

審議結果報告書

令和元年 11 月 28 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ①リンヴォック錠7.5 mg、②同錠15 mg
[一般名] ウパダシチニブ水和物
[申請者名] アッヴィ合同会社
[申請年月日] ①令和元年6月24日、②平成31年2月26日

[審議結果]

令和元年11月25日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

[承認条件]

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

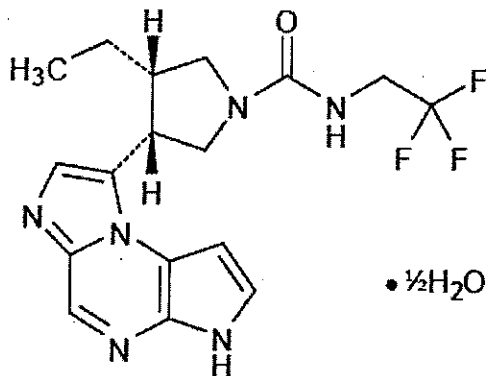
審査報告書

令和元年 11 月 14 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] ①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg
[一般名] ウパダシチニブ水和物
[申請者] アッヴィ合同会社
[申請年月日] ①令和元年 6 月 24 日、②平成 31 年 2 月 26 日
[剤形・含量] 1 錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg) 及びウパダシチニブ水和物 15.4 mg (ウパダシチニブとして 15.0 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: C₁₇H₁₉F₃N₆O · 1/2H₂O

分子量: 389.38

化学名:

(日本名) (3*S*,4*R*)-3-エチル-4-(3*H*-イミダゾ[1,2-*a*]ピロロ[2,3-*e*]ピラジン-8-イル)-*N*-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-1-カルボキサミド ヘミ水和物

(英名) (3*S*,4*R*)-3-Ethyl-4-(3*H*-imidazo[1,2-*a*]pyrrolo[2,3-*e*]pyrazin-8-yl)-*N*-(2,2,2-trifluoroethyl)pyrrolidine-1-carboxamide hemihydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

[用法及び用量]

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

[承認条件]

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

審査報告 (1)

令和元年 10 月 25 日

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

申請品目

[販売名] ①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg

[一般名] ウパダシチニブ水和物

[申請者] アッヴィ合同会社

[申請年月日] ①令和元年 6 月 24 日、②平成 31 年 2 月 26 日

[剤形・含量] 1 錠中にウパダシチニブ水和物 7.7 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg) 及びウパダシチニブ水和物 15.4 mg (ウパダシチニブとして 15.0 mg) を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)

[申請時の用法・用量]

①通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

②通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..	24
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	33
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	97
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	97

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

リンヴォック錠 7.5 mg 及び同錠 15 mg (以下、「本剤」) の有効成分であるウパダシチニブ (以下、「本薬」) 水和物は、米国 AbbVie 社が創製した低分子のヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害薬である。

関節リウマチ (RA) は、関節滑膜の破壊を特徴とする慢性、全身性の炎症性自己免疫疾患である。近年、RA の治療方針は、関節炎をできるだけ速やかに鎮静化させて寛解に導入し、寛解を長期間維持することとされている (JCR RA 診療ガイドライン 2014)。RA の薬物治療としては、RA の診断後できるだけ速やかに MTX をはじめとした従来型疾患修飾性抗リウマチ薬 (cDMARDs) の投与を開始し、これらの治療で効果不十分な患者に対しては、TNF 阻害薬等の生物製剤の使用が推奨され、JAK 阻害薬もそれに並ぶ選択肢として推奨されている (Ann Rheum Dis 2017; 76: 960-77)。本邦では、JAK 阻害薬としてトファシチニブ (2013 年)、バリシチニブ (2017 年) 及びペフィシチニブ (2019 年) が既存治療で効果不十分な RA に係る効能・効果で承認されている。

本剤の臨床開発は、海外では米国 AbbVie 社により 20 年 から、本邦ではアッヴィ合同会社により 20 年 から開始され、今般、国内第 II b/III 相試験及び国際共同第 III 相試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。なお、海外では 2019 年 8 月に米国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色から淡褐色又は淡灰色の粉末又は塊を含む粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離係数 (イミダゾール基及びアミド窒素)、分配係数、光学活性、結晶多形、熱分析 (示差走査熱量分析及び熱重量分析) 及び粒子径分布について検討されている。原薬には、少なくとも 3 種類の結晶形 (結晶形 ■、■、■) 及び ■ の ■ が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 ■ (1/2 水和物) のみが生成されることが確認されている。また、規格及び試験方法に確認試験として粉末 X 線回折が設定され、結晶形が管理されている。

原薬の化学構造は、IR、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、質量分析、粉末 X 線回折及び単結晶 X 線構造解析、元素分析、紫外可視吸収スペクトルにより確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は ■ 及び ■

を出発物質として合成される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている (表 1)。

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定

表1 原薬の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████ (██████████)	██████████
██████████、██████████、██████████、██████████	██████████
██████████、██████████、██████████ ^{a)} 、██████████ ^{b)} 、██████████ ^{c)}	██████████
██████████	██████████
a) ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████	
b) ██████████、██████████、██████████、██████████	
c) ██████████、██████████、██████████、██████████、██████████	
* : ██████████	

重要工程として、██████████触媒下での██████████反応、2つの重要中間体（一方は活性化体）による██████████反応、██████████及び██████████、副生成物である██████████除去のための後処理、██████████工程が設定されている。また、重要中間体として、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████、██████████が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、HPLC、粉末 X 線回折）、純度試験〔██████████（██████████分光分析）、類縁物質（HPLC、HPLC/MS、GC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、粒子径分布、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

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

表2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	製法	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	製法 A	30℃	75%RH	低密度ポリエチレン袋 (二重)	24 カ月
			30℃	75%RH		6 カ月
加速試験	パイロット3ロット	申請製法	40℃	75%RH		

※申請製法は、製法 A から██████████工程の手順及び溶媒を変更（確実な結晶形██████████を得るための最適化）。変更前後の原薬の品質は同等であることが確認されている。

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れて室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████████カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 15.4 mg (ウパダシチニブとして 15 mg) 又は 7.7 mg (ウパダシチニブとして 7.5 mg) を含有する、██████████の徐放機構を有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、ヒプロメロース、D-マンニトール、酒石酸、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、オ

パドライIIパープル () (15 mg 錠のみ)、オパドライIIグリーン () (7.5 mg 錠のみ) が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は 造粒、粉碎、混合、打錠、フィルムコーティング、充填及び包装・表示からなる工程により製造される。なお、造粒工程、造粒物の乾燥工程及び打錠工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

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

- ・ 重要品質特性の特定
- ・ 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定

表 3 製剤の管理戦略の概要

重要品質特性	管理方法
、	
、	
、	

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状 (外観)、確認試験 (HPLC、紫外吸収スペクトル)、純度試験 [分解生成物 (HPLC)]、水分 (乾燥減量)、製剤均一性 [含量均一性試験 (HPLC)]、溶出性 (HPLC) 及び定量法 (HPLC) が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

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

表 4 製剤 (15 mg 錠及び 7.5 mg 錠) の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロットスケール	25℃	60%RH	PTP 包装 ()	12 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH	/アルミ箔)	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」 (平成 15 年 6 月 3 日付け医薬審発第 0603004 号) に基づき、PTP () からなるラミネートフィルム/アルミ箔) に包装し、室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 月 まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、JAK ファミリーに対する阻害作用、炎症モデル動物に対する作用を検討した試験等の成績が提出された。副次的薬理試験として、各種キナーゼ、受容体、リガンド及びイオン

チャンネルに対する作用を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する影響を検討した試験の成績が提出された。

なお、薬理的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

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

ヒト遺伝子組換え JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 を用いた酵素アッセイにおいて、本薬の JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 に対する IC₅₀ は、表 5 のとおりであった。

表 5 遺伝子組換えヒト JAK ファミリーに対する本薬の酵素阻害活性

JAK ファミリー	IC ₅₀ (nmol/L)	
	ATP 0.1 mmol/L 存在下	ATP 0.001 mmol/L 存在下
JAK1	43	< 3.2
JAK2	120	< 3.2
JAK3	2300	50
Tyk2	4690	55

また、検討された他の 70 種以上のヒトキナーゼに対する本薬の阻害活性を TR-FRET 法により検討したところ、JAK ファミリー以外で 1 μmol/L 以下の IC₅₀ を示した酵素は ROCK1 (IC₅₀ : 1.0 μmol/L) 及び ROCK2 (IC₅₀ : 0.42 μmol/L) のみであった。

3.1.2 STAT のリン酸化に対する作用 (CTD 4.2.1.1-2、4.2.1.1-4)

ヒト T リンパ芽球細胞において、IL-2 (20 ng/mL) 刺激による JAK1 及び JAK3 を介した STAT5 のリン酸化を阻害する本薬の EC₅₀ は 13 nmol/L であった。

ヒト赤白血病由来 TF-1 細胞において、IL-6 (100 ng/mL) 刺激による JAK1 を介した STAT3 のリン酸化を阻害する本薬の EC₅₀ は、9 nmol/L であった。

ヒト巨核芽球性白血病由来 UT-7 細胞において、エリスロポエチン (1 nmol/L) 刺激による JAK2 を介した STAT5 のリン酸化を阻害する本薬の EC₅₀ は、628 nmol/L であった。

本薬 0 (溶媒)、1、3、10 又は 30 mg/kg を 2 週間経口投与後の雌性ラットの全血において、IL-7 (20 nmol/L) 刺激による JAK1 及び JAK3 を介した STAT5 のリン酸化に対する本薬の IC₅₀ は約 20 nmol/L であった。

3.1.3 コンカナバリン A 誘導ラット急性炎症における IFN-γ 産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

雄性ラットにコンカナバリン A (10 mg/kg) を静脈内投与することにより急性炎症を惹起したラットモデルを用いて、JAK1 及び JAK3 依存的な IFN-γ 産生に対する本薬の作用が検討された。コンカナバリン A 投与の 30 分前に本薬 0 (溶媒)、0.1、0.3、1、3 又は 10 mg/kg を経口投与したとき、コンカナバリン A 投与 4 時間後の IFN-γ 産生は本薬の用量依存的に抑制され、その ED₅₀ 及び ED₈₀ はそれぞれ 0.4 及び 5.8 mg/kg であった。

3.1.4 ラットアジュバント誘発関節炎に対する作用 (CTD 4.2.1.1-3)

雌性ラットに結核死菌アジュバントを足蹠に接種し、接種 7 日後より本薬 0 (溶媒)、0.1、0.3、1、3 又は 10 mg/kg BID 10 日間経口投与したとき、足蹠浮腫形成は本薬の用量依存的に抑制され、その EC₆₀ は全 AUC_{0-12h} (投与後 12 時間の血漿中濃度の累積値) で 85 ng·hr/mL、非結合型分画の AUC_{0-12h} で 34 ng·hr/mL であった。また、3 及び 10 mg/kg 群では滑膜肥大/炎症、軟骨損傷及び骨侵食のいずれにおいて

も組織学的スコア¹⁾の低下が認められた。さらに、ラットの足関節をコンピュータ断層撮影により評価したところ、3及び10 mg/kg 群では溶媒群に比べ骨侵食がそれぞれ98%及び89%改善された。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、リガンド及びイオンチャネルに対する作用 (CTD 4.2.1.2-1)

80種の各種受容体、リガンド及びイオンチャネルに対する本薬の結合阻害活性を検討したところ、本薬(10 µmol/L)により50%以上の阻害作用が認められたものはなかった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験の結果は表6のとおりであった。

表6 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	曝露量比 ^{a)}	CTD
中枢神経系	SDラット (雌各群8例)	FOB法 (無麻酔下)	10、50、100 mg/kg 単回投与	経口	100 mg/kg 立ち上がり行動の減少	100 mg/kg : 221 倍	4.2.1.3-2
心血管系	hERG導入HEK293細胞 (各濃度4標本)	hERG電流	6.7、20、60 µg/mL	<i>in vitro</i>	6.7~60 µg/mLで15~59%抑制 IC ₅₀ : 39.5 µg/mL	IC ₅₀ : 648 倍	4.2.1.3-4
	ビーグルイヌ (雄各群6例)	血圧、心電図、心拍数 (無麻酔下)	0.5、1.5又は5 mg/kgを単回投与	経口	1.5、5 mg/kg 平均動脈圧の低下(15%及び19%) 5 mg/kg 心拍数の低下(30%)	1.5 mg/kg : 6.9 倍 5 mg/kg : 21.3 倍	4.2.1.3-6
呼吸系	SDラット (雌各群8例)	呼吸数、換気量 (無麻酔下)	10、50又は100 mg/kgを単回投与	経口	影響なし	100 mg/kg : 63.9 倍	4.2.1.3-7

a) M14-663試験(6.2.2.1参照)において、日本人RA患者に本剤15 mgを1日1回反復投与したときのC_{max}を基に算出

3.R 機構における審査の概略

申請者は、RAに対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

JAKが活性化されると、サイトカイン、ケモカイン等によるシグナル伝達を介して、白血球の遊走、活性化及び増殖が促進されることにより、炎症性疾患及び自己免疫疾患の発症に寄与する。JAK1の阻害は、炎症性疾患の発症に関与するIL-6等の炎症性サイトカインによるシグナル伝達を阻害し、リンパ球の活性化及び増殖を抑制する(EMBOJ 1995; 14: 1421-9)。本薬は、選択的なJAK1のキナーゼ活性の阻害作用及びIL-6のシグナル伝達の阻害作用が確認されたことから、RAの病態形成に重要なサイトカインによるシグナル伝達を抑制すると考えられる。

また、類薬であるトファシチニブ、バリシチニブ及びペフィシチニブとの作用機序の異同及びその臨床的影響について、申請者は以下のように説明している。

トファシチニブはJAK1、JAK2及びJAK3を、バリシチニブはJAK1及びJAK2を、ペフィシチニブはJAKファミリーの各酵素(JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2)を阻害するのに対して、本薬はJAK1を選択的に阻害する。JAKファミリーの阻害による影響としては、JAK1の阻害は炎症性サイトカインのシグナル伝達を阻害することによるリンパ球の活性化及び増殖の抑制が、JAK2の阻害はエリスロポエチンのような造血系サイトカインのシグナル伝達の遮断による赤血球数減少又は貧血が生じる可能性が、JAK3の阻害はリンパ球の成熟及び分化に影響を及ぼすことによる循環血中及び組織内のリンパ球の減少を介した免疫系全体への影響が生じることがそれぞれ考えられる(Drugs 2017; 77: 521-46)。ただし、

¹⁾ヘマトキシリン-エオシン染色したスライドについて滑膜肥大/炎症、軟骨損傷及び骨侵食の重症度を0~4(0:不変、1:最小の変化、2:軽度の変化、3:中等度の変化、4:重度の変化)にスコア化した。

JAK1 と JAK2 の間には高度の構造的類似性があることから (JMol Biol 2009; 387:219-32)、多くの JAK1 選択的阻害薬は、高用量において JAK2 の阻害活性も示す可能性が示唆されている。また、酵素アッセイ及び細胞アッセイにおいて、本薬の JAK3 に対する阻害作用が一定程度認められていることも踏まえると (BMC Rheumatology 2018; 2:23)、本薬も類薬と同様に JAK1~3 の活性阻害を介して効力を発揮する可能性が考えられる。実際に、本薬投与後のラットにおいて、JAK3 阻害によるものと考えられる NK 細胞の減少が認められるとともに (CTD 4.2.1.1-4)、臨床試験において、JAK2 阻害によるものと考えられるヘモグロビンの減少が本剤の高用量群 (30 mg 群) において増加する傾向が認められている (7.R.3.2 参照)。

機構は、提出された資料より本薬の薬理作用は示されており、RA に対する効果は主に本薬の薬理作用により期待できると判断した。ただし、提出された資料 (CTD 4.2.1.1-1、CTD 4.2.1.1-2 及び CTD 4.2.1.1-4) からは、本薬が JAK1 のみを選択的に阻害するとは判断できず、高用量において JAK2 及び JAK3 を阻害する可能性があるとの申請者の説明も踏まえると、トファシチニブ、バリシチニブ及びペフィシチニブと同様に本薬投与による免疫系及び造血系への影響を介するリスクが想定される。したがって、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現、並びに造血系への影響等について注意する必要があると考える (安全性については、7.R.3 参照)。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄に関する資料として、マウス、ラット、イヌ、サルにおける経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。血漿中の本薬濃度は、LC-MS/MS (定量下限: 0.516~5.03 ng/mL) により、生体試料中の放射能濃度は液体シンチレーションカウンターにより測定された。なお、特に記載のない限り、本薬の投与量はウパダシチニブとしての用量を示し、薬物動態パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-5、4.2.2.2-7、4.2.2.2-8)

ラット、イヌ及びサルに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。本薬経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、ラットで 30.5%、イヌで 76.8%、サルで 59.3%であった。また、イヌに絶食下又は食後に本薬を経口投与したとき、絶食投与時と比較して食後投与時において本薬の C_{max} 及び AUC の低下が認められた。

表7 本薬単回経口及び静脈内投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (µg·h/mL)	CL (L/h·kg)	V _d (L/kg)	t _{1/2} (h)
ラット	経口/絶食	3	雄3	0.095 ± 0.022	2.2 ± 1.4	0.472 ± 0.184	—	—	5.2
	静脈内	0.3	雄2	—	—	0.080 ± 0.016	3.8 ± 0.74	2.7 ± 0.1	1.0
		3	雄3	—	—	1.55 ± 0.228	2.0 ± 0.32	2.2 ± 0.7	3.0
イヌ	経口/絶食	1	雄1 雌2	0.349 ± 0.053	1.0 ± 0.0	1.24 ± 0.353	—	—	2.8
	静脈内	1	雌2	—	—	1.61 ± 0.549	0.66 ± 0.22	2.6 ± 1.0	3.1
	経口/絶食	5	雌2 雄1	1.53 ± 0.158	1.5 ± 0.0	5.31 ± 0.975	—	—	3.7
	経口/食後	5	雄2 雌1	0.504 ± 0.152	2.8 ± 1.3	3.23 ± 0.577	—	—	5.0
サル	経口/絶食	1	雌6	0.134 ± 0.055	1.9 ± 0.9	0.562 ± 0.171	—	—	3.3
		10	雌3	0.960 ± 0.566	4.3 ± 1.5	4.95 ± 1.17	—	—	5.9
	静脈内	0.1	雌3	—	—	0.072 ± 0.010	1.4 ± 0.20	1.9 ± 0.02	1.1
		1	雌6	—	—	0.947 ± 0.296	1.2 ± 0.44	1.6 ± 0.4	1.3

平均値±標準偏差、t_{1/2}は調和平均

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.3.2-2、4.2.3.2-4、4.2.3.2-6、4.2.3.2-7)

マウス、ラット、イヌに本薬を反復経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表8のとおりであった。本薬の薬物動態について、いずれの動物種においても用量比を上回るC_{max}及びAUCの増加が認められ、また本薬反復投与に伴う明らかな蓄積は、認められなかった。性差について、マウス及びイヌでは認められなかったが、ラットでは雄に比較して雌のC_{max}及びAUCが高い傾向が認められた。

表 8 本薬反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg/日)	例数	測定時点	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	10	雌雄各 5	1 日目	0.091 ± 0.036	0.123 ± 0.044	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.143 ± 0.040	0.248 ± 0.214
		雌雄各 5	28 日目	0.108 ± 0.031	0.203 ± 0.083	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	0.193 ± 0.049	0.248 ± 0.040
	20	雌雄各 5	1 日目	0.267 ± 0.085	0.338 ± 0.080	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.415 ± 0.098	0.444 ± 0.099
		雌雄各 5	28 日目	0.439 ± 0.181	0.529 ± 0.129	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.641 ± 0.235	0.689 ± 0.163
	30	雌雄各 5	1 日目	0.528 ± 0.134	0.843 ± 0.239	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	0.866 ± 0.230	1.13 ± 0.202
		雌雄各 5	28 日目	0.677 ± 0.208	1.13 ± 0.548	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	1.16 ± 0.365	1.19 ± 0.172
	40	雌雄各 5	1 日目	0.919 ± 0.363	0.994 ± 0.173	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.0	1.42 ± 0.483	1.35 ± 0.153
		雄 5 雌 4	28 日目	1.48 ± 1.12	1.67 ± 0.713	0.3 ± 0.0	0.3 ± 0.0	2.25 ± 1.70	1.80 ± 0.406
ラット	5	雌雄各 3 or 4/時点	1 日目	0.063	0.266	1.0	1.0	0.248	0.596
		雌雄各 3 or 4/時点	51 日目	0.091	0.342	1.0	1.0	0.405	0.977
		雌雄各 3 or 4/時点	178 日目	0.100	0.522	3.0	1.0	0.462	1.39
	20	雌雄各 3 or 4/時点	1 日目	0.552	1.67	1.0	1.0	1.48	3.29
		雌雄各 3 or 4/時点	51 日目	1.05	1.82	1.0	1.0	2.80	5.15
		雌雄各 3 or 4/時点	178 日目	1.11	2.24	1.0	1.0	3.83	6.84
	50	雌雄各 3 or 4/時点	1 日目	2.62	6.44	1.0	1.0	6.35	15.7
		雌雄各 3 or 4/時点	51 日目	3.92	5.10	1.0	1.0	13.3	26.2
		雌雄各 3 or 4/時点	178 日目	4.22	5.26	1.0	1.0	12.1	22.1
動物種	投与量 (mg/kg/日)	例数	測定時点	C _{max} (ng/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	
イヌ	0.5	雌雄各 4	1 日目	91.7 ± 47.2	131 ± 24.0	1.5 ± 1.0	0.9 ± 0.3	292 ± 68.1	427 ± 70.2
		雌雄各 4	28 日目	61.8 ± 27.2	90.8 ± 31.6	1.5 ± 1.0	1.5 ± 1.0	270 ± 67.7	408 ± 88.9
	1.5	雌雄各 6	1 日目	415 ± 136	394 ± 187	1.3 ± 0.8	2.7 ± 3.2	1,460 ± 306	1,430 ± 266
		雌雄各 6	28 日目	290 ± 51.3	303 ± 114	1.3 ± 0.9	1.0 ± 0.0	1,240 ± 323	1,170 ± 205
	3	雌雄各 4	1 日目	598 ± 252	636 ± 144	1.0 ± 0.0	1.5 ± 1.0	2,120 ± 483	2,280 ± 524
		雌雄各 4	28 日目	514 ± 112	581 ± 62.1	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.0	2,130 ± 555	2,160 ± 486
	5	雌雄各 6	1 日目	1,270 ± 612	1,200 ± 429	1.8 ± 2.1	1.0 ± 0.0	4,270 ± 1,700	4,590 ± 1,290
		雌雄各 6	28 日目	751 ± 497	1,290 ± 586	1.2 ± 0.9	0.9 ± 0.2	3,520 ± 1,430	4,680 ± 1,080
	0.1	雌雄各 4	1 日目	10.8 ± 3.76	9.86 ± 3.63	0.9 ± 0.3	2.5 ± 1.0	46.3 ± 19.5	44.2 ± 14.7
		雌雄各 4	35 日目	9.92 ± 2.54	10.8 ± 0.658	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.0	53.3 ± 28.2	41.1 ± 11.3
	0.5	雌雄各 4	272 日目	11.8 ± 5.96	17.0 ± 7.80	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.0	48.4 ± 15.2	59.7 ± 34.1
		雌雄各 4	1 日目	66.1 ± 26.1	61.1 ± 32.9	1.0 ± 0.0	1.5 ± 1.0	272 ± 51.9	276 ± 104
		雌雄各 4	35 日目	69.1 ± 27.5	53.3 ± 22.2	1.0 ± 0.0	1.5 ± 1.0	297 ± 35.9	230 ± 45.3
	1.5	雌雄各 4	272 日目	82.3 ± 44.7	69.4 ± 9.28	1.0 ± 0.0	0.9 ± 0.3	350 ± 124	278 ± 72.5
		雌雄各 4	1 日目	122 ± 77.9	170 ± 58.1	3.5 ± 3.8	1.0 ± 0.0	867 ± 249	815 ± 196
		雌雄各 4	35 日目	182 ± 122	236 ± 220	1.0 ± 0.0	1.5 ± 1.0	956 ± 338	1,050 ± 485
		雌雄各 4	272 日目	210 ± 72.5	214 ± 110	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.3	937 ± 202	850 ± 199

平均値又は平均値±標準偏差

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-1)

本薬の MDCK 細胞における管腔側から基底膜側への膜透過性について、シクロスポリン A (10 μmol/L) 存在下での本薬 (3 μmol/L) の見かけの透過係数 (P_{appA→B}) は、8.1 × 10⁻⁶ cm/s であった。低膜透過性対照化合物 (アテノロール、1 μmol/L) 及び高膜透過性対照化合物 (メトプロロール、1 μmol/L) の P_{appA→B} は、それぞれ 0.52 × 10⁻⁶ cm/s 及び 41 × 10⁻⁶ cm/s であった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-2)

有色ラット (雄 1 例/時点) に本薬 ¹⁴C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与後速やかに中枢神経系組織及び眼の水晶体以外の全身組織に広範に分布し、組織内放射能濃度は大部分の組織において投与 0.5 時間後で最高濃度を示した。主に副腎、肝臓、ぶどう膜で高い放射能濃度が検出された。投与 24 時間後には大部分の組織で放射能は検出されなかったが、動脈壁、盲腸、ぶどう膜、眼、椎間板、腎臓、大腸、肝臓及び有色皮膚で放射能が検出され、動脈壁、ぶどう膜、椎間板については投与 192 時間

後においても放射能が検出された。ぶどう膜や有色皮膚等のメラニン含有組織における放射能の消失が緩徐であったことから、本薬はメラニン親和性を示すことが示唆された。

申請者は、イヌの4週間及び39週間反復投与毒性試験において、メラニン含有組織に関連する所見は認められておらず(5.2参照)、国内外で実施された臨床試験においても、現時点で臨床的に大きな問題となる有害事象が認められていない(7.R.3参照)ことから、眼球等のメラニン含有組織への本薬の蓄積による安全性上の懸念は示唆されていないと説明している。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-1)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒト血漿に本薬 0.1~100 µmol/L を添加した際の血漿タンパク結合率を平衡透析法で検討したところ、マウスで72~78%、ラットで59~66%、イヌで31~59%、サルで53~67%、ヒトで52~59%であった。また、マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトにおける本薬 (1 µmol/L) の血液/血漿濃度比はそれぞれ0.99、1.28、1.18、1.31及び1.00であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-3)

妊娠18日目のラット(雌1例/時点)に本薬 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、母動物の血液中放射能濃度は、投与0.5時間後に最大値を示し(2.95 µg-eq/g)、組織内放射能濃度は、投与0.5~4時間後に大部分の組織で放射能が検出され、羊水、胎盤、子宮、羊膜嚢、卵巣及び乳腺ではそれぞれ投与後0.5、4、12、24、24及び48時間まで放射能が検出された。投与72時間後には腎臓及び肝臓以外の組織では放射能は検出されなかった。胎児の血液中放射能濃度は投与0.5時間後に最大値を示し(1.26 µg-eq/g)、組織内放射能濃度は、測定した胎児のすべての組織²⁾で放射能が検出された。胎児の脳及び脊髄以外の組織では投与後4時間まで検出可能であり、投与8時間後に定量下限未満となった。

4.3 代謝

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

ヒト組換えCYP発現系(CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2J2、3A4及び3A5)並びにフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO1及びFMO3)発現系を用いて、本薬 ^{14}C 標識体 (2 µmol/L) を60分間インキュベートしたときの本薬の残存率は、CYP3A4、CYP2D6及びCYP3A5存在下でそれぞれ36.0、73.4及び80.6%であり、その他の酵素存在下における本薬の残存率は98%超であったことから、本薬は主にCYP3A4により代謝され、一部CYP2D6及びCYP3A5も寄与することが示唆された。また、ミカエリスメンテン酵素反応速度モデルから、CYP3A4の見かけの K_m 及び V_{max} はそれぞれ8.32 µmol/L及び0.71 pmol/min/pmol CYP、CYP2D6の見かけの K_m 及び V_{max} は165.3 µmol/L及び3.1 pmol/min/pmol CYPであった。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞並びにヒト組換え薬物代謝酵素を用いて、本薬 ^{14}C 標識体 (2又は10 µmol/L) をインキュベートしたときの代謝物が検討され、結果は表9のとおりであった。

²⁾ 検討された組織は次のとおり。胎児、脳、眼、消化管、心臓、腎臓、肝臓、肺、筋肉、脊髄

表9 各動物種の肝細胞及びヒト組換え薬物代謝酵素を用いた *in vitro* 試験において検出された本薬代謝物

肝細胞を用いた試験系 (本薬 10 μmol/L)		ヒト組換え薬物代謝酵素を用いた試験系 (本薬 2 μmol/L)	
動物種	本薬代謝物	薬物代謝酵素	本薬代謝物
マウス	未変化体、M1、M3、M10	CYP2D6	未変化体、M6、M8、M11
ラット	未変化体、M2、M3、M4	CYP3A4	未変化体、M1、M2、M6、M7、M8、M10、M11
イヌ	未変化体、M1、M2、M4	CYP3A5	未変化体、M1、M2、M6、M8、M10、M11
サル	未変化体、M1、M2、M4		
ヒト	未変化体、M1、M2、M3、M4		

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.2-6、4.2.2.4-4、4.2.2.4-5、4.2.2.4-7、4.2.2.4-8)

マウス (雌雄各 12 例) に本薬 30 mg/kg を 5 日間反復経口投与したとき、投与 5 日目における投与 24 時間後までの血漿中には主に未変化体が認められ、代謝物として M11 が認められた。

胆管カニューレ挿入ラット (雄各 3 例) に本薬 ¹⁴C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内又は経口投与したときの各生体試料中の代謝物は表 10 のとおりであった。

表 10 胆管カニューレ挿入ラットにおける各生体試料中の代謝物プロファイル

動物種	投与方法	血漿中	胆汁中 (投与 6 時間まで)	糞中 (投与 24 時間まで)	尿中 (投与 24 時間まで)
ラット (胆管カ ニューレ 挿入)	IV	投与 1 時間まで 未変化体 (82.6%)、 M1、M2、M4、M11 投与 24 時間まで 未変化体 (87.7%)、M11	未変化体 (24.6%)、 M1、M2、M3、M4、 M8、M10、M11、M12、 M13、 及び構造未同定の代謝物	未変化体 (9.6%)、M1、 M2、M11	未変化体 (18.9%)、 M1、M2、M3、M4、 M10、M11、M12、M13
	PO	投与 24 時間まで 未変化体 (84.8%)、M11	未変化体 (18.5%)、 M1、M2、M3、M4、 M8、M10、M11、M12、 M13 及び構造未同定の代 謝物	未変化体 (21.4%)、 M1、M2、M11	未変化体 (8.9%)、M1、 M2、M3、M4、M10、 M11、M12、M13

授乳中のラット (雌 3 例) に本薬 ¹⁴C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間までの血漿中放射能の多くは未変化体 (82.8%) であり、その他 M1、M2、M3、M4、M11 及び M22 が認められた。乳汁中では多くは未変化体 (96.7%) であり、その他 M1、M2、M11 及び M22 が認められた。

イヌ (雄 3 例) に本薬 ¹⁴C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間までの血漿中放射能濃度の多くは未変化体 (87.7%) であり、その他代謝物として M1、M2、M4、M11、M21 が認められた。糞中 (投与 48 時間後まで) には投与量の 20.6% が未変化体、9.5% が M2 として排泄され、その他 M1、M3、M11、M20、M21 及び構造未同定の代謝物が認められた。尿中 (投与後 24 時間まで) には投与量の 36.2% が未変化体、4.2% が M2 として排泄され、その他 M1、M3、M4、M11、M19、M20 及び M21 が認められた。

海外マスマバランス試験 (M13-548、6.2.1.5 参照) の結果、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

以上の代謝試験の検討より、本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

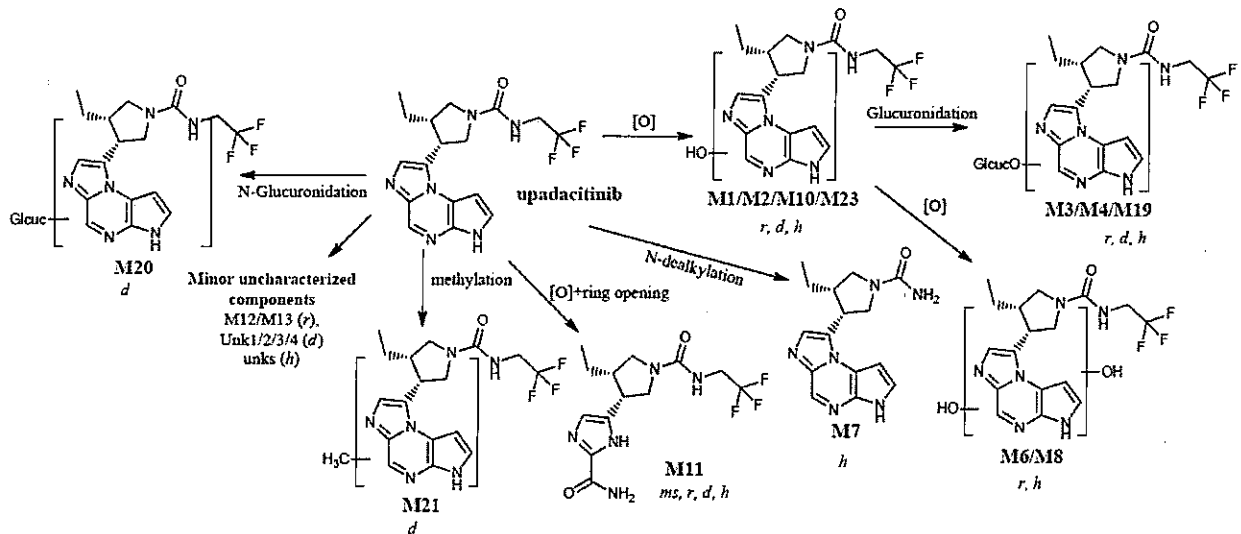


図1 本薬のマウス (ms)、ラット (r)、イヌ (d)、ヒト (h) における推定代謝経路 (CTD 2.6.5.11 引用)

4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁排泄 (CTD 4.2.2.2-6、4.2.2.4-7)

胆管カニューレを挿入したラット (雄 2 例) に本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 48 時間までの放射能の平均総回収率は 96.0% であり、胆汁中に 49.7%、尿中に 23.7% が排泄され、投与量の 11.3% は胆汁を介さず糞中に排泄された。また、胆管カニューレを挿入したラット (雄 3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 3 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間までの放射能の平均総回収率は 96.8 ± 5.5% であり、胆汁中に 52.6 ± 4.4%、糞中に 22.5 ± 6.8%、尿中に 11.1 ± 3.8% が排泄された。

イヌ (雄 3 例) に本薬 ^{14}C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの放射能の平均総回収率は 105.7 ± 8.7% であり、糞中に 54.6 ± 11.5%、尿中に 46.9 ± 6.1% が排泄された。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-3)

授乳中のラット (雌 3 例/時点) に本薬 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与 1 時間後に C_{max} (6,880 ng-eq/g) に到達後、2.8 時間の半減期で経時的に低下し、投与 24 時間後まで検出された。血漿中放射能の AUC_{inf} (1,500 ng-eq·hours/g) に対する乳汁中放射能の AUC_{inf} (45,500 ng-eq·hours/g) の比は 30.9 であった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.6-1、4.2.2.6-2、4.2.2.6-4)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYPIA2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4) に対する本薬の阻害作用が検討³⁾された結果、本薬は CYP2C9 及び CYP3A4 (ミダゾラム/テストステロン) を阻害し、 IC_{50} (平均値) は、それぞれ 40.3 $\mu\text{mol/L}$ 及び 181/212 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の分子種に対する本薬の IC_{50} (平均値) は、250 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。また、これらの分子種に対する本薬の時間依存

³⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物は次のとおりである。CYP1A2: フェナセチン、CYP2B6: bupropion、CYP2C8: パクリタキセル、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-mephenytoin、CYP2D6: デキストロメトトルファン、CYP3A4: ミダゾラム、テストステロン

的阻害作用が検討されたが、検討された濃度範囲（50 µmol/L まで）で、本薬はいずれの分子種に対しても時間依存的阻害作用を示さなかった。

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4）の mRNA 発現量に対する本薬（0.3～100 µmol/L）の誘導作用が検討された結果、明らかな細胞毒性が認められていない濃度範囲において、本薬は CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示し、検討可能であった最高濃度における mRNA 発現量は、それぞれ本薬非添加時の 1.6～4.0 倍、21～92 倍、6.3～20 倍であった。

以上の結果、ヒトに本剤徐放性製剤 30 mg を反復経口投与したときの曝露量（0.219 µmol/L）⁴⁾、並びに基本モデル及び静的薬物速度論モデルによる検討等を踏まえると、本薬は臨床使用において、CYP3A4 を誘導する可能性が示唆された。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性（CTD 4.2.2.6-3、4.2.2.6-4）

ヒト P-gp 若しくは BCRP を発現させた MDCK 細胞、又はヒト OATP1B1、OATP1B3 若しくは OCT1 を発現させた HEK 細胞を用いた検討⁵⁾の結果、本薬は P-gp 及び BCRP の基質である可能性が示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用（CTD 4.2.2.6-3、4.2.2.6-4）

ヒト P-gp 若しくは BCRP を発現させた MDCK 細胞、ヒト BSEP を発現させた膜小胞、又はヒト各種トランスポーター（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2-K）を発現させた HEK 細胞を用いた検討⁶⁾の結果は表 11 のとおりであり、本薬の各トランスポーターに対する阻害作用（IC₅₀〔平均値〕）及びヒトに本剤徐放性製剤 30 mg を反復経口投与したときの曝露量（0.219 µmol/L）⁴⁾等を踏まえると、臨床において本薬はこれらのトランスポーターを阻害する可能性は低いことが示唆された。

表 11 本薬のトランスポーター阻害作用

トランスポーター	検討濃度 (µmol/L)	IC ₅₀ (µmol/L) (最大阻害率)	トランスポーター	検討濃度 (µmol/L)	IC ₅₀ (µmol/L) (最大阻害率)
P-gp	0.5～1,000	510	OCT2	3, 30	>30
BCRP	0.5～1,000	120	OAT1	3, 30	>30
BSEP	0.021～5,000	220	OAT3	0.015～150	35
OATP1B1	0.015～150	48	MATE1	0.015～150	10
OATP1B3	3, 30	>30	MATE2-K	0.03～300	10
OCT1	3, 30	>30			

4.R 機構における審査の概略

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

⁴⁾ 母集団薬物動態解析（6.3.1 参照）に基づき、推定された。

⁵⁾ 各トランスポーターに対する阻害薬として用いられた化合物は次のとおりである。BCRP：Ko143、OATP1B1 及び OATP1B3：リファンピシン、OCT1：pyrimethamine 又はベラパミル、P-gp：LY335979

⁶⁾ 各トランスポーターの基質として用いられた化合物は次のとおりである。BCRP：prazosin、BSEP：taurocholate、OATP1B1 及び OATP1B3：estradiol 17-β-glucuronide、OAT1：p-aminohippuric acid、OAT3：estrone-3-sulfate、OCT1、OCT2、MATE1 及び MATE2K：1-methyl-4-phenylpyridium、P-gp：キニジン

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、並びにその他の毒性試験としてT細胞依存的抗体応答試験、光毒性試験、幼若動物を用いた試験及び不純物に関する試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬を用いた単回投与毒性試験は実施されず、本薬の急性毒性及び概略の致死量は、反復投与毒性試験の成績から評価された。ラット4週間反復経口投与毒性試験(CTD 4.2.3.2-3)の初回投与後に、100 mg/kg 投与群の雄及び200 mg/kg 投与群の雌雄で本薬投与に関連した死亡が認められ、概略の致死量は100 mg/kg と判断された。初回投与後の死亡個体における急性症状として、暗色尿、赤色尿、斜視、被毛粗剛、自発運動低下、眼球陥没、横臥位及び正向反射の消失等が認められた。イヌ4週間反復経口毒性試験(CTD 4.2.3.2-6)の初回投与時では、最高投与量(5 mg/kg)までのいずれの投与群においても死亡個体及び急性症状は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた4及び26週間の反復経口投与毒性試験が実施された(表12)。主な毒性所見として死亡、赤血球系パラメータ・網状赤血球数低値、肝細胞壊死、腎尿細管壊死・変性、舌びらん及び前胃の潰瘍形成、薬理作用に関連する異常所見として、白血球・NK細胞数低値、血中及び全身性リンパ系器官におけるT細胞減少及び関連する変化(胸腺・脾臓重量低値等)が認められた。なお、ラット4週間反復経口投与毒性試験で認められた尿潜血並びに尿中蛋白、ビリルビン及びウロビリノーゲン高値については、当該投与量でその他腎機能検査への影響が認められなかったことから尿の色調変化が比色分析に影響したと考えられ、毒性学的意義は低いと判断された。以上から、ラット26週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は20 mg/kg と判断され、このときのAUC₀₋₂₄(雄:3.83 µg·h/mL、雌:6.84 µg·h/mL)は、日本人RA患者に本薬徐放性製剤を最大臨床推奨用量(15 mg/日)で反復経口投与したときの曝露量(AUC₀₋₂₄:0.520 µg·h/mL [6.2.2.1参照])のそれぞれ約7.4倍及び約13.2倍であった。

