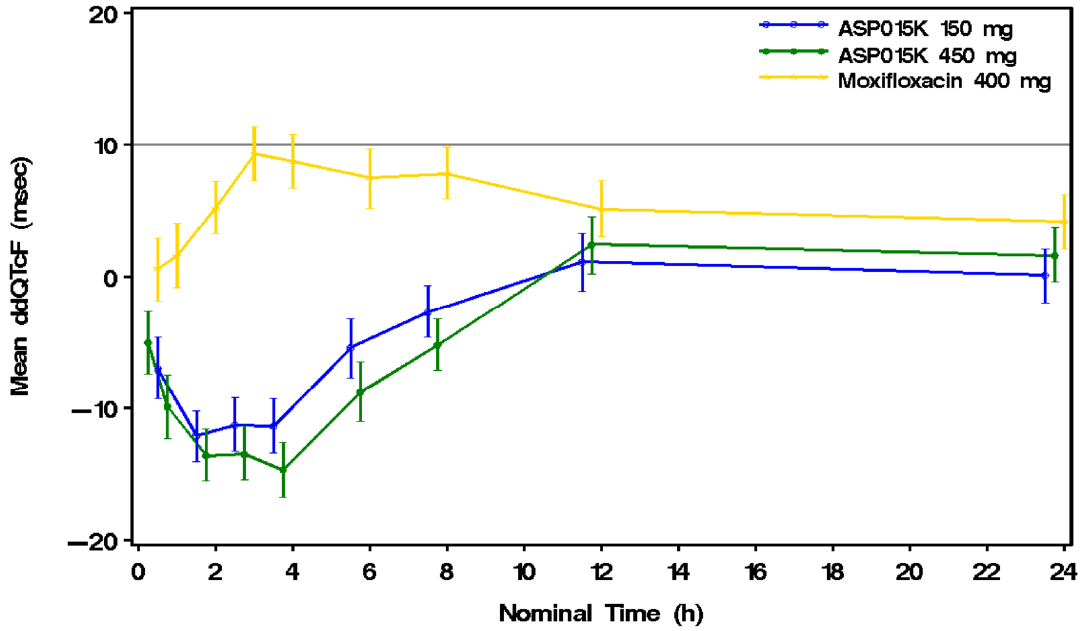
2.7.6.22.5 薬力学

1. QT/QTc 評価

治験薬投与後 24 時間にわたり測定された QTcF のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差（両側 90% CI）を図 2.7.6.22-1 及び表 2.7.6.22-4 に示した。QTcF のベースラインからの平均変化量について，ASP015K とプラセボとの差の両側 90% CI の上限はいずれの測定時点でも 10 msec 未満であり，QTcF の延長は認められなかった。一方，ASP015K とプラセボとの差の最大値は ASP015K 150 mg で-12.0 msec（投与後 2 時間），ASP015K 450 mg で-14.7 msec（投与後 4 時間）であり，ASP015K 150 mg 及び ASP015K 450 mg の単回投与により QTcF の短縮がみられた。QTcF

の平均値及び中央値は，ASP015K 150 mg（投与後 2 時間）でそれぞれ 391.90 msec 及び 389.70 msec であり，ASP015K 450 mg（投与後 4 時間）でそれぞれ 393.20 msec 及び 393.70 msec であった。モキシフロキサシンについては，その t_{max} の中央値付近（投与後 3 時間）での最小二乗平均のプラセボとの差の 90% CI が 7.2～11.3 msec であり，下限が 5 msec より大きいことから分析感度に問題のないことが確認された。

図 2.7.6.22-1　QTcF のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差（SAF）



Source：CL-QT01（5.3.4.1-1）Figure 6

表 2.7.6.22-4　QTcF のベースラインからの平均変化量の ASP015K とプラセボとの差（SAF）

治験薬投与後の測定時間	QTcF（msec）のプラセボ [a] との差（90% CI）	
	ASP015K 150 mg (n=53)	ASP015K 450 mg (n=53) [b]
投与後 30 分	-4.3 (-6.7, -1.9)	-5.0 (-7.4, -2.6)
投与後 1 時間	-7.1 (-9.5, -4.8)	-9.9 (-12.2, -7.5)
投与後 2 時間	-12.0 (-14.0, -10.0)	-13.6 (-15.6, -11.6)
投与後 3 時間	-11.2 (-13.2, -9.1)	-13.4 (-15.5, -11.4)
投与後 4 時間	-11.4 (-13.5, -9.4)	-14.7 (-16.8, -12.6)
投与後 6 時間	-5.4 (-7.7, -3.2)	-8.8 (-11.1, -6.6)
投与後 8 時間	-2.7 (-4.7, -0.7)	-5.1 (-7.1, -3.1)
投与後 12 時間	1.1 (-1.1, 3.3)	2.4 (0.2, 4.6)
投与後 24 時間	0.2 (-1.8, 2.2)	1.6 (-0.4, 3.6)

a：プラセボはいずれの時点も n=52，b：投与後 4 時間，8 時間及び 12 時間では n=52
Source：CL-QT01（5.3.4.1-1）Table 11

QTcF の実測値及び変化量のカテゴリー分布を表 2.7.6.22-5 に示した。実測値で ＞450 msec の延長がみられた例数はプラセボで 1 例（1.9%），ASP015K 450 mg で 2 例（3.8%）及びモキシフロキ

サシンで 7 例（13.5%）であった。 実測値で ＜360 msec の短縮がみられた例数は ASP015K 150 mg 及び ASP015K 450 mg の各 2 例（3.8%）であり，変化量で ＞30 msec の短縮がみられた例数は ASP015K 150 mg で 13 例（24.5%），ASP015K 450 mg で 15 例（28.3%）及びモキシフロキサシンで 1 例（1.9%）であった。

表 2.7.6.22-5　QTcF のカテゴリー分布（SAF）

QTcF のカテゴリー		プラセボ (n=53)	ASP015K 150 mg (n=53)	ASP015K 450 mg (n=55)	モキシフロキサシン 400 mg (n=54)
実測値	＜300 msec	0	0	0	0
	＜330 msec	0	0	0	0
	＜360 msec	0	2 (3.8)	2 (3.8)	0
	＞450 msec	1 (1.9)	0	2 (3.8)	7 (13.5)
	＞480 msec	0	0	0	0
	＞500 msec	0	0	0	0
ベースラインからの変化量	＞30 msec 延長	0	0	0	0
	＞60 msec 延長	0	0	0	0
	＞30 msec 短縮	0	13 (24.5)	15 (28.3)	1 (1.9)
	＞60 msec 短縮	0	0	0	0

いずれかの時点で各カテゴリーに該当した例数（割合%）
Source：CL-QT01（5.3.4.1-1）Table 13

2. 血漿中 ASP015K 濃度と QTcF との関連性

血漿中 ASP015K 濃度と QTcF との関連性の解析結果を表 2.7.6.22-6 に示した。測定時刻が一致する血漿中 ASP015K 濃度及び QTcF のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差（ddQTcF）について線形回帰分析を行った結果，血漿中 ASP015K 濃度による ddQTcF への負の効果が認められた。

表 2.7.6.22-6　血漿中 ASP015K 濃度と QTcF との関連性（PKAS）

線形回帰分析（P 値）		ASP015K 150 mg	ASP015K 450 mg
切片	傾き	ddQTcF の予測平均値 (90% CI)	ddQTcF の予測平均値 (90% CI)
-2.32 (< 0.0001)	-0.02 (< 0.0001)	-8.61 (-9.21, -8.01)	-18.56 (-20.01, -17.11)

Source：CL-QT01（5.3.4.1-1）Table 14

2.7.6.22.6 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象の発現状況を表 2.7.6.22-7 に示した。有害事象は試験全体で 24 例（42.9%）に 55 件発現した。プラセボで 5 例（9.6%）に 9 件，ASP015K 150 mg で 4 例（7.5%）に 5 件，ASP015K 450 mg で 17 例（32.1%）に 32 件，モキシフロキサシンで 7 例（13.5%）に 9 件認められ，他の投与と比べて ASP015K 450 mg で最も多く認められた。治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作

用）は試験全体で 20 例（35.7%）に 42 件発現した。プラセボで 3 例（5.8%）に 3 件，ASP015K 150 mg で 3 例（5.7%）に 3 件，ASP015K 450 mg で 16 例（30.2%）に 29 件，モキシフロキサシンで 6 例（11.5%）に 7 件認められ，他の投与と比べて ASP015K 450 mg で最も多く認められた。死亡，重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.22-7　有害事象の発現状況（SAF）

	プラセボ (n=52)	ASP015K 150 mg (n=53)	ASP015K 450 mg (n=53)	モキシフロキサシン (n=52)	全体 (n=56)
有害事象	5 (9.6)	4 (7.5)	17 (32.1)	7 (13.5)	24 (42.9)
副作用 [a]	3 (5.8)	3 (5.7)	16 (30.2)	6 (11.5)	20 (35.7)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
中止に至った有害事象	0	0	0	0	0

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-QT01（5.3.4.1-1）Table 15

2. 有害事象及び副作用

有害事象の一覧を表 2.7.6.22-8 に示した。試験全体で最も多くみられた有害事象は頭痛（19 例，33.9%）であり，ASP015K 450 mg で 16 例（30.2%），他の投与では 1～3 例に認められた。次いで悪心（9 例，16.1%）が多くみられ，ASP015K 450 mg で 7 例（13.2%），他の投与では 0～1 例に認められた。このほかに，嘔吐及び医療機器使用部位反応は試験全体で各 4 例（7.1%）に認められた。有害事象の程度は，嘔吐の 3 件（ASP015K 450 mg）が中等度であり，それ以外はいずれも軽度であった。なお，器官別大分類（SOC）で心臓障害の有害事象は，ASP015K 150 mg の 1 例（1.9%）にみられた動悸であり，その程度は軽度で，治験薬と関連あるかもしれないと判定された。

表 2.7.6.22-8　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 15.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (n=52)	ASP015K 150 mg (n=53)	ASP015K 450 mg (n=53)	モキシフロキサシン (n=52)	全体 (n=56)
全体	5 (9.6)	4 (7.5)	17 (32.1)	7 (13.5)	24 (42.9)
心臓障害	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.8)
動悸	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.8)
胃腸障害	1 (1.9)	0	8 (15.1)	2 (3.8)	11 (19.6)
腹痛	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)
下痢	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)
悪心	1 (1.9)	0	7 (13.2)	1 (1.9)	9 (16.1)
嘔吐	1 (1.9)	0	3 (5.7)	0	4 (7.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (3.8)	0	0	2 (3.8)	4 (7.1)
医療機器使用部位反応	2 (3.8)	0	0	2 (3.8)	4 (7.1)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.8)
節足動物刺傷	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.4)
筋痙縮	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)
筋緊張	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)
四肢痛	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.8)
神経系障害	2 (3.8)	3 (5.7)	16 (30.2)	3 (5.8)	20 (35.7)
浮動性めまい	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)
頭痛	1 (1.9)	3 (5.7)	16 (30.2)	2 (3.8)	19 (33.9)
錯感覚	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	2 (3.6)
失神寸前の状態	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)
精神障害	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.6)
不安	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.6)
血管障害	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)
ほてり	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)

発現例数（割合%）
Source：CL-QT01（5.3.4.1-1）Table 16

副作用の一覧を表 2.7.6.22-9 に示した。試験全体で最も多くみられた副作用は頭痛（18 例, 32.1%）であり，ASP015K 450 mg で 16 例（30.2%），他の投与では 1～2 例に認められた。次いで悪心（8 例，14.3%）が多くみられ，ASP015K 450 mg で 7 例（13.2%），他の投与では 0～1 例に認められた。このほかに，嘔吐及び不安は試験全体でそれぞれ 3 例（5.4%）及び 2 例（3.6%）に認められた。

表 2.7.6.22-9　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 15.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (n=52)	ASP015K 150 mg (n=53)	ASP015K 450 mg (n=53)	モキシフロキサシン (n=52)	全体 (n=56)
全体	3 (5.8)	3 (5.7)	16 (30.2)	6 (11.5)	20 (35.7)
心臓障害	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.8)
動悸	0	1 (1.9)	0	0	1 (1.8)
胃腸障害	0	0	8 (15.1)	2 (3.8)	10 (17.9)
腹痛	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)
下痢	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)
悪心	0	0	7 (13.2)	1 (1.9)	8 (14.3)
嘔吐	0	0	3 (5.7)	0	3 (5.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)
筋痙縮	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)
神経系障害	2 (3.8)	2 (3.8)	16 (30.2)	3 (5.8)	19 (33.9)
浮動性めまい	0	0	0	1 (1.9)	1 (1.8)
頭痛	1 (1.9)	2 (3.8)	16 (30.2)	2 (3.8)	18 (32.1)
錯感覚	1 (1.9)	0	0	0	1 (1.8)
精神障害	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.6)
不安	1 (1.9)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.6)
血管障害	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)
ほてり	0	0	1 (1.9)	0	1 (1.8)

発現例数（割合%）
Source：CL-QT01（5.3.4.1-1）Table 17

3. 死亡及び重篤な有害事象

死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

4. 中止に至った有害事象

中止に至った有害事象の発現はなかった。

5. 臨床検査値

臨床検査の各項目の平均値について臨床的に重要な変動はなかった。臨床検査値に関連する有害事象はなかった。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインで臨床的に重要な変動はなく，バイタルサインに関連する有害事象はなかった。心電図所見で臨床的に重要な異常はなかった。

2.7.6.22.7 結論

ASP015K 150 mg 及び 450 mg 単回投与時の QTcF に対する影響を評価するため，健康成人を対象とした二重盲検無作為化 4×4 クロスオーバー単回投与試験を実施した。その結果，ASP015K

投与による QTcF の延長はみられなかった。QTcF のベースラインからの平均変化量の ASP015K とプラセボとの差の最大値は ASP015K 150 mg で-12.0 msec（投与後 2 時間），ASP015K 450 mg で -14.7 msec（投与後 4 時間）であり，ASP015K 150 mg 及び 450 mg の単回投与により QTcF の短縮がみられた。また，ASP015K 150 mg 及び 450 mg 単回投与時の安全性に大きな問題は認められなかった。

2.7.6.23 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］：添付資料番号 5.3.5.1-1

2.7.6.23.1 試験方法

試験の標題：ASP015K 後期第 II 相試験 －中等度及び重度の関節リウマチ患者を対象としたプラセボ対照二重盲検用量設定試験－

治験実施施設：43 施設（日本）

公表文献：Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M, Ishikura H, Saeki S, Kaneko Y. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. Ann Rheum Dis. 2016;75:1057-64.

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2012 年 3 月 1 日

試験終了日（最終の評価日）：2013 年 7 月 20 日

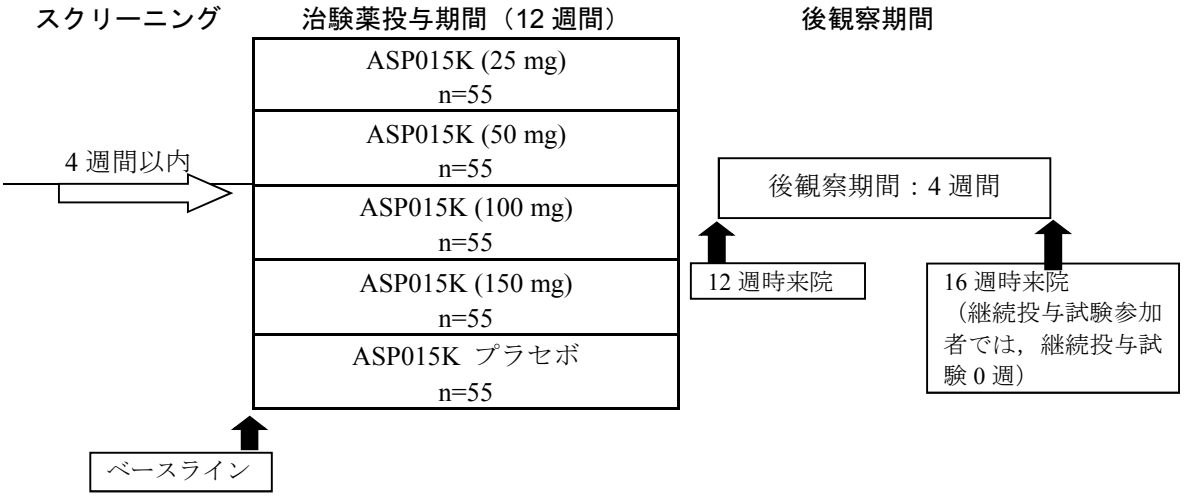
開発のフェーズ：後期第 2 相

目的

中等度及び重度の関節リウマチ患者を対象に，ASP015K（25 mg，50 mg，100 mg，150 mg）又はプラセボを，1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性及び安全性について，用量反応性を検討する。

試験方法

ASP015K 単剤投与時の有効性，安全性を検討するために，中等度及び重度のリウマチ外来患者（前治療の有無及び反応性を問わない）を対象として，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，用量設定，後期第 2 相試験として実施した。4 週間以内のスクリーニング期間の後，ASP015K 25 mg 投与群，50 mg 投与群，100 mg 投与群，150 mg 投与群あるいはプラセボ投与群のいずれかに均等に患者を割り付け，治験薬投与期間として 12 週間，1 日 1 回朝食後に経口投与した。また，治験薬投与終了後 4 週の時点で後観察を実施した。継続投与試験［CL-RAJ2］に参加する患者では，後観察終了後に継続投与試験の治験薬投与を開始した。



被験者数（計画時）

治験薬投与例数として 1 群あたり 55 例（合計 275 例）

被験者数設定の根拠

ASP015K と同種の JAK 阻害薬であるトファシチニブの，1 剤以上の DMARDs に無効な関節リウマチ患者に対する単剤の第 2 相試験の中間解析では，12 週時における ACR20%改善率は，プラセボ群及びトファシチニブ（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%及び 75.4%であった。また，トファシチニブの 1 剤以上の DMARDs に無効な関節リウマチ患者に対する単剤の第 3 相試験では，3 カ月時点における ACR20%改善率は，プラセボ群，トファシチニブ 5 mg 群及び 10 mg 群でそれぞれ 26.7%，59.8%及び 65.7%であった。一方で，他の関節リウマチの適応のある薬剤について，1 剤以上の DMARDs に無効な関節リウマチ患者を対象とした国内の主な単剤の第 2 相試験では最終評価時点におけるプラセボの ACR20%改善率は，6.3%から 19.0%の範囲であった。以上のことを考慮し，プラセボの 12 週時における ACR20%改善率を 25%と仮定し，ASP015K の最高用量である 150 mg の 12 週時における ACR20%改善率は，トファシチニブ 5 mg と少なくとも同等である 60%と仮定した。

上記の仮定の下で，12 週時における ACR20%改善率について，Fisher’s exact 検定を用いて検出力 80%を確保するのに必要な患者数は，有意水準両側 0.0125 として，1 群あたり 49 例と算出された。なお，有意水準については，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）とした。脱落率 10%を考慮して，目標患者数は 1 群あたり 55 例とした。

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準

- 同意取得時の年齢が 20 歳以上 75 歳以下の男女の患者
- スクリーニングの 6 ヵ月以上前に，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

- スクリーニング時に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，いる場合には，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）
- スクリーニング時の疾患活動性が以下の全ての基準を満たす患者：
  - 調査対象 68 関節中，6 関節以上に疼痛（圧痛）を有する
  - 調査対象 66 関節中，6 関節以上に腫脹を有する
  - CRP が 0.5 mg/dL を超える，又は ESR が 28 mm/h 以上である
- スクリーニング時に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

除外基準

- 治験薬投与開始前，以下の期間において biologic DMARD（RA 治療を目的とした生物学的製剤）の投与を受けた患者
  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）
- 治験薬投与開始前 28 日以内に，以下の non-biologic DMARD，RA 治療目的に使用されるその他の薬剤の投与を受けた患者
  メトトレキサート，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，

治験薬

被験薬：ASP015K[redacted] 5 mg，10 mg，30 mg
対照薬：ASP015K プラセボ[redacted]

治験薬の用法・用量

1 日 1 回朝食後に経口投与した。また，初回の投与は，ベースライン来院日の当日，実施すべき全ての評価及び検査が終了後，各施設において行った。

試験期間

スクリーニング期間：4 週間以内，**治験薬投与期間**：12 週間，**後観察期間**：4 週間

評価項目

1. 有効性

主要評価項目

- 12 週時における ACR20%改善率

副次評価項目

- 12 週時における ACR50%改善率
- 12 週時における ACR70%改善率
- DAS28-CRP スコアのベースラインから 12 週時までの変化量
- ACR20%改善率，ACR50%改善率，ACR70%改善率のベースラインから 1，2，4，8 週時までの推移
- DAS28-CRP スコアのベースラインから 1，2，4，8 週時までの推移
- 疼痛（圧痛）関節数（68 関節数）のベースラインから 12 週時までの変化量
- 腫脹関節数（66 関節数）のベースラインから 12 週時までの変化量
- DAS28-ESR のベースラインから 12 週時までの変化量
- DAS28-CRP 寛解を達成した患者の割合
- CRP 及び ESR のベースラインから 12 週時までの変化量
- 12 週時において EULAR 改善基準判定が Good response に達した患者の割合
- 12 週時において EULAR 改善基準判定が Good response あるいは Moderate response に達した患者の割合
- 12 週時において EULAR 改善基準判定が Moderate response に達した患者の割合
- 12 週時において ACR/EULAR 寛解を達成した患者の割合
  なお，以下の 4 つの定義を全て満たした場合に ACR/EULAR 寛解とする：疼痛（圧痛）関節数 ≤1，腫脹関節数 ≤1，CRP≤1 mg/dL，患者による疾患活動性の全般的評価（SGA）≤1 cm（0～100 mm の VAS アナログスケール）
- ACR/EULAR 寛解を達成した患者割合のベースラインから 12 週までの推移
- 12 週時において Simplified Disease Activity Index（SDAI）スコア ≤3.3（SDAI 寛解）を達成した患者の割合
- SDAI スコアのベースラインから 12 週時までの変化量
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインから 12 週時までの変化量
- Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）– Fatigue スコアのベースラインから 12 週時までの変化
- Health Assessment Questionnaire – Disability Index（HAQ-DI）のベースラインから 12 週時までの変化量
- 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインから 12 週時までの変化量
- 患者による疼痛評価（VAS）のベースラインから 12 週時までの変化量

- Short form health survey - 36 questions（SF-36）v2 スコアのベースラインから 12 週時までの変化
- 効果不十分のため治験薬投与を中止した患者の割合

2. 薬物動態

各来院時における血漿中 ASP015K 及びその代謝物濃度

3. 薬力学

IL-6，matrix metalloproteinase 3（MMP-3），リンパ球サブセット検査（CD3，CD4，CD8，CD19 及び CD56/16）

4. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（体温，脈拍数，坐位血圧），12 誘導心電図

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定は Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 日本語訳 JCOG 版［CTCAE v4.0 - 2011 年 12 月 17 日］に準じて行った。この基準に規定されていない項目については以下の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「多分（おそらく）関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
多分（おそらく）関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快をしめす場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- Full analysis set（FAS）：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を FAS とした。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）：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。
  - 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
  - 投与期間が 8 週間（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，登録後に重大な治験実施計画書違反がない
- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与が 1 回以上行われている患者の集団を SAF とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬を 1 回以上服薬し，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されている患者の集団を PKAS とした。
- 薬力学解析対象集団（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ている患者の集団を PDAS とした。

2. 患者背景及びその他の基準値

患者背景及びその他のベースラインの値について投与群ごとに要約した。

3. 有効性

有効性の解析は FAS と PPS について行い，検定結果の解釈は FAS に基づいて行った。PPS に基づく解析は，FAS に基づく検定結果の頑健性を評価する目的で行った。

<u>主要評価項目の解析</u>

主要な解析：主要評価項目である 12 週時（投与終了時：12 週時又は中止時）における ACR20%改善率について，Fisher’s exact 検定を用いて各 ASP015K 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，12 週の評価を完了しなかった患者は，LOCF により欠測値の補完を行った。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患者は投与終了時（12 週時又は中止時）を非改善例として解析に含めた。

副次的な解析：主要な解析と同様の解析を PPS について行った。欠測値の補完に関する感度分析を行った。また，実薬群の用量について，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 FAS について解析を行った。

<u>副次評価項目の解析</u>

ACR50%改善率及び ACR70%改善率のような 2 値変数については，主要な解析と同様に Fisher’s exact 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 12 週時までの変化量のような連続型変数については，投与群を固定効果，ベースライン値を共変量とした共分散分析

（ANCOVA）を用いてプラセボ群と ASP015K 各群と対比較を行った。副次評価項目については多重性の調整は行わなかった。なお，治験薬の初回投与後に評価可能な ACR50%改善率及び ACR70%改善率のデータが存在しない患者は，投与終了時（12 週時又は中止時）を非改善例として解析に含めた。

4. 薬物動態

血漿中 ASP015K 及びその代謝物（M1，M2 及び M4）のトラフ濃度の要約統計量を算出した。

5. 薬力学

薬力学の各評価項目について要約統計量を算出した。

6. 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図について集計を行った。

2.7.6.23.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

281 例の患者が無作為化され，治験薬の投与を受けた。各群の患者数は，プラセボ群 56 例，ASP015K 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。232 例（82.6%）が試験を完了し，49 例（17.4%）が試験を中止した。主な中止理由は，効果不十分（9.3%），有害事象（3.6%）及び同意の撤回（2.8%）であった。有害事象による試験中止は，プラセボ群で 2 例（3.6%），ASP015K 25 mg 群で 1 例（1.8%），50 mg 群で 2 例（3.5%），100 mg 群で 3 例（5.5%）及び 150 mg 群で 2 例（3.4%）にみられた（表 2.7.6.23- 1）。

無作為化後に治験薬の投与を受けた 281 例全例を SAF，FAS 及び PDAS とした。また，257 例（91.5%）を PPS，275 例（97.9%）を PKAS とした。

表 2.7.6.23- 1　患者の内訳

	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)	合計 (N=281)
試験中止							
No	41 (73.2%)	44 (80.0%)	49 (86.0%)	45 (81.8%)	53 (91.4%)	191 (84.9%)	232 (82.6%)
Yes	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%)

例数（割合）

† 治験薬の投与開始から後観察期の終了までの期間を試験期間とした。

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

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

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。各群の年齢の平均値は 51.6～54.2 歳で，体重の平均値は 55.13～58.85 kg，BMI の平均値は 22.10～23.47 kg/m^2 であった。人口統計学的特性は，投与群間で類似していた（表 2.7.6.23- 2）。

ベースライン時の疾患活動性に，投与群間で不均衡はみられなかった。各群の CRP の平均値は 2.14～2.59 mg/dL，ESR の平均値は 47.11～49.43 mm/h であった。

表 2.7.6.23- 2　人口統計学的特性（FAS）

	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)	合計 (N=281)	P 値
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%)	
年齢層，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%)	
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	
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	
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，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%)	

	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)	合計 (N=281)	P 値
前治療，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%)	
併用治療，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%)	

BMI は，スクリーニング時の体重及び身長を用いて算出した（BMI = 体重／身長 ^{2}）。

ベースラインは，治験薬を投与する直前の測定値とした。

† カイ二乗検定（連続性補正）

‡ 一元配置 ANOVA

§ 初回投与時に治癒していない疾患

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.1.2

2.7.6.23.3 治験薬の曝露

各群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，ASP015K 群 84.0 日であった（表 2.7.6.23- 3）。服薬遵守率は，全ての投与群で 99%を超えた。

表 2.7.6.23- 3　治験薬の曝露（SAF）

	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)	合計 (N=281)
投与期間（日）							
N	56	55	57	55	58	225	281
平均値	69.0	74.8	75.2	71.7	78.1	75.0	73.8
SD	26.5	20.3	21.8	24.8	17.7	21.2	22.5
最小値	7	8	7	6	7	6	6
中央値	83.5	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
最大値	91	91	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%)	6 (2.7%)	7 (2.5%)
9～15 日	4 (7.1%)	0	1 (1.8%)	3 (5.5%)	1 (1.7%)	5 (2.2%)	9 (3.2%)
16～29 日	6 (10.7%)	4 (7.3%)	3 (5.3%)	3 (5.5%)	1 (1.7%)	11 (4.9%)	17 (6.0%)
30～57 日	2 (3.6%)	5 (9.1%)	2 (3.5%)	2 (3.6%)	2 (3.4%)	11 (4.9%)	13 (4.6%)
58～85 日	37 (66.1%)	39 (70.9%)	43 (75.4%)	44 (80.0%)	47 (81.0%)	173 (76.9%)	210 (74.7%)
> 85 日	6 (10.7%)	6 (10.9%)	6 (10.5%)	1 (1.8%)	6 (10.3%)	19 (8.4%)	25 (8.9%)

治験薬の投与期間は，最終投与日 − 初回投与日+ 1 として算出した。

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

2.7.6.23.4 有効性

1. 主要評価項目：ACR20%改善率

12 週／中止時における ACR20%改善率（LOCF）は, プラセボ群 10.7%, ASP015K 25 mg 群 23.6%, 50 mg 群 31.6%，100 mg 群 54.5%及び 150 mg 群 65.5%であった。プラセボ群との差は，25 mg 群 12.9%，50 mg 群 20.9%，100 mg 群 43.8%及び 150 mg 群 54.8%であり，50 mg 群（P=0.021），100 mg 群（P<0.001）及び 150 mg 群（P<0.001）では統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.23- 4）。

ロジスティック回帰モデルを用いた解析では，12 週／中止時における ACR20%改善率に用量反応性が認められた（P<0.001）。感度分析においても，主要な解析と同様の結果が得られた。

ACR20%改善率は投与期間に伴って増加し，ASP015K 群ではプラセボ群よりもおおむね高かった。ASP015K 100 mg 群及び 150 mg 群では，2 週から 12 週にわたって，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善がみられた（表 2.7.6.23- 4 及び表 2.7.6.23- 5）。

表 2.7.6.23- 4　12 週／中止時における ACR20%改善率（LOCF）（FAS）

投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボとの効果の差		
			差 (%)†	95% CI (%)‡	P 値‡
プラセボ	56	6 (10.7%)			
ASP015K 25 mg	55	13 (23.6%)	12.9	(-2.7, 28.6)	0.082
ASP015K 50 mg	57	18 (31.6%)	20.9	(4.6, 37.2)	0.021*
ASP015K 100 mg	55	30 (54.5%)	43.8	(26.6, 61.1)	<0.001***
ASP015K 150 mg	58	38 (65.5%)	54.8	(38.4, 71.2)	<0.001***
用量反応性 P 値§ <0.001***					

† レスポンダー割合の差：ASP015K 各群 − プラセボ群

‡ Fisher's exact 検定を用いて各 ASP015K 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。補正 P 値を提示した。CI は二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。

§ ロジスティック回帰モデルを用いた。

* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.1.1

表 2.7.6.23- 5　ACR20%改善率の推移（Observed Data）（FAS）

来院日	投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボとの効果の差		
				差 (%)†	95% CI (%)‡	P 値‡
1 週	プラセボ	56	3 (5.4%)			
	ASP015K 25 mg	55	1 (1.8%)	-3.5	(-12.2, 5.1)	0.618
	ASP015K 50 mg	57	7 (12.3%)	6.9	(-5.2, 19.1)	0.321
	ASP015K 100 mg	54	7 (13.0%)	7.6	(-4.9, 20.2)	0.199
	ASP015K 150 mg	58	7 (12.1%)	6.7	(-5.3, 18.7)	0.322
2 週	プラセボ	54	1 (1.9%)			
	ASP015K 25 mg	54	7 (13.0%)	11.1	(-0.4, 22.6)	0.060
	ASP015K 50 mg	55	9 (16.4%)	14.5	(2.3, 26.8)	0.016*
	ASP015K 100 mg	53	14 (26.4%)	24.6	(10.3, 38.8)	<0.001***
	ASP015K 150 mg	57	15 (26.3%)	24.5	(10.7, 38.3)	<0.001***
4 週	プラセボ	51	6 (11.8%)			
	ASP015K 25 mg	53	8 (15.1%)	3.3	(-11.7, 18.3)	0.776
	ASP015K 50 mg	53	5 (9.4%)	-2.3	(-16.1, 11.4)	0.758
	ASP015K 100 mg	49	22 (44.9%)	33.1	(14.6, 51.6)	<0.001***
	ASP015K 150 mg	56	25 (44.6%)	32.9	(15.3, 50.5)	<0.001***
8 週	プラセボ	43	9 (20.9%)			
	ASP015K 25 mg	47	14 (29.8%)	8.9	(-11.2, 28.9)	0.469
	ASP015K 50 mg	50	13 (26.0%)	5.1	(-14.3, 24.4)	0.630
	ASP015K 100 mg	46	25 (54.3%)	33.4	(12.3, 54.5)	0.002**
	ASP015K 150 mg	53	27 (50.9%)	30.0	(9.8, 50.3)	0.003**
後観察	プラセボ	52	14 (26.9%)			
	ASP015K 25 mg	55	9 (16.4%)	-10.6	(-28.0, 6.8)	0.240
	ASP015K 50 mg	56	19 (33.9%)	7.0	(-12.1, 26.2)	0.531
	ASP015K 100 mg	53	25 (47.2%)	20.2	(0.3, 40.2)	0.043*
	ASP015K 150 mg	58	21 (36.2%)	9.3	(-9.8, 28.4)	0.314

† レスポンダー割合の差：ASP015K 各群 − プラセボ群

‡Fisher's exact 検定を用いた。多重性は調整しなかった。CI は二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。

* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.3.1.1

2. 主要な副次評価項目

ACR50%改善率

12 週／中止時における ACR50%改善率（LOCF）は，プラセボ群 5.4%，ASP015K 25 mg 群 7.3%，50 mg 群 8.8%，100 mg 群 30.9%及び 150 mg 群 29.3%であった。プラセボ群との差は，25 mg 群 1.9%，50 mg 群 3.4%，100 mg 群 25.6%及び 150 mg 群 24.0%であり，100 mg 群（P<0.001）及び 150 mg 群（P=0.001）では統計学的に有意な差がみられた。ACR50%改善率は，投与期間に伴って増加し，ASP015K 100 mg 群及び 150 mg 群では，その他の群（プラセボ群，ASP015K 25 mg 及び 50 mg 群）よりも高かった（表 2.7.6.23- 6）。

表 2.7.6.23- 6　ACR50%改善率の推移（LOCF）（FAS）

来院日	投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボとの効果の差		
				差 (%)†	95% CI (%)‡	P 値‡
1 週	プラセボ	56	1 (1.8%)			
	ASP015K 25 mg	55	0 (0.0%)	-1.8	(-7.1, 3.5)	1.000
	ASP015K 50 mg	57	1 (1.8%)	-0.0	(-6.7, 6.6)	1.000
	ASP015K 100 mg	54	0 (0.0%)	-1.8	(-7.1, 3.5)	1.000
	ASP015K 150 mg	58	0 (0.0%)	-1.8	(-7.0, 3.4)	0.491
2 週	プラセボ	54	0 (0.0%)			
	ASP015K 25 mg	54	1 (1.9%)	1.9	(-3.6, 7.3)	1.000
	ASP015K 50 mg	55	1 (1.8%)	1.8	(-3.5, 7.2)	1.000
	ASP015K 100 mg	53	3 (5.7%)	5.7	(-2.4, 13.8)	0.118
	ASP015K 150 mg	57	2 (3.5%)	3.5	(-3.1, 10.1)	0.496
4 週	プラセボ	51	1 (2.0%)			
	ASP015K 25 mg	53	1 (1.9%)	-0.1	(-7.3, 7.1)	1.000
	ASP015K 50 mg	53	2 (3.8%)	1.8	(-6.5, 10.1)	1.000
	ASP015K 100 mg	49	5 (10.2%)	8.2	(-3.0, 19.5)	0.108
	ASP015K 150 mg	56	6 (10.7%)	8.8	(-2.1, 19.6)	0.116
8 週	プラセボ	43	3 (7.0%)			
	ASP015K 25 mg	47	2 (4.3%)	-2.7	(-14.5, 9.1)	0.667
	ASP015K 50 mg	50	3 (6.0%)	-1.0	(-13.2, 11.3)	1.000
	ASP015K 100 mg	46	11 (23.9%)	16.9	(0.2, 33.7)	0.041*
	ASP015K 150 mg	53	11 (20.8%)	13.8	(-1.6, 29.2)	0.081
12 週	プラセボ	42	3 (7.1%)			
	ASP015K 25 mg	44	4 (9.1%)	1.9	(-11.9, 15.8)	1.000
	ASP015K 50 mg	49	5 (10.2%)	3.1	(-10.7, 16.8)	0.721
	ASP015K 100 mg	45	17 (37.8%)	30.6	(12.2, 49.1)	<0.001***
	ASP015K 150 mg	53	16 (30.2%)	23.0	(6.3, 39.8)	0.009**
12 週／中止時	プラセボ	56	3 (5.4%)			
	ASP015K 25 mg	55	4 (7.3%)	1.9	(-8.9, 12.8)	0.716
	ASP015K 50 mg	57	5 (8.8%)	3.4	(-7.8, 14.6)	0.716
	ASP015K 100 mg	55	17 (30.9%)	25.6	(10.2, 40.9)	<0.001***
	ASP015K 150 mg	58	17 (29.3%)	24.0	(9.1, 38.8)	0.001**
後観察	プラセボ	52	3 (5.8%)			
	ASP015K 25 mg	55	3 (5.5%)	-0.3	(-10.9, 10.3)	1.000
	ASP015K 50 mg	56	4 (7.1%)	1.4	(-9.7, 12.5)	1.000
	ASP015K 100 mg	53	10 (18.9%)	13.1	(-1.1, 27.3)	0.072
	ASP015K 150 mg	58	11 (19.0%)	13.2	(-0.5, 26.9)	0.047*

† レスポンダー割合の差：ASP015K 各群 − プラセボ群

‡Fisher's exact 検定を用いた。多重性は調整しなかった。CI は二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。

* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.1.1

ACR70%改善率

12 週／中止時における ACR70%改善率（LOCF）は，プラセボ群 1.8%，ASP015K 25 mg 群 0%，50 mg 群 1.8%, 100 mg 群 16.4%及び 150 mg 群 12.1%であった。プラセボ群との差は, 25 mg 群−1.8%，50 mg 群 0%，100 mg 群 14.6%及び 150 mg 群 10.3%であり，100 mg 群（P=0.008）で統計学的に有

意な差がみられた。ACR70%改善率は，投与期間に伴って増加し，ASP015K 100 mg 群及び 150 mg 群では，その他の群（プラセボ群，ASP015K 25 mg 及び 50 mg 群）よりも高かった（表 2.7.6.23- 7）。