表 12 ラット反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	4週 (1回/日) + 休薬4週	0 ^{b)} 、10、50、100、200	<p>死亡：200 (15/15例：雌雄)、100 (5/15例：雄)</p> <p>死亡例：流涙^{c)}、衰弱^{c)}、活動性低下、音への反応性低下、正向反射消失、眼陥没、横臥位、斜視、被毛粗剛、皮膚緊張低下、努力性呼吸、体重低値、暗色尿・赤色尿、食道出血、気管気管支リンパ節洞赤血球増多、脾臓リンパ球数低値、腎尿管変性/再生・尿管上皮細胞壊死、肝臓肝細胞壊死 (多巣性、びまん性)・出血、前立腺壊死細胞残屑・混合細胞浸潤</p> <p>生存例： ≥10：尿潜血、尿色調異常、血中白血球・NK細胞数低値 (雌雄)、成熟T細胞・細胞傷害性T細胞数低値、胸腺・脾臓重量低値 (雄) ≥50：被毛の赤色汚れ (耳・口吻)、尿中蛋白・ビリルビン・ウロビリノーゲン高値、成熟T細胞・細胞傷害性T細胞数低値、胸腺・脾臓重量低値 (雌) 100：被毛の赤色汚れ (前足)、脱水、胸腺リンパ球減少、腎尿管変性/再生、骨髄細胞低形成 (雌雄)、被毛の赤色汚れ (耳、口吻)、脾臓辺縁帯リンパ球減少 (雄)、赤血球数・ヘモグロビン濃度・ヘマトクリット低値 (雌)、</p> <p>白血球・細胞傷害性T細胞数低値を除き回復性あり</p>	50	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	経口	26週 (1回/日)	0 ^{b)} 、5、20、50	<p>≥5：血中白血球数・リンパ球数・好酸球数低値、脾臓重量低値 (雌雄)、胸腺・脾臓のリンパ球減少 (雄) ≥20：血中ヘモグロビン濃度低値、赤血球容積分布幅高値、下顎・内腸骨リンパ節のリンパ球減少 (雄)、血小板数高値、胸腺のリンパ球減少、縦隔リンパ節のリンパ球減少 (雌) 50：網状赤血球低値、腎尿管変性/再生、前胃びらん・潰瘍、腺胃境界部のびらん・潰瘍、舌のびらん・炎症 (雌雄)、血小板数高値、胸腺重量低値、縦隔・腸間膜リンパ節のリンパ球減少 (雄)、ヘモグロビン数低値、赤血球分布幅高値 (雌)、下顎・内腸骨リンパ節のリンパ球減少 (雌)</p>	20	4.2.3.2-4

- a) PEG-400 及び Tween 20 混合液 (重量比 70:30、*p*-トルエンスルホン酸で酸性化)
 b) 0.2% HPMC 水溶液
 c) 200 mg/kg 投与群でのみ認められた所見

イヌを用いた 4 及び 39 週間の反復経口投与毒性試験が実施された (表 13)。主な毒性所見として赤血球系パラメータ及び網状赤血球数低値、薬理作用に関連する異常所見として、白血球低値、血中及び全身性リンパ系器官における T 細胞数低値及び関連する変化 (胸腺・脾臓重量低値等) が認められた。毛包虫症又は指間囊胞の発生頻度上昇、感染症に伴う炎症に関連した膝窩リンパ節の混合細胞浸潤が認められ、免疫系細胞の減少に関連した二次的変化であり毒性とは判断せず、ヒトへの外挿性も低いと考えるが、免疫低下による感染症リスク上昇を示唆する所見と判断した。また、4 週間反復投与毒性試験 0.5 mg/kg 投与群の網状赤血球数低値は、関連する毒性所見が認められず、毒性と判断しなかった。以上から、イヌ 39 週間反復経口投与毒性試験の無毒性量は 1.5 mg/kg と判断され、このときの AUC₀₋₂₄ は 0.89 µg・h/mL (雄雌平均) は日本人 RA 患者に本薬徐放性製剤を最大臨床推奨用量 (15 mg/日) で反復経口投与したときの曝露量 (AUC₀₋₂₄ : 0.520 µg・h/mL [6.2.2.1 参照]) の約 1.7 倍であった。

表 13 イヌ反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週 (1 回/日) + 休薬 4 週	0 ^{a)} , 0.5, 1.5, 3, 5	≥0.5: 網状赤血球数低値、胸腺・脾臓重量低値 (雌雄)、血中成熟 T 細胞数・細胞傷害性 T 細胞数低値 (雄)、胸腺皮質のリンパ球数低値、腸間膜・気管支リンパ節のリンパ球数低値 (雌) ≥1.5: 下顎リンパ節のリンパ球数低値 (雌雄)、血中赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、細胞傷害性 T 細胞比率低値 (雄) ≥3: 膝窩リンパ節被膜下洞・被膜の混合細胞浸潤 (雄雌)、脾臓のリンパ球数低値、胸腺のリンパ球数低値、気管支リンパ節のリンパ球数低値 (雄)、血中赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値低値 (雌) ≥5: 血中リンパ球数低値、骨髄細胞充実性低下 (雌雄)、腸間膜リンパ節のリンパ球数低値 (雄)、血中細胞傷害性 T 細胞数・比率低値 (雌) 胸腺重量低値、膝窩リンパ節被膜下洞・被膜の混合細胞浸潤を除き回復性あり	1.5	4.2.3.2-6
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	39 週間 (1 回/日)	0 ^{a)} , 0.1, 0.5, 1.5	≥0.1: 指間皮膚混合炎症発現頻度上昇 (雄)、足指間囊胞 (雌) ≥0.5: 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、前肩甲骨/膝窩リンパ節混合炎症細胞浸潤発現頻度上昇 (雄雌)、足指間囊胞 (雄)、指間皮膚混合炎症発現頻度上昇 (雌) 1.5: 足指間毛包虫症、白血球数・好中球数高値 ^{c)} (雄雌)、足指間皮膚の腫脹・毛包虫症・好酸球数高値を伴う投与中止 (1 例) (雄)	1.5	4.2.3.2-7

- a) PEG-400 及び Tween 20 混合液 (重量比 70:30、*p*-トルエンスルホン酸で酸性化)
 b) 0.2%HPMC 水溶液
 c) 指間部の感染性疾患に伴う変化と判断

5.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験、及びラットを用いた骨髄小核試験が実施された (表 14)。Ames 試験では陰性、ヒト末梢血リンパ球細胞を用いた染色体異常試験では代謝活性化系の非存在下で染色体異常陽性、ラットを用いた経口経路による骨髄小核試験では、日本人 RA 患者に本薬徐放性製剤を最大臨床推奨用量 (15 mg/日) で投与したときの曝露量 (C_{max}: 61.0 ng/mL [6.2.2.1 参照]) の約 85 倍に相当する最高投与量では陰性であった。以上から、本薬の遺伝毒性の懸念は低いと判断された。

表 14 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	代謝活性化	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD	
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌: TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌: WP2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} , 50, 150, 500, 1,500, 5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球細胞	S9- (4 時間)	0 ^{a)} , 400, 512, 640 µg/mL	陽性 ≥400: 数的異常	4.2.3.3.1-2
			S9- (20 時間)	0 ^{a)} , 25, 50, 100 µg/mL	陽性 ≥50: 数的異常	
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた小核試験	雄ラット (SD) 骨髄	S9+ (4 時間)	0 ^{a)} , 327, 400, 512 µg/mL	陰性	4.2.3.3.2-1
				0 ^{b)} , 37.5, 75, 150 mg/kg (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

- a) DMSO
 b) PEG-400 及び Tween 20 混合液 (重量比 70:30、1 mol/L 当量の *p*-トルエンスルホン酸)

5.4 がん原性試験

rasH2 トランスジェニックマウス (Tg-rasH2 マウス) を用いた 26 週間、及びラットを用いた 2 年間が
ん原性試験が実施された (表 15 及び表 16)。

Tg-rasH2 マウスを用いた試験において、本薬の発がん性は認められなかった。全身器官における血管肉
腫及びハーダー腺がんの発生頻度の上昇が認められたが、試験実施施設の背景値の範囲内であり、本薬
投与との関連性は低いと判断された。また、リンパ系組織及び免疫系組織に、良性胸腺腫の発生が認め
られたが、試験実施施設の背景値の範囲内であったことから、本薬投与との関連性は低いと判断された。
以上から、非発がん量は 20 mg/kg と判断された。投与 91 日目における本薬 20 mg/kg/日投与時の AUC₀₋₆
(0.84 µg·h/mL (雄) 及び 1.44 µg·h/mL (雌)) は日本人 RA 患者に本薬徐放性製剤を最大臨床推奨用
量 (15 mg/日) で反復経口投与したときの曝露量 (AUC₀₋₂₄: 0.520 µg·h/mL [6.2.2.1 参照]) のそれぞれ
約 1.6 倍及び約 2.8 倍であった。主な非腫瘍性病変として、20 mg/kg/日群の雌で肝臓の門脈周囲肝細胞
に単細胞壊死が認められ、非腫瘍性病変に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断され、このときの AUC₀₋₆
(0.27 µg·h/mL (雌)) に対する安全域は約 0.5 倍であった。

表 15 Tg-rasH2 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD				
					0		5				10		20	
					雌	雄	雌	雄			雌	雄	雌	雄
雌雄マウス (Tg-rasH2)	経口	26 週 (1 回/日)	腫瘍性病変							20	4.2.3.4.2-1			
			全身性血管肉腫	雄	0	0	1	1						
				雌	1	0	2	0						
			悪性リンパ腫	雄	0	0	0	0						
				雌	0	0	0	0						
			悪性胸腺腫	雄	0	0	0	0						
				雌	0	0	0	0						
			良性胸腺腫	雄	0	0	0	1						
				雌	0	1	0	0						
			ハーダー腺がん	雄	0	2	0	0						
				雌	0	1	0	2						
			脾臓の血管肉腫	雄	0	0	0	1						
				雌	1	0	2	0						
			肺腺腫	雄	0	1	0	0						
				雌	0	1	0	1						
非腫瘍性病変														
			20: 門脈周囲肝細胞単細胞壊死 (雌)											

a) 0.2% HPMC 水溶液

本薬を投与されたラットにおいて、発がん性は認められなかった。免疫系関連の腫瘍性病変として、悪
性リンパ腫、悪性胸腺腫、良性胸腺腫及び大顆粒球リンパ球性白血病の発生が認められたが、試験実施
施設の背景値の範囲内又は対照群と発生頻度に差が認められなかったことから、本薬投与との関連性は
低いと判断された。以上から、非発がん量は 15 mg/kg (雄) 及び 20 mg/kg (雌) であった。92 日目にお
ける非発がん量投与時の AUC₀₋₂₄ (1.67 µg·h/mL (雄) 及び 4.17 µg·h/mL (雌)) は、日本人 RA 患者に
本薬徐放性製剤を最大臨床推奨用量 (15 mg/日) で反復経口投与したときの曝露量 (AUC₀₋₂₄: 0.520 µg·
h/mL [6.2.2.1 参照]) のそれぞれ約 3.2 倍 (雄)、約 8.0 倍 (雌) であった。

表 16 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					0 ^{a)}	0	4/3 ^{b)}	7.5	15/20 ^{b)}		
					雌雄 70	雌雄 70	雌雄 70	雌雄 70	雌雄 70		
雌雄 ラット (SD)	経口	104 週 (1 回/日)	腫瘍性病変					15 (雄) 20 (雌)	4.2.3.4.1-1		
			血管腫 (腸間膜 リンパ節)	雄	0	0	0			0	1
				雌	0	0	0			0	0
			悪性リンパ腫	雄	2	2	0			1	1
				雌	2	2	0			1	1
			悪性胸腺腫	雄	0	0	0			0	1
				雌	0	0	0			1	0
			良性胸腺腫	雄	0	0	0			0	0
				雌	0	1	1			0	1
			胸腺扁平上皮が ん	雄	0	0	0			0	1
				雌	0	0	0			0	0
			顆粒球性白血病	雄	1	0	0			0	3
				雌	0	0	0			0	0
			大顆粒球リン パ球性白血病	雄	0	0	0			1	1
				雌	0	0	0			0	0
非腫瘍性病変					-						
なし											

a) 0.2% HPMC 水溶液
b) 雄の投与量/雌の投与量

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生及び母体の機能に関する試験が実施された (表 17)。

雌雄ともに生殖能及び受胎能への影響は認められなかった。初期胚発生への影響として着床後胚・胎児死亡、総胚吸収数の増加等が認められ、初期胚発生に対する無毒性量 (5 mg/kg) 時の AUC₀₋₂₄ は 0.68 µg·h/mL 程度⁷⁾ と推定され、日本人 RA 患者に本薬徐放性製剤を最大臨床推奨用量 (15 mg/日) で反復経口投与した時の AUC₀₋₂₄ (0.520 µg·h/mL) と比較した場合の安全域は約 1.3 倍であった。胚・胎児への影響として、ラットで骨格奇形、ウサギで胚吸収、着床後胚・胎児死亡及び心臓奇形等が認められ、ラット及びウサギの無毒性量はそれぞれ 1.5 mg/kg 及び 10 mg/kg と判断された。このときの AUC (AUC₀₋₉ : 0.12 µg·h/mL 及び AUC₀₋₂₄ : 0.88 µg·h/mL) は、日本人 RA 患者に本薬徐放性製剤を最大推奨用量 (15 mg/日) で反復経口投与した時の曝露量 (AUC₀₋₂₄ : 0.520 µg·h/mL [6.2.2.1 参照]) のそれぞれ約 0.2 倍及び約 1.7 倍であった。母体の機能及び出生児の発育に対する本薬の影響は認められず、無毒性量は 10 mg/kg と判断された。このときの AUC₀₋₂₄ (1.09 µg·h/mL) は、日本人 RA 患者に本薬徐放性製剤を最大推奨用量 (15 mg/日) で反復経口投与したときの曝露量 (AUC₀₋₂₄ : 0.520 µg·h/mL [6.2.2.1 参照]) の約 2.1 倍であった。

⁷⁾ ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験の 5 mg/kg/日群の妊娠 16 日目の AUC₀₋₂₄

表 17 生殖発生毒性成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄: 交配前 2 週 ~ 交配期間 2 週 (1 回/日) 雌: 交配 2 週前 ~ 妊娠 7 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、5、25、50 (雄)、75 (雌)	親動物 (雄) : ≥5: 体重低値、体重増加量低値 親動物 (雌) : 75: 体重低値、体重増加量低値、 初期胚発生: ≥25: 生存胚数・同腹児数減少、着床後胚・胎児死亡率・総胚吸収数増加 75: 胎児全吸収数増加、胚着床数減少	親動物 (雄) 一般毒性: 5 未満 生殖能: 50 親動物 (雌) 一般毒性: 25 生殖能: 75 受胎能・初期胚発生: 5	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日 ~ 17 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 20 日	0 ^{a)} 、5、25、75	親動物: なし 胎児: ≥5: 骨格奇形 (肩甲骨弯曲肋骨欠損・分岐・癒合) 発現率高値 ≥25: 骨格変異 (肋骨弯曲) 発現率高値 75: 体重低値、骨格奇形 (上腕骨・橈骨・尺骨・腓骨・大腿骨弯曲、上腕骨変形) 発現率高値	母動物 (一般毒性): 75 胚・胎児発生: 5 未満	4.2.3.5.2-2
	雌ラット (SD)	経口	妊娠 6 日 ~ 17 日 (1 回/日) 帝王切開: 妊娠 20 日	0 ^{a)} 、1.5、4	親動物: なし 胎児: 4: 骨格奇形 (上腕骨・橈骨・尺骨・肩甲骨弯曲、鼓室輪変形、胸椎神経弓変形・頸椎神経弓癒合) 発現率高値	母動物 (一般毒性): 4 胚・胎児発生: 1.5	4.2.3.5.2-3
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7 日 ~ 19 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、2.5、10、25	親動物: 25: 体重低値、摂餌量低値、子宮重量低値、流産、 胎児: 25: 着床後胚・胎児死亡増加、早期胚吸収・総胚吸収数増加、胎児体重低値、内臓奇形 (大動脈弓拡張、心室中隔不連続、肺動脈管狭窄・小型化、肺動脈弁欠損、心室大型化) 発現率高値	母動物 (一般毒性): 10 胚・胎児発生: 10	4.2.3.5.2-5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経口	母動物: 妊娠 6 日 ~ 分娩後 20 日 (1 回/日)	0 ^{a)} 、2.5、5、10	親動物: なし F1 出生児: なし	母動物 (一般毒性): 10 F1 出生児の発生: 10	4.2.3.5.3-1

a) 0.2% HPMC 水溶液

5.6 その他の毒性試験

ラットを用いた免疫毒性試験、不純物安全性評価、光毒性試験、幼若動物を用いた試験が実施された。代謝物の安全性については曝露量及び主要代謝物の安全性に関する特徴が評価された。局所刺激性についてはラット及びマウスを用いた反復投与毒性試験において評価された。

5.6.1 代謝物の安全性評価

ヒトの本薬の主要代謝物として M4 が存在し、外国人健康男性被験者 4 例を対象に、本剤 ¹⁴C 標識体 (経口液剤) 30 mg を食後に単回投与したときの投与 12 時間後までの血漿中放射能の 13.4% を M4 が占めている (6.2.1.5 参照)。M4 は第 II 相反応で生成するグルクロン酸抱合体であることから、毒性学的懸念のない代謝物と判断した。

5.6.2 局所刺激性評価

ラット 26 週間反復投与毒性試験において前胃及び腺胃境界部にびらん及び潰瘍が認められた。これらの所見は、当該器官がヒトに存在しないことから、外挿性は低いと考えられた。舌において炎症性変化が認められた。本薬の局所刺激性によるものと考えられたが、第Ⅲ相試験における消化管粘膜の潰瘍形成・びらんに関連する有害事象の発生頻度は、プラセボ群と同程度であったことから（7.2 参照）、ヒトへの安全性上の懸念は低いと考えられた。

5.6.3 SD ラットを用いた T 細胞依存的抗体応答試験

ラットを用いた T 細胞依存的抗体応答（以下、「TDAR」）試験が実施された（表 18）。本薬をラットに最大で 8 週間反復経口投与し、KLH に対する IgG 及び IgM 産生能を評価した。結果、抗 KLH IgG 及び IgM 抗体産生能の低下が認められた。一方、16 週間の休薬群では抗体産生がみられ回復性が認められた。

表 18 TDAR 試験成績の概略

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	<ul style="list-style-type: none"> 本薬 0^{a)}、5、30、60 mg/kg を 1 日 1 回、8 週間反復経口経口投与。 本薬 0^{a)}、60 mg/kg を 1 日 1 回、4 週間反復経口投与し 16 週間休薬。 シクロスポリン 25 mg/kg を本薬投与群の投与 21～55 日目相当日に反復経口投与。 観察期間最終日の 4 週間前^{b)}に KLH を投与し、抗 KLH 抗体濃度を測定^{c)} 	<p>≥5：リンパ球数低値、抗 KLH IgM・IgG 濃度低値 60：体重増加量低値（雄）</p> <p>回復性あり</p>	4.2.3.7.2-1

a) 0.2% HPMC 水溶液

b) 本薬 8 週間投与群では投与後 29 日目、4 週間投与+16 週間回復群では回復期間の 85 日目に KLH を皮下投与

c) KLH 投与後 26 又は 27 日目に血中抗 KLH IgM・IgG 濃度を測定

5.6.4 光毒性試験

本薬は光吸収スペクトルにおいて 200～380 nm の波長の光を吸収する。pH 7.4 条件下で 228～342 nm の範囲において、228、320 及び 342 nm で吸収極大を持ち、当該波長におけるモル吸光度係数がそれぞれ 28,400、8,320 及び 14,900 L・mol⁻¹・cm⁻¹ であることから *in vitro* 光毒性試験が実施され（表 19）、本薬は光毒性の懸念は低いと判断された。

表 19 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	0 ^{a)} 、1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.6、56.2、100 µg/mL、UV-A 5 J/cm ² 及び UV-B 22 mJ/cm ² 照射	光毒性なし (光刺激係数：1、平均光作用 ^{b)} ：0.024)	4.2.3.7.7-1

a) DPBS-DMSO

b) 2 回実施した最大値

5.6.5 幼若動物を用いた試験

生後 15 日のラットを用いた反復経口投与毒性が実施された（表 20）。全身毒性評価に加えて、TDAR 評価が実施された。成熟動物を用いた試験と同様に、本薬の毒性所見として赤血球系パラメータの影響、薬理作用に関連する異常所見として白血球・NK 細胞数低値、血中及び全身性リンパ系器官における T 細胞減少及び関連する変化（胸腺・脾臓重量低値等）が認められた。成熟動物動物と比較して、全身毒

性の増強、薬理作用に関連した異常所見について、幼若動物特有の毒性又は異常所見の発現／増強は認められなかった。

表 20 幼若動物を用いた試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
幼若雄ラット (SD)	経口	一般毒性評価: 7週、出生後15～63日 (1回/日) TDAR 評価 ^{b)} : 5週、出生後15～49日 (1回/日)	一般毒性評価: 0 ^{a)} 、5、20、50 TDAR 評価: 本薬: 0 ^{a)} 、5、20、50 シクロホスファミド ^{c)} : 50	<p>≥5: 白血球数・リンパ球数低値、総T細胞・ヘルパーT細胞・細胞障害性T細胞・B細胞・NK細胞・NKT細胞数低値、脾臓重量・重量比率低値、脾臓リンパ球密度低値 (雌雄)、単球数低値、胸腺重量重量低値、胸腺リンパ球アポトーシス増加 (雄)、好酸球数低値 (雌)</p> <p>≥20: 胸腺・腸間膜リンパ節・BALTリンパ球密度低下 (雌雄)、ヘマトクリット値低値 (雄)、胸腺重量比率低値 (雄)、血中単球数低値 (雌)</p> <p>50: 体重低値 (雌雄)、GALTリンパ球充実性低下 (雌雄)、血中網状赤血球数低値、骨髓髄内造血低下 (雄)、血中ALP・総蛋白・アルブミン・グロブリン低値、胸腺重量低値 (雌)</p> <p>TDAR 評価: 死亡: 50 (雄 1/10 例、雌 1/10 例)^{d)} 死亡例: 体重低値、両側腎盂拡張 生存例: ≥5: 抗KHL IgG・IgM 低値 (雌雄)</p>	一般毒性: 20 抗体産生への影響: 5	4.2.3.5.4-2

a) 0.2% HPMC 水溶液

b) 各群雌雄各 10 例に KHL 1.0 mg/mL を出生後 45 日に静脈内投与し、50 日目の抗 KHL IgM 抗体及び 59 日目の抗 KHL IgG 抗体を測定

c) シクロホスファミド 5 mg/mL を出生後 45～49 日に KHL 静脈内投与 30 分後に腹腔内投与

d) 死因不明

5.6.6 不純物の毒性試験

原薬中の不純物のうち、毒性学的懸念の閾値 (1.5 µg/日) を上回る [] である A* 及び発がん性不純物である B* については、個々の不純物の PDE 値 ([] µg/日⁸⁾ 及び [] µg/日⁹⁾) を下回る許容限度値を設定し、原薬製造の上流工程において管理する。発がん性不純物である C* 及び D* については、毒性評価に関する公表資料¹⁰⁾、¹¹⁾ をもとに個々の PDE 値 ([] µg/日及び [] µg/日) を算出し、これを許容限度値として原薬製造の上流工程において管理する。

[] のうち E* 及び F* について、毒性評価に関する公表資料¹²⁾、¹³⁾ をもとに個々の不純物の PDE 値 ([] mg/日及び [] mg/日) を算出し、PDE 値に相当する濃度を下回る許容限度値 ([] ppm 及び [] ppm) で管理する。

⁸⁾ 潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性 (変異原性) 不純物の評価及び管理ガイドラインについて (平成 27 年 11 月 10 日付け 薬生審査発 1110 第 3 号)

⁹⁾ Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2018, 94, 172-182

¹⁰⁾ Danish Ministry of the Environment, 2014

¹¹⁾ The Carcinogenic Potency Database (<https://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/>)

¹²⁾ []

¹³⁾ []

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 免疫系への影響について

申請者は、イヌ反復投与で認められた薬理作用に関連した免疫抑制に伴う易感染性疾患（毛包虫症又は指間嚢胞等）が認められたことに関連して、ヒトにおける過剰な免疫抑制に対する安全性について以下のように説明している。

臨床試験において本薬投与に関連する感染症の発現率が低く、リンパ球等の減少と重篤な感染性疾患発現リスクとの明確な関連は明らかではないものの（7.R.3 参照）、本薬が免疫反応を抑制することから、重篤な感染症に関する潜在的なリスクについて、添付文書の警告及び重要な基本的注意の項において注意喚起する。

機構は、本邦既承認の JAK 阻害薬（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書、平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書、平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg 審査報告書）においても同様の免疫抑制に伴う所見が認められていることを踏まえ、本剤の免疫抑制作用に起因する新規の感染性疾患の発現リスク及び感染性疾患を有するヒトに投与した場合の安全性について、臨床試験における感染性疾患の安全性評価も踏まえた慎重な議論（7.R.3 参照）が必要と考える。

5.R.2 赤血球系への影響について

申請者は、ラット及びイヌへの反復投与で認められた赤血球系パラメータの低値のヒトに対する安全性について、以下のように説明している。

ラット及びイヌで認められた赤血球系パラメータの低値は、JAK2 阻害による赤血球産生抑制に関連するものの、貧血等の関連する所見が認められないことから、毒性学的意義は低いと判断した。また、臨床試験において赤血球系の検査項目及び貧血等の赤血球パラメータ変動に関する有害事象の発現率は本剤 15 mg 投与群と対照群との間に差はないことに加え（7.R.3 参照）、赤血球系の検査項目は通常の検査においてモニター可能である。以上から、当該所見のヒトでの安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、ヒトにおける赤血球系への影響について、臨床試験における安全性評価も踏まえた慎重な議論（7.R.3 参照）が必要と考える。

5.R.3 肝臓への影響について

申請者は、ラット及びマウスへの反復経口投与で認められた肝細胞の変性/壊死のヒトに対する安全性について以下のように説明している。

ラット 4 週間反復投与毒性試験において肝毒性が認められたが、ラットの肝毒性に対する無毒性量（50 mg/kg）をラットに 26 週間投与した場合の本薬曝露量（ $AUC_{0-24} : 16.8 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と日本人 RA 患者に本薬徐放性製剤を最大推奨用量（15 mg/日）で反復経口投与したときの曝露量（ $AUC_{0-24} : 0.520 \mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 〔6.2.2.1 参照〕）との間には 23 倍の安全域が確保されている。また、臨床試験では本薬投与で血中アラニンアミノトランスフェラーゼ及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇が高い頻度で認められたが（7.R.3 参照）、薬物性肝障害に関連する重篤な有害事象は認められていないことから、ヒトへの安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、Tg-rasH2 マウスでは安全域が約 2 倍であることも踏まえ、本薬のヒトに肝臓に対する安全性について、臨床試験における肝障害に関する有害事象の発生頻度等も踏まえ、臨床の観点からも慎重な議論が必要と考える（7.R.3 参照）。

5.R.4 腎臓への影響について

申請者は、ラット反復投与毒性試験で認められた腎尿細管毒性（壊死、変性及び再生性変化）について以下のように説明している。

当該所見の発生機序については不明であることから、JAK 阻害との関連は否定できない。しかしながら、臨床試験において腎障害に関する有害事象の発現率は本剤 15 mg 投与群と対照群との間に差がないことに加え（7.R.3 参照）、ラットで腎毒性が認められない投与量（20 mg/kg）と日本人 RA 患者に本薬徐放性製剤を最大推奨用量（15 mg/日）で反復経口投与したときの曝露量（AUC₀₋₂₄: 0.520 µg·h/mL [6.2.2.1 参照]）との間に十分な安全域（7.4 倍）が確保されていることから、ヒトでの安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、ヒトにおける腎への影響について、臨床試験における安全性評価も踏まえた慎重な議論（7.R.3 参照）が必要と考える。

5.R.5 胚、胎児及び出生児への影響について

申請者は、初期胚発生及び胚・胎児への影響に関する本薬の胎盤曝露を介する胚・胎児への直接作用について、以下のように説明している。

ラットで認められた着床後胚死亡率の増加、総胚吸収数の増加、及び胎児全吸収について、ラットの卵黄嚢胎盤形成時期（妊娠 9.5 日頃、Crit Rev Toxicol 2012;42:185-210）を踏まえると、着床前の本薬の直接影響と考える。ラットの骨格奇形及び骨格変異、ウサギの着床後胚死亡率の増加、総胚吸収及び早期胚吸収数の増加についても経胎盤経路における本薬曝露の影響と考える。また、これらのラット及びウサギの胚・胎児発生への影響は、本邦既承認の JAK 阻害薬においても同様の所見が認められていること（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5mg 審査報告書、平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書）から、JAK 阻害に関連した影響と考える。

機構は、以下の理由から妊婦又は妊娠の可能性のある女性への投与は禁忌とすることが適切と判断し、申請者は、妊婦又は妊娠の可能性のある女性への投与を禁忌とし、本薬の催奇形性について添付文書で注意喚起すると説明した。

- ・本薬が催奇形性を有し、十分な安全域が確保されていないこと（5.5 参照）
- ・既承認の JAK 阻害薬でも催奇形性が示されていること（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5mg 審査報告書、平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書、平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg 審査報告書）

5.R.6 骨への影響について

機構は、本薬の骨成長への影響について、以下のように考える。

本薬は、幼若ラットへの投与条件下では骨への影響は認められていないが、JAK-STAT シグナル伝達系を変異させた Jak-1 欠損マウス及び Stat 変異マウスでは、骨成長に異常が認められること（JAK-STAT 2013; 2: e23930）並びに本薬及び他の JAK 阻害薬でも胎児の骨格形成に異常が認められること（平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5mg 審査報告書、平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書、平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg 審査報告書）から、JAK-STAT シグナル伝達の阻害は骨の発生及び成長に影響する可能性が考えられる。また、一部の JAK 阻害薬では、成熟ラットへの反復投与において大腿骨骨幹端部に壊死性変化が認められ、JAK 阻害との関連性が示唆されている（平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg 審査報告書）。現時点

では、JAK 阻害作用とヒトの骨成長への影響に対する知見は乏しいことから、骨成長が成熟した成人ではなく、骨成長が著しい患者に投与する場合には、安全性の面から配慮が必要と考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として、相対的バイオアベイラビリティ試験及び食事の影響に関する試験等が提出された。

本薬の臨床開発において、主に 4 種類の製剤（製剤 1 [本薬 \blacksquare を有効成分とする即放性カプセル製剤：0.5 及び 3 mg]、製剤 2 [製剤 1 と製剤処方が異なる即放性カプセル製剤：3 及び 12 mg]、製剤 3 [本薬 ^{14}C 標識体の経口液剤]、製剤 4 [本薬（遊離塩基）を有効成分とする徐放性製剤：7.5、15 及び 30 mg]）が用いられた¹⁴⁾。国内第 II b/III 相試験（M14-663 試験）、国際共同第 III 相試験（M13-545 試験及び M15-555 試験）並びに海外第 III 相試験（M14-465 試験、M13-549 試験及び M13-542 試験）では製剤 4 が用いられ、市販用製剤は、 \blacksquare 及び \blacksquare の問題解決を目的として製剤 4 から製造工程及び添加剤を変更した製剤とされた。製剤 4（15 mg 錠）と市販用製剤（15 mg 錠）を用いた *in vitro* 溶出試験¹⁵⁾ の結果、両製剤の溶出挙動の同等性が確認され、また両製剤を用いた相対的バイオアベイラビリティ試験の結果（6.1.3 及び 6.1.4 参照）、絶食及び食後のいずれの条件下においても、製剤 4 投与時に対する市販用製剤投与時の C_{\max} 及び AUC の最小二乗幾何平均の比の 90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準（0.80~1.25）の範囲内であった。また、市販用製剤 15 mg 錠及び 7.5 mg 錠の *in vitro* 溶出試験¹⁵⁾ の結果、両製剤の溶出挙動の同等性が確認された。

血漿中及び尿中の本薬の測定は LC-MS/MS により測定された（定量下限は血漿：0.0503 ng/mL、尿中：1.01 ng/mL）。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はウパダシチニブとしての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値±標準偏差で示す。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.2-4: M14-680 試験 [20 \blacksquare 年 \blacksquare 月~20 \blacksquare 年 \blacksquare 月]）

本試験では、パート 1 として外国人健康被験者 11 例を対象とした無作為化非盲検 2 処置 2 期クロスオーバーデザインによる空腹時単回投与したときの製剤 2（12 mg/1 カプセル）及び製剤 4（15 mg/1 錠）の相対的バイオアベイラビリティ、並びにパート 2 として外国人健康被験者 12 例を対象とした無作為化非盲検 2 処置 3 期クロスオーバーデザインによる空腹時単回投与したときの製剤 2（12 mg/2 カプセル）及び製剤 4（30 mg/1 錠）の相対的バイオアベイラビリティ並びに製剤 4（30 mg/1 錠）に対する食事の影響¹⁶⁾ が検討され、結果は表 21 のとおりであった。

食事の影響について、製剤 4（30 mg 錠）の空腹時投与に対する食後投与時の本薬の C_{\max} 、 AUC_t 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 1.20 [1.03, 1.40]、1.18 [1.04, 1.34] 及び 1.17 [1.04, 1.33] であった。

¹⁴⁾ 各製剤を用いた臨床試験は次のとおり。

製剤 1：第 I 相試験（M13-401 試験、M13-845 試験）、製剤 2：第 I 相試験（M13-540 試験、M13-543 試験、M13-547 試験、M14-174 試験、M14-677 試験、M14-678 試験、M14-680 試験及び M15-868 試験）及び第 II 相試験（M13-537 試験、M13-538 試験及び M13-550 試験）、製剤 3：第 I 相試験（M13-548 試験）、製剤 4：第 I 相試験（M13-539 試験、M13-541 試験、M13-551 試験、M14-624 試験、M14-625 試験、M14-679 試験、M14-680 試験、M15-558 試験、M15-878 試験、M16-094 試験、M16-552 試験及び M17-221 試験）、第 II 相試験（M13-538 試験）及び第 III 相試験（M13-542 試験、M13-545 試験、M13-549 試験、M14-465 試験、M14-663 試験、M15-555 試験及び M15-925 試験）。

¹⁵⁾ 試験液（pH 1.2、 \blacksquare 、 \blacksquare [ポリソルベート 80 [1.0% W/V]] 及び水）を用いたパドル法（50 回転/分、pH \blacksquare については 100 及び 200 回転/分の条件でも実施）及び試験液（pH \blacksquare ）を用いた回転バスケット法（100 及び 200 回転/分）で検討された。

¹⁶⁾ 食事の影響は、高脂肪食（849.9 Kcal、総エネルギーに対する脂質の割合 51.1%）を用いて行われた。

表 21 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

パート	製剤	用法・用量 (投与条件)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	製剤2投与時に対する製剤4投与時の 最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
								C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _{inf}
1	製剤2	12 mg 単回 (空腹時)	11	64.6 ± 10.3	231 ± 34.5	234 ± 34.6	1.0 [0.5, 1.5]	—	—	—
	製剤4	15 mg 単回 (空腹時)	11	26.0 ± 9.65	227 ± 60.0	242 ± 63.6	3.0 [1.0, 4.0]	0.37 [0.31, 0.45]	0.94 [0.87, 1.01]	0.99 [0.91, 1.08]
2	製剤2	24 mg 単回 (空腹時)	12	176 ± 65.6	520 ± 130	524 ± 133	0.5 [0.5, 1.5]	—	—	—
	製剤4	30 mg 単回 (空腹時)	12	63.7 ± 21.1	477 ± 130	491 ± 133	2.0 [1.5, 4.0]	0.37 [0.33, 0.42]	0.91 [0.83, 1.00]	0.93 [0.85, 1.03]
	製剤4	30 mg 単回 (食後)	12	76.8 ± 29.6	564 ± 145	577 ± 157	4.0 [1.5, 8.0]	—	—	—

平均値±標準偏差、a) 中央値 [範囲]

また、パート5及び6では、外国人健康被験者24例(各パート12例)を対象とした無作為化非盲検2処置2期クロスオーバーデザインにより、空腹時に製剤2(6mg/2カプセル又は12mg/1カプセル)をBID、若しくは製剤4(15mg/1錠又は30mg/1錠)をQD7日間反復経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティが検討され、結果は表22のとおりであった。

表 22 7日間反復経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

パート	製剤	用法・用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C _{min} (ng/mL)	製剤2投与時に対する製剤4投与時の最小二乗 幾何平均の比 [90%信頼区間]		
							C _{max}	AUC ₀₋₂₄	C _{min}
5	製剤2	6 mg BID	11	33.9 ± 8.76	288 ± 63.5	2.71 ± 0.63	—	—	—
	製剤4	15 mg QD	12	31.9 ± 11.2	279 ± 71.4	3.05 ± 1.13	0.91 [0.74, 1.12]	0.94 [0.84, 1.05]	1.09 [0.85, 1.40]
6	製剤2	12 mg BID	11	73.9 ± 14.2	534 ± 97.8	3.84 ± 2.22	—	—	—
	製剤4	30 mg QD	11	68.2 ± 20.5	525 ± 123	3.79 ± 1.63	0.90 [0.73, 1.11]	0.97 [0.87, 1.09]	0.87 [0.75, 1.02]

平均値±標準偏差、QD:1日1回、BID:1日2回

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験(CTD 5.3.1.2-5: M14-678 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

外国人健康被験者12例を対象とした無作為化非盲検2処置2期クロスオーバー試験において、製剤2(3mg/1カプセル)を12時間間隔で2回経口投与、又は製剤4(7.5mg/1錠)を空腹時に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティが検討され、結果は表23のとおりであった。

表 23 経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤	用法・用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	製剤2投与時に対する製剤4投与時の最小二乗 幾何平均の比 [90%信頼区間]		
							C _{max}	AUC ₀₋₂₄	AUC _{inf}
製剤2	3 mg 2回投与	12	21.2 ± 6.56	159 ± 41.7 ^{b)}	162 ± 42.8 ^{b)}	1.0 [0.5, 13.0]	—	—	—
製剤4	7.5 mg 単回投与	12	14.4 ± 7.47	139 ± 45.5	145 ± 51.0	3.0 [1.5, 4.0]	0.66 [0.57, 0.76]	0.84 [0.77, 0.92]	0.86 [0.80, 0.93]

平均値±標準偏差、a) 中央値 [範囲]、b) 11例

6.1.3 相対的バイオアベイラビリティ試験(CTD 5.3.1.2-7: M15-878 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

本試験はパート1及びパート2で構成され、パート1では、外国人健康被験者42例を対象とした無作為化非盲検6処置3期クロスオーバーデザインにより空腹時単回投与した時の製剤4(30mg/1錠)と市販用製剤(30mg/1錠)の相対的バイオアベイラビリティ及び市販用製剤に対する食事の影響¹⁷⁾、並

¹⁷⁾ 食事の影響は高脂肪食(860 Kcal、総エネルギーに対する脂質の割合50.1%)を用いて行われた。

びにパート2では外国人健康被験者40例を対象とした無作為化非盲検2処置2期クロスオーバーデザインにより空腹時単回投与した時の製剤4(15mg/1錠)と市販用製剤(15mg/1錠)の相対的バイオアベイラビリティが検討され、結果は表24のとおりであった。15mg製剤及び30mg製剤いずれについても、絶食条件下において、製剤4投与時に対する市販用製剤投与時の C_{max} 、 AUC_t 、 AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比の90%信頼区間は、事前に設定された生物学的同等性の判定基準(0.80~1.25)の範囲内であった。

食事の影響について、市販用製剤(30mg錠)の空腹時投与に対する食後投与時の本薬の C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比[90%信頼区間]はそれぞれ1.39[1.28, 1.51]、1.31[1.24, 1.37]及び1.29[1.23, 1.36]であった。