表 2.7.6.23- 7　ACR70%改善率の推移（LOCF）（FAS）

来院日	投与群	N	レスポンダー n (%)	プラセボとの効果の差		
				差 (%)†	95% CI (%)‡	P 値‡
1 週	プラセボ	56	0 (0.0%)			
	ASP015K 25 mg	55	0 (0.0%)	0.0	-	-
	ASP015K 50 mg	57	0 (0.0%)	0.0	-	-
	ASP015K 100 mg	54	0 (0.0%)	0.0	-	-
	ASP015K 150 mg	58	0 (0.0%)	0.0	-	-
2 週	プラセボ	54	0 (0.0%)			
	ASP015K 25 mg	54	0 (0.0%)	0.0	-	-
	ASP015K 50 mg	55	0 (0.0%)	0.0	-	-
	ASP015K 100 mg	53	0 (0.0%)	0.0	-	-
	ASP015K 150 mg	57	0 (0.0%)	0.0	-	-
4 週	プラセボ	51	0 (0.0%)			
	ASP015K 25 mg	53	0 (0.0%)	0.0	-	-
	ASP015K 50 mg	53	1 (1.9%)	1.9	(-3.7, 7.5)	1.000
	ASP015K 100 mg	49	3 (6.1%)	6.1	(-2.6, 14.8)	0.114
	ASP015K 150 mg	56	1 (1.8%)	1.8	(-3.6, 7.1)	1.000
8 週	プラセボ	43	0 (0.0%)			
	ASP015K 25 mg	47	0 (0.0%)	0.0	-	-
	ASP015K 50 mg	50	2 (4.0%)	4.0	(-3.6, 11.6)	0.497
	ASP015K 100 mg	46	5 (10.9%)	10.9	(-0.4, 22.1)	0.056
	ASP015K 150 mg	53	4 (7.5%)	7.5	(-1.7, 16.8)	0.125
12 週	プラセボ	42	1 (2.4%)			
	ASP015K 25 mg	44	0 (0.0%)	-2.4	(-9.3, 4.6)	0.488
	ASP015K 50 mg	49	1 (2.0%)	-0.3	(-8.6, 7.9)	1.000
	ASP015K 100 mg	45	9 (20.0%)	17.6	(2.8, 32.5)	0.015*
	ASP015K 150 mg	53	7 (13.2%)	10.8	(-1.5, 23.2)	0.073
12 週／中止時	プラセボ	56	1 (1.8%)			
	ASP015K 25 mg	55	0 (0.0%)	-1.8	(-7.1, 3.5)	1.000
	ASP015K 50 mg	57	1 (1.8%)	-0.0	(-6.7, 6.6)	1.000
	ASP015K 100 mg	55	9 (16.4%)	14.6	(2.4, 26.8)	0.008**
	ASP015K 150 mg	58	7 (12.1%)	10.3	(-0.5, 21.1)	0.061
後観察	プラセボ	52	0 (0.0%)			
	ASP015K 25 mg	55	0 (0.0%)	0.0	-	-
	ASP015K 50 mg	56	2 (3.6%)	3.6	(-3.1, 10.3)	0.496
	ASP015K 100 mg	53	5 (9.4%)	9.4	(-0.3, 19.2)	0.057
	ASP015K 150 mg	58	5 (8.6%)	8.6	(-0.4, 17.7)	0.059

† レスポンダー割合の差：ASP015K 各群 − プラセボ群

‡Fisher's exact 検定を用いた。多重性は調整しなかった。CI は二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。

* P<0.05; ** P<0.01; *** P<0.001

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.2.1

DAS28-CRP スコア

12 週／中止時における DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF）は，プラセボ群−0.09，ASP015K 25 mg 群−0.40，50 mg 群−0.94，100 mg 群−1.49 及び 150 mg 群−1.82 であっ

た。プラセボ群との差の最小二乗平均値は，25 mg 群−0.29，50 mg 群−0.83，100 mg 群−1.37 及び 150 mg 群−1.69 であり，50 mg 群（P<0.001），100 mg 群（P<0.001）及び 150 mg 群（P<0.001）では統計学的に有意な差がみられた。DAS28-CRP スコアは，投与期間に伴って減少し，ASP015K 群ではプラセボ群よりもおおむね低かった。ASP015K 100 mg 群及び 150 mg 群では，2 週から 12 週にわたって，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善がみられた。

12 週／中止時における DAS28-CRP 寛解率（DAS28-CRP スコア< 2.6 を達成した患者の割合）（LOCF）は，プラセボ群 5.4%，ASP015K 25 mg 群 0%，50 mg 群 7.0%，100 mg 群 27.3%及び 150 mg 群 20.7%であった。プラセボ群との差は，25 mg 群−5.4%，50 mg 群 1.7%，100 mg 群 21.9%及び 150 mg 群 15.3%であり，100 mg 群（P=0.002）及び 150 mg 群（P=0.024）では統計学的に有意な差がみられた。

DAS28-ESR スコア

12 週／中止時における DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量（LOCF）は，プラセボ群−0.10，ASP015K 25 mg 群−0.38，50 mg 群−1.01，100 mg 群−1.56 及び 150 mg 群−1.87 であった。プラセボ群との差の最小二乗平均値は，25 mg 群−0.28，50 mg 群−0.91，100 mg 群−1.46 及び 150 mg 群−1.77 であり，50 mg 群（P<0.001），100 mg 群（P<0.001）及び 150 mg 群（P<0.001）では統計学的に有意な差がみられた。DAS28-ESR スコアは，投与期間に伴って減少し，ASP015K 群ではプラセボ群よりもおおむね低かった。ASP015K 100 mg 群及び 150 mg 群では，2 週から 12 週にわたって，プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善がみられた。

12 週／中止時における DAS28-ESR 寛解率（DAS28-ESR スコア ＜2.6 を達成した患者の割合）（LOCF）は，プラセボ群 3.6%，ASP015K 25 mg 群 1.8%，50 mg 群 3.5%，100 mg 群 11.1%及び 150 mg 群 13.8%であった。プラセボ群との差は，25 mg 群−1.8%，50 mg 群−0.1%，100 mg 群 7.5%及び 150 mg 群 10.2%であった。

2.7.6.23.5 薬物動態

各来院時における血漿中 ASP015K トラフ濃度を表 2.7.6.23- 8 に示した。各来院時，数例の患者で比較的高い血漿中トラフ濃度がみられた。血漿中 ASP015K トラフ濃度の中央値は，ASP015K 25 mg 群 0.3792 ng/mL, 50 mg 群 0.8743 ng/mL, 100 mg 群 1.7133 ng/mL 及び 150 mg 群 3.2255 ng/mL であった。

血漿中 ASP015K トラフ濃度（中央値）は，用量依存的な増加を示した。また，ASP015K の代謝物（M1，M2 及び M4）のトラフ濃度（中央値）にも，用量依存的な増加がみられた。探索的に，薬物動態（血漿中 ASP015K トラフ濃度）と有効性（ACR20-CRP）の関連性を解析したところ，ACR20-CRP 改善率は，血漿中 ASP015K トラフ濃度の増加に伴って改善した（図 2.7.6.23- 1）。

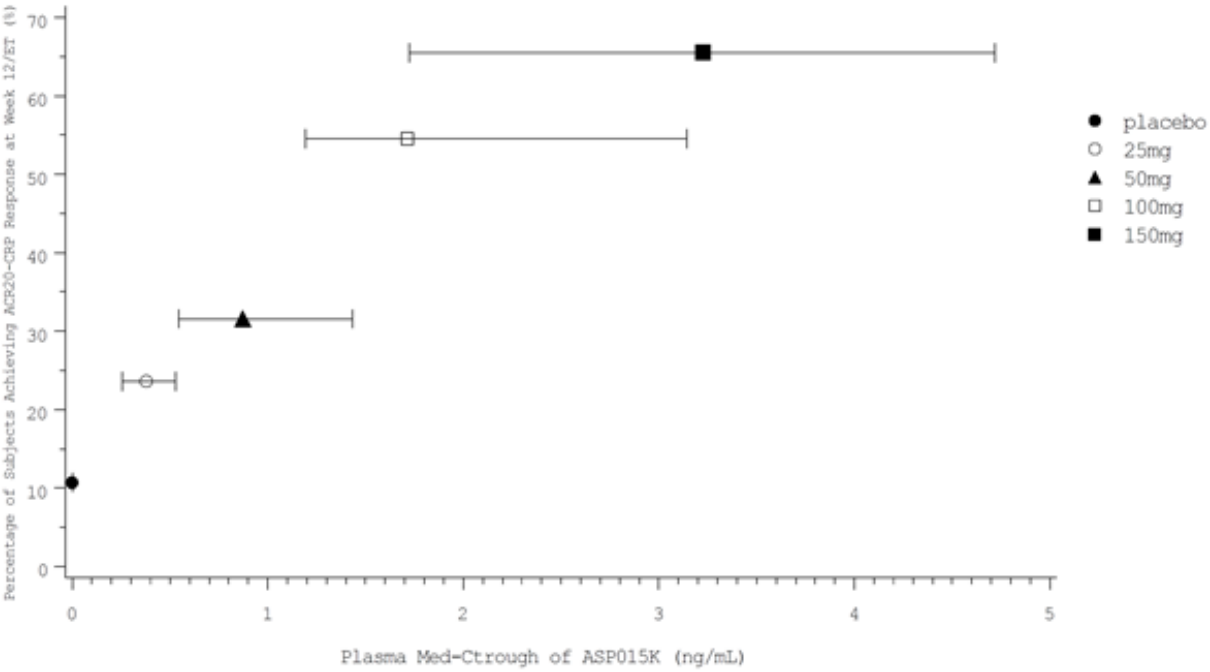
表 2.7.6.23- 8　血漿中 ASP015K トラフ濃度（PKAS）

投与群		1 週	2 週	4 週	8 週	12 週
ASP015K 25 mg	N	52	49	50	43	41
	平均値	0.410	0.429	0.503	0.550	0.530
	SD	0.567	0.667	0.669	0.720	0.582
	%CV	138.1	155.7	132.9	130.8	109.8
	最小値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	中央値	0.339	0.321	0.400	0.424	0.448
	最大値	3.62	4.42	4.32	3.93	2.68
ASP015K 50 mg	N	53	50	49	45	44
	平均値	1.049	0.978	1.063	1.342	1.365
	SD	0.907	0.712	0.789	1.232	1.500
	%CV	86.4	72.8	74.2	91.8	109.9
	最小値	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	中央値	0.828	0.877	0.854	0.974	0.881
	最大値	4.21	3.80	3.54	6.63	9.24
ASP015K 100 mg	N	53	48	45	41	41
	平均値	2.052	7.591	2.265	8.946	2.952
	SD	1.874	36.161	1.946	29.912	2.485
	%CV	91.4	476.3	85.9	334.3	84.2
	最小値	0.00	0.57	0.00	0.00	0.27
	中央値	1.444	1.568	1.943	1.822	2.139
	最大値	10.43	252.60	8.50	166.80	11.39
ASP015K 150 mg	N	55	53	55	53	52
	平均値	11.083	17.570	15.429	11.740	6.376
	SD	60.369	103.059	83.539	52.137	13.960
	%CV	544.7	586.6	541.5	444.1	218.9
	最小値	0.46	0.00	0.26	0.47	0.45
	中央値	2.330	2.146	3.051	3.278	3.017
	最大値	450.30	753.30	622.70	382.30	96.85

定量下限を下回った場合は，薬物濃度を 0 として取り扱った。

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.4.1.1

図 2.7.6.23- 1　血漿中 ASP015K トラフ濃度（中央値及び四分位範囲）及び ACR20%改善率のプロット（PKAS 及び FAS）



ET: early termination.
血漿中 ASP015K トラフ濃度（中央値及び四分位範囲）と 12 週／中止時における ACR20%改善率を示した。.
Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Figure 12.4.10.2

2.7.6.23.6 薬力学

12 週／中止時における IL-6 のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群 19.620 pg/mL，ASP015K 25 mg 群 20.215 pg/mL，50 mg 群−3.926 pg/mL，100 mg 群−9.708 pg/mL 及び 150 mg 群 12.574 pg/mL であった。

試験期間中，MMP-3 の用量依存的な減少が認められた。12 週／中止時における MMP-3 のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群 144.793 ng/mL，ASP015K 25 mg 群 47.336 ng/mL，50 mg 群 13.793 ng/mL，100 mg 群−44.336 ng/mL 及び 150 mg 群−75.405 ng/mL であった。

試験期間中，CD16/56 の用量依存的な減少及び CD19 の用量依存的な増加が認められた。12 週／中止時における CD16/56／リンパ球（%）のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群−1.465%，ASP015K 25 mg 群−2.463%，50 mg 群−4.056%，100 mg 群−4.451%及び 150 mg 群−6.650%であった。12 週／中止時における CD19／リンパ球（%）のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群 0.209%，ASP015K 25 mg 群 2.641%，50 mg 群 4.088%，100 mg 群 5.382%及び 150 mg 群 7.466%であった。後観察時には，CD16/56 及び CD19 の値は，ほぼベースラインレベルまで回復した。

2.7.6.23.7 安全性

1. 有害事象の概要

有害事象は，プラセボ群で 36 例（64.3%），ASP015K 25 mg 群で 39 例（70.9%），50 mg 群で 37 例（64.9%），100 mg 群で 29 例（52.7%），150 mg 群で 39 例（67.2%）にみられた。副作用の発現割合はプラセボ群と比較して ASP015K 群で高く，プラセボ群で 16 例（28.6%），ASP015K 25 mg 群で 21 例(38.2%)，50 mg 群で 25 例(43.9%)，100 mg 群で 16 例(29.1%)，150 mg 群で 32 例(55.2%)にみられた（表 2.7.6.23- 9）。有害事象の多くは，Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。

表 2.7.6.23- 9　有害事象の発現状況（SAF）

	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)
有害事象	36 (64.3)	39 (70.9)	37 (64.9)	29 (52.7)	39 (67.2)	144 (64.0)
副作用 [a]	16 (28.6)	21 (38.2)	25 (43.9)	16 (29.1)	32 (55.2)	94 (41.8)
Grade 3 以上の有害事象	3 (5.4)	4 (7.3)	3 (5.3)	6 (10.9)	2 (3.4)	15 (6.7)
死亡	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
重篤な有害事象	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.5)	0	6 (2.7)
重篤な副作用 [a]	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	2 (0.9)
試験中止に至った有害事象	10 (17.9)	7 (12.7)	5 (8.8)	6 (10.9)	4 (6.9)	22 (9.8)
試験中止に至った副作用 [a]	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.5)	2 (3.6)	3 (5.2)	8 (3.6)

発現例数（割合%）
a：治験担当医師により治験薬との関連性が「多分（おそらく）関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を副作用とした。
Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

いずれかの群で 5%以上の患者に発現した有害事象は，関節リウマチ，鼻咽頭炎，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，下痢，便秘，血中トリグリセリド増加，膀胱炎，口内炎，消化不良及び脂質増加であった（表 2.7.6.23- 10）。

ASP015K 合計群で，プラセボ群よりも 3%以上発現割合が高かった副作用は，鼻咽頭炎（ASP015K 合計群 9.8%，プラセボ群 1.8%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（ASP015K 合計群 4.4%，プラセボ群 0%）であった。鼻咽頭炎の発現割合に，明らかな用量依存性はみられなかった。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は，プラセボ群 0%，ASP015K 25 mg 群 3.6%，50 mg 群 0%，100 mg 群 1.8%，150 mg 群 12.1%であった（表 2.7.6.23- 11）。治験薬との関連性が否定されなかった全ての鼻咽頭炎及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の多くは，Grade 1 又は Grade 2 であった。

表 2.7.6.23- 10　有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)
全体	36 (64.3)	39 (70.9)	37 (64.9)	29 (52.7)	39 (67.2)	144 (64.0)
感染症および寄生虫症	12 (21.4)	18 (32.7)	14 (24.6)	7 (12.7)	17 (29.3)	56 (24.9)
鼻咽頭炎	3 (5.4)	11 (20.0)	9 (15.8)	1 (1.8)	9 (15.5)	30 (13.3)
上気道感染	0	2 (3.6)	0	2 (3.6)	2 (3.4)	6 (2.7)
膀胱炎	3 (5.4)	1 (1.8)	2 (3.5)	0	2 (3.4)	5 (2.2)
帯状疱疹	0	2 (3.6)	0	2 (3.6)	0	4 (1.8)
咽頭炎	2 (3.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	0	1 (1.7)	4 (1.8)
気管支炎	2 (3.6)	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (0.9)
胃腸炎	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (0.9)
扁桃炎	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (0.9)
子宮頚管炎	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
細菌性結膜炎	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
胃腸感染	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
歯肉感染	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
爪囲炎	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
化膿	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
白癬感染	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
外陰部膣カンジダ症	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
単純ヘルペス	1 (1.8)	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1 (1.8)	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (5.4)	8 (14.5)	11 (19.3)	6 (10.9)	10 (17.2)	35 (15.6)
下痢	1 (1.8)	4 (7.3)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	8 (3.6)
便秘	0	1 (1.8)	1 (1.8)	3 (5.5)	0	5 (2.2)
悪心	0	2 (3.6)	1 (1.8)	0	2 (3.4)	5 (2.2)
消化不良	0	0	0	0	3 (5.2)	3 (1.3)
胃炎	0	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	3 (1.3)
口内炎	1 (1.8)	0	3 (5.3)	0	0	3 (1.3)
上腹部痛	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (0.9)
齲歯	0	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (0.9)
腹痛	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
口唇炎	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
心窩部不快感	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
おくび	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
鼓腸	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
舌炎	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
舌痛	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
痔出血	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
胃不快感	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
嘔吐	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
腹部不快感	1 (1.8)	0	0	0	0	0

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)
筋骨格系および結合組織障害	21 (37.5)	12 (21.8)	12 (21.1)	6 (10.9)	5 (8.6)	35 (15.6)
関節リウマチ	18 (32.1)	12 (21.8)	8 (14.0)	4 (7.3)	4 (6.9)	28 (12.4)
背部痛	2 (3.6)	0	2 (3.5)	0	1 (1.7)	3 (1.3)
関節痛	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
筋痙縮	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
筋骨格系胸痛	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
変形性脊椎炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
頚部痛	1 (1.8)	0	0	0	0	0
臨床検査	2 (3.6)	7 (12.7)	1 (1.8)	6 (10.9)	13 (22.4)	27 (12.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (3.6)	1 (1.8)	1 (1.8)	7 (12.1)	11 (4.9)
血中トリグリセリド増加	0	3 (5.5)	0	2 (3.6)	1 (1.7)	6 (2.7)
脂質増加	0	0	0	0	3 (5.2)	3 (1.3)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (1.8)	2 (3.4)	3 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
脂質異常	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
好中球数減少	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
体重減少	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
白血球数増加	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
血中 β-D-グルカン増加	1 (1.8)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	4 (7.1)	5 (9.1)	3 (5.3)	6 (10.9)	5 (8.6)	19 (8.4)
接触性皮膚炎	2 (3.6)	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	3 (1.3)
湿疹	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.8)	1 (1.7)	3 (1.3)
過角化	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (0.9)
発疹	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (0.9)
蕁麻疹	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	1 (1.7)	2 (0.9)
脱毛症	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
薬疹	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
そう痒症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
斑状皮疹	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
傷害，中毒および処置合併症	3 (5.4)	4 (7.3)	3 (5.3)	2 (3.6)	2 (3.4)	11 (4.9)
節足動物刺傷	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	2 (0.9)
挫傷	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (0.9)
関節捻挫	1 (1.8)	0	2 (3.5)	0	0	2 (0.9)
熱傷	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (0.9)
大腿骨頚部骨折	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
骨格損傷	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
皮膚裂傷	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
歯牙破折	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)
創傷	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	0	2 (3.6)	2 (3.5)	2 (3.6)	2 (3.4)	8 (3.6)
倦怠感	0	1 (1.8)	0	2 (3.6)	1 (1.7)	4 (1.8)
発熱	0	0	2 (3.5)	0	0	2 (0.9)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
末梢性浮腫	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.5)	2 (3.6)	2 (3.4)	7 (3.1)
頭痛	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	5 (2.2)
脳出血	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
浮動性めまい	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (1.8)	2 (3.5)	3 (5.5)	1 (1.7)	7 (3.1)
口腔咽頭痛	0	1 (1.8)	0	2 (3.6)	1 (1.7)	4 (1.8)
慢性気管支炎	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
呼吸困難	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	1 (1.8)	0	0	2 (3.4)	3 (1.3)
高脂血症	0	0	0	0	2 (3.4)	2 (0.9)
高尿酸血症	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (0.9)
突発難聴	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
耳鳴	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
眼障害	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	1 (1.7)	2 (0.9)
結膜出血	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
アレルギー性結膜炎	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
乾性角結膜炎	1 (1.8)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (1.8)	0	0	2 (3.6)	0	2 (0.9)
胆嚢炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
肝機能異常	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (0.9)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (0.9)
精神障害	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (0.9)
不眠症	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	0	2 (0.9)
血管障害	2 (3.6)	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (0.9)
高血圧	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (0.9)
血栓性静脈炎	1 (1.8)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
貧血	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
心臓障害	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
心房細動	1 (1.8)	0	0	0	0	0
心不全	1 (1.8)	0	0	0	0	0
妊娠，産褥および周産期の状態	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
自然流産	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
腎および尿路障害	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
出血性膀胱炎	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
萎縮性外陰腟炎	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
子宮留水症	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.8)	0	0	0	0	0
モートン神経腫	1 (1.8)	0	0	0	0	0

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.2

表 2.7.6.23- 11　副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)
全体	16 (28.6)	21 (38.2)	25 (43.9)	16 (29.1)	32 (55.2)	94 (41.8)
感染症および寄生虫症	8 (14.3)	14 (25.5)	11 (19.3)	5 (9.1)	13 (22.4)	43 (19.1)
鼻咽頭炎	1 (1.8)	9 (16.4)	7 (12.3)	1 (1.8)	5 (8.6)	22 (9.8)
上気道感染	0	2 (3.6)	0	2 (3.6)	2 (3.4)	6 (2.7)
帯状疱疹	0	2 (3.6)	0	2 (3.6)	0	4 (1.8)
膀胱炎	3 (5.4)	0	1 (1.8)	0	2 (3.4)	3 (1.3)
咽頭炎	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	1 (1.7)	3 (1.3)
気管支炎	2 (3.6)	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
子宮頚管炎	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
細菌性結膜炎	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
胃腸炎	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
胃腸感染	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
歯肉感染	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
爪囲炎	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
化膿	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
白癬感染	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
外陰部腟カンジダ症	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
単純ヘルペス	1 (1.8)	0	0	0	0	0
胃腸障害	2 (3.6)	6 (10.9)	7 (12.3)	3 (5.5)	7 (12.1)	23 (10.2)
下痢	1 (1.8)	3 (5.5)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	7 (3.1)
便秘	0	1 (1.8)	0	2 (3.6)	0	3 (1.3)
悪心	0	2 (3.6)	0	0	1 (1.7)	3 (1.3)
口内炎	0	0	3 (5.3)	0	0	3 (1.3)
腹痛	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
上腹部痛	1 (1.8)	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
口唇炎	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
消化不良	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
鼓腸	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
胃腸障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
舌炎	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
舌痛	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
痔出血	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
裂孔ヘルニア	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
胃不快感	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
腹部不快感	1 (1.8)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8)	0	2 (3.5)	0	0	2 (0.9)
関節痛	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
筋痙縮	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
頚部痛	1 (1.8)	0	0	0	0	0
臨床検査	1 (1.8)	4 (7.3)	0	6 (10.9)	12 (20.7)	22 (9.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (3.6)	0	1 (1.8)	7 (12.1)	10 (4.4)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)
血中トリグリセリド増加	0	2 (3.6)	0	2 (3.6)	0	4 (1.8)
脂質増加	0	0	0	0	3 (5.2)	3 (1.3)
肝機能検査異常	0	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (0.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
血中コレステロール増加	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
脂質異常	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
好中球数減少	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
体重減少	1 (1.8)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (3.6)	1 (1.8)	2 (3.5)	2 (3.6)	3 (5.2)	8 (3.6)
湿疹	1 (1.8)	0	0	1 (1.8)	1 (1.7)	2 (0.9)
脱毛症	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
そう痒症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
発疹	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
斑状皮疹	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
薬疹	1 (1.8)	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
骨格損傷	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
全身障害および投与局所様態	0	1 (1.8)	2 (3.5)	2 (3.6)	1 (1.7)	6 (2.7)
倦怠感	0	0	0	2 (3.6)	0	2 (0.9)
発熱	0	0	2 (3.5)	0	0	2 (0.9)
胸部不快感	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
末梢性浮腫	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
神経系障害	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	2 (3.4)	5 (2.2)
頭痛	1 (1.8)	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (3.4)	4 (1.8)
浮動性めまい	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (1.8)	0	1 (1.8)	0	2 (0.9)
呼吸困難	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
口腔咽頭痛	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
代謝および栄養障害	0	1 (1.8)	0	0	2 (3.4)	3 (1.3)
高脂血症	0	0	0	0	2 (3.4)	2 (0.9)
高尿酸血症	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
耳および迷路障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
耳鳴	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
眼障害	1 (1.8)	0	0	0	0	0
乾性角結膜炎	1 (1.8)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (3.6)	0	2 (0.9)
胆嚢炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
肝機能異常	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
免疫系障害	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (0.9)
節足動物刺傷アレルギー	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)	0	2 (0.9)
精神障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=56)	ASP015K 25 mg (N=55)	ASP015K 50 mg (N=57)	ASP015K 100 mg (N=55)	ASP015K 150 mg (N=58)	ASP015K 合計 (N=225)
不眠症	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
血管障害	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
高血圧	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	1 (1.8)	0	0	0	0	0
貧血	1 (1.8)	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (1.7)	1 (0.4)
妊娠，産褥および周産期の状態	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
自然流産	0	1 (1.8)	0	0	0	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)
子宮留水症	0	0	1 (1.8)	0	0	1 (0.4)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

ASP015K 50 mg 群の 1 例が脳出血のため Day 41 に死亡した（表 2.7.6.23- 12）。脳出血は患者の合併症（高血圧及び 2 型糖尿病）に起因すると考えられたため，本事象と治験薬との関連性は否定された。本事象の叙述を CL-RAJ1 総括報告書（5.3.5.1-1）の Attachment 1 に示した。

表 2.7.6.23- 12　死亡例一覧

投与群	症例 番号	年齢 性別	有害事象 [a]	発現日 [b] 死亡日 [b]	程度 （NCI-CTCAE）	治験薬の 処置	転帰	治験薬との 関連性
ASP015K 50 mg 群	S00409	60 歳 女性	脳出血	Day 41 Day 41[c]	Grade 5	該当なし	死亡	否定できる

a：MedDRA version 11.1 基本語（PT）
b：治験薬投与開始日を Day 1 とした
c：検死による推定死亡日
Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Appendix 13.2.7.3，Attachment 1

死亡以外の重篤な有害事象は，プラセボ群で 1 例，ASP015K 25 mg 群で 1 例，50 mg 群で 1 例，100 mg 群で 3 例，150 mg 群で 0 例に発現した。重篤な副作用は，ASP015K 25 mg 群の 1 例（自然流産），100 mg 群の 1 例（胆嚢炎）にみられた。重篤な有害事象の叙述を CL-RAJ1 総括報告書（5.3.5.1-1）の Attachment 1 に示した。

ASP015K 25 mg 群の 1 例では，Day 62（治験薬の最終投与 6 日後）に自然流産が発現した。本事象は Grade 3 で，治験薬との関連性は「多分（おそらく）関連あり」と判断された。Day 85 に事象の回復が確認された。

ASP015K 100 mg 群の 1 例では，Day 83 に胆嚢炎が発現した。本事象は Grade 3 で，治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判断された。治験薬の用量は変更されず，事象の転帰は軽快とされた（表 2.7.6.23- 13）。

表 2.7.6.23- 13　重篤な有害事象一覧

症例番号	年齢 性別	有害事象 [a]	発現日 [b] 回復日 [b]	程度（NCI-CTCAE）	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
プラセボ群							
S00821	71 女性	心房細動	Day 29 - [c]	Grade 3	中止	軽快	否定できる
		心不全	Day 29 - [c]	Grade 3	中止	軽快	否定できる
		肝機能異常	Day 37 - [c]	Grade 3	該当なし	軽快	否定できる
ASP015K 25 mg 群							
S02701	42 女性	自然流産	Day 62 Day 85	Grade 3	該当なし	回復	多分（おそらく）関連あり
ASP015K 50 mg 群							
S03812	59 男性	関節リウマチ	Day 15 - [c]	Grade 3	中止	未回復	否定できる
ASP015K 100 mg 群							
S01208	67 男性	胆嚢炎	Day 83 - [c]	Grade 3	なし	軽快	関連あるかもしれない
S02005	53 女性	大腿骨頚部骨折	Day 6 - [c]	Grade 3	中止	未回復	否定できる
		大腿骨頚部骨折	Day 6 - [c]	Grade 3	中止	未回復	否定できる
S02214	63 女性	関節リウマチ	Day 15 - [c]	Grade 4	中止	軽快	否定できる

a：MedDRA version 11.1 基本語（PT）
b：治験薬投与開始日を Day 1 とした
c：試験期間中に回復せず
Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1

4. 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象の発現割合は，プラセボ群よりも ASP015K 群で低く，プラセボ群 17.9%（10 例），ASP015K 25 mg 群 12.7%（7 例），50 mg 群 8.8%（5 例），100 mg 群 10.9%（6 例），150 mg 群 6.9%（4 例）であった。投与中止に至った有害事象の多く（21/32 例）は，効果不十分による関節リウマチの悪化であった。

投与中止に至った副作用は，プラセボ群で 1 例（薬疹），ASP015K 25 mg 群で 1 例（末梢性浮腫），50 mg 群で 2 例（頭痛 1 例，胃腸障害 1 例），100 mg 群で 2 例（好中球数減少 1 例，倦怠感及び浮動性めまい 1 例），150 mg 群で 3 例（悪心 1 例，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 1 例，ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 1 例）であった。これらの事象は，ASP015K 150 mg 群の 1 例（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）を除き，回復又は軽快が確認された（表 2.7.6.23- 14）。

表 2.7.6.23- 14　投与中止に至った有害事象の一覧

症例番号	年齢性別	最終投与日	有害事象 [a]	発現日 [b] 回復日 [b]	程度（NCI-CTCAE）	重篤度	転帰	治験薬との関連性
プラセボ群								
S00401	57 女性	9	薬疹	Day 5 Day 41	Grade 1	非重篤	回復	多分（おそらく）関連あり
S00809	68 男性	28	関節リウマチ	Day 29 Day 57	Grade 3	非重篤	回復	否定できる
S00821	71 女性	37	心房細動	Day 29 -[c]	Grade 3	重篤	軽快	否定できる
			心不全	Day 29 -[c]	Grade 3	重篤	軽快	否定できる
S01304	32 男性	41	関節リウマチ	Day 29 -[c]	Grade 2	非重篤	軽快	否定できる
S01710	64 女性	28	関節リウマチ	Day 29 Day 50	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
S01715	62 女性	28	関節リウマチ	Day 29 Day 57	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
S02305	51 女性	59	血中 β-D-グルカン増加	Day 57 Day 60	Grade 1	非重篤	回復	否定できる
S02602	53 男性	21	関節リウマチ	Day 19 Day 49	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
S02801	46 女性	14	関節リウマチ	Day 15 Day 43	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
S03404	61 男性	28	関節リウマチ	Day 22 Day 57	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
ASP015K 25 mg 群								
S00404	44 女性	39	関節リウマチ	Day 29 Day 74	Grade 3	非重篤	回復	否定できる
S00824	56 男性	50	関節リウマチ	Day 51 Day 78	Grade 3	非重篤	回復	否定できる
S00902	47 女性	42	関節リウマチ	Day 33 Day 63	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
S01006	62 女性	25	関節リウマチ	Day 23 -[c]	Grade 2	非重篤	未回復	否定できる
S02206	41 女性	56	関節リウマチ	Day 57 Day 81	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
S02616	62 男性	8	関節リウマチ	Day 9 Day 36	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
S02618	69 女性	67	末梢性浮腫	Day 65 -[c]	Grade 2	非重篤	軽快	多分（おそらく）関連あり
ASP015K 50 mg 群								
S00104	54 女性	8	関節リウマチ	Day 6 Day 18	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
S00716	68 女性	22	関節リウマチ	Day 5 Day 50	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
S00914	43 女性	32	関節リウマチ	Day 22 -[c]	Grade 2	非重篤	未回復	否定できる
S01708	62 女性	7	頭痛	Day 1 Day 7	Grade 1	非重篤	回復	多分（おそらく）関連あり
S03812	59 男性	14	胃腸障害	Day 8 Day 38	Grade 2	非重篤	回復	関連あるかもしれない
			関節リウマチ	Day 15 -[c]	Grade 3	重篤	未回復	否定できる
ASP015K 100 mg 群								

症例番号	年齢性別	最終投与日	有害事象 [a]	発現日 [b] 回復日 [b]	程度（NCI-CTCAE）	重篤度	転帰	治験薬との関連性
S00408	56 女性	18	好中球数減少	Day 15 Day 45	Grade 3	非重篤	回復	関連あるかもしれない
S00903	40 女性	14	関節リウマチ	Day 10 -[c]	Grade 2	非重篤	未回復	否定できる
S01407	61 女性	30	倦怠感	Day 20 -[c]	Grade 2	非重篤	軽快	多分（おそらく）関連あり
			浮動性めまい	Day 29 Day 39	Grade 2	非重篤	回復	多分（おそらく）関連あり
S01702	47 女性	6	関節リウマチ	Day 7 -[c]	Grade 2	非重篤	軽快	否定できる
S02005	53 女性	7	大腿骨頚部骨折	Day 6 -[c]	Grade 3	重篤	未回復	否定できる
			大腿骨頚部骨折	Day 6 -[c]	Grade 3	重篤	未回復	否定できる
S02214	63 女性	14	関節リウマチ	Day 15 -[c]	Grade 4	重篤	軽快	否定できる
ASP015K 150 mg 群								
S01004	35 女性	7	悪心	Day 2 Day 10	Grade 1	非重篤	回復	多分（おそらく）関連あり
S02503	38 女性	27	関節リウマチ	Day 24 Day 57	Grade 2	非重篤	回復	否定できる
S02807	37 女性	31	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Day 29 Day 38	Grade 2	非重篤	回復	多分（おそらく）関連あり
S03702	46 女性	36	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	Day 26 -[c]	Grade 2	非重篤	未回復	関連あるかもしれない

a：MedDRA version 11.1 基本語（PT）
b：治験薬投与開始日を Day 1 とした
c：試験期間中に回復せず
Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Appendix 13.2.7.5

5. 臨床検査値

ASP015K 群ではプラセボ群と比較して，絶対好中球数の減少及びクレアチンキナーゼの増加が認められた。なお，有害事象として，好中球数減少が ASP015K 100 mg 群の 1 例に報告され，血中クレアチンホスホキナーゼ増加がプラセボ群 0 例，ASP015K 25 mg 群 2 例（3.6%），50 mg 群 1 例（1.8%），100 mg 群 1 例（1.8%），150 mg 群 7 例（12.1%）に報告された。

その他の検査項目については，ASP015K 群ではプラセボ群と比較して，ヘモグロビン，リンパ球，クレアチニン，総コレステロール，低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール，高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール及びトリグリセリドの増加，並びに血小板数及び推算糸球体濾過率（eGFR）の減少が認められた。

6. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン及び心電図所見に，注目すべき傾向はみられなかった。

2.7.6.23.8 結論

ASP015K は, 関節リウマチの症状を有意に改善し, ACR20%改善率に用量反応性が認められた。ASP015K は，短期間（12 週間）の投与では，おおむね安全で良好な忍容性を示した。有害事象, Grade 3 以上の有害事象あるいは重篤な有害事象の発現割合に，投与群間で明らかな用量依存性はみられなかった。ASP015K 群ではプラセボ群と比較して，絶対好中球数及び血小板数の減少，並びにクレアチンキナーゼ，LDL コレステロール及び HDL コレステロールの増加が認められた。

2.7.6.24 第 3 相試験［CL-RAJ3］：添付資料番号 5.3.5.1-2

2.7.6.24.1 試験方法

試験の標題：ASP015K 第 III 相試験 －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とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，有効性検証試験－
治験実施施設：日本 142 施設，韓国 11 施設，台湾 12 施設
公表文献：なし
試験期間
試験開始日（最初の同意日）：2014 年 8 月 8 日
試験終了日（最終の評価日）：2017 年 11 月 22 日
開発のフェーズ：第 3 相

目的

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 ASP015K（100 mg/日，150 mg/日）の有効性について，投与 12 週後の米国リウマチ学会（ACR）20%改善率を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証する。併せて薬物動態，薬力学及び安全性についても検討する。更に，長期投与（52 週）における有効性及び安全性についても検討する。

試験方法

本試験はDMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象として, ASP015K（100 mg/日, 150 mg/日）を DMARD と併用あるいは非併用の場合の有効性及び安全性を検討するため，日本，韓国及び台湾を実施地域とする多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較，有効性検証試験として実施した。また, 参照群としてエタネルセプトを非盲検下で 52 週間投与した（最終投与は 51 週目）。本試験では被験薬である ASP015K，対照薬であるプラセボを治験薬とし，参照群のエタネルセプトは参照薬として治験薬とは別に取り扱った。スクリーニング開始時に，DMARD の効果不十分判定を実施し，スクリーニング期間の後，ASP015K 100 mg 群，150 mg 群，プラセボ群あるいは参照群のいずれかに割り付け比を 1:1:1:2 で患者を無作為に割り付け，治験薬又は参照薬投与期間として 52 週間投与した。ASP015K 100 mg 群，150 mg 群，プラセボ群は 1 日 1 回朝食後に経口投与，参照群は 1 週間に 1 回，エタネルセプト 50 mg を皮下投与した。治験実施計画書第 3.0 版（2015 年 4 月 16 日作成）において，併用可能な DMARD にメトトレキサート（MTX）を追加し，韓国及び台湾での患者登録を追加した。

目標投与例数は ASP015K 100 mg 群，150 mg 群，プラセボ群はそれぞれ 100 例，参照群は 200 例とした。

プラセボ群の長期投与に対する倫理的な配慮として, 12 週来院時にプラセボ投与から ASP015K 100 mg あるいは ASP015K 150 mg に切り替え，以後切り替え後の投与量を継続した。プラセボ群

で 12 週以降に投与する ASP015K の投与量（100 mg 又は 150 mg）はベースライン時に予め無作為に決定され，盲検下で切り替えた。

本試験を完了した ASP015K 100 mg 群，150 mg 群あるいはプラセボ群の患者は，非盲検の継続投与試験［CL-RAJ2］に移行可能とした。52 週来院日と同日に継続投与試験［CL-RAJ2］に移行する患者を除き，52 週来院後に後観察来院を実施した。

本試験の安全性のデータについて，独立データ及び安全性モニタリング委員会を設置し，安全性の観点から治験の継続，中止あるいは治験実施計画書の変更の要否を検討した。

被験者数（計画時）

治験薬投与例数として 1 群あたり 100 例，参照薬投与例数として 200 例（合計 500 例）

被験者数設定の根拠

治験薬投与例数の設定根拠

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の結果や他の関節リウマチ治療薬［ゼルヤンツ®錠 5 mg　CTD（2013）］［シムジア皮下注 200 mg シリンジ CTD（2012）］を参考として以下の仮定の下で，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の被験者数は 1 群あたり 62 例であった。なお，日本，韓国，台湾における ACR20%改善率は，同様と仮定した。

- プラセボ群の 12 週時における ACR20%改善率：25%
- ASP015K 100 mg 群の 12 週時における ACR20%改善率：54.5%
- ASP015K 150 mg 群の 12 週時における ACR20%改善率：65.5%
- 有意水準：両側 0.05

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（薬審第 592 号，平成 7 年 5 月 24 日付）」（長期投与ガイドライン）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）投与被験者数は 300～600 例，1 年間投与被験者数は 100 例とされている。また，1 年間投与被験者数については，「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 日薬食審査発第 0217001 号）においても同様に 100 例とされている。

上記を考慮して，第 3 相試験［CL-RAJ3］では，継続投与試験［CL-RAJ2］，第 3 相試験［CL-RAJ4］も含めた ASP015K 100 mg 群，150 mg 群の 6 カ月間の投与被験者数 300 例，1 年間の投与例数 100 例を国内長期投与データとして確保する観点から，日本の目標投与例数を治験薬投与例数として 1 群あたり 80 例程度（合計 400 例）を目安とした。また，台湾の被験者数は，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（合計 50 例）を目安として設定し，韓国についても同様に 1 群あたり 10 例（合計 50 例）を目安とし，全体の 1 群あたりの目標投与例数を合計 100 例とした。

参照薬投与例数の設定根拠

既承認の生物製剤の製造販売後調査における重篤な感染症の発現率（市販後全例調査では重篤感染症は 1.0～3.6%程度［アクテムラ® 点滴静注用 80 mg，200 mg，400 mg　全例調査最終報告］［オレンシア® 点滴静注用 250 mg　適正使用情報］［ヒュミラ® 皮下注 40 mg　シリンジ 0.8 mL 適正使用情報］，トファシチニブ第 III 相試験の併合解析では重篤感染症は 5 mg 投与群で 2.4%，Adalimumab 群で 1.5%程度であること［ゼルヤンツ®錠 5 mg　CTD（2013）］）及び実施可能性の観点から，200 例と設定した。参照群を 200 例とした場合，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 例は検出可能であった。

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準

- 同意取得時の年齢が 20 歳以上の男女の患者
- ACR の 1987 年関節リウマチ分類基準又は ACR／欧州リウマチ学会（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
- 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，投与されている場合には，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），経口モルヒネあるいはこれと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）
- スクリーニング検査時の疾患活動性が以下の基準をともに満たす患者
  - 調査対象 68 関節中，6 関節以上に疼痛（圧痛）を有する
  - 調査対象 66 関節中，6 関節以上に腫脹を有する
- スクリーニング検査時の C 反応性タンパク（CRP）が 0.50 mg/dL を超える患者
- スクリーニング検査時において，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
- 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

主な除外基準

- ベースライン前，以下の期間において Biologic DMARD の投与を受けた患者
  - 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
- エタネルセプトの使用経験がある患者
- 過去に 3 剤以上の Biologic DMARD の使用経験があり，いずれも効果不十分と治験担当医師が判断した患者
- ベースライン前 28 日以内に，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受けた患者。レフルノミドはベースライン前 180 日以内の使用を禁止した。ただし，コレスチラミンの 17 日以上投与によりベースラインから 28 日より前にレフルノミドのウォッシュアウトを完了した場合には，ベースライン前 28 日以内の使用を禁止した。ただし，関節リウマチ治療目的以外の外用剤は併用可とした。
  - 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
- 過去にトファシチニブ及びその他，ヤヌスキナーゼ阻害剤（治験薬を含む）を投与された患者
- ベースライン前 28 日以内に，関節内，静脈内，筋肉内若しくは直腸内（肛門疾患に対する坐剤は除く）への副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者

治験薬

被験薬：ASP015K[redacted] 100 mg，150 mg

対照薬：ASP015K プラセボ[redacted]

参照薬：エタネルセプト 50 mg シリンジ

治験薬の用法・用量

ASP015K 100 mg，ASP015K 150 mg 及びプラセボは 1 日 1 回朝食後に経口投与した。エタネルセプト 50 mg は 1 週間に 1 回皮下投与した。

試験期間

スクリーニング期間：4 週間以内，治験薬投与期間：52 週間，後観察期間：4 週間

評価項目

1. 有効性

主要評価項目

- 12 週時における ACR20%改善率

副次評価項目

- ACR20%改善率
- ACR50%改善率
- ACR70%改善率
- Disease Activity Score（DAS）28-CRP 及び DAS28-赤血球沈降速度（ESR）スコアのベースラインからの変化量
- DAS28-CRP，DAS28-ESR 寛解を達成した患者の割合
- DAS28-CRP，DAS28-ESR 低活動性を達成した患者の割合
- 疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）のベースラインからの変化量
- 腫脹関節数（66 関節中）のベースラインからの変化量
- CRP 及び ESR のベースラインからの変化量
- EULAR 改善基準判定が Good response に達した患者の割合
- EULAR 改善基準判定が Good response あるいは Moderate response に達した患者の割合
- ACR/EULAR 寛解を達成した患者の割合
  なお，以下の 4 つの定義を全て満たした場合に ACR/EULAR 寛解とする：疼痛（圧痛）関節数≤ 1, 腫脹関節数≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dL, 患者による疾患活動性の全般的評価 ≤ 1 cm（0～100 mm のビジュアルアナログスケール［VAS］）
- Simplified Disease Activity Index（SDAI）スコアのベースラインからの変化量
- SDAI スコア ≤ 3.3（SDAI 寛解）を達成した患者の割合
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量
- 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量
- 患者による疼痛評価（VAS）のベースラインからの変化量
- 効果不十分のため治験薬又は参照薬投与を中止した患者の割合
- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire（WPAI）のベースラインからの変化量

- Short form health survey – 36 questions, version 2（SF-36v2®）スコアのベースラインからの変化量
- Health Assessment Questionnaire - Disability Index（HAQ-DI）のベースラインからの変化量

2. 薬物動態

血漿中 ASP015K 濃度

3. 薬力学

- マトリックスメタロプロテアーゼ 3（MMP-3）のベースラインからの変化量
- 血管内皮細胞増殖因子（VEGF）のベースラインからの変化量
- リンパ球サブセット検査（CD3，CD4，CD8，CD16，CD19，CD56，CD56/16）のベースラインからの変化量

4. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（体温，脈拍数，坐位血圧），体重，12 誘導心電図，中央判定用心電図，胸部 X 線検査

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定は NCI-CTCAE［日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG），2011］に準じて行い，この基準に規定されていない項目については以下の基準を用いて判定し，記録した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない，又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。参照群についても同様に取り扱った。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- Full analysis set（FAS）：ランダム化され，治験薬又は参照薬を 1 回以上投与された全ての患者を FAS とした。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）：FAS に含まれる被験者のうち，以下の基準を満たした被験者の集団を PPS とした。なお，PPS は 12 週までのデータについて定義した。
  - 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 12 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又は参照薬の投与を中止した場合は PPS に含めることとした）
  - 投与 12 週までの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，登録後に重大な治験実施計画書違反がない

なお，上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被験者については PPS に含めることとした。

† 治験薬の投与期間は，投与終了日 - 治験薬初回服薬日＋1，参照薬の投与期間は，投与終了日 - 治験薬初回服薬日＋8 とした。

- 安全性解析対象集団（SAF）：治験薬又は参照薬の投与が 1 回以上行われている被験者の集団を SAF とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬を 1 回以上服薬し，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されている被験者の集団を PKAS とした。
- 薬力学解析対象集団（PDAS）：治験薬又は参照薬を 1 回以上服薬又は注射し，薬力学測定用の試料が 1 時点以上で採取されている被験者の集団を PDAS とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について，割り付け時の投与群（ASP015K 100 mg 群，ASP015K 150 mg 群，プラセボ群，エタネルセプト群）ごとに要約した。

3. 有効性

有効性の解析は，FAS，PPS について行った。検定結果の解釈は，FAS に基づいて行った。主要評価項目に対する主解析において，PPS は FAS に基づく検定結果の頑健性を評価する目的で解析を行った。

<u>主要評価項目の解析</u>

主要な解析：主要な解析は，FAS に対して行った。主要評価項目である，12 週時における ACR20%改善率について，投与群（プラセボ，ASP015K 100 mg，ASP015K 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モデルを用いて，以下の順番で閉手順検定を行った。

Step 1. ASP015K 150 mg 群とプラセボ群との比較

Step 2. ASP015K 100 mg 群とプラセボ群との比較

検定の有意水準は両側 0.05 とした。

なお，主要評価項目である 12 週時の ACR20%改善率における本試験の欠測値の補完法として LOCF を用いた。

副次的な解析：主要な解析と同様の解析を PPS について行った。欠測値の補完に関する感度分析を行った。さらに，日本の部分集団において，主解析と同様の解析を行った。また，動的割り付けの結果の妥当性を評価するために，モンテカルロサンプリングを用いた Re-randomization test を感度分析として行った。

副次評価項目の解析

有効性の副次評価項目である 12 週時における ACR50%改善率及び 12 週時における ACR70%改善率については，主解析と同様に投与群を因子，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モデルを用いて比較を行い（12 週時まで），DAS28-CRP スコア，DAS28-ESR スコアのベースラインから 12 週時までの変化量については，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各 ASP015K 群とプラセボ群との対比較を行った（12 週時まで）。副次評価項目については，多重性の調整は行わなかった。

4. 薬物動態

血漿中 ASP015K のトラフ濃度の要約統計量を算出した。

5. 薬力学

薬力学の各評価項目について要約統計量を算出した。

6. 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重及び 12 誘導心電図について集計を行った。

2.7.6.24.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

724 例がスクリーニングを受け，このうち 509 例が無作為化された（プラセボ群 102 例，ASP015K 100 mg 群 104 例，ASP015K 150 mg 群 102 例，エタネルセプト群 201 例）（表 2.7.6.24-1）。無作為化例のうち，プラセボ群及びエタネルセプト群の各 1 例は治験薬又は参照薬の投与を受けず，計 507 例が治験薬又は参照薬の投与を受けた。12 週時にプラセボ群の 43 例が ASP015K 100 mg へ，47 例が ASP015K 150 mg へ投与を切り替えた。試験中止例の割合は各投与群で 16.9%～29.8%であった。主な中止理由は，効果不十分（6.3%），有害事象（5.7%）及び治験実施計画書からの逸脱（3.1%）であった。有害事象による試験中止は ASP015K 100 mg 群で 9 例（8.7%），ASP015K 150 mg 群で 5 例（4.9%），プラセボ/100 mg 群で 2 例（4.0%），プラセボ/150 mg 群で 2 例（3.8%），エタネルセプト群で 11 例（5.5%）にみられた（表 2.7.6.24-2）。

無作為化例のうち，治験薬又は参照薬の投与を受けた 507 例（99.6%）を SAF，FAS，PKAS 及び PDAS とした。また，466 例（91.6%）を PPS とした。

表 2.7.6.24-1　12 週時までの患者の内訳

	プラセボ (N=102)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=201)	合計 (N=509)
12 週時までの試験中止†						
なし	91 (89.2%)	96 (92.3%)	95 (93.1%)	191 (92.7%)	193 (96.0%)	475 (93.3%)
あり	11 (10.8%)	8 (7.7%)	7 (6.9%)	15 (7.3%)	8 (4.0%)	34 (6.7%)
12 週時までの主な中止理由†						
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%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	4 (0.8%)
有害事象	1 (1.0%)	4 (3.8%)	2 (2.0%)	6 (2.9%)	3 (1.5%)	10 (2.0%)
効果不十分	7 (6.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	10 (2.0%)
同意の撤回	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (2.0%)	3 (1.5%)	2 (1.0%)	6 (1.2%)
治験実施計画書からの逸脱	0	0	1 (1.0%)	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
臨床検査値が中止基準に合致した	0	1 (1.0%)	0	1 (0.5%)	0	1 (0.2%)
その他	1 (1.0%)	0	0	0	1 (0.5%)	2 (0.4%)

† 無作為化から Day 85 までの中止
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.1.3.1

表 2.7.6.24-2　全試験期間の患者の内訳

	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	プラセボ/100 mg (N=50)	プラセボ/150 mg (N=52)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=201)	合計 (N=509)
全試験期間の試験中止†							
なし	73 (70.2%)	84 (82.4%)	36 (72.0%)	39 (75.0%)	157 (76.2%)	167 (83.1%)	399 (78.4%)
あり	31 (29.8%)	18 (17.6%)	14 (28.0%)	13 (25.0%)	49 (23.8%)	34 (16.9%)	110 (21.6%)
全試験期間の主な中止理由†							
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%)	2 (2.0%)	0	1 (1.9%)	3 (1.5%)	1 (0.5%)	5 (1.0%)
有害事象	9 (8.7%)	5 (4.9%)	2 (4.0%)	2 (3.8%)	14 (6.8%)	11 (5.5%)	29 (5.7%)
効果不十分	11 (10.6%)	3 (2.9%)	8 (16.0%)	4 (7.7%)	14 (6.8%)	6 (3.0%)	32 (6.3%)
同意の撤回	2 (1.9%)	3 (2.9%)	0	2 (3.8%)	5 (2.4%)	6 (3.0%)	13 (2.6%)
治験実施計画書からの逸脱	3 (2.9%)	3 (2.9%)	3 (6.0%)	2 (3.8%)	6 (2.9%)	5 (2.5%)	16 (3.1%)
臨床検査値が中止基準に合致した	3 (2.9%)	0	0	2 (3.8%)	3 (1.5%)	0	5 (1.0%)
その他	2 (1.9%)	2 (2.0%)	1 (2.0%)	0	4 (1.9%)	5 (2.5%)	10 (2.0%)

プラセボ/100 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週以降は ASP015K 100 mg に切り替えることとされた患者
プラセボ/150 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週以降は ASP015K 150 mg に切り替えることとされた患者
† 治験薬の投与開始から投与終了までの中止
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.1.3.2

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

SAF の 507 例のうち，女性は 366 例（72.2%），男性は 141 例（27.8%）であった。各投与群の年齢の平均値は 54.1～56.3 歳, 体重の平均値は 57.69～59.90 kg, BMI の平均値は 22.90～23.64 kg/m^2 であった。実施地域は日本が 415 例（81.9%），韓国が 54 例（10.7%），台湾が 38 例（7.5%）であった。人口統計学的特性は，投与群間で類似していた（表 2.7.6.24-3）。

関節リウマチの罹病期間及び関節リウマチ発現時の年齢を除き，ベースライン時の疾患活動性及び関節リウマチの病歴に，投与群間で不均衡はみられなかった。各投与群のベースライン時の CRP の平均値は 2.055～2.561 mg/dL，ESR の平均値は 47.4～50.6 mm/h であった（表 2.7.6.24-4）。ベースライン時に併用薬（DMARD）を使用していた患者は 443 例（87.4%）であり，このうち MTX を使用していた患者は 299 例（59.0%）, MTX 以外の DMARD のみを使用していた患者は 144 例（28.4%）であった。ベースライン時の MTX の平均投与量は 11.13 mg/週であった。ベースライン時に DMARD を使用していなかった患者は 64 例（12.6%）であった。過去に使用した Biologic DMARD-IR は 36 例（7.1%）に認められた（表 2.7.6.24-5）。

表 2.7.6.24-3　人口統計学的特性（SAF）

		プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)	合計 (N=507)	P 値†
性別	男性	28 (27.7%)	27 (26.0%)	24 (23.5%)	51 (24.8%)	62 (31.0%)	141 (27.8%)	0.872‡
	女性	73 (72.3%)	77 (74.0%)	78 (76.5%)	155 (75.2%)	138 (69.0%)	366 (72.2%)	
年齢層	65 歳未満	71 (70.3%)	83 (79.8%)	75 (73.5%)	158 (76.7%)	154 (77.0%)	383 (75.5%)	
	65 歳以上	30 (29.7%)	21 (20.2%)	27 (26.5%)	48 (23.3%)	46 (23.0%)	124 (24.5%)	
年齢（歳）	n	101	104	102	206	200	507	
	平均値	56.3	54.1	55.0	54.5	55.5	55.3	
	SD	11.7	12.2	12.8	12.5	11.6	12.0	
	最小値	24	22	22	22	24	22	0.424§
	中央値	56.0	55.0	57.5	56.0	58.0	57.0	
	最大値	80	86	77	86	82	86	
体重（kg）	n	101	104	102	206	200	507	
	平均値	58.52	59.90	57.69	58.81	58.29	58.54	
	SD	13.00	12.35	11.35	11.89	12.34	12.27	
	最小値	32.0	35.7	37.1	35.7	35.4	32.0	0.427§
	中央値	57.90	57.70	57.15	57.30	56.60	57.00	
	最大値	96.4	96.5	90.3	96.5	109.4	109.4	
体重カテゴリ	≤ 40 kg	4 (4.0%)	2 (1.9%)	3 (2.9%)	5 (2.4%)	8 (4.0%)	17 (3.4%)	
	40 kg <- 60 kg	58 (57.4%)	60 (57.7%)	60 (58.8%)	120 (58.3%)	119 (59.5%)	297 (58.6%)	
	60 kg <- 80 kg	33 (32.7%)	35 (33.7%)	36 (35.3%)	71 (34.5%)	66 (33.0%)	170 (33.5%)	
	> 80 kg	6 (5.9%)	7 (6.7%)	3 (2.9%)	10 (4.9%)	7 (3.5%)	23 (4.5%)	
身長（cm）	n	101	104	102	206	200	507	
	平均値	159.44	158.83	157.61	158.23	158.95	158.75	
	SD	8.48	8.04	7.47	7.77	9.29	8.53	
	最小値	134.7	141.0	141.0	141.0	104.4	104.4	0.255§
	中央値	158.00	157.95	157.00	157.50	158.95	158.00	
	最大値	180.0	182.7	178.0	182.7	178.0	182.7	
BMI（kg/m^2）	n	101	104	102	206	200	507	
	平均値	22.90	23.64	23.19	23.42	23.03	23.16	
	SD	4.25	3.95	4.16	4.05	4.25	4.17	
	最小値	13.3	15.4	15.4	15.4	15.0	13.3	0.435§
	中央値	22.20	22.85	22.80	22.80	22.20	22.50	
	最大値	36.0	36.4	35.3	36.4	43.0	43.0	
合併症¶	なし	8 (7.9%)	11 (10.6%)	17 (16.7%)	28 (13.6%)	27 (13.5%)	63 (12.4%)	
	あり	93 (92.1%)	93 (89.4%)	85 (83.3%)	178 (86.4%)	173 (86.5%)	444 (87.6%)	
前治療薬	あり	101 (100.0%)	104 (100.0%)	102 (100.0%)	206 (100.0%)	200 (100.0%)	507 (100.0%)	
併用薬††	あり	101 (100.0%)	104 (100.0%)	102 (100.0%)	206 (100.0%)	200 (100.0%)	507 (100.0%)	
実施地域	日本	83 (82.2%)	85 (81.7%)	83 (81.4%)	168 (81.6%)	164 (82.0%)	415 (81.9%)	
	韓国	10 (9.9%)	11 (10.6%)	11 (10.8%)	22 (10.7%)	22 (11.0%)	54 (10.7%)	1.000‡
	台湾	8 (7.9%)	8 (7.7%)	8 (7.8%)	16 (7.8%)	14 (7.0%)	38 (7.5%)	
治験実施計画書のバージョン‡‡	第 2.0 版以前	28 (27.7%)	26 (25.0%)	27 (26.5%)	53 (25.7%)	51 (25.5%)	132 (26.0%)	0.960‡
	第 3.0 版以降	73 (72.3%)	78 (75.0%)	75 (73.5%)	153 (74.3%)	149 (74.5%)	375 (74.0%)	

† エタネルセプト群は非盲検の参照群であり，統計学的検定に含めなかった。
‡ カイ二乗検定（連続性補正）
§ 一元配置分散分析
¶ 治験薬又は参照薬の初回投与時に治癒していない疾患
†† 併用薬は，治験薬又は参照薬の初回投与時から最終投与時まで及び 52 週時又は中止時の有効性の評価前に使用された全ての薬剤と定義した。
‡‡ 治験実施計画書第 3.0 版では，選択基準，除外基準及び併用可能な DMARD に関する重大な変更を行った。
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.1.1.1

表 2.7.6.24-4　ベースライン時の疾患活動性（SAF）

		プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)	合計 (N=507)	P 値†
疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）‡	n	100	103	102	205	200	505	0.661§
	平均値	16.2	15.0	15.4	15.2	14.9	15.3	
	SD	10.7	9.4	9.5	9.4	9.3	9.6	
	最小値	1	1	3	1	1	1	
	中央値	13.0	13.0	12.0	13.0	13.0	13.0	
	最大値	63	52	51	52	53	63	
疼痛（圧痛）関節数（28 関節中）‡	n	100	103	102	205	200	505	0.496§
	平均値	11.1	10.1	10.5	10.3	10.3	10.4	
	SD	6.6	5.6	5.9	5.7	5.8	6.0	
	最小値	1	1	1	1	1	1	
	中央値	9.5	10.0	9.0	9.0	8.0	9.0	
	最大値	28	27	26	27	28	28	
腫脹関節数（66 関節中）‡	n	100	103	102	205	200	505	0.852§
	平均値	12.9	12.4	12.8	12.6	11.9	12.4	
	SD	7.2	6.3	7.1	6.7	6.8	6.8	
	最小値	4	2	2	2	1	1	
	中央値	11.0	11.0	10.0	11.0	10.0	10.0	
	最大値	42	30	40	40	41	42	
腫脹関節数（28 関節中）‡	n	100	103	102	205	200	505	0.538§
	平均値	10.0	9.4	9.3	9.4	9.0	9.4	
	SD	4.7	4.9	4.9	4.9	4.7	4.8	
	最小値	2	2	2	2	1	1	
	中央値	9.0	9.0	8.0	8.0	8.0	8.0	
	最大値	26	28	25	28	27	28	
患者による疼痛評価（100 mm VAS）¶	n	100	103	102	205	200	505	0.980§
	平均値	57.56	57.31	58.02	57.67	55.79	56.90	
	SD	25.07	26.71	25.66	26.13	26.54	26.05	
	最小値	5.0	6.5	2.5	2.5	2.0	2.0	
	中央値	56.25	57.50	59.00	59.00	55.00	57.00	
	最大値	100.0	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	205	200	505	0.847§
	平均値	58.99	57.54	59.52	58.52	57.52	58.22	
	SD	25.70	24.78	25.73	25.21	26.92	25.95	
	最小値	7.0	5.0	2.0	2.0	2.0	2.0	
	中央値	60.25	59.00	65.00	61.50	56.25	59.00	
	最大値	100.0	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	205	200	505	0.455§
	平均値	61.93	60.21	58.46	59.34	58.17	59.39	
	SD	19.35	20.11	19.35	19.71	19.87	19.71	
	最小値	11.0	10.0	21.0	10.0	10.0	10.0	
	中央値	63.50	62.00	60.25	61.50	60.00	61.00	
	最大値	100.0	97.0	100.0	100.0	98.5	100.0	
HAQ-DI††	n	100	103	102	205	200	505	0.507§
	平均値	1.00	0.92	1.03	0.97	1.03	1.00	
	SD	0.66	0.69	0.67	0.68	0.75	0.70	
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	中央値	0.88	0.88	1.00	1.00	1.00	1.00	
	最大値	2.9	2.8	3.0	3.0	3.0	3.0	

		プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)	合計 (N=507)	P 値†
CRP（mg/dL）‡‡	n	101	103	102	205	200	506	0.634§
	平均値	2.258	2.296	2.561	2.428	2.055	2.247	
	SD	2.224	2.566	2.597	2.579	2.144	2.346	
	最小値	0.04	0.05	0.20	0.05	0.01	0.01	
	中央値	1.510	1.470	1.830	1.610	1.420	1.510	
	最大値	13.37	16.39	16.96	16.96	11.01	16.96	
	<1.0	35 (34.7%)	36 (35.0%)	31 (30.4%)	67 (32.7%)	72 (36.0%)	174 (34.4%)	0.833§§
	≥1.0	66 (65.3%)	67 (65.0%)	71 (69.6%)	138 (67.3%)	128 (64.0%)	332 (65.6%)	
	欠測	0	1	0	1	0	1	
ESR（mm/h）‡‡	n	100	103	102	205	199	504	0.790§
	平均値	47.9	49.6	50.6	50.1	47.4	48.6	
	SD	27.6	27.4	29.7	28.5	29.8	28.8	
	最小値	3	4	6	4	2	2	
	中央値	46.0	48.0	45.0	47.0	42.0	44.5	
	最大値	137	120	150	150	128	150	
DAS28-CRP‡	n	100	103	102	205	200	505	0.535§
	平均値	5.43	5.29	5.41	5.35	5.27	5.33	
	SD	1.03	0.98	0.96	0.97	0.94	0.97	
	最小値	3.1	2.6	3.2	2.6	2.7	2.6	
	中央値	5.36	5.17	5.25	5.22	5.18	5.21	
	最大値	8.0	7.9	7.6	7.9	8.2	8.2	
	≤ 3.2	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	2 (1.0%)	1 (0.5%)	4 (0.8%)	0.900§§
	3.2 <- 5.1	38 (38.0%)	46 (44.7%)	38 (37.3%)	84 (41.0%)	90 (45.0%)	212 (42.0%)	
	> 5.1	61 (61.0%)	56 (54.4%)	63 (61.8%)	119 (58.0%)	109 (54.5%)	289 (57.2%)	
	欠測	1	1	0	1	0	2	
DAS28-ESR‡	n	99	103	102	205	199	503	0.823§
	平均値	6.03	5.94	6.01	5.98	5.87	5.94	
	SD	1.13	1.07	1.03	1.05	1.09	1.08	
	最小値	3.1	3.4	3.9	3.4	2.5	2.5	
	中央値	5.95	5.98	6.02	6.00	5.92	5.96	
	最大値	8.5	8.2	8.6	8.6	8.7	8.7	
	≤ 3.2	1 (1.0%)	0	0	0	2 (1.0%)	3 (0.6%)	0.995§§
	3.2 <- 5.1	19 (19.2%)	22 (21.4%)	19 (18.6%)	41 (20.0%)	45 (22.6%)	105 (20.9%)	
	> 5.1	79 (79.8%)	81 (78.6%)	83 (81.4%)	164 (80.0%)	152 (76.4%)	395 (78.5%)	
	欠測	2	1	0	1	1	4	

† エタネルセプト群は非盲検の参照群であり，統計学的検定に含めなかった。
‡ 値が高いほど疾患活動性が高いことを示す。
§ 一元配置分散分析
¶ VAS スコアの範囲は 0～100 であり，値が高いほど疾患活動性が高いことを示す。
†† HAQ-DI スコアの範囲は 0～3 であり，値が高いほど機能障害が大きいことを示す。
‡‡ CRP 及び ESR は値が高いほど炎症の程度が重いことを示す。
§§ カイ二乗検定（連続性補正）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.2.1.1

表 2.7.6.24-5　関節リウマチの病歴（SAF）

		プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)	合計 (N=507)	P 値†
関節リウマチの機能障害度分類（1991 年改訂基準）	Class I	19 (18.8%)	21 (20.2%)	16 (15.7%)	37 (18.0%)	28 (14.0%)	84 (16.6%)	0.967‡
	Class II	73 (72.3%)	73 (70.2%)	74 (72.5%)	147 (71.4%)	147 (73.5%)	367 (72.4%)	
	Class III	9 (8.9%)	10 (9.6%)	12 (11.8%)	22 (10.7%)	25 (12.5%)	56 (11.0%)	
関節リウマチの病期・進行度の分類	Stage I	23 (22.8%)	19 (18.3%)	14 (13.7%)	33 (16.0%)	39 (19.5%)	95 (18.7%)	0.832‡
	Stage II	42 (41.6%)	44 (42.3%)	45 (44.1%)	89 (43.2%)	85 (42.5%)	216 (42.6%)	
	Stage III	18 (17.8%)	24 (23.1%)	21 (20.6%)	45 (21.8%)	51 (25.5%)	114 (22.5%)	
	Stage IV	18 (17.8%)	17 (16.3%)	22 (21.6%)	39 (18.9%)	25 (12.5%)	82 (16.2%)	
関節リウマチの手術歴	なし	94 (93.1%)	94 (90.4%)	87 (85.3%)	181 (87.9%)	189 (94.5%)	464 (91.5%)	0.279‡
	あり	7 (6.9%)	10 (9.6%)	15 (14.7%)	25 (12.1%)	11 (5.5%)	43 (8.5%)	
関節リウマチの罹病期間（年）§	n	101	104	102	206	200	507	0.004¶
	平均値	6.98	8.75	10.39	9.56	9.17	8.89	
	SD	6.57	7.12	8.23	7.71	8.00	7.66	
	最小値	0.4	0.5	0.5	0.5	0.4	0.4	
	中央値	5.34	7.54	9.60	8.38	6.85	7.01	
	最大値	34.9	31.7	46.9	46.9	46.1	46.9	
関節リウマチの罹病期間（年）の 5 年ごとの分類	< 5	50 (49.5%)	37 (35.6%)	33 (32.4%)	70 (34.0%)	73 (36.5%)	193 (38.1%)	
	≥ 5	51 (50.5%)	67 (64.4%)	69 (67.6%)	136 (66.0%)	127 (63.5%)	314 (61.9%)	
関節リウマチの罹病期間（年）の 1 年ごとの分類	< 1	13 (12.9%)	10 (9.6%)	8 (7.8%)	18 (8.7%)	16 (8.0%)	47 (9.3%)	
	1 -< 5	37 (36.6%)	27 (26.0%)	25 (24.5%)	52 (25.2%)	57 (28.5%)	146 (28.8%)	
	5 -< 10	20 (19.8%)	29 (27.9%)	19 (18.6%)	48 (23.3%)	60 (30.0%)	128 (25.2%)	
	≥ 10	31 (30.7%)	38 (36.5%)	50 (49.0%)	88 (42.7%)	67 (33.5%)	186 (36.7%)	
関節リウマチ発現時の年齢（歳）††	n	101	103	101	204	200	505	0.017¶
	平均値	49.94	45.82	45.39	45.60	46.96	47.01	
	SD	11.99	13.13	12.22	12.66	12.69	12.61	
	最小値	18.5	6.7	15.5	6.7	10.9	6.7	
	中央値	52.11	46.25	45.75	45.89	47.05	47.72	
	最大値	78.3	78.0	70.5	78.0	75.9	78.3	
前治療（MTX）	あり	89 (88.1%)	94 (90.4%)	92 (90.2%)	186 (90.3%)	179 (89.5%)	454 (89.5%)	0.945‡
	なし	12 (11.9%)	10 (9.6%)	10 (9.8%)	20 (9.7%)	21 (10.5%)	53 (10.5%)	
前治療（MTX）の最高用量（mg/週）	n	72	77	72	149	134	355	
	平均値	10.92	10.82	10.38	10.61	10.80	10.74	
	SD	3.85	3.08	3.29	3.18	3.84	3.57	
	最小値	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	2.0	
	中央値	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	
	最大値	20.0	20.0	16.0	20.0	20.0	20.0	
前治療（MTX）の効果	効果あり	6 (8.3%)	7 (9.1%)	9 (12.5%)	16 (10.7%)	11 (8.2%)	33 (9.3%)	
	効果不十分	66 (91.7%)	70 (90.9%)	62 (86.1%)	132 (88.6%)	123 (91.8%)	321 (90.4%)	
	不明	0	0	1 (1.4%)	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)	
前治療（MTX）の忍容性	不忍容	18 (25.0%)	19 (24.7%)	19 (26.4%)	38 (25.5%)	29 (21.6%)	85 (23.9%)	
	忍容	54 (75.0%)	58 (75.3%)	53 (73.6%)	111 (74.5%)	105 (78.4%)	270 (76.1%)	
ベースライン時の MTX の用量（mg/週）	n	57	63	62	125	117	299	0.581¶
	平均値	11.35	11.28	10.77	11.03	11.12	11.13	
	SD	3.82	2.98	3.16	3.07	3.78	3.50	
	最小値	4.0	4.0	4.0	4.0	2.0	2.0	
	中央値	12.00	12.00	10.00	10.00	12.00	12.00	
	最大値	20.0	20.0	16.0	20.0	20.0	20.0	
ベースライン時の MTX の用量（mg/週）の分類	0	44 (43.6%)	41 (39.4%)	40 (39.2%)	81 (39.3%)	83 (41.5%)	208 (41.0%)	
	0 <- 8	23 (22.8%)	13 (12.5%)	16 (15.7%)	29 (14.1%)	41 (20.5%)	93 (18.3%)	
	8 <- 12	13 (12.9%)	30 (28.8%)	30 (29.4%)	60 (29.1%)	31 (15.5%)	104 (20.5%)	
	> 12	21 (20.8%)	20 (19.2%)	16 (15.7%)	36 (17.5%)	45 (22.5%)	102 (20.1%)	

		プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)	合計 (N=507)	P 値†
前治療（MTX 以外の Non biologic DMARD）	あり	83 (82.2%)	83 (79.8%)	83 (81.4%)	166 (80.6%)	172 (86.0%)	421 (83.0%)	0.967‡
	なし	18 (17.8%)	21 (20.2%)	19 (18.6%)	40 (19.4%)	28 (14.0%)	86 (17.0%)	
前治療（抗 TNF DMARD）	あり	9 (8.9%)	11 (10.6%)	10 (9.8%)	21 (10.2%)	31 (15.5%)	61 (12.0%)	0.986‡
	なし	92 (91.1%)	93 (89.4%)	92 (90.2%)	185 (89.8%)	169 (84.5%)	446 (88.0%)	
前治療（Biologic DMARD）	あり	11 (10.9%)	14 (13.5%)	13 (12.7%)	27 (13.1%)	38 (19.0%)	76 (15.0%)	0.939‡
	なし	90 (89.1%)	90 (86.5%)	89 (87.3%)	179 (86.9%)	162 (81.0%)	431 (85.0%)	
前治療（Biologic DMARD）の効果	効果あり	6 (54.5%)	5 (35.7%)	6 (46.2%)	11 (40.7%)	23 (60.5%)	40 (52.6%)	
	効果不十分	5 (45.5%)	9 (64.3%)	7 (53.8%)	16 (59.3%)	15 (39.5%)	36 (47.4%)	
過去に使用した Biologic DMARD-IR	なし	96 (95.0%)	95 (91.3%)	95 (93.1%)	190 (92.2%)	185 (92.5%)	471 (92.9%)	0.741‡
	あり	5 (5.0%)	9 (8.7%)	7 (6.9%)	16 (7.8%)	15 (7.5%)	36 (7.1%)	
前治療（Biologic DMARD）の数	0	90 (89.1%)	90 (86.5%)	89 (87.3%)	179 (86.9%)	162 (81.0%)	431 (85.0%)	0.979‡
	1	7 (6.9%)	8 (7.7%)	9 (8.8%)	17 (8.3%)	28 (14.0%)	52 (10.3%)	
	2	4 (4.0%)	4 (3.8%)	4 (3.9%)	8 (3.9%)	9 (4.5%)	21 (4.1%)	
	≥ 3	0	2 (1.9%)	0	2 (1.0%)	1 (0.5%)	3 (0.6%)	
前治療（DMARD［Biologic DMARD を含む］）の数	1	14 (13.9%)	19 (18.3%)	16 (15.7%)	35 (17.0%)	24 (12.0%)	73 (14.4%)	0.971‡
	2	56 (55.4%)	57 (54.8%)	57 (55.9%)	114 (55.3%)	109 (54.5%)	279 (55.0%)	
	≥ 3	31 (30.7%)	28 (26.9%)	29 (28.4%)	57 (27.7%)	67 (33.5%)	155 (30.6%)	
ベースライン時の併用薬（DMARD）	なし	14 (13.9%)	13 (12.5%)	13 (12.7%)	26 (12.6%)	24 (12.0%)	64 (12.6%)	0.995‡
	あり	87 (86.1%)	91 (87.5%)	89 (87.3%)	180 (87.4%)	176 (88.0%)	443 (87.4%)	
ベースライン時の併用薬（MTX）	なし	44 (43.6%)	41 (39.4%)	40 (39.2%)	81 (39.3%)	83 (41.5%)	208 (41.0%)	0.859‡
	あり	57 (56.4%)	63 (60.6%)	62 (60.8%)	125 (60.7%)	117 (58.5%)	299 (59.0%)	
ベースライン時の併用薬（DMARD）の分類	MTX	57 (56.4%)	63 (60.6%)	62 (60.8%)	125 (60.7%)	117 (58.5%)	299 (59.0%)	0.993‡
	MTX 以外	30 (29.7%)	28 (26.9%)	27 (26.5%)	55 (26.7%)	59 (29.5%)	144 (28.4%)	
	なし	14 (13.9%)	13 (12.5%)	13 (12.7%)	26 (12.6%)	24 (12.0%)	64 (12.6%)	
ベースライン時の併用薬（ステロイド）	なし	44 (43.6%)	53 (51.0%)	56 (54.9%)	109 (52.9%)	111 (55.5%)	264 (52.1%)	0.330‡
	あり	57 (56.4%)	51 (49.0%)	46 (45.1%)	97 (47.1%)	89 (44.5%)	243 (47.9%)	
ベースライン時のステロイドの投与量（プレドニゾロン換算）（mg/日）	n	57	51	46	97	89	243	0.709¶
	平均値	4.217	4.588	4.484	4.539	4.687	4.517	
	SD	2.123	2.742	2.326	2.541	2.512	2.435	
	最小値	0.50	1.00	1.00	1.00	1.00	0.50	
	中央値	5.000	4.000	5.000	4.000	5.000	5.000	
	最大値	10.00	10.00	10.00	10.00	12.50	12.50	
ベースライン時のステロイドの投与量（プレドニゾロン換算）（mg/日）の分類	0	44 (43.6%)	53 (51.0%)	56 (54.9%)	109 (52.9%)	111 (55.5%)	264 (52.1%)	
	0 <- 5	50 (49.5%)	41 (39.4%)	36 (35.3%)	77 (37.4%)	68 (34.0%)	195 (38.5%)	
	> 5	7 (6.9%)	10 (9.6%)	10 (9.8%)	20 (9.7%)	21 (10.5%)	48 (9.5%)	

† エタネルセプト群は非盲検の参照群であり，統計学的検定に含めなかった。
‡ カイ二乗検定（連続性補正）
§ 関節リウマチの罹病期間（年）は，（スクリーニング来院日−関節リウマチ発現日+ 1）/ 365.25 として算出した。
¶ 一元配置分散分析
†† 関節リウマチ発現時の年齢（歳）は，（関節リウマチ発現日−生年月日+ 1）/ 365.25 として算出した。
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.1.1.1，Table 12.1.3.1.1.1

2.7.6.24.3 治験薬の曝露

12 週時までの投与期間の平均値は，各投与群で 77.6～83.6 日であった（表 2.7.6.24-6）。全試験期間の投与期間の平均値は，各投与群で 299.9～344.1 日であった（表 2.7.6.24-7）。服薬遵守率の平均値は，全ての投与群で 96%を超えた。

表 2.7.6.24-6　12 週時までの治験薬又は参照薬の曝露（SAF）

		プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)	エタネルセプト以外の合計 (N=307)
12 週時までの投与期間（日）†	n	101	104	102	206	200	307
	平均値	77.6	78.8	81.2	80.0	83.6	79.2
	SD	19.9	17.5	12.8	15.4	9.6	17.0
	最小値	1	2	8	2	22	1
	中央値	84.0	84.0	84.0	84.0	85.0	84.0
	最大値	107	91	92	92	98	107
カテゴリ別 12 週時までの投与期間（日）†	1 -< 29	8 (7.9%)	5 (4.8%)	2 (2.0%)	7 (3.4%)	1 (0.5%)	15 (4.9%)
	29 -< 57	2 (2.0%)	3 (2.9%)	4 (3.9%)	7 (3.4%)	4 (2.0%)	9 (2.9%)
	57 -< 85	73 (72.3%)	81 (77.9%)	69 (67.6%)	150 (72.8%)	34 (17.0%)	223 (72.6%)
	≥ 85	18 (17.8%)	15 (14.4%)	27 (26.5%)	42 (20.4%)	161 (80.5%)	60 (19.5%)

† 12 週時までの投与期間は，治験薬は 12 週時までの最終投与日−初回投与日＋1，参照薬は 12 週時までの最終投与日−初回投与日＋8 として算出した。
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.2.1.1.1.1

表 2.7.6.24-7　全試験期間の治験薬又は参照薬の曝露（SAF）

		100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	プラセボ/100 mg (N=43)	プラセボ/150 mg (N=47)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)	エタネルセプト以外の合計 (N=296)
全試験期間の投与期間（日）†	n	104	102	43	47	206	200	296
	平均値	299.9	324.3	340.9	344.1	312.0	332.1	321.3
	SD	112.5	97.4	56.3	50.7	105.7	86.1	93.9
	最小値	2	8	142	157	2	22	2
	中央値	364.0	364.0	364.0	364.0	364.0	365.0	364.0
	最大値	371	371	371	371	371	374	371
カテゴリ別全試験期間の投与期間（日）†	1 -< 85	8 (7.7%)	8 (7.8%)	0	0	16 (7.8%)	8 (4.0%)	16 (5.4%)
	85 -< 197	14 (13.5%)	5 (4.9%)	2 (4.7%)	2 (4.3%)	19 (9.2%)	14 (7.0%)	23 (7.8%)
	197 -< 281	6 (5.8%)	3 (2.9%)	5 (11.6%)	3 (6.4%)	9 (4.4%)	7 (3.5%)	17 (5.7%)
	281 -< 365	56 (53.8%)	57 (55.9%)	25 (58.1%)	30 (63.8%)	113 (54.9%)	24 (12.0%)	168 (56.8%)
	≥ 365	20 (19.2%)	29 (28.4%)	11 (25.6%)	12 (25.5%)	49 (23.8%)	147 (73.5%)	72 (24.3%)