表24 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

パート	製剤	投与条件	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	製剤4投与時に対する市販用製剤投与時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
							C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}
1	製剤4 (30mg錠)	空腹時	42	53.3 ± 13.6	465 ± 109	479 ± 112	—	—	—
	市販用製剤 (30mg錠)	空腹時	42	58.2 ± 17.5	474 ± 114	486 ± 115	1.08 [0.99, 1.17]	1.02 [0.97, 1.07]	1.02 [0.97, 1.07]
	市販用製剤 (30mg錠)	食後	42	78.9 ± 17.5	615 ± 128	624 ± 128	—	—	—
2	製剤4 (15mg錠)	空腹時	40	25.9 ± 8.93	228 ± 71.6	234 ± 73.5	1.02 [0.94, 1.11]	1.02 [0.97, 1.06]	1.02 [0.97, 1.07]
	市販用製剤 (15mg錠)	空腹時	40	26.3 ± 8.64	229 ± 55.4	235 ± 59.7	—	—	—

平均値±標準偏差、a) 中央値 [範囲]

6.1.4 相対的バイオアベイラビリティ試験(CTD 5.3.1.2-11:M19-952 試験[20■■年■月~20■■年■月])

外国人健康被験者50例を対象とした無作為化非盲検2処置2期クロスオーバーデザインにより食後単回投与した時の製剤4(15mg/1錠)と市販用製剤(15mg/1錠)の相対的バイオアベイラビリティが検討された。結果は表25のとおりであり、食後条件下において、製剤4投与時に対する市販用製剤投与時の C_{max} 、 AUC_t 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均の比の90%信頼区間は、生物学的同等性の判定基準(0.80~1.25)の範囲内であった。

表25 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤	投与条件	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_t (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	製剤4投与時に対する市販用製剤投与時の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間]		
						C_{max}	AUC_t	AUC_{inf}
製剤4 (15mg錠)	食後	49	45.6 ± 13.5	327 ± 100	331 ± 101	—	—	—
市販用製剤 (15mg錠)	食後	49	49.3 ± 14.8	343 ± 94.3	348 ± 96	1.07 [1.03, 1.12]	1.06 [1.02, 1.09]	1.06 [1.02, 1.09]

平均値±標準偏差

6.2 臨床薬理試験

評価資料として、健康被験者、RA患者、肝機能又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験並びに薬物動態相互作用試験の成績、母集団薬物動態解析及び曝露一応答解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した(4.2、4.3及び4.5参照)なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はウパダシチニブとしての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値±標準偏差で示す。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : M13-401 試験 Substudy 1 [20 年 月 ~ 20 年 月])

外国人健康被験者 56 例を対象に、本剤即放性製剤 1~48 mg を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。

表 26 外国人健康被験者に本剤即放性製剤を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	CL/F (L/h)	Vd _p /F (L)	fe (%)
1	6	7.72 ± 2.36	30.1 ± 5.72	1.3 [1.0, 2.0]	2.58 ± 0.38	34.3 ± 6.89	128 ± 18.3	17.7 ± 9.58
3	6	25.0 ± 6.88	103 ± 27.6	1.0 [1.0, 1.5]	5.94 ± 2.35	31.3 ± 10.4	295 ± 129	15.6 ± 4.44
6	6	38.9 ± 9.96	160 ± 37.6	1.0 [1.0, 1.5]	11.0 ± 3.43	39.1 ± 9.06	666 ± 262	15.6 ± 3.49
12	6	82.9 ± 12.1	331 ± 49.8	1.3 [0.5, 1.5]	12.1 ± 7.37	37.0 ± 6.32	821 ± 429	19.9 ± 2.26
24	6	158 ± 18.4	615 ± 78.1	1.3 [1.0, 1.5]	14.5 ± 8.98	39.5 ± 4.92	981 ± 400	18.6 ± 3.08
36	6	277 ± 44.5	911 ± 202	0.8 [0.5, 1.0]	6.36 ± 4.00	41.1 ± 8.35	446 ± 176	20.8 ± 9.25
48	6	314 ± 81.9	1,035 ± 174	1.0 [0.5, 1.0]	12.2 ± 3.52	47.6 ± 8.97	872 ± 177	16.4 ± 5.48

平均値 ± 標準偏差、CL/F : みかけの経口クリアランス、Vd_p/F : みかけの分布容積、fe : 投与後 72 時間までの未変化体の尿中排泄率

a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 ± みかけの標準偏差

6.2.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-2 : M13-845 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

外国人健康被験者 44 例を対象に、プラセボ又は本剤即放性製剤 3、6、12 及び 24 mg を BID 13 日間食後反復経口投与後、投与 14 日目に食後単回投与したときの薬物動態パラメータは表 27 のとおりであった。検討した濃度範囲において用量比例性を示し、反復投与による蓄積は認められなかった。定常状態における本薬未変化体の尿中排泄率は約 20%であった。

表 27 外国人健康被験者に本剤即放性製剤を食後反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用法・用量	例数	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	C _{trough} (ng/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)	CL/F (L/h)	fe (%)
3 mg BID 反復投与	8	1 日目	19.0 ± 5.02	75.3 ± 20.5	1.5 [0.5, 3.0]	0.96 ± 0.35	—	—	—
		14 日目	18.5 ± 5.41	78.3 ± 20.3	1.5 [0.5, 3.0]	1.46 ± 0.50	15.7 ± 10.6	40.7 ± 10.6	18.8 ± 4.99
6 mg BID 反復投与	8	1 日目	29.4 ± 3.16	134 ± 15.9	2.0 [1.5, 2.5]	1.83 ± 0.33	—	—	—
		14 日目	28.8 ± 3.67	138 ± 16.7	2.0 [1.5, 3.0]	2.29 ± 0.41	13.6 ± 8.48	43.9 ± 5.35	18.7 ± 5.76
12 mg BID 反復投与	8	1 日目	58.1 ± 10.9	270 ± 63.2	1.75 [1.0, 3.0]	3.90 ± 1.85	—	—	—
		14 日目	57.6 ± 11.0	271 ± 52.7	2.25 [1.5, 3.0]	4.54 ± 1.55	7.59 ± 4.77	45.5 ± 8.04	21.4 ± 3.80
24 mg BID 反復投与	8	1 日目	126 ± 18.1	540 ± 74.0	2.0 [1.5, 2.5]	7.67 ± 2.37	—	—	—
		14 日目	119 ± 16.9	529 ± 62.6	1.75 [1.5, 2.0]	9.50 ± 2.57	8.01 ± 4.17	46.1 ± 6.40	18.7 ± 5.92

平均値 ± 標準偏差、BID : 1 日 2 回、CL/F : みかけの経口クリアランス、fe : 投与後 12 時間までの未変化体の尿中排泄率

a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 ± みかけの標準偏差

6.2.1.3 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-1 : M13-543 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

日本人健康被験者 24 例を対象に、プラセボ又は本剤即放性製剤 3、6 及び 24 mg を食後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 28、日本人及び中国人健康被験者 21 例を対象に、プラセボ又は本剤即放性製剤 18 mg を食後に BID 反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 29 のとおりであった。投与後 5 日以内に定常状態に達すると考えられた。

表 28 日本人健康被験者に本剤即放性製剤を食後単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	CL/F (L/h)	Vd _p /F (L)	fe (%)
3	6	19.5 ± 5.3	88.8 ± 14.8	2.0 [1.0, 3.0]	6.63 ± 2.07	34.5 ± 5.08	353 ± 100	25.4 ± 3.48
6	6	42.5 ± 5.4	187 ± 21.8	2.0 [1.5, 2.5]	5.53 ± 2.19	32.5 ± 4.03	336 ± 246	24.4 ± 3.73
24	6	173 ± 36.6	728 ± 228	1.5 [1.0, 2.0]	9.12 ± 9.65	35.2 ± 8.56	849 ± 640	26.9 ± 4.89

平均値±標準偏差、CL/F：みかけの経口クリアランス、Vd_p/F：みかけの分布容積、fe：投与後 72 時間までの未変化体の尿中排泄率
a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均±みかけの標準偏差

表 29 日本人及び中国人健康被験者に本剤即放性製剤 18 mg BID を食後反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

被験者	例数	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	C _{trough} (ng/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)	CL/F (L/h)	fe (%)
日本人	8	1 日目	107 ± 38.9	440 ± 80.2	2.0 [1.0, 3.0]	—	—	—	—
		14 日目	128 ± 23.4	522 ± 76.2	2.0 [1.5, 3.0]	8.61 ± 2.83	9.51 ± 6.63	35.2 ± 5.38	25.7 ± 9.81
中国人	7	1 日目	116 ± 45.3	410 ± 87.6	1.5 [1.0, 2.5]	—	—	—	—
		14 日目 ^{c)}	118 ± 26.9	466 ± 48.2	1.5 [1.0, 2.5]	7.70 ± 1.68	6.88 ± 3.68	39.0 ± 3.81	30.9 ± 5.01

平均値±標準偏差、CL/F：みかけの経口クリアランス、fe：投与後 12 時間までの未変化体の尿中排泄率
a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均±みかけの標準偏差、c) 6 例

6.2.1.4 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.3-4 : M15-558 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

中国人健康被験者 36 例を対象に、プラセボ又は本剤徐放性製剤 15、30 及び 45 mg を食後に QD 反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 30 のとおりであり、検討した濃度範囲において用量比例性を示した。投与後 2 日以内に定常状態に到達し、反復投与による顕著な蓄積は認められなかった。

表 30 中国人健康被験者に本剤徐放性製剤を食後に反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用法・用量	例数	測定日	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	C ₂₄ (ng/mL)	t _{1/2} ^{b)} (h)	CL/F (L/h)	fe (%)
15 mg QD 反復投与	9	1 日目	52.3 ± 11.1	386 ± 98.7	4.0 [1.5, 6.0]	2.17 ± 1.20	—	—	—
		7 日目	56.2 ± 9.76	431 ± 93.2	3.0 [1.5, 6.0]	3.52 ± 1.42	9.81 ± 5.15	36.4 ± 8.47	20.0 ± 5.04
30 mg QD 反復投与	9	1 日目	99.2 ± 30.8	798 ± 273	3.0 [3.0, 4.0]	5.71 ± 2.66	—	—	—
		7 日目	103 ± 24.5	878 ± 241	4.0 [3.0, 6.0]	6.37 ± 3.68	7.82 ± 3.69	35.8 ± 7.01	24.0 ± 7.86
45 mg QD 反復投与	9	1 日目	157 ± 25.0	1,070 ± 223	3.0 [3.0, 6.0]	5.69 ± 1.35	—	—	—
		7 日目	168 ± 28.5	1,220 ± 241	4.0 [1.5, 6.0]	7.93 ± 2.72	6.63 ± 2.63	38.3 ± 7.85	21.0 ± 5.31

平均値±標準偏差、QD：1 日 1 回、CL/F：みかけの経口クリアランス、fe：投与後 24 時間までの未変化体の尿中排泄率
a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均±みかけの標準偏差

6.2.1.5 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-3 : M13-548 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

外国人健康男性被験者 4 例を対象に、本剤 ¹⁴C 標識体 (経口液剤) 30 mg を食後に単回投与したとき、投与 216 時間までの放射能の平均総回収率は 95.9 ± 2.75% であり、糞中には 53.4 ± 10.8%、尿中には 42.6 ± 13.6% が排泄された。投与 12 時間後までの血漿中放射能の多くは未変化体 (79.4%) であり、その他 M4 (13.4%) 及び M11 (7.1%) が認められた。投与放射能の約 61% が未変化体として、34% が代謝物として糞中及び尿中に排泄された。糞中 (投与後 192 時間まで) には投与量の 38.5% が未変化体、6.2% が M11 として排泄され、その他、M1、M2、M8、M22、M23 及び構造未同定の代謝物が認められた。尿中 (投与 48 時間後まで) には投与量の 23.6% が未変化体、9.6% が M4 として排泄され、その他 M2、M3、M6/8、M10、M11、M22 及び構造未同定の代謝物が認められた。

6.2.2 RA 患者における検討

6.2.2.1 第 II b / III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : M14-663 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

中等症から重症の日本人 RA 患者 34 例を対象に、プラセボ又は本剤徐放性製剤 7.5、15 及び 30 mg を QD 反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 31 のとおりであり、検討した範囲で概ね用量比例

性を示した。

表 31 日本人 RA 患者に本剤徐放性製剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

用法・用量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	C _{min} (ng/mL)	C ₂₄ (ng/mL)
7.5 mg QD 反復投与	6	31.9 ± 4.12	272 ± 59.3	2.0 [1.0, 4.0]	1.87 ± 0.34 ^{b)}	2.42 ± 1.04
15 mg QD 反復投与	13	61.0 ± 19.5	520 ± 215	2.0 [1.5, 6.0]	4.64 ± 2.75 ^{c)}	4.64 ± 2.64
30 mg QD 反復投与	10	111 ± 46.9	900 ± 290	2.0 [1.0, 4.0]	7.47 ± 4.61	11.7 ± 11.1

平均値 ± 標準偏差、QD : 1 日 1 回

a) 中央値 [範囲]、b) 5 例、c) 12 例

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3-2 : M13-539 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

軽度 (Child-Pugh 分類 A) 及び中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する外国人被験者 12 例及び正常な肝機能を有する外国人被験者 6 例を対象に、本剤徐放性製剤 15 mg を空腹時単回投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 32 のとおりであった。

表 32 肝機能障害を有する被験者に本剤徐放性製剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
						C _{max}	AUC _{inf}
正常	6	26.6 ± 8.39	215 ± 56.1	2.5 [1.5, 3.0]	8.93 ± 4.87	—	—
軽度	6	27.3 ± 6.98	274 ± 74.5	2.5 [1.5, 3.0]	7.99 ± 4.60	1.04 [0.77, 1.39]	1.28 [0.91, 1.79]
中等度	5 ^{c)}	37.2 ± 8.94	290 ± 141	1.5 [1.5, 4.0]	4.14 ± 1.46	1.43 [1.05, 1.95]	1.24 [0.87, 1.76]

平均値 ± 標準偏差、— : 未算出、a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 ± みかけの標準偏差、c) 低曝露量の 1 名の外れ値を除外した。

6.2.3.2 腎機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3-3 : M13-551 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

腎機能障害を有する外国人被験者 18 例 (軽度 [eGFR : 60~89 mL/min/1.73 m²]、中等度 [eGFR : 30~59 mL/min/1.73 m²]、高度 [eGFR : 15~29 mL/min/1.73 m²] 各 6 例) 及び正常な腎機能を有する外国人被験者 6 例 (eGFR : 90 mL/min/1.73 m² 以上) を対象に、本剤徐放性製剤 15 mg を空腹時単回経口投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 33 のとおりであった。

表 33 腎機能障害を有する被験者に本剤徐放性製剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} ^{b)} (h)	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (腎機能障害/腎機能正常) ^{d)}	
						C _{max}	AUC _{inf}
正常	6	31.1 ± 11.8	270 ± 77.7	1.8 [1.0, 6.0]	11.0 ± 5.51	—	—
軽度	6	32.5 ± 10.2	323 ± 90.7	2.5 [1.5, 6.0]	10.5 ± 7.00	1.06 [0.92, 1.23]	1.18 [1.06, 1.32]
中等度	5 ^{d)}	28.2 ± 8.05	361 ± 86.9	1.5 [1.0, 6.0]	10.4 ± 11.2	1.11 [0.88, 1.40]	1.33 [1.11, 1.59]
高度	6	33.7 ± 5.96	341 ± 63.2	3.5 [2.0, 6.0]	8.63 ± 4.43	1.14 [0.84, 1.56]	1.44 [1.14, 1.82]

平均値 ± 標準偏差、— : 未算出、a) 中央値 [範囲]、b) 調和平均 ± みかけの標準偏差、c) eGFR の回帰分析に基づく、d) 低曝露量の 1 名の外れ値を除外した。

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討¹⁸⁾

本剤と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として、7 試験が実施された。本薬又は併用薬の薬物動態パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比は表 34 及表 35 のとおりであった。

表 34 本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用/非併用)	
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{inf}
ケトコナゾール	400 mg QD 反復 PO	3 mg 単回 PO	12	1.70 [1.55, 1.89]	1.75 [1.62, 1.88]
メトトレキサート	10~25 mg/週 PO	6, 12 又は 24 mg BID PO	10	0.97 [0.86, 1.09]	0.99 [0.93, 1.06]
リファンピシシ	600 mg QD 反復 PO	12 mg 単回 PO	12	0.49 [0.44, 0.55]	0.39 [0.37, 0.42]
	600 mg 単回 PO			1.14 [1.02, 1.28]	1.07 [1.01, 1.14]

QD : 1日1回、PO : 経口投与

表 35 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本薬の影響

併用薬	用法・用量		例数	最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] (併用/非併用)	
	併用薬	本剤		C _{max}	AUC _{inf}
ミダゾラム	5 mg 単回 PO	30 mg QD 反復 PO	20	0.74 [0.68, 0.80]	0.74 [0.68, 0.80]
カフェイン	200 mg 単回 PO			1.13 [1.05, 1.22]	1.22 [1.15, 1.29]
S-ワルファリン	10 mg 単回 PO			1.07 [1.02, 1.11]	1.11 [1.07, 1.15]
オメプラゾール ^{a)}	40 mg 単回 PO			0.87 [0.72, 1.05]	0.82 [0.72, 0.94]
デキストロメトर्फファン	30 mg 単回 PO			0.92 [0.80, 1.07]	0.92 [0.86, 0.99]
エチニルエストラジオール	0.03 mg 単回 PO	30 mg QD 反復 PO	22	1.09 [0.98, 1.21]	1.07 [0.95, 1.22]
レボノルゲストレル	0.15 mg 単回 PO			0.96 [0.89, 1.02]	1.11 [1.04, 1.19]
ロスバスタチン	5 mg 単回 PO	30 mg QD 反復 PO	12	0.96 [0.87, 1.06]	0.96 [0.85, 1.07]
アトルバスタチン ^{b)}	10 mg 単回 PO		12	0.77 [0.63, 0.94]	0.67 [0.56, 0.82]
			24	0.88 [0.79, 0.97]	0.77 [0.70, 0.85]
ブプロピオン	150 mg 単回 PO	30 mg QD 反復 PO	22	0.99 [0.94, 1.04]	0.99 [0.92, 1.06]
メトトレキサート	10~25 mg/週 PO	6, 12 又は 24 mg BID PO	10	0.87 [0.79, 0.96]	0.92 [0.87, 0.98]
				1.03 [0.86, 1.23]	1.14 [0.91, 1.43]

PO : 経口投与、QD : 1日1回、a) 上段 : オメプラゾール、下段 : S-ヒドロキシオメプラゾール、b) 上段 : アトルバスタチン、下段 : o-ヒドロキシアトルバスタチン

6.2.5 薬物血中濃度 - 反応モデリングによる QT 間隔延長リスクの評価 (CTD 5.3.5.3-4)

健康被験者を対象とした第 I 相試験 2 試験 (M13-401 試験及び M13-845 試験) のデータに基づき、線形混合効果モデルに基づく薬物血中濃度—反応解析が実施された。モデルの適格性評価及び QTcF 測定バイアス評価が実施され、当該モデルに基づき QT 間隔延長リスクを評価することは可能と判断された。結果、本解析に用いられた本薬の最高血漿中濃度 (442 ng/mL) における QT 間隔のベースラインからの平均変化量のプラセボとの差の予測値の両側 90%信頼区間の上限 (3.33 ms) は 10 ms を下回った。本解析に用いられた本薬最高用量 (48 mg) 投与時の血漿中薬物濃度 (314 ng/mL) は、最大曝露量の条件下 (Worst case scenario) で、日本人 RA 患者に本剤徐放性製剤 15 mg を QD 投与したときに予想される最大曝露量 (C_{max} の平均値 82.6 ng/mL)¹⁹⁾ の 3.8 倍であり、当該解析の結果から、臨床用量で本薬を

¹⁸⁾ CTD 5.3.3.1-2 : M13-845 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月]、CTD 5.3.3.1-1 : M13-401 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月]、CTD 5.3.3.4-1 : M13-540 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月]、CTD 5.3.3.4-2 : M13-541 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月]、CTD 5.3.3.4-3 : M14-624 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月]、CTD 5.3.3.4-4 : M14-625 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月]、CTD 5.3.3.4-5 : M17-221 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月]

¹⁹⁾ 最大曝露量の条件下 (Worst case scenario) で日本人 RA 患者に本剤 15 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの予想される最大曝露量 (C_{max}) は、母集団薬物動態解析 (6.3.1 参照) より推定された日本人 RA 患者における定常状態の C_{max} の平均値 (48.6 ng/mL) に、CYP3A が強く阻害されたときの影響 (6.2.4 参照、C_{max} が 70%増加する) を考慮し、算出された。

投与したときのQT 間隔延長リスクは低いと申請者は説明している。

6.3 母集団薬物動態解析及び曝露量—反応解析

6.3.1 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-2)

健康被験者又はRA患者を対象とした国内外の臨床試験12試験²⁰⁾から得られた血漿中本薬濃度データ(4,170例、29,372測定点)を用いて、母集団薬物動態解析(NONMEM version 7.4.2)が実施された。本薬の薬物動態は、即放性製剤はラグ時間を有する1次吸収及び線形消失過程を含む2-コンパートメントモデルに、徐放性製剤はラグ時間を有する0次及び1次混合吸収及び線形消失過程を含む2-コンパートメントモデルにより記述され、共変量としてCL/Fに対して対象患者集団(RA患者/健康成人被験者)を組み込んだモデルが基本モデルとされた。さらなる共変量探索の結果²¹⁾、CL/Fに対してクレアチニンクリアランス及びベースラインの体重が、中央コンパートメントの見かけの分布容積(Vc/F)に対して体重が共変量として選択され²²⁾、これらを組み込んだモデルが最終モデルとされた。日本人及び日本人以外のRA患者に本剤徐放性製剤7.5 mg、15 mg及び30 mgをQD反復投与したときの最終モデルから推定された本薬の薬物動態パラメータは表36のとおりであった。また、申請用法・用量(15 mg 1日1回)で本剤徐放性製剤を投与したときの定常状態のAUC₀₋₂₄及びC_{max}に対する各共変量の影響は図2のとおりであり、定常状態の本薬の曝露量(AUC₀₋₂₄及びC_{max})は、対照グループの患者²³⁾と比較して体重60 kg未満の患者では増加傾向、体重100 kg超の患者では減少傾向、クレアチニンクリアランス30以上60未満又は60以上90未満の患者では増加傾向が認められた。

表36 最終モデルから推定された本剤徐放性製剤を投与したときの本薬の薬物動態パラメータ

投与量	人種	C _{max} (ng/mL)	C _{avg} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)
7.5 mg	日本人	24.2 ± 3.29	9.15 ± 2.49	2.76 ± 1.74
15 mg	日本人	48.6 ± 8.54	17.7 ± 5.71	5.31 ± 4.51
	日本人以外	41.0 ± 6.96	16.4 ± 5.87	5.68 ± 5.13
30 mg	日本人	96.9 ± 13.7	36.5 ± 10.3	11.2 ± 8.07
	日本人以外	82.0 ± 14.4	32.1 ± 11.3	10.6 ± 9.28

平均値±標準偏差

²⁰⁾ 第I相試験 (M13-401試験、M13-543試験、M13-845試験及びM14-680試験)、第II相試験 (M13-537試験及びM13-550試験)、第IIb/III相試験 (M14-663試験)並びに第III相試験 (M13-542試験、M13-549試験、M15-555試験、M14-465試験及びM13-545試験)

²¹⁾ 共変量として、本薬のクリアランス (CL/F) に対し、年齢、性別、人種 (白人/黒人/ヒスパニック/アジア人)、国 (台湾/日本/中国/韓国)、ベースライン時の総体重、血清中総ビリルビン濃度、クレアチニンクリアランス、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、DAS28-CRP、高感受性CRP、併用薬 (MTX/pH調節薬/制酸薬/H2受容体アンタゴニスト/プロトンポンプ阻害薬/中程度又は強いCYP3A阻害薬/強いCYP3A誘導薬)、中央コンパートメントの分布容積 (Vc/F) に対して、性別、人種 (白人/黒人/ヒスパニック/アジア人)、国 (台湾/日本/中国/韓国) 及びベースライン時の総体重、徐放性製剤のバイオアベイラビリティ (F) に対して、投与量及び併用薬 (pH調節薬/制酸薬/H2受容体アンタゴニスト/プロトンポンプ阻害薬/中程度又は強いCYP3A阻害薬/強いCYP3A誘導薬) が検討された。

²²⁾ 共変量として選択された変数の範囲 (中央値 [範囲]) は、体重: 74.0 [36.0, 196.0]、クレアチニンクリアランス: 108.7 [30.2, 390.9]

²³⁾ 共変量の影響を評価するための対照グループは次のとおり。体重: 60 kg以上100 kg未満の患者、クレアチニンクリアランス: クレアチニンクリアランス90以上の患者。

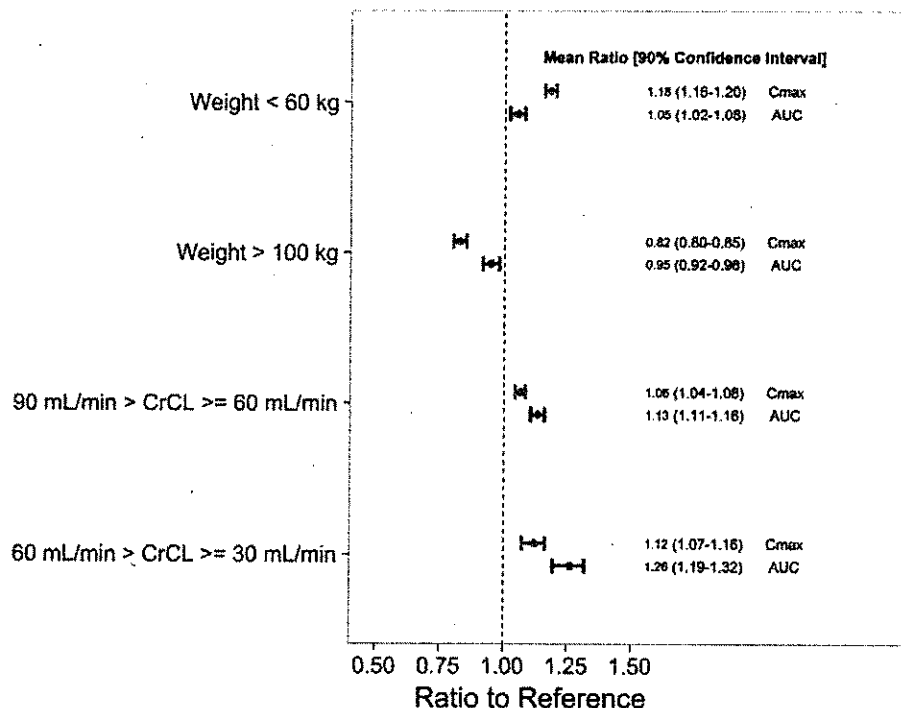


図2 定常状態の本薬の曝露量に対する共変量の影響 (対照グループに対する比)

6.3.2 曝露量—反応解析 (CTD 5.3.5.3-6)

中等症から重症のRA患者を対象とした国内外の臨床試験²⁴⁾から得られた有効性及び安全性に係るデータ及び母集団薬物動態解析の最終モデル (6.3.1 参照) に基づき推定された血漿中本薬濃度を用いて、曝露量—反応解析が検討された。

有効性に係る曝露量—反応解析について、プラセボ、本剤 15 mg 及び本剤 30 mg を QD 投与したときのモデルにより推定された有効性指標の結果は表 37 のとおりであり、本剤 15 mg QD 投与により有効性が頭打ちしていることが示唆された。

表 37 プラセボ又は本剤 (15 mg 及び 30 mg) を 1 日 1 回投与したときのモデルより推定された有効性

患者集団	有効性指標	プラセボ	本剤 15 mg QD	本剤 30 mg QD
MTX-IR 患者 (MTX 併用)	ACR20	40 [34, 47]	66 [60, 71]	68 [62, 74]
	ACR50	17 [12, 22]	41 [35, 48]	45 [39, 52]
	ACR70	6 [3, 11]	23 [18, 29]	26 [21, 33]
bDMARD-IR 患者 (MTX 併用)	ACR20	36 [30, 43]	58 [52, 65]	61 [54, 67]
	ACR50	14 [8, 19]	34 [27, 42]	38 [32, 45]
	ACR70	5 [2, 9]	18 [13, 24]	21 [16, 26]
MTX-IR 患者 (本剤単独治療)	ACR20	36 [29, 44]	65 [58, 72]	68 [61, 75]
	ACR50	12 [8, 16]	42 [36, 49]	45 [38, 52]
	ACR70	3 [1, 7]	24 [18, 30]	27 [20, 33]

中央値 [5 パーセンタイル, 95 パーセンタイル]

安全性に係る曝露量—反応解析について、本薬の曝露量の増加に伴い、投与 12/14 週時のグレード 3 以上のリンパ球減少症の発現率の増加、投与 12/14 週時及び 24/26 週時のヘモグロビンのベースラインからの減少 (1 g/dL 超及び 2 g/dL 超) の発現率の増加及び投与 24/26 週時までの重篤な感染症の発現率の増加と関連が認められた。

²⁴⁾ 第 II 相試験 (M13-537 試験及び M13-550 試験) 並びに第 III 相試験 (M13-542 試験、M13-549 試験、M15-555 試験、M14-465 試験及び M13-545 試験)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

申請者は、本剤の薬物動態の民族差について、以下のように説明している。

日本人及び外国人健康被験者対象の第Ⅰ相試験（6.2.1.1～6.2.1.3 参照）において、本剤即放性製剤を投与したときの欧米人に対する日本人の用量補正後の本薬の C_{max} 及び AUC の最小二乗幾何平均の比 [90%信頼区間] は、1.08 [0.94, 1.26] 及び 1.18 [1.06, 1.31] であり、日本人と欧米人で本剤の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

また、国内外の臨床試験データに基づく母集団薬物動態解析において、人種及び民族は本剤の薬物動態パラメータの有意な共変量ではなく、また最終モデルで推定した日本人と日本人以外の RA 患者に本剤徐放性製剤 15 mg 及び 30 mg を QD 反復投与したときの定常状態の薬物動態パラメータは表 36 のとおりであり、日本人で曝露量が高い傾向が認められたものの、顕著な差ではなかった。なお、第Ⅲ相試験における安全性プロファイルも日本人及び日本人以外の RA 患者で大きな差は認められていない（7.R.3 参照）。

以上より、本剤の薬物動態について、日本人と日本人以外の被験者間で臨床的に意義のある差は認められていない。

機構は、以上の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な有効性及び安全性に関する評価資料として、表 38 に示す 6 試験の成績が提出された。

表 38 主な有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略 (アダリムマブ以外は全て経口投与)	主な評価項目
国内	M14-663	Ⅱb/Ⅲ	MTX を含む cDMARDs 効果不十分な RA 患者	① 49 ② 49 ③ 50 ④ 49	一定用量の cDMARDs 併用下で ① 本剤 7.5 mg QD ② 本剤 15 mg QD ③ 本剤 30 mg QD ④ プラセボ QD	有効性 安全性
国際共同	M15-555	Ⅲ	MTX 効果不十分な RA 患者	① 217 ② 215 ③ 216	① 本剤 15 mg QD (単独投与) ② 本剤 30 mg QD (単独投与) ③ プラセボ QD (MTX 継続)	有効性 安全性
国際共同	M13-545	Ⅲ	MTX 未治療の RA 患者	① 55 ② 317 ③ 315 ④ 315	① 本剤 7.5 mg QD (単独投与) ② 本剤 15 mg QD (単独投与) ③ 本剤 30 mg QD (単独投与) ④ プラセボ QD (MTX)	有効性 安全性
海外	M14-465	Ⅲ	MTX 効果不十分な RA 患者	① 651 ② 651 ③ 327	一定用量の MTX 併用下で ① 本剤 15 mg QD ② プラセボ QD ③ アダリムマブ 40 mg 隔週皮下投与	有効性 安全性
海外	M13-542	Ⅲ	生物製剤効果不十分/不耐容な RA 患者	① 165 ② 165 ③ 169	一定用量の cDMARDs 併用下で ① 本剤 15 mg QD ② 本剤 30 mg QD ③ プラセボ QD	有効性 安全性
海外	M13-549	Ⅲ	MTX を含む cDMARDs 効果不十分な RA 患者	① 221 ② 219 ③ 221	一定用量の cDMARDs 併用下で ① 本剤 15 mg QD ② 本剤 30 mg QD ③ プラセボ QD	有効性 安全性

7.1 第IIb/III相試験

7.1.1 cDMARDs 効果不十分な RA 患者を対象とした国内試験 (5.3.5.1-1 : M14-663 試験 [20 年 月 ~20 年 月データカットオフ])

MTX を含む cDMARDs で効果不十分²⁵⁾な RA 患者²⁶⁾ (目標例数 192 例 [各群 48 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が実施された。

本試験は、2 期 (投与 12 週時まで : 二重盲検期、投与 12 週時以降 : 継続投与期) から構成された (図 3)。二重盲検期の用法・用量は、一定用量の cDMARDs 併用下²⁷⁾で、本剤 7.5 mg、15 mg、30 mg 又はプラセボを QD 12 週間経口投与することとされた。二重盲検期を完了した被験者は盲検性が維持されたまま継続投与期 (12 週 ~ 本邦での製造販売承認取得時まで) に移行し、本剤投与群は 12 週以降も同一用法・用量で、プラセボ群は事前に規定された割付けに従い本剤 7.5 mg、15 mg 又は 30 mg を QD 投与のいずれかに切り替えることとされた。

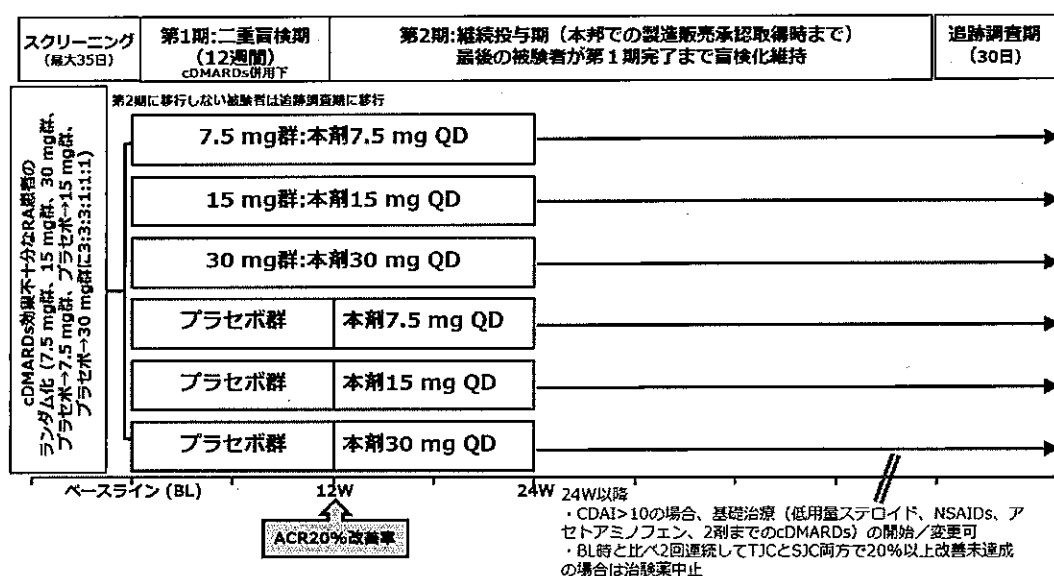


図3 試験デザイン (国内第IIb/III相試験 [M14-663 試験])

無作為化された197例 (7.5 mg群49例、15 mg群49例、30 mg群50例、プラセボ群49例) 全例に治験薬が投与され、FAS (Full Analysis Set) 及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。投与12週時までの治験薬投与中止例は、15 mg群4.1% (2/49例)、30 mg群12.0% (6/50例)、プラセボ群4.1% (2/49例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (15 mg群2.0% [1/49例]、30 mg群10.0% [5/50例]、プラセボ群なし) 等であった。継続投与期 (投与12週 ~ 84週) における治験薬投与中止例 (プラセボからの移行例を含む) は、7.5 mg群15.4% (10/65例)、15 mg群12.9% (8/62例)、30 mg群28.3% (17/60例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (7.5 mg群9.2% [6/65例]、15 mg群11.3% [7/62例]、30 mg群21.7% [13/60例])、同意の撤回 (7.5 mg群3.1% [2/65例]、15 mg群1.6% [1/62例]、30 mg群1.7% [1/60

²⁵⁾ 3 カ月以上の cDMARDs 治療歴があり、1 剤以上の cDMARDs (MTX、SASP、LEF、BUC 又は IGU) で効果不十分。

²⁶⁾ 主な選択基準: ①3 カ月以上前に ACR/EULAR 2010 年の分類基準により RA と診断された、②スクリーニング及びベースライン時に、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 関節以上かつスクリーニング時の高感度 CRP が 3 mg/L 以上である、③JAK 阻害薬治療歴及び生物製剤効果不十分歴のない、④18 歳以上の患者。

²⁷⁾ 治験薬初回投与 4 週間前から投与 24 週時まで cDMARDs を一定用量で継続投与とし、安全性上の理由以外での減量は不可とした。投与 24 週時に LDA 非達成者 (CDAI>10) は、救済治療 (基礎治療 [コルチコステロイド、NSAIDs、アセトアミノフェン又は cDMARDs] の調整/開始) を行った。

例]) 等であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率（定義は「10.その他」参照）は表 39 のとおりであり、統計学的に有意に用量反応関係が認められた。

表 39 投与 12 週時の ACR20%改善率 (FAS、NRI)

	7.5 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率	75.5 (37/49)	83.7 (41/49)	80.0 (40/50)	42.9 (21/49)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	32.7 [14.3, 51.0]	40.8 [23.5, 58.1]	37.1 [19.4, 54.9]	—
p 値 ^{a)}	<0.001			

% (例数)

a) 有意水準両側 5%、Cochran-Armitage の傾向性検定

二重盲検期における有害事象は、7.5 mg 群 59.2% (29/49 例)、15 mg 群 57.1% (28/49 例)、30 mg 群 74.0% (37/50 例)、プラセボ群 49.0% (24/49 例) に認められ、主な事象は表 40 のとおりであった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、7.5 mg 群 2.0% (1/49 例、一過性脳虚血発作)、15 mg 群 2.0% (1/49 例、蜂巣炎)、30 mg 群 10.0% (5/50 例 [脳症/手足口病、帯状疱疹、間質性肺疾患、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、腱断裂各 1 例]) に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 2.0% (1/49 例、蜂巣炎)、30 mg 群 14.0% (7/50 例 [帯状疱疹、間質性肺疾患各 2 例、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、リンパ球数減少各 1 例]) に認められた。

副作用は、7.5 mg 群 36.7% (18/49 例)、15 mg 群 32.7% (16/49 例)、30 mg 群 48.0% (24/50 例)、プラセボ群 16.3% (8/49 例) に認められた。

表 40 二重盲検期にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	7.5 mg 群 (49 例)	15 mg 群 (49 例)	30 mg 群 (50 例)	プラセボ群 (49 例)
鼻咽頭炎	5 (10.2)	6 (12.2)	9 (18.0)	5 (10.2)
口内炎	3 (6.1)	1 (2.0)	0	3 (6.1)
高血圧	3 (6.1)	0	0	0
帯状疱疹	1 (2.0)	0	3 (6.0)	1 (2.0)
肝機能検査異値上昇	1 (2.0)	3 (6.1)	1 (2.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (2.0)	3 (6.0)	0
頭痛	0	0	3 (6.0)	0
悪心	0	0	3 (6.0)	0

例数 (%)

投与 12 週～84 週時までの有害事象は、7.5 mg 群 98.0% (48/49 例)、15 mg 群 95.7% (45/47 例)、30 mg 群 97.7% (42/43 例)、プラセボ→7.5 mg 群 100% (16/16 例)、プラセボ→15 mg 群 100% (15/15 例)、プラセボ→30 mg 群 100% (16/16 例) に認められ、主な事象は表 41 のとおりであった。