プラセボ/100 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週時から ASP015K 100 mg の投与を受けた患者
プラセボ/150 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週時から ASP015K 150 mg の投与を受けた患者
† 全試験期間の投与期間は，治験薬は最終投与日−初回投与日＋1，参照薬は最終投与日−初回投与日＋8 として算出した。
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.2.1.1.1.2

2.7.6.24.4 有効性

1. 主要評価項目：12 週時の ACR20%改善率

12 週／中止時（LOCF）における ACR20%改善率は，プラセボ群で 30.7%，ASP015K 100 mg 群で 57.7%, ASP015K 150 mg 群で 74.5%であった。プラセボ群との差は, ASP015K 100 mg 群で 27.0%, ASP015K 150 mg 群で 43.8%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）で統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.24-8）。

エタネルセプト群では，12 週／中止時（LOCF）における ACR20%改善率は 83.5%であった。

表 2.7.6.24-8　12 週／中止時（LOCF）における ACR20%改善率（FAS）

	N	レスポンダー n (%)	プラセボとの効果の差			
			差 (%)†	オッズ比‡	95% CI (%)§	P 値¶
プラセボ	101	31 (30.7%)				
100 mg	104	60 (57.7%)	27.0	3.13	(1.76, 5.58)	< 0.001***
150 mg	102	76 (74.5%)	43.8	6.59	(3.56, 12.20)	< 0.001***
エタネルセプト	200	167 (83.5%)	52.8	-	-	-

† レスポンダー割合の差：ASP015K 各群−プラセボ群
‡ 投与群（プラセボ，ASP015K 100 mg，ASP015K 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に基づく。オッズ比が 1 を上回ると ASP015K で良好な結果を示す。
§ CI は二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。
¶ Wald のカイ二乗検定。多重性を考慮するため閉手順検定を行った。エタネルセプト群は非盲検の参照群であり，統計学的検定に含めなかった。
* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.1.1

2. 主要な副次評価項目

52 週時までの ACR20%改善率

ASP015K 群では，ACR20%改善率は 12 週時から 52 週時まで維持された。プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/150 mg 群では，ACR20%改善率は 16 週時に改善し，その後は 52 週時まで維持された。52 週時における ACR20%改善率は，ASP015K 100 mg 群で 73.2%，ASP015K 150 mg 群で 90.1%，プラセボ/100 mg 群で 79.4%，プラセボ/150 mg 群で 81.6%であった（表 2.7.6.24-9）。

エタネルセプト群では，ACR20%改善率は 12 週時から 52 週時まで維持された。エタネルセプト群での 52 週時における ACR20%改善率は 90.7%であった。

表 2.7.6.24-9　52 週／投与終了時までの ACR20%改善率の推移（FAS）

	100 mg		150 mg		プラセボ/100 mg		プラセボ/150 mg		エタネルセプト	
	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)
4 週	98	43 (43.9%)	100	45 (45.0%)	42	9 (21.4%)	47	9 (19.1%)	200	122 (61.0%)
8 週	96	49 (51.0%)	99	68 (68.7%)	42	16 (38.1%)	47	12 (25.5%)	195	157 (80.5%)
12 週	96	57 (59.4%)	92	71 (77.2%)	41	13 (31.7%)	47	16 (34.0%)	191	162 (84.8%)
16 週	93	60 (64.5%)	93	74 (79.6%)	41	24 (58.5%)	47	29 (61.7%)	188	163 (86.7%)
20 週	92	59 (64.1%)	92	75 (81.5%)	41	21 (51.2%)	46	33 (71.7%)	182	161 (88.5%)
24 週	87	55 (63.2%)	90	77 (85.6%)	39	24 (61.5%)	45	32 (71.1%)	182	164 (90.1%)
28 週	83	60 (72.3%)	89	78 (87.6%)	40	24 (60.0%)	46	31 (67.4%)	177	164 (92.7%)
32 週	81	62 (76.5%)	86	76 (88.4%)	36	23 (63.9%)	45	33 (73.3%)	176	155 (88.1%)
36 週	79	57 (72.2%)	86	78 (90.7%)	36	24 (66.7%)	43	33 (76.7%)	175	161 (92.0%)
40 週	76	56 (73.7%)	86	78 (90.7%)	37	25 (67.6%)	42	35 (83.3%)	173	160 (92.5%)
44 週	75	56 (74.7%)	85	75 (88.2%)	34	27 (79.4%)	39	33 (84.6%)	171	156 (91.2%)
48 週	74	55 (74.3%)	84	76 (90.5%)	34	25 (73.5%)	39	32 (82.1%)	168	152 (90.5%)
52 週	71	52 (73.2%)	81	73 (90.1%)	34	27 (79.4%)	38	31 (81.6%)	162	147 (90.7%)
投与終了時（LOCF）	104	68 (65.4%)	102	86 (84.3%)	43	29 (67.4%)	47	35 (74.5%)	200	173 (86.5%)

プラセボ/100 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週時から ASP015K 100 mg の投与を受けた患者
プラセボ/150 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週時から ASP015K 150 mg の投与を受けた患者
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.2.1.1.2

ACR50%改善率

12 週／中止時（LOCF）における ACR50%改善率は，プラセボ群で 8.9%，ASP015K 100 mg 群で 30.8%, ASP015K 150 mg 群で 42.2%であり , ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.24-10）。

エタネルセプト群では，12 週／中止時（LOCF）における ACR50%改善率は 52.5%であった。

表 2.7.6.24-10　12 週／中止時（LOCF）における ACR50%改善率（FAS）

	N	レスポンダー n (%)	プラセボとの効果の比較		
			オッズ比†	95% CI (%)‡	P 値§
プラセボ	101	9 (8.9%)			
100 mg	104	32 (30.8%)	4.79	(2.14, 10.75)	< 0.001 ***
150 mg	102	43 (42.2%)	7.86	(3.53, 17.50)	< 0.001 ***
エタネルセプト	200	105 (52.5%)	-	-	-

† 投与群（プラセボ，ASP015K 100 mg，ASP015K 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に基づく。オッズ比が 1 を上回ると ASP015K で良好な結果を示す。
‡ CI は二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。
§ Wald のカイ二乗検定。多重性の調整は実施しなかった。エタネルセプト群は非盲検の参照群であり，統計学的検定に含めなかった。
* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.3.1.1.1

ASP015K 群では，ACR50%改善率は 12 週時から 52 週時まで更に改善した。プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/150 mg 群では，ACR50%改善率は 16 週時に改善し，その後は 52 週時まで更に改善した。52 週時における ACR50%改善率は，ASP015K 100 mg 群で 49.3%，ASP015K 150 mg 群で 75.3%，プラセボ/100 mg 群で 47.1%，プラセボ/150 mg 群で 65.8%であった（表 2.7.6.24-11）。

エタネルセプト群では，ACR50%改善率は 12 週時から 52 週時まで更に改善した。エタネルセプト群での 52 週時における ACR50%改善率は 77.2%であった。

表 2.7.6.24-11　52 週／投与終了時までの ACR50%改善率の推移（FAS）

	100 mg		150 mg		プラセボ/100 mg		プラセボ/150 mg		エタネルセプト	
	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)
4 週	98	8 (8.2%)	100	14 (14.0%)	42	2 (4.8%)	47	1 (2.1%)	200	59 (29.5%)
8 週	96	24 (25.0%)	99	35 (35.4%)	42	2 (4.8%)	47	3 (6.4%)	195	92 (47.2%)
12 週	96	31 (32.3%)	92	42 (45.7%)	41	3 (7.3%)	47	6 (12.8%)	191	105 (55.0%)
16 週	93	40 (43.0%)	93	42 (45.2%)	41	13 (31.7%)	47	12 (25.5%)	188	114 (60.6%)
20 週	92	38 (41.3%)	92	50 (54.3%)	41	9 (22.0%)	46	20 (43.5%)	182	121 (66.5%)
24 週	87	38 (43.7%)	90	56 (62.2%)	39	15 (38.5%)	45	20 (44.4%)	182	118 (64.8%)
28 週	83	37 (44.6%)	89	54 (60.7%)	40	16 (40.0%)	46	23 (50.0%)	177	123 (69.5%)
32 週	81	41 (50.6%)	86	56 (65.1%)	36	19 (52.8%)	45	20 (44.4%)	176	124 (70.5%)
36 週	79	42 (53.2%)	86	59 (68.6%)	36	17 (47.2%)	43	19 (44.2%)	175	123 (70.3%)
40 週	76	36 (47.4%)	86	60 (69.8%)	37	17 (45.9%)	42	22 (52.4%)	173	127 (73.4%)
44 週	75	38 (50.7%)	85	59 (69.4%)	34	17 (50.0%)	39	21 (53.8%)	171	120 (70.2%)
48 週	74	36 (48.6%)	84	62 (73.8%)	34	20 (58.8%)	39	27 (69.2%)	168	127 (75.6%)
52 週	71	35 (49.3%)	81	61 (75.3%)	34	16 (47.1%)	38	25 (65.8%)	162	125 (77.2%)
投与終了時（LOCF）	104	45 (43.3%)	102	68 (66.7%)	43	18 (41.9%)	47	26 (55.3%)	200	138 (69.0%)

プラセボ/100 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週時から ASP015K 100 mg の投与を受けた患者
プラセボ/150 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週時から ASP015K 150 mg の投与を受けた患者
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.3.1.1.2

ACR70%改善率

12 週／中止時（LOCF）における ACR70%改善率は，プラセボ群で 1.0%，ASP015K 100 mg 群で 13.5%，ASP015K 150 mg 群で 27.5%であり，ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.24-12）。

エタネルセプト群では，12 週／中止時（LOCF）における ACR70%改善率は 30.5%であった。

表 2.7.6.24-12　12 週／中止時（LOCF）における ACR70%改善率（FAS）

	N	レスポンダー n (%)	プラセボとの効果の比較		
			オッズ比†	95% CI (%)‡	P 値§
プラセボ	101	1 (1.0%)			
100 mg	104	14 (13.5%)	Not Estimable, 15.56¶	Not Estimable, (2.01, 120.67)¶	Not Estimable, 0.009 **¶
150 mg	102	28 (27.5%)	39.93	(5.29, 301.61)	< 0.001 ***
エタネルセプト	200	61 (30.5%)	-	-	-

† 投与群（プラセボ，ASP015K 100 mg，ASP015K 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に基づく。オッズ比が 1 を上回ると ASP015K で良好な結果を示す。
‡ CI は二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。
§ Wald のカイ二乗検定。多重性の調整は実施しなかった。エタネルセプト群は非盲検の参照群であり，統計学的検定に含めなかった。
¶ 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% CI 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

ASP015K 群では，ACR70%改善率は 12 週時から 52 週時まで更に改善した。プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/150 mg 群では，ACR70%改善率は 16 週時に改善し，その後は 52 週時まで更に改善した。52 週時における ACR70%改善率は，ASP015K 100 mg 群で 35.2%，ASP015K 150 mg 群で 48.1%，プラセボ/100 mg 群で 38.2%，プラセボ/150 mg 群で 42.1%であった（表 2.7.6.24-13）。

エタネルセプト群では，ACR70%改善率は 12 週時から 52 週時まで更に改善した。エタネルセプト群での 52 週時における ACR70%改善率は 56.2%であった。

表 2.7.6.24-13　52 週／投与終了時までの ACR70%改善率の推移（FAS）

	100 mg		150 mg		プラセボ/100 mg		プラセボ/150 mg		エタネルセプト	
	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)	N	レスポンダー n (%)
4 週	98	1 (1.0%)	100	2 (2.0%)	42	0	47	0	200	29 (14.5%)
8 週	96	11 (11.5%)	99	14 (14.1%)	42	0	47	1 (2.1%)	195	40 (20.5%)
12 週	96	14 (14.6%)	92	27 (29.3%)	41	0	47	1 (2.1%)	191	61 (31.9%)
16 週	93	22 (23.7%)	93	26 (28.0%)	41	3 (7.3%)	47	4 (8.5%)	188	71 (37.8%)
20 週	92	24 (26.1%)	92	28 (30.4%)	41	3 (7.3%)	46	9 (19.6%)	182	76 (41.8%)
24 週	87	25 (28.7%)	90	36 (40.0%)	39	6 (15.4%)	45	10 (22.2%)	182	81 (44.5%)
28 週	83	21 (25.3%)	89	34 (38.2%)	40	8 (20.0%)	46	8 (17.4%)	177	85 (48.0%)
32 週	81	23 (28.4%)	86	34 (39.5%)	36	9 (25.0%)	45	11 (24.4%)	176	84 (47.7%)
36 週	79	25 (31.6%)	86	37 (43.0%)	36	10 (27.8%)	43	8 (18.6%)	175	78 (44.6%)
40 週	76	22 (28.9%)	86	41 (47.7%)	37	10 (27.0%)	42	15 (35.7%)	173	86 (49.7%)
44 週	75	23 (30.7%)	85	42 (49.4%)	34	14 (41.2%)	39	11 (28.2%)	171	89 (52.0%)
48 週	74	25 (33.8%)	84	43 (51.2%)	34	11 (32.4%)	39	15 (38.5%)	168	91 (54.2%)
52 週	71	25 (35.2%)	81	39 (48.1%)	34	13 (38.2%)	38	16 (42.1%)	162	91 (56.2%)
投与終了時（LOCF）	104	33 (31.7%)	102	43 (42.2%)	43	15 (34.9%)	47	16 (34.0%)	200	96 (48.0%)

プラセボ/100 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週時から ASP015K 100 mg の投与を受けた患者
プラセボ/150 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週時から ASP015K 150 mg の投与を受けた患者
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.3.4.1.1.2

DAS28-CRP スコア

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で−0.64，ASP015K 100 mg 群で−1.62，ASP015K 150 mg 群で−2.17 であり，ASP015K 100 mg 群（$P < 0.001$）及び ASP015K 150 mg 群（$P < 0.001$）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-CRP 寛解率（DAS28-CRP スコア< 2.6 を達成した患者の割合）は，プラセボ群で 5.0%，ASP015K 100 mg 群で 24.5%，ASP015K 150 mg 群で 34.7%であり，ASP015K 100 mg 群（$P < 0.001$）及び ASP015K 150 mg 群（$P < 0.001$）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-CRP 低活動性率（DAS28-CRP スコア≤ 3.2 を達成した患者の割合）は，プラセボ群で 11.0%，ASP015K 100 mg 群で 40.2%，ASP015K 150 mg 群で 53.5%であり，ASP015K 100 mg 群（$P < 0.001$）及び ASP015K 150 mg 群（$P < 0.001$）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

エタネルセプト群では，12 週／中止時（LOCF）における DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は−2.42, DAS28-CRP 寛解率は 45.5%, DAS28-CRP 低活動性率は 68.0%であった。

ASP015K 群では，DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は 12 週時から 52 週時まで維持された。プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/150 mg 群では，DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は 16 週時に改善し，その後は 52 週時まで維持された。52 週時における DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で−2.28，ASP015K 150 mg 群で−2.99，プラセボ/100 mg 群で−2.51，プラセボ/150 mg 群で−2.73 であった。

投与継続中の被験者について参考として示すが，28 週時における DAS28-CRP 寛解率は，ASP015K 100 mg 群で 36.1%，ASP015K 150 mg 群で 55.1%，プラセボ/100 mg 群で 34.1%，プラセボ/150 mg 群で 41.3%であった。28 週時における DAS28-CRP 低活動性率は，ASP015K 100 mg 群で 55.4%，ASP015K 150 mg 群で 76.4%であった。

エタネルセプト群では，DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は 12 週時から 52 週時まで維持された。エタネルセプト群での 52 週時における DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は−3.04 であった。投与継続中の被験者について参考として示すが，エタネルセプト群での 28 週時における DAS28-CRP 寛解率は 61.6%，DAS28-CRP 低活動性率は 81.9%であった。

DAS28-ESR スコア

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で−0.62，ASP015K 100 mg 群で−1.60，ASP015K 150 mg 群で−2.24 であり，ASP015K 100 mg 群（$P < 0.001$）及び ASP015K 150 mg 群（$P < 0.001$）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-ESR 寛解率（DAS28-ESR スコア< 2.6 を達成した患者の割合）は，プラセボ群で 1.0%，ASP015K 100 mg 群で 11.7%，ASP015K 150 mg 群で 17.8%であり，ASP015K 150 mg 群（$P = 0.003$）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-ESR 低活動性率（DAS28-ESR スコア≤ 3.2 を達成した患者の割合）は，プラセボ群で 7.0%，ASP015K 100 mg 群で 19.4%，ASP015K 150 mg 群で 37.6%であり，ASP015K 100 mg 群（$P = 0.012$）及び ASP015K 150 mg 群（$P < 0.001$）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

エタネルセプト群では，12 週／中止時（LOCF）における DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は−2.51, DAS28-ESR 寛解率は 31.7%, DAS28-ESR 低活動性率は 49.7%であった。

ASP015K 群では，DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は 12 週時から 52 週時まで維持された。プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/150 mg 群では，DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は 16 週時に改善し，その後は 52 週時まで維持された。52 週時における DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で−2.35，ASP015K 150 mg 群で−3.06，プラセボ/100 mg 群で−2.45，プラセボ/150 mg 群で−2.67 であった。

投与継続中の被験者について参考として示すが，28 週時における DAS28-ESR 寛解率は，ASP015K 100 mg 群で 27.7%，ASP015K 150 mg 群で 34.8%，プラセボ/100 mg 群で 26.8%，プラセボ/150 mg 群で 21.7%であった。28 週時における DAS28-ESR 低活動性率は，ASP015K 100 mg 群で 36.1%，ASP015K 150 mg 群で 59.6%であった。

エタネルセプト群では，DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は 12 週時から 52 週時まで維持された。エタネルセプト群での 52 週時における DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は−3.10 であった。投与継続中の被験者について参考として示すが，エタネルセプト群での 28 週時における DAS28-ESR 寛解率は 39.8%，DAS28-ESR 低活動性率は 60.8%であった。

ACR/EULAR 寛解率

12 週／中止時（LOCF）における ACR/EULAR 寛解率は，プラセボ群で 2.0%，ASP015K 100 mg 群で 5.9%, ASP015K 150 mg 群で 5.9%であった。投与継続中の被験者について参考として示すが，28 週時における ACR/EULAR 寛解率は, ASP015K 100 mg 群で 12.0%, ASP015K 150 mg 群で 18.0%であった。52 週時における ACR/EULAR 寛解率は, ASP015K 100 mg 群で 18.3%, ASP015K 150 mg 群で 18.5%であった。

エタネルセプト群では，12 週／中止時（LOCF）における ACR/EULAR 寛解率は 13.5%であった。投与継続中の被験者について参考として示すが，エタネルセプト群での 28 週時における ACR/EULAR 寛解率は 24.3%であった。エタネルセプト群での 52 週時における ACR/EULAR 寛解率は 30.2%であった。

SDAI 寛解率

12 週／中止時（LOCF）における SDAI 寛解率（SDAI スコア 3.3 以下を達成した患者の割合）は，プラセボ群で 0%，ASP015K 100 mg 群で 8.8%，ASP015K 150 mg 群で 8.9%であった。投与継続中の被験者について参考として示すが，28 週時における SDAI 寛解率は，ASP015K 100 mg 群で 19.3%，ASP015K 150 mg 群で 29.2%であった。52 週時における SDAI 寛解率は，ASP015K 100 mg 群で 21.1%，ASP015K 150 mg 群で 29.6%であった。

エタネルセプト群では，12 週／中止時（LOCF）における SDAI 寛解率は 18.5%であった。投与継続中の被験者について参考として示すが，エタネルセプト群での 28 週時における SDAI 寛解率は 33.9%であった。エタネルセプト群での 52 週時における SDAI 寛解率は 39.5%であった。

2.7.6.24.5 薬物動態

試験期間中の血漿中 ASP015K トラフ濃度の中央値は，ASP015K 100 mg 群（プラセボ/100 mg 群を含む）で 1.896～3.212 ng/mL，ASP015K 150 mg 群（プラセボ/150 mg 群を含む）で 2.801～5.259 ng/mL であった（表 2.7.6.24-14）。

4 週時又は 8 週時の投与後の血漿中 ASP015K 濃度の平均値は, ASP015K 100 mg 群で 192.7 ng/mL（投与後の平均経過時間：1.473 h），ASP015K 150 mg 群で 348.4 ng/mL（投与後の平均経過時間：1.512 h）であった。

表 2.7.6.24-14　血漿中 ASP015K トラフ濃度（ng/mL）

		4 週	8 週	12 週	28 週	52 週
100 mg	N	90	91	93	80	68
	平均値	5.491	16.49	3.009	4.605	4.827
	SD	17.70	69.55	4.781	10.87	10.91
	%CV	322.3	421.9	158.9	236.0	226.1
	最小値	0	0	0	0	0
	中央値	1.905	2.109	1.896	2.221	2.062
	最大値	132.7	465.0	42.19	93.30	84.65
150 mg	N	91	92	85	83	79
	平均値	7.919	5.105	7.564	11.61	16.31
	SD	23.41	5.027	19.53	50.91	86.17
	%CV	295.6	98.5	258.2	438.4	528.4
	最小値	0.3515	0.2585	0	0	0.2569
	中央値	3.238	4.187	3.987	4.630	5.259
	最大値	194.5	33.71	171.5	467.6	770.9
プラセボ/100 mg	N			39	39	32
	平均値			0	4.168	10.44
	SD			NA	4.635	25.60
	%CV			NA	111.2	245.2
	最小値			0	0.4190	1.073
	中央値			0	2.794	3.212
	最大値			0	23.84	144.5
プラセボ/150 mg	N			46	45	38
	平均値			0	5.306	18.68
	SD			NA	4.443	80.30
	%CV			NA	83.7	429.8
	最小値			0	0	0
	中央値			0	3.778	2.801
	最大値			0	19.02	499.0

プラセボ/100 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週時から ASP015K 100 mg の投与を受けた患者
プラセボ/150 mg：プラセボ群に割り付けられ，12 週時から ASP015K 150 mg の投与を受けた患者
NA：該当せず
定量下限（0.2500 ng/mL）を下回った場合は，薬物濃度を 0 として取り扱った。
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.4.1.1

2.7.6.24.6 薬力学

12 週時における VEGF のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で−4.80 pg/mL，ASP015K 100 mg 群で−10.76 pg/mL，ASP015K 150 mg 群で−35.83 pg/mL，エタネルセプト群で

−27.22 pg/mL であった。52 週時における VEGF のベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で−3.78 pg/mL，ASP015K 150 mg 群で−42.33 pg/mL，エタネルセプト群で−28.78 pg/mL であった。

試験期間中，MMP-3 の用量依存的な減少が認められた。12 週時における MMP-3 のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で 13.21 ng/mL，ASP015K 100 mg 群で−83.79 ng/mL，ASP015K 150 mg 群で−138.51 ng/mL，エタネルセプト群で−141.95 ng/mL であった。52 週時における MMP-3 のベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で−107.33 ng/mL，ASP015K 150 mg 群で−169.63 ng/mL，エタネルセプト群で−190.61 ng/mL であった。

試験期間中，$CD16^+$又は$CD56^+$リンパ球数の用量依存的な減少と$CD19^+$リンパ球数の用量依存的な増加が認められた。12 週時における$CD16^+$又は$CD56^+$リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で−0.450 cells/μL，ASP015K 100 mg 群で−45.446 cells/μL，ASP015K 150 mg 群で−66.389 cells/μL，エタネルセプト群で 51.483 cells/μL であった。52 週時における$CD16^+$又は$CD56^+$リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で−38.285 cells/μL，ASP015K 150 mg 群で−78.356 cells/μL，エタネルセプト群で 47.894 cells/μL であった。12 週時における$CD19^+$リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で−4.079 cells/μL，ASP015K 100 mg 群で 55.089 cells/μL，ASP015K 150 mg 群で 93.795 cells/μL，エタネルセプト群で 65.416 cells/μL であった。52 週時における$CD19^+$リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で 19.221 cells/μL，ASP015K 150 mg 群で 30.401 cells/μL，エタネルセプト群で 57.123 cells/μL であった。

2.7.6.24.7 安全性

1. 有害事象の概要

12 週時までの有害事象の概要

0 週時から 12 週時では，有害事象はプラセボ群で 54 例（53.5%），ASP015K 100 mg 群で 59 例（56.7%），ASP015K 150 mg 群で 55 例（53.9%）にみられた。副作用はプラセボ群で 29 例（28.7%），ASP015K 100 mg 群で 33 例（31.7%），ASP015K 150 mg 群で 38 例（37.3%）にみられた（表 2.7.6.24-15）。有害事象の多くは，Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。

エタネルセプト群では，有害事象は 119 例（59.5%），副作用は 75 例（37.5%）にみられた。

表 2.7.6.24-15　0 週時から 12 週時までの有害事象の発現状況（SAF）

	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
有害事象	54 (53.5)	59 (56.7)	55 (53.9)	114 (55.3)	119 (59.5)
副作用†	29 (28.7)	33 (31.7)	38 (37.3)	71 (34.5)	75 (37.5)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (4.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	4 (2.0)
重篤な副作用†	3 (3.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (2.0)
Grade 3 以上の有害事象	8 (7.9)	6 (5.8)	3 (2.9)	9 (4.4)	6 (3.0)
投与中止に至った有害事象	4 (4.0)	6 (5.8)	3 (2.9)	9 (4.4)	5 (2.5)
投与中止に至った副作用†	1 (1.0)	4 (3.8)	2 (2.0)	6 (2.9)	5 (2.5)
投与中止に至った重篤な有害事象	2 (2.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	2 (1.0)
投与中止に至った重篤な副作用†	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)

発現例数（割合%）
† 治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象及び関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.1.2.1

12 週時から 52 週時までの有害事象の概要

12 週時から 52 週時までの有害事象の概要では，12 週時までの結果と比較して大きな差は認められなかった。

全試験期間の有害事象の概要

全試験期間の有害事象の概要では, 12 週時までの結果と比較して大きな差は認められなかった。

有害事象は ASP015K 100 mg 群で 92 例（88.5%），ASP015K 150 mg 群で 89 例（87.3%）にみられた。副作用は ASP015K 100 mg 群で 63 例（60.6%），ASP015K 150 mg 群で 63 例（61.8%）にみられた（表 2.7.6.24-16）。有害事象の多くは，Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。

エタネルセプト群では，有害事象は 178 例（89.0%），副作用は 122 例（61.0%）にみられた。

表 2.7.6.24-16　全試験期間の有害事象の発現状況（SAF）

	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
有害事象	92 (88.5)	89 (87.3)	181 (87.9)	178 (89.0)
副作用†	63 (60.6)	63 (61.8)	126 (61.2)	122 (61.0)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	7 (6.7)	8 (7.8)	15 (7.3)	18 (9.0)
重篤な副作用†	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	9 (4.5)
Grade 3 以上の有害事象	14 (13.5)	19 (18.6)	33 (16.0)	29 (14.5)
投与中止に至った有害事象	13 (12.5)	6 (5.9)	19 (9.2)	13 (6.5)
投与中止に至った副作用†	7 (6.7)	4 (3.9)	11 (5.3)	11 (5.5)
投与中止に至った重篤な有害事象	6 (5.8)	2 (2.0)	8 (3.9)	5 (2.5)
投与中止に至った重篤な副作用†	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	4 (2.0)

発現例数（割合%）
† 治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象及び関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.1.1.1

2. 有害事象及び副作用

12 週時までの有害事象及び副作用

プラセボ群又はASP015K群で5%以上の患者に発現した有害事象は, 鼻咽頭炎（プラセボ群5.9%, ASP015K 100 mg群9.6%，ASP015K 150 mg群18.6%，以下同順），関節リウマチ（10.9%，2.9%，2.0%）及び肝機能異常（3.0%，0%，6.9%）であった（表2.7.6.24-17）。

プラセボ群又はASP015K群で5%以上の患者に発現した副作用は, 鼻咽頭炎（プラセボ群3.0%, ASP015K 100 mg群4.8%，ASP015K 150 mg群7.8%）であった（表2.7.6.24-18）。

エタネルセプト群で5%以上の患者に発現した有害事象は，注射部位反応（12.5%），鼻咽頭炎（8.0%）及び肝機能異常（5.0%）であった。エタネルセプト群で5%以上の患者に発現した副作用は，注射部位反応（12.5%）であった。

表 2.7.6.24-17　0 週時から 12 週時までの有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
全体	54 (53.5)	59 (56.7)	55 (53.9)	114 (55.3)	119 (59.5)
血液およびリンパ系障害	3 (3.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	6 (3.0)
貧血	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
発熱性好中球減少症	1 (1.0)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
白血球減少症	0	0	0	0	1 (0.5)
リンパ節症	0	0	0	0	2 (1.0)
血小板減少症	1 (1.0)	0	0	0	0
好酸球増加症候群	0	0	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
耳痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
回転性めまい	1 (1.0)	0	0	0	0
突発難聴	1 (1.0)	0	0	0	0
眼障害	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.5)
霰粒腫	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
眼乾燥	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
飛蚊症	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
結膜出血	0	0	0	0	1 (0.5)
結膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)
眼瞼浮腫	1 (1.0)	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	11 (10.9)	14 (13.5)	13 (12.7)	27 (13.1)	20 (10.0)
口内炎	2 (2.0)	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	4 (2.0)
悪心	2 (2.0)	5 (4.8)	0	5 (2.4)	2 (1.0)
胃炎	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	1 (0.5)
上腹部痛	1 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
歯肉炎	0	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0
嘔吐	0	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0
腹痛	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
齲歯	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	4 (2.0)
下痢	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
十二指腸潰瘍	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
歯周炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
逆流性食道炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
臍ヘルニア	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
口の錯感覚	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
腹部膨満	0	0	0	0	1 (0.5)
便秘	0	0	0	0	1 (0.5)
消化不良	0	0	0	0	1 (0.5)
萎縮性胃炎	0	0	0	0	1 (0.5)
胃十二指腸潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.5)
胃酸過多	1 (1.0)	0	0	0	0
口腔内痛	1 (1.0)	0	0	0	0
膵嚢胞	1 (1.0)	0	0	0	0
がま腫	0	0	0	0	1 (0.5)
胃不快感	0	0	0	0	2 (1.0)
歯痛	0	0	0	0	2 (1.0)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
全身障害および投与局所様態	5 (5.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	33 (16.5)
顔面浮腫	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
倦怠感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
浮腫	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
医薬品副作用	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
疲労	0	0	0	0	1 (0.5)
注射部位紅斑	0	0	0	0	6 (3.0)
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (0.5)
注射部位反応	0	0	0	0	25 (12.5)
粘膜浮腫	1 (1.0)	0	0	0	0
発熱	2 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	5 (5.0)	0	7 (6.9)	7 (3.4)	10 (5.0)
肝機能異常	3 (3.0)	0	7 (6.9)	7 (3.4)	10 (5.0)
脂肪肝	1 (1.0)	0	0	0	0
肝障害	1 (1.0)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1.0)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1.0)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	14 (13.9)	23 (22.1)	28 (27.5)	51 (24.8)	35 (17.5)
鼻咽頭炎	6 (5.9)	10 (9.6)	19 (18.6)	29 (14.1)	16 (8.0)
上気道感染	2 (2.0)	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	3 (1.5)
気管支炎	1 (1.0)	4 (3.8)	1 (1.0)	5 (2.4)	1 (0.5)
インフルエンザ	2 (2.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	2 (1.0)
膀胱炎	0	2 (1.9)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
咽頭炎	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)
急性副鼻腔炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
胃腸炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
帯状疱疹	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
麦粒腫	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
中耳炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
尿路感染	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
膣感染	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
トリコフィトン感染症	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.5)
感染性湿疹	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸感染	1 (1.0)	0	0	0	0
爪真菌症	1 (1.0)	0	0	0	0
肺炎	0	0	0	0	2 (1.0)
鼻炎	1 (1.0)	0	0	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.5)
外陰部膣カンジダ症	1 (1.0)	0	0	0	0
口腔感染	0	0	0	0	1 (0.5)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.5)
顔面白癬	1 (1.0)	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (2.0)	5 (4.8)	1 (1.0)	6 (2.9)	8 (4.0)
足骨折	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
手骨折	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
損傷	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
関節捻挫	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
筋挫傷	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
坐骨骨折	0	0	0	0	1 (0.5)
皮下血腫	0	0	0	0	1 (0.5)
滑膜断裂	0	0	0	0	1 (0.5)
腱断裂	1 (1.0)	0	0	0	0
挫傷	0	0	0	0	3 (1.5)
熱傷	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
臨床検査	8 (7.9)	15 (14.4)	8 (7.8)	23 (11.2)	10 (5.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (3.8)	4 (3.9)	8 (3.9)	1 (0.5)
リンパ球数減少	0	4 (3.8)	1 (1.0)	5 (2.4)	0
肝機能検査異常	0	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0
血中β−D−グルカン増加	0	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	0
尿中蛋白陽性	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
血中アミラーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血小板数減少	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
体重減少	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
白血球数減少	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
肝酵素上昇	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (0.5)
血中尿酸増加	1 (1.0)	0	0	0	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (2.0)	0	0	0	0
グリコヘモグロビン増加	1 (1.0)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1.0)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (2.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	2 (1.0)
高脂血症	0	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0
高コレステロール血症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
高血糖	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
高尿酸血症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
脂質異常症	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	13 (12.9)	5 (4.8)	3 (2.9)	8 (3.9)	9 (4.5)
関節リウマチ	11 (10.9)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	3 (1.5)
筋痙縮	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
変形性脊椎炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
関節痛	1 (1.0)	0	0	0	0
関節炎	1 (1.0)	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	1 (0.5)
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.5)
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.5)
横紋筋融解	0	0	0	0	1 (0.5)
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.5)
腱炎	0	0	0	0	1 (0.5)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
腱鞘炎	0	0	0	0	1 (0.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0	0	0	0
乳腺線維腺腫	1 (1.0)	0	0	0	0
神経系障害	2 (2.0)	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	4 (2.0)
頭痛	1 (1.0)	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	2 (1.0)
意識消失	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
坐骨神経痛	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (0.5)
味覚異常	1 (1.0)	0	0	0	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (0.5)
精神障害	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	3 (1.5)
不眠症	2 (2.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
不安	0	0	0	0	1 (0.5)
腎および尿路障害	1 (1.0)	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	4 (2.0)
血尿	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
頻尿	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
腎機能障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
尿路結石	0	0	0	0	2 (1.0)
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.5)
蛋白尿	1 (1.0)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
月経困難症	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	6 (5.9)	7 (6.7)	5 (4.9)	12 (5.8)	7 (3.5)
上気道の炎症	1 (1.0)	2 (1.9)	3 (2.9)	5 (2.4)	3 (1.5)
咳嗽	4 (4.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	2 (1.0)
口腔咽頭痛	0	2 (1.9)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
鼻出血	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
鼻漏	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
喘息	1 (1.0)	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.0)	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	21 (10.5)
湿疹	1 (1.0)	0	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
ざ瘡	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
そう痒症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	4 (2.0)
乾癬	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
発疹	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚乾燥	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.5)
紅斑	0	0	0	0	4 (2.0)
皮下出血	0	0	0	0	2 (1.0)
紅色汗疹	0	0	0	0	1 (0.5)
ケロイド瘢痕	0	0	0	0	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	1 (0.5)
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.5)
色素沈着障害	0	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	0	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.5)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
高血圧	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
起立性低血圧	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血管炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
レイノー現象	0	0	0	0	1 (0.5)
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.5)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.2.1

表 2.7.6.24-18　0 週時から 12 週時までの副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
全体	29 (28.7)	33 (31.7)	38 (37.3)	71 (34.5)	75 (37.5)
血液およびリンパ系障害	2 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	4 (2.0)
貧血	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
発熱性好中球減少症	1 (1.0)	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (1.0)	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	2 (1.0)
好酸球増加症候群	0	0	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
耳痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
回転性めまい	1 (1.0)	0	0	0	0
眼障害	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
結膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)
眼瞼浮腫	1 (1.0)	0	0	0	0
霧視	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	4 (4.0)	8 (7.7)	10 (9.8)	18 (8.7)	5 (2.5)
悪心	1 (1.0)	4 (3.8)	0	4 (1.9)	1 (0.5)
口内炎	1 (1.0)	0	4 (3.9)	4 (1.9)	2 (1.0)
胃炎	0	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	0
上腹部痛	0	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0
腹痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
下痢	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
歯肉炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
逆流性食道炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
嘔吐	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
口の錯感覚	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
胃腸障害	0	0	0	0	1 (0.5)
口腔内痛	1 (1.0)	0	0	0	0
膵嚢胞	1 (1.0)	0	0	0	0
胃不快感	0	0	0	0	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	4 (4.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	32 (16.0)
倦怠感	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
注射部位紅斑	0	0	0	0	6 (3.0)
注射部位発疹	0	0	0	0	1 (0.5)
注射部位反応	0	0	0	0	25 (12.5)
粘膜浮腫	1 (1.0)	0	0	0	0
発熱	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	2 (2.0)	0	4 (3.9)	4 (1.9)	7 (3.5)
肝機能異常	1 (1.0)	0	4 (3.9)	4 (1.9)	7 (3.5)
肝障害	1 (1.0)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1.0)	0	0	0	0
免疫系障害	1 (1.0)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (6.9)	13 (12.5)	14 (13.7)	27 (13.1)	23 (11.5)
鼻咽頭炎	3 (3.0)	5 (4.8)	8 (7.8)	13 (6.3)	6 (3.0)
気管支炎	1 (1.0)	4 (3.8)	1 (1.0)	5 (2.4)	0
上気道感染	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (1.0)
膀胱炎	0	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
帯状疱疹	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
インフルエンザ	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
咽頭炎	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
尿路感染	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
膣感染	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
トリコフィトン感染症	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.5)
感染性湿疹	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸感染	1 (1.0)	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.5)
肺炎	0	0	0	0	2 (1.0)
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.5)
外陰部膣カンジダ症	1 (1.0)	0	0	0	0
口腔感染	0	0	0	0	1 (0.5)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.5)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
筋挫傷	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
腱断裂	1 (1.0)	0	0	0	0
臨床検査	5 (5.0)	11 (10.6)	7 (6.9)	18 (8.7)	8 (4.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	1 (0.5)
リンパ球数減少	0	4 (3.8)	1 (1.0)	5 (2.4)	0
肝機能検査異常	0	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0
血中β－D－グルカン増加	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
血中アミラーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血小板数減少	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
白血球数減少	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
肝酵素上昇	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
血中コレステロール増加	0	0	0	0	1 (0.5)
グリコヘモグロビン増加	1 (1.0)	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (1.0)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (1.0)	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0
高脂血症	0	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
高コレステロール血症	1 (1.0)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
関節リウマチ	2 (2.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.5)
横紋筋融解	0	0	0	0	1 (0.5)
腱鞘炎	0	0	0	0	1 (0.5)
神経系障害	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
頭痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
意識消失	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
味覚異常	1 (1.0)	0	0	0	0

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
精神障害	0	0	0	0	2 (1.0)
不眠症	0	0	0	0	2 (1.0)
腎および尿路障害	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.5)
血尿	0	0	0	0	1 (0.5)
蛋白尿	1 (1.0)	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (3.0)	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	5 (2.5)
上気道の炎症	1 (1.0)	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	2 (1.0)
咳嗽	1 (1.0)	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
喘息	1 (1.0)	0	0	0	0
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	8 (4.0)
湿疹	0	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0
乾癬	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
発疹	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0)	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.5)
紅斑	0	0	0	0	3 (1.5)
皮下出血	0	0	0	0	1 (0.5)
そう痒症	1 (1.0)	0	0	0	2 (1.0)
血管障害	0	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.0)
高血圧	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
起立性低血圧	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血管炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	1 (0.5)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.3.1

12 週時から 52 週時までの有害事象及び副作用

12 週時から 52 週時までの主な有害事象及び副作用の発現割合は，12 週時までの結果と全体的に類似していた。

全試験期間の有害事象及び副作用

ASP015K 100 mg 群又は ASP015K 150 mg 群で 5%以上の患者に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（ASP015K 100 mg 群 28.8%, ASP015K 150 mg 群 28.4%, 以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（9.6%，10.8%），インフルエンザ（6.7%，5.9%），上気道感染（5.8%，6.9%），咳嗽（5.8%，6.9%），悪心（7.7%，3.9%），関節リウマチ（5.8%，4.9%），上気道の炎症（4.8%，5.9%），肝機能異常（1.9%，7.8%），咽頭炎（6.7%，2.9%），気管支炎（6.7%，1.0%）及び湿疹（1.9%，5.9%）であった（表 2.7.6.24-19）。

ASP015K 100 mg 群又は ASP015K 150 mg 群で 5%以上の患者に発現した副作用は，鼻咽頭炎（ASP015K 100 mg 群 14.4%, ASP015K 150 mg 群 13.7%, 以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（7.7%，7.8%），悪心（5.8%，2.9%）及び気管支炎（5.8%，1.0%）であった（表 2.7.6.24-20）。

表 2.7.6.24-19　全試験期間の有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
全体	92 (88.5)	89 (87.3)	181 (87.9)	178 (89.0)
血液およびリンパ系障害	6 (5.8)	2 (2.0)	8 (3.9)	13 (6.5)
貧血	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	3 (1.5)
リンパ節症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
鉄欠乏性貧血	1 (1.0)	0	1 (0.5)	3 (1.5)
好中球減少症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
白血球減少症	0	0	0	3 (1.5)
好酸球増加症候群	0	0	0	1 (0.5)
心臓障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
動悸	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
徐脈	0	0	0	1 (0.5)
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	3 (2.9)	4 (3.9)	7 (3.4)	4 (2.0)
耳痛	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
耳鳴	0	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
回転性めまい	0	2 (2.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
耳そう痒症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
耳介腫脹	0	0	0	1 (0.5)
眼障害	6 (5.8)	7 (6.9)	13 (6.3)	13 (6.5)
白内障	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
眼乾燥	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.0)
結膜炎	0	2 (2.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
潰瘍性角膜炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
霰粒腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
角膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
飛蚊症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
翼状片	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
結膜出血	0	0	0	2 (1.0)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	3 (1.5)
眼瞼紅斑	0	0	0	1 (0.5)
眼脂	0	0	0	1 (0.5)
眼瞼浮腫	0	0	0	1 (0.5)
霧視	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	34 (32.7)	33 (32.4)	67 (32.5)	46 (23.0)
悪心	8 (7.7)	4 (3.9)	12 (5.8)	3 (1.5)
口内炎	5 (4.8)	5 (4.9)	10 (4.9)	7 (3.5)
齲歯	4 (3.8)	4 (3.9)	8 (3.9)	8 (4.0)
上腹部痛	2 (1.9)	5 (4.9)	7 (3.4)	3 (1.5)
胃炎	4 (3.8)	2 (2.0)	6 (2.9)	1 (0.5)
歯周炎	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	1 (0.5)
便秘	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	4 (2.0)
胃潰瘍	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	0
歯肉炎	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	1 (0.5)
逆流性食道炎	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
嘔吐	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
腹痛	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
アフタ性口内炎	2 (1.9)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
下痢	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	5 (2.5)
歯周病	2 (1.9)	0	2 (1.0)	1 (0.5)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
胃不快感	0	2 (2.0)	2 (1.0)	3 (1.5)
歯痛	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)
下腹部痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
肛門潰瘍	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
腸炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
胃食道逆流性疾患	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
血便排泄	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
口腔内不快感	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
臍ヘルニア	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
口の錯感覚	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
腹部膨満	0	0	0	1 (0.5)
口唇炎	0	0	0	2 (1.0)
結腸ポリープ	0	0	0	2 (1.0)
消化不良	0	0	0	2 (1.0)
胃ポリープ	0	0	0	1 (0.5)
萎縮性胃炎	0	0	0	1 (0.5)
胃十二指腸潰瘍	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	0	0	0	1 (0.5)
歯肉痛	0	0	0	1 (0.5)
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (0.5)
がま腫	0	0	0	1 (0.5)
歯の脱落	0	0	0	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	7 (6.7)	4 (3.9)	11 (5.3)	40 (20.0)
末梢性浮腫	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0
発熱	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.0)
浮腫	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
顔面浮腫	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
倦怠感	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
医薬品副作用	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
胸部不快感	0	0	0	2 (1.0)
胸痛	0	0	0	1 (0.5)
疲労	0	0	0	2 (1.0)
注射部位紅斑	0	0	0	6 (3.0)
注射部位発疹	0	0	0	1 (0.5)
注射部位反応	0	0	0	26 (13.0)
圧痕浮腫	0	0	0	1 (0.5)
口渇	0	0	0	1 (0.5)
肝胆道系障害	4 (3.8)	10 (9.8)	14 (6.8)	16 (8.0)
肝機能異常	2 (1.9)	8 (7.8)	10 (4.9)	13 (6.5)
脂肪肝	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)
肝炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
胆嚢ポリープ	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肝障害	0	0	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	3 (2.9)	3 (1.5)	1 (0.5)
アナフィラキシーショック	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
薬物過敏症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
食物アレルギー	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
季節性アレルギー	0	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	61 (58.7)	51 (50.0)	112 (54.4)	111 (55.5)
鼻咽頭炎	30 (28.8)	29 (28.4)	59 (28.6)	62 (31.0)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
インフルエンザ	7 (6.7)	6 (5.9)	13 (6.3)	10 (5.0)
上気道感染	6 (5.8)	7 (6.9)	13 (6.3)	6 (3.0)
咽頭炎	7 (6.7)	3 (2.9)	10 (4.9)	10 (5.0)
帯状疱疹	5 (4.8)	4 (3.9)	9 (4.4)	5 (2.5)
気管支炎	7 (6.7)	1 (1.0)	8 (3.9)	8 (4.0)
膀胱炎	4 (3.8)	2 (2.0)	6 (2.9)	6 (3.0)
胃腸炎	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	6 (3.0)
単純ヘルペス	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	1 (0.5)
急性副鼻腔炎	3 (2.9)	0	3 (1.5)	0
中耳炎	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.0)
足部白癬	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
爪真菌症	2 (1.9)	0	2 (1.0)	3 (1.5)
肺炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)
鼻炎	0	2 (2.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
皮膚感染	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
扁桃炎	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
尿路感染	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
口腔ヘルペス	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)
バルトリン腺膿瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
皮膚真菌感染	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
ウイルス性胃腸炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
胃腸感染	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
麦粒腫	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
ヘルペス性角膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
肺炎球菌性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
歯髄炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
腟感染	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
マイコプラズマ感染	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
マイコバクテリア感染	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
気道感染	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
トリコフィトン感染症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
急性扁桃炎	0	0	0	1 (0.5)
蜂巣炎	0	0	0	5 (2.5)
感染性湿疹	0	0	0	1 (0.5)
毛包炎	0	0	0	1 (0.5)
爪囲炎	0	0	0	1 (0.5)
ウイルス感染	0	0	0	1 (0.5)
外陰部炎	0	0	0	1 (0.5)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (0.5)
口腔感染	0	0	0	1 (0.5)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (0.5)
膿痂疹性湿疹	0	0	0	1 (0.5)
皮膚カンジダ	0	0	0	1 (0.5)
ヘリコバクター感染	0	0	0	1 (0.5)
ヘリコバクター性胃炎	0	0	0	1 (0.5)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	1 (0.5)
感染性腸炎	0	0	0	1 (0.5)
白癬感染	0	0	0	1 (0.5)
肺感染	0	0	0	1 (0.5)
ヘルペス眼感染	0	0	0	1 (0.5)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
皮膚ウイルス感染	0	0	0	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	14 (13.5)	10 (9.8)	24 (11.7)	21 (10.5)
肋骨骨折	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	1 (0.5)
脊椎圧迫骨折	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	1 (0.5)
挫傷	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	4 (2.0)
足骨折	0	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
転倒・転落	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
腓骨骨折	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
手骨折	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
損傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
関節捻挫	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
橈骨骨折	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
擦過傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
筋挫傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
創傷	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
熱傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	4 (2.0)
靭帯損傷	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
上肢骨折	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
歯牙破折	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
歯の完全脱臼	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
背部損傷	0	0	0	1 (0.5)
凍瘡	0	0	0	1 (0.5)
上顆炎	0	0	0	1 (0.5)
坐骨骨折	0	0	0	1 (0.5)
上腕骨骨折	0	0	0	1 (0.5)
膝蓋骨骨折	0	0	0	1 (0.5)
皮下血腫	0	0	0	1 (0.5)
滑膜断裂	0	0	0	1 (0.5)
腰椎骨折	0	0	0	1 (0.5)
顔面損傷	0	0	0	1 (0.5)
四肢圧挫損傷	0	0	0	1 (0.5)
臨床検査	25 (24.0)	25 (24.5)	50 (24.3)	30 (15.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (9.6)	11 (10.8)	21 (10.2)	5 (2.5)
リンパ球数減少	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	0
肝機能検査異常	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	2 (1.0)
血中 β−D−グルカン増加	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	0
血中クレアチニン増加	3 (2.9)	0	3 (1.5)	1 (0.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.9)	0	2 (1.0)	3 (1.5)
血中アミラーゼ増加	2 (1.9)	0	2 (1.0)	3 (1.5)
血中コレステロール増加	0	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
体重増加	0	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
尿中蛋白陽性	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
肝酵素上昇	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
血中尿酸増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
気管支鏡検査	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
心電図 QT 延長	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
ヘモグロビン減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
脂質異常	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
低比重リポ蛋白増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
血小板数減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
体重減少	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
白血球数減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
血中リン減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
筋酵素上昇	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血中カルシウム減少	0	0	0	1 (0.5)
尿中血陽性	0	0	0	1 (0.5)
糖鎖抗原 19−9 増加	0	0	0	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.5)
細胞マーカー増加	0	0	0	2 (1.0)
代謝および栄養障害	8 (7.7)	12 (11.8)	20 (9.7)	15 (7.5)
高コレステロール血症	2 (1.9)	3 (2.9)	5 (2.4)	1 (0.5)
高脂血症	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	0
高尿酸血症	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	6 (3.0)
高血糖	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
高トリグリセリド血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
低カルシウム血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
低リン酸血症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
マグネシウム欠乏	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
脂質異常症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
食欲減退	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
脱水	0	0	0	1 (0.5)
糖尿病	0	0	0	2 (1.0)
高カリウム血症	0	0	0	2 (1.0)
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	17 (16.3)	16 (15.7)	33 (16.0)	47 (23.5)
関節リウマチ	6 (5.8)	5 (4.9)	11 (5.3)	10 (5.0)
背部痛	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	7 (3.5)
筋痙縮	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	4 (2.0)
骨粗鬆症	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	4 (2.0)
変形性脊椎炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
関節炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
筋骨格痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
筋肉痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)	3 (1.5)
四肢痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
弾発指	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
腋窩腫瘤	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
筋肉疲労	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
椎間板突出	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格硬直	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
脊椎すべり症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
関節痛	0	0	0	1 (0.5)
滑液包炎	0	0	0	1 (0.5)
関節腫脹	0	0	0	1 (0.5)
筋力低下	0	0	0	1 (0.5)
頚部痛	0	0	0	3 (1.5)
骨関節炎	0	0	0	2 (1.0)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
閉経後骨粗鬆症	0	0	0	1 (0.5)
関節周囲炎	0	0	0	2 (1.0)
横紋筋融解	0	0	0	1 (0.5)
シェーグレン症候群	0	0	0	1 (0.5)
脊柱管狭窄症	0	0	0	3 (1.5)
腱炎	0	0	0	2 (1.0)
腱鞘炎	0	0	0	2 (1.0)
指変形	0	0	0	1 (0.5)
足変形	0	0	0	1 (0.5)
腱痛	0	0	0	1 (0.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (3.8)	0	4 (1.9)	5 (2.5)
結膜の良性新生物	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
結腸癌	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
胃癌	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
肝新生物	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
脂肪腫	0	0	0	1 (0.5)
脂漏性角化症	0	0	0	1 (0.5)
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (0.5)
卵巣新生物	0	0	0	1 (0.5)
甲状腺癌	0	0	0	1 (0.5)
神経系障害	7 (6.7)	12 (11.8)	19 (9.2)	21 (10.5)
頭痛	5 (4.8)	4 (3.9)	9 (4.4)	9 (4.5)
坐骨神経痛	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	1 (0.5)
味覚異常	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
意識消失	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
神経痛	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
嗅覚錯誤	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
傾眠	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血管迷走神経性失神	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
振戦	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
手根管症候群	0	0	0	1 (0.5)
脳梗塞	0	0	0	1 (0.5)
頚腕症候群	0	0	0	1 (0.5)
浮動性めまい	0	0	0	4 (2.0)
構音障害	0	0	0	1 (0.5)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (0.5)
片頭痛	0	0	0	1 (0.5)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.5)
胸郭出口症候群	0	0	0	1 (0.5)
頚動脈硬化症	0	0	0	1 (0.5)
精神障害	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	6 (3.0)
不眠症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)
不安障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
不安	0	0	0	2 (1.0)
腎および尿路障害	5 (4.8)	1 (1.0)	6 (2.9)	6 (3.0)
腎結石症	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
腎機能障害	2 (1.9)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
血尿	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
頻尿	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
蛋白尿	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
腎嚢胞	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
尿路結石	0	0	0	2 (1.0)
排尿困難	0	0	0	2 (1.0)
生殖系および乳房障害	**5 (4.8)**	**0**	**5 (2.4)**	**0**
性器出血	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
良性前立腺肥大症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
月経困難症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
卵巣機能不全	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**15 (14.4)**	**15 (14.7)**	**30 (14.6)**	**33 (16.5)**
咳嗽	6 (5.8)	7 (6.9)	13 (6.3)	10 (5.0)
上気道の炎症	5 (4.8)	6 (5.9)	11 (5.3)	11 (5.5)
口腔咽頭痛	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	3 (1.5)
鼻出血	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
アレルギー性鼻炎	2 (1.9)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
発声障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
湿性咳嗽	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
鼻漏	1 (1.0)	0	1 (0.5)	3 (1.5)
喘息	0	0	0	2 (1.0)
間質性肺疾患	0	0	0	2 (1.0)
鼻閉	0	0	0	1 (0.5)
胸水	0	0	0	1 (0.5)
気胸	0	0	0	1 (0.5)
扁桃肥大	0	0	0	1 (0.5)
器質化肺炎	0	0	0	2 (1.0)
口腔咽頭不快感	0	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	**12 (11.5)**	**9 (8.8)**	**21 (10.2)**	**53 (26.5)**
湿疹	2 (1.9)	6 (5.9)	8 (3.9)	8 (4.0)
発疹	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)
ざ瘡	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
接触性皮膚炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	8 (4.0)
薬疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
皮膚乾燥	1 (1.0)	0	1 (0.5)	3 (1.5)
紅色汗疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
痒疹	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
そう痒症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	8 (4.0)
乾癬	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
紅斑性皮疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
皮膚剥脱	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
皮脂欠乏症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
皮膚嚢腫	0	0	0	1 (0.5)
皮膚炎	0	0	0	4 (2.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	2 (1.0)
紅斑	0	0	0	6 (3.0)
皮下出血	0	0	0	2 (1.0)
過角化	0	0	0	2 (1.0)
ケロイド瘢痕	0	0	0	1 (0.5)
光線過敏性反応	0	0	0	2 (1.0)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
皮膚びらん	0	0	0	1 (0.5)
蕁麻疹	0	0	0	2 (1.0)
色素沈着障害	0	0	0	1 (0.5)
外科および内科処置	0	0	0	2 (1.0)
白内障手術	0	0	0	2 (1.0)
血管障害	5 (4.8)	6 (5.9)	11 (5.3)	11 (5.5)
高血圧	3 (2.9)	5 (4.9)	8 (3.9)	10 (5.0)
起立性低血圧	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
血管炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
レイノー現象	0	0	0	1 (0.5)
血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.5)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.2

表 2.7.6.24-20　全試験期間の副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
全体	63 (60.6)	63 (61.8)	126 (61.2)	122 (61.0)
血液およびリンパ系障害	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	5 (2.5)
貧血	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
リンパ節症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
好中球減少症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
白血球減少症	0	0	0	1 (0.5)
好酸球増加症候群	0	0	0	1 (0.5)
心臓障害	0	0	0	1 (0.5)
心室性期外収縮	0	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	2 (1.0)
耳痛	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
耳鳴	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
回転性めまい	0	0	0	1 (0.5)
眼障害	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	4 (2.0)
潰瘍性角膜炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
白内障	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
結膜炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
眼乾燥	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
角膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
翼状片	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
眼瞼紅斑	0	0	0	1 (0.5)
霧視	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	19 (18.3)	21 (20.6)	40 (19.4)	13 (6.5)
悪心	6 (5.8)	3 (2.9)	9 (4.4)	1 (0.5)
口内炎	3 (2.9)	5 (4.9)	8 (3.9)	4 (2.0)
上腹部痛	0	3 (2.9)	3 (1.5)	0
胃炎	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	0
歯周炎	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0
便秘	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
齲歯	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
下痢	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
胃潰瘍	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
歯肉炎	0	2 (2.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
逆流性食道炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
嘔吐	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
腹痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
下腹部痛	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
肛門潰瘍	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
アフタ性口内炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
口腔内不快感	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
歯周病	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
胃不快感	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
口の錯感覚	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
口唇炎	0	0	0	1 (0.5)
結腸ポリープ	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	0	0	0	1 (0.5)
歯冠周囲炎	0	0	0	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	33 (16.5)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
末梢性浮腫	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0
倦怠感	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
発熱	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
注射部位紅斑	0	0	0	6 (3.0)
注射部位発疹	0	0	0	1 (0.5)
注射部位反応	0	0	0	26 (13.0)
肝胆道系障害	1 (1.0)	5 (4.9)	6 (2.9)	9 (4.5)
肝機能異常	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	9 (4.5)
肝炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
脂肪肝	0	0	0	1 (0.5)
胆嚢ポリープ	0	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	40 (38.5)	31 (30.4)	71 (34.5)	66 (33.0)
鼻咽頭炎	15 (14.4)	14 (13.7)	29 (14.1)	29 (14.5)
帯状疱疹	5 (4.8)	4 (3.9)	9 (4.4)	5 (2.5)
気管支炎	6 (5.8)	1 (1.0)	7 (3.4)	4 (2.0)
インフルエンザ	4 (3.8)	2 (2.0)	6 (2.9)	4 (2.0)
咽頭炎	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	6 (3.0)
上気道感染	2 (1.9)	4 (3.9)	6 (2.9)	4 (2.0)
膀胱炎	3 (2.9)	1 (1.0)	4 (1.9)	2 (1.0)
単純ヘルペス	2 (1.9)	1 (1.0)	3 (1.5)	0
胃腸炎	0	2 (2.0)	2 (1.0)	3 (1.5)
中耳炎	2 (1.9)	0	2 (1.0)	2 (1.0)
肺炎	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	4 (2.0)
皮膚感染	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
足部白癬	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
扁桃炎	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
尿路感染	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
バルトリン腺膿瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
皮膚真菌感染	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
胃腸感染	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
ヘルペス性角膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
爪真菌症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
肺炎球菌性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
歯髄炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
膣感染	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
マイコバクテリア感染	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
気道感染	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
口腔ヘルペス	0	1 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
トリコフィトン感染症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
急性扁桃炎	0	0	0	1 (0.5)
蜂巣炎	0	0	0	5 (2.5)
感染性湿疹	0	0	0	1 (0.5)
毛包炎	0	0	0	1 (0.5)
麦粒腫	0	0	0	1 (0.5)
ウイルス感染	0	0	0	1 (0.5)
外陰部炎	0	0	0	1 (0.5)
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	1 (0.5)
口腔感染	0	0	0	1 (0.5)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (0.5)
膿痂疹性湿疹	0	0	0	1 (0.5)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
感染性小腸結腸炎	0	0	0	1 (0.5)
肺感染	0	0	0	1 (0.5)
ヘルペス眼感染	0	0	0	1 (0.5)
皮膚ウイルス感染	0	0	0	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
筋挫傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
臨床検査	17 (16.3)	21 (20.6)	38 (18.4)	18 (9.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (7.7)	8 (7.8)	16 (7.8)	2 (1.0)
リンパ球数減少	4 (3.8)	3 (2.9)	7 (3.4)	0
肝機能検査異常	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	1 (0.5)
血中クレアチニン増加	3 (2.9)	0	3 (1.5)	1 (0.5)
血中 β−D−グルカン増加	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0
肝酵素上昇	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
血中アミラーゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血中コレステロール増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
血中尿酸増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
心電図 QT 延長	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
ヘモグロビン減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
脂質異常	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
血小板数減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
白血球数減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
血中リン減少	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
尿中蛋白陽性	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
筋酵素上昇	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	3 (1.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (1.0)
糖鎖抗原 19−9 増加	0	0	0	1 (0.5)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.5)
細胞マーカー増加	0	0	0	1 (0.5)
代謝および栄養障害	5 (4.8)	9 (8.8)	14 (6.8)	2 (1.0)
高脂血症	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	0
高コレステロール血症	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0
高尿酸血症	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	0
高トリグリセリド血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
低カルシウム血症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
低ナトリウム血症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
低リン酸血症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
マグネシウム欠乏	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
高カリウム血症	0	0	0	1 (0.5)
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (0.5)
脂質異常症	0	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	8 (4.0)
関節リウマチ	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
筋痙縮	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
腋窩腫瘤	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
筋肉疲労	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
背部痛	0	0	0	1 (0.5)
関節腫脹	0	0	0	1 (0.5)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
頚部痛	0	0	0	1 (0.5)
横紋筋融解	0	0	0	1 (0.5)
腱鞘炎	0	0	0	1 (0.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
胃癌	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	1 (0.5)
甲状腺癌	0	0	0	1 (0.5)
神経系障害	1 (1.0)	5 (4.9)	6 (2.9)	3 (1.5)
頭痛	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (1.0)
味覚異常	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
意識消失	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
嗅覚錯誤	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
構音障害	0	0	0	1 (0.5)
精神障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	2 (1.0)
不安障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
不眠症	0	0	0	2 (1.0)
腎および尿路障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	3 (1.5)
蛋白尿	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
排尿困難	0	0	0	2 (1.0)
血尿	0	0	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
卵巣機能不全	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
性器出血	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (7.7)	7 (6.9)	15 (7.3)	20 (10.0)
上気道の炎症	5 (4.8)	3 (2.9)	8 (3.9)	8 (4.0)
咳嗽	3 (2.9)	3 (2.9)	6 (2.9)	4 (2.0)
口腔咽頭痛	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)
湿性咳嗽	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
喘息	0	0	0	1 (0.5)
間質性肺疾患	0	0	0	2 (1.0)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (0.5)
鼻漏	0	0	0	1 (0.5)
扁桃肥大	0	0	0	1 (0.5)
器質化肺炎	0	0	0	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (4.8)	5 (4.9)	10 (4.9)	20 (10.0)
湿疹	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	2 (1.0)
発疹	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	3 (1.5)
ざ瘡様皮膚炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
紅色汗疹	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
乾癬	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
皮膚炎	0	0	0	2 (1.0)
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (0.5)
紅斑	0	0	0	5 (2.5)
皮下出血	0	0	0	1 (0.5)
過角化	0	0	0	1 (0.5)
そう痒症	0	0	0	3 (1.5)
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	1 (0.5)
脂漏性皮膚炎	0	0	0	1 (0.5)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
蕁麻疹	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	3 (2.9)	4 (3.9)	7 (3.4)	6 (3.0)
高血圧	1 (1.0)	4 (3.9)	5 (2.4)	5 (2.5)
起立性低血圧	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血管炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血栓性静脈炎	0	0	0	1 (0.5)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

エタネルセプト群の 1 例が試験期間中に発現した甲状腺癌のため試験終了後に死亡した。本事象と治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判断された（表 2.7.6.24-21）。

死亡例の叙述を CL-RAJ3 総括報告書（5.3.5.1-2）の Attachment 1 に示した。

表 2.7.6.24-21　試験終了後の死亡例一覧

被験者番号	投与群	年齢/性別/地域	MedDRA version 11.1 基本語（PT）	発現日/ 死亡日	転帰	治験薬との関連性
A06902	エタネルセプト	46 歳/女性/日本	甲状腺癌	381/547	死亡	関連あるかもしれない

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Attachment 1

0 週時から 12 週時では，重篤な有害事象はプラセボ群で 4 例（4.0%），ASP015K 100 mg 群で 3 例（2.9%），ASP015K 150 mg 群で 2 例（2.0%）にみられた（表 2.7.6.24-22）。重篤な副作用はプラセボ群で 3 例（3.0%），ASP015K 100 mg 群で 2 例（1.9%），ASP015K 150 mg 群で 1 例（1.0%）にみられた。プラセボ群又は ASP015K 群で 2 例以上の患者に発現した重篤な有害事象は認められなかった。

全試験期間では，重篤な有害事象は ASP015K 100 mg 群で 7 例（6.7%），ASP015K 150 mg 群で 8 例（7.8%）にみられた（表 2.7.6.24-23）。重篤な副作用は ASP015K 100 mg 群で 3 例（2.9%），ASP015K 150 mg 群で 3 例（2.9%）にみられた。ASP015K 100 mg 群又は ASP015K 150 mg 群で 2 例以上の患者に発現した重篤な有害事象は脊椎圧迫骨折（ASP015K 150 mg 群 2 例）であった。

重篤な有害事象の叙述を CL-RAJ3 総括報告書（5.3.5.1-2）の Attachment 1 に示した。

表 2.7.6.24-22　0 週時から 12 週時までの重篤な有害事象（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
全体	4 (4.0)	3 (2.9)	2 (2.0)	5 (2.4)	4 (2.0)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.5)
発熱性好中球減少症	1 (1.0)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (1.0)	0	0	0	0
好酸球増加症候群	0	0	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	1 (1.0)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (1.0)	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
倦怠感	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.5)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
肺炎	0	0	0	0	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
足骨折	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
腱断裂	1 (1.0)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	1 (0.5)
関節リウマチ	1 (1.0)	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
横紋筋融解	0	0	0	0	1 (0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (0.5)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.5)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.6.1

表 2.7.6.24-23　全試験期間の重篤な有害事象（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
全体	7 (6.7)	8 (7.8)	15 (7.3)	18 (9.0)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.5)
好酸球増加症候群	0	0	0	1 (0.5)
耳および迷路障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
回転性めまい	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
胃腸障害	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
十二指腸潰瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
胃潰瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
全身障害および投与局所様態	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
倦怠感	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (1.0)
肝機能異常	0	0	0	1 (0.5)
脂肪肝	0	0	0	1 (0.5)
免疫系障害	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0
アナフィラキシーショック	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
薬物過敏症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	4 (2.0)
咽頭炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
肺炎球菌性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
肺炎	0	0	0	2 (1.0)
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (0.5)
感染性腸炎	0	0	0	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.0)	3 (2.9)	4 (1.9)	2 (1.0)
脊椎圧迫骨折	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0
足骨折	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
橈骨骨折	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
上腕骨骨折	0	0	0	1 (0.5)
膝蓋骨骨折	0	0	0	1 (0.5)
臨床検査	0	2 (2.0)	2 (1.0)	0
気管支鏡検査	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
肝酵素上昇	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	3 (1.5)
関節リウマチ	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
骨関節炎	0	0	0	1 (0.5)
横紋筋融解	0	0	0	1 (0.5)
脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.9)	0	2 (1.0)	1 (0.5)
結腸癌	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
胃癌	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
甲状腺癌	0	0	0	1 (0.5)
神経系障害	0	0	0	1 (0.5)
片頭痛	0	0	0	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
良性前立腺肥大症	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	3 (1.5)
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.5)
器質化肺炎	0	0	0	2 (1.0)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 　基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
外科および内科処置	0	0	0	2 (1.0)
白内障手術	0	0	0	2 (1.0)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.6

表 2.7.6.24-24　試験終了後の重篤な有害事象一覧

被験者番号	投与群	年齢/性別/地域	MedDRA version 20.1 基本語（PT）	発現日/ 消失日	転帰	治験薬との関連性
A07105	100 mg	86 歳/男性/日本	吻合不全	184/315	回復	否定できる
A11801	プラセボ/150 mg	79 歳/女性/日本	C－反応性蛋白増加	317/-	軽快	関連あるかもしれない
A07406	エタネルセプト	66 歳/男性/日本	血腫	397/421	回復	否定できる
A09002	エタネルセプト	62 歳/女性/日本	卵巣新生物†	57/477	回復	否定できる
A12203	エタネルセプト	33 歳/女性/日本	稽留流産	400/413	回復	否定できる
A15401	エタネルセプト	54 歳/男性/日本	リンパ節症†	15/-	未回復	関連あるかもしれない
A15407	エタネルセプト	64 歳/男性/日本	開放性眼球外傷	435/-	軽快	否定できる

† 試験期間中に発現し，試験の最終評価の後に重篤となった事象（MedDRA version 11.1）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Attachment 1

4. 投与中止に至った有害事象

0 週時から 12 週時では，投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 4 例（4.0%），ASP015K 100 mg 群で 6 例（5.8%），ASP015K 150 mg 群で 3 例（2.9%）にみられた（表 2.7.6.24-25）。投与中止に至った副作用はプラセボ群で 1 例（1.0%），ASP015K 100 mg 群で 4 例（3.8%），ASP015K 150 mg 群で 2 例（2.0%）にみられた。プラセボ群又は ASP015K 群で 2 例以上の患者に発現した投与中止に至った有害事象は関節リウマチ（プラセボ群 3 例，ASP015K 100 mg 群 2 例）であった。

全試験期間では，投与中止に至った有害事象は ASP015K 100 mg 群で 13 例（12.5%），ASP015K 150 mg 群で 6 例（5.9%）にみられた（表 2.7.6.24-26）。投与中止に至った副作用は ASP015K 100 mg 群で 7 例（6.7%），ASP015K 150 mg 群で 4 例（3.9%）にみられた。ASP015K 100 mg 群又は ASP015K 150 mg 群で 2 例以上の患者に発現した投与中止に至った有害事象は関節リウマチ（ASP015K 100 mg 群 3 例）であった。

表 2.7.6.24-25　0 週時から 12 週時までの投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
全体	4 (4.0)	6 (5.8)	3 (2.9)	9 (4.4)	5 (2.5)
血液およびリンパ系障害	1 (1.0)	0	0	0	1 (0.5)
発熱性好中球減少症	1 (1.0)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (1.0)	0	0	0	0
好酸球増加症候群	0	0	0	0	1 (0.5)
胃腸障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.5)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	0
足骨折	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
筋挫傷	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
臨床検査	0	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
肝機能検査異常	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
リンパ球数減少	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	3 (3.0)	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
関節リウマチ	3 (3.0)	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (0.5)
間質性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (0.5)
紅斑	0	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血管炎	0	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.8.1

表 2.7.6.24-26　全試験期間の投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
全体	13 (12.5)	6 (5.9)	19 (9.2)	13 (6.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
リンパ節症	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
好酸球増加症候群	0	0	0	1 (0.5)
眼障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
潰瘍性角膜炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
胃腸障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
十二指腸潰瘍	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (0.5)
肝機能異常	0	0	0	1 (0.5)
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	1 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)
肺炎球菌性肺炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (0.5)
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.9)	2 (2.0)	4 (1.9)	1 (0.5)
足骨折	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
橈骨骨折	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
筋挫傷	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
上肢骨折	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	1 (0.5)
臨床検査	1 (1.0)	2 (2.0)	3 (1.5)	2 (1.0)
肝機能検査異常	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
リンパ球数減少	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血中β－D－グルカン増加	0	1 (1.0)	1 (0.5)	0
尿中蛋白陽性	0	1 (1.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	4 (3.8)	0	4 (1.9)	1 (0.5)
関節リウマチ	3 (2.9)	0	3 (1.5)	0
関節炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
関節痛	0	0	0	1 (0.5)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.9)	0	2 (1.0)	0
結腸癌	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
胃癌	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	3 (1.5)
間質性肺疾患	0	0	0	1 (0.5)
器質化肺炎	0	0	0	2 (1.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	3 (1.5)
紅斑	0	0	0	2 (1.0)
乾癬	0	0	0	1 (0.5)
血管障害	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0
血管炎	1 (1.0)	0	1 (0.5)	0

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.8

5. 特に注目すべき有害事象

重篤な感染症と帯状疱疹関連事象（帯状疱疹及び水痘）については，ASP015K 投与群の 100 人年あたりの発現率がプラセボ群よりも高い傾向であったが，明らかな用量依存的な上昇は認められなかった（表 2.7.6.24-27，表 2.7.6.24-28）。

悪性腫瘍は，投与群間での大きな違いはなかった（表 2.7.6.24-29）。

表 2.7.6.24-27　全試験期間の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率（SAF）

	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	ASP015K 合計† (N=296)	エタネルセプト (N=200)
追跡期間（人年）	22.6	88.2	92.1	180.3	245.7	195.5
発現例数	0	1	2	3	5	4
100 人年あたりの発現率（95% CI）	0.0 (-, -)	1.1 (0.2, 8.1)	2.2 (0.5, 8.7)	1.7 (0.5, 5.2)	2.0 (0.8, 4.9)	2.0 (0.8, 5.5)

人年は，発現例では投与開始から初回発現まで，発現例以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。
100 人年あたりの発現率は，100 × 発現例数 / 追跡期間（人年）として算出した。
† プラセボから投与を開始し，12 週時に ASP015K へ切り替えた患者の ASP015K 投与中に発現した事象を含む。
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.22.1

表 2.7.6.24-28　全試験期間の帯状疱疹関連事象（帯状疱疹及び水痘）の 100 人年あたりの発現率（SAF）

	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	ASP015K 合計† (N=296)	エタネルセプト (N=200)
追跡期間（人年）	22.6	86.8	90.9	177.7	241.2	194.0
発現例数	0	5	4	9	14	5
100 人年あたりの発現率（95% CI）	0.0 (-, -)	5.8 (2.4, 13.8)	4.4 (1.7, 11.7)	5.1 (2.6, 9.7)	5.8 (3.4, 9.8)	2.6 (1.1, 6.2)

人年は，発現例では投与開始から初回発現まで，発現例以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。
100 人年あたりの発現率は，100 × 発現例数 / 追跡期間（人年）として算出した。
† プラセボから投与を開始し，12 週時に ASP015K へ切り替えた患者の ASP015K 投与中に発現した事象を含む。
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.22.3

表 2.7.6.24-29　全試験期間の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（SAF）

	プラセボ (N=101)	100 mg (N=104)	150 mg (N=102)	100 mg + 150 mg (N=206)	ASP015K 合計† (N=296)	エタネルセプト (N=200)
追跡期間（人年）	22.6	88.1	92.8	180.9	246.4	197.3
発現例数	0	2	0	2	3	1
100 人年あたりの発現率（95% CI）	0.0 (-, -)	2.3 (0.6, 9.1)	0.0 (-, -)	1.1 (0.3, 4.4)	1.2 (0.4, 3.8)	0.5 (0.1, 3.6)

人年は，発現例では投与開始から初回発現まで，発現例以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。
100 人年あたりの発現率は，100 × 発現例数 / 追跡期間（人年）として算出した。
† プラセボから投与を開始し，12 週時に ASP015K へ切り替えた患者の ASP015K 投与中に発現した事象を含む。
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.22.2

6. 臨床検査値

ASP015K 群ではプラセボ群と比較して，クレアチンキナーゼの上昇が認められた。その他の検査項目については，ヘモグロビン，クレアチニン，総コレステロール，LDL コレステロール，HDL

コレステロール及びトリグリセリドの上昇, 並びにリンパ球数, 血小板数, 総コレステロール/HDL 比及び LDL/HDL 比の減少が認められた。

7. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン及び心電図所見に，注目すべき傾向はみられなかった。

2.7.6.24.8 結論

ASP015K は，関節リウマチの症状を有意に改善し，改善は試験期間を通して維持された。ASP015K は，長期投与時におおむね安全で良好な忍容性を示した。

2.7.6.25 第 3 相試験［CL-RAJ4］：添付資料番号 5.3.5.1-3

2.7.6.25.1 試験方法

試験の標題：ASP015K 第 III 相試験 －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とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，有効性検証試験－
治験実施施設：161 施設（日本）
公表文献：なし
試験期間
試験開始日（最初の同意日）：2014 年 7 月 25 日
試験終了日（最終の評価日）：2017 年 11 月 28 日
開発のフェーズ：第 3 相

目的

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 ASP015K（100 mg/日, 150 mg/日）の有効性について，投与 12 週後の米国リウマチ学会（ACR）20%改善率及び投与 28 週後の関節破壊抑制効果（modified total sharp score［mTSS］のベースラインからの変化量）を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証する。併せて薬物動態，薬力学及び安全性についても検討する。更に，長期投与（52 週）における有効性及び安全性についても検討する。

試験方法

本試験は MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象として，ASP015K（100 mg/日，150 mg/日）を MTX と併用した場合の有効性及び安全性を検討するため，日本を実施地域とする多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較，有効性検証試験として実施した。スクリーニング開始時に，MTX の効果不十分判定を実施し，スクリーニング期間の後，MTX 併用下において ASP015K 100 mg 群，150 mg 群あるいはプラセボ群のいずれかに割り付け比を 1:1:1 で均等に患者を割り付け，治験薬投与期間として 52 週間，1 日 1 回朝食後に経口投与した。目標投与例数は各群 170 例とした。

プラセボ群の長期投与に対する倫理的な配慮として，12 週来院時にプラセボ群の効果不十分例（疼痛［圧痛］関節数及び腫脹関節数がベースライン時と比較し 20%以上改善していない被験者）は ASP015K 100 mg あるいは ASP015K 150 mg に切り替え, 以後切り替え後の投与量を継続投与した。28 週時点のプラセボ継続例は ASP015K 100 mg，ASP015K 150 mg のいずれかに切り替え，以後切り替えた後の用量を投与した。プラセボ群で 12 週又は 28 週以降に投与する ASP015K の投与量（100 mg 又は 150 mg）はベースライン時に予め無作為に決定され，いずれも盲検下で切り替えた。

本試験を完了した患者は，非盲検の継続投与試験［CL-RAJ2］に移行可能とした。52 週来院日と同日に継続投与試験に移行する患者を除き，52 週来院後に後観察来院を実施した。

本試験の安全性のデータについて，独立データ及び安全性モニタリング委員会を設置し，安全性の観点から治験の継続，中止あるいは治験実施計画書の変更の要否を検討した。

被験者数（計画時）

治験薬投与例数として 1 群あたり 170 例（合計 510 例）

被験者数設定の根拠

被験者数の見積もりは，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の結果や関節リウマチ患者を対象とした類薬の治験の結果［ゼルヤンツ®錠 5 mg CTD（2013）］［シムジア皮下注 200 mg シリンジ CTD（2012）］を参考として算出した。主要評価項目である 12 週時における ACR20%改善率について，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では ASP015K 100 mg で 54.5%，ASP015K 150 mg で 65.5%であったため，本試験でも同程度の ACR20%改善率があると仮定した。またプラセボ群については，他剤の試験を参考に，25%と仮定した。