表 41 いずれかの群で3例以上に認められた有害事象（投与12週以降84週まで、安全性解析対象集団）

事象名	7.5 mg群 (49例)	15 mg群 (47例)	30 mg群 (43例)	プラセボ→ 7.5 mg群 (16例)	プラセボ→ 15 mg群 (15例)	プラセボ→ 30 mg群 (16例)
鼻咽頭炎	26 (53.1)	33 (70.2)	20 (46.5)	10 (62.5)	7 (46.7)	9 (56.3)
口内炎	11 (22.4)	3 (6.4)	3 (7.0)	1 (6.3)	3 (20.0)	2 (12.5)
带状疱疹	7 (14.3)	10 (21.3)	9 (20.9)	1 (6.3)	3 (20.0)	3 (18.8)
インフルエンザ	6 (12.2)	8 (17.0)	5 (11.6)	2 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.3)
咽頭炎	5 (10.2)	5 (10.6)	3 (7.0)	0	0	3 (18.8)
悪心	5 (10.2)	2 (4.3)	3 (7.0)	3 (18.8)	1 (6.7)	1 (6.3)
高血圧	5 (10.2)	2 (4.3)	3 (7.0)	1 (6.3)	0	1 (6.3)
気管支炎	4 (8.2)	5 (10.6)	3 (7.0)	2 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.3)
脂質異常症	4 (8.2)	2 (4.3)	0	0	1 (6.7)	1 (6.3)
湿疹	3 (6.1)	5 (10.6)	4 (9.3)	0	1 (6.7)	3 (18.8)
上腹部痛	3 (6.1)	3 (6.4)	3 (7.0)	0	2 (13.3)	1 (6.3)
喘息	3 (6.1)	2 (4.3)	1 (2.3)	2 (12.5)	0	2 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ 増加	3 (6.1)	1 (2.1)	2 (4.7)	0	1 (6.7)	1 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ増加	3 (6.1)	1 (2.1)	1 (2.3)	0	0	0
浮動性めまい	3 (6.1)	1 (2.1)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (4.1)	5 (10.6)	4 (9.3)	3 (18.8)	0	2 (12.5)
結膜炎	2 (4.1)	4 (8.5)	2 (4.7)	0	0	0
胃腸炎	2 (4.1)	3 (6.4)	3 (7.0)	2 (12.5)	0	1 (6.3)
背部痛	2 (4.1)	3 (6.4)	2 (4.7)	1 (6.3)	2 (13.3)	1 (6.3)
関節リウマチ	2 (4.1)	3 (6.4)	2 (4.7)	0	0	0
頭痛	2 (4.1)	2 (4.3)	3 (7.0)	1 (6.3)	2 (13.3)	1 (6.3)
発疹	2 (4.1)	2 (4.3)	3 (7.0)	0	1 (6.7)	3 (18.8)
リンパ球減少症	2 (4.1)	2 (4.3)	3 (7.0)	0	1 (6.7)	0
挫傷	2 (4.1)	2 (4.3)	3 (7.0)	0	1 (6.7)	0
ヘルペス後神経痛	2 (4.1)	2 (4.3)	2 (4.7)	0	1 (6.7)	3 (18.8)
靭帯捻挫	2 (4.1)	1 (2.1)	4 (9.3)	1 (6.3)	0	0
骨粗鬆症	1 (2.0)	5 (10.6)	1 (2.3)	1 (6.3)	0	1 (6.3)
便秘	1 (2.0)	3 (6.4)	5 (11.6)	1 (6.3)	2 (13.3)	3 (18.8)
リンパ球数減少	1 (2.0)	3 (6.4)	2 (4.7)	2 (12.5)	0	1 (6.3)
歯肉炎	1 (2.0)	3 (6.4)	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (2.0)	3 (6.4)	0	0	0	0
齲歯	1 (2.0)	2 (4.3)	4 (9.3)	1 (6.3)	0	1 (6.3)
発熱	1 (2.0)	2 (4.3)	1 (2.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	3 (18.8)
ざ瘡	1 (2.0)	1 (2.1)	3 (7.0)	0	0	0
脂肪肝	0	3 (6.4)	1 (2.3)	2 (12.5)	1 (6.7)	0
蜂巣炎	0	3 (6.4)	0	0	1 (6.7)	0
体重増加	0	2 (4.3)	3 (7.0)	1 (6.3)	1 (6.7)	1 (6.3)
足部白癬	0	1 (2.1)	6 (14.0)	2 (12.5)	4 (26.7)	1 (6.3)
歯周病	0	1 (2.1)	3 (7.0)	1 (6.3)	0	1 (6.3)
白血球減少症	0	0	3 (7.0)	0	0	1 (6.3)

例数 (%)

死亡は、30 mg 群 2.3% (1/43 例、呼吸不全) に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、7.5 mg 群 16.3% (8/49 例〔带状疱疹3例、肺炎、脳梗塞、網膜分離症、大腿骨骨折/末梢性ニューロパチー/偽関節、筋断裂各1例〕)、15 mg 群 21.3% (10/47 例〔带状疱疹、細菌性肺炎、蜂巣炎、急性腎盂腎炎、腸管穿孔、胆管狭窄/胆管結石、喉頭蓋嚢胞、痔核/鼻炎/突発性難聴、下肢骨折/橈骨骨折/肩回旋筋腱板症候群、関節痛各1例〕)、30 mg 群 23.3% (10/43 例〔带状疱疹2例、肺炎、細菌性肺炎、リンパ球数減少/ニューモシスチス・イロペチイ肺炎、呼吸不全、間質性肺疾患、ホジキン病、仙骨骨折、関節痛各1例〕)、プラセボ→7.5 mg 群 25.0% (4/16 例〔虫垂炎/呼吸困難/筋力低下、気縦隔症/肺炎、冠動脈狭窄/末梢動脈閉塞性疾患、頸椎骨折/脊椎骨折各1例〕)、プラセボ→15 mg 群 40.0% (6/15 例〔带状疱疹、細菌感染、急性リンパ性白血病/フィラデルフィア染色体陽性、胆嚢炎/椎間板突出/脊柱管狭窄症/尿閉、虚血性大腸炎、水腎症各1例〕)、プラセボ→30 mg

群 31.3% (5/16 例〔ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 2 例、帯状疱疹、播種性帯状疱疹、肺炎各 1 例〕) に認められた。

中止に至った有害事象は、7.5 mg 群 6.1% (3/49 例〔帯状疱疹 2 例、脳梗塞 1 例〕)、15 mg 群 10.6% (5/47 例〔細菌性肺炎、B 型肝炎 DNA 増加、リンパ球数減少、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、十二指腸潰瘍/腸管穿孔各 1 例〕)、30 mg 群 25.6% (11/43 例〔帯状疱疹 2 例、肺炎、細菌性肺炎、リンパ球数減少/ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、間質性肺疾患、呼吸不全、咳嗽、ホジキン病、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、心電図 QT 延長各 1 例〕)、プラセボ→7.5 mg 群 18.8% (3/16 例〔肺炎、子宮頸部上皮異形成、冠動脈狭窄/末梢動脈閉塞性疾患各 1 例〕)、プラセボ→15 mg 群 13.3% (2/15 例〔帯状疱疹/細菌感染、急性リンパ性白血病/フィラデルフィア染色体陽性各 1 例〕)、プラセボ→30 mg 群 12.5% (2/16 例〔肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎各 1 例〕) に認められた。

副作用は、7.5 mg 群 67.3% (33/49 例)、15 mg 群 68.1% (32/47 例)、30 mg 群 81.4% (35/43 例)、プラセボ→7.5 mg 群 81.3% (13/16 例)、プラセボ→15 mg 群 80.0% (12/15 例)、プラセボ→30 mg 群 81.3% (13/16 例) に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした国際共同試験 (5.3.5.1-3 : M15-555 試験 [20 年 月 ~20 年 月データカットオフ])

MTX 効果不十分²⁸⁾な RA 患者²⁹⁾ (目標例数 600 例 [各群 200 例]) を対象に、本剤単独投与時の有効性及び安全性を検討するため、実薬 (MTX) 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、アメリカ及びポーランド等の 24 カ国で実施された。

本試験は、2 期 (投与 14 週時まで : 二重盲検期、投与 14 週時以降 : 継続投与期) から構成された (図 4)。

²⁸⁾ 3 カ月以上経口又は非経口 MTX 治療歴があり効果不十分であるが、10 mg/週以上の MTX 経口投与に対する忍容性が認められており、4 週間以上一定用量 (15~25 mg/週、又は 12.5 mg/週以上の MTX に対して不耐容の場合は 10 mg/週以上) 投与を受けている患者。なお、日本人被験者についてはガイドラインに基づき 7.5 mg~16 mg/週投与と設定した。

²⁹⁾ 主な選択基準 : ① 3 カ月以上前に ACR/EULAR2010 年の分類基準により RA と診断された、② スクリーニング及びベースライン時に、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 関節以上かつスクリーニング時の高感度 CRP が 3 mg/L 以上である、③ JAK 阻害薬又は生物製剤による治療歴のない、④ 18 歳以上の患者。

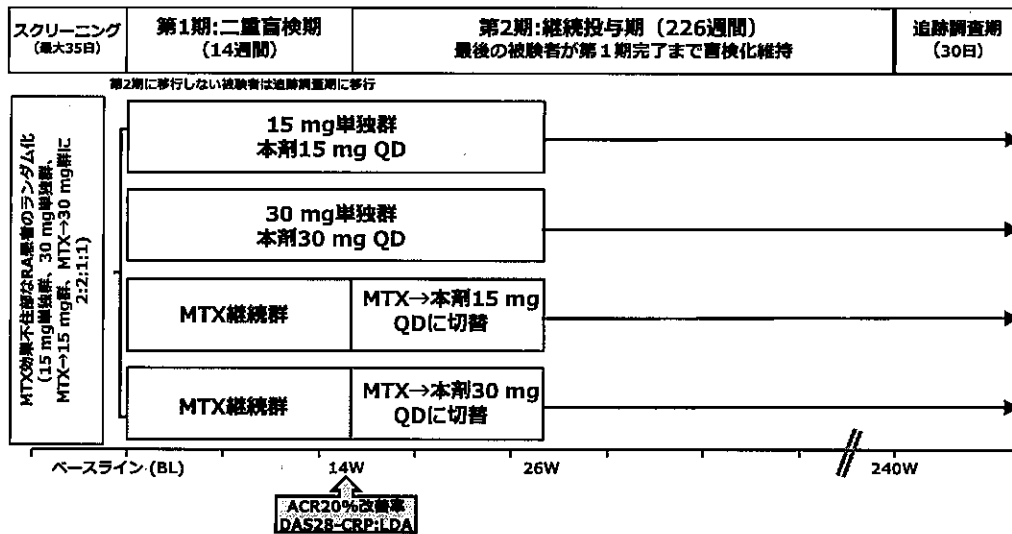


図4 試験デザイン (国際共同III相試験 [M15-555 試験])

二重盲検期の用法・用量は、盲検性を維持するため、MTX に対応するプラセボ併用下で本剤 15 mg 又は 30 mg を単独経口投与する (以下、「15 mg 単独群」及び「30 mg 単独群」)、若しくは一定用量の MTX 併用下³⁰⁾で本剤に対応するプラセボを QD 14 週間経口投与することとされた (以下、「MTX 継続群」)。二重盲検期を完了した被験者は盲検性が維持されたまま継続投与期 (14 週～240 週) に移行し、15 mg 単独群及び 30 mg 単独群は 14 週以降も同一用法・用量で、MTX 継続群は事前に規定された割付けに従い本剤 15 mg 又は 30 mg を QD 投与のいずれかに切り替えることとされた³¹⁾。

無作為化された 648 例 (15 mg 単独群 217 例、30 mg 単独群 215 例、MTX 継続群 216 例) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。投与 14 週時までの治験薬投与中止例は、15 mg 単独群 8.3% (18/217 例)、30 mg 単独群 6.0% (13/215 例)、MTX 継続群 8.8% (19/216 例) に認められ、主な中止理由は、同意の撤回 (15 mg 単独群 3.2% [7/217 例]、30 mg 単独群 2.3% [5/215 例]、MTX 継続群 3.2% [7/216 例])、有害事象 (15 mg 単独群 2.8% [6/217 例]、30 mg 単独群 2.8% [6/215 例]、MTX 継続群 2.3% [5/216 例]) 等であった。継続投与期 (投与 14 週～84 週) における治験薬投与中止例 (MTX からの切替え例を含む) は、15 mg 単独群 20.7% (62/300 例)、30 mg 単独群 18.5% (55/298 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (15 mg 単独群 5.3% [16/300 例]、30 mg 単独群 6.4% [19/298 例])、同意の撤回 (15 mg 単独群 4.7% [14/300 例]、30 mg 単独群 3.7% [11/298 例]) 等であった。

日本人部分集団では、無作為化された 65 例 (15 mg 単独群 22 例、30 mg 単独群 21 例、MTX 継続群 22 例) 全例に治験薬が投与され、投与 14 週時までの治験薬投与中止例は、15 mg 単独群 4.5% (1/22 例)、MTX 継続群 13.6% (3/22 例) に認められ、主な中止理由は、同意の撤回 (15 mg 単独群なし、MTX 継続群 9.1% [2/22 例])、有効性欠如 (15 mg 単独群 4.5% [1/22 例]、MTX 継続群 4.5% [1/22 例]) 等であった。継続投与期 (投与 14 週～84 週) における治験薬投与中止例 (MTX からの切替え例を含む) は、15 mg 単独群 9.4% (3/32 例)、30 mg 単独群 13.8% (4/29 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (15 mg 単独群 6.3% [2/32 例]、30 mg 単独群 6.9% [2/29 例])、その他 (15 mg 単独群 3.1% [1/32

³⁰⁾ 組入れ前の用量に基づき、7.5～25 mg/週 (10 mg/週以上 15 mg/週未満の場合は 10 mg/週) を盲検下で投与。日本人被験者の投与量は組入れ前の用量別に、8 mg/週→7.5 mg/週、10～12 mg/週→10 mg/週、14～16 mg/週→15 mg/週と変更し盲検下で投与継続とした。

³¹⁾ 投与 26 週時に LDA 非達成者 (CDAI>10) は、26 週時評価終了後に救済治療 (基礎治療 (cDMARDs) の調整/開始) を行った。

例]、30 mg 単独群 3.4% [1/29 例]) 等であった。

有効性について、主要評価項目として投与 14 週時の ACR20%改善率及び DAS28-CRP に基づく低疾患活動性 (LDA) 達成割合が設定され³²⁾、表 42 のとおりであり、いずれの指標においても、本剤 15 mg 及び 30 mg 単独群と MTX 継続群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、優越性が示された。

表 42 投与 14 週時の ACR20%改善率及び DAS28-CRP に基づく LDA 達成割合 (FAS、NRI)

	15 mg 単独群	30 mg 単独群	MTX 継続群
ACR20%改善率	67.7 (147/217)	71.2 (153/215)	41.2 (89/216)
MTX 継続群との差 [95%信頼区間]	26.5 [17.5, 35.6]	30.0 [21.0, 38.9]	—
p 値 ^{a),b)}	<0.001	<0.001	—
LDA ^{c)} 達成割合	44.7 (97/217)	53.0 (114/215)	19.4 (42/216)
MTX 継続群との差 [95%信頼区間]	25.3 [16.8, 33.7]	33.6 [25.1, 42.1]	—
p 値 ^{a),b)}	<0.001	<0.001	—

% (例数)

a) 治験実施地域を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 主要評価項目ごとに試験全体の有意水準は両側 5%とされ、仮説検定の多重性の調整法として Graphical Approach が用いられた。最初に主要評価項目における各本剤群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準両側 2.5%で実施され、統計学的有意差が認められた場合には、投与群毎に副次評価項目の仮説検定が有意水準両側 2.5%の下で閉検定手順が実施された。各投与群において事前に規定した副次評価項目の全てで統計学的有意差が認められた場合には、有意水準両側 2.5%をもう一方の投与群の解析に受け渡す計画とされた。

c) DAS28-CRP ≤ 3.2

日本人部分集団における有効性は、表 43 のとおりであった。

表 43 投与 14 週時の ACR20%改善率及び DAS28-CRP に基づく LDA 達成割合 (日本人部分集団、NRI)

	15 mg 単独群	30 mg 単独群	MTX 継続群
ACR20%改善率	86.4 (19/22)	61.9 (13/21)	31.8 (7/22)
MTX 継続群との差 [95%信頼区間]	54.5 [30.4, 78.7]	30.1 [1.6, 58.6]	—
LDA ^{c)} 達成割合	72.7 (16/22)	76.2 (16/21)	9.1 (2/22)
MTX 継続群との差 [95%信頼区間]	63.6 [41.5, 85.8]	67.1 [45.3, 88.9]	—

% (例数)

a) DAS28-CRP ≤ 3.2

二重盲検期における有害事象は、15 mg 単独群 47.5% (103/217 例)、30 mg 単独群 48.8% (105/215 例)、MTX 継続群 47.2% (102/216 例) に認められ、主な事象は表 44 のとおりであった。

表 44 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (投与 14 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 単独群 (217 例)	30 mg 単独群 (215 例)	MTX 継続群 (216 例)
尿路感染	9 (4.1)	10 (4.7)	5 (2.3)
上気道感染	9 (4.1)	6 (2.8)	13 (6.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.3)	8 (3.7)	0
気管支炎	4 (1.8)	4 (1.9)	7 (3.2)
帯状疱疹	3 (1.4)	6 (2.8)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.4)	5 (2.3)	3 (1.4)
鼻咽頭炎	3 (1.4)	4 (1.9)	7 (3.2)
関節リウマチ	2 (0.9)	6 (2.8)	10 (4.6)
白血球減少症	1 (0.5)	5 (2.3)	1 (0.5)

例数 (%)

死亡は、15 mg 単独群 0.5% (1/217 例、出血性卒中) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

³²⁾ 米国に対する申請では投与 14 週時の ACR20%改善率、欧州に対する申請では投与 14 週時の LDA 達成割合が主要評価項目とされた。

重篤な有害事象は、15 mg 単独群 5.1% (11/217 例 [胸痛/洞性頻脈、心房細動、出血性卒中、肺塞栓症、高血圧、慢性閉塞性肺疾患、関節リウマチ、発熱、四肢膿瘍、乳癌、非ホジキンリンパ腫各 1 例])、30 mg 単独群 2.8% (6/215 例 [胆石症 2 例、関節脱臼/上腕骨骨折、関節リウマチ、虚血性脳卒中、心筋梗塞各 1 例])、MTX 継続群 2.8% (6/216 例 [急性胆嚢炎 2 例、筋骨格系胸痛、心房細動、腎結石症、尿路性敗血症各 1 例]) に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 単独群 3.7% (8/217 例 [出血性卒中、肺塞栓症、高血圧、発熱、乳癌、非ホジキンリンパ腫、インフルエンザ様疾患、悪寒/動悸各 1 例])、30 mg 単独群 2.8% (6/215 例 [虚血性脳卒中、帯状疱疹、陰部単純ヘルペス、上気道感染、関節リウマチ/末梢腫脹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 1 例])、MTX 継続群 2.8% (6/216 例 [心房細動、関節リウマチ、関節リウマチ/不安、尿路感染、気管支炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 1 例]) に認められた。

副作用は、15 mg 単独群 22.6% (49/217 例)、30 mg 単独群 26.0% (56/215 例)、MTX 継続群 19.9% (43/216 例) に認められた。

投与 14 週～84 週時までの有害事象は、15 mg 単独群 72.4% (144/199 例)、30 mg 単独群 76.7% (155/202 例)、MTX→15 mg 群 81.2% (82/101 例)、MTX→30 mg 群 86.5% (83/96 例) に認められ、主な事象は表 45 のとおりであった。

表 45 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (投与 14～84 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 単独群 (199 例)	30 mg 単独群 (202 例)	MTX→15 mg 群 (101 例)	MTX→30 mg 群 (96 例)
鼻咽頭炎	20 (10.1)	17 (8.4)	11 (10.9)	9 (9.4)
関節リウマチ	17 (8.5)	12 (5.9)	10 (9.9)	6 (6.3)
尿路感染	15 (7.5)	16 (7.9)	5 (5.0)	13 (13.5)
気管支炎	15 (7.5)	9 (4.5)	19 (18.8)	11 (11.5)
上気道感染	14 (7.0)	19 (9.4)	5 (5.0)	12 (12.5)
高血圧	10 (5.0)	8 (4.0)	3 (3.0)	7 (7.3)
潜伏結核	10 (5.0)	6 (3.0)	1 (1.0)	2 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (4.5)	28 (13.9)	7 (6.9)	12 (12.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (3.0)	10 (5.0)	4 (4.0)	5 (5.2)
インフルエンザ	6 (3.0)	10 (5.0)	2 (2.0)	2 (2.1)
貧血	5 (2.5)	12 (5.9)	5 (5.0)	3 (3.1)
胃腸炎	5 (2.5)	2 (1.0)	1 (1.0)	6 (6.3)
帯状疱疹	4 (2.0)	14 (6.9)	8 (7.9)	5 (5.2)
体重増加	3 (1.5)	10 (5.0)	5 (5.0)	3 (3.1)
インフルエンザ様疾患	2 (1.0)	4 (2.0)	3 (3.0)	5 (5.2)
好中球減少症	1 (0.5)	6 (3.0)	2 (2.0)	7 (7.3)

例数 (%)

死亡は、30 mg 単独群 1.5% (3/202 例 [心肺停止、心筋梗塞、脊椎圧迫骨折各 1 例])、MTX→15 mg 群 2.0% (2/101 例 [心突然死、うっ血性心筋症各 1 例])、このうち心肺停止 (30 mg 単独群) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 単独群 11.6% (23/199 例 [肺炎 4 例、冠動脈疾患/低ナトリウム血症/胸膜炎/肺炎、細菌性関節炎/肩回旋筋腱板症候群、バルトリン腺膿瘍、敗血症、穿孔性虫垂炎、食道炎、便秘、一過性全健忘、肺塞栓症、うっ血性心不全、心房細動、心房細動/心房粗動、鉄欠乏性貧血、肋軟骨炎、坐骨神経痛、変形性関節症、医療機器のゆるみ、交通事故/外傷性気胸/肋骨骨折/下肢骨折/脛骨骨折、大腿骨骨折/治癒不良各 1 例])、30 mg 単独群 13.9% (28/202 例 [心筋梗塞 2 例、帯状疱疹、インフルエンザ、肺炎、肺炎/非心臓性胸痛、尿路感染、骨髄炎、胃腸炎、蜂巣炎/ICU 関連筋力

低下/敗血症症候群、多臓器機能不全症候群/気胸/敗血症/心肺停止、結腸腺癌/急性腎障害/リンパ節炎、急性腎障害/敗血症/尿路感染/皮膚有棘細胞癌、悪性黒色腫、乳癌、耳痛、好中球減少症、末梢動脈瘤/末梢動脈血栓症、深部静脈血栓症、表在性血栓性静脈炎、麻痺性イレウス/腸管穿孔/脊椎圧迫骨折、肩回旋筋腱板症候群、変形性関節症、脊椎すべり症、交通事故/腓骨骨折/上腕骨骨折/脛骨骨折、人工関節周囲骨折、上腕骨骨折、黄斑円孔/網膜剥離各1例)、MTX→15 mg 群 18.8% (19/101例〔自然流産2例、気管支炎/肺炎、気管支炎/非心臓性胸痛、腸閉塞/肺炎/腎機能障害、蜂巣炎/呼吸困難/感染性皮膚潰瘍/筋骨格系胸痛、口腔ヘルペス、低血圧/尿路感染、浸潤性乳管癌、直腸腺癌、心突然死、慢性腎盂腎炎、大腸炎/腸憩室、頭蓋内動脈瘤、混合性難聴、関節リウマチ、関節痛/医療機器の問題、脊柱管狭窄症、胸部損傷/足骨折/胸水症/脊椎圧迫骨折各1例)、MTX→30 mg 群 15.6% (15/96例〔帯状疱疹/肺炎、蜂巣炎/ストレス骨折、蜂巣炎、気管支炎、腎盂腎炎、浸潤性乳管癌、脳血管発作、狭心症、喘息、慢性閉塞性肺疾患、腰部脊柱管狭窄症、椎間板突出、医療機器位置異常、上腕骨骨折、精神状態変化/筋骨格系胸痛/関節リウマチ/各種物質毒性各1例))に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 単独群 4.0% (8/199例〔関節リウマチ、帯状疱疹/眼帯状疱疹、胸膜炎/肺炎、胃排出不全、うっ血性心不全/慢性閉塞性肺疾患/高血圧/悪心/洞性頻脈、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、浸潤性乳管癌、敗血症各1例)、30 mg 単独群 8.9% (18/202例〔急性腎障害/リンパ節炎、急性腎障害/蜂巣炎/脳症/敗血症症候群、急性腎障害/脳症/敗血症/尿路感染、多臓器機能不全症候群/気胸/敗血症、気管支炎、呼吸困難/腸管穿孔/発熱、B型肝炎、帯状疱疹、悪性黒色腫、乳癌、肛門性器疣贅、アレルギー性皮膚炎、末梢動脈瘤/末梢動脈血栓症、心筋梗塞、脂肪肝、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、トランスアミナーゼ上昇、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各1例)、MTX→15 mg 群 7.9% (8/101例〔肺炎2例、自然流産、浸潤性乳管癌、深部静脈血栓症/胃潰瘍/直腸腺癌、トランスアミナーゼ上昇、頭蓋内動脈瘤、関節リウマチ各1例)、MTX→30 mg 群 3.1% (3/96例〔心房細動/虚血、逆流性胃炎、浸潤性乳管癌各1例))に認められた。

副作用は、15 mg 単独群 38.2% (76/199例)、30 mg 単独群 46.5% (94/202例)、MTX→15 mg 群 42.6% (43/101例)、MTX→30 mg 群 47.9% (46/96例)に認められた。

日本人部分集団における投与14週時までの有害事象は、15 mg 単独群 50.0% (11/22例)、30 mg 単独群 71.4% (15/21例)、MTX 継続群 31.8% (7/22例)に認められ、主な事象は表46のとおりであった。

表46 いずれかの群で2例以上認められた有害事象 (投与14週時まで、日本人部分集団、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 単独群 (22例)	30 mg 単独群 (21例)	MTX 継続群 (22例)
便秘	2 (9.1)	1 (4.8)	0
浮動性めまい	2 (9.1)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.5)	2 (9.5)	0
脂質異常症	1 (4.5)	2 (9.5)	0
鼻咽頭炎	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (9.1)
関節リウマチ	1 (4.5)	0	2 (9.1)
口内炎	0	3 (14.3)	1 (4.5)
白血球減少症	0	2 (9.5)	0

例数 (%)

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、15 mg 単独群 31.8% (7/22 例)、30 mg 単独群 42.9% (9/21 例)、MTX 継続群 13.6% (3/22 例) に認められた。

日本人部分集団における投与 14 週～84 週時までの有害事象は、15 mg 単独群 90.5% (19/21 例)、30 mg 単独群 95.2% (20/21 例)、MTX→15 mg 群 100% (11/11 例)、MTX→30 mg 群 100% (8/8 例) に認められ、主な事象は表 47 のとおりであった。

表 47 いずれかの群で 3 例以上に認められた有害事象 (投与 14～84 週時まで、日本人部分集団、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 単独群 (21 例)	30 mg 単独群 (21 例)	MTX→15 mg 群 (11 例)	MTX→30 mg 群 (8 例)
鼻咽頭炎	6 (28.6)	8 (38.1)	4 (36.4)	2 (25.0)
インフルエンザ	4 (19.0)	4 (19.0)	2 (18.2)	1 (12.5)
膀胱炎	3 (14.3)	2 (9.5)	0	1 (12.5)
胃腸炎	3 (14.3)	0	0	1 (12.5)
気管支炎	2 (9.5)	0	3 (27.3)	0
咽頭炎	2 (9.5)	0	0	3 (37.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (4.8)	5 (23.8)	0	1 (12.5)
貧血	0	6 (28.6)	0	1 (12.5)
带状疱疹	0	5 (23.8)	2 (18.2)	1 (12.5)
胃食道逆流性疾患	0	3 (14.3)	0	2 (25.0)
毛包炎	0	3 (14.3)	0	0
胃ポリープ	0	3 (14.3)	0	0

例数 (%)

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 単独群 4.8% (1/21 例、一過性全健忘)、30 mg 単独群 23.8% (5/21 例〔結腸腺癌/急性腎障害/リンパ節炎、黄斑円孔/網膜剥離、脊椎すべり症、人工関節周囲骨折、上腕骨骨折各 1 例〕)、MTX→15 mg 群 18.2% (2/11 例〔気管支炎/肺炎、直腸腺癌各 1 例〕)、MTX→30 mg 群 25.0% (2/8 例〔带状疱疹/肺炎、蜂巣炎/ストレス骨折各 1 例〕) に認められた。

中止に至った有害事象は、30 mg 単独群 14.3% (3/21 例〔B 型肝炎、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、急性腎障害/リンパ節炎各 1 例〕)、MTX→15 mg 群 18.2% (2/11 例〔肺炎、深部静脈血栓症/胃潰瘍/直腸腺癌各 1 例〕) に認められた。

副作用は、15 mg 単独群 61.9% (13/21 例)、30 mg 単独群 76.2% (16/21 例)、MTX→15 mg 群 63.6% (7/11 例)、MTX→30 mg 群 87.5% (7/8 例) に認められた。

7.2.2 MTX 未治療の RA 患者を対象とした国際共同試験 (5.3.5.1-4 : M13-545 試験 [20 年 月～20 年 月データカットオフ])

MTX 治療歴のない³³⁾ RA 患者³⁴⁾ (目標例数 975 例 [7.5 mg 単独群 : 75 例 (日本人被験者のみ)、15 mg 単独群、30 mg 単独群及び MTX 群各 300 例]) を対象に、本剤単独投与時の有効性及び安全性を検討するため、実薬 (MTX) 対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、アメリカ及びメキシコ等の 43 개국で実施された。

³³⁾ MTX の週 1 回投与が 3 回以下で、治験薬初投与前に 4 週間のウォッシュアウト期間を完了している場合は組入れ可とした。また、MTX 以外の cDMARDs 治療歴がある場合は、規定のウォッシュアウト期間を完了している、又はウォッシュアウト期間が当該薬剤の消失半減期平均値の 5 倍以上の場合に組入れ可とした。

³⁴⁾ 主な選択・除外基準 : ①6 週間以上 RA に合致する症状が持続し、ACR/EULAR2010 年の分類基準を満たす、②スクリーニング及びベースライン時に、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 関節以上かつスクリーニング時の高感度 CRP が 5 mg/L 以上である、③スクリーニング時の X 線画像上骨びらん 1 カ所以上、骨びらんを有さない場合はリウマチ因子及び抗 CCP 抗体いずれも陽性である、④ JAK 阻害薬又は生物製剤による治療歴のない、⑤ 18 歳以上の患者。

本試験は、2期（投与48週時まで：二重盲検期、投与48週時以降：継続投与期）から構成された（図5）。

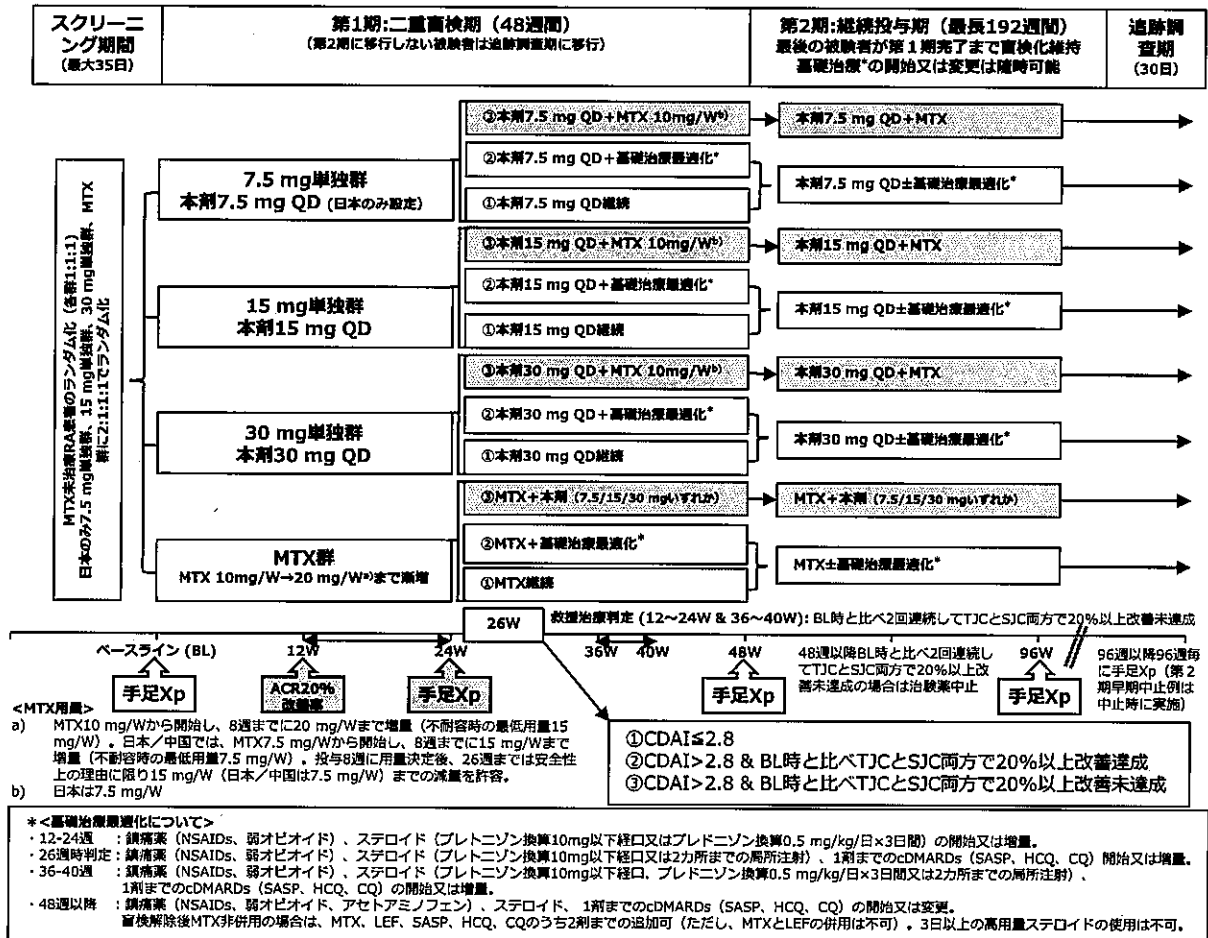


図5 試験デザイン (国際共同第Ⅲ相試験 [M13-545 試験])

二重盲検期の用法・用量は、盲検性を維持するため MTX に対応するプラセボ併用下で本剤 7.5 mg、15 mg 又は 30 mg を単独経口投与する (以下、「7.5 mg 単独群」、「15 mg 単独群」及び「30 mg 単独群」)、若しくは一定用量の MTX 併用下³⁵⁾で本剤に対応するプラセボを QD 48 週間経口投与する (以下、「MTX 群」) こととされた³⁶⁾。48 週間の二重盲検期を完了した被験者は継続投与期 (最长 4 年間) に移行し、二重盲検期終了時の割付けに従って、最後の被験者が二重盲検期の最終来院を完了するまでは盲検下で、その後は非盲検下で治験薬の投与を継続した。

無作為化された 947 例 (日本のみ設定された 7.5 mg 単独群除く) のうち、治験薬が投与された 945 例 (15 mg 単独群 317 例、30 mg 単独群 314 例、MTX 群 314 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。

³⁵⁾ MTX 10 mg/週から開始し、忍容性を確認しながら 8 週までに 20 mg/週まで増量する (不耐容時の最低用量 15 mg/週)。日本及び中国では、MTX 7.5 mg/週から開始し、忍容性を確認しながら 8 週までに 15 mg/週まで増量する (不耐容時の最低用量 7.5 mg/週)。投与 8 週に用量決定後、26 週までは安全性上の理由に限り 15 mg/週 (日本及び中国は 7.5 mg/週) までの減量を許容した。

³⁶⁾ 投与 26 週時に CDAI > 2.8 の被験者は救急治療として、ベースラインと比較して腫脹及び圧痛関節数の 20% 以上改善を達成した被験者は基礎治療の調整 (NSAIDs 等の鎮痛薬の調整、ステロイドの 10 mg/日までの増量、MTX を除く 1 剤までの cDMARDs の追加等)、未達成の場合は本剤単独群では MTX 10 mg/週 (日本は 7.5 mg/週) を追加すること、MTX 投与群では本剤 15 mg 又は 30 mg に 1:1 (日本人では 7.5 mg、15 mg 又は 30 mg に 1:1:1) に再割付けされ、本剤を追加することと設定された。

投与 24 週時までの治験薬投与中止例は、15 mg 単独群 8.5% (27/317 例)、30 mg 単独群 9.8% (31/315 例)、MTX 群 14.6% (46/315 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (15 mg 単独群 4.1% [13/317 例]、30 mg 単独群 3.8% [12/315 例]、MTX 群 4.1% [13/315 例])、同意の撤回 (15 mg 単独群 2.5% [8/317 例]、30 mg 単独群 3.5% [11/315 例]、MTX 群 4.8% [15/315 例]) 等であった。投与 24 週以降 48 週時までの治験薬投与中止例は、15 mg 単独群 5.1% (16/317 例)、30 mg 単独群 7.0% (22/315 例)、MTX 群 6.7% (21/315 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (15 mg 単独群 2.2% [7/317 例]、30 mg 単独群 3.2% [10/315 例]、MTX 群 2.2% [7/315 例])、同意の撤回 (15 mg 単独群 1.6% [5/317 例]、30 mg 単独群 1.6% [5/315 例]、MTX 群 2.5% [8/315 例]) 等であった。維持投与期に移行した被験者のうち、投与 48 週～72 週時までの治験薬投与中止例は、全 15 mg 群 5.9% (17/289 例)、全 30 mg 群 6.1% (17/277 例)、MTX 群 8.6% (18/209 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (全 15 mg 群 1.4% [4/289 例]、全 30 mg 群 3.2% [9/277 例]、MTX 群 1.4% [3/209 例])、同意の撤回 (全 15 mg 群 1.7% [5/289 例]、全 30 mg 群 0.7% [2/277 例]、MTX 群 2.4% [5/209 例]) 等であった。

日本人部分集団では、無作為化された 138 例 (7.5 mg 単独群 55 例、15 mg 単独群 27 例、30 mg 単独群 28 例、MTX 群 28 例) 全例に治験薬が投与された。投与 24 週時までの治験薬投与中止例は、7.5 mg 単独群 7.3% (4/55 例)、15 mg 単独群 3.7% (1/27 例)、30 mg 単独群 10.7% (3/28 例)、MTX 群 7.1% (2/28 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (7.5 mg 単独群 5.5% [3/55 例]、15 mg 単独群 3.7% [1/27 例]、30 mg 単独群なし、MTX 群 3.6% [1/28 例])、同意の撤回 (7.5 mg 単独群なし、15 mg 単独群なし、30 mg 単独群 10.7% [3/28 例]、MTX 群なし) 等であった。

投与 24 週以降 48 週時までの治験薬投与中止例は、7.5 mg 単独群 3.6% (2/55 例)、MTX 群 10.7% (3/28 例) に認められ、中止理由は、有害事象 (7.5 mg 単独群 3.6% [2/55 例]、MTX 群 3.6% [1/28 例])、同意の撤回 (7.5 mg 単独群なし、MTX 群 7.1% [2/28 例]) であった。維持投与期に移行した被験者のうち、投与 48 週～72 週時の治験薬投与中止例は、全 7.5 mg 群 2.0% (1/49 例)、全 30 mg 群 12.0% (3/25 例)、MTX 群 15.8% (3/19 例) に認められ、中止理由は、有害事象 (全 7.5 mg 群 2.0% [1/49 例]、全 30 mg 群 12.0% [3/25 例]、MTX 群 10.5% [2/19 例])、その他 (全 7.5 mg 群なし、全 15 mg 群なし、MTX 群 5.3% [1/19 例]) であった。

有効性について、主要評価項目として設定された投与 12 週時の ACR20%改善率及び投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は表 48 及び表 49 のとおりであり、いずれの指標においても、本剤 15 mg 群及び 30 mg 単独群と MTX 群との対比較で統計学的に有意な差が認められ、優越性が示された。また、投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率分布は図 6 のとおりであった。

表 48 投与 12 週時の ACR20%改善率 (FAS、NRI)

	15mg 単独群	30mg 単独群	MTX 群
ACR20%改善率	75.7 (240/317)	77.1 (242/314)	54.1 (170/314)
MTX 群との差 [95%信頼区間]	21.6 [14.3, 28.8]	22.9 [15.7, 30.1]	—
p 値 ^{a),b)}	<0.001	<0.001	—

% (例数)

a) 治験実施地域を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 試験全体の有意水準は両側 5%とされ、仮説検定の多重性の調整法として Graphical Approach が用いられた。最初に主要評価項目における各本剤群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準両側 2.5%で実施され、両主要評価項目において統計学的有意差が認められた場合には、投与群毎に副次評価項目の仮説検定が有意水準両側 2.5%の下で閉検定手順が実施された。各投与群において事前に規定した副次評価項目の全てで統計学的有意差が認められた場合には、有意水準両側 2.5%をもう一方の投与群の解析に受け渡す計画とされた。

表 49 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量 (FAS、線形外挿法)

	15 mg 単独群	30mg 単独群	MTX 群
mTSS の変化量 (全体集団)	0.13 ± 1.41 (279)	0.07 ± 1.18 (270)	0.66 ± 2.79 (264)
MTX 群との差 [95%信頼区間]	-0.53 [-0.85, -0.20]	-0.59 [-0.91, -0.27]	—
p 値 ^{a),b)}	0.001	<0.001	—

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) 治験実施地域を説明変数、ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデル

b) 表 48 の脚注を参照

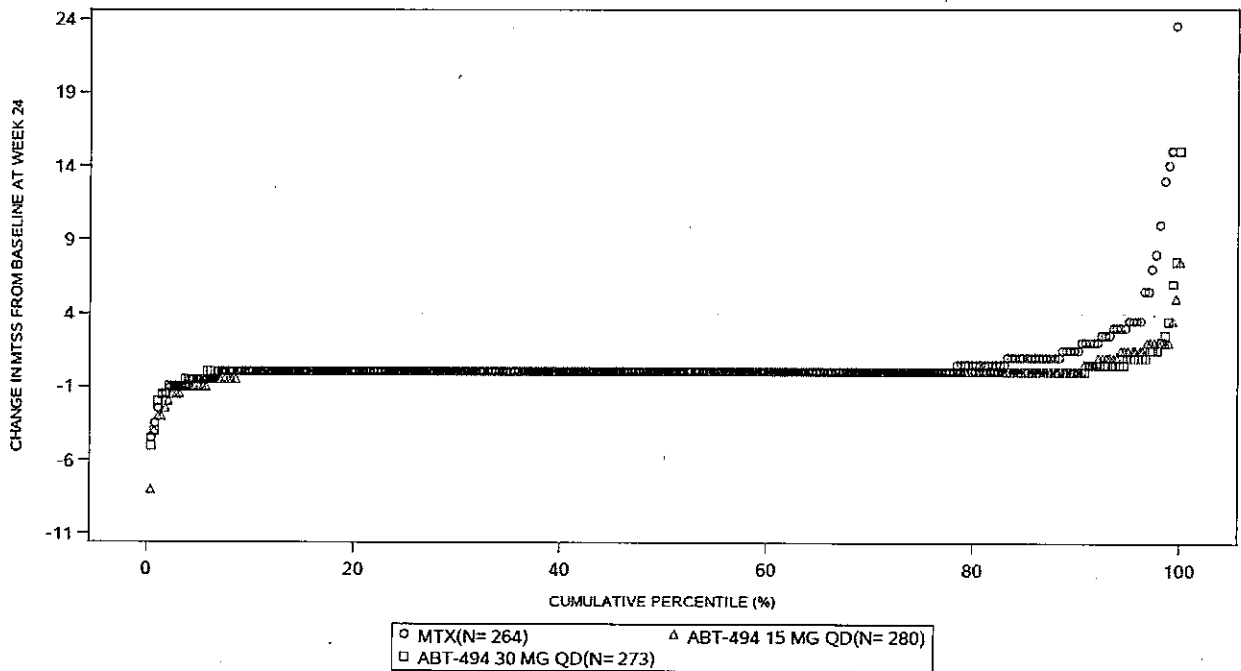


図 6 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率分布 (FAS、線形外挿法)

また日本人部分集団における有効性は、表 50 及び表 51 のとおりであった。

表 50 投与 12 週時の ACR20%改善率 (日本人部分集団、NRI)

	7.5mg 単独群	15mg 単独群	30mg 単独群	MTX 群
ACR20%改善率	85.5 (47/55)	85.2 (23/27)	78.6 (22/28)	57.1 (16/28)
MTX 群との差 [95%信頼区間]	28.3 [7.7, 48.9]	28.0 [5.3, 50.7]	21.4 [-2.4, 45.2]	—

% (例数)

表 51 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量 (日本人部分集団、線形外挿法)

	7.5 mg 単独群	15 mg 単独群	30 mg 単独群	MTX 群
mTSS の変化量	0.98 ± 4.14 (51)	0.19 ± 1.34 (26)	0.23 ± 0.49 (24)	2.60 ± 5.73 (26)
MTX 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	-1.69 [-3.47, 0.09]	-2.40 [-4.45, -0.35]	-2.45 [-4.54, -0.35]	—

平均値 ± 標準偏差 (評価例数)

a) ベースライン値を共変量とする ANOVA モデル

投与 24 週時までの有害事象は、15 mg 単独群 64.0% (203/317 例)、30 mg 単独群 71.3% (224/314 例)、MTX 群 65.3% (205/314 例) に認められ、主な事象は表 52 のとおりであった。

表 52 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (投与 24 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 単独群 (317 例)	30 mg 単独群 (314 例)	MTX 継続群 (314 例)
上気道感染	20 (6.3)	22 (7.0)	13 (4.1)
鼻咽頭炎	18 (5.7)	17 (5.4)	13 (4.1)
尿路感染	17 (5.4)	18 (5.7)	20 (6.4)
悪心	17 (5.4)	13 (4.1)	15 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	15 (4.7)	8 (2.5)	11 (3.5)
高血圧	12 (3.8)	13 (4.1)	8 (2.5)
高トリグリセリド血症	11 (3.5)	8 (2.5)	6 (1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (3.5)	6 (1.9)	7 (2.2)
咳嗽	10 (3.2)	10 (3.2)	4 (1.3)
下痢	10 (3.2)	6 (1.9)	9 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (2.8)	35 (11.1)	3 (1.0)
消化不良	8 (2.5)	4 (1.3)	12 (3.8)
頭痛	7 (2.2)	15 (4.8)	6 (1.9)
関節リウマチ	6 (1.9)	1 (0.3)	14 (4.5)
ざ瘡	5 (1.6)	10 (3.2)	1 (0.3)
便秘	0	13 (4.1)	2 (0.6)

例数 (%)

死亡は、15 mg 単独群 0.6% (2/317 例 [遠隔転移を伴う悪性黒色腫/肝静脈血栓症、心筋梗塞/低酸素性虚血性脳症各 1 例])、30 mg 単独群 1.0% (3/314 例 [肺炎/敗血症、腹膜炎、突然死各 1 例])、MTX 群 0.3% (1/314 例、急性心筋梗塞) に認められ、このうち、心筋梗塞/低酸素性虚血性脳症 (15 mg 単独群) 及び腹膜炎 (30 mg 単独群) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 単独群 4.7% (15/317 例 [遠隔転移を伴う悪性黒色腫/肝静脈血栓症、心筋梗塞/低酸素性虚血性脳症、異常体重増加、肺炎/肺線維症、腱断裂、蜂巣炎、子宮上皮内癌、肺感染、扁平上皮癌、糖尿病性ケトアシドーシス、一過性脳虚血発作、血管浮腫、憩室炎、クリプトコッカス性肺炎、卵巣嚢胞各 1 例])、30 mg 単独群 6.4% (20/314 例 [変形性関節症 2 例、肺炎/敗血症/腎不全/呼吸不全、胃潰瘍/腹膜炎、突然死、末梢動脈閉塞性疾患、憩室炎/大腸穿孔、急性心筋梗塞/梗塞後狭心症、腹水/卵巣嚢胞破裂、食中毒、尿路感染、橈骨骨折、肺炎/喘息、兎径ヘルニア、肺炎、股関節部骨折、前立腺炎、手首関節骨折、蜂巣炎、大腸ポリープ各 1 例])、MTX 群 4.1% (13/314 例 [肺炎、肥満、急性心筋梗塞、細菌性腎盂腎炎、卵巣癌、胸膜炎/肺炎、低カリウム血症/腹痛、心房細動/肺塞栓症/急性心筋梗塞、交通事故/関節脱臼、血管浮腫、蜂巣炎、処置後瘻孔、細胆管炎各 1 例]) に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 単独群 4.4% (14/317 例 [遠隔転移を伴う悪性黒色腫/肝静脈血栓症、心筋梗塞/低酸素性虚血性脳症、肺炎/肺線維症、蜂巣炎、一過性脳虚血発作、血管浮腫、クリプトコッカス性肺炎、耳鳴/倦怠感、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、帯状疱疹、脱毛症、感染性嚢腫、気管支炎、排尿困難/発熱各 1 例])、30 mg 単独群 3.8% (12/314 例 [肺炎/敗血症/腎不全/呼

吸不全、憩室炎／大腸穿孔、股関節部骨折、蜂巣炎、帯状疱疹、消化不良、歯膿瘍、血中クレアチンホスホキナーゼ増加／高カルシウム血症、斑状丘疹状皮疹、全身性浮腫、悪心／嘔吐、胆石症／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 1 例))、MTX 群 5.1% (16/314 例 [胃腸炎、肝機能検査上昇各 2 例、肝酵素上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加／アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、卵巣癌、蜂巣炎、細胆管炎、悪心／嘔吐、蕁麻疹、脱毛症、消化不良、薬物不耐性、血管炎、副鼻腔炎各 1 例]) に認められた。

副作用は、15 mg 単独群 35.3% (112/317 例)、30 mg 単独群 42.7% (134/314 例)、MTX 群 37.3% (117/314 例) に認められた。

投与 24 週～72 週時までの有害事象は、全 15 mg 群 73.4% (226/308 例)、全 30 mg 群 79.3% (238/300 例)、MTX 群 64.6% (173/268 例) に認められ、主な事象は表 53 のとおりであった。

表 53 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (投与 24～72 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	全 15 mg 群 (308 例)	全 30 mg 群 (300 例)	MTX 継続群 (268 例)
上気道感染	26 (8.4)	24 (8.0)	12 (4.5)
鼻咽頭炎	23 (7.5)	29 (9.7)	24 (9.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	23 (7.5)	27 (9.0)	7 (2.6)
尿路感染	18 (5.8)	23 (7.7)	8 (3.0)
気管支炎	16 (5.2)	14 (4.7)	14 (5.2)
高血圧	15 (4.9)	18 (6.0)	9 (3.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.9)	17 (5.7)	17 (6.3)

例数 (%)

死亡は、全 15 mg 群 0.6% (2/308 例 [死亡／肝酵素上昇、心筋梗塞各 1 例])、全 30 mg 群 1.3% (4/300 例 [心不全／心筋梗塞、心臓死、髄膜炎、死亡各 1 例]) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、全 15 mg 群 8.8% (27/308 例 [肺炎 4 例、変形性関節症 2 例、細菌性肺炎、気管支炎／パラインフルエンザウイルス感染、陰部単純ヘルペス／頸部痛、兎径部膿瘍、インフルエンザ、喘息、糖尿病性ケトアシドーシス、異常体重増加、薬疹／トランスアミナーゼ上昇、死亡／肝酵素上昇、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、頸動脈硬化症、胸痛／失神、胸痛、頸動脈疾患／腹壁血腫／慢性閉塞性肺疾患／大腸菌性肺炎／出血性ショック／一過性脳虚血発作、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、胆嚢穿孔／膵臓障害、急性腎障害、大腿骨骨折、脊椎すべり症各 1 例])、全 30 mg 群 10.0% (30/300 例 [肺炎 3 例、帯状疱疹、播種性帯状疱疹、上気道感染、気管支炎、Q 熱、髄膜炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍／心不全／心筋梗塞、心臓死、黄斑円孔、子宮頸部癌第 0 期、子宮癌、肺扁平上皮癌、喘息クリーゼ、慢性閉塞性肺疾患、異常体重増加、異常体重増加／腎盂腎炎、四肢痛、椎間板突出、自然流産、皮膚潰瘍、うつ病、腎仙痛、胆石症、憩室炎、嵌頓兎径ヘルニア、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例])、MTX 群 6.3% (17/268 例 [腎盂腎炎 2 例、肺炎／肺線維症、肺肉芽腫、気管支炎、急性胆嚢炎／胆嚢膿瘍、末梢動脈狭窄、深部静脈血栓症／肺塞栓症、一過性脳虚血発作、不全単麻痺、高血圧、交感神経性後頸部症候群、遠隔転移を伴う新生物、子宮内膜増殖症、胃腸出血／洞結節機能不全、滑液包炎、歯肉退縮／歯膿瘍／過長過多不規則月経各 1 例]) に認められた。

中止に至った有害事象は、全 15 mg 群 3.6% (11/308 例 [薬疹、潜伏結核、肺炎、腹壁血腫／慢性閉塞性肺疾患／大腸菌性肺炎／出血性ショック／一過性脳虚血発作、腹痛、腹痛／頭痛／ほてり／不眠症／気分動揺、肝障害、肝酵素上昇、胆嚢穿孔、心筋梗塞、関節リウマチ各 1 例])、全 30 mg 群 6.7% (20/300

例〔播種性帯状疱疹、結核、リンパ節結核、サイトメガロウイルス検査陽性、肺炎、気管支炎、髄膜炎、浮動性めまい、慢性胃炎／十二指腸潰瘍、胃潰瘍、子宮癌、肺扁平上皮癌、ヘモグロビン減少、肝機能検査値上昇、血中クレアチンホスホキナーゼ増加／視神経脊髄炎スペクトラム障害、血中クレアチニン増加、急性腎障害、心臓死、胸痛、椎間板突出各1例〕）、MTX群3.0%（8/268例〔アラニンアミノトランスフェラーゼ増加／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2例、高トランスアミナーゼ血症、肝機能検査値上昇、肝機能異常、肺肉芽腫、遠隔転移を伴う新生物、貧血各1例〕）に認められた。

副作用は、全15mg群39.3%（121/308例）、全30mg群43.7%（131/300例）、MTX群31.7%（85/268例）に認められた。

日本人部分集団における投与24週時までの有害事象は、7.5mg単独群78.2%（43/55例）、15mg単独群74.1%（20/27例）、30mg単独群92.9%（26/28例）、MTX群67.9%（19/28例）に認められ、主な事象は表54のとおりであった。

表54 いずれかの群で3例以上認められた有害事象（投与24週時まで、日本人部分集団、安全性解析対象集団）

事象名	7.5mg単独群 (55例)	15mg単独群 (27例)	30mg単独群 (28例)	MTX継続群 (28例)
鼻咽頭炎	5 (9.1)	4 (14.8)	4 (14.3)	5 (17.9)
咽頭炎	5 (9.1)	1 (3.7)	0	0
口内炎	4 (7.3)	0	3 (10.7)	1 (3.6)
高血圧	3 (5.5)	2 (7.4)	1 (3.6)	0
口腔ヘルペス	3 (5.5)	1 (3.7)	0	1 (3.6)
便秘	3 (5.5)	0	5 (17.9)	1 (3.6)
貧血	3 (5.5)	0	2 (7.1)	1 (3.6)
脂質異常症	3 (5.5)	0	1 (3.6)	0
上気道感染	3 (5.5)	0	1 (3.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.6)	2 (7.4)	6 (21.4)	0
関節リウマチ	0	1 (3.7)	0	3 (10.7)

例数 (%)

死亡は、30mg単独群3.6%（1/28例、突然死）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、7.5mg単独群9.1%（5/55例〔挫傷、出血性胃潰瘍、急性腎盂腎炎／敗血症性ショック、尿管結石症、肺炎球菌性肺炎／敗血症／心膜炎／心タンポナーデ各1例〕）、15mg単独群3.7%（1/27例、クリプトコッカス性肺炎）、30mg単独群14.3%（4/28例〔突然死、前立腺炎、手首関節骨折、大腸ポリープ各1例〕）に認められた。

中止に至った有害事象は、7.5mg単独群9.1%（5/55例〔出血性胃潰瘍、急性腎盂腎炎／敗血症性ショック、肺炎球菌性肺炎／敗血症／心膜炎／心タンポナーデ、好中球減少症、細胞マーカー上昇各1例〕）、15mg単独群3.7%（1/27例、クリプトコッカス性肺炎）、MTX群3.6%（1/28例、副鼻腔炎）に認められた。

副作用は、7.5mg単独群58.2%（32/55例）、15mg単独群44.4%（12/27例）、30mg単独群57.1%（16/28例）、MTX群32.1%（9/28例）に認められた。

日本人部分集団における投与24週～72週時までの有害事象は、全7.5mg群96.2%（50/52例）、全15mg群89.3%（25/28例）、全30mg群92.3%（24/26例）、MTX群76.9%（20/26例）に認められ、主な事象は表55のとおりであった。

表 55 いずれかの群で3例以上に認められた有害事象（投与 24～72 週時まで、日本人部分集団、安全性解析対象集団）

事象名	全 7.5mg 群 (52 例)	全 15 mg 群 (28 例)	全 30 mg 群 (26 例)	MTX 継続群 (26 例)
鼻咽頭炎	13 (25.0)	6 (21.4)	11 (42.3)	6 (23.1)
胃腸炎	6 (11.5)	1 (3.6)	0	1 (3.8)
咽頭炎	6 (11.5)	0	1 (3.8)	1 (3.8)
上気道感染	4 (7.7)	1 (3.6)	1 (3.8)	0
带状疱疹	3 (5.8)	6 (21.4)	2 (7.7)	0
高血圧	3 (5.8)	1 (3.6)	3 (11.5)	3 (11.5)
口腔ヘルペス	3 (5.8)	1 (3.6)	1 (3.8)	1 (3.8)
湿疹	3 (5.8)	0	3 (11.5)	1 (3.8)
気管支炎	3 (5.8)	0	1 (3.8)	2 (7.7)
齲蝕	3 (5.8)	0	0	0
下痢	3 (5.8)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.8)	6 (21.4)	2 (7.7)	1 (3.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	1 (3.6)	1 (3.8)	5 (19.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.9)	0	1 (3.8)	5 (19.2)
脂質異常症	0	4 (14.3)	1 (3.8)	0

例数 (%)

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、全 7.5 mg 群 7.7% (4/52 例 [肺炎、細菌性角膜炎、前立腺癌、硬膜下血腫/一過性脳虚血発作各 1 例])、全 15 mg 群 10.7% (3/28 例 [急性腎障害、大腿骨骨折、脊椎すべり症各 1 例])、全 30 mg 群 19.2% (5/26 例 [播種性带状疱疹、気管支炎、肺炎、黄斑円孔、子宮頸部癌第 0 期各 1 例])、MTX 群 11.5% (3/26 例 [深部静脈血栓症/肺塞栓症、一過性脳虚血発作、高血圧各 1 例]) に認められた。

中止に至った有害事象は、全 7.5 mg 群 3.8% (2/52 例 [腎嚢胞、前立腺癌各 1 例])、全 30 mg 群 11.5% (3/26 例 [播種性带状疱疹、結核、サイトメガロウイルス検査陽性各 1 例])、MTX 群 7.7% (2/26 例 [アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇各 1 例]) に認められた。

副作用は、全 7.5 mg 群 57.7% (30/52 例)、全 15 mg 群 46.4% (13/28 例)、全 30 mg 群 69.2% (18/26 例)、MTX 群 42.3% (11/26 例) に認められた。

7.2.3 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした海外試験 (5.3.5.1-5: M14-465 試験 [20 年 月～20 年 月データカットオフ])

MTX 効果不十分³⁷⁾な RA 患者³⁸⁾ (目標例数 1,500 例 [15 mg 群及びプラセボ群各 600 例、アダリムマブ群 300 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及びアダリムマブを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験がアメリカ、ロシア及びチリ等の 41 カ国で実施された。

本試験は、2 期 (投与 48 週時まで: 二重盲検期、投与 48 週時以降: 継続投与期) から構成された (図 7)。

³⁷⁾ 3 カ月以上経口又は非経口 MTX 治療歴があり効果不十分であるが、10 mg/週以上の MTX 経口投与に対する忍容性が認められており、治験薬初回投与前に 4 週間以上一定用量 (15～25 mg/週、又は 12.5 mg/週以上の MTX に対して不耐容の場合は 10 mg/週以上) 投与を受けている患者。

³⁸⁾ 主な選択・除外基準: ① 3 カ月以上前に ACR/EULAR2010 年の分類基準により RA と診断された、② スクリーニング及びベースライン時に、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 関節以上かつスクリーニング時の高感度 CRP が 5 mg/L 以上である、③ スクリーニング時の X 線画像上骨びらん 3 カ所以上、又は骨びらん 1 カ所以上かつリウマチ因子又は抗 CCP 抗体陽性、④ JAK 阻害薬又はアダリムマブによる治療歴なく、他の生物製剤については 3 カ月以上の使用で効果不十分と判定されていない、⑤ 18 歳以上の患者。

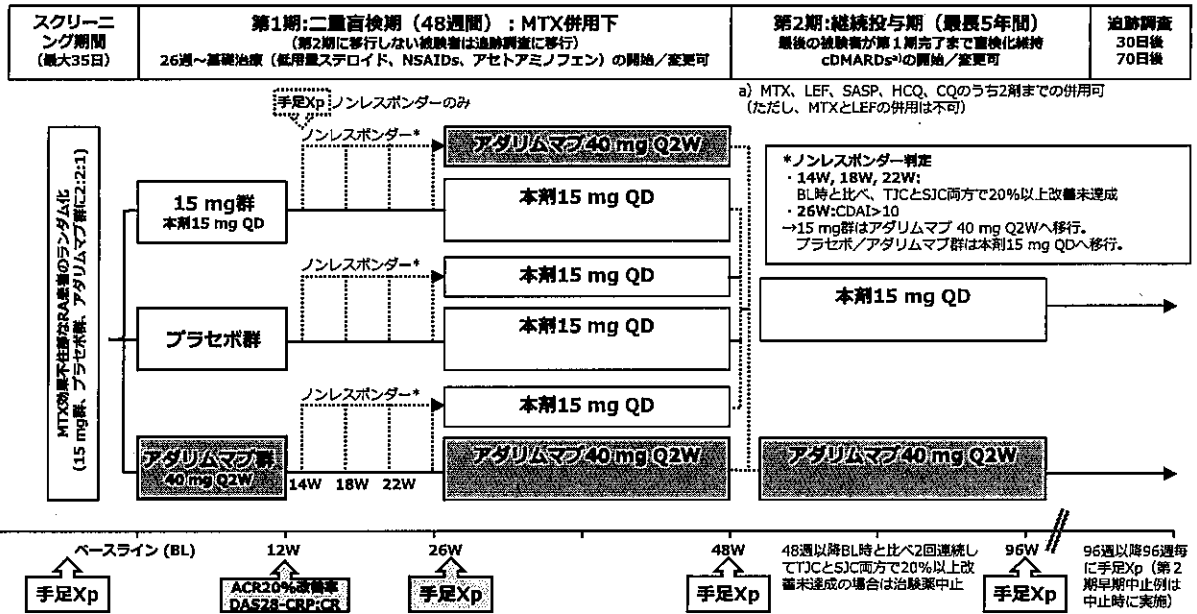


図7 試験デザイン (海外第Ⅲ相試験 [M14-465 試験])

二重盲検期の用法・用量は、一定用量のMTX併用下³⁹⁾で本剤15 mg又はプラセボをQD 48週間経口投与、かつアダリムマブ40 mg又はプラセボを2週間間隔で48週間皮下投与することとされ、プラセボ群の被験者は、投与26週時に臨床反応の有無に関わらず全例本剤15 mg投与に切り替えることと設定された。投与14週時～26週時に規定の臨床反応を得られなかった被験者⁴⁰⁾については、救援治療として、本剤投与例はアダリムマブ投与に、アダリムマブ及びプラセボ投与例は本剤15 mg投与に盲検下で切り替えられた。48週間の二重盲検期を完了した被験者は継続投与期 (最長5年間)に移行し、最後の被験者が二重盲検期の最終来院を完了するまでは盲検下で、その後は非盲検下で、二重盲検期の治験薬 (本剤15 mg又はアダリムマブ) 投与を継続した。

無作為化された1,629例 (15 mg群651例、アダリムマブ群327例、プラセボ群651例) 全例に治験薬が投与されFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。安全性解析対象集団は、実際に投与された治験薬に基づく集団とされ、FASのうち、本剤の投与を受けなかった15 mg群の1例をプラセボ群とした集団が安全性解析対象集団とされた (15 mg群650例、アダリムマブ群327例、プラセボ群652例)。投与14週時までの治験薬投与中止例は、15 mg群4.8% (31/651例)、アダリムマブ群8.3% (27/327例)、プラセボ群4.8% (31/651例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (15 mg群2.3% [15/651例]、アダリムマブ群4.6% [15/327例]、プラセボ群1.5% [10/651例])、同意の撤回 (15 mg群1.4% [9/651例]、アダリムマブ群2.8% [9/327例]、プラセボ群2.2% [14/651例]) 等であった。投与14週～26週時までの治験薬投与中止例は、15 mg群2.5% (13/526例)、15 mg→アダリムマブ群5.6% (7/125例)、アダリムマブ群4.0% (10/250例)、アダリムマブ→15 mg群2.6% (2/77例)、プラセボ群3.2% (11/346例)、プラセボ→15 mg群4.6% (14/305例) であり、主な中止理由は有害事象 (15 mg群0.8% [4/526例]、15 mg→アダリムマブ群2.4% [3/125例]、アダリムマブ群2.0% [5/250例]、アダリムマブ→15 mg群なし、プラセボ群0.6% [2/346例]、プラセボ→15 mg群1.6% [5/305例])、同意の撤回 (15 mg群

³⁹⁾ 15～25 mg/週 (12.5 mg/週以上のMTXに対して不耐容の場合は10 mg/週以上) を一定用量で継続投与とし、安全性上の理由以外での減量は不可とした。

⁴⁰⁾ 投与14, 18又は22週時にベースラインと比較して腫脹及び圧痛関節数の20%以上改善非達成、又は投与26週時のLDA非達成 (CDAI > 10)。

1.0% [5/526 例]、15 mg→アダリムマブ群 0.8% [1/125 例]、アダリムマブ群 0.4% [1/250 例]、アダリムマブ→15 mg 群 1.3% [1/77 例]、プラセボ群 1.2% [4/346 例]、プラセボ→15 mg 群 1.3% [4/305 例]) 等であった。投与 26 週～48 週までの治験薬投与中止例は、15 mg 群 3.0% (12/399 例)、15 mg→アダリムマブ群 4.8% (12/252 例)、アダリムマブ群 2.4% (4/168 例)、アダリムマブ→15 mg 群 9.4% (15/159 例)、プラセボ→15 mg 群 4.1% (27/651 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (15 mg 群 1.3% [5/399 例]、15 mg→アダリムマブ群 2.8% [7/252 例]、アダリムマブ群 1.2% [2/168 例]、アダリムマブ→15 mg 群 3.8% [6/159 例]、プラセボ→15 mg 群 1.5% [10/651 例])、同意の撤回 (15 mg 群 0.5% [2/399 例]、15 mg→アダリムマブ群 1.2% [3/252 例]、アダリムマブ群なし、アダリムマブ→15 mg 群 2.5% [4/159 例]、プラセボ→15 mg 群 0.9% [6/651 例]) 等であった。維持投与期に移行した被験者のうち、投与 48 週～72 週時までの治験薬投与中止例は、15 mg 群 5.3% (18/342 例)、15 mg→アダリムマブ群 16.2% (37/228 例)、アダリムマブ群 3.9% (5/127 例)、アダリムマブ→15 mg 群 7.8% (11/141 例)、プラセボ→15 mg 群 7.4% (42/565 例) であり、主な中止理由は、有害事象 (15 mg 群 2.3% [8/342 例]、15 mg→アダリムマブ群 4.4% [10/228 例]、アダリムマブ群 1.6% [2/127 例]、アダリムマブ→15 mg 群 4.3% [6/141 例]、プラセボ→15 mg 群 1.8% [10/565 例])、同意撤回 (15 mg 群 0.9% [3/342 例]、15 mg→アダリムマブ群 4.4% [10/228 例]、アダリムマブ群 0.8% [1/127 例]、アダリムマブ→15 mg 群 0.7% [1/141 例]、プラセボ→15 mg 群 1.4% [8/565 例]) 等であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率及び DAS28-CRP に基づく寛解 (CR) 達成割合は表 56 のとおりであり⁴⁾、いずれの項目においても、本剤 15 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、優越性が示された。

表 56 投与 12 週時の ACR20%改善率及び DAS28-CRP に基づく CR 達成割合 (FAS, NRI)

	15 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
ACR20%改善率	70.5 (459/651)	63.0 (206/327)	36.4 (237/651)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	34.1 [29.0, 39.2]	—	—
p 値 ^{a)}	<0.001	—	—
CR ^{b)} 達成割合	28.7 (187/651)	18.0 (59/327)	6.1 (40/651)
MTX 継続群との差 [95%信頼区間]	22.6 [18.6, 26.5]	—	—
p 値 ^{a)}	<0.001	—	—

% (例数)

a) 有意水準両側 5%、生物製剤前治療歴を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) DAS28-CRP<2.6

投与 14 週時までの有害事象は、15 mg 群 53.5% (348/650 例)、アダリムマブ群 48.3% (158/327 例)、プラセボ群 46.5% (303/652 例) に認められ、主な事象は表 57 のとおりであった。

⁴⁾ 米国に対する申請では投与 12 週時の ACR20%改善率、欧州に対する申請では投与 12 週時の CR 達成割合が主要評価項目とされた。

表 57 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（投与 14 週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	15 mg 群 (650 例)	アダリムマブ群 (327 例)	プラセボ群 (652 例)
鼻咽頭炎	27 (4.2)	8 (2.4)	15 (2.3)
上気道感染	27 (4.2)	6 (1.8)	16 (2.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	23 (3.5)	5 (1.5)	18 (2.8)
気管支炎	22 (3.4)	8 (2.4)	11 (1.7)
下痢	20 (3.1)	10 (3.1)	13 (2.0)
尿路感染	18 (2.8)	13 (4.0)	16 (2.5)
高血圧	18 (2.8)	4 (1.2)	11 (1.7)
頭痛	17 (2.6)	4 (1.2)	16 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17 (2.6)	1 (0.3)	8 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16 (2.5)	6 (1.8)	10 (1.5)
悪心	14 (2.2)	8 (2.4)	13 (2.0)
咽頭炎	13 (2.0)	7 (2.1)	7 (1.1)
関節リウマチ	3 (0.5)	5 (1.5)	22 (3.4)

例数 (%)

死亡は、アダリムマブ群 0.3% (1/327 例、頭蓋脳損傷) プラセボ群 0.3% (2/652 例 [ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、突然死各 1 例]) に認められ、このうち、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (プラセボ群) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 2.8% (18/650 例 [自然流産、腹膜炎/卵管膿瘍/虫垂炎、子宮内膜増殖症、肺感染、下痢 (2 件)、ウイルス感染、中毒性肝炎、細気管支炎、下気道感染/胃腸炎、腎感染、麻酔による気道合併症/気管支痙攣、胃腸炎、喘息、白内障、インフルエンザ、虫垂炎、股関節部骨折、尿路性敗血症各 1 例])、アダリムマブ群 2.4% (8/327 例 [蜂巣炎 2 例、肺塞栓症、椎骨病変/尿路性敗血症/腎不全/敗血症/肺塞栓症/対麻痺/脊髄出血/脱髄、肺塞栓症/右室拡張、頭蓋脳損傷、転倒/頭部損傷/頸部痛/腰部脊柱管狭窄症、軟部組織感染各 1 例])、プラセボ群 2.1% (14/652 例 [胃腸炎 2 例、胃腸炎/ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/敗血症/心不全/心原性ショック、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、子宮頸部癌、基底細胞癌、変形性関節症、細菌性気管支炎、突然死、心筋梗塞、肺塞栓症、失神、卵巣嚢胞破裂、上肢骨折各 1 例]) に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 2.8% (18/650 例 [血中クレアチニン増加、貧血各 2 例、肺感染/過敏症、腎感染、咳嗽、ウイルス感染、下痢、リンパ球減少症、月経過多、カンピロバクター胃腸炎、アフタ性潰瘍、頭痛/記憶障害/発疹、無力症/気管支炎/口腔ヘルペス/呼吸困難、回転性めまい/尿路感染/悪心、胃潰瘍、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 1 例])、アダリムマブ群 4.9% (16/327 例 [アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 2 例、肺塞栓症、肺塞栓症/右室拡張、頭蓋脳損傷、椎骨病変、低カリウム血症/腰部脊柱管狭窄症、血管浮腫、精巣上体炎、皮膚反応、尿路感染、結節性紅斑、アレルギー性皮膚炎、不安、肺腫瘍、動悸/不整脈/関節周囲障害各 1 例])、プラセボ群 1.8% (12/652 例 [胃腸炎/ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、突然死、子宮頸部癌、卵巣嚢胞破裂、多汗症、上気道感染/リンパ球減少症、無症候性細菌尿/末梢性浮腫/動悸、血尿、皮膚病変、消化不良、高血圧/浮動性めまい/悪心/嘔吐/頭痛各 1 例]) に認められた。

副作用は、15 mg 群 26.8% (174/650 例)、アダリムマブ群 22.6% (74/327 例)、プラセボ群 18.3% (119/652 例) に認められた。

投与 26 週時までの有害事象は、15 mg 群 64.2% (417/650 例)、アダリムマブ群 60.2% (197/327 例)、プラセボ群 53.2% (347/652 例) に認められ、主な事象は表 58 のとおりであった。

表 58 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象 (投与 26 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 群 (650 例)	アダリムマブ群 (327 例)	プラセボ群 (652 例)
上気道感染	37 (5.7)	7 (2.1)	24 (3.7)
鼻咽頭炎	36 (5.5)	9 (2.8)	19 (2.9)
気管支炎	30 (4.6)	14 (4.3)	15 (2.3)
尿路感染	29 (4.5)	16 (4.9)	23 (3.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	28 (4.3)	5 (1.5)	21 (3.2)
高血圧	25 (3.8)	6 (1.8)	16 (2.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	22 (3.4)	7 (2.1)	13 (2.0)
下痢	21 (3.2)	12 (3.7)	15 (2.3)
咽頭炎	21 (3.2)	7 (2.1)	10 (1.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20 (3.1)	2 (0.6)	10 (1.5)
頭痛	19 (2.9)	5 (1.5)	16 (2.5)
咳嗽	17 (2.6)	4 (1.2)	8 (1.2)
胃腸炎	17 (2.6)	2 (0.6)	8 (1.2)
背部痛	16 (2.5)	4 (1.2)	13 (2.0)
好中球減少症	16 (2.5)	2 (0.6)	2 (0.3)
悪心	14 (2.2)	9 (2.8)	14 (2.1)
インフルエンザ	14 (2.2)	3 (0.9)	3 (0.5)
白血球減少症	13 (2.0)	2 (0.6)	4 (0.6)
貧血	8 (1.2)	4 (1.2)	13 (2.0)
副鼻腔炎	7 (1.1)	9 (2.8)	4 (0.6)
口腔ヘルペス	7 (1.1)	7 (2.1)	4 (0.6)
関節リウマチ	6 (0.9)	6 (1.8)	27 (4.1)

例数 (%)

死亡は、アダリムマブ群 0.6% (2/327 例 [頭蓋脳損傷、左室不全各 1 例]) プラセボ群 0.3% (2/652 例 [ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、突然死各 1 例]) に認められ、このうち、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (プラセボ群) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 3.7% (24/650 例 [自然流産 2 例、腹膜炎/卵管膿瘍/虫垂炎、子宮内膜増殖症、肺感染、下痢 (2 件)、ウイルス感染、中毒性肝炎、細気管支炎、下気道感染/胃腸炎、腎感染、麻酔による気道合併症/気管支痙攣、胃腸炎、喘息、白内障、インフルエンザ、虫垂炎、股関節部骨折、尿路性敗血症、感染性大腸炎/錯乱状態/各種物質毒性/神経毒性/痙攣発作、胆石症、腓骨骨折/脛骨骨折 (2 件)、急性腎盂腎炎、肺塞栓症各 1 例])、アダリムマブ群 4.3% (14/327 例 [蜂巣炎 2 例、肺塞栓症、椎骨病変/尿路性敗血症/腎不全/敗血症/肺塞栓症/対麻痺/脊髄出血/脱髄、肺塞栓症/右室拡張、頭蓋脳損傷、転倒/頭部損傷/頸部痛/腰部脊柱管狭窄症、軟部組織感染、発熱、特発性肺線維症/左心不全、咬傷感染、肺線維症、月経過多、膀胱脱各 1 例])、プラセボ群 2.9% (19/652 例 [胃腸炎 2 例、胃腸炎/ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/敗血症/心不全/心原性ショック、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、子宮頸部癌、基底細胞癌、変形性関節症、細菌性気管支炎、突然死、心筋梗塞、肺塞栓症、失神、卵巣嚢胞破裂、上肢骨折、関節炎、胃ポリープ、腰部脊柱管狭窄症/腰椎圧迫骨折、関節リウマチ、心房粗動各 1 例]) に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 3.5% (23/650 例 [血中クレアチニン増加、貧血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2 例、肺感染/過敏症、腎感染、咳嗽、ウイルス感染、下痢、リンパ球減少症、月経過多、カンピロバクター胃腸炎、アフタ性潰瘍、頭痛/記憶障害/発疹、無力症/気管支炎/口腔ヘルペス/呼吸困難、回転性めまい/尿路感染/悪心、胃潰瘍、腹部膨満、アトピー性皮膚炎、感染性大腸炎/錯乱状態/各種物質毒性/神経毒性/痙

攣発作、好中球減少症各1例))、アダリムマブ群 6.1% (20/327例 [アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加2例、肺塞栓症、肺塞栓症/右室拡張、頭蓋脳損傷、椎骨病変、低カリウム血症/腰部脊柱管狭窄症、血管浮腫、精巣上体炎、皮膚反応、尿路感染、結節性紅斑、アレルギー性皮膚炎、不安、肺腫瘍、動悸/不整脈/関節周囲障害、間質性肺疾患、発熱、顔面浮腫/嚙下痛、肺線維症各1例))、プラセボ群 2.3% (15/652例 [胃腸炎/ニューモシスチス・イロベチイ肺炎/敗血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、突然死、子宮頸部癌、卵巣嚢胞破裂、多汗症、上気道感染/リンパ球減少症、無症候性細菌尿/末梢性浮腫/動悸、血尿、皮膚病変、消化不良、高血圧/浮動性めまい/悪心/嘔吐/頭痛、関節周囲炎、上腹部痛/疲労/アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、心房細動/心房粗動 (2件) 各1例))に認められた。

副作用は、15 mg 群 32.6% (212/650例)、アダリムマブ群 28.7% (94/327例)、プラセボ群 22.1% (144/652例) に認められた。

投与 26 週~72 週時までの有害事象は、15 mg 群 71.3% (253/355例)、プラセボ→15 mg 群 69.2% (412/595例)、アダリムマブ→15 mg 群 70.1% (110/157例)、アダリムマブ群 71.0% (93/131例)、15 mg→アダリムマブ群 73.1% (179/245例) に認められ、主な事象は表 59 のとおりであった。

表 59 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象 (投与 26~72 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 群 (355 例)	プラセボ→ 15 mg 群 (595 例)	アダリムマブ →15 mg 群 (157 例)	アダリムマブ 群 (131 例)	15 mg→アダ リムマブ群 (245 例)
上気道感染	32 (9.0)	51 (8.6)	10 (6.4)	4 (3.1)	16 (6.5)
鼻咽頭炎	21 (5.9)	34 (5.7)	10 (6.4)	7 (5.3)	13 (5.3)
高血圧	17 (4.8)	18 (3.0)	9 (5.7)	5 (3.8)	13 (5.3)
尿路感染	16 (4.5)	37 (6.2)	8 (5.1)	5 (3.8)	16 (6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (3.9)	33 (5.5)	6 (3.8)	3 (2.3)	11 (4.5)
気管支炎	13 (3.7)	27 (4.5)	14 (8.9)	5 (3.8)	12 (4.9)
関節リウマチ	6 (1.7)	18 (3.0)	7 (4.5)	7 (5.3)	15 (6.1)

例数 (%)