一方，mTSS の 28 週時の変化量について，同種同効薬のトファシチニブの Oral Scan 試験の日本人サブグループ解析の結果（5 mg 群：−0.0, 10 mg 群：0.5）やシムジアの 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）を考慮し，ASP015K 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 28 週時の変化量についても同様に，Oral Scan 試験の日本人サブグループ（プラセボ群：1.4），CDP870-041（プラセボ群：2.78），RA0006 試験（プラセボ群：2.49）であったことを考慮して，2.0 程度変化すると仮定した。変化量の標準偏差についても同試験で報告されている結果から推定し（Oral Scan 試験の日本人サブグループ［プラセボ群 : 3.15，5 mg 群 : 1.09，10 mg 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］），4.0 と設定した。

以上の仮定のもとで ACR20%改善率については，Fisher 検定を用い，mTSS の 28 週時の変化量については，t 検定で解析を行う際に必要な被験者数の設計を行った。主要な解析で多重性を考慮した閉手順を用いた時，Step 1～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被験者数は 1 群あたり 151 例となった。更に，約 10%の脱落を考慮し，目標被験者数は 1 群あたり 170 例と設定した。なお，本試験を含む継続投与試験［CL-RAJ2］，第 3 相試験［CL-RAJ3］の 3 試験の ASP015K 100 mg 群，150 mg 群の 6 カ月間の投与例数として 300 例，1 年間の投与例数として 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。

対象被験者・選択基準・除外基準

主な選択基準

- 同意取得時の年齢が 20 歳以上の男女の患者
- ACR の 1987 年関節リウマチ分類基準又は ACR／欧州リウマチ学会（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，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

- 関節リウマチ治療のために以下の薬剤が投与されていないか, 投与されている場合には, 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），経口モルヒネあるいはこれと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）
- スクリーニング検査時の疾患活動性が以下の基準をともに満たす患者
  - 調査対象 68 関節中，6 関節以上に疼痛（圧痛）を有する
  - 調査対象 66 関節中，6 関節以上に腫脹を有する
- スクリーニング検査時の C 反応性タンパク（CRP）が 1.00 mg/dL（ラテックス凝集比濁法）以上患者
- スクリーニング検査時において，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
- スクリーニング開始時の 90 日以上前から MTX を継続使用し，かつ 28 日以上前より 8 mg/週以上で忍容可能な上限の用量を使用しても効果不十分と判断される患者。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とした。
- 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, MTX を同一の用法・用量（16 mg/週を上限）で継続投与が可能な患者
- スクリーニング検査時に mTSS の評価対象関節に骨びらんが認められ（手足の X 線検査による），かつスクリーニング検査時において，下記のいずれかを満たす患者。なお，骨びらんの確認についてはベースライン前 90 日以内の X 線結果を利用可能とした。
  - 抗 CCP 抗体陽性 : ≥ 4.5 U/mL
  - リウマチ因子陽性 : > 15 IU/mL

<u>主な除外基準</u>

- ベースライン前，以下の期間において Biologic DMARD の投与を受けた患者
  - 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，効果不十分と治験担当医師が判断した患者
- ベースライン前 28 日以内に，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受けた患者。レフルノミドはベースライン前 180 日以内の使用を禁止した。ただし，コレスチラミンの 17 日以上投与によりベースラインから 28 日より前に

レフルノミドのウォッシュアウトを完了した場合には，ベースライン前 28 日以内の使用を禁止した。ただし，関節リウマチ治療目的以外の外用剤は併用可とした。

- 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

- 過去にトファシチニブ及びその他，ヤヌスキナーゼ阻害剤（治験薬を含む）を投与された患者
- ベースライン前 28 日以内に，関節内，静脈内，筋肉内若しくは直腸内（肛門疾患に対する坐剤は除く）への副腎皮質ステロイドの投与を受けた患者

治験薬

被験薬：ASP015K■ 100 mg，150 mg

対照薬：ASP015K プラセボ■

治験薬の用法・用量

1 日 1 回朝食後に経口投与した。

試験期間

スクリーニング期間：4 週間以内，治験薬投与期間：52 週間，後観察期間：4 週間

評価項目

1. 有効性

主要評価項目

- 12 週時における ACR20%改善率
- 28 週時における mTSS のベースラインからの変化量（関節破壊抑制効果）

副次評価項目

- ACR20%改善率
- ACR50%改善率
- ACR70%改善率
- mTSS のベースラインからの変化量
- 関節裂隙狭小化スコアの変化量
- びらんスコアの変化量
- 関節破壊の進展がみられなかった（mTSS の変化量が 0.5 以下）患者の割合
- Disease Activity Score（DAS）28-CRP 及び DAS28-赤血球沈降速度（ESR）スコアのベースラインからの変化量
- DAS28-CRP，DAS28-ESR 寛解を達成した患者の割合
- DAS28-CRP，DAS28-ESR 低活動性を達成した患者の割合
- 疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）のベースラインからの変化量
- 腫脹関節数（66 関節中）のベースラインからの変化量
- CRP 及び ESR のベースラインからの変化量
- EULAR 改善基準判定が Good response に達した患者の割合
- EULAR 改善基準判定が Good response あるいは Moderate response に達した患者の割合
- ACR/EULAR 寛解を達成した患者の割合
  なお，以下の 4 つの定義を全て満たした場合に ACR/EULAR 寛解とする：疼痛（圧痛）関節数≤ 1, 腫脹関節数≤ 1, CRP ≤ 1 mg/dL, 患者による疾患活動性の全般的評価 ≤ 1 cm（0～100 mm のビジュアルアナログスケール［VAS］）
- Simplified Disease Activity Index（SDAI）スコアのベースラインからの変化量
- SDAI スコア ≤ 3.3（SDAI 寛解）を達成した患者の割合
- 医師による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量
- 患者による疾患活動性の全般的評価（VAS）のベースラインからの変化量
- 患者による疼痛評価（VAS）のベースラインからの変化量
- 効果不十分のため治験薬投与を中止した患者の割合
- Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire（WPAI）のベースラインからの変化量
- Short form health survey – 36 questions, version 2（SF-36v2®）スコアのベースラインからの変化量
- Health Assessment Questionnaire - Disability Index（HAQ-DI）のベースラインからの変化量

2. 薬物動態

血漿中 ASP015K 濃度

3. 薬力学

- マトリックスメタロプロテアーゼ 3（MMP-3）のベースラインからの変化量
- 血管内皮細胞増殖因子（VEGF）のベースラインからの変化量

- リンパ球サブセット検査（CD3，CD4，CD8，CD16，CD19，CD56，CD56/16）のベースラインからの変化量

4. 安全性

(1) 全般

有害事象，臨床検査，バイタルサイン（体温，脈拍数，坐位血圧），体重，12 誘導心電図，中央判定用心電図，胸部 X 線検査

(2) 有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度の判定は NCI-CTCAE［日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG），2011］に準じて行い，この基準に規定されていない項目については以下の基準を用いて判定し，記録した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない，又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる）	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

(3) 治験薬との関連性の判定基準

治験担当医師が以下の基準で判定し，「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

統計手法

1. 解析対象集団

- Full analysis set（FAS）：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を FAS とした。FAS を有効性の解析の主たる解析対象集団とした。
- 12 週時の ACR，DAS を評価する per protocol set（PPS-ACR）: FAS に含まれる被験者のうち，以下の基準を満たした被験者の集団を PPS-ACR とした。なお，PPS-ACR は 12 週までのデータについて定義した。
  - 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 12 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の投与を中止した場合は PPS-ACR に含めることとした）
- ○ 投与 12 週（12 週又は 12 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
- ○ 12 週終了時（12 週時又は 12 週到達前中止時）における ACR20%改善率が利用可能である
- ○ その他，登録後に重大な治験実施計画書違反がない

なお，上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被験者については PPS-ACR に含めることとした。

- 28 週時の関節破壊抑制効果を評価する per protocol set（PPS-mTSS）: FAS に含まれる被験者のうち，以下の基準を満たした被験者の集団を PPS-mTSS とした。なお，PPS-mTSS は 28 週までのデータについて定義した。
  - ○ 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の投与を中止した場合は PPS-mTSS に含めることとした）
  - ○ 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，登録後に重大な治験実施計画書違反がない

なお，上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被験者については PPS-mTSS に含めることとした。

- 安全性解析対象集団（SAF）: 治験薬の投与が 1 回以上行われている被験者の集団を SAF とした。
- 薬物動態解析対象集団（PKAS）: 治験薬を 1 回以上服薬し，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取されている被験者の集団を PKAS とした。
- 薬力学解析対象集団（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ている被験者の集団を PDAS とした。

2. 被験者背景及びその他の基準値

被験者背景及びその他のベースラインの特性について，割り付け時の投与群（ASP015K 100 mg 群，ASP015K 150 mg 群，プラセボ群）ごとに要約した。

3. 有効性

有効性の解析は，FAS，PPS-ACR 及び PPS-mTSS について行った。検定結果の解釈は，FAS に基づいて行った。主要評価項目に対する主解析において，PPS-ACR 及び PPS-mTSS は FAS に基づく検定結果の頑健性を評価する目的で解析を行った。

主要評価項目の解析

主要な解析：主要な解析は，FAS に対して行った。ただし，関節破壊の評価項目については，ベースラインと 12 週以降に 1 つ以上のデータを持つ患者を対象とした。

主解析は，12 週時における 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い，28 週時における mTSS のベースラインからの変化量については，順位変換したデータに対して，投与群（プラセボ，ASP015K 100 mg，ASP015K 150 mg）を因子，mTSS ベースライン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た上で，プラセボ群との対比較を行った。

主解析では，多重性を考慮するため，以下の順番で閉手順検定を行い，統計学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 とした。

Step 1. 12 週時における ACR20%改善率：ASP015K 150 mg 群 vs.プラセボ群

Step 2. 12 週時における ACR20%改善率：ASP015K 100 mg 群 vs.プラセボ群

Step 3. 28 週時における mTSS の変化量：ASP015K 150 mg 群 vs.プラセボ群

Step 4. 28 週時における mTSS の変化量：ASP015K 100 mg 群 vs.プラセボ群

なお，主要評価項目である 12 週時の ACR20%改善率における本試験の欠測値の補完法として LOCF を用いた。

一方，mTSS については，28 週時以前に中止した患者や，12 週時に非改善となりプラセボから ASP015K に切り替えた患者について，線形外挿法（Linear Extrapolation，LEP）を用いて，ベースラインと中止時又は 12 週時（切り替え前）から，28 週時の mTSS を外挿した。

副次的な解析：主要な解析と同様の解析を PPS-ACR 及び PPS-mTSS について行った。欠測値の補完に関する感度分析を行った。

副次評価項目の解析

有効性の副次評価項目である ACR50%改善率及び ACR70%改善率については，Fisher 検定を用いてプラセボ群との対比較を行い（12 週時まで），DAS28-CRP スコア，DAS28-ESR スコアのベースラインからの変化量について（12 週時まで）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各 ASP015K 群とプラセボ群と対比較を行った。副次評価項目については，多重性の調整は行わなかった。

4. 薬物動態

血漿中 ASP015K のトラフ濃度の要約統計量を算出した。

5. 薬力学

薬力学の各評価項目について要約統計量を算出した。

6. 安全性

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，体重及び 12 誘導心電図について集計を行った。

2.7.6.25.2 試験対象

1. 被験者の内訳及び解析対象集団

780 例がスクリーニングを受け, このうち 519 例が無作為化された（プラセボ群 170 例, ASP015K 100 mg 群 175 例，ASP015K 150 mg 群 174 例）（表 2.7.6.25-1）。無作為化時にプラセボ群の各 85 例に対して ASP015K 100 mg 及び 150 mg への投与の切り替えを計画した。12 週時に効果不十分のためプラセボ群の 37 例が ASP015K 100 mg へ，38 例が ASP015K 150 mg へ投与を切り替えた。28 週時にプラセボ群に残っていた 39 例が ASP015K 100 mg へ，34 例が ASP015K 150 mg へ投与を切り替えた。試験中止例の割合は各投与群で 15.4%～22.4%であった。主な中止理由は，有害事象（6.2%）, 効果不十分（5.4%）及び同意の撤回（1.7%）であった。有害事象による試験中止は ASP015K 100 mg 群で 10 例（5.7%），ASP015K 150 mg 群で 12 例（6.9%）にみられた（表 2.7.6.25-2）。

無作為化例のうち, 治験実施計画書からの逸脱のため 1 例が全ての解析対象集団から除外され, 518 例（99.8%）を SAF 及び FAS とした。また，482 例（92.9%）を PPS-ACR，470 例（90.6%）を PPS-mTSS，517 例（99.6%）を PDAS，516 例（99.4%）を PKAS とした。

表 2.7.6.25-1　12 週時までの患者の内訳

	プラセボ (N=170)	100 mg (N=175)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=349)	合計 (N=519)
12 週時までの試験中止†					
なし	161 (94.7%)	169 (96.6%)	166 (95.4%)	335 (96.0%)	496 (95.6%)
あり	9 (5.3%)	6 (3.4%)	8 (4.6%)	14 (4.0%)	23 (4.4%)
12 週時までの主な中止理由†					
選択基準を満たさなかった又は除外基準に抵触した	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.4%)
有害事象	1 (0.6%)	3 (1.7%)	2 (1.1%)	5 (1.4%)	6 (1.2%)
効果不十分	4 (2.4%)	1 (0.6%)	2 (1.1%)	3 (0.9%)	7 (1.3%)
同意の撤回	3 (1.8%)	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	5 (1.0%)
観察継続不能	0	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	1 (0.2%)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.6%)	0	1 (0.6%)	1 (0.3%)	2 (0.4%)

† 無作為化から Day 85 前までの中止
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.1.3.1

表 2.7.6.25-2　全試験期間の患者の内訳

	100 mg (N=175)	150 mg (N=174)	プラセボ/ 100 mg (N=85)	プラセボ/ 150 mg (N=85)	100 mg + 150 mg (N=349)	合計 (N=519)
全試験期間の試験中止†						
なし	148 (84.6%)	146 (83.9%)	67 (78.8%)	66 (77.6%)	294 (84.2%)	427 (82.3%)
あり	27 (15.4%)	28 (16.1%)	18 (21.2%)	19 (22.4%)	55 (15.8%)	92 (17.7%)
全試験期間の主な中止理由†						
選択基準を満たさなかった又は除外基準に抵触した	1 (0.6%)	1 (0.6%)	0	0	2 (0.6%)	2 (0.4%)
有害事象	10 (5.7%)	12 (6.9%)	7 (8.2%)	3 (3.5%)	22 (6.3%)	32 (6.2%)
効果不十分	10 (5.7%)	6 (3.4%)	3 (3.5%)	9 (10.6%)	16 (4.6%)	28 (5.4%)
同意の撤回	2 (1.1%)	2 (1.1%)	1 (1.2%)	4 (4.7%)	4 (1.1%)	9 (1.7%)
観察継続不能	0	2 (1.1%)	0	0	2 (0.6%)	2 (0.4%)
治験実施計画書からの逸脱	3 (1.7%)	2 (1.1%)	1 (1.2%)	1 (1.2%)	5 (1.4%)	7 (1.3%)
臨床検査値が中止基準に合致した	0	1 (0.6%)	2 (2.4%)	1 (1.2%)	1 (0.3%)	4 (0.8%)
その他	1 (0.6%)	2 (1.1%)	4 (4.7%)	1 (1.2%)	3 (0.9%)	8 (1.5%)

† 治験薬の投与開始から後観察までの中止
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.1.3.2

2. 人口統計学的特性及び他の基準値

SAF の 518 例のうち，女性は 364 例（70.3%），男性は 154 例（29.7%）であった。各投与群の年齢の平均値は 55.3～58.5 歳, 体重の平均値は 57.39～58.92 kg, BMI の平均値は 22.83～23.19 kg/m^2 であった。年齢を除き，人口統計学的特性は，投与群間で類似していた（表 2.7.6.25-3）。

患者による疾患活動性の全般的評価（100 mm VAS）及び関節リウマチ発現時の年齢を除き, ベースライン時の疾患活動性及び関節リウマチの病歴に，投与群間で不均衡はみられなかった。各投与群のベースライン時の CRP の平均値は 2.432～2.622 mg/dL，ESR の平均値は 50.4～53.8 mm/h であった（表 2.7.6.25-4）。ベースライン時の MTX の平均投与量（SD）は 9.92（2.88）mg/週であった（表 2.7.6.25-5）。

表 2.7.6.25-3　人口統計学的特性（SAF）

		プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	合計 (N=518)	P 値
性別	男性	49 (28.8%)	56 (32.2%)	49 (28.2%)	105 (30.2%)	154 (29.7%)	0.756†
	女性	121 (71.2%)	118 (67.8%)	125 (71.8%)	243 (69.8%)	364 (70.3%)	
年齢層	65 歳未満	125 (73.5%)	116 (66.7%)	131 (75.3%)	247 (71.0%)	372 (71.8%)	
	65 歳以上	45 (26.5%)	58 (33.3%)	43 (24.7%)	101 (29.0%)	146 (28.2%)	
年齢（歳）	n	170	174	174	348	518	0.032‡
	平均値	55.3	58.5	56.2	57.4	56.7	
	SD	12.1	10.8	11.6	11.2	11.6	
	最小値	20	27	23	23	20	
	中央値	57.0	59.5	57.0	59.0	58.0	
	最大値	78	79	83	83	83	
体重（kg）	n	170	174	173	347	517	0.535‡
	平均値	58.92	57.39	58.20	57.79	58.16	
	SD	13.30	12.32	12.49	12.39	12.70	
	最小値	37.8	37.3	33.8	33.8	33.8	
	中央値	56.50	55.90	57.50	56.30	56.50	
	最大値	117.4	107.0	97.7	107.0	117.4	
体重カテゴリ	≤ 40 kg	3 (1.8%)	5 (2.9%)	6 (3.5%)	11 (3.2%)	14 (2.7%)	
	40 kg <- 60 kg	97 (57.1%)	107 (61.5%)	103 (59.5%)	210 (60.5%)	307 (59.4%)	
	60 kg <- 80 kg	60 (35.3%)	52 (29.9%)	53 (30.6%)	105 (30.3%)	165 (31.9%)	
	> 80 kg	10 (5.9%)	10 (5.7%)	11 (6.4%)	21 (6.1%)	31 (6.0%)	
	欠測	0	0	1	1	1	
身長（cm）	n	170	174	174	348	518	0.540‡
	平均値	159.32	158.30	158.98	158.64	158.87	
	SD	8.71	7.94	9.30	8.65	8.67	
	最小値	139.1	137.7	133.9	133.9	133.9	
	中央値	158.05	157.80	158.45	158.00	158.00	
	最大値	185.3	181.1	192.3	192.3	192.3	
BMI（kg/m^2）	n	170	174	173	347	517	0.754‡
	平均値	23.19	22.83	23.01	22.92	23.01	
	SD	4.80	4.15	4.59	4.37	4.51	
	最小値	14.9	15.2	14.4	14.4	14.4	
	中央値	22.20	22.30	22.20	22.30	22.20	
	最大値	43.1	41.0	41.3	41.3	43.1	
合併症§	なし	19 (11.2%)	21 (12.1%)	32 (18.4%)	53 (15.2%)	72 (13.9%)	
	あり	151 (88.8%)	153 (87.9%)	142 (81.6%)	295 (84.8%)	446 (86.1%)	
前治療薬	なし	0	0	0	0	0	
	あり	170 (100.0%)	174 (100.0%)	174 (100.0%)	348 (100.0%)	518 (100.0%)	
併用薬¶	なし	0	0	0	0	0	
	あり	170 (100.0%)	174 (100.0%)	174 (100.0%)	348 (100.0%)	518 (100.0%)	

† カイ二乗検定（連続性補正）
‡ 一元配置分散分析
§ 治験薬の初回投与時に治癒していない疾患
¶ 併用薬は，治験薬の初回投与時から最終投与時まで及び 52 週時又は中止時の有効性の評価前に使用された全ての薬剤と定義した。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.2.1.1.1

表 2.7.6.25-4　ベースライン時の疾患活動性（SAF）

		プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	合計 (N=518)	P 値
疼痛（圧痛）関節数（68 関節中）†	n	169	174	174	348	517	0.318‡
	平均値	15.4	14.0	14.5	14.2	14.6	
	SD	9.4	8.6	7.8	8.2	8.6	
	最小値	2	0	1	0	0	
	中央値	13.0	11.0	13.0	12.0	12.0	
	最大値	55	44	46	46	55	
疼痛（圧痛）関節数（28 関節中）†	n	169	174	174	348	517	0.608‡
	平均値	9.9	9.5	10.0	9.7	9.8	
	SD	5.5	5.6	5.4	5.5	5.5	
	最小値	1	0	0	0	0	
	中央値	8.0	8.0	9.0	8.0	8.0	
	最大値	27	28	28	28	28	
腫脹関節数（66 関節中）†	n	169	174	174	348	517	0.555‡
	平均値	13.6	12.8	13.1	13.0	13.2	
	SD	7.0	6.8	6.9	6.8	6.9	
	最小値	2	1	3	1	1	
	中央値	12.0	11.0	11.0	11.0	11.0	
	最大値	43	39	35	39	43	
腫脹関節数（28 関節中）†	n	169	174	174	348	517	0.599‡
	平均値	9.8	9.4	9.8	9.6	9.7	
	SD	4.7	4.8	5.1	4.9	4.8	
	最小値	1	1	2	1	1	
	中央値	9.0	8.0	8.0	8.0	9.0	
	最大値	25	27	28	28	28	
患者による疼痛評価（100 mm VAS）§	n	169	174	174	348	517	0.109‡
	平均値	56.75	51.12	55.09	53.10	54.30	
	SD	25.29	26.14	24.89	25.56	25.51	
	最小値	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0	
	中央値	57.50	50.50	55.75	53.50	55.00	
	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	169	174	174	348	517	0.050‡
	平均値	58.18	51.70	55.44	53.57	55.07	
	SD	23.90	25.25	24.49	24.91	24.65	
	最小値	5.0	0.0	1.5	0.0	0.0	
	中央値	60.00	51.75	55.50	53.50	54.50	
	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	169	174	174	348	517	0.527‡
	平均値	60.98	58.87	60.86	59.87	60.23	
	SD	19.59	19.67	19.09	19.38	19.43	
	最小値	14.0	15.0	1.5	1.5	1.5	
	中央値	62.00	59.50	63.00	60.25	61.00	
	最大値	100.0	97.5	100.0	100.0	100.0	
HAQ-DI¶	n	169	174	174	348	517	0.091‡
	平均値	1.05	0.91	1.02	0.96	0.99	
	SD	0.66	0.65	0.62	0.64	0.65	
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	中央値	1.00	0.88	1.00	0.88	1.00	
	最大値	2.8	2.9	2.8	2.9	2.9	

		プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	合計 (N=518)	P 値
CRP（mg/dL）††	n	169	174	174	348	517	
	平均値	2.622	2.432	2.524	2.478	2.525	
	SD	2.146	2.076	2.183	2.127	2.132	0.713‡
	最小値	0.15	0.08	0.01	0.01	0.01	
	中央値	1.870	1.770	1.975	1.835	1.870	
	最大値	10.36	10.02	11.80	11.80	11.80	
	< 1.0	28 (16.6%)	45 (25.9%)	42 (24.1%)	87 (25.0%)	115 (22.2%)	
	≥ 1.0	141 (83.4%)	129 (74.1%)	132 (75.9%)	261 (75.0%)	402 (77.8%)	0.122‡‡
	欠測	1	0	0	0	1	
ESR（mm/h）††	n	169	174	173	347	516	
	平均値	53.8	50.4	51.5	51.0	51.9	
	SD	26.9	26.2	26.8	26.5	26.6	0.481‡
	最小値	4	2	4	2	2	
	中央値	52.0	49.0	48.0	48.0	50.0	
	最大値	129	128	140	140	140	
DAS28-CRP†	n	169	174	174	348	517	
	平均値	5.41	5.21	5.36	5.29	5.33	
	SD	0.85	0.94	0.92	0.93	0.91	0.108‡
	最小値	3.4	2.4	1.9	1.9	1.9	
	中央値	5.42	5.19	5.36	5.26	5.31	
	最大値	7.7	7.8	7.8	7.8	7.8	
	≤ 3.2	0	3 (1.7%)	3 (1.7%)	6 (1.7%)	6 (1.2%)	
	3.2 <- 5.1	63 (37.3%)	76 (43.7%)	59 (33.9%)	135 (38.8%)	198 (38.3%)	0.324‡‡
	> 5.1	106 (62.7%)	95 (54.6%)	112 (64.4%)	207 (59.5%)	313 (60.5%)	
	欠測	1	0	0	0	1	
DAS28-ESR†	n	169	174	173	347	516	
	平均値	6.05	5.83	5.98	5.91	5.95	
	SD	0.88	0.99	1.00	1.00	0.96	0.092‡
	最小値	3.5	2.0	1.6	1.6	1.6	
	中央値	5.96	5.78	6.01	5.86	5.91	
	最大値	8.5	8.3	8.6	8.6	8.6	
	≤ 3.2	0	1 (0.6%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)	2 (0.4%)	
	3.2 <- 5.1	24 (14.2%)	30 (17.2%)	29 (16.8%)	59 (17.0%)	83 (16.1%)	0.973‡‡
	> 5.1	145 (85.8%)	143 (82.2%)	143 (82.7%)	286 (82.4%)	431 (83.5%)	
	欠測	1	0	1	1	2	
mTSS†，§§	n	169	173	174	347	516	
	平均値	28.40	25.23	25.00	25.11	26.19	
	SD	36.28	35.50	32.38	33.92	34.71	
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.601‡
	中央値	16.50	10.50	11.75	11.50	13.50	
	最大値	247.3	213.5	188.0	213.5	247.3	
	≤ 中央値	77 (45.6%)	90 (52.0%)	93 (53.4%)	183 (52.7%)	260 (50.4%)	
	> 中央値	92 (54.4%)	83 (48.0%)	81 (46.6%)	164 (47.3%)	256 (49.6%)	0.359‡‡
	欠測	1	1	0	1	2	
びらんスコア†	n	169	173	174	347	516	
	平均値	11.03	10.34	9.76	10.05	10.37	
	SD	17.96	17.47	15.93	16.69	17.11	
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.791‡
	中央値	5.00	3.50	3.00	3.50	4.00	
	最大値	136.7	112.5	92.3	112.5	136.7	

		プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	合計 (N=518)	P 値
関節裂隙狭小化スコア†	n	169	173	174	347	516	0.440‡
	平均値	17.37	14.89	15.23	15.06	15.82	
	SD	20.13	19.47	18.33	18.88	19.31	
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	中央値	10.50	6.50	7.25	7.00	8.00	
	最大値	110.7	101.0	95.7	101.0	110.7	
mTSS の年間変化量¶¶	n	169	173	174	347	516	0.202‡
	平均値	8.72	6.78	7.16	6.97	7.54	
	SD	11.49	10.09	10.14	10.10	10.60	
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
	中央値	4.83	3.58	3.72	3.61	4.03	
	最大値	89.8	93.7	79.2	93.7	93.7	

† 値が高いほど疾患活動性が高いことを示す。
‡ 一元配置分散分析
§ VAS スコアの範囲は 0～100 であり，値が高いほど疾患活動性が高いことを示す。
¶ HAQ-DI スコアの範囲は 0～3 であり，値が高いほど機能障害が大きいことを示す。
†† CRP 及び ESR は値が高いほど炎症の程度が重いことを示す。
‡‡ カイ二乗検定（連続性補正）
§§ 中央値は SAF の合計から算出した。
¶¶ ベースライン時の mTSS / 関節リウマチ罹病期間（年）で算出した発現時からベースライン時までの年間変化量
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.2.2.1.1

表 2.7.6.25-5　関節リウマチの病歴（SAF）

		プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	合計 (N=518)	P 値
関節リウマチの機能障害度分類（1991 年改訂基準）	Class I	30 (17.6%)	33 (19.0%)	30 (17.2%)	63 (18.1%)	93 (18.0%)	0.504†
	Class II	120 (70.6%)	127 (73.0%)	118 (67.8%)	245 (70.4%)	365 (70.5%)	
	Class III	20 (11.8%)	14 (8.0%)	26 (14.9%)	40 (11.5%)	60 (11.6%)	
関節リウマチの病期・進行度の分類	Stage I	11 (6.5%)	7 (4.0%)	15 (8.6%)	22 (6.3%)	33 (6.4%)	0.326†
	Stage II	99 (58.2%)	107 (61.5%)	99 (56.9%)	206 (59.2%)	305 (58.9%)	
	Stage III	49 (28.8%)	44 (25.3%)	54 (31.0%)	98 (28.2%)	147 (28.4%)	
	Stage IV	11 (6.5%)	16 (9.2%)	6 (3.4%)	22 (6.3%)	33 (6.4%)	
関節リウマチの手術歴	なし	164 (96.5%)	168 (96.6%)	165 (94.8%)	333 (95.7%)	497 (95.9%)	0.828†
	あり	6 (3.5%)	6 (3.4%)	9 (5.2%)	15 (4.3%)	21 (4.1%)	
関節リウマチの罹病期間（年）‡	n	170	174	174	348	518	0.932§
	平均値	4.30	4.41	4.37	4.39	4.36	
	SD	2.93	2.96	3.09	3.02	2.99	
	最小値	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	
	中央値	3.64	3.89	3.88	3.88	3.77	
	最大値	10.1	10.0	10.0	10.0	10.1	
関節リウマチの罹病期間（年）の 5 年ごとの分類	< 5	100 (58.8%)	104 (59.8%)	104 (59.8%)	208 (59.8%)	308 (59.5%)	
	≥ 5	70 (41.2%)	70 (40.2%)	70 (40.2%)	140 (40.2%)	210 (40.5%)	
関節リウマチの罹病期間（年）の 1 年ごとの分類	< 1	24 (14.1%)	23 (13.2%)	26 (14.9%)	49 (14.1%)	73 (14.1%)	
	1 -< 5	76 (44.7%)	81 (46.6%)	78 (44.8%)	159 (45.7%)	235 (45.4%)	
	5 -< 10	69 (40.6%)	70 (40.2%)	68 (39.1%)	138 (39.7%)	207 (40.0%)	
	≥ 10	1 (0.6%)	0	2 (1.1%)	2 (0.6%)	3 (0.6%)	
関節リウマチ発現時の年齢（歳）¶	n	170	174	174	348	518	0.045§
	平均値	51.65	54.68	52.48	53.58	52.95	
	SD	12.33	10.98	11.62	11.34	11.70	
	最小値	15.3	23.8	17.6	17.6	15.3	
	中央値	51.92	55.65	53.30	54.47	53.96	
	最大値	78.0	78.5	80.2	80.2	80.2	
抗 CCP 抗体（U/mL）	n	170	174	174	348	518	0.761§
	平均値	217.85	208.59	203.13	205.86	209.80	
	SD	187.92	193.02	178.00	185.41	186.14	
	最小値	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	
	中央値	159.50	115.00	133.00	128.00	137.50	
	最大値	500.0	500.0	500.0	500.0	500.0	
抗 CCP 抗体の分類 1	低値又は陰性（≤ 3 × ULN）	19 (11.2%)	18 (10.3%)	13 (7.5%)	31 (8.9%)	50 (9.7%)	
	高値（> 3 × ULN）	151 (88.8%)	156 (89.7%)	161 (92.5%)	317 (91.1%)	468 (90.3%)	
抗 CCP 抗体（U/mL）の分類 2	< 4.5	6 (3.5%)	4 (2.3%)	5 (2.9%)	9 (2.6%)	15 (2.9%)	
	4.5 -< 13.5	13 (7.6%)	14 (8.0%)	8 (4.6%)	22 (6.3%)	35 (6.8%)	
	13.5 -< 90	45 (26.5%)	63 (36.2%)	49 (28.2%)	112 (32.2%)	157 (30.3%)	
	90 -< 180	24 (14.1%)	16 (9.2%)	39 (22.4%)	55 (15.8%)	79 (15.3%)	
	180 -< 500	47 (27.6%)	45 (25.9%)	44 (25.3%)	89 (25.6%)	136 (26.3%)	
	≥ 500	35 (20.6%)	32 (18.4%)	29 (16.7%)	61 (17.5%)	96 (18.5%)	
リウマチ因子（IU/mL）	n	170	174	174	348	518	0.801§
	平均値	184.6	173.1	164.7	168.9	174.0	
	SD	323.5	281.4	220.4	252.4	277.5	
	最小値	3	3	3	3	3	
	中央値	77.0	82.0	88.0	83.5	82.0	
	最大値	2712	2460	1410	2460	2712	

		プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	合計 (N=518)	P 値
リウマチ因子の分類 1	低値又は陰性（≤ 3 × ULN）	55 (32.4%)	59 (33.9%)	56 (32.2%)	115 (33.0%)	170 (32.8%)	
	高値（> 3 × ULN）	115 (67.6%)	115 (66.1%)	118 (67.8%)	233 (67.0%)	348 (67.2%)	
リウマチ因子（IU/mL）の分類 2	≤ 15	14 (8.2%)	15 (8.6%)	15 (8.6%)	30 (8.6%)	44 (8.5%)	
	15 <- 45	41 (24.1%)	44 (25.3%)	41 (23.6%)	85 (24.4%)	126 (24.3%)	
	45 <- 150	61 (35.9%)	58 (33.3%)	63 (36.2%)	121 (34.8%)	182 (35.1%)	
	> 150	54 (31.8%)	57 (32.8%)	55 (31.6%)	112 (32.2%)	166 (32.0%)	
前治療（MTX）の最高用量（mg/週）	n	170	174	174	348	518	
	平均値	9.77	10.08	9.83	9.96	9.89	
	SD	3.08	2.76	2.83	2.79	2.89	
	最小値	2.0	4.0	2.0	2.0	2.0	
	中央値	9.00	10.00	10.00	10.00	10.00	
	最大値	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	
前治療（MTX）の効果	効果不十分	170 (100.0%)	174 (100.0%)	174 (100.0%)	348 (100.0%)	518 (100.0%)	
前治療（MTX）の忍容性	忍容	170 (100.0%)	174 (100.0%)	174 (100.0%)	348 (100.0%)	518 (100.0%)	
ベースライン時の MTX の用量（mg/週）	n	169	172	172	344	513	0.588§
	平均値	9.78	10.09	9.88	9.99	9.92	
	SD	3.08	2.75	2.81	2.78	2.88	
	最小値	2.0	4.0	2.0	2.0	2.0	
	中央値	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	
	最大値	16.0	16.0	16.0	16.0	16.0	
ベースライン時の MTX の用量（mg/週）の分類 1	0 <- 8	84 (49.7%)	63 (36.6%)	76 (44.2%)	139 (40.4%)	223 (43.5%)	
	8 <- 12	60 (35.5%)	88 (51.2%)	74 (43.0%)	162 (47.1%)	222 (43.3%)	
	> 12	25 (14.8%)	21 (12.2%)	22 (12.8%)	43 (12.5%)	68 (13.3%)	
	欠測	1	2	2	4	5	
ベースライン時の MTX の用量（mg/週）の分類 2	0 <- 6	23 (13.6%)	19 (11.0%)	18 (10.5%)	37 (10.8%)	60 (11.7%)	
	6 <- 8	61 (36.1%)	44 (25.6%)	58 (33.7%)	102 (29.7%)	163 (31.8%)	
	8 <- 10	28 (16.6%)	47 (27.3%)	39 (22.7%)	86 (25.0%)	114 (22.2%)	
	10 <- 12	32 (18.9%)	41 (23.8%)	35 (20.3%)	76 (22.1%)	108 (21.1%)	
	12 <- 16	25 (14.8%)	21 (12.2%)	22 (12.8%)	43 (12.5%)	68 (13.3%)	
	欠測	1	2	2	4	5	
前治療（MTX 以外の Non biologic DMARD）	あり	97 (57.1%)	105 (60.3%)	95 (54.6%)	200 (57.5%)	297 (57.3%)	0.621†
	なし	73 (42.9%)	69 (39.7%)	79 (45.4%)	148 (42.5%)	221 (42.7%)	
前治療（抗 TNF DMARD）	あり	34 (20.0%)	24 (13.8%)	20 (11.5%)	44 (12.6%)	78 (15.1%)	0.107†
	なし	136 (80.0%)	150 (86.2%)	154 (88.5%)	304 (87.4%)	440 (84.9%)	
前治療（Biologic DMARD）	あり	38 (22.4%)	33 (19.0%)	27 (15.5%)	60 (17.2%)	98 (18.9%)	0.334†
	なし	132 (77.6%)	141 (81.0%)	147 (84.5%)	288 (82.8%)	420 (81.1%)	
前治療（Biologic DMARD）の数	0	132 (77.6%)	141 (81.0%)	147 (84.5%)	288 (82.8%)	420 (81.1%)	0.313†
	1	33 (19.4%)	32 (18.4%)	19 (10.9%)	51 (14.7%)	84 (16.2%)	
	2	3 (1.8%)	1 (0.6%)	5 (2.9%)	6 (1.7%)	9 (1.7%)	
	≥ 3	2 (1.2%)	0	3 (1.7%)	3 (0.9%)	5 (1.0%)	
前治療（DMARD［Biologic DMARD を含む］）の数	1	56 (32.9%)	57 (32.8%)	66 (37.9%)	123 (35.3%)	179 (34.6%)	0.827†
	2	83 (48.8%)	90 (51.7%)	83 (47.7%)	173 (49.7%)	256 (49.4%)	
	≥ 3	31 (18.2%)	27 (15.5%)	25 (14.4%)	52 (14.9%)	83 (16.0%)	
ベースライン時の併用薬（MTX 以外の DMARD）	なし	170 (100.0%)	174 (100.0%)	174 (100.0%)	348 (100.0%)	518 (100.0%)	-†
	あり	0	0	0	0	0	
ベースライン時の併用薬（ステロイド）	なし	86 (50.6%)	81 (46.6%)	79 (45.4%)	160 (46.0%)	246 (47.5%)	0.673†
	あり	84 (49.4%)	93 (53.4%)	95 (54.6%)	188 (54.0%)	272 (52.5%)	

		プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	合計 (N=518)	P 値
ベースライン時のステロイドの投与量（プレドニゾロン換算）（mg/日）	n	84	93	95	188	272	0.320§
	平均値	4.631	4.441	4.942	4.694	4.675	
	SD	2.180	2.219	2.461	2.352	2.296	
	最小値	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	
	中央値	5.000	5.000	5.000	5.000	5.000	
	最大値	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	
ベースライン時のステロイドの投与量（プレドニゾロン換算）（mg/日）の分類	0	86 (50.6%)	81 (46.6%)	79 (45.4%)	160 (46.0%)	246 (47.5%)	
	0 <- 5	68 (40.0%)	75 (43.1%)	73 (42.0%)	148 (42.5%)	216 (41.7%)	
	> 5	16 (9.4%)	18 (10.3%)	22 (12.6%)	40 (11.5%)	56 (10.8%)	

† カイ二乗検定（連続性補正）
‡ 関節リウマチの罹病期間（年）は，（ベースライン時の mTSS 測定日−関節リウマチ発現日+ 1）/ 365.25 として算出した。
§ 一元配置分散分析
¶ 関節リウマチ発現時の年齢（歳）は，（関節リウマチ発現日−生年月日+ 1）/ 365.25 として算出した。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.1.2.1.1.1，Table 12.1.3.1.1.1

2.7.6.25.3 治験薬の曝露

12 週時までの治験薬の投与期間の平均値は, 各投与群で 80.0～81.5 日であった（表 2.7.6.25-6）。全試験期間の治験薬の投与期間の平均値は, 各投与群で 333.7～360.6 日であった（表 2.7.6.25-7）。服薬遵守率の平均値は，全ての投与群で 96%を超えた。