死亡は、15 mg 群 1.4% (5/355例 [リステリア菌性髄膜炎、冠動脈硬化症/高血圧性心疾患/心筋梗塞、心不全、突然死、死亡各1例))、プラセボ→15 mg 群 0.3% (2/595例 [急性呼吸窮迫症候群、肺癌第4期 (細胞タイプ不明) 各1例))、アダリムマブ→15 mg 群 0.6% (1/157例、死亡)、アダリムマブ群 1.5% (2/131例 [肺扁平上皮癌第4期、死亡各1例))、15 mg→アダリムマブ群 0.8% (2/245例 [遠隔転移を伴う結腸癌、混合性結合組織病各1例))に認められ、このうちリステリア菌性髄膜炎 (15 mg 群)、急性呼吸窮迫症候群 (プラセボ→15 mg 群) 及び肺扁平上皮癌第4期 (アダリムマブ群) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 7.6% (27/355例 [股関節部骨折、変形性関節症各2例、裂孔ヘルニア、靱帯捻挫、リステリア菌性髄膜炎、冠動脈硬化症/高血圧性心疾患/心筋梗塞、腱断裂、尿路感染、アトピー性皮膚炎、心不全、丹毒、肺腫瘍、全身健康状態異常/乳房形成、高血糖、突然死、気管支肺炎、アスペルギルス症/蜂巣炎/正色素性正球性貧血/ぶどう膜炎、虫垂炎、胃腺癌、肺塞栓症/血栓性静脈炎、関節リウマチ、単径ヘルニア/肺炎、死亡、椎間板変形症、椎骨骨折/尺骨骨折、一過性脳虚血発作各1例))、プラセボ→15 mg 群 8.6% (51/595例 [肺炎5例、胃腸炎、急性心筋梗塞各2例、股関節部骨折、転倒/関節損傷、自然流産、関節脱臼、舌の良性新生物、腸憩室、急性心筋梗塞/急性胆嚢炎、

回転性めまい、大腿骨頸部骨折、縫合部離開、帯状疱疹、異型肺炎、齒周病、喉頭癌、過形成性胆嚢症、白内障、唾液腺の良性新生物、子宮平滑筋腫、子宮ポリープ、肩回旋筋腱板症候群、橈骨骨折、基底細胞癌、高血圧クリーゼ、注射部位膿瘍、半月板損傷、肺結核、急性呼吸窮迫症候群／下気道感染／肺炎／敗血症性ショック、播種性帯状疱疹、皮膚損傷、肺癌第4期（細胞タイプ不明）、外陰部扁平上皮癌、腹痛、深部静脈血栓症／肺塞栓症、医療機器バッテリー問題、貧血／子宮内膜腺癌、腱断裂、急性心不全、神経根圧迫、肺炎／敗血症、起立性低血圧／胸水／失神、関節リウマチ、胸痛／労作性呼吸困難／疲労／低カリウム血症各1例）、アダリムマブ→15 mg 群 14.0% (22/157 例〔帯状疱疹2例、結腸腺癌、心不全、後天性鉤爪趾／足変形(2件)／関節脱臼／半月板損傷／変形性関節症、蜂巣炎、変形性関節症、急性呼吸窮迫症候群／深部静脈血栓症／肺塞栓症、脳梗塞、胸膜線維症／肺線維症、潜伏結核、痔瘻、上気道感染、口腔ヘルペス／肺炎／敗血症、慢性閉塞性肺疾患、環軸椎不安定、死亡、肺炎、十二指腸潰瘍／肺塞栓症、睡眠時無呼吸症候群、虫垂炎、転倒／上肢骨折各1例〕)、アダリムマブ群 12.2% (16/131 例〔肺炎2例、白内障(2件)、脛骨骨折、結核、肉離れ、膀胱頸部硬化症、死亡、急性胆嚢炎、大腸菌性腎盂腎炎／肺扁平上皮癌第4期／尿路性敗血症、変形性関節症、橈骨骨折、乳房膿瘍、腸ヘルニア、胆石症、悪性黒色腫各1例〕)、15 mg→アダリムマブ群 12.2% (30/245 例〔変形性関節症4例、関節リウマチ3例、胆嚢ポリープ、ぶどう膜炎、蜂巣炎、子宮平滑筋腫、肺大細胞癌、腎盂腎炎、上肢骨折、人工流産、丹毒、白血球減少症、急性胆嚢炎、憩室炎、坐骨神経痛、肺炎、遠隔転移を伴う結腸癌、混合性結合組織病、心房細動／気管支炎／下気道感染／肺塞栓症、良性前立腺肥大症／虚血性小腸炎、扁桃炎、足変形、低カリウム血症、サルコイドーシス、脳出血各1例〕)に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 4.2% (15/335 例〔肺炎2例、股関節部骨折、皮下組織膿瘍、リステリア菌性髄膜炎、眼帯状疱疹、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、線維筋痛、心不全、肺腫瘍、気管支肺アスペルギルス症／蜂巣炎／正色素性正球性貧血、虫垂炎、胃腺癌、死亡、処置による疼痛／皮膚有棘細胞癌各1例〕)、プラセボ→15 mg 群 4.5% (27/595 例〔肺炎3例、転倒／関節損傷、好中球減少症、胃腸炎／汗腺炎、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、ヘモグロビン減少、急性心筋梗塞、回転性めまい、変形性関節症、潜伏結核、四肢膿瘍、関節リウマチ、脂肪肝、喉頭癌、高血糖、過形成性胆嚢症、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肺結核、急性腎障害、肺癌第4期（細胞タイプ不明）、外陰部扁平上皮癌、肝機能検査値上昇、子宮内膜腺癌、腱断裂、悪性黒色腫各1例〕)、アダリムマブ→15 mg 群 8.3% (13/157 例〔結腸腺癌、心不全、関節リウマチ、靭帯捻挫、リウマチ性血管炎、変形性関節症、急性呼吸窮迫症候群／肺塞栓症、胸膜線維症／肺線維症、潜伏結核、肺炎、慢性閉塞性肺疾患、正色素性正球性貧血、肺塞栓症各1例〕)、アダリムマブ群 3.1% (4/131 例〔肺炎、結核、肺嚢胞、悪性黒色腫各1例〕)、15 mg→アダリムマブ群 7.8% (19/245 例〔潜伏結核3例、ヘモグロビン減少、薬疹／注射部位反応、肺大細胞癌、低色素性貧血、丹毒、蕁麻疹、副鼻腔炎、白血球減少症、関節リウマチ、好中球減少症、遠隔転移を伴う結腸癌、肝炎、気管支炎、薬物性肝障害、虚血性小腸炎、肺炎各1例〕)に認められた。

副作用は、15 mg 群 37.5% (133/355 例)、プラセボ→15 mg 群 33.8% (201/595 例)、アダリムマブ→15 mg 群 31.2% (49/157 例)、アダリムマブ群 26.7% (35/131 例)、15 mg→アダリムマブ群 38.4% (94/245 例)に認められた。

7.2.4 生物製剤効果不十分/不耐容な RA 患者を対象とした海外試験 (5.3.5.1-6 : M13-542 試験 [20 年 月~20 年 月データカットオフ])

生物製剤で効果不十分又は不耐容⁴²⁾な RA 患者⁴³⁾ (目標例数 450 例 [各群 150 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がアメリカ、スペイン及びハンガリー等の 26 カ国で実施された。

本試験は、2 期 (投与 24 週時まで : 二重盲検期、投与 24 週時以降 : 継続投与期) から構成された (図 8)。

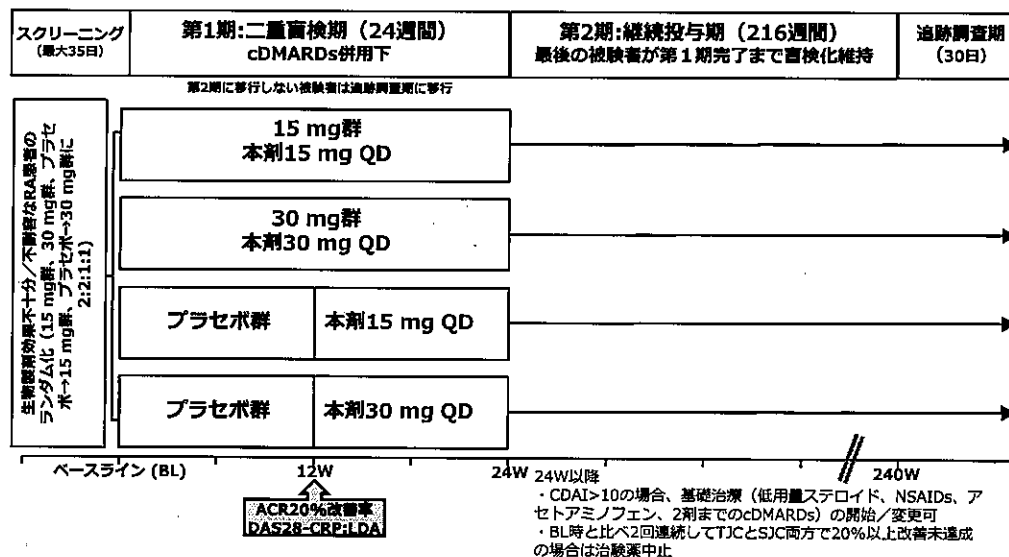


図 8 試験デザイン (海外第Ⅲ相試験 [M13-542 試験])

二重盲検期の用法・用量は、一定用量の cDMARDs 併用下⁴⁴⁾で、本剤群は 15 mg 又は 30 mg を QD 24 週間経口投与、プラセボ群はプラセボを QD 12 週間経口投与後、事前に規定されたランダム割付けに従って本剤 15 mg 又は 30 mg に切り替えられた。24 週間の二重盲検期を完了した被験者は 216 週間の継続投与期に移行し、盲検下で二重盲検期の治験薬 (本剤 15 mg 又は 30 mg) 投与を継続した。

無作為化された 499 例のうち、治験薬が投与された 498 例 (15 mg 群 164 例、30 mg 群 165 例、プラセボ→15 mg 群 85 例、プラセボ→30 mg 群 84 例) が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。投与 12 週時までの治験薬投与中止例は、15 mg 群 4.9% (8/164 例)、30 mg 群 10.3% (17/165 例)、プラセボ群 13.0% (22/169 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (15 mg 群 1.8% [3/164 例]、30 mg 群 7.9% [13/165 例]、プラセボ群 4.1% [7/169 例])、有効性欠如 (15 mg 群 0.6% [1/164 例]、30 mg 群なし、プラセボ群 11.8% [10/169 例]) 等であった。投与 12~24 週時までの治験薬投与中止例は、15 mg 群 5.1% (8/156 例)、30 mg 群 10.8% (16/148 例)、プラセボ→15 mg 群 4.2% (3/72 例)、プラセボ→30 mg 群 6.7% (5/75 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (15 mg 群 3.8% [6/156 例]、30 mg 群 4.7% [7/148 例]、プラセボ→15 mg 群 1.4% [1/72 例]、プラセボ→30 mg 群 4.0% [3/75 例])、同意の撤回 (15 mg 群 0.6% [1/156 例]、30 mg 群 2.0% [3/148 例]、プラセボ→

⁴²⁾ 1 種類以上の生物製剤を 3 カ月以上投与したが効果不十分、又は 1 種類以上の生物製剤治療で不耐容又は毒性のために中止した患者。
⁴³⁾ 主な選択基準 : ①3 カ月以上前に ACR/EULAR2010 年の分類基準により RA と診断された、②スクリーニング及びベースライン時に、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 関節以上かつスクリーニング時の高感度 CRP が 3 mg/L 以上である、③3 カ月以上の cDMARDs 治療歴を有し、④JAK 阻害薬による治療歴のない、⑤18 歳以上の患者。
⁴⁴⁾ 治験薬初回投与 4 週前から投与 24 週時まで cDMARDs (MTX、SASP、LEF、CQ、HCQ) を一定用量で継続投与とし、安全性上の理由以外での減量は不可とした。

15 mg 群 1.4% [1/72 例]、プラセボ→30 mg 群なし) 等であった。24 週以降の継続投与期へ移行した被験者 (15 mg 群 152 例、30 mg 群 132 例、プラセボ→15 mg 群 71 例、プラセボ→30 mg 群 73 例) のうち、投与 60 週時までの治験薬投与中止例 (プラセボからの切替え例を含む) は、全 15 mg 群 20.4% (44/216 例)、30 mg 群 16.8% (34/202 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象 (15 mg 群 4.6% [10/216 例]、30 mg 群 5.4% [11/202 例])、有効性欠如 (15 mg 群 4.6% [10/216 例]、30 mg 群 2.5% [5/202 例]) 等であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率及び DAS28-CRP に基づく低疾患活動性 (LDA) 達成割合は⁴⁵⁾、表 60 のとおりであり、いずれの項目においても、本剤 15 mg 及び 30 mg 群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、優越性が示された。

表 60 投与 12 週時の ACR20%改善率及び DAS28-CRP に基づく LDA 達成割合 (FAS, NRI)

	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
ACR20%改善率	64.6 (106/164)	56.4 (93/165)	28.4 (48/169)
MTX 継続群との差 [95%信頼区間]	36.2 [26.2, 46.2]	28.0 [17.8, 38.1]	—
p 値 ^{a),b)}	<0.001	<0.001	—
LDA ^{c)} 達成割合	43.3 (71/164)	42.4 (70/165)	14.2 (24/169)
MTX 継続群との差 [95%信頼区間]	29.1 [19.9, 38.3]	28.2 [19.0, 37.4]	—
p 値 ^{a),b)}	<0.001	<0.001	—

% (例数)

a) 生物製剤前治療歴を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

b) 主要評価項目ごとに試験全体の有意水準は両側 5%とされ、仮説検定の多重性の調整法として Graphical Approach が用いられた。最初に主要評価項目における各本剤群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準両側 2.5%で実施され、統計学的有意差が認められた場合には、投与群毎に副次評価項目の仮説検定が有意水準両側 2.5%の下で閉検定手順が実施された。各投与群において事前に規定した副次評価項目の全てで統計学的有意差が認められた場合には、有意水準両側 2.5%をもう一方の投与群の解析に受け渡す計画とされた。

c) DAS28-CRP ≤ 3.2

投与 12 週時までの有害事象は、15 mg 群 55.5% (91/164 例)、30 mg 群 67.3% (111/165 例)、プラセボ群 56.2% (95/169 例) に認められ、主な事象は表 61 のとおりであった。

⁴⁵⁾米国に対する申請では投与 12 週時の ACR20%改善率、欧州に対する申請では投与 12 週時の LDA 達成割合が主要評価項目とされた。

表 61 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象（投与12週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	15 mg 群 (164 例)	30 mg 群 (165 例)	プラセボ群 (169 例)
尿路感染	15 (9.1)	9 (5.5)	10 (5.9)
上気道感染	13 (7.9)	10 (6.1)	13 (7.7)
鼻咽頭炎	7 (4.3)	9 (5.5)	11 (6.5)
頭痛	7 (4.3)	8 (4.8)	8 (4.7)
気管支炎	7 (4.3)	4 (2.4)	4 (2.4)
悪心	6 (3.7)	7 (4.2)	4 (2.4)
関節リウマチ	4 (2.4)	6 (3.6)	10 (5.9)
下痢	4 (2.4)	5 (3.0)	6 (3.6)
嘔吐	4 (2.4)	5 (3.0)	1 (0.6)
咳嗽	4 (2.4)	3 (1.8)	2 (1.2)
便秘	4 (2.4)	3 (1.8)	0
副鼻腔炎	4 (2.4)	1 (0.6)	2 (1.2)
高血圧	3 (1.8)	3 (1.8)	4 (2.4)
浮動性めまい	2 (1.2)	0	5 (3.0)
背部痛	2 (1.2)	0	4 (2.4)
転倒	1 (0.6)	4 (2.4)	2 (1.2)
関節痛	1 (0.6)	2 (1.2)	5 (3.0)
疲労	0	7 (4.2)	3 (1.8)
うつ病	0	4 (2.4)	0
口腔ヘルペス	0	4 (2.4)	0
動悸	0	0	4 (2.4)

例数 (%)

死亡は、30 mg 群 0.6% (1/165 例、心不全/肺塞栓症) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、15 mg 群 4.9% (8/164 例、表皮内悪性黒色腫、肺塞栓症、腫出血、喘息/慢性閉塞性肺疾患、ウイルス感染、顔面麻痺、脳血管発作、胸痛各 1 例)、30 mg 群 7.3% (12/165 例、肺炎、前立腺癌各 2 例、前腕骨折、外傷性骨折、疲労/心不全/肺塞栓症、眼帯状疱疹、帯状疱疹、小腸炎/全身性炎症反応症候群/肺臓炎、発熱、心嚢液貯留各 1 例) に認められ、プラセボ群では認められなかった。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 2.4% (4/164 例、表皮内悪性黒色腫、肺塞栓症/発熱、喘息/慢性閉塞性肺疾患、肝毒性各 1 例)、30 mg 群 9.1% (15/165 例、肺炎、前立腺癌各 2 例、心不全/肺塞栓症、眼帯状疱疹、帯状疱疹、小腸炎、膀胱炎、うつ病、気管支炎、上気道感染、下気道感染、胃食道逆流性疾患、点状出血各 1 例)、プラセボ群 5.3% (9/169 例、関節リウマチ 4 例、気道感染/肺線維症、鼻咽頭炎、下痢/悪心、胃食道逆流性疾患、中毒性皮疹/蕁麻疹性血管炎各 1 例) に認められた。

副作用は、15 mg 群 27.4% (45/164 例)、30 mg 群 32.1% (53/165 例)、プラセボ群 23.7% (40/169 例) に認められた。

投与12週～60週時までの有害事象は、15 mg 群 87.8% (137/156 例)、30 mg 群 83.1% (123/148 例)、プラセボ→15 mg 群 80.6% (58/72 例)、プラセボ→30 mg 群 89.3% (67/75 例) に認められ、主な事象は表 62 のとおりであった。

表 62 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象 (投与 12~60 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 群 (156 例)	30 mg 群 (148 例)	プラセボ→15 mg 群 (72 例)	プラセボ→30 mg 群 (75 例)
上気道感染	29 (18.6)	23 (15.5)	12 (16.7)	17 (22.7)
関節リウマチ	17 (10.9)	16 (10.8)	4 (5.6)	8 (10.7)
尿路感染	16 (10.3)	18 (12.2)	4 (5.6)	13 (17.3)
鼻咽頭炎	13 (8.3)	14 (9.5)	5 (6.9)	3 (4.0)
高血圧	10 (6.4)	8 (5.4)	1 (1.4)	3 (4.0)
気管支炎	9 (5.8)	17 (11.5)	2 (2.8)	5 (6.7)
関節痛	9 (5.8)	10 (6.8)	3 (4.2)	5 (6.7)
副鼻腔炎	8 (5.1)	9 (6.1)	5 (6.9)	2 (2.7)
便秘	8 (5.1)	3 (2.0)	1 (1.4)	2 (2.7)
帯状疱疹	7 (4.5)	13 (8.8)	4 (5.6)	6 (8.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (4.5)	9 (6.1)	4 (5.6)	5 (6.7)
咳嗽	7 (4.5)	8 (5.4)	5 (6.9)	2 (2.7)
背部痛	7 (4.5)	8 (5.4)	1 (1.4)	2 (2.7)
胃腸炎	6 (3.8)	10 (6.8)	4 (5.6)	3 (4.0)
インフルエンザ様疾患	6 (3.8)	5 (3.4)	2 (2.8)	4 (5.3)
悪心	5 (3.2)	6 (4.1)	2 (2.8)	5 (6.7)
坐骨神経痛	5 (3.2)	0	1 (1.4)	6 (8.0)
貧血	4 (2.6)	2 (1.4)	3 (4.2)	4 (5.3)
発疹	3 (1.9)	8 (5.4)	6 (8.3)	4 (5.3)
肺炎	3 (1.9)	8 (5.4)	5 (6.9)	2 (2.7)
単純ヘルペス	2 (1.3)	2 (1.4)	0	4 (5.3)
皮膚擦過傷	1 (0.6)	1 (0.7)	4 (5.6)	1 (1.3)
下痢	1 (0.6)	1 (0.7)	2 (2.8)	6 (8.0)
疲労	0	2 (1.4)	2 (2.8)	4 (5.3)

例数 (%)

死亡は、15 mg 群 1.3% (2/156 例 [肺塞栓症、心停止各 1 例])、30 mg 群 0.7% (1/148 例、遠隔転移を伴う直腸癌)、プラセボ→30 mg 群 1.3% (1/75 例、心筋梗塞) に認められ、このうち、遠隔転移を伴う直腸癌 (30 mg 群) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 13.5% (21/156 例 [腱断裂、肺塞栓症各 2 例、深部静脈血栓症/肺塞栓症、マイ・トゥルナー症候群/骨盤静脈血栓症、心停止、冠動脈疾患、一過性脳虚血発作、肺炎、気管支炎/インフルエンザ、ウイルス性気道感染、結腸癌、遠隔転移を伴う非小細胞肺癌、膀胱癌、倦怠感/発熱、胆石症、胃潰瘍、慢性閉塞性肺疾患、変形性関節症、背部痛各 1 例])、30 mg 群 19.6% (29/148 例 [変形性関節症 3 例、帯状疱疹、術後創感染、肺炎、肺炎/うつ血性心不全、肺炎/インフルエンザ、急性腎障害/インフルエンザ/肺炎/横紋筋融解症、急性腎障害/大腸穿孔/敗血症/心室性頻脈、胃腸炎/肺水腫、胆汁うっ滞、胆嚢炎、不安/気管支炎/虚血性大腸炎/筋骨格系胸痛/上気道感染、自然流産、筋力低下、深部静脈血栓症/肺塞栓症、心房細動、尿管結石症、遠隔転移を伴う直腸癌、子宮平滑筋腫、性器出血、上腹部痛/血腫/汗腺炎/感染性皮膚嚢腫、蜂巣炎/胸壁膿瘍/咬傷感染、肥満、貧血/高血圧/浮動性めまい/回転性めまい/嘔吐、関節痛/外骨腫、腰部脊柱管狭窄症、頸髄症各 1 例])、プラセボ→15 mg 群 19.4% (14/72 例 [肺炎 2 例、発熱/尿路感染、慢性閉塞性肺疾患/気道感染、心筋梗塞、急性心筋梗塞、膵癌第 4 期、血液量減少症、深部静脈血栓症/肺塞栓症、胆嚢ポリープ、胆嚢炎/膵炎、失神、急性精神病、血管腫/脊椎圧迫骨折各 1 例])、プラセボ→30 mg 群 17.3% (13/75 例 [尿路性敗血症、肺炎、肺塞栓症/関節リウマチ、インフルエンザ、心筋梗塞、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、うつ病/治療中断、変形性関節症、椎間板障害、足変形、股関節部骨折、外傷性骨折各 1 例]) に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 8.3% (13/156 例 [肺塞栓症 3 例、マイ・トゥルナー症候群/骨盤静脈血栓症、膀胱癌、結腸癌、遠隔転移を伴う非小細胞肺癌、悪心/嘔吐、上腹部痛、胃炎、子宮出血、

帯状疱疹、心停止各 1 例))、30 mg 群 8.1% (12/148 例 [肺炎、帯状疱疹各 2 例、単純ヘルペス、急性腎障害/吐血/大腸穿孔/敗血症、上気道感染、遠隔転移を伴う直腸癌、末梢性浮腫、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇、健忘各 1 例])、プラセボ→15 mg 群 8.3% (6/72 例 [肺炎 2 例、疲労/発熱/尿路感染、腓痛第 4 期、慢性閉塞性肺疾患、混合性結合組織病各 1 例])、プラセボ→30 mg 群 13.3% (10/75 例 [口腔ヘルペス/肺炎、播種性帯状疱疹/引っかき傷/皮膚細菌感染、片頭痛、錯感覚、トランスアミナーゼ上昇、腎機能障害、前立腺特異性抗原増加、心筋梗塞、上腹部痛、憩室炎各 1 例]) に認められた。

副作用は、15 mg 群 42.3% (66/156 例)、30 mg 群 43.2% (64/148 例)、プラセボ→15 mg 群 45.8% (33/72 例)、プラセボ→30 mg 群 48.0% (36/75 例) に認められた。

7.2.5 cDMARDs 効果不十分な RA 患者を対象とした海外試験 (5.3.5.1-8 : M13-549 試験 [20 年 月 ~20 年 月データカットオフ])

MTX を含む cDMARDs で効果不十分⁴⁶⁾な RA 患者⁴⁷⁾ (目標例数 600 例 [各群 200 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がアメリカ、ポーランド及びロシア等の 35 カ国で実施された。

本試験は、2 期 (投与 24 週時まで : 二重盲検期、投与 24 週時以降 : 継続投与期) から構成された (図 9) 。

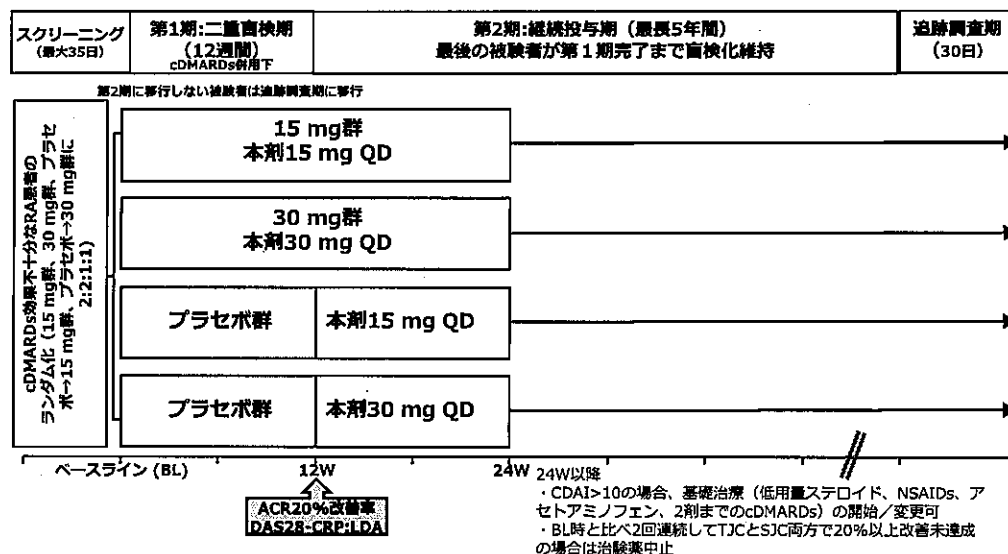


図 9 試験デザイン (海外第Ⅲ相試験 [M13-549 試験])

二重盲検期の用法・用量は、一定用量の cDMARDs 併用⁴⁸⁾で、本剤 15 mg、30 mg 又はプラセボを QD 12 週間経口投与することと設定された。12 週間の二重盲検期を完了した被験者は盲検下継続投与期 (最長 5 年) に移行し、本剤投与群は 12 週以降も同一用法・用量で、プラセボ群は 12 週時に、事前に規定された割付けに従って、本剤 15 mg 又は 30 mg に盲検下で切り替えることとされた。

⁴⁶⁾ 3 カ月以上 cDMARDs 治療歴があり、MTX、SASP 又は LEF の 1 剤以上で効果不十分。

⁴⁷⁾ 主な選択基準 : ①3 カ月以上前に ACR/EULAR2010 年の分類基準により RA と診断された、②スクリーニング及びベースライン時に、腫脹及び圧痛関節数がいずれも 6 関節以上かつスクリーニング時の高感度 CRP が 3 mg/L 以上である、③JAK 阻害薬治療歴及び生物製剤効果不十分歴のない、④18 歳以上の患者。

⁴⁸⁾ 治験薬初回投与 4 週間前から投与 24 週時まで cDMARDs (MTX、SASP、LEF、CQ、HCQ) を一定用量で継続投与とし、安全性上の理由以外での減量は不可とした。投与 24 週時に LDA 非達成者 (CDAl > 10) は、救済治療 (基礎治療の調整/開始) を行った。

無作為化された661例（15 mg群221例、30 mg群219例、プラセボ群221例）全例に治験薬が投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが有効性解析対象集団とされた。投与12週時までの治験薬投与中止例は、15 mg群5.0%（11/221例）、30 mg群8.2%（18/219例）、プラセボ群6.3%（14/221例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（15 mg群2.3% [5/221例]、30 mg群3.7% [8/219例]、プラセボ群2.3% [5/221例]）、同意の撤回（15 mg群2.3% [5/221例]、30 mg群2.7% [6/219例]、プラセボ群0.9% [2/221例]）等であった。継続投与期に移行した被験者（15 mg群212例、30 mg群200例、プラセボ→15 mg群103例、プラセボ→30 mg群103例）のうち、投与84週時までの治験薬投与中止例（プラセボからの切替え例を含む）は、全15 mg群21.3%（66/310例）、全30 mg群24.6%（74/301例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（15 mg群6.8% [21/310例]、30 mg群12.3% [37/301例]）、同意の撤回（15 mg群5.8% [18/310例]、30 mg群4.0% [12/301例]）等であった。

有効性について、主要評価項目である投与12週時のACR20%改善率及びDAS28-CRPに基づく低疾患活動性（LDA）達成割合は⁴⁹⁾、表63のとおりであり、いずれの項目においても、本剤15 mg及び30 mg群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、優越性が示された。

表63 投与12週時のACR20%改善率及びDAS28-CRPに基づくLDA達成割合（FAS、NRI）

	15 mg群	30 mg群	プラセボ群
ACR20%改善率	63.8 (141/221)	66.2 (145/219)	35.7 (79/221)
MTX 継続群との差 [95%信頼区間]	28.1 [19.1, 37.0]	30.5 [21.6, 39.4]	—
p値 ^{a),b)}	<0.001	<0.001	—
LDA ^{c)} 達成割合	48.4 (107/221)	47.9 (105/219)	17.2 (38/221)
MTX 継続群との差 [95%信頼区間]	31.2 [23.0, 39.5]	30.8 [22.5, 39.0]	—
p値 ^{a),b)}	<0.001	<0.001	—

%（例数）

a) 生物製剤前治療歴を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

b) 主要評価項目ごとに試験全体の有意水準は両側5%とされ、仮説検定の多重性の調整法としてGraphical Approachが用いられた。最初に主要評価項目における各本剤群とプラセボ群の比較をそれぞれ有意水準両側2.5%で実施され、統計学的有意差が認められた場合には、投与群毎に副次評価項目の仮説検定が有意水準両側2.5%の下で閉検定手順が実施された。各投与群において事前に規定した副次評価項目の全てで統計学的有意差が認められた場合には、有意水準両側2.5%をもう一方の投与群の解析に受け渡す計画とされた。

c) DAS28-CRP ≤ 3.2

投与12週時までの有害事象は、15 mg群56.6%（125/221例）、30 mg群53.9%（118/219例）、プラセボ群48.9%（108/221例）に認められ、主な事象は表64のとおりであった。

⁴⁹⁾ 米国に対する申請では投与12週時のACR20%改善率、欧州に対する申請では投与12週時のLDA達成割合が主要評価項目とされた。

表 64 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象 (投与 12 週時まで、安全性解析対象集団)

事象名	15 mg 群 (221 例)	30 mg 群 (219 例)	プラセボ群 (221 例)
悪心	16 (7.2)	3 (1.4)	7 (3.2)
鼻咽頭炎	12 (5.4)	13 (5.9)	9 (4.1)
上気道炎	12 (5.4)	12 (5.5)	9 (4.1)
頭痛	9 (4.1)	8 (3.7)	12 (5.4)
尿路感染	8 (3.6)	6 (2.7)	9 (4.1)
咳嗽	8 (3.6)	3 (1.4)	2 (0.9)
背部痛	6 (2.7)	1 (0.5)	2 (0.9)
浮動性めまい	6 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
副鼻腔炎	6 (2.7)	1 (0.5)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.3)	6 (2.7)	0
胃腸炎	5 (2.3)	4 (1.8)	0
下痢	5 (2.3)	2 (0.9)	9 (4.1)
気管支炎	4 (1.8)	5 (2.3)	5 (2.3)
関節リウマチ	4 (1.8)	4 (1.8)	10 (4.5)
好中球減少症	3 (1.4)	6 (2.7)	1 (0.5)
発熱	3 (1.4)	5 (2.3)	0
高血圧	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.9)	5 (2.3)	4 (1.8)

例数 (%)

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、15 mg 群 4.1% (9/221 例、手首関節骨折 2 例、卵巣胚細胞良性奇形腫、自殺企図、脊椎圧迫骨折、感染性小腸結腸炎、腎結石症、変形性関節症、冠動脈疾患各 1 例)、30 mg 群 2.7% (6/219 例、水痘帯状疱疹ウイルス感染、ウイルス性上気道感染、虚血性脳卒中、ブドウ球菌性創感染、慢性リンパ性白血病/B 細胞性小リンパ球性リンパ腫、皮膚有棘細胞癌各 1 例)、プラセボ群 2.3% (5/221 例、リンパ節炎、卵巣嚢胞、器質化肺炎、非心臓性胸痛、肺炎/心房細動各 1 例) に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 3.2% (7/221 例、肺炎、睡眠障害、胃腸炎、頭痛/霧視、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、不眠症/回転性めまい、上気道感染各 1 例)、30 mg 群 5.9% (13/219 例、肺炎 2 例、水痘帯状疱疹ウイルス感染、ブドウ球菌性創感染、慢性リンパ性白血病/B 細胞性小リンパ球性リンパ腫、関節リウマチ、腔出血、うつ病、頭痛/全身性皮疹、無力症/悪寒/体温上昇/人格変化、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、リンパ球減少症各 1 例)、プラセボ群 3.2% (7/221 例、器質化肺炎、帯状疱疹、気管支炎、血管炎、関節リウマチ、関節リウマチ/腱断裂、急性腎障害各 1 例) に認められた。

副作用は、15 mg 群 21.3% (47/221 例)、30 mg 群 23.7% (52/219 例)、プラセボ群 20.4% (45/221 例) に認められた。

投与 12 週～84 週時までの有害事象は、15 mg 群 83.1% (172/207 例)、30 mg 群 84.4% (168/199 例)、プラセボ→15 mg 群 90.3% (93/103 例)、プラセボ→30 mg 群 88.2% (90/102 例) に認められ、主な事象は表 65 のとおりであった。

表 65 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（投与12～84週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	15 mg 群 (207例)	30 mg 群 (199例)	プラセボ→15 mg 群 (103例)	プラセボ→30 mg 群 (102例)
鼻咽頭炎	28 (13.5)	22 (11.1)	13 (12.6)	3 (2.9)
上気道感染	26 (12.6)	20 (10.1)	10 (9.7)	10 (9.8)
尿路感染	22 (10.6)	27 (13.6)	11 (10.7)	5 (4.9)
高血圧	18 (8.7)	8 (4.0)	8 (7.8)	6 (5.9)
気管支炎	15 (7.2)	17 (8.5)	5 (4.9)	10 (9.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	12 (5.8)	15 (7.5)	8 (7.8)	5 (4.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (5.3)	12 (6.0)	9 (8.7)	3 (2.9)
関節リウマチ	10 (4.8)	11 (5.5)	6 (5.8)	6 (5.9)
副鼻腔炎	10 (4.8)	5 (2.5)	6 (5.8)	3 (2.9)
帯状疱疹	9 (4.3)	16 (8.0)	4 (3.9)	11 (10.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (4.3)	11 (5.5)	7 (6.8)	5 (4.9)
インフルエンザ	9 (4.3)	8 (4.0)	5 (4.9)	6 (5.9)
関節痛	7 (3.4)	1 (0.5)	6 (5.8)	1 (1.0)
背部痛	6 (2.9)	10 (5.0)	5 (4.9)	4 (3.9)
咳嗽	4 (1.9)	9 (4.5)	3 (2.9)	7 (6.9)
白血球減少症	2 (1.0)	10 (5.0)	2 (1.9)	3 (2.9)
肺炎	2 (1.0)	6 (3.0)	0	7 (6.9)
好中球減少症	1 (0.5)	11 (5.5)	4 (3.9)	3 (2.9)

例数 (%)

死亡は、15 mg 群 0.5% (1/207 例、胃癌)、30 mg 群 0.5% (1/199 例、結腸腺癌)、プラセボ→30 mg 群 2.0% (2/102 例〔遠隔転移を伴う新生物、心停止各 1 例〕) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、15 mg 群 9.7% (20/207 例〔蜂巣炎、丹毒、結核、細菌叢異常症/エルシニア感染、貧血/処置による疼痛/尿路感染、心房細動/心筋梗塞/深部静脈血栓症/肺塞栓症、虚血性脳卒中、胃癌、乳頭様甲状腺癌、舌の悪性新生物(病期不明)、うつ病/治療変更、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血管浮腫、脈絡網膜炎/網膜剥離、頭痛、大腸炎、小腸閉塞、急性呼吸不全/心房細動/慢性閉塞性肺疾患/肺気腫/低血圧/末梢性浮腫/肺水腫/後腹膜出血、ウォルフ・パーキンソン・ホワイイト症候群、大腿骨骨折各 1 例〕)、30 mg 群 18.1% (36/199 例〔B 型肝炎、敗血症、胃腸炎/敗血症、扁桃炎/下気道感染/胸水、胸水/肺炎、肺炎、気管支炎/インフルエンザ、憩室炎、尿路感染/心室性頻脈/失神、ブドウ球菌性創感染、椎間板変性症/ブドウ球菌性創感染、急性心筋梗塞/下垂体の良性腫瘍、肛門癌、精巣(純粹)セミノーマ、結腸腺癌/十二指腸狭窄/腸閉塞、浸潤性乳癌/低酸素症/意識消失/発熱、悪性黒色腫、胆嚢炎/胆石症/失神、胆石症、慢性閉塞性肺疾患、女性化乳房、うつ病、低血圧、人工流産、脱水、体重増加、小腸閉塞、裂肛、腹圧性尿失禁、尿道損傷/尿道狭窄、骨盤痛、背部痛、変形性関節症/術後関節脱臼、椎間孔狭窄、上肢骨折、骨粗鬆症性骨折各 1 例〕)、プラセボ→15 mg 群 12.6% (13/103 例〔腎癌第 1 期/急性心筋梗塞、浸潤性乳管癌、一過性全健忘、脳梗塞、腎盂腎炎/一過性脳虚血発作、ウイルス性気管支炎、胆石症、臍ヘルニア、瘻孔/創傷、骨壊死、足関節部骨折、慢性閉塞性肺疾患/医療機器破損/変形性関節症、急性腎障害/心房細動/変形性関節症各 1 例〕)、プラセボ→30 mg 群 18.6% (19/102 例〔肺炎 2 例、肺炎/急性呼吸不全/敗血症、急性腎障害/肺炎/呼吸不全/腱断裂、肺臓炎、気管支炎、骨結核、敗血症/全身性炎症反応症候群、処置後分泌物/処置後瘻孔/処置後感染/ブドウ球菌感染/脊椎すべり症/四肢痛、帯状疱疹、発熱、気管支拡張症、心停止、腺癌/脊椎転移/遠隔転移を伴う新生物、前立腺癌第 2 期、足変形、肩回旋筋腱板症候群、挫傷、寛骨臼骨折/関節脱臼/多発性外傷/尺骨骨折/末梢性ニューロパチー/ショック各 1 例〕) に認められた。

中止に至った有害事象は、15 mg 群 7.7% (16/207 例 [帯状疱疹、蜂巣炎、肺炎、結核、慢性閉塞性肺疾患/気道感染、呼吸困難/紅斑性皮疹、異常体重増加、ヘモグロビン減少、胃癌、乳頭様甲状腺癌、舌の悪性新生物 (病期不明)、虚血性脳卒中、心房細動、深部静脈血栓症、うつ病/治療変更、関節リウマチ各 1 例])、30 mg 群 12.1% (24/199 例 [帯状疱疹、ヘモグロビン減少、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加各 2 例、口腔ヘルペス、B 型肝炎、敗血症、肺炎、憩室炎、尿路感染、ブドウ球菌性創感染、肛門癌/痔核、精巣 (純粹) セミノーマ、結腸腺癌/十二指腸狭窄、悪性黒色腫、発疹、低酸素血症/意識消失/発熱、胸水、血中クレアチン増加、サルコイドーシス、うつ滞性皮膚炎、関節リウマチ各 1 例])、プラセボ→15 mg 群 7.8% (8/103 例 [腎癌第 1 期、浸潤性乳管癌、肝酵素上昇、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、体重増加、下腹部痛、瘻孔/創傷、小球性貧血各 1 例])、プラセボ→30 mg 群 14.7% (15/102 例 [肺炎 3 例、処置後分泌物/処置後瘻孔/処置後感染/ブドウ球菌感染、歯髄炎、帯状疱疹、骨結核、胃炎、発熱、筋肉痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、遠隔転移を伴う新生物、前立腺癌第 2 期、心停止、体重増加各 1 例]) に認められた。

副作用は、15 mg 群 36.7% (76/207 例)、30 mg 群 43.7% (87/199 例)、プラセボ→15 mg 群 52.4% (54/103 例)、プラセボ→30 mg 群 50.0% (51/102 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、本剤の開発計画について以下のように説明している。

日米欧の RA 診療ガイドラインでは RA の診断・治療アルゴリズムは概ね同様であり、本邦と欧米において、RA の治療体系に大きな違いは認められていない。また、本剤の即放性製剤を用いた第 I 相試験成績において、欧米人及び日本人で薬物動態プロファイルに大きな違いは認められていない (6.R.1 参照)。以上より、国内第 II b/III 相試験に加え、本邦を含めた国際共同第 III 相試験及び海外第 III 相試験により臨床データパッケージを構築し、日本人 RA 患者における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

なお、国内第 II b/III 相試験及び第 III 相試験で検討する対象患者及び併用薬、有効性の評価項目並びに用法・用量については、それぞれ以下のように設定し、本剤の RA 患者に対する有効性及び安全性を評価することとした。

●対象患者及び併用薬

日米欧の RA 診療ガイドラインでは、診断後速やかに抗リウマチ薬による治療を開始し、臨床的・構造的・機能的寛解の導入・維持を目指すことが推奨されており、第一選択薬は MTX とされている。MTX 不耐容の場合を除き、通常、MTX の単独投与又は他の cDMARDs や少量ステロイドとの併用投与を行い、MTX を含む cDMARDs で効果不十分な場合は、生物製剤や JAK 阻害薬を使用することが推奨されている (JCR RA 診療ガイドライン 2014、Arthritis Care Res 2016; 68: 1-25、Ann Rheum Dis 2017; 76: 960-77)。以上の治療体系を踏まえ、本剤の使用が想定される患者群として、MTX 効果不十分 (M15-555 試験及び M14-465 試験)、MTX を含む cDMARDs 効果不十分 (M14-663 試験及び M13-549 試験) 並びに生物製剤に効果不十分 (M13-542 試験) である中等度から重症の活動性 RA 患者を対象とする第 II b/III 相試験又は第 III 相試験をそれぞれ実施し、本剤の単独投与下 (M15-555 試験) 又は MTX や他の cDMARDs 併用下 (M14-663 試験、M14-465 試験、M13-542 試験及び M13-549 試験) での有効性及び安全性を検証す

ることとした。さらに、MTX 未治療の中等度から重症の活動性 RA 患者における本剤単独投与時の有効性及び安全性を検証することを目的として、M13-545 試験を実施した。なお、日本人被験者は MTX を含む cDMARDs 効果不十分な RA 患者を対象とした国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（M14-663 試験）、MTX 未治療（M13-545 試験）又は MTX 効果不十分な（M15-555 試験）RA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた。

●有効性の評価項目

本剤の RA の臨床症状に対する改善効果は、腫脹・圧痛関節数や CRP 値などの急性期反応物質、被験者による全般・疼痛評価、医師による全般評価や HAQ-DI 等の日常生活動作の評価等から構成され、国際的に汎用されている複合評価指標である ACR 改善率や DAS に基づく疾患活動性の改善効果により評価した。

日本人が組み入れられた国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（M14-663 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（M13-545 試験）では投与 12 週時の ACR20%改善率を、国際共同第Ⅲ相試験（M15-555 試験）では投与 14 週時の ACR20%改善率及び DAS28-CRP に基づく低疾患活動性（LDA）達成割合を主要評価項目として設定し、RA の臨床症状に対する本剤の有効性を検討した。また、海外第Ⅲ相試験（M13-542 試験及び M13-549 試験）では投与 12 週時における ACR20%改善率及び DAS28-CRP に基づく低疾患活動性（LDA）達成割合が、海外第Ⅲ相試験（M14-465 試験）では投与 12 週時における ACR20%改善率及び DAS28-CRP に基づく寛解（CR）達成割合が主要評価項目として設定された。

本剤の関節の構造的損傷の防止効果については、MTX による治療経験のない関節の構造的損傷の進展リスクの高い RA 患者を対象とする国際共同第Ⅲ相試験（M13-545 試験）において、主要評価項目として投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量を設定し、本剤単独投与時の本剤の関節の構造的損傷防止効果を MTX 投与群と比較した。また、MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（M14-465 試験）では重要な副次評価項目として投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量を設定され、MTX 併用下における本剤の関節の構造的損傷防止効果が検討された。

●用法・用量

国内第Ⅱb/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験の用法・用量は、以下の点から本剤徐放性製剤 15 mg 及び 30 mg QD の 2 用量を設定することとした。

- 本剤即放性製剤を用いた欧米人健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験から単回投与では 48 mg、反復投与では 24 mg（BID、14 日間）まで、日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（M13-543 試験）から単回投与では 24 mg まで、反復投与では 18 mg（BID、14 日間）までの忍容性が認められ、日本人と欧米人で本剤の薬物動態プロファイルに大きな違いは認められなかった（6.2.1.1～6.2.1.3 参照）。
- MTX で効果不十分かつ生物製剤の治療歴のない（M13-537 試験）又は生物製剤で効果不十分な（M13-550 試験）中等症から重症の RA 患者を対象とする用量探索海外第Ⅱ相試験において、プラセボ又は本剤 3 mg、6 mg、12 mg 及び 18 mg BID 並びに 24 mg QD（M13-537 試験のみ）投与時の主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率は、M13-537 試験の本剤 3 mg BID 群を除き、プラセボ群と比べ本剤群で統計学的に有意に高く、また忍容性も良好であった。
- 用量探索海外第Ⅱ相試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）における本剤の有効性及び臨床検査パラメータに対する曝露量－反応解析の結果、3 mg BID 群の有効性は他の用量と比較し有効性が

劣る一方、12 mg BID を超える用量での有効性の増強傾向は認められず、Hb 値やNK 細胞数、クレアチンホスホキナーゼ値等に及ぼす影響が増大することが予想された。

- 本剤即放性製剤と徐放性製剤を比較したバイオアベイラビリティ試験（M14-680 試験）の結果から、即放性製剤 6 mg BID 及び 12 mg BID 投与時の曝露量は、それぞれ徐放性製剤 15 mg QD 及び 30 mg QD 投与時の曝露量と同程度であった（6.1.1 参照）。

また、海外Ⅱ相試験（M13-547 及び M13-550 試験）で用量依存的に副作用の発現率が増加する傾向が認められ、体重 60 kg 以下の被験者集団では有効性に明確な用量反応関係が認められていないことも踏まえ、低体重の患者割合が多い本邦においては、国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（M14-463 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（M13-545 試験）の日本人被験者に 7.5 mg 投与群も設定し、日本人 RA 患者における有効性と安全性を比較検討することとした。

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

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 RA の臨床症状に対する有効性について

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

検証的試験として実施された国内第Ⅱb/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験において、いずれの試験においても設定された主要評価項目に関し、プラセボ又は MTX に対する本剤 15 mg 及び 30 mg の優越性が検証された（7.1.1、7.2.1～7.2.5 参照）。

また、本剤長期投与時の成績は表 66 のとおりであり、いずれの試験においても主要評価時期に得られた有効性は、検討されたその後の評価時期においても維持された。

表 66 各臨床試験の最終データカットオフ時における各有効性指標 (FAS, OC)

試験の相	国際共同Ⅲ相	国際共同Ⅲ相	海外Ⅲ相	海外Ⅲ相	国内Ⅱb/Ⅲ相	海外Ⅲ相
試験名	M13-545	M15-555	M14-465	M13-549	M14-663	M13-542
対象患者	MTX 未治療	MTX-IR	MTX-IR	cDMARDs-IR	cDMARDs-IR	生物製剤 IR
併用薬	無	無	MTX	cDMARDs	cDMARDs	cDMARDs
評価時期	72 週時	84 週時	72 週時	84 週時	84 週時	60 週時
ACR20%改善率						
全体集団	15 mg 群	93.6 (233/249)	88.3 (144/163)	94.2 (308/327)	82.3 (135/164)	76.7 (102/133)
	30 mg 群	93.6 (234/250)	95.9 (163/170)		88.8 (142/160)	83.6 (97/116)
日本人集団	7.5 mg 群	100 (47/47)				95.5 (42/44)
	15 mg 群	96.2 (25/26)	95.0 (19/20)			90.5 (38/42)
	30 mg 群	100 (21/21)	94.4 (17/18)			93.5 (29/31)
ACR50%改善率						
全体集団	15 mg 群	80.7 (201/249)	71.2 (116/163)	85.4 (281/329)	73.0 (119/163)	52.2 (70/134)
	30 mg 群	86.7 (215/248)	77.9 (134/172)		74.8 (122/163)	60.7 (71/117)
日本人集団	7.5 mg 群	95.7 (45/47)				81.8 (36/44)
	15 mg 群	92.3 (24/26)	80.0 (16/20)			76.2 (32/42)
	30 mg 群	100 (21/21)	77.8 (14/18)			90.3 (28/31)
ACR70%改善率						
全体集団	15 mg 群	61.2 (153/250)	54.0 (88/163)	69.5 (228/328)	53.3 (88/165)	33.3 (45/135)
	30 mg 群	70.0 (173/247)	65.5 (112/171)		49.7 (81/163)	41.5 (49/118)
日本人集団	7.5 mg 群	83.0 (39/47)				47.7 (21/44)
	15 mg 群	84.6 (22/26)	65.0 (13/20)			61.9 (26/42)
	30 mg 群	95.2 (20/21)	72.2 (13/18)			66.7 (20/30)
DAS28-CRP LDA						
全体集団	15 mg 群	82.3 (205/249)	76.2 (125/164)	89.9 (295/328)	77.6 (128/165)	69.2 (92/133)
	30 mg 群	90.0 (224/249)	85.4 (146/171)		78.9 (127/161)	72.9 (86/118)
日本人集団	7.5 mg 群	97.9 (46/47)				90.9 (40/44)
	15 mg 群	100 (26/26)	90.0 (18/20)			93.0 (40/43)
	30 mg 群	100 (21/21)	94.4 (17/18)			90.3 (28/31)
DAS28-CRP CR						
全体集団	15 mg 群	67.9 (169/249)	60.4 (99/164)	79.6 (261/328)	62.4 (103/165)	52.6 (70/133)
	30 mg 群	78.3 (195/249)	77.2 (132/171)		64.0 (103/161)	51.7 (61/118)
日本人集団	7.5 mg 群	87.2 (41/47)				79.5 (35/44)
	15 mg 群	88.5 (23/26)	80.0 (16/20)			81.4 (35/43)
	30 mg 群	95.2 (20/21)	94.4 (17/18)			80.6 (25/31)

% (例数)

国内第Ⅱb/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験での主要評価項目評価時（投与 12 又は 14 週時）における主要評価項目及び各種副次評価項目の結果は表 67 のとおりであり、対象患者や評価項目の違いによらず、プラセボ又は MTX 群と比較して本剤 15 mg 群及び 30 mg 群にて一貫して有効性が示された。

国際共同第Ⅲ相試験 (M13-545 試験及び M15-555 試験) における日本人集団における有効性について、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群ともに全体集団の結果と同様の傾向が認められた。また、cDMARDs 効果不十分な日本人 RA 患者を対象とした M14-663 試験の結果は、海外第Ⅲ相試験 (M13-549 試験) と同様の傾向が認められた。日本のみ設定された 7.5 mg 群の有効性については、対照群と比較し高い傾向を示したが、ACR50%改善率、ACR70%改善率や DAS28-CRP に基づく LDA 又は CR を達成した被験者割合等のより高い臨床効果に関する評価項目については、15 mg 群又は 30 mg 群と比較するとやや低い傾向であった。

表 67 主要評価項目評価時における各有効性指標 (FAS)

評価項目	試験名	M13-545		M15-555		M14-465	M13-549	M14-663	M13-542
	対象患者	MTX 未治療		MTX-IR		MTX-IR	cDMARDs-IR	cDMARDs-IR	生物製剤 IR
	併用薬	無		無		MTX	cDMARDs	cDMARDs	cDMARDs
	評価週数	12 週時		14 週時		12 週時	12 週時	12 週時	12 週時
	対象集団	全体集団	日本人	全体集団	日本人	外国人	外国人	日本人	外国人
ACR20%の割合	対照群 ^{b)}	54.1 (170/314)	57.1 (16/28)	41.2 (89/216)	31.8 (7/22)	36.4 (237/651)	35.7 (79/221)	42.9 (21/49)	28.4 (48/169)
	7.5 mg 群		85.5 (47/55)					75.5 (37/49)	
	15 mg 群	75.7 (240/317)	85.2 (23/27)	67.7 (147/217)	86.4 (19/22)	70.5 (459/651)	63.8 (141/221)	83.7 (41/49)	64.6 (106/164)
	30 mg 群	77.1 (242/314)	78.6 (22/28)	71.2 (153/215)	61.9 (13/21)		66.2 (145/219)	80.0 (40/50)	56.4 (93/165)
ACR30%の割合	対照群 ^{b)}	28.3 (89/314)	21.4 (6/28)	15.3 (33/216)	4.5 (1/22)	14.9 (97/651)	14.9 (33/221)	16.3 (8/49)	11.8 (20/169)
	7.5 mg 群		60.0 (33/55)					40.8 (20/49)	
	15 mg 群	52.1 (165/317)	66.7 (18/27)	41.9 (91/217)	63.6 (14/22)	45.2 (294/651)	38.0 (84/221)	65.3 (32/49)	34.1 (56/164)
	30 mg 群	56.4 (177/314)	71.4 (20/28)	52.1 (112/215)	42.9 (9/21)		43.4 (95/219)	58.0 (29/50)	35.8 (59/165)
ACR70%の割合	対照群 ^{b)}	14.0 (44/314)	0 (0/28)	2.8 (6/216)	0 (0/22)	4.9 (32/651)	5.9 (13/221)	2.0 (1/49)	6.5 (11/169)
	7.5 mg 群		34.5 (19/55)					20.4 (10/49)	
	15 mg 群	32.5 (103/317)	51.9 (14/27)	22.6 (49/217)	22.7 (5/22)	24.9 (162/651)	20.8 (46/221)	34.7 (17/49)	11.6 (19/164)
	30 mg 群	36.9 (116/314)	64.3 (18/28)	33.0 (71/215)	28.6 (6/21)		26.5 (58/219)	28.0 (14/50)	23.0 (38/165)
DAS28-CRP 総点 ^{a)}	対照群 ^{b)}	-1.92 ± 1.31 (278)	-1.55 ± 0.95 (26)	-1.17 ± 1.30 (194)	-0.69 ± 1.31 (19)	-1.15 ± 1.29 (587)	-1.05 ± 1.25 (206)	-1.00 ± 1.00 (47)	-1.13 ± 1.32 (144)
	7.5 mg 群		-2.90 ± 1.10 (52)					-2.16 ± 0.98 (49)	
	15 mg 群	-2.77 ± 1.37 (301)	-3.30 ± 0.98 (26)	-2.27 ± 1.38 (196)	-2.59 ± 0.99 (21)	-2.48 ± 1.34 (581)	-2.29 ± 1.39 (206)	-2.50 ± 1.27 (48)	-2.41 ± 1.35 (154)
	30 mg 群	-2.79 ± 1.42 (293)	-3.37 ± 1.41 (25)	-2.59 ± 1.36 (198)	-2.16 ± 1.14 (21)		-2.43 ± 1.31 (200)	-2.55 ± 1.22 (44)	-2.27 ± 1.39 (144)
DAS28-CRP LDA	対照群 ^{b)}	28.3 (89/314)	17.9 (5/28)	19.4 (42/216)	9.1 (2/22)	13.8 (90/651)	17.2 (38/221)	18.4 (9/49)	14.2 (24/169)
	7.5 mg 群		69.1 (38/55)					53.1 (26/49)	
	15 mg 群	53.3 (169/317)	77.8 (21/27)	44.7 (97/217)	72.7 (16/22)	45.0 (293/651)	48.4 (107/221)	69.4 (34/49)	43.3 (71/164)
	30 mg 群	54.8 (172/314)	78.6 (22/28)	53.0 (114/215)	76.2 (16/21)		47.9 (105/219)	72.0 (36/50)	42.4 (70/165)
DAS28-CRP CR	対照群 ^{b)}	13.7 (43/314)	7.1 (2/28)	8.3 (18/216)	9.1 (2/22)	6.1 (40/651)	10.0 (22/221)	6.1 (3/49)	9.5 (16/169)
	7.5 mg 群		52.7 (29/55)					36.7 (18/49)	
	15 mg 群	35.6 (113/317)	55.6 (15/27)	28.1 (61/217)	54.5 (12/22)	28.7 (187/651)	30.8 (68/221)	57.1 (28/49)	28.7 (47/164)
	30 mg 群	40.8 (128/314)	67.9 (19/28)	40.5 (87/215)	47.6 (10/21)		28.3 (62/219)	50.0 (25/50)	23.6 (39/165)
CDALDA	対照群 ^{b)}	29.6 (93/314)	28.6 (8/28)	24.5 (53/216)	13.6 (3/22)	16.3 (106/651)	19.0 (42/221)	12.2 (6/49)	14.2 (24/169)
	7.5 mg 群		63.6 (35/55)					51.0 (25/49)	
	15 mg 群	46.4 (147/317)	63.0 (17/27)	34.6 (75/217)	54.5 (12/22)	40.4 (263/651)	40.3 (89/221)	57.1 (28/49)	31.7 (52/164)
	30 mg 群	49.0 (154/314)	78.6 (22/28)	46.5 (100/215)	66.7 (14/21)		42.0 (92/219)	68.0 (34/50)	33.9 (56/165)
CDALCR	対照群 ^{b)}	6.4 (20/314)	0	0.9 (2/216)	0	3.1 (20/651)	3.2 (7/221)	2.0 (1/49)	4.7 (8/169)
	7.5 mg 群		16.4 (9/55)					10.2 (5/49)	
	15 mg 群	16.1 (51/317)	25.9 (7/27)	12.9 (28/217)	27.3 (6/22)	13.4 (87/651)	9.0 (20/221)	18.4 (9/49)	7.9 (13/164)
	30 mg 群	21.3 (67/314)	42.9 (12/28)	19.1 (41/215)	19.0 (4/21)		11.9 (26/219)	18.0 (9/50)	11.5 (19/165)
Boolean CR	対照群 ^{b)}	6.4 (20/314)	0	0.9 (2/216)	4.5 (1/22)	2.0 (13/651)	3.6 (8/221)	4.1 (2/49)	1.8 (3/169)
	7.5 mg 群		9.1 (5/55)					8.2 (4/49)	
	15 mg 群	12.9 (41/317)	18.5 (5/27)	9.2 (20/217)	22.7 (5/22)	9.8 (64/651)	10.0 (22/221)	12.2 (6/49)	6.7 (11/164)
	30 mg 群	15.3 (48/314)	32.1 (9/28)	19.1 (41/215)	9.5 (2/21)		9.1 (20/219)	16.0 (8/50)	7.9 (13/165)

% (例数) : NRI

a) 平均値 ± 標準偏差 (例数) : OC

b) M13-545 は MTX 群、M15-555 試験は MTX 継続群、その他はプラセボ群

国内第Ⅱb/Ⅲ相試験（M14-663 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（M13-545 試験及び M15-555 試験）における有効性について、各試験の主要評価項目に対する部分集団解析⁵⁰⁾を行った結果、いずれの部分集団においても一定の有効性が確認された。

以上より、日本人における本剤の RA の臨床症状に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

検証的試験として実施された国内第Ⅱb/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験のいずれの試験においても、設定された主要評価項目について本剤 15 mg QD 及び 30 mg QD の対照群に対する優越性が検証され、他の有効性評価項目においても一貫して本剤の有効性が高い傾向が認められた。また、日本人部分集団と全体集団との間で、有効性の評価結果に一貫した結果が認められた。以上を踏まえ、日本人 RA 患者における本剤の臨床症状の改善効果は示されたと判断した。本剤 7.5 mg QD の有効性については、ACR50%改善率、ACR70%改善率や、DAS28-CRP に基づく LDA 又は CR を達成した被験者割合等のより高い臨床効果に関する評価項目については、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群に比べて低い傾向が認められたが、対照群と比較して高い傾向が認められたことから、本剤 7.5 mg QD でも一定の有効性は期待できると考える。

7.R.2.2 関節の構造的損傷の抑制効果について

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

MTX 治療歴のない RA 患者における本剤単独投与時の効果を検証した国際共同試験である M13-545 試験では、主要評価項目の一つとして投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量も設定し、本剤の関節の構造的損傷の抑制効果について検討した。投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量及び構造的損傷進行が認められなかった患者割合は表 68 のとおりであり、本剤 15 mg 及び 30 mg 単独投与群と MTX 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、また、日本人部分集団についても、全体集団と大きく異なる傾向は認められなかった。本剤 7.5 mg 単独投与群では、MTX 群と比べて mTSS 変化量の抑制傾向が示されたが、15 mg 及び 30 mg 群と比較するとやや劣る傾向を認めた。

⁵⁰⁾ 検討された主な背景因子は次のとおり。M14-663 試験：年齢、性別、体重、BMI、生物製剤治療歴、RA 罹患期間、抗 CCP 抗体（陽性/陰性）、ベースライン時の DAS28-CRP、M15-555 試験：年齢、性別、体重、BMI、人種（白人、白人以外）、地域（北米、中南米、東欧、アジア、その他）、RA 罹患期間、RF（陽性/陰性）、抗 CCP 抗体（陽性/陰性）、RF 及び抗 CCP 抗体（陽性/陰性）、ベースライン時の DAS28-CRP、M13-545 試験：年齢、性別、体重、BMI、人種（白人、白人以外）、地域（北米、中南米、西欧、東欧、その他）、RA 罹患期間、RF（陽性/陰性）、抗 CCP 抗体（陽性/陰性）、RF 及び抗 CCP 抗体（陽性/陰性）、ベースライン時の DAS28-CRP

表 68 M13-545 試験における投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量及び構造的損傷進行が認められなかった患者の割合 (FAS、線形外挿法)

	7.5 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	MTX 群
全体集団 (評価例数)	NA	279 例	270 例	264 例
ベースラインからの mTSS 変化量	/	0.13 ± 1.41	0.07 ± 1.18	0.66 ± 2.79
MTX 群との差 [95%信頼区間] ^{a)}		-0.53 [-0.85, -0.20]	-0.59 [-0.91, -0.27]	
mTSS ≤ 0 被験者割合 (例数)		87.5 (244)	89.3 (241)	77.7 (205)
MTX 群との差 [95%信頼区間]		9.8 [3.5, 16.2]	11.6 [5.4, 17.8]	
日本人部分集団 (評価例数)	51 例	26 例	24 例	26 例
ベースラインからの mTSS 変化量	0.98 ± 4.14	0.19 ± 1.34	0.23 ± 0.490	2.60 ± 5.73
MTX 群との差 [95%信頼区間] ^{b)}	-1.69 [-3.47, 0.09]	-2.40 [-4.45, -0.35]	-2.45 [-4.54, -0.35]	
mTSS ≤ 0 被験者割合 (例数)	82.4 (42)	80.8 (21)	79.2 (19)	46.2 (12)
MTX 群との差 [95%信頼区間]	36.2 [14.4, 58.0]	34.6 [10.2, 59.0]	33.0 [7.9, 58.1]	

平均値 ± 標準偏差

a) 治験実施地域、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

b) ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

投与 48 週時における mTSS のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差 [評価例数] は、MTX 群 (1.04 ± 3.922 [268 例]) と比べ、本剤単独投与群でいずれも低く維持されており (15 mg 群: 0.06 ± 1.94 [287 例]、30 mg 群: 0.17 ± 1.59 [283 例])、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向を認めた (MTX 群: 3.12 ± 7.57 [26 例]、7.5 mg 群: 1.50 ± 4.59 [51 例]、15 mg 群: -0.25 ± 1.72 [26 例]、30 mg 群: 0 [25 例])。

また、MTX 効果不十分な RA 患者における MTX 併用時の本剤の効果を検証した海外 M14-465 試験においては、副次評価項目として、投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量が設定された。投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量及び構造的損傷進行が認められなかった患者割合は表 69 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤 15 mg 群では mTSS の変化量及び構造的損傷の進行する被験者割合が低い傾向を示した。

表 69 M14-465 試験における投与 26 週時の mTSS のベースラインからの変化量及び構造的損傷進行が認められなかった患者の割合 (FAS、線形外挿法)

	15 mg 群 (593 例)	アダリムマブ群 (296 例)	プラセボ群 (599 例)
ベースラインからの mTSS 変化量	0.20 ± 1.59	0.06 ± 2.45	0.88 ± 3.47
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)}	-0.67 [-0.97, -0.37]		
mTSS ≤ 0 被験者割合 (例数)	83.5 (495)	86.8 (257)	76.0 (455)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]	7.5 [3.0, 12.1]		

平均値 ± 標準偏差

a) 生物製剤前治療歴、ベースライン値を共変量とした ANCOVA モデル

投与 48 週時の評価についても、26 週時と同様、本剤 15 mg 群における mTSS のベースラインからの変化量の平均値 ± 標準偏差 [評価例数] は、0.15 ± 2.65 [604 例] であり、プラセボ群 (1.60 ± 6.35 [599 例]) と比べ低く維持されており、アダリムマブ群は 0.26 ± 2.68 [298 例] であった。

以上より、患者背景は異なるものの、本剤単独投与又は MTX との併用投与による関節の構造的損傷の進展抑制効果が示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

MTX 投与歴のない RA 患者を対象とした M13-545 試験における投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量について、本剤 15 mg 及び 30 mg 単独投与群はいずれも MTX 群に対して統計学的に有意

な差を認め、日本人部分集団と全体集団で結果が一貫していたことから、日本人 RA 患者への関節の構造的損傷の抑制効果は示されたと判断する。また、MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした M14-465 試験においても、MTX を継続する群と比較し、MTX 併用下に本剤 15 mg を投与した群での投与 26 週時の mTSS 変化量は低い傾向が認められた。以上より、MTX 併用時においても本剤投与による関節の構造的損傷の抑制効果は一定程度期待できると考える。なお、日本のみ設定された 7.5 mg 群の関節の構造的破壊進展抑制効果について、MTX 群との比較においては高い傾向が認められており、一定の有効性が得られる可能性は示唆されている。しかしながら、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群と比べ有効性は劣る傾向を認めており、骨破壊進展リスクの高い患者においては、有効性が検証された 15 mg 以上の投与が推奨されるものとする。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性の概要

申請者は、本剤の安全性について、表 70 に示した、国内外の RA 患者を対象とした臨床試験を併合したデータ等に基づき、以下のように説明している。

表 70 併合データ

名称	対象とした試験及び範囲
第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照期間)	RA 対象の国内第Ⅱb/Ⅲ相試験 (M14-663 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (M15-555 試験、M13-545 試験)、海外第Ⅲ相試験 (M14-465 試験、M13-542 試験、M13-549 試験) の安全性データ (12 週又は 14 週時)
ウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間)	RA 対象の海外第Ⅱ相試験 (M13-537、M13-550 試験; 12 週間全期間)、海外第Ⅱ相継続試験 (M13-538 試験: 144 週カットオフ)、国内第Ⅱb/Ⅲ相試験 (M14-663 試験: 84 週データカットオフ)、国際共同第Ⅲ相試験 (M15-555 試験: 84 週データカットオフ、M13-545 試験: 72 週データカットオフ)、海外第Ⅲ相試験 (M14-465 試験: 72 週データカットオフ、M13-542 試験: 60 週データカットオフ、M13-549 試験: 84 週データカットオフ) の安全性データ <ul style="list-style-type: none"> ・ 3 mg BID/ 7.5 mg 群: 第Ⅱ相試験で 3 mg BID より開始した被験者及び M14-663 試験で 7.5 mg QD 投与を受けた被験者 ・ 6 mg BID/ 15 mg 群: 第Ⅱ相試験で 6mg BID より開始又はプラセボから 6 mg BID に切り替わった被験者、もしくは第Ⅲ相試験で 15 mg QD 投与を受けた被験者 ・ 12 mg BID/ 30 mg 群: 第Ⅱ相試験で 12 mg BID より開始した被験者及び第Ⅲ相試験で 15 mg QD 投与を受けた被験者 ・ 本剤投与全例: 本剤の投与を 1 回以上受けたすべての被験者
プラセボ対照 15 mg/30 mg 併合	RA 対象の海外第Ⅲ相試験 (M13-549 及び M13-542 試験) の安全性データ (12 週)
MTX 対照併合	RA 対象の国際共同第Ⅲ相試験 (M13-545 及び M15-555 試験) の安全性データ (12 週又は 14 週)

各併合解析における有害事象の概要は、表 71 のとおりであった。

表 71 併合解析における有害事象の概要

	第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照期間)				ウバダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間)			
	7.5 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ/ MTX 群	3 mg BID/ 7.5 mg 群	6 mg BID/ 15 mg 群	12 mg BID/ 30 mg 群	本剤投与 全例 ^{a)}
全体集団								
例数/ 総曝露期間 (人・年)		1,618/ 397.1	963/ 222.6	1,621/ 389.6	226/ 228.5	2,883/ 3,421.6	1,375/ 1,683.3	4,638/ 6,164.5
全有害事象		873 (54.0) 327.6	547 (56.8) 393.5	784 (48.4) 288.8	166 (73.5) 316.8	2,260 (78.4) 170.7	1,175 (85.5) 230.8	3,820 (82.4) 182.7
死亡に至った 有害事象		2 (0.1) 0.5	4 (0.4) 1.8	3 (0.2) 0.8	0	18 (0.6) 0.5	16 (1.2) 1.0	38 (0.8) 0.6
重篤な 有害事象		52 (3.2) 13.2	43 (4.5) 19.5	31 (1.9) 8.0	24 (10.6) 11.2	334 (11.6) 10.3	231 (16.8) 14.7	659 (14.2) 11.3
中止に至った 有害事象		48 (3.0) 12.1	49 (5.1) 22.1	35 (2.2) 9.0	14 (6.2) 6.2	211 (7.3) 6.2	172 (12.5) 10.3	453 (9.8) 7.4
副作用		425 (26.3) 126.2	286 (29.7) 159.0	347 (21.4) 102.2	112 (49.6) 110.5	1,244 (43.1) 52.8	721 (52.4) 69.7	2,214 (47.7) 55.1
日本人部分集団								
例数/ 総曝露期間 (人・年)	104/ 23.6	98/ 23.0	99/ 22.7	99/ 22.8	121/ 204.8	126/ 213.6	124/ 186.5	371/ 604.9
全有害事象	62 (59.6) 436.6	52 (53.1) 331.2	73 (73.7) 646.0	45 (45.5) 276.1	120 (99.2) 337.1	124 (98.4) 298.8	124 (100) 498.0	368 (99.2) 360.8
死亡に至った 有害事象	0	0	1 (1.0) 4.4	0	0	0	2 (1.6) 1.1	2 (0.5) 0.3
重篤な 有害事象	4 (3.8) 17.1	1 (1.0) 4.3	7 (7.1) 31.1	0	22 (18.2) 11.5	24 (19.0) 12.2	36 (29.0) 21.2	82 (22.1) 14.7
中止に至った 有害事象	2 (1.9) 8.5	1 (1.0) 4.3	7 (7.1) 30.8	2 (2.0) 8.8	13 (10.7) 6.4	11 (8.7) 5.2	26 (21.0) 14.1	50 (13.5) 8.3
副作用	41 (39.4) 230.3	31 (31.6) 164.9	45 (45.5) 281.3	20 (20.2) 100.0	98 (81.0) 122.3	90 (71.4) 88.3	106 (85.5) 143.6	294 (79.2) 114.9

上段：例数 (%)、下段：例/100 人・年

a) 本剤投与を 1 回以上受けたすべての被験者

本剤投与全例のうち、死亡に至った有害事象は 38 例 (0.8%、0.6/100 人・年) に認められ、死因の内訳は、心筋梗塞、心停止及び死亡各 3 例、急性呼吸窮迫症候群及び突然死各 2 例、肺腺癌第 2 期、ホジキン病、遠隔転移を伴う直腸癌、悪性新生物進行/遠隔転移を伴う悪性黒色腫、遠隔転移を伴う新生物、胃癌、結腸腺癌、肺癌第 4 期 (細胞タイプ不明)、肺炎/敗血症、腹膜炎、髄膜炎、リステリア菌性髄膜炎、心不全/肺塞栓症、心不全/心筋梗塞、心臓死、冠動脈硬化症/高血圧性心疾患/心筋梗塞、心不全、心突然死、心肺停止、肺塞栓症、低酸素性虚血性脳症/心筋梗塞、死亡/肝酵素上昇、呼吸不全、出血性卒中及び脊椎圧迫骨折各 1 例であった。このうち、急性呼吸窮迫症候群 2 例、ホジキン病、低酸素性虚血性脳症/心筋梗塞、リステリア菌性髄膜炎、腹膜炎、遠隔転移を伴う直腸癌、呼吸不全、心肺停止各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

併合解析におけるいずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象は、表 72 のとおりであった。

表 72 いずれかの群で5%以上に認められた有害事象（ウパダシチニブ併合解析集団：長期全曝露期間）

事象名	3 mg BID/ 7.5 mg 群 (226 例)	6 mg BID/ 15 mg 群 (2,883 例)	12 mg BID/ 30 mg 群 (1,375 例)	本剤投与 全例 ^{a)} (4,638 例)
鼻咽頭炎	53 (23.5)	287 (10.0)	168 (12.2)	548 (11.8)
口内炎	19 (8.4)	21 (0.7)	18 (1.3)	59 (1.3)
高血圧	16 (7.1)	164 (5.7)	81 (5.9)	279 (6.0)
帯状疱疹	16 (7.1)	116 (4.0)	108 (7.9)	270 (5.8)
悪心	15 (6.6)	101 (3.5)	60 (4.4)	188 (4.1)
咽頭炎	15 (6.6)	72 (2.5)	46 (3.3)	141 (3.0)
胃腸炎	14 (6.2)	88 (3.1)	50 (3.6)	170 (3.7)
気管支炎	11 (4.9)	201 (7.0)	102 (7.4)	351 (7.6)
上気道感染	9 (4.0)	306 (10.6)	169 (12.3)	536 (11.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (4.0)	160 (5.5)	144 (10.5)	347 (7.5)
尿路感染	7 (3.1)	240 (8.3)	147 (10.7)	438 (9.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	6 (2.7)	151 (5.2)	75 (5.5)	244 (5.3)
関節リウマチ	2 (0.9)	138 (4.8)	83 (6.0)	248 (5.3)

例数 (%)

a) 本剤投与を1回以上受けたすべての被験者

併合解析におけるいずれかの群で 0.5%以上に認められた重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は、それぞれ表 73 及び表 74 のとおりであった。

表 73 いずれかの群で0.5%以上に認められた重篤な有害事象（ウパダシチニブ併合解析集団：長期全曝露期間）

事象名	3 mg BID/ 7.5 mg 群 (226 例)	6 mg BID/ 15 mg 群 (2,883 例)	12 mg BID/ 30 mg 群 (1,375 例)	本剤投与 全例 ^{a)} (4,638 例)
肺炎	3 (1.3)	25 (0.9)	25 (1.8)	60 (1.3)
帯状疱疹	3 (1.3)	5 (0.2)	10 (0.7)	19 (0.4)
一過性脳虚血発作	2 (0.9)	6 (0.2)	0	9 (0.2)
肺塞栓症	1 (0.4)	14 (0.5)	3 (0.2)	21 (0.5)
敗血症	1 (0.4)	4 (0.1)	8 (0.6)	14 (0.3)
変形性関節症	0	14 (0.5)	9 (0.7)	24 (0.5)

例数 (%)

a) 本剤投与を1回以上受けたすべての被験者

表 74 いずれかの群で0.5%以上に認められた中止に至った有害事象（ウパダシチニブ併合解析集団：長期全曝露期間）

事象名	3 mg BID/ 7.5 mg 群 (226 例)	6 mg BID/ 15 mg 群 (2,883 例)	12 mg BID/ 30 mg 群 (1,375 例)	本剤投与 全例 ^{a)} (4,638 例)
帯状疱疹	2 (0.9)	5 (0.2)	14 (1.0)	24 (0.5)
肺炎	1 (0.4)	14 (0.5)	17 (1.2)	33 (0.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	9 (0.3)	8 (0.6)	18 (0.4)

例数 (%)

a) 本剤投与を1回以上受けたすべての被験者

以上より、第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）における重篤な有害事象及び中止に至った有害事象を含む有害事象、並びに副作用の発現率は、プラセボ/MTX と比較し本剤投与群で高かった。また、第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）及びウパダシチニブ併合解析集団（長期全曝露期間）のいずれにおいても、30 mg QD 相当量群の有害事象及び副作用の発現率は、本剤 7.5 mg 又は 15 mg QD 相当量群と比較して高い傾向を認めた。日本人部分集団における安全性プロファイルについて、15 mg QD 相当量群では全体集団と大きな違いは認められなかったものの、30 mg QD 相当量群では重篤な有害事象及び中止に至った有害事象を含む有害事象の発現率は全体集団と比較しても高い傾向を認めた。特に注目すべき有害事象については、7.R.3.2 項で検討する。

7.R.3.2 本剤投与に関連する可能性のある有害事象について

臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用等を踏まえ、本剤投与に関連する可能性のある有害事象について重点的に検討を行った。

各併合解析における注目すべき有害事象の発現状況は、それぞれ表 75 及び表 76 のとおりであった。

表 75 注目すべき有害事象の概要 (第Ⅲ相試験併合解析集団：短期対照期間)

	全体集団			日本人部分集団			
	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ/ MTX 群	7.5 mg 群	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ/ MTX 群
例数	1,618 例	963 例	1,621 例	104 例	98 例	99 例	99 例
感染症	404 (25.0) 117.2 [106.1, 129.2]	276 (28.7) 146.0 [129.3, 164.3]	356 (22.0) 103.6 [93.1, 114.9]	30 (28.8) 153.8 [103.8, 219.6]	24 (24.5) 118.2 [75.8, 175.9]	38 (38.4) 213.5 [151.1, 293.0]	23 (23.2) 116.8 [74.0, 175.2]
重篤な 感染症	16 (1.0) 4.0 [2.3, 6.6]	18 (1.9) 8.1 [4.8, 12.8]	8 (0.5) 2.1 [0.9, 4.0]	0	1 (1.0) 4.3 [0.1, 24.2]	4 (4.0) 17.7 [4.8, 45.3]	0
日和見 感染症	5 (0.3) 1.3 [0.4, 2.9]	12 (1.2) 5.4 [2.8, 9.5]	4 (0.2) 1.0 [0.3, 2.6]	0	0	5 (5.1) 22.6 [7.3, 52.8]	0
活動性/ 潜在結核	1 (<0.1) 0.3 [0.0, 1.4]	0	0	0	0	0	0
PCP 肺炎	0	1 (0.1) 0.4 [0.0, 2.5]	2 (0.1) 0.5 [0.1, 1.9]	0	0	1 (1.0) 4.4 [0.1, 24.5]	0
帯状疱疹	13 (0.8) 3.3 [1.7, 5.6]	17 (1.8) 7.7 [4.5, 12.3]	6 (0.4) 1.5 [0.6, 3.4]	1 (1.0) 4.3 [0.1, 23.8]	2 (2.0) 8.8 [1.1, 31.8]	5 (5.1) 22.3 [7.2, 52.1]	1 (1.0) 4.4 [0.1, 24.5]
ウイルス 再活性化	14 (0.9) 3.5 [1.9, 5.9]	15 (1.6) 6.8 [3.8, 11.2]	10 (0.6) 2.6 [1.2, 4.7]	3 (2.9) 13.0 [2.7, 38.0]	1 (1.0) 4.4 [0.1, 24.3]	1 (1.0) 4.4 [0.1, 24.7]	1 (1.0) 4.4 [0.1, 24.4]
B 型肝炎 再活性化	0	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍	4 (0.2) 1.0 [0.3, 2.6]	5 (0.5) 2.2 [0.7, 5.2]	4 (0.2) 1.0 [0.3, 2.6]	0	0	0	0
NMSC	0	2 (0.2) 0.9 [0.1, 3.2]	2 (0.1) 0.5 [0.1, 1.9]	0	0	0	0
NMSC 除く 悪性腫瘍	4 (0.2) 1.0 [0.3, 2.6]	3 (0.3) 1.3 [0.3, 3.9]	2 (0.1) 0.5 [0.1, 1.9]	0	0	0	0
リンパ腫	1 (<0.1) 0.3 [0.0, 1.4]	1 (0.1) 0.4 [0.0, 2.5]	0	0	0	0	0
消化管穿孔	2 (0.1) 0.5 [0.1, 1.8]	2 (0.2) 0.9 [0.1, 3.2]	0	0	0	0	0
間質性 肺疾患	2 (0.1) 0.5 [0.1, 1.8]	2 (0.2) 0.9 [0.1, 3.2]	0	0	0	2 (2.0) 8.8 [1.1, 31.8]	0
脂質異常症	57 (3.5) 14.6 [11.1, 19.0]	34 (3.5) 15.6 [10.8, 21.9]	19 (1.2) 4.9 [3.0, 7.7]	6 (5.8) 26.3 [9.7, 57.3]	6 (6.1) 27.1 [10.0, 59.1]	8 (8.1) 37.7 [16.3, 74.4]	0
MACE	3 (0.2) 0.8 [0.2, 2.2]	4 (0.4) 1.8 [0.5, 4.6]	4 (0.2) 1.0 [0.3, 2.6]	0	0	1 (1.0) 4.4 [0.1, 24.5]	0
静脈塞栓 血栓症	3 (0.2) 0.8 [0.2, 2.2]	1 (0.1) 0.4 [0.0, 2.5]	1 (<0.1) 0.3 [0.0, 1.4]	0	0	0	0
貧血	17 (1.1) 4.3 [2.5, 6.9]	12 (1.2) 5.4 [2.8, 9.5]	28 (1.7) 7.2 [4.8, 10.5]	2 (1.9) 8.5 [1.0, 30.7]	1 (1.0) 4.4 [0.1, 24.4]	3 (3.0) 13.4 [2.8, 39.1]	2 (2.0) 8.8 [1.1, 31.8]
好中球数 減少	33 (2.0) 8.4 [5.8, 11.8]	28 (2.9) 12.8 [8.5, 18.5]	5 (0.3) 1.3 [0.4, 3.0]	1 (1.0) 4.2 [0.1, 23.6]	3 (3.1) 13.2 [2.7, 38.6]	4 (4.0) 18.1 [4.9, 46.3]	0
リンパ球数 減少	17 (1.1) 4.3 [2.5, 6.9]	13 (1.3) 5.9 [3.1, 10.1]	18 (1.1) 4.7 [2.8, 7.4]	1 (1.0) 4.3 [0.1, 23.7]	1 (1.0) 4.3 [0.1, 24.2]	2 (2.0) 8.9 [1.1, 32.1]	1 (1.0) 4.4 [0.1, 24.4]
血小板数 減少	4 (0.2) 1.0 [0.3, 2.6]	4 (0.4) 1.8 [0.5, 4.6]	1 (<0.1) 0.3 [0.0, 1.4]	1 (1.0) 4.3 [0.1, 23.7]	0	0	0
血中クレア チンホスホ キナーゼ上 昇	38 (2.3) 9.7 [6.9, 13.3]	38 (3.9) 17.5 [12.4, 24.0]	10 (0.6) 2.6 [1.2, 4.7]	1 (1.0) 4.2 [0.1, 23.6]	3 (3.1) 13.3 [2.7, 39.0]	10 (10.1) 46.3 [22.2, 85.1]	0
肝障害	67 (4.1) 17.3 [13.4, 21.9]	26 (2.7) 11.8 [7.7, 17.4]	50 (3.1) 13.0 [9.7, 17.2]	3 (2.9) 12.9 [2.7, 37.8]	5 (5.1) 22.3 [7.5, 52.1]	2 (2.0) 8.8 [1.1, 32.0]	3 (3.0) 13.4 [2.8, 39.1]
腎機能障害	1 (<0.1) 0.3 [0.0, 1.4]	1 (0.1) 0.4 [0.0, 2.5]	2 (0.1) 0.5 [0.1, 1.9]	1 (1.0) 4.2 [0.1, 23.6]	0	0	0