表 2.7.6.25-6　12 週時までの治験薬の曝露（SAF）

		プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	合計 (N=518)
12 週時までの投与期間（日）†	n	170	174	174	348	518
	平均値	80.0	81.4	81.5	81.4	81.0
	SD	13.8	11.9	12.0	11.9	12.6
	最小値	5	9	12	9	5
	中央値	84.0	84.0	84.0	84.0	84.0
	最大値	91	91	91	91	91
カテゴリ別 12 週時までの投与期間（日）†	1 -< 29	6 (3.5%)	4 (2.3%)	3 (1.7%)	7 (2.0%)	13 (2.5%)
	29 -< 57	2 (1.2%)	2 (1.1%)	4 (2.3%)	6 (1.7%)	8 (1.5%)
	57 -< 85	130 (76.5%)	136 (78.2%)	127 (73.0%)	263 (75.6%)	393 (75.9%)
	≥ 85	32 (18.8%)	32 (18.4%)	40 (23.0%)	72 (20.7%)	104 (20.1%)

† 12 週時までの投与期間は，12 週時までの最終投与日−初回投与日+ 1 として算出した。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.2.1.1.1.1

表 2.7.6.25-7　全試験期間の治験薬の曝露（SAF）

		100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	プラセボ/100 mg（12 週時）(N=37)	プラセボ/150 mg（12 週時）(N=38)	プラセボ/100 mg（28 週時）(N=39)	プラセボ/150 mg（28 週時）(N=34)	100 mg + 150 mg (N=348)	合計 (N=496)
全試験期間の投与期間（日）†	n	174	174	37	38	39	34	348	496
	平均値	333.7	334.0	352.1	341.1	352.0	360.6	333.9	339.1
	SD	81.9	83.8	43.6	63.1	35.2	24.6	82.7	73.8
	最小値	9	12	133	79	224	222	9	9
	中央値	364.0	364.0	364.0	363.0	364.0	364.0	364.0	364.0
	最大値	371	371	371	371	371	371	371	371
カテゴリ別全試験期間の投与期間（日）†	1 -< 85	7 (4.0%)	8 (4.6%)	0	1 (2.6%)	0	0	15 (4.3%)	16 (3.2%)
	85 -< 197	9 (5.2%)	8 (4.6%)	1 (2.7%)	1 (2.6%)	0	0	17 (4.9%)	19 (3.8%)
	197 -< 281	8 (4.6%)	4 (2.3%)	2 (5.4%)	2 (5.3%)	3 (7.7%)	1 (2.9%)	12 (3.4%)	20 (4.0%)
	281 -< 365	112 (64.4%)	106 (60.9%)	23 (62.2%)	28 (73.7%)	27 (69.2%)	22 (64.7%)	218 (62.6%)	318 (64.1%)
	≥ 365	38 (21.8%)	48 (27.6%)	11 (29.7%)	6 (15.8%)	9 (23.1%)	11 (32.4%)	86 (24.7%)	123 (24.8%)

† 全試験期間の投与期間は，最終投与日−初回投与日+ 1 として算出した。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.2.1.1.1.2

2.7.6.25.4 有効性

1. 主要評価項目

主要評価項目である 12 週／中止時（LOCF）における ACR20%改善率及び 28 週／中止時（LEP）における mTSS のベースラインからの変化量について，多重性を考慮するため，Step 1 から Step 4 の順番で閉手順検定を行い，統計学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 とした。

閉手順検定の結果, 全ての Step でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。したがって，主要な解析では，12 週／中止時における ACR20%改善率と 28 週／中止時における mTSS のベースラインからの変化量のいずれについても，ASP015K 100 mg 群及び ASP015K 150 mg 群でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.25-8　12 週／中止時（LOCF）における ACR20%改善率及び 28 週／中止時（LEP）における mTSS のベースラインからの変化量の主要な解析（FAS）

	P 値†
Step 1. 12 週／中止時（LOCF）における ACR20%改善率：ASP015K 150 mg 群 vs.プラセボ群‡	< 0.001 ***
Step 2. 12 週／中止時（LOCF）における ACR20%改善率：ASP015K 100 mg 群 vs.プラセボ群‡	< 0.001 ***
Step 3. 28 週／中止時（LEP）における mTSS の変化量：ASP015K 150 mg 群 vs.プラセボ群§	< 0.001 ***
Step 4. 28 週／中止時（LEP）における mTSS の変化量：ASP015K 100 mg 群 vs.プラセボ群§	< 0.001 ***

† 多重性を考慮するため，Step 1 から Step 4 の順番で閉手順検定を行い，統計学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 とした。
‡ Fisher’s exact 検定
§ 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。
* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.1.1.1

12 週時の ACR20%改善率

12 週／中止時（LOCF）における ACR20%改善率は，プラセボ群で 21.8%，ASP015K 100 mg 群で 58.6%, ASP015K 150 mg 群で 64.4%であった。プラセボ群との差は, ASP015K 100 mg 群で 36.9%, ASP015K 150 mg 群で 42.6%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）で統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.25-9）。

表 2.7.6.25-9　12 週／中止時（LOCF）における ACR20%改善率（FAS）

	N	レスポンダー n (%)	プラセボとの効果の差		
			差 (%)†	95% CI (%)‡	P 値§
プラセボ	170	37 (21.8%)			
100 mg	174	102 (58.6%)	36.9	(26.7, 47.0)	< 0.001***
150 mg	174	112 (64.4%)	42.6	(32.6, 52.6)	< 0.001***

† レスポンダー割合の差：ASP015K 各群−プラセボ群
‡ CI は二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。
§ Fisher's exact 検定。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 12.3.1.1.1.1

28 週時の mTSS のベースラインからの変化量

28 週／中止時（LEP）における mTSS のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で 3.37, ASP015K 100 mg 群で 1.62，ASP015K 150 mg 群で 1.03 であった。順位変換したデータに対して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結果，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.25-10）。

表 2.7.6.25-10　28 週／中止時（LEP）における mTSS のベースラインからの変化量（FAS）

	N	平均値（SD）	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	プラセボとの効果の比較 P 値†
ベースライン								
プラセボ	169	28.40 (36.28)	0.0	6.00	16.50	37.00	247.3	
100 mg	173	25.23 (35.50)	0.0	4.50	10.50	31.00	213.5	
150 mg	174	25.00 (32.38)	0.0	3.50	11.75	34.50	188.0	
28 週／中止時								
プラセボ	153	33.14 (39.16)	0.0	6.50	21.17	42.67	279.3	
100 mg	164	27.11 (36.84)	0.0	4.50	13.75	32.25	216.0	
150 mg	164	26.01 (32.34)	0.0	4.75	14.00	36.00	197.3	
28 週／中止時の変化量								
プラセボ	153	3.37 (5.46)	-11.8	0.00	1.17	5.50	31.9	
100 mg	164	1.62 (4.23)	-2.0	0.00	0.00	1.50	30.3	< 0.001 ***
150 mg	164	1.03 (2.86)	-4.0	0.00	0.00	1.00	15.0	< 0.001 ***

† 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

2. 主要な副次評価項目

52 週時までの ACR20%改善率

ASP015K 群では，ACR20%改善率は 12 週時から 52 週時まで維持された。プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/150 mg 群では，ACR20%改善率は ASP015K への切り替え後の 16 週時又は 32 週時に改善し，その後は 52 週時まで維持された。52 週時における ACR20%改善率は，ASP015K 100 mg 群で 84.8%，ASP015K 150 mg 群で 87.1%，プラセボ/100 mg（12 週時）群で 75.8%，プラセボ/150 mg（12 週時）群で 90.9%，プラセボ/100 mg（28 週時）群で 91.2%，プラセボ/150 mg（28 週時）群で 90.9%であった（表 2.7.6.25-11）。

表 2.7.6.25-11　52 週／投与終了時までの ACR20%改善率の推移（FAS）

	レスポンダー											
	100 mg		150 mg		プラセボ/100 mg（12 週時）		プラセボ/150 mg（12 週時）		プラセボ/100 mg（28 週時）		プラセボ/150 mg（28 週時）	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
4 週	170	65 (38.2%)	170	82 (48.2%)	37	3 (8.1%)	37	1 (2.7%)	39	15 (38.5%)	34	5 (14.7%)
8 週	168	86 (51.2%)	166	103 (62.0%)	37	4 (10.8%)	37	0	39	13 (33.3%)	34	10 (29.4%)
12 週	168	100 (59.5%)	166	110 (66.3%)	37	0	37	0	39	20 (51.3%)	34	13 (38.2%)
16 週	166	117 (70.5%)	165	127 (77.0%)	37	16 (43.2%)	37	19 (51.4%)	39	25 (64.1%)	34	20 (58.8%)
20 週	164	122 (74.4%)	163	130 (79.8%)	37	22 (59.5%)	37	25 (67.6%)	39	24 (61.5%)	34	21 (61.8%)
24 週	161	120 (74.5%)	160	136 (85.0%)	36	23 (63.9%)	36	29 (80.6%)	39	23 (59.0%)	34	18 (52.9%)
28 週	158	125 (79.1%)	159	132 (83.0%)	36	26 (72.2%)	36	30 (83.3%)	39	25 (64.1%)	34	22 (64.7%)
32 週	157	125 (79.6%)	155	132 (85.2%)	36	28 (77.8%)	36	31 (86.1%)	39	33 (84.6%)	34	26 (76.5%)
36 週	153	120 (78.4%)	155	134 (86.5%)	36	29 (80.6%)	35	30 (85.7%)	37	29 (78.4%)	33	25 (75.8%)
40 週	152	123 (80.9%)	153	133 (86.9%)	35	28 (80.0%)	34	30 (88.2%)	36	32 (88.9%)	33	26 (78.8%)
44 週	149	119 (79.9%)	153	133 (86.9%)	34	26 (76.5%)	33	30 (90.9%)	36	32 (88.9%)	33	29 (87.9%)
48 週	148	124 (83.8%)	151	135 (89.4%)	33	27 (81.8%)	33	30 (90.9%)	35	30 (85.7%)	33	30 (90.9%)
52 週	145	123 (84.8%)	147	128 (87.1%)	33	25 (75.8%)	33	30 (90.9%)	34	31 (91.2%)	33	30 (90.9%)
投与終了時（LOCF）	174	133 (76.4%)	174	141 (81.0%)	37	27 (73.0%)	38	30 (78.9%)	39	36 (92.3%)	34	31 (91.2%)

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.2.1.1.2

ACR50%改善率

12 週／中止時（LOCF）における ACR50%改善率は，プラセボ群で 7.6%，ASP015K 100 mg 群で 29.9%, ASP015K 150 mg 群で 46.0%であり , ASP015K 100 mg 群（$P < 0.001$）及び ASP015K 150 mg 群（$P < 0.001$）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.25-12）。

表 2.7.6.25-12　12 週／中止時（LOCF）における ACR50%改善率（FAS）

	N	レスポンダー n (%)	プラセボとの効果の差		
			差 (%)†	95% CI (%)‡	P 値§
プラセボ	170	13 (7.6%)			
100 mg	174	52 (29.9%)	22.2	(13.8, 30.7)	< 0.001***
150 mg	174	80 (46.0%)	38.3	(29.3, 47.3)	< 0.001***

† レスポンダー割合の差：ASP015K 各群−プラセボ群
‡ CI は二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。
§ Fisher's exact 検定。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 12.3.3.1.1.1

ASP015K 群では，ACR50%改善率は 12 週時から 52 週時まで更に改善した。プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/150 mg 群では，ACR50%改善率は ASP015K への切り替え後の 16 週時又は 32 週時に改善し，その後は 52 週時まで更に改善した。52 週時における ACR50%改善率は，ASP015K 100 mg 群で 66.9%，ASP015K 150 mg 群で 68.0%，プラセボ/100 mg（12 週時）群で 63.6%，プラセボ/150 mg（12 週時）群で 63.6%，プラセボ/100 mg（28 週時）群で 67.6%，プラセボ/150 mg（28 週時）群で 69.7%であった（表 2.7.6.25-13）。

表 2.7.6.25-13　52 週／投与終了時までの ACR50%改善率の推移（FAS）

	レスポンダー											
	100 mg		150 mg		プラセボ/100 mg（12 週時）		プラセボ/150 mg（12 週時）		プラセボ/100 mg（28 週時）		プラセボ/150 mg（28 週時）	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
4 週	170	17 (10.0%)	170	27 (15.9%)	37	1 (2.7%)	37	0	39	4 (10.3%)	34	0
8 週	168	33 (19.6%)	166	55 (33.1%)	37	1 (2.7%)	37	0	39	5 (12.8%)	34	1 (2.9%)
12 週	168	50 (29.8%)	166	80 (48.2%)	37	0	37	0	39	9 (23.1%)	34	2 (5.9%)
16 週	166	77 (46.4%)	165	89 (53.9%)	37	5 (13.5%)	37	8 (21.6%)	39	15 (38.5%)	34	3 (8.8%)
20 週	164	84 (51.2%)	163	89 (54.6%)	37	13 (35.1%)	37	14 (37.8%)	39	14 (35.9%)	34	10 (29.4%)
24 週	161	91 (56.5%)	160	97 (60.6%)	36	17 (47.2%)	36	19 (52.8%)	39	13 (33.3%)	34	10 (29.4%)
28 週	158	85 (53.8%)	159	101 (63.5%)	36	18 (50.0%)	36	25 (69.4%)	39	11 (28.2%)	34	8 (23.5%)
32 週	157	93 (59.2%)	155	102 (65.8%)	36	19 (52.8%)	36	22 (61.1%)	39	22 (56.4%)	34	18 (52.9%)
36 週	153	85 (55.6%)	155	105 (67.7%)	36	21 (58.3%)	35	25 (71.4%)	37	24 (64.9%)	33	20 (60.6%)
40 週	152	94 (61.8%)	153	104 (68.0%)	35	17 (48.6%)	34	23 (67.6%)	36	24 (66.7%)	33	22 (66.7%)
44 週	149	86 (57.7%)	153	109 (71.2%)	34	18 (52.9%)	33	24 (72.7%)	36	26 (72.2%)	33	21 (63.6%)
48 週	148	90 (60.8%)	151	98 (64.9%)	33	20 (60.6%)	33	23 (69.7%)	35	25 (71.4%)	33	22 (66.7%)
52 週	145	97 (66.9%)	147	100 (68.0%)	33	21 (63.6%)	33	21 (63.6%)	34	23 (67.6%)	33	23 (69.7%)
投与終了時（LOCF）	174	105 (60.3%)	174	109 (62.6%)	37	23 (62.2%)	38	21 (55.3%)	39	27 (69.2%)	34	24 (70.6%)

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.3.1.1.2

ACR70%改善率

12 週／中止時（LOCF）における ACR70%改善率は，プラセボ群で 2.4%，ASP015K 100 mg 群で 12.1%, ASP015K 150 mg 群で 23.6%であり , ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.25-14）。

表 2.7.6.25-14　12 週／中止時（LOCF）における ACR70%改善率（FAS）

	N	レスポンダー n (%)	プラセボとの効果の差		
			差 (%)†	95% CI (%)‡	P 値§
プラセボ	170	4 (2.4%)			
100 mg	174	21 (12.1%)	9.7	(3.8, 15.6)	< 0.001***
150 mg	174	41 (23.6%)	21.2	(13.9, 28.5)	< 0.001***

† レスポンダー割合の差：ASP015K 各群−プラセボ群
‡ CI は二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。
§ Fisher's exact 検定。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 12.3.4.1.1.1

ASP015K 群では，ACR70%改善率は 12 週時から 52 週時まで更に改善した。プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/150 mg 群では，ACR70%改善率は ASP015K への切り替え後の 16 週時又は 32 週時に改善し，その後は 52 週時まで更に改善した。52 週時における ACR70%改善率は，ASP015K 100 mg 群で 39.3%，ASP015K 150 mg 群で 52.4%，プラセボ/100 mg（12 週時）群で 42.4%，プラセボ/150 mg（12 週時）群で 48.5%，プラセボ/100 mg（28 週時）群で 44.1%，プラセボ/150 mg（28 週時）群で 48.5%であった（表 2.7.6.25-15）。

表 2.7.6.25-15　52 週／投与終了時までの ACR70%改善率の推移（FAS）

	レスポンダー											
	100 mg		150 mg		プラセボ/100 mg（12 週時）		プラセボ/150 mg（12 週時）		プラセボ/100 mg（28 週時）		プラセボ/150 mg（28 週時）	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
4 週	170	2 (1.2%)	170	7 (4.1%)	37	0	37	0	39	1 (2.6%)	34	0
8 週	168	13 (7.7%)	166	23 (13.9%)	37	0	37	0	39	1 (2.6%)	34	0
12 週	168	21 (12.5%)	166	41 (24.7%)	37	0	37	0	39	3 (7.7%)	34	1 (2.9%)
16 週	166	40 (24.1%)	165	53 (32.1%)	37	2 (5.4%)	37	1 (2.7%)	39	5 (12.8%)	34	1 (2.9%)
20 週	164	43 (26.2%)	163	57 (35.0%)	37	3 (8.1%)	37	1 (2.7%)	39	5 (12.8%)	34	1 (2.9%)
24 週	161	51 (31.7%)	161	58 (36.0%)	36	8 (22.2%)	36	6 (16.7%)	39	7 (17.9%)	34	1 (2.9%)
28 週	158	46 (29.1%)	159	68 (42.8%)	36	12 (33.3%)	36	14 (38.9%)	39	7 (17.9%)	34	3 (8.8%)
32 週	157	57 (36.3%)	155	68 (43.9%)	36	12 (33.3%)	36	16 (44.4%)	39	8 (20.5%)	34	7 (20.6%)
36 週	153	52 (34.0%)	155	73 (47.1%)	36	12 (33.3%)	35	15 (42.9%)	37	5 (13.5%)	33	11 (33.3%)
40 週	152	53 (34.9%)	153	64 (41.8%)	35	11 (31.4%)	34	13 (38.2%)	36	13 (36.1%)	33	11 (33.3%)
44 週	149	57 (38.3%)	153	74 (48.4%)	34	14 (41.2%)	33	12 (36.4%)	36	14 (38.9%)	33	13 (39.4%)
48 週	148	50 (33.8%)	151	74 (49.0%)	33	15 (45.5%)	33	14 (42.4%)	35	16 (45.7%)	33	13 (39.4%)
52 週	145	57 (39.3%)	147	77 (52.4%)	33	14 (42.4%)	33	16 (48.5%)	34	15 (44.1%)	33	16 (48.5%)
投与終了時（LOCF）	174	61 (35.1%)	174	84 (48.3%)	37	15 (40.5%)	38	16 (42.1%)	39	17 (43.6%)	34	17 (50.0%)

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.4.1.1.2

52 週時までの mTSS のベースラインからの変化量

52 週／中止時（LEP）における mTSS のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で 6.27，ASP015K 100 mg 群で 2.12，ASP015K 150 mg 群で 1.54 であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.25-16）。

28 週／中止時（LEP）における mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下であった患者の割合は，プラセボ群で 45.8%，ASP015K 100 mg 群で 67.1%，ASP015K 150 mg 群で 72.6%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。52 週／中止時（LEP）における mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下であった患者の割合は，プラセボ群で 42.5%，ASP015K 100 mg 群で 64.0%，ASP015K 150 mg 群で 68.9%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

28 週／中止時（LEP）における mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下であった患者の割合は，プラセボ群で 42.5%，ASP015K 100 mg 群で 61.6%，ASP015K 150 mg 群で 67.1%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。52 週／中止時（LEP）における mTSS のベースラインからの変化量が 0 以下であった患者の割合は，プラセボ群で 42.5%，ASP015K 100 mg 群で 55.5%，ASP015K 150 mg 群で 61.6%であり，ASP015K 100 mg 群（P = 0.025）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

28 週／中止時（LEP）における 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，プラセボ群で 35.3%，ASP015K 100 mg 群で 15.9%，ASP015K 150 mg 群で 12.8%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。52 週／中止時（LEP）における 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，プラセボ群で 43.8%，ASP015K 100 mg 群で 15.9%，ASP015K 150 mg 群で 17.1%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

表 2.7.6.25-16　52 週／中止時（LEP）における mTSS のベースラインからの変化量（FAS）

	実測値		変化量		プラセボとの効果の比較
	N	平均値（SD）	N	平均値（SD）	P 値†
プラセボ	153	36.04 (41.02)	153	6.27 (10.18)	
100 mg	164	27.62 (37.29)	164	2.12 (5.83)	< 0.001 ***
150 mg	164	26.52 (32.87)	164	1.54 (4.11)	< 0.001 ***

† 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。
* P < 0.05; ** P < 0.01; *** P < 0.001
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.3.10.1.1.1

DAS28-CRP スコア

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で−0.51，ASP015K 100 mg 群で−1.70，ASP015K 150 mg 群で−2.09 であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-CRP 寛解率（DAS28-CRP スコア< 2.6 を達成した患者の割合）は，プラセボ群で 7.7%，ASP015K 100 mg 群で 31.4%，ASP015K 150 mg 群で 35.1%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-CRP 低活動性率（DAS28-CRP スコア≤ 3.2 を達成した患者の割合）は，プラセボ群で 12.4%，ASP015K 100 mg 群で 47.1%，ASP015K 150 mg 群で 57.9%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

ASP015K 群では，DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は 12 週時から 52 週時まで維持された。プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/150 mg 群では，DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は ASP015K への切り替え後の 16 週時又は 32 週時に改善し，その後は 52 週時まで維持された。52 週時における DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で−2.67，ASP015K 150 mg 群で−2.96，プラセボ/100 mg（12 週時）群で−2.80，プラセボ/150 mg（12 週時）群で−2.74，プラセボ/100 mg（28 週時）群で−2.70，プラセボ/150 mg（28 週時）群で−2.89 であった。

28 週／中止時（LOCF）における DAS28-CRP 寛解率は，プラセボ群で 11.8%，ASP015K 100 mg 群で 50.0%，ASP015K 150 mg 群で 50.3%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

28 週／中止時（LOCF）における DAS28-CRP 低活動性率は，プラセボ群で 18.3%，ASP015K 100 mg 群で 64.5%，ASP015K 150 mg 群で 72.5%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

DAS28-ESR スコア

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で−0.51，ASP015K 100 mg 群で−1.66，ASP015K 150 mg 群で−2.12 であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-ESR 寛解率（DAS28-ESR スコア< 2.6 を達成した患者の割合）は，プラセボ群で 2.4%，ASP015K 100 mg 群で 12.8%，ASP015K 150 mg 群で 19.3%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

12 週／中止時（LOCF）における DAS28-ESR 低活動性率（DAS28-ESR スコア≤ 3.2 を達成した患者の割合）は，プラセボ群で 4.7%，ASP015K 100 mg 群で 25.0%，ASP015K 150 mg 群で 36.3%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

ASP015K 群では，DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は 12 週時から 52 週時まで維持された。プラセボ/100 mg 群及びプラセボ/150 mg 群では，DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は ASP015K への切り替え後の 16 週時又は 32 週時に改善し，その後は 52 週時まで維持された。52 週時における DAS28-ESR スコアのベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で−2.70，ASP015K 150 mg 群で−3.07，プラセボ/100 mg（12 週時）群で−2.77，プラセボ/150 mg（12 週時）群で−2.78，プラセボ/100 mg（28 週時）群で−2.79，プラセボ/150 mg（28 週時）群で−2.85 であった。

28 週／中止時（LOCF）における DAS28-ESR 寛解率は，プラセボ群で 4.7%，ASP015K 100 mg 群で 28.5%，ASP015K 150 mg 群で 29.8%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

28 週／中止時（LOCF）における DAS28-ESR 低活動性率は，プラセボ群で 11.2%，ASP015K 100 mg 群で 46.5%，ASP015K 150 mg 群で 53.2%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。

ACR/EULAR 寛解率

12 週／中止時（LOCF）における ACR/EULAR 寛解率は，プラセボ群で 0.6%，ASP015K 100 mg 群で 5.8%，ASP015K 150 mg 群で 9.9%であり，ASP015K 100 mg 群（P = 0.011）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。28 週／中止時（LOCF）における ACR/EULAR 寛解率は，プラセボ群で 1.8%，ASP015K 100 mg 群で 13.4%，ASP015K 150 mg 群で 18.7%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。52 週時における ACR/EULAR 寛解率は，ASP015K 100 mg 群で 21.4%，ASP015K 150 mg 群で 26.5%であった。

SDAI 寛解率

12 週／中止時（LOCF）における SDAI 寛解率（SDAI スコア≤ 3.3 を達成した患者の割合）は，プラセボ群で 0.6%，ASP015K 100 mg 群で 7.0%，ASP015K 150 mg 群で 14.0%であり，ASP015K 100 mg 群（P = 0.003）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。28 週／中止時（LOCF）における SDAI 寛解率は，プラセボ群で 3.6%，ASP015K 100 mg 群で 20.9%，ASP015K 150 mg 群で 21.6%であり，ASP015K 100 mg 群（P < 0.001）及び ASP015K 150 mg 群（P < 0.001）でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。52 週時における SDAI 寛解率は，ASP015K 100 mg 群で 30.3%，ASP015K 150 mg 群で 39.5%であった。

2.7.6.25.5 薬物動態

試験期間中の血漿中 ASP015K トラフ濃度の中央値は，ASP015K 100 mg 群（プラセボ/100 mg 群を含む）で 2.093～3.070 ng/mL，ASP015K 150 mg 群（プラセボ/150 mg 群を含む）で 2.965～5.367 ng/mL であった（表 2.7.6.25-17）。

4週時又は8週時の投与後の血漿中ASP015K濃度の平均値は, ASP015K 100 mg群で198.8 ng/mL（投与後の平均経過時間：1.523 h），ASP015K 150 mg群で271.3 ng/mL（投与後の平均経過時間：1.519 h）であった。

表 2.7.6.25-17　血漿中 ASP015K トラフ濃度（ng/mL）

		4 週	8 週	12 週	20 週	28 週	40 週	52 週
100 mg	N	168	163	165	161	152	151	143
	平均値	3.703	3.816	4.827	6.128	7.431	8.902	4.502
	SD	8.284	6.845	16.48	18.67	30.35	43.65	9.588
	%CV	223.7	179.4	341.5	304.7	408.4	490.3	213.0
	最小値	0	0	0	0	0.3452	0.2986	0
	中央値	2.107	2.390	2.204	3.045	2.840	2.679	2.766
	最大値	100.7	72.61	158.3	170.2	295.9	505.2	110.7
150 mg	N	165	160	163	160	158	147	145
	平均値	7.265	18.31	11.29	9.401	9.710	10.20	18.23
	SD	22.45	67.09	46.69	28.37	29.59	23.97	62.69
	%CV	309.0	366.4	413.7	301.8	304.8	235.0	343.9
	最小値	0	0	0	0	0	0	0
	中央値	3.368	4.067	4.001	4.697	4.636	5.367	4.786
	最大値	220.5	467.8	493.2	326.7	281.2	231.6	518.7
プラセボ/100 mg（12 週時）	N			36	37	35	34	33
	平均値			0	3.427	4.114	3.307	4.077
	SD			NA	3.752	4.188	2.390	2.827
	%CV			NA	109.5	101.8	72.3	69.3
	最小値			0	0	0.6513	0.3595	0.7117
	中央値			0	2.160	2.378	2.690	3.070
	最大値			0	17.46	19.44	9.545	11.07
プラセボ/150 mg（12 週時）	N			37	37	36	34	32
	平均値			0	4.186	5.045	4.573	4.623
	SD			NA	3.423	4.179	3.789	3.938
	%CV			NA	81.8	82.8	82.9	85.2
	最小値			0	0.3267	1.149	0	0
	中央値			0	2.965	3.488	3.793	3.251
	最大値			0	14.09	16.39	13.45	15.04
プラセボ/100 mg（28 週時）	N					38	33	34
	平均値					0	5.104	2.729
	SD					NA	9.163	2.526
	%CV					NA	179.5	92.5
	最小値					0	0.3271	0
	中央値					0	2.131	2.093
	最大値					0	50.05	11.55
プラセボ/150 mg（28 週時）	N					34	33	32
	平均値					0	7.361	26.14
	SD					NA	6.100	107.1
	%CV					NA	82.9	409.7
	最小値					0	0	1.634
	中央値					0	5.232	5.273
	最大値					0	26.22	612.1

NA：該当せず
定量下限（0.2500 ng/mL）を下回った場合は，薬物濃度を 0 として取り扱った。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.4.1.1，Table 12.4.1.2，Table 12.4.1.3

2.7.6.25.6 薬力学

12 週時における VEGF のベースラインからの平均変化量は, プラセボ群で 6.87 pg/mL, ASP015K 100 mg 群で−24.31 pg/mL，ASP015K 150 mg 群で−23.91 pg/mL であった。52 週時における VEGF のベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で−35.46 pg/mL，ASP015K 150 mg 群で−32.47 pg/mL であった。

12 週時における MMP-3 のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で 29.26 ng/mL，ASP015K 100 mg 群で−132.45 ng/mL，ASP015K 150 mg 群で−145.29 ng/mL であった。52 週時における MMP-3 のベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で−196.97 ng/mL，ASP015K 150 mg 群で−188.68 ng/mL であった。

試験期間中，$CD19^+$リンパ球数の用量依存的な増加が認められた。12 週時における $CD19^+$リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で 6.696 cells/μL，ASP015K 100 mg 群で 57.611 cells/μL，ASP015K 150 mg 群で 84.617 cells/μL であった。52 週時における $CD19^+$リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で 16.569 cells/μL，ASP015K 150 mg 群で 32.599 cells/μL であった。12 週時における $CD16^+$又は $CD56^+$リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で 6.539 cells/μL，ASP015K 100 mg 群で−51.266 cells/μL，ASP015K 150 mg 群で−49.810 cells/μL であった。52 週時における $CD16^+$又は $CD56^+$リンパ球数のベースラインからの平均変化量は，ASP015K 100 mg 群で−48.572 cells/μL，ASP015K 150 mg 群で−50.894 cells/μL であった。

2.7.6.25.7 安全性

1. 有害事象の概要

12 週時までの有害事象の概要

0 週時から 12 週時では，有害事象はプラセボ群で 84 例（49.4%），ASP015K 100 mg 群で 89 例（51.1%）, ASP015K 150 mg 群で 104 例（59.8%）にみられた。副作用はプラセボ群で 47 例（27.6%），ASP015K 100 mg 群で 57 例（32.8%）, ASP015K 150 mg 群で 80 例（46.0%）にみられた（表 2.7.6.25-18）。有害事象の多くは，Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。

表 2.7.6.25-18　0 週時から 12 週時までの有害事象の発現状況（SAF）

	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
有害事象	84 (49.4)	89 (51.1)	104 (59.8)	193 (55.5)
副作用†	47 (27.6)	57 (32.8)	80 (46.0)	137 (39.4)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	4 (2.4)	5 (2.9)	3 (1.7)	8 (2.3)
重篤な副作用†	2 (1.2)	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (1.7)
Grade 3 以上の有害事象	8 (4.7)	9 (5.2)	16 (9.2)	25 (7.2)
投与中止に至った有害事象	7 (4.1)	5 (2.9)	5 (2.9)	10 (2.9)
投与中止に至った副作用†	6 (3.5)	3 (1.7)	5 (2.9)	8 (2.3)
投与中止に至った重篤な有害事象	3 (1.8)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
投与中止に至った重篤な副作用†	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.3)

発現例数（割合%）
† 治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象及び関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.1.1

12 週時から 28 週時までの有害事象の概要

12 週時から 28 週時までの有害事象の概要では，12 週時までの結果と比較して大きな差は認められなかった。

28 週時から 52 週時までの有害事象の概要

28 週時から 52 週時までの有害事象の概要では，12 週時までの結果と比較して大きな差は認められなかった。

全試験期間の有害事象の概要

全試験期間の有害事象の概要では, 12 週時までの結果と比較して大きな差は認められなかった。

有害事象は ASP015K 100 mg 群で 154 例（88.5%），ASP015K 150 mg 群で 153 例（87.9%）にみられた。副作用は ASP015K 100 mg 群で 118 例（67.8%），ASP015K 150 mg 群で 123 例（70.7%）にみられた（表 2.7.6.25-19）。有害事象の多くは，Grade 1（軽度）又は Grade 2（中等度）であった。

表 2.7.6.25-19　全試験期間の有害事象の発現状況（SAF）

	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
有害事象	154 (88.5)	153 (87.9)	307 (88.2)
副作用†	118 (67.8)	123 (70.7)	241 (69.3)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	19 (10.9)	13 (7.5)	32 (9.2)
重篤な副作用†	10 (5.7)	8 (4.6)	18 (5.2)
Grade 3 以上の有害事象	29 (16.7)	32 (18.4)	61 (17.5)
投与中止に至った有害事象	13 (7.5)	12 (6.9)	25 (7.2)
投与中止に至った副作用†	7 (4.0)	11 (6.3)	18 (5.2)
投与中止に至った重篤な有害事象	6 (3.4)	4 (2.3)	10 (2.9)
投与中止に至った重篤な副作用†	4 (2.3)	3 (1.7)	7 (2.0)

発現例数（割合%）
† 治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象及び関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.1

2. 有害事象及び副作用

12 週時までの有害事象及び副作用

いずれかの群で 5%以上の患者に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（プラセボ群 8.2%，ASP015K 100 mg 群 10.9%，ASP015K 150 mg 群 9.2%）であった（表 2.7.6.25-20）。

いずれかの群で 5%以上の患者に発現した副作用は，鼻咽頭炎（プラセボ群 4.1%，ASP015K 100 mg 群 6.3%，ASP015K 150 mg 群 6.9%）であった（表 2.7.6.25-21）。

表 2.7.6.25-20　0 週時から 12 週時までの有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
全体	84 (49.4)	89 (51.1)	104 (59.8)	193 (55.5)
血液およびリンパ系障害	3 (1.8)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
貧血	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
リンパ球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
リンパ節症	1 (0.6)	0	0	0
心臓障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
動悸	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
洞性頻脈	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	3 (1.7)	3 (0.9)
回転性めまい	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
耳鳴	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
内分泌障害	0	2 (1.1)	0	2 (0.6)
副腎抑制	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
クッシング様	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
眼障害	2 (1.2)	5 (2.9)	3 (1.7)	8 (2.3)
眼精疲労	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
白内障	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
結膜炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
眼乾燥	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
眼脂	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
飛蚊症	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
光視症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
網膜剥離	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
潰瘍性角膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胃腸障害	12 (7.1)	22 (12.6)	29 (16.7)	51 (14.7)
下痢	0	4 (2.3)	5 (2.9)	9 (2.6)
悪心	1 (0.6)	5 (2.9)	3 (1.7)	8 (2.3)
口内炎	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (2.3)	6 (1.7)
胃炎	0	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
歯周炎	0	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
胃不快感	0	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
嘔吐	0	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
便秘	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
上腹部痛	2 (1.2)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
齲歯	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
消化不良	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腸炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胃潰瘍	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯肉炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
口腔内不快感	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
歯周病	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
歯根嚢胞	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
口唇炎	1 (0.6)	0	0	0
結腸ポリープ	1 (0.6)	0	0	0
逆流性食道炎	2 (1.2)	0	0	0
出血性びらん性胃炎	1 (0.6)	0	0	0

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
全身障害および投与局所様態	6 (3.5)	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
発熱	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
胸部不快感	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胸痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
倦怠感	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
末梢性浮腫	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
浮腫	1 (0.6)	0	0	0
疼痛	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害	6 (3.5)	6 (3.4)	8 (4.6)	14 (4.0)
肝機能異常	4 (2.4)	5 (2.9)	6 (3.4)	11 (3.2)
肝障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
肝胆道系疾患	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝損傷	2 (1.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	34 (20.0)	39 (22.4)	41 (23.6)	80 (23.0)
鼻咽頭炎	14 (8.2)	19 (10.9)	16 (9.2)	35 (10.1)
咽頭炎	6 (3.5)	3 (1.7)	6 (3.4)	9 (2.6)
気管支炎	0	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (1.7)
上気道感染	4 (2.4)	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (1.7)
帯状疱疹	0	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
膀胱炎	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
胃腸炎	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
インフルエンザ	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
肺炎	0	3 (1.7)	0	3 (0.9)
尿路感染	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
足部白癬	2 (1.2)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
体部白癬	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
蜂巣炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
陰部ヘルペス	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
口腔カンジダ症	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
中耳炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
副鼻腔炎	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
扁桃炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
卵管卵巣炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
感染性表皮嚢胞	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
全身性真菌症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
細菌性扁桃炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ヘリコバクター感染	2 (1.2)	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	6 (3.5)	11 (6.3)	9 (5.2)	20 (5.7)
挫傷	1 (0.6)	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
擦過傷	0	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
節足動物刺傷	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
動物咬傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
凍瘡	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
転倒・転落	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
角膜損傷	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
脛骨骨折	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋挫傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚裂傷	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
歯牙破折	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
節足動物咬傷	1 (0.6)	0	0	0
裂傷	1 (0.6)	0	0	0
滑膜断裂	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	12 (7.1)	14 (8.0)	18 (10.3)	32 (9.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	3 (1.7)	5 (2.9)	8 (2.3)
リンパ球数減少	0	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
血中β－D－グルカン増加	2 (1.2)	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	3 (1.7)	3 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.2)	0	3 (1.7)	3 (0.9)
肝機能検査異常	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
拡張期血圧上昇	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
血中アミラーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中コレステロール増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血圧上昇	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中尿酸増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胸部 X 線異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
体重増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
細胞マーカー増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血中免疫グロブリン G 減少	1 (0.6)	0	0	0
血圧低下	1 (0.6)	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	0	0
白血球数減少	2 (1.2)	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.6)	0	0	0
ヘリコバクター・ピロリ検出試験陽性	1 (0.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	6 (3.4)	4 (2.3)	10 (2.9)
脂質異常症	0	4 (2.3)	3 (1.7)	7 (2.0)
食欲不振	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
糖尿病	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
低血糖症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
低ナトリウム血症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
食欲減退	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	13 (7.6)	12 (6.9)	8 (4.6)	20 (5.7)
関節リウマチ	7 (4.1)	4 (2.3)	2 (1.1)	6 (1.7)
筋痙縮	0	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
背部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
関節痛	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
関節炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
尾骨痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋肉痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
骨関節炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
変形性脊椎炎	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
滑液嚢腫	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格系胸痛	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
環軸椎不安定	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
頚部痛	1 (0.6)	0	0	0
四肢痛	1 (0.6)	0	0	0
脊椎すべり症	1 (0.6)	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肺新生物	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	0	0	0
神経系障害	6 (3.5)	2 (1.1)	10 (5.7)	12 (3.4)
頭痛	3 (1.8)	0	5 (2.9)	5 (1.4)
浮動性めまい	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
手根管症候群	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
脳梗塞	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
頚腕症候群	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ラクナ梗塞	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
てんかん	1 (0.6)	0	0	0
血管性認知症	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	2 (1.2)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
不眠症	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
不安障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
血尿	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
腎結石症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
蛋白尿	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
精巣上体炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
子宮付属器腫瘤	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	7 (4.1)	5 (2.9)	7 (4.0)	12 (3.4)
上気道の炎症	1 (0.6)	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
咳嗽	2 (1.2)	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
口腔咽頭痛	0	0	3 (1.7)	3 (0.9)
湿性咳嗽	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
アレルギー性胞隔炎	1 (0.6)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.6)	0	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	0	0	0
口腔咽頭不快感	1 (0.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	8 (4.7)	6 (3.4)	6 (3.4)	12 (3.4)
発疹	1 (0.6)	0	3 (1.7)	3 (0.9)
薬疹	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
湿疹	2 (1.2)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
脱毛症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
水疱	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮下出血	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
嵌入爪	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
水疱性皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0
接触性皮膚炎	2 (1.2)	0	0	0
紅斑	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	3 (1.8)	0	5 (2.9)	5 (1.4)
高血圧	2 (1.2)	0	3 (1.7)	3 (0.9)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
拡張期高血圧	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ほてり	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.2.1

表 2.7.6.25-21　0 週時から 12 週時までの副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
全体	47 (27.6)	57 (32.8)	80 (46.0)	137 (39.4)
血液およびリンパ系障害	3 (1.8)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
リンパ球減少症	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
貧血	1 (0.6)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.6)	0	0	0
心臓障害	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
動悸	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
洞性頻脈	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
耳および迷路障害	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
耳鳴	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
回転性めまい	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
眼障害	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
飛蚊症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
光視症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
潰瘍性角膜炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胃腸障害	6 (3.5)	12 (6.9)	22 (12.6)	34 (9.8)
下痢	0	1 (0.6)	5 (2.9)	6 (1.7)
悪心	0	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (1.7)
口内炎	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
歯周炎	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
嘔吐	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
便秘	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
胃炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
胃不快感	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
上腹部痛	2 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
齲歯	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
消化不良	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胃潰瘍	2 (1.2)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯肉炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
過敏性腸症候群	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
歯周病	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
逆流性食道炎	1 (0.6)	0	0	0
出血性びらん性胃炎	1 (0.6)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	5 (2.9)	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
発熱	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
胸部不快感	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
倦怠感	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
浮腫	1 (0.6)	0	0	0
末梢性浮腫	2 (1.2)	0	0	0
疼痛	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害	3 (1.8)	4 (2.3)	6 (3.4)	10 (2.9)
肝機能異常	2 (1.2)	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
肝障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝胆道系疾患	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝損傷	1 (0.6)	0	0	0
感染症および寄生虫症	18 (10.6)	28 (16.1)	33 (19.0)	61 (17.5)
鼻咽頭炎	7 (4.1)	11 (6.3)	12 (6.9)	23 (6.6)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
咽頭炎	3 (1.8)	2 (1.1)	4 (2.3)	6 (1.7)
帯状疱疹	0	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
上気道感染	4 (2.4)	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
気管支炎	0	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
膀胱炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
肺炎	0	3 (1.7)	0	3 (0.9)
尿路感染	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
胃腸炎	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
足部白癬	1 (0.6)	2 (1.1)	0	2 (0.6)
体部白癬	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
陰部ヘルペス	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
インフルエンザ	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
中耳炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
爪囲炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
副鼻腔炎	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
扁桃炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
全身性真菌症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
細菌性扁桃炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
口腔ヘルペス	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
口腔カンジダ症	1 (0.6)	0	0	0
臨床検査	9 (5.3)	12 (6.9)	14 (8.0)	26 (7.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (2.3)	6 (1.7)
リンパ球数減少	0	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
血中β－D－グルカン増加	2 (1.2)	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
肝機能検査異常	0	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
拡張期血圧上昇	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中アミラーゼ増加	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中コレステロール増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血圧上昇	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中尿酸増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胸部 X 線異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
細胞マーカー増加	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血圧低下	1 (0.6)	0	0	0
白血球数減少	2 (1.2)	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	4 (2.3)	3 (1.7)	7 (2.0)
脂質異常症	0	4 (2.3)	3 (1.7)	7 (2.0)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.2)	2 (1.1)	5 (2.9)	7 (2.0)
筋痙縮	0	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
関節痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
関節炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
背部痛	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
関節リウマチ	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
滑液嚢腫	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肺新生物	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
神経系障害	5 (2.9)	0	8 (4.6)	8 (2.3)
頭痛	3 (1.8)	0	3 (1.7)	3 (0.9)
浮動性めまい	1 (0.6)	0	2 (1.1)	2 (0.6)
手根管症候群	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
神経系障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ラクナ梗塞	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
てんかん	1 (0.6)	0	0	0
精神障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
不眠症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血尿	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
子宮頚管ポリープ	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
精巣上体炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (2.9)	3 (1.7)	5 (2.9)	8 (2.3)
上気道の炎症	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
咳嗽	2 (1.2)	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
口腔咽頭痛	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
アレルギー性胞隔炎	1 (0.6)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.8)	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (1.7)
薬疹	0	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
発疹	0	0	2 (1.1)	2 (0.6)
脱毛症	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
湿疹	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
水疱性皮膚炎	1 (0.6)	0	0	0
紅斑	1 (0.6)	0	0	0
血管障害	2 (1.2)	0	4 (2.3)	4 (1.1)
高血圧	1 (0.6)	0	3 (1.7)	3 (0.9)
拡張期高血圧	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ほてり	1 (0.6)	0	0	0

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.3.1

12 週時から 28 週時までの有害事象及び副作用

12 週時から 28 週時までの主な有害事象及び副作用の発現割合は，12 週時までの結果と全体的に類似していた。

28 週時から 52 週時までの有害事象及び副作用

28 週時から 52 週時までの主な有害事象及び副作用の発現割合は，12 週時までの結果と全体的に類似していた。

全試験期間の有害事象及び副作用

いずれかの群で 5%以上の患者に発現した有害事象は，鼻咽頭炎（ASP015K 100 mg 群 29.9%，ASP015K 150 mg 群 33.3%，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.7%，11.5%），肝機能異常（6.9%，6.9%），咽頭炎（6.3%，6.9%），上気道感染（5.7%，6.9%），気管支炎（4.6%，6.3%），帯状疱疹（6.9%，3.4%），高血圧（4.0%，6.3%），下痢（4.0%，5.7%），齲歯（5.7%，2.9%），頭痛（1.7%，6.9%），口内炎（2.9%，5.2%），リンパ球数減少（5.2%，2.9%），咳嗽（2.9%，5.2%）及び胃炎（1.7%，5.2%）であった（表 2.7.6.25-22）。

いずれかの群で 5%以上の患者に発現した副作用は，鼻咽頭炎（ASP015K 100 mg 群 17.8%，ASP015K 150 mg 群 17.8%，以下同順），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（5.2%，7.5%），肝機能異常（5.7%，4.6%），上気道感染（4.0%，6.3%），帯状疱疹（6.9%，2.9%），咽頭炎（5.2%，4.0%），リンパ球数減少（5.2%，2.9%）及び高血圧（2.3%，5.7%）であった（表 2.7.6.25-23）。

表 2.7.6.25-22　全試験期間の有害事象一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
全体	154 (88.5)	153 (87.9)	307 (88.2)
血液およびリンパ系障害	9 (5.2)	10 (5.7)	19 (5.5)
リンパ球減少症	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
貧血	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
白血球減少症	2 (1.1)	0	2 (0.6)
リンパ節症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
心臓障害	5 (2.9)	3 (1.7)	8 (2.3)
洞性頻脈	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
動悸	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
心膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
洞性不整脈	1 (0.6)	0	1 (0.3)
頻脈	0	1 (0.6)	1 (0.3)
耳および迷路障害	4 (2.3)	5 (2.9)	9 (2.6)
回転性めまい	2 (1.1)	4 (2.3)	6 (1.7)
耳鳴	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	0	1 (0.3)
内分泌障害	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
クッシング様	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
副腎抑制	1 (0.6)	0	1 (0.3)
眼障害	11 (6.3)	12 (6.9)	23 (6.6)
結膜炎	3 (1.7)	4 (2.3)	7 (2.0)
アレルギー性結膜炎	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
眼乾燥	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
眼脂	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
眼精疲労	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
白内障	1 (0.6)	0	1 (0.3)
角膜びらん	1 (0.6)	0	1 (0.3)
複視	0	1 (0.6)	1 (0.3)
飛蚊症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
光視症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
網膜剥離	1 (0.6)	0	1 (0.3)
硝子体出血	0	1 (0.6)	1 (0.3)
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胃腸障害	54 (31.0)	61 (35.1)	115 (33.0)
下痢	7 (4.0)	10 (5.7)	17 (4.9)
齲歯	10 (5.7)	5 (2.9)	15 (4.3)
悪心	8 (4.6)	7 (4.0)	15 (4.3)
口内炎	5 (2.9)	9 (5.2)	14 (4.0)
胃炎	3 (1.7)	9 (5.2)	12 (3.4)
便秘	8 (4.6)	3 (1.7)	11 (3.2)
上腹部痛	5 (2.9)	3 (1.7)	8 (2.3)
歯周炎	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
嘔吐	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
胃不快感	1 (0.6)	6 (3.4)	7 (2.0)
歯肉炎	5 (2.9)	0	5 (1.4)
逆流性食道炎	1 (0.6)	4 (2.3)	5 (1.4)
結腸ポリープ	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
消化不良	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
口唇炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
口内乾燥	0	2 (1.1)	2 (0.6)
腸炎	2 (1.1)	0	2 (0.6)
胃潰瘍	0	2 (1.1)	2 (0.6)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
痔核	0	2 (1.1)	2 (0.6)
過敏性腸症候群	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
歯周病	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
腹痛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
裂肛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
食中毒	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胃ポリープ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
びらん性胃炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯肉腫脹	0	1 (0.6)	1 (0.3)
舌炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
裂孔ヘルニア	0	1 (0.6)	1 (0.3)
メレナ	0	1 (0.6)	1 (0.3)
口腔内不快感	0	1 (0.6)	1 (0.3)
口腔内痛	0	1 (0.6)	1 (0.3)
歯冠周囲炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肛門周囲炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯根嚢胞	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯痛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	13 (7.5)	10 (5.7)	23 (6.6)
発熱	1 (0.6)	5 (2.9)	6 (1.7)
末梢性浮腫	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
浮腫	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
胸痛	2 (1.1)	0	2 (0.6)
倦怠感	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
胸部不快感	1 (0.6)	0	1 (0.3)
顔面痛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
異常感	0	1 (0.6)	1 (0.3)
乾燥症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血性分泌物	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肝胆道系障害	17 (9.8)	17 (9.8)	34 (9.8)
肝機能異常	12 (6.9)	12 (6.9)	24 (6.9)
肝障害	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
急性胆嚢炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肝嚢胞	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高ビリルビン血症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胆嚢ポリープ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肝胆道系疾患	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝損傷	1 (0.6)	0	1 (0.3)
免疫系障害	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
季節性アレルギー	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
薬物過敏症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	97 (55.7)	106 (60.9)	203 (58.3)
鼻咽頭炎	52 (29.9)	58 (33.3)	110 (31.6)
咽頭炎	11 (6.3)	12 (6.9)	23 (6.6)
上気道感染	10 (5.7)	12 (6.9)	22 (6.3)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
気管支炎	8 (4.6)	11 (6.3)	19 (5.5)
帯状疱疹	12 (6.9)	6 (3.4)	18 (5.2)
膀胱炎	6 (3.4)	8 (4.6)	14 (4.0)
胃腸炎	8 (4.6)	6 (3.4)	14 (4.0)
肺炎	6 (3.4)	3 (1.7)	9 (2.6)
インフルエンザ	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
足部白癬	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	6 (3.4)	7 (2.0)
爪真菌症	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
蜂巣炎	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
中耳炎	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
鼻炎	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
尿路感染	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
気管支肺炎	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
腎盂腎炎	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
副鼻腔炎	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
扁桃炎	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
外陰部腟カンジダ症	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
体部白癬	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
陰部ヘルペス	2 (1.1)	0	2 (0.6)
単純ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
口腔カンジダ症	2 (1.1)	0	2 (0.6)
膿疱性皮疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
白癬感染	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
感染性結膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
感染性皮膚炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
毛包炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
手足口病	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.3)
食道カンジダ症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
外耳炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
爪囲炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
耳下腺炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
原発性異型肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
膿皮症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚感染	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.3)
水痘	1 (0.6)	0	1 (0.3)
卵管卵巣炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
感染性表皮嚢胞	1 (0.6)	0	1 (0.3)
全身性真菌症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
真菌性外耳炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚細菌感染	0	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚カンジダ	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ヘリコバクター感染	1 (0.6)	0	1 (0.3)
癜風	0	1 (0.6)	1 (0.3)
感染性関節炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ウイルス性腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
細菌性扁桃炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯槽骨炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	24 (13.8)	17 (9.8)	41 (11.8)
挫傷	5 (2.9)	3 (1.7)	8 (2.3)
脊椎圧迫骨折	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
擦過傷	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
節足動物刺傷	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
動物咬傷	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
転倒・転落	0	2 (1.1)	2 (0.6)
肋骨骨折	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
筋挫傷	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
歯牙破折	2 (1.1)	0	2 (0.6)
節足動物咬傷	1 (0.6)	0	1 (0.3)
腕神経叢損傷	1 (0.6)	0	1 (0.3)
凍瘡	1 (0.6)	0	1 (0.3)
圧迫骨折	0	1 (0.6)	1 (0.3)
足骨折	1 (0.6)	0	1 (0.3)
手骨折	1 (0.6)	0	1 (0.3)
角膜損傷	1 (0.6)	0	1 (0.3)
膝蓋骨骨折	0	1 (0.6)	1 (0.3)
脛骨骨折	1 (0.6)	0	1 (0.3)
熱傷	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚裂傷	0	1 (0.6)	1 (0.3)
骨格損傷	1 (0.6)	0	1 (0.3)
頚部損傷	0	1 (0.6)	1 (0.3)
熱中症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
爪損傷	1 (0.6)	0	1 (0.3)
臨床検査	33 (19.0)	45 (25.9)	78 (22.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	10 (5.7)	20 (11.5)	30 (8.6)
リンパ球数減少	9 (5.2)	5 (2.9)	14 (4.0)
血中β－D－グルカン増加	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	7 (4.0)	7 (2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	6 (3.4)	6 (1.7)
肝機能検査異常	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (1.7)
体重増加	4 (2.3)	2 (1.1)	6 (1.7)
血中アミラーゼ増加	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
血中コレステロール増加	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
拡張期血圧上昇	0	2 (1.1)	2 (0.6)
血圧上昇	0	2 (1.1)	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
肝酵素上昇	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
細胞マーカー増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
血中カルシウム減少	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中尿酸増加	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胸部 X 線異常	0	1 (0.6)	1 (0.3)
脂質異常	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血小板数減少	0	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
尿蛋白	0	1 (0.6)	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.6)	0	1 (0.3)
尿中ケトン体	0	1 (0.6)	1 (0.3)
検査	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ヘリコバクター・ピロリ検出試験陽性	0	1 (0.6)	1 (0.3)
代謝および栄養障害	14 (8.0)	15 (8.6)	29 (8.3)
脂質異常症	6 (3.4)	5 (2.9)	11 (3.2)
高コレステロール血症	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
糖尿病	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
高脂血症	0	3 (1.7)	3 (0.9)
食欲不振	1 (0.6)	0	1 (0.3)
脱水	1 (0.6)	0	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
低血糖症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
低ナトリウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
低リン酸血症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
食欲減退	0	1 (0.6)	1 (0.3)
2 型糖尿病	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	35 (20.1)	29 (16.7)	64 (18.4)
関節リウマチ	8 (4.6)	6 (3.4)	14 (4.0)
背部痛	7 (4.0)	6 (3.4)	13 (3.7)
筋痙縮	5 (2.9)	3 (1.7)	8 (2.3)
筋肉痛	4 (2.3)	3 (1.7)	7 (2.0)
骨粗鬆症	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
関節痛	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
骨関節炎	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
椎間板突出	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
関節炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
腰部脊柱管狭窄症	0	2 (1.1)	2 (0.6)
頚部痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
関節周囲炎	0	2 (1.1)	2 (0.6)
変形性脊椎炎	2 (1.1)	0	2 (0.6)
筋骨格系胸痛	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
滑液包炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
尾骨痛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
四肢痛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
滑液嚢腫	0	1 (0.6)	1 (0.3)
顎関節症候群	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腱障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.6)	0	1 (0.3)
足変形	1 (0.6)	0	1 (0.3)
四肢不快感	1 (0.6)	0	1 (0.3)
椎間板障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
環軸椎不安定	1 (0.6)	0	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	7 (4.0)	2 (1.1)	9 (2.6)
皮膚乳頭腫	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
子宮平滑筋腫	2 (1.1)	0	2 (0.6)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
境界悪性卵巣腫瘍	0	1 (0.6)	1 (0.3)
脂漏性角化症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肺小細胞癌，病期不明	1 (0.6)	0	1 (0.3)
甲状腺新生物	1 (0.6)	0	1 (0.3)
卵巣新生物	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肺新生物	1 (0.6)	0	1 (0.3)
神経系障害	15 (8.6)	25 (14.4)	40 (11.5)
頭痛	3 (1.7)	12 (6.9)	15 (4.3)
浮動性めまい	1 (0.6)	5 (2.9)	6 (1.7)
坐骨神経痛	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
頚腕症候群	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
感覚鈍麻	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
手根管症候群	0	1 (0.6)	1 (0.3)
小脳出血	0	1 (0.6)	1 (0.3)
脳梗塞	1 (0.6)	0	1 (0.3)
味覚異常	1 (0.6)	0	1 (0.3)
不全単麻痺	1 (0.6)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
嗅覚錯誤	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
傾眠	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血管迷走神経性失神	1 (0.6)	0	1 (0.3)
緊張性頭痛	0	1 (0.6)	1 (0.3)
振戦	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胸郭出口症候群	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肋間神経痛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ラクナ梗塞	0	1 (0.6)	1 (0.3)
精神障害	4 (2.3)	3 (1.7)	7 (2.0)
不眠症	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
躁病	1 (0.6)	0	1 (0.3)
不安障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腎および尿路障害	6 (3.4)	4 (2.3)	10 (2.9)
腎機能障害	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
血尿	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
腎結石症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
尿路結石	1 (0.6)	0	1 (0.3)
蛋白尿	1 (0.6)	0	1 (0.3)
腎嚢胞	1 (0.6)	0	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	6 (3.4)	6 (3.4)	12 (3.4)
萎縮性外陰腟炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
子宮頚管ポリープ	0	1 (0.6)	1 (0.3)
機能障害性子宮出血	1 (0.6)	0	1 (0.3)
月経困難症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
精巣上体炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
月経障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
前立腺炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
精巣捻転	1 (0.6)	0	1 (0.3)
子宮ポリープ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
腟出血	0	1 (0.6)	1 (0.3)
子宮付属器腫瘤	1 (0.6)	0	1 (0.3)
性器出血	0	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	24 (13.8)	23 (13.2)	47 (13.5)
咳嗽	5 (2.9)	9 (5.2)	14 (4.0)
上気道の炎症	8 (4.6)	4 (2.3)	12 (3.4)
口腔咽頭痛	3 (1.7)	6 (3.4)	9 (2.6)
アレルギー性鼻炎	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
喘息	0	2 (1.1)	2 (0.6)
鼻出血	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
無呼吸発作	1 (0.6)	0	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.6)	0	1 (0.3)
湿性咳嗽	1 (0.6)	0	1 (0.3)
鼻漏	1 (0.6)	0	1 (0.3)
喘息発作重積	1 (0.6)	0	1 (0.3)
頻呼吸	1 (0.6)	0	1 (0.3)
アレルギー性副鼻腔炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
アレルギー性咳嗽	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	24 (13.8)	22 (12.6)	46 (13.2)
湿疹	8 (4.6)	1 (0.6)	9 (2.6)
発疹	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
薬疹	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
皮下出血	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
脱毛症	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
皮膚炎	3 (1.7)	0	3 (0.9)
紅斑	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
ざ瘡	0	2 (1.1)	2 (0.6)
水疱	0	1 (0.6)	1 (0.3)
頭部粃糠疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚嚢腫	0	1 (0.6)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	1 (0.3)
発汗障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
紅色汗疹	0	1 (0.6)	1 (0.3)
過角化	0	1 (0.6)	1 (0.3)
嵌入爪	0	1 (0.6)	1 (0.3)
紫斑	1 (0.6)	0	1 (0.3)
丘疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚潰瘍	1 (0.6)	0	1 (0.3)
中毒性皮疹	0	1 (0.6)	1 (0.3)
皮脂欠乏症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
外科および内科処置	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯科治療	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血管障害	7 (4.0)	13 (7.5)	20 (5.7)
高血圧	7 (4.0)	11 (6.3)	18 (5.2)
拡張期高血圧	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ほてり	0	1 (0.6)	1 (0.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.2

表 2.7.6.25-23　全試験期間の副作用一覧（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
全体	118 (67.8)	123 (70.7)	241 (69.3)
血液およびリンパ系障害	5 (2.9)	7 (4.0)	12 (3.4)
リンパ球減少症	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
貧血	0	1 (0.6)	1 (0.3)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.6)	1 (0.3)
白血球減少症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
リンパ節症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
心臓障害	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
動悸	1 (0.6)	0	1 (0.3)
心膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
洞性頻脈	0	1 (0.6)	1 (0.3)
頻脈	0	1 (0.6)	1 (0.3)
耳および迷路障害	2 (1.1)	4 (2.3)	6 (1.7)
回転性めまい	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
耳鳴	0	1 (0.6)	1 (0.3)
眼障害	3 (1.7)	5 (2.9)	8 (2.3)
結膜炎	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
飛蚊症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
光視症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胃腸障害	31 (17.8)	39 (22.4)	70 (20.1)
下痢	4 (2.3)	8 (4.6)	12 (3.4)
口内炎	4 (2.3)	7 (4.0)	11 (3.2)
悪心	4 (2.3)	4 (2.3)	8 (2.3)
上腹部痛	4 (2.3)	1 (0.6)	5 (1.4)
便秘	4 (2.3)	1 (0.6)	5 (1.4)
胃炎	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
歯周炎	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
齲歯	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
歯肉炎	4 (2.3)	0	4 (1.1)
逆流性食道炎	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
嘔吐	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
消化不良	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
胃不快感	0	3 (1.7)	3 (0.9)
口唇炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
口内乾燥	0	2 (1.1)	2 (0.6)
歯周病	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
結腸ポリープ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胃潰瘍	0	1 (0.6)	1 (0.3)
びらん性胃炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胃十二指腸潰瘍	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯肉腫脹	0	1 (0.6)	1 (0.3)
舌炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
過敏性腸症候群	0	1 (0.6)	1 (0.3)
歯冠周囲炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	5 (2.9)	8 (4.6)	13 (3.7)
発熱	1 (0.6)	4 (2.3)	5 (1.4)
末梢性浮腫	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
浮腫	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
胸部不快感	1 (0.6)	0	1 (0.3)
顔面痛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
倦怠感	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝胆道系障害	12 (6.9)	12 (6.9)	24 (6.9)
肝機能異常	10 (5.7)	8 (4.6)	18 (5.2)
急性胆嚢炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肝嚢胞	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高ビリルビン血症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝胆道系疾患	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝損傷	1 (0.6)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	71 (40.8)	74 (42.5)	145 (41.7)
鼻咽頭炎	31 (17.8)	31 (17.8)	62 (17.8)
上気道感染	7 (4.0)	11 (6.3)	18 (5.2)
帯状疱疹	12 (6.9)	5 (2.9)	17 (4.9)
咽頭炎	9 (5.2)	7 (4.0)	16 (4.6)
気管支炎	6 (3.4)	7 (4.0)	13 (3.7)
膀胱炎	4 (2.3)	8 (4.6)	12 (3.4)
肺炎	6 (3.4)	3 (1.7)	9 (2.6)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	5 (2.9)	6 (1.7)
胃腸炎	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
インフルエンザ	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
中耳炎	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
尿路感染	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (1.1)
気管支肺炎	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
蜂巣炎	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
腎盂腎炎	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
足部白癬	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
単純ヘルペス	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
爪真菌症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
膿疱性皮疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
副鼻腔炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
扁桃炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
白癬感染	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
体部白癬	0	1 (0.6)	1 (0.3)
感染性結膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
感染性皮膚炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
陰部ヘルペス	1 (0.6)	0	1 (0.3)
手足口病	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.6)	0	1 (0.3)
食道カンジダ症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
口腔カンジダ症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
爪囲炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
原発性異型肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯膿瘍	1 (0.6)	0	1 (0.3)
水痘	1 (0.6)	0	1 (0.3)
全身性真菌症	1 (0.6)	0	1 (0.3)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
感染性関節炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ウイルス性腸炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
細菌性扁桃炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (1.1)	2 (0.6)
脊椎圧迫骨折	0	2 (1.1)	2 (0.6)
臨床検査	28 (16.1)	34 (19.5)	62 (17.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (5.2)	13 (7.5)	22 (6.3)
リンパ球数減少	9 (5.2)	5 (2.9)	14 (4.0)
血中β－D－グルカン増加	4 (2.3)	3 (1.7)	7 (2.0)
肝機能検査異常	3 (1.7)	3 (1.7)	6 (1.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	4 (2.3)	4 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3 (1.7)	3 (0.9)
血中アミラーゼ増加	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
血中コレステロール増加	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
体重増加	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
拡張期血圧上昇	0	2 (1.1)	2 (0.6)
血圧上昇	0	2 (1.1)	2 (0.6)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
細胞マーカー増加	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中尿酸増加	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胸部 X 線異常	0	1 (0.6)	1 (0.3)
脂質異常	1 (0.6)	0	1 (0.3)
血小板数減少	0	1 (0.6)	1 (0.3)
尿蛋白	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝酵素上昇	1 (0.6)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	10 (5.7)	10 (5.7)	20 (5.7)
脂質異常症	6 (3.4)	5 (2.9)	11 (3.2)
高コレステロール血症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
高脂血症	0	2 (1.1)	2 (0.6)
糖尿病	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
高尿酸血症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
低リン酸血症	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	8 (4.6)	11 (6.3)	19 (5.5)
筋肉痛	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
背部痛	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
筋痙縮	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
骨粗鬆症	0	2 (1.1)	2 (0.6)
関節リウマチ	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
関節痛	0	1 (0.6)	1 (0.3)
関節炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
滑液包炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋膜炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
滑液嚢腫	0	1 (0.6)	1 (0.3)
足変形	1 (0.6)	0	1 (0.3)
椎間板障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.1)	0	2 (0.6)
肺小細胞癌，病期不明	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肺新生物	1 (0.6)	0	1 (0.3)
神経系障害	4 (2.3)	13 (7.5)	17 (4.9)
頭痛	0	5 (2.9)	5 (1.4)
浮動性めまい	0	3 (1.7)	3 (0.9)
手根管症候群	0	1 (0.6)	1 (0.3)
感覚鈍麻	0	1 (0.6)	1 (0.3)
不全単麻痺	1 (0.6)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ヘルペス後神経痛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
坐骨神経痛	1 (0.6)	0	1 (0.3)
振戦	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胸郭出口症候群	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ラクナ梗塞	0	1 (0.6)	1 (0.3)
精神障害	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
不眠症	1 (0.6)	2 (1.1)	3 (0.9)
腎および尿路障害	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
血尿	1 (0.6)	0	1 (0.3)
腎嚢胞	1 (0.6)	0	1 (0.3)
腎機能障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	0	4 (2.3)	4 (1.1)
子宮頚管ポリープ	0	1 (0.6)	1 (0.3)
精巣上体炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
前立腺炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
性器出血	0	1 (0.6)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	12 (6.9)	13 (7.5)	25 (7.2)
咳嗽	4 (2.3)	6 (3.4)	10 (2.9)
上気道の炎症	5 (2.9)	4 (2.3)	9 (2.6)
口腔咽頭痛	2 (1.1)	3 (1.7)	5 (1.4)
無呼吸発作	1 (0.6)	0	1 (0.3)
間質性肺疾患	1 (0.6)	0	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
鼻漏	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	11 (6.3)	11 (6.3)	22 (6.3)
発疹	1 (0.6)	3 (1.7)	4 (1.1)
脱毛症	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
皮膚炎	2 (1.1)	0	2 (0.6)
薬疹	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
湿疹	2 (1.1)	0	2 (0.6)
紅斑	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
ざ瘡	0	1 (0.6)	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
接触性皮膚炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.6)	0	1 (0.3)
発汗障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
丘疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)
脂漏性皮膚炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
中毒性皮疹	0	1 (0.6)	1 (0.3)

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
血管障害	4 (2.3)	11 (6.3)	15 (4.3)
高血圧	4 (2.3)	10 (5.7)	14 (4.0)
拡張期高血圧	0	1 (0.6)	1 (0.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.3

3. 死亡及び重篤な有害事象

プラセボ/100 mg（28 週時）群の 1 例が ASP015K 100 mg への切り替え後の Day 323 に自殺既遂のため死亡した。本事象と治験薬との関連性は「否定できる」と判断された（表 2.7.6.25-24）。

死亡例の叙述を CL-RAJ4 総括報告書（5.3.5.1-3）の Attachment 1 に示した。

表 2.7.6.25-24　死亡例一覧

被験者番号	投与群†	年齢/性別	MedDRA version 11.1 基本語（PT）	発現日/ 死亡日	転帰	治験薬との関連性
B06301	100 mg（プラセボ/100 mg［28 週時］）	69 歳/男性	自殺既遂	323/323	死亡	否定できる

† 事象発現時の投与薬剤を記載した。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.7.3，Attachment 1

0 週時から 12 週時では，重篤な有害事象はプラセボ群で 4 例（2.4%），ASP015K 100 mg 群で 5 例（2.9%），ASP015K 150 mg 群で 3 例（1.7%）にみられた（表 2.7.6.25-25）。重篤な副作用はプラセボ群で 2 例（1.2%），ASP015K 100 mg 群で 3 例（1.7%），ASP015K 150 mg 群で 3 例（1.7%）にみられた。いずれかの群で 2 例以上の患者に発現した重篤な有害事象は認められなかった。

全試験期間では，重篤な有害事象は ASP015K 100 mg 群で 19 例（10.9%），ASP015K 150 mg 群で 13 例（7.5%）にみられた（表 2.7.6.25-26）。重篤な副作用は ASP015K 100 mg 群で 10 例（5.7%），ASP015K 150 mg 群で 8 例（4.6%）にみられた。いずれかの群で 2 例以上の患者に発現した重篤な有害事象は肺炎（ASP015K 100 mg 群 3 例，ASP015K 150 mg 群 2 例），脊椎圧迫骨折（ASP015K 100 mg 群 2 例，ASP015K 150 mg 群 1 例）及び蜂巣炎（ASP015K 150 mg 群 2 例）であった。

重篤な有害事象の叙述を CL-RAJ4 総括報告書（5.3.5.1-3）の Attachment 1 に示した。

表 2.7.6.25-25　0 週時から 12 週時までの重篤な有害事象（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
全体	4 (2.4)	5 (2.9)	3 (1.7)	8 (2.3)
眼障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
網膜剥離	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
帯状疱疹	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肺炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.3)
骨関節炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
関節リウマチ	1 (0.6)	0	0	0
神経系障害	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ラクナ梗塞	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腎結石症	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	0	0	0
アレルギー性胞隔炎	1 (0.6)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
薬疹	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.6.1

表 2.7.6.25-26　全試験期間の重篤な有害事象（SAF）

MedDRA version 11.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
全体	19 (10.9)	13 (7.5)	32 (9.2)
心臓障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
心膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
頭位性回転性めまい	1 (0.6)	0	1 (0.3)
眼障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
網膜剥離	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
結腸ポリープ	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
急性胆嚢炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肝機能異常	0	1 (0.6)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	6 (3.4)	6 (3.4)	12 (3.4)
肺炎	3 (1.7)	2 (1.1)	5 (1.4)
蜂巣炎	0	2 (1.1)	2 (0.6)
腎盂腎炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
帯状疱疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
脊椎圧迫骨折	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
腕神経叢損傷	1 (0.6)	0	1 (0.3)
臨床検査	1 (0.6)	0	1 (0.3)
検査	1 (0.6)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
2 型糖尿病	1 (0.6)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
骨関節炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
関節リウマチ	1 (0.6)	0	1 (0.3)
腱障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
境界悪性卵巣腫瘍	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肺小細胞癌，病期不明	1 (0.6)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	2 (1.1)	2 (0.6)
小脳出血	0	1 (0.6)	1 (0.3)
ラクナ梗塞	0	1 (0.6)	1 (0.3)
精神障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
躁病	1 (0.6)	0	1 (0.3)
腎および尿路障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
腎結石症	0	1 (0.6)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	0	2 (0.6)
間質性肺疾患	1 (0.6)	0	1 (0.3)
喘息発作重積	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
薬疹	0	1 (0.6)	1 (0.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.6

表 2.7.6.25-27　試験終了後の重篤な有害事象一覧

被験者番号	投与群	年齢/性別	MedDRA version 20.1 基本語（PT）	発現日/消失日	転帰	治験薬との関連性
B05805	100 mg	65 歳/女性	好中球減少症	415/419	回復	否定できる
B06402	150 mg	68 歳/女性	脱水	443/453	回復	否定できる
			高ナトリウム血症	443/453	回復	否定できる
B16103	プラセボ/150 mg（28 週時）	67 歳/男性	心嚢液貯留	331/341	回復	否定できる

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Attachment 1

4. 投与中止に至った有害事象

0 週時から 12 週時では, 投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 7 例（4.1%）, ASP015K 100 mg 群で 5 例（2.9%），ASP015K 150 mg 群で 5 例（2.9%）にみられた（表 2.7.6.25-28）。投与中止に至った副作用はプラセボ群で 6 例（3.5%），ASP015K 100 mg 群で 3 例（1.7%），ASP015K 150 mg 群で 5 例（2.9%）にみられた。いずれかの群で 2 例以上の患者に発現した投与中止に至った有害事象は認められなかった。

全試験期間では，投与中止に至った有害事象は ASP015K 100 mg 群で 13 例（7.5%），ASP015K 150 mg 群で 12 例（6.9%）にみられた（表 2.7.6.25-29）。投与中止に至った副作用は ASP015K 100 mg 群で 7 例（4.0%），ASP015K 150 mg 群で 11 例（6.3%）にみられた。いずれかの群で 2 例以上の患者に発現した投与中止に至った有害事象は関節リウマチ（ASP015K 100 mg 群 2 例，ASP015K 150 mg 群 1 例）であった。

表 2.7.6.25-28　0 週時から 12 週時までの投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
全体	7 (4.1)	5 (2.9)	5 (2.9)	10 (2.9)
血液およびリンパ系障害	2 (1.2)	0	0	0
貧血	1 (0.6)	0	0	0
リンパ節症	1 (0.6)	0	0	0
胃腸障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
下痢	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
倦怠感	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
疼痛	1 (0.6)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝機能異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	0	2 (1.1)	0	2 (0.6)
気管支炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
臨床検査	1 (0.6)	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胸部 X 線異常	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
血中 β－D－グルカン増加	1 (0.6)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
関節リウマチ	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
肺新生物	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
浮動性めまい	0	0	1 (0.6)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	0	0	0
アレルギー性胞隔炎	1 (0.6)	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.6)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
薬疹	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.8.1

表 2.7.6.25-29　全試験期間の投与中止に至った有害事象（SAF）

MedDRA version 11.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)
全体	13 (7.5)	12 (6.9)	25 (7.2)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
貧血	0	1 (0.6)	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
心膜炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胃腸障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
下痢	0	1 (0.6)	1 (0.3)
全身障害および投与局所様態	0	1 (0.6)	1 (0.3)
倦怠感	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝胆道系障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肝機能異常	0	1 (0.6)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	4 (2.3)	3 (1.7)	7 (2.0)
蜂巣炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
肺炎	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
気管支炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.6)	1 (0.3)
傷害，中毒および処置合併症	2 (1.1)	0	2 (0.6)
腕神経叢損傷	1 (0.6)	0	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	1 (0.6)	0	1 (0.3)
臨床検査	0	3 (1.7)	3 (0.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.6)	1 (0.3)
胸部 X 線異常	0	1 (0.6)	1 (0.3)
リンパ球数減少	0	1 (0.6)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (1.1)
関節リウマチ	2 (1.1)	1 (0.6)	3 (0.9)
関節炎	1 (0.6)	0	1 (0.3)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (0.6)
境界悪性卵巣腫瘍	0	1 (0.6)	1 (0.3)
肺新生物	1 (0.6)	0	1 (0.3)
神経系障害	0	1 (0.6)	1 (0.3)
浮動性めまい	0	1 (0.6)	1 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	0	2 (0.6)
間質性肺疾患	1 (0.6)	0	1 (0.3)
喘息発作重積	1 (0.6)	0	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0	1 (0.3)
薬疹	1 (0.6)	0	1 (0.3)

発現例数（割合%）
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.8

5. 特に注目すべき有害事象

重篤な感染症と帯状疱疹関連事象（帯状疱疹及び水痘）については，ASP015K 投与群の 100 人年あたりの発現率がプラセボ群よりも高い傾向であったが，明らかな用量依存的な上昇は認められなかった（表 2.7.6.25-30，表 2.7.6.25-31）。

悪性腫瘍は，投与群間での大きな違いはなかった（表 2.7.6.25-32）。

表 2.7.6.25-30　全試験期間の重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率（SAF）

	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	ASP015K 合計† (N=496)
追跡期間（人年）	62.9	159.5	160.8	320.3	407.8
発現例数	0	6	6	12	14
100 人年あたりの発現率（95% CI）	0.0 (-, -)	3.8 (1.7, 8.4)	3.7 (1.7, 8.3)	3.7 (2.1, 6.6)	3.4 (2.0, 5.8)

人年は，発現例では投与開始から初回発現まで，発現例以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。
100 人年あたりの発現率は，100 × 発現例数 / 追跡期間（人年）として算出した。
† プラセボから投与を開始し, 12 週時又は 28 週時に ASP015K へ切り替えた患者の ASP015K 投与中に発現した事象を含む。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.22.1

表 2.7.6.25-31　全試験期間の帯状疱疹関連事象（帯状疱疹及び水痘）の 100 人年あたりの発現率（SAF）

	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	ASP015K 合計† (N=496)
追跡期間（人年）	62.6	156.2	159.8	316.0	402.9
発現例数	2	13	6	19	23
100 人年あたりの発現率（95% CI）	3.2 (0.8, 12.8)	8.3 (4.8, 14.3)	3.8 (1.7, 8.4)	6.0 (3.8, 9.4)	5.7 (3.8, 8.6)

人年は，発現例では投与開始から初回発現まで，発現例以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。
100 人年あたりの発現率は，100 × 発現例数 / 追跡期間（人年）として算出した。
† プラセボから投与を開始し, 12 週時又は 28 週時に ASP015K へ切り替えた患者の ASP015K 投与中に発現した事象を含む。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.22.3

表 2.7.6.25-32　全試験期間の悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率（SAF）

	プラセボ (N=170)	100 mg (N=174)	150 mg (N=174)	100 mg + 150 mg (N=348)	ASP015K 合計† (N=496)
追跡期間（人年）	62.9	162.2	163.0	325.2	413.2
発現例数	1	1	0	1	1
100 人年あたりの発現率（95% CI）	1.6 (0.2, 11.3)	0.6 (0.1, 4.4)	0.0 (-, -)	0.3 (0.0, 2.2)	0.2 (0.0, 1.7)

人年は，発現例では投与開始から初回発現まで，発現例以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。
100 人年あたりの発現率は，100 × 発現例数 / 追跡期間（人年）として算出した。
† プラセボから投与を開始し, 12 週時又は 28 週時に ASP015K へ切り替えた患者の ASP015K 投与中に発現した事象を含む。
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.1.22.2

6. 臨床検査値

ASP015K 群ではプラセボ群と比較して，クレアチンキナーゼの上昇が認められた。その他の検査項目については, 絶対好中球数, リンパ球数, 血小板数, 総コレステロール/HDL 比及び LDL/HDL 比の減少，並びにヘモグロビン，クレアチニン，総コレステロール，LDL コレステロール，HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇が認められた。

7. バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン及び心電図所見に，注目すべき傾向はみられなかった。

2.7.6.25.8 結論

関節リウマチの症状の改善及び関節破壊抑制効果について，ASP015K のプラセボに対する優越性が検証され，改善は試験期間を通して維持された。ASP015K は，長期投与時におおむね安全で良好な忍容性を示した。