上段：例数 (%)、下段：例/100 人・年 [95%信頼区間]

表 76 注目すべき有害事象の概要 (ウバダシチニブ併合解析集団：長期全曝露期間)

	全体集団				日本人部分集団			
	3 mg BID/ 7.5 mg 群	6 mg BID/ 15 mg 群	12 mg BID/ 30 mg 群	本剤投与 全例 ^{a)}	3 mg BID/ 7.5 mg 群	6 mg BID/ 15 mg 群	12 mg BID/ 30 mg 群	本剤投与 全例 ^{a)}
例数	226 例	2,883 例	1,375 例	4,638 例	121 例	126 例	124 例	371 例
感染症	114 (50.4) 113.7 [93.8, 136.5]	1470 (51.0) 68.2 [64.8, 71.8]	846 (61.5) 91.5 [85.5, 97.9]	2,606 (56.2) 72.6 [69.8, 75.4]	93 (76.9) 117.0 [94.4, 143.3]	103 (81.7) 116.8 [95.3, 141.6]	106 (85.5) 156.1 [127.8, 188.8]	302 (81.4) 128.2 [114.1, 143.5]
重篤な 感染症	10 (4.4) 4.4 [2.1, 8.1]	98 (3.4) 2.9 [2.4, 3.5]	90 (6.5) 5.5 [4.4, 6.7]	219 (4.7) 3.6 [3.1, 4.1]	10 (8.3) 4.9 [2.4, 9.0]	10 (7.9) 4.8 [2.3, 8.9]	19 (15.3) 10.6 [6.4, 16.5]	39 (10.5) 6.6 [4.7, 9.0]
日和見 感染症	2 (0.9) 0.9 [0.1, 3.2]	26 (0.9) 0.8 [0.5, 1.1]	28 (2.0) 1.7 [1.1, 2.4]	60 (1.3) 1.0 [0.7, 1.3]	2 (1.7) 1.0 [0.1, 3.5]	5 (4.0) 2.4 [0.8, 5.5]	15 (12.1) 8.5 [4.7, 13.9]	22 (5.9) 3.7 [2.3, 5.6]
活動性/ 潜在結核	0	67 (2.3) 2.0 [1.5, 2.5]	25 (1.8) 1.5 [1.0, 2.2]	104 (2.2) 1.7 [1.4, 2.1]	0	1 (0.8) 0.5 [0.0, 2.6]	2 (1.6) 1.1 [0.1, 3.9]	3 (0.8) 0.5 [0.1, 1.5]
PCP 肺炎	0	0	4 (0.3) [0.1, 0.6]	4 (<0.1) 0.7 [0.0, 0.2]	0	0	4 (3.2) 2.2 [0.6, 5.5]	4 (1.1) 0.7 [0.2, 1.7]
帯状疱疹	17 (7.5) 7.8 [4.6, 12.6]	124 (4.3) 3.7 [3.1, 4.4]	113 (8.2) 7.0 [5.8, 8.4]	287 (6.2) 4.8 [4.3, 5.4]	15 (12.4) 7.8 [4.3, 12.8]	24 (19.0) 12.4 [7.9, 18.4]	28 (22.6) 16.7 [11.1, 24.2]	67 (18.1) 12.1 [9.4, 15.3]
ウイルス 再活性化	11 (4.9) 5.2 [2.6, 9.2]	79 (2.7) 2.3 [1.9, 2.9]	72 (5.2) 4.4 [3.4, 5.5]	176 (3.8) 2.9 [2.5, 3.4]	11 (9.1) 5.8 [2.9, 10.4]	7 (5.6) 3.4 [1.4, 7.0]	11 (8.9) 6.1 [3.1, 10.9]	29 (7.8) 5.0 [3.4, 7.2]
B 型肝炎 再活性化	0	1 (<0.1) <0.1 [0.0, 0.2]	0	1 (<0.1) <0.1 [0.0, 0.1]	0	1 (0.8) 0.5 [0.0, 2.6]	0	1 (0.3) 0.2 [0.0, 0.9]
悪性腫瘍	1 (0.4) 0.4 [0.0, 2.4]	37 (1.3) 1.1 [0.8, 1.5]	31 (2.3) 1.9 [1.3, 2.6]	79 (1.7) 1.3 [1.0, 1.6]	1 (0.8) 0.5 [0.0, 2.7]	2 (1.6) 0.9 [0.1, 3.4]	3 (2.4) 1.6 [0.3, 4.7]	6 (1.6) 1.0 [0.4, 2.2]
NMSC	0	10 (0.3) 0.3 [0.1, 0.5]	12 (0.9) 0.7 [0.4, 1.3]	26 (0.6) 0.4 [0.3, 0.6]	0	0	0	0
NMSC 除く 悪性腫瘍	1 (0.4) 0.4 [0.0, 2.4]	28 (1.0) 0.8 [0.5, 1.2]	19 (1.4) 1.1 [0.7, 1.8]	56 (1.2) 0.9 [0.7, 1.2]	1 (0.8) 0.5 [0.0, 2.7]	2 (1.6) 0.9 [0.1, 3.4]	3 (2.4) 1.6 [0.3, 4.7]	6 (1.6) 1.0 [0.4, 2.2]
リンパ腫	0	1 (<0.1) <0.1 [0.0, 0.2]	2 (0.1) 0.1 [0.0, 0.4]	5 (0.1) <0.1 [0.0, 0.2]	0	0	1 (0.8) 0.5 [0.0, 3.0]	1 (0.3) 0.2 [0.0, 0.9]
消化管穿孔	0	6 (0.2) 0.2 [0.1, 0.4]	6 (0.4) 0.4 [0.1, 0.8]	12 (0.3) 0.2 [0.1, 0.3]	0	1 (0.8) 0.5 [0.0, 2.6]	1 (0.8) 0.5 [0.0, 3.0]	2 (0.5) 0.3 [0.0, 1.2]
間質性 肺疾患	0	2 (<0.1) <0.1 [0.0, 0.2]	3 (0.2) 0.2 [0.0, 0.5]	6 (0.1) <0.1 [0.0, 0.2]	0	0	3 (2.4) 1.6 [0.3, 4.7]	3 (0.8) 0.5 [0.1, 1.4]
脂質異常症	22 (9.7) 10.8 [6.8, 16.4]	242 (8.4) 7.6 [6.6, 8.6]	122 (8.9) 7.7 [6.4, 9.2]	434 (9.4) 7.6 [6.9, 8.4]	19 (15.7) 10.5 [6.3, 16.5]	20 (15.9) 10.6 [6.5, 16.4]	21 (16.9) 13.0 [8.1, 19.9]	60 (16.2) 11.3 [8.6, 14.6]
MACE	1 (0.4) 0.4 [0.0, 2.4]	16 (0.6) 0.5 [0.3, 0.8]	15 (1.1) 0.9 [0.5, 1.5]	39 (0.8) 0.6 [0.5, 0.9]	1 (0.8) 0.5 [0.0, 2.7]	0	2 (1.6) 1.1 [0.1, 3.9]	3 (0.8) 0.5 [0.1, 1.4]
静脈塞栓 血栓症	1 (0.4) 0.4 [0.0, 2.4]	17 (0.6) 0.5 [0.3, 0.8]	6 (0.4) 0.4 [0.1, 0.8]	32 (0.7) 0.5 [0.4, 0.7]	0	1 (0.8) 0.5 [0.0, 2.6]	1 (0.8) 0.5 [0.0, 3.0]	2 (0.5) 0.3 [0.0, 1.2]
貧血	4 (1.8) 1.8 [0.5, 4.5]	123 (4.3) 3.7 [3.1, 4.4]	77 (5.6) 4.7 [3.7, 5.9]	231 (5.0) 3.9 [3.4, 4.4]	4 (3.3) 2.0 [0.5, 5.1]	4 (3.2) 1.9 [0.5, 4.9]	18 (14.5) 10.3 [6.1, 16.3]	26 (7.0) 4.4 [2.9, 6.5]
好中球数 減少	5 (2.2) 2.2 [0.7, 5.2]	84 (2.9) 2.5 [2.0, 3.1]	81 (5.9) 5.1 [4.0, 6.3]	182 (3.9) 3.0 [2.6, 3.5]	5 (4.1) 2.5 [0.8, 5.9]	3 (2.4) 1.4 [0.3, 4.2]	13 (10.5) 7.7 [4.1, 13.1]	21 (5.7) 3.6 [2.3, 5.6]
リンパ球数 減少	7 (3.1) 3.1 [1.3, 6.4]	59 (2.0) 1.7 [1.3, 2.3]	45 (3.3) 2.7 [2.0, 3.7]	132 (2.8) 2.2 [1.8, 2.6]	7 (5.8) 3.5 [1.4, 7.2]	9 (7.1) 4.4 [2.0, 8.3]	9 (7.3) 5.0 [2.3, 9.5]	25 (6.7) 4.3 [2.8, 6.3]
血小板数 減少	1 (0.4) 0.4 [0.0, 2.5]	13 (0.5) 0.4 [0.2, 0.7]	5 (0.4) 0.3 [0.1, 0.7]	20 (0.4) 0.3 [0.2, 0.5]	1 (0.8) 0.5 [0.0, 2.7]	0	0	1 (0.3) 0.2 [0.0, 0.9]
血中クレア チンホスホ キナーゼ上 昇	9 (4.0) 4.1 [1.9, 7.8]	160 (5.5) 4.9 [4.1, 5.7]	144 (10.5) 9.3 [7.8, 11.0]	347 (7.5) 6.0 [5.4, 6.6]	9 (7.4) 4.6 [2.1, 8.7]	17 (13.5) 8.8 [5.1, 14.0]	24 (19.4) 14.7 [9.4, 21.8]	50 (13.5) 9.0 [6.7, 11.9]
肝障害	15 (6.6) 7.0 [3.9, 11.5]	249 (8.6) 7.7 [6.8, 8.7]	116 (8.4) 7.3 [6.0, 8.7]	409 (8.8) 7.0 [6.3, 7.7]	13 (10.7) 6.8 [3.6, 11.6]	16 (12.7) 8.2 [4.7, 13.3]	11 (8.9) 6.3 [3.1, 11.2]	40 (10.8) 7.1 [5.1, 9.7]
腎機能障害	1 (0.4) 0.4 [0.0, 2.5]	13 (0.5) 0.4 [0.2, 0.7]	16 (1.2) 1.0 [0.5, 1.5]	31 (0.7) 0.5 [0.3, 0.7]	1 (0.8) 0.5 [0.0, 2.7]	1 (0.8) 0.5 [0.0, 2.6]	4 (3.2) 2.2 [0.6, 5.5]	6 (1.6) 1.0 [0.4, 2.2]

上段：例数 (%)、下段：例/100人・年 [95%信頼区間] a) 本剤投与を1回以上受けたすべての被験者

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

① 感染症について

1) 重篤な感染症及び日和見感染等について

申請者は感染症及び日和見感染等の発現状況について、以下のように説明している。

感染症関連事象は最も多く認められた有害事象であり、各併合解析における感染症 (CMQ: Infection)、重篤な感染症 (CMQ: Infection のうち重篤な有害事象) 及び日和見感染 (CMQ: Opportunistic infection) の発現状況はそれぞれ表 75 及び表 76 のとおりであった。

第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照期間) の全体集団における重篤な感染症及び日和見感染の発現頻度は、プラセボ又は MTX 投与を受けた被験者と比較して本剤投与群で高く、30 mg QD 相当量群における発現リスクは、より低用量を投与した群と比較し上昇する傾向が認められた。日本人部分集団でも同様の傾向を認めたが、日本人部分集団の 30 mg QD 相当量群における感染症、重篤な感染症及び日和見感染の発現率は、全体集団の 30 mg QD 相当量群と比較してそれぞれ高かった。また、ウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) の日本人部分集団における感染症、重篤な感染症及び日和見感染の発現頻度は、全体集団のいずれの用量群との比較においても高い傾向が認められた。

ウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) における重篤な感染症及び日和見感染の時期別の発現状況を検討した結果、投与 6 カ月以内の重篤な感染症及び日和見感染症の発現率 [95%信頼区間] は全体集団 (4.7 [3.8, 5.7] 例/100 人・年及び 1.7 [1.2, 2.4] 例/100 人・年) と比較して日本人集団 (11.4 [7.0, 17.6] 例/100 人・年及び 8.1 [4.4, 13.5] 例/100 人・年) で高かったものの、投与 6 カ月以降はいずれの集団も発現率に大きな違いは認められず、長期使用により発現率が上昇する傾向は認められなかった。

ウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) の本剤投与全例における日和見感染の発現頻度は、1.3% (60/4,638 例、1.0 [0.7, 1.3] 例/100 人・年) であり、このうち重篤な日和見感染の発現頻度は、0.2% (11/4,638 例、0.2 例/100 人・年) であった。重篤な日和見感染で発現頻度が高かったものは、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (4 例、0.065 例/100 人・年) であり、4 例とも 30 mg QD 投与を受けた日本人被験者であった。

本剤とアダリムマブとの感染症の発現頻度について、M14-465 試験における重篤な感染症の発現頻度 [95%信頼区間] は本剤 15 mg 群 2.9% (41/1,417 例、3.0 [2.1, 4.0] 例/100 人・年)、アダリムマブ群 3.3% (19/579 例、3.7 [2.3, 5.9] 例/100 人・年)、日和見感染の発現率 [95%信頼区間] は本剤 15 mg 群 0.8% (12/1,417 例、0.9 [0.4, 1.5] 例/100 人・年)、アダリムマブ群 0.3% (2/579 例、0.4 [0.0, 1.4] 例/100 人・年) であり、大きな差は認めなかった。

主な背景因子別部分集団の重篤感染症及び日和見感染の発現状況は、表 77 のとおりであった。65 歳以上の高齢者及び 60 kg 未満の低体重被験者で重篤な感染症及び日和見感染の発現リスクが高い傾向が認められ、特に 30 mg QD 相当量群でその傾向はより顕著であった。

表 77 背景因子別部分集団における重篤な感染症及び日和見感染の発現状況（ウパダシチニブ併合解析集団〔長期全曝露期間〕）

有害事象		重篤な感染症			日和見感染		
治療薬		6 mg BID/ 15 mg 群	12 mg BID/ 30 mg 群	本剤投与全例 ^{a)}	6 mg BID/ 15 mg 群	12 mg BID/ 30 mg 群	本剤投与全例 ^{a)}
全体集団		3.4 (98/2,883) 2.9	6.5 (90/1,375) 5.5	4.7 (219/4,638) 3.6	0.9 (26/2,883) 0.8	2.0 (28/1,375) 1.7	1.3 (60/4,638) 1.0
年齢	65 歳未満	3.4 (78/2,306) 2.9	5.2 (55/1,054) 4.2	4.2 (151/3,631) 3.1	0.7 (16/2,306) 0.6	1.7 (18/1,054) 1.4	1.0 (38/3,631) 0.8
	65 歳以上 75 歳未満	2.9 (14/485) 2.5	9.7 (27/277) 9.1	5.9 (50/843) 4.8	1.6 (8/485) 1.4	2.9 (8/277) 2.6	2.0 (17/843) 1.6
	75 歳以上	6.5 (6/92) 6.1	18.2 (8/44) 20.5	11.0 (18/164) 9.0	2.2 (2/92) 2.0	4.5 (2/44) 5.1	3.0 (5/164) 2.4
	体重	60 kg 未満	3.7 (19/509) 3.0	9.4 (26/277) 7.5	6.3 (57/902) 4.6	1.6 (8/509) 1.3	5.1 (14/277) 4.0
	60 kg 以上 100 kg 未満	2.9 (58/2,023) 2.4	6.0 (54/906) 5.0	4.1 (130/3,173) 3.1	0.8 (16/2,023) 0.7	1.2 (11/906) 1.0	0.9 (29/3,173) 0.7
	100 kg 以上	6.0 (21/351) 5.5	5.2 (10/192) 4.6	5.7 (32/563) 4.8	0.6 (2/351) 0.5	1.6 (3/192) 1.4	0.9 (5/563) 0.7
抗リウマチ薬	MTX	2.8 (51/1,814) 2.6	9.1 (39/430) 7.2	4.1 (94/2,299) 3.6	0.9 (17/1,814) 0.9	2.8 (12/430) 2.2	1.3 (30/2,299) 1.1
	その他 cDMARDs	7.6 (9/119) 5.7	8.2 (9/110) 6.6	8.7 (21/242) 6.4	0.8 (1/119) 0.6	1.8 (2/110) 1.4	1.2 (3/242) 0.9
	MTX /cDMARDs	3.4 (4/118) 2.5	8.6 (8/93) 6.6	5.3 (12/228) 3.8	1.7 (2/118) 1.2	4.3 (4/93) 3.2	2.6 (6/228) 1.9
	なし	4.1 (34/832) 3.0	4.6 (34/742) 4.0	4.9 (92/1,869) 3.3	0.7 (6/832) 0.5	1.3 (10/742) 1.2	1.1 (21/1,869) 0.7
ステロイド	併用あり	3.2 (50/1,576) 2.7	7.5 (49/655) 6.4	4.6 (111/2,404) 3.6	0.9 (14/1,576) 0.8	1.5 (10/655) 1.3	1.2 (28/2,404) 0.9
	併用なし	3.7 (48/1,307) 3.1	5.7 (41/720) 4.7	4.8 (108/2,234) 3.6	0.9 (12/1,307) 0.8	2.5 (18/720) 2.0	1.4 (32/2,234) 1.1

上段：％（発現例数／該当部分集団例数）、下段：例/100人・年、a) 本剤投与を1回以上受けたすべての被験者

臨床試験においては、スクリーニング時に活動性結核の所見（胸部 X 線検査結果も含む）が認められた患者又は結核に関する除外基準に合致した患者は除外された。

活動性／潜伏結核（CMQ：Active/Latent Tuberculosis）について、ウパダシチニブ併合解析集団（長期全曝露期間）の本剤投与全例における結核の発現頻度は 2.2%（104/4,638 例、1.7 [95%信頼区間：1.4, 2.1] 例/100 人・年）であったが、このうち 82 例はスクリーニング時又は直近の評価で陰性を示した被験者が年 1 回の結核再検査で診断された潜伏結核であり、活動性結核と診断された被験者は 22 例であった。活動性結核と診断された 22 例のうち 16 例は結核菌群検査陽性を呈した無症候性の事象であった。症候性活動性結核を呈した 6 例はいずれもプラセボ対照期間以降に発現しており、その内訳は肺結核が 3 例（15 mg 群 2 例、30 mg 群 1 例）、肺外結核が 3 例（15 mg 群：女性生殖器結核／結核性腹膜炎 1 例、30 mg 群：リンパ節結核、骨結核各 1 例）であった。症候性活動性結核を呈した被験者はいずれも cDMARDs 及び／又はステロイド併用中であり、2 例は結核高蔓延国に居住、1 例は結核既往歴を有する家族への曝露を有していた。また、15 mg 群 1 例（女性生殖器結核／結核性腹膜炎）と 30 mg 群 1 例（肺結核）以外の被験者は、スクリーニング時検査で陽性であり、抗結核薬の予防内服中であった。

本剤とアダリムマブとの結核の発現状況について、M14-465 試験における結核の発現頻度 [95%信頼区間] は本剤 15 mg 群 2.2% [31/1,417 例]（2.2 [1.5, 3.2] 例/100 人・年）、アダリムマブ群 2.2% [13/579 例]（2.6 [1.4, 4.4] 例/100 人・年）であり、大きな差は認めなかった。

以上より、添付文書等で本剤投与による感染症発現リスクについて周知するとともに、適切な投与対象の選択のために本剤投与前の結核スクリーニングや感染リスク評価の実施、並びに本剤投与開始後の

モニタリング等の適切な対応が行われるよう、類薬と同様の注意喚起を行う予定である。製造販売後においては、使用実態下における感染症の発現状況について情報収集を行う予定である。

機構は、以下のよう考える。

本剤の併合解析の結果から、本剤による感染症発現リスクに用量依存性が認められ、全体集団と比べても日本人集団における感染症関連事象の発現頻度は高い傾向が認められた。加えて、本剤の臨床試験で認められた重篤な感染症の発現率 [95%信頼区間] (3.6 [3.1, 4.1] /100 人・年) は、既承認の JAK 阻害薬を用いた RA 対象臨床試験長期成績での報告 (トファシチニブ投与例: 2.4 [2.2, 2.6] /100 人・年 [Arthritis Res Ther 2019; 21: 89]、バリシチニブ投与例: 2.9 [2.5, 3.4] /100 人・年 [Clin Exp Rheumatol. 2019; 37: 694-704]) と大きな差は認めなかったことより、本剤長期曝露時の感染症発現リスクについては、本邦で既承認の JAK 阻害薬と同様、十分な注意喚起が必要である。併合解析の部分集団解析の結果では、65 歳以上の高齢者及び低体重患者において感染症の発現率が高い傾向が示されており、当該患者集団への本剤投与時の感染症発現リスクについては注意する必要がある。日本の医療実態を踏まえると、免疫抑制作用を有する他の薬剤との併用や、感染症リスクが高い高齢者や低体重患者への投与も想定されることから、製造販売後の調査等において、使用実態下での感染症の発現状況について引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜提供する必要がある。

2) 帯状疱疹等のウイルス再活性化について

申請者は、帯状疱疹等のウイルス再活性化の発現状況について、以下のよう説明している。

本剤の薬理作用から、帯状疱疹を含むウイルス再活性化事象の発現リスクが上昇することが想定されたため、臨床試験においては、再発性/播種性帯状疱疹、又は播種性単純ヘルペスの既往を有する患者や、活動性 B 型肝炎ウイルス感染者及び B 型肝炎ウイルス再活性化のリスクを有する患者は除外された。

各併合解析における発現状況はそれぞれ表 75 及び表 76 のとおりであった。

第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照集団) における帯状疱疹 (CMQ: Herpes Zoster) の発現頻度は、プラセボ又は MTX 投与を受けた被験者と比較して本剤投与群で高く、また用量依存的な発現頻度の上昇が認められた。

第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照集団) 及びウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) のいずれにおいても全体集団と比較して、日本人部分集団で帯状疱疹の発現頻度が高い傾向が認められた。

本剤投与全例における帯状疱疹の発現頻度は、6.2% (287/4,638 例、4.8 [95%信頼区間: 4.3, 5.4] 例/100 人・年) であり、このうち重篤な帯状疱疹の発現頻度は、0.6% (26/4,638 例、0.4 例/100 人・年) であった。帯状疱疹のうち、多くは単一の皮膚分節のみに限局たものであり (63.4% [182/287 例])、播種性帯状疱疹は 6.3% (18/287 例)、眼帯状疱疹は 3.5% (10/287 例) に認められた。中枢神経系症状は報告されなかった。

また、本剤とアダリムマブとの帯状疱疹の発現状況について、M14-465 試験のアダリムマブ群における帯状疱疹の発現頻度 [95%信頼区間] (0.9% [5/579 例]、1.0 [0.3, 2.3] 例/100 人・年) と比較して、本剤 15 mg 群で高かった (2.8% [40/1,417 例]、2.9 [2.1, 4.0] 例/100 人・年)。

主な背景因子別部分集団の帯状疱疹の発現率は、表 78 のとおりであった。従来報告と同様、アジア地域、高齢者や帯状疱疹既往歴を有する患者で発現リスクが高くなる傾向が認められた。

表 78 背景因子別部分集団における帯状疱疹の発現状況（ウバダシチニブ併合解析集団 [長期全曝露期間]）

有害事象		帯状疱疹		
治療薬		6 mg BID/ 15 mg 群	12 mg BID/ 30 mg 群	本剤投与全例 ^{a)}
全体集団		4.3 (124/2883) 3.7	8.2 (113/1375) 7.0	6.2 (287/4638) 4.8
年齢	65 歳未満	4.1 (94/2306) 3.5	8.0 (84/1054) 6.6	5.8 (211/3631) 4.5
	65 歳以上 75 歳未満	5.4 (26/485) 4.7	9.7 (27/277) 9.4	7.8 (66/843) 6.5
	75 歳以上	4.3 (4/92) 4.1	4.5 (2/44) 5.1	6.1 (10/164) 5.1
体重	60 kg 未満	5.9 (30/509) 4.9	12.3 (34/277) 10.3	8.9 (80/902) 6.6
	60 kg 以上 100 kg 未満	4.3 (86/2023) 3.7	7.4 (67/906) 6.3	5.8 (185/3173) 4.5
	100 kg 以上	2.3 (8/351) 2.1	6.3 (12/192) 5.6	3.9 (22/563) 3.3
地域	北米	3.8 (29/765) 3.3	6.8 (32/474) 6.1	5.7 (76/1326) 4.6
	中南米	3.5 (19/548) 3.1	4.2 (7/168) 3.6	3.8 (28/735) 3.2
	欧州	3.3 (40/1223) 2.8	7.1 (37/522) 6.0	5.0 (95/1893) 3.8
	アジア	15.6 (31/199) 11.4	22.5 (34/151) 17.3	17.0 (80/471) 12.1
	その他	3.4 (5/148) 3.1	5.0 (3/60) 4.3	3.8 (8/213) 3.2
帯状疱疹 既往歴	あり	39.7 (50/126) 41.7	54.7 (58/106) 55.5	46.4 (121/261) 44.1
	なし	2.7 (74/2738) 2.3	4.4 (55/1260) 3.7	3.8 (166/4318) 2.9
抗リウマチ薬	MTX	3.6 (65/1814) 3.4	9.8 (42/430) 8.0	5.0 (115/2299) 4.5
	その他 cDMARDs	6.7 (8/119) 5.1	11.8 (13/110) 9.8	9.5 (23/242) 7.2
	MTX /cDMARDs	6.8 (8/118) 5.0	14.0 (13/93) 11.2	10.5 (24/228) 7.9
	なし	5.2 (43/832) 3.9	6.1 (45/742) 5.4	6.7 (125/1869) 4.5
ステロイド	併用あり	3.9 (62/1576) 3.5	7.8 (51/655) 6.8	5.5 (132/2404) 4.3
	併用なし	4.7 (62/1307) 4.0	8.6 (62/720) 7.2	6.9 (155/2234) 5.3

上段：%（発現例数/該当部分集団例数）、下段：例/100人・年

a) 本剤投与を1回以上受けたすべての被験者

類薬の JAK 阻害薬における帯状疱疹の発現リスクは、TNF 阻害薬等の生物製剤との比較でも高く、特に日本を含むアジア地域での発現リスクが高いことが報告されている。類薬の JAK 阻害薬を用いた RA 対象臨床試験長期成績における地域別の帯状疱疹の発現率 [95%信頼区間] は、トファシチニブ全体集団 (4.0 [3.7, 4.4] 例/100人・年) に対し、アジア地域及び日本ではそれぞれ 6.1 [5.4, 7.0] 例/100人・年及び日本：8.0 [6.6, 9.6] 例/100人・年 (Arthritis Rheumatol 2017; 69: 1960-8)、バリシチニブ全体集団 (3.3 例/100人・年) に対し、日本及び日本を除くアジア地域ではそれぞれ 6.5 例/100人・年及び 5.6 例/100人・年 (Arthritis Rheumatol 2016; 68: (supple 10)) と報告されており、本剤と大きな差は認められなかった。

帯状疱疹以外のウイルス再活性化事象⁵¹⁾について、各併合解析におけるウイルス再活性化事象の発現状況はそれぞれ表 75 及び表 76 のとおりであり、プラセボ/MTX 群と比べ本剤群で高く、また 30 mg QD 相当量群では、15 mg QD 相当量群と比較してやや発現頻度が高い傾向が認められた。事象の内訳は、CMV 感染 3 例及び EBV 感染 1 例 (30 mg 相当量群) 及び B 型肝炎再活性化 1 例 (15 mg 相当量群) を除き単純疱疹感染であった。

M14-465 試験における本剤群とアダリムマブ群のウイルス再活性化事象の発現頻度 [95%信頼区間] に大きな差異はなく (15 mg 群 : 2.6% [37/1,417 例]、2.7 [1.9, 3.7] 例/100 人・年、アダリムマブ群 : 2.4% [14/579 例]、2.8 [1.5, 4.6] 例/100 人・年)、事象の内訳はいずれも単純疱疹であった。

以上より、本剤投与時の帯状疱疹の発現リスクについては、類薬の JAK 阻害薬と同様に、以下のように対応する予定である。

- ・ 帯状疱疹の発現リスクについて、添付文書等で本剤によるヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化発現リスクについて情報提供を行い、本剤投与後はウイルス再活性化の兆候や症状の発現に注意し、早期発見と適切な対応が行われるよう、注意喚起を行う。
- ・ B 型肝炎再活性化のリスクについて、本剤の薬理作用及び類薬の注意喚起も踏まえ、投与開始前のスクリーニング検査の実施と、B 型肝炎ウイルスキャリア又は既往感染者に対して投与する際は適切なモニタリング等も行い慎重に投与するよう、注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

本剤の薬理作用から、ウイルス再活性化リスクの上昇が想定され、また JAK 阻害薬投与時の帯状疱疹発現リスクについては、免疫抑制機能を有する cDMARDs や生物製剤よりも高く、さらに他の抗リウマチ薬と異なり、欧米諸国と比べ日本を含むアジア諸国でより高いことが知られている (Arthritis Rheum 2014; 66: 2675-84、Arthritis Rheum 2016; 68 (Supple 10)、Int J Rheum Dis 2018; 21: 1670-7)。本剤の臨床試験においても、本剤投与時の帯状疱疹の発現頻度は、プラセボ/MTX 及び生物製剤であるアダリムマブよりも高く、また全体集団と比較して日本を含むアジア地域での帯状疱疹発現リスクが高いことを踏まえ、既承認の JAK 阻害薬と同様、本剤投与によるヘルペスウイルス等の再活性化の発現リスクに注意する必要がある。したがって、帯状疱疹発現リスクが高いことが想定される患者 (高齢者、帯状疱疹既往歴あり、ステロイド併用等) に本剤を投与する際は、本剤のリスク・ベネフィットを十分勘案し、患者にも発現リスクと注意すべき兆候等を十分に説明の上、本剤投与後発現した際は、速やかに適切な処置が行われるよう、十分な注意喚起を行う必要がある。

② 悪性腫瘍について

申請者は、悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

各併合解析における悪性腫瘍⁵²⁾の発現状況はそれぞれ表 75 及び表 76 のとおりであった。

⁵¹⁾ ウイルス再活性化事象は、B 型肝炎関連 (PT : Hepatitis B reactivation, Hepatitis B DNA increased)、単純ヘルペス関連 (PT : genital herpes, genital herpes simplex, herpes dermatitis, herpes ophthalmic, herpes virus infection, nasal herpes, ophthalmic herpes simplex, oral herpes, proctitis herpes)、サイトメガロウイルス関連 (PT : cytomegalovirus test positive, cytomegalovirus infection, cytomegalovirus test, cytomegalovirus viraemia, disseminated cytomegaloviral infection)、エプスタイン・バーウイルス関連 (PT : Epstein-Barr virus infection, Epstein-Barr virus antibody positive, Epstein-Barr Viraemia, Epstein-Barr virus test, Epstein-Barr virus test positive) に該当する有害事象をウイルス再活性化事象と定義した。

⁵²⁾ 悪性腫瘍は SMQ : Malignant Tumor、NMSC は SMQ : Skin Malignant tumors (Melanoma を除く)、リンパ腫は SMQ : Malignant Lymphoma に該当する有害事象と定義した。

第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）における非黒色腫皮膚癌（NMSC）発現は、15 mg QD 相当量群では認められず、30 mg QD 相当量群及びプラセボ/MTX 群で各2例に認められた。ウパダシチニブ併合解析集団（長期全曝露期間）においては15 mg QD 相当量群と比較して30 mg QD 相当量群でNMSCの発現が高かった。M14-465試験におけるNMSCの発現頻度 [95%信頼区間] はそれぞれアダリムマブ群 (0.2% [1/579例]、0.2 [0.0, 1.1] 例/100人・年)、15 mg 群 (0.3% [4/1,417例]、0.3 [0.1, 0.7] 例/100人・年) であり、大きな差異は認められなかった。類薬のJAK阻害薬を用いたRA対象臨床試験でのNMSCの発現率は、トファシチニブ 0.6例/100人・年 (Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1253-62)、バリシチニブ 0.4例/100人・年 (J Rheumatol 2019; 46: 7-18) と報告されており、本剤での発現率と大きく異なる傾向は認めなかった。

第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）におけるNMSCを除く悪性腫瘍の発現頻度は、プラセボ/MTX 群と比較して本剤群でやや高い傾向を示したが、M14-465試験における発現頻度 [95%信頼区間] は15 mg 群 0.4% ([6/1,417例]、0.4 [0.2, 0.9] 例/100人・年)、アダリムマブ群 0.7% ([4/579例]、0.8 [0.2, 2.0] 例/100人・年) であり、大きな差異は認められなかった。また、第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）及びウパダシチニブ併合解析集団（長期全曝露期間）のいずれにおいても、15 mg QD 相当量群と比較して30 mg QD 相当量群におけるNMSCを除く悪性腫瘍の発現頻度はやや高い傾向が示されたが、顕著な差ではなかった。

SEER データベース⁵³⁾に基づき年齢及び性別で調整した一般集団のデータを用いて算出したNMSCを除く悪性腫瘍の標準化罹患率比 (SIR) [95%信頼区間] は、ウパダシチニブ併合解析集団（長期全曝露期間）の15 mg QD 相当量群で0.95 [0.63, 1.37] であり、類薬での報告 (トファシチニブ: 0.9例/100人・年、SIR 1.0 [0.8, 1.1]、バリシチニブ: 0.8例/100人・年、SIR 1.04 [0.79, 1.36]) と大きな差異は認められなかった (Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1253-62, J Rheumatol 2019; 46: 7-18)。

リンパ腫については、第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）でのプラセボ/MTX 群では認めず、15 mg 群及び30 mg 群で各1例に認められた。M14-465試験ではアダリムマブ群、15 mg 群ともに認められなかった。ウパダシチニブ併合解析集団（長期全曝露期間）の本剤投与全例で計5例 (0.081例/100人・年) に認められ、類薬での発現率の報告 (トファシチニブ: 0.1例/100人・年、バリシチニブ: 0.09例/100人・年) と大きな差異は認められなかった (Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1253-62, J Rheumatol 2019; 46: 7-18)。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期全曝露期間）の本剤投与全例における本剤投与時期別の悪性腫瘍の発現率 [95%信頼区間] は、0-6カ月: 1.3 [0.8, 1.8] 例/100人・年)、6-12カ月: 1.6 [1.1, 2.4] 例/100人・年)、12-18カ月: 1.1 [0.6, 1.8] 例/100人・年)、それ以降の発現率も0.5~1.1例/100人・年と、概ね一定の値で推移しており、長期投与により発現率が上昇する傾向は認められなかった。

以上より、臨床試験で得られた本剤投与時の悪性腫瘍及びリンパ腫等のリンパ増殖性疾患の発現頻度は、既承認のJAK阻害薬投与下のRA患者における報告と大きく異なる傾向は認めておらず、類薬と同様、添付文書で注意喚起を行うとともに、本剤長期投与時の悪性腫瘍の発現状況について、製造販売後の調査等で引き続き情報収集を行う予定である。

⁵³⁾ Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 18 Registry Research Data 2000-2015

機構は、以下のように考える。

承認審査時点に提出された臨床試験における観察期間は限られており、現時点までに得られているデータから本剤の悪性腫瘍発現リスクについて結論付けることは困難ではある。臨床試験でこれまでに得られた本剤投与時の悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患の発現率は類薬の JAK 阻害薬投与下の RA 患者における報告と同程度であり、また本剤の薬理作用等より、本剤を含む RA 治療による長期間の免疫抑制状態が発がんリスクを上昇させる可能性は否定できない。したがって、既承認の RA に対する生物製剤や JAK 阻害薬と同様、添付文書の警告等において、本剤投与による悪性腫瘍発現リスクについて注意喚起する必要がある。また、製造販売後の調査等において、本剤長期投与時の悪性腫瘍及びリンパ増殖性疾患の発現状況について、既存薬との比較可能な長期調査の実施を検討し、引き続きリスクを注視する必要がある。

③ 消化管穿孔について

申請者は、消化管穿孔に関連する事象の発現状況について、以下のように説明している。

本剤の第Ⅱb/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験では、消化管穿孔（虫垂炎及び穿通傷以外）の既往歴、憩室炎又は医師の判断で消化管穿孔のリスクとなる疾患の既往がある患者は除外された。ただし、憩室炎を伴わない憩室症の既往がある患者は組入れ可とされた。

各併合解析における消化管穿孔に関連する事象（SMQ〔狭域〕：Gastrointestinal Perforation）の発現状況はそれぞれ表 75 及び表 76 のとおりであった。

消化管穿孔に関連する事象は、第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）のプラセボ/MTX 群及び M14-465 試験のアダリムマブ群では認められず、本剤投与例のみに認められた。消化管穿孔 12 例（15 mg QD 相当量群：6 例、30 mg QD 相当量群：6 例）のうち、ステロイド又は NSAIDs 併用例はそれぞれ 15 mg QD 相当量群が 5 例、30 mg QD 相当量群が 9 例であった。RA 患者における NSAIDs、生物製剤や JAK 阻害薬投与時の消化管穿孔の発現率は 0.073～0.155 例/100 人・年との報告があり（Arthritis Rheum 2016; 68: 2612-7）、本剤投与時の消化管穿孔の発現リスクは他の RA 治療薬における報告と大きく異なる傾向は認めなかった。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、本剤投与例のみに消化管穿孔関連の事象が発現していること及び本剤の薬理作用を踏まえ、類薬と同様、本剤投与による消化管穿孔のリスクに関する注意喚起及び消化管穿孔のリスク因子と考えられる腸管憩室を有する患者に対しては本剤のリスク・ベネフィットバランスを考慮の上、慎重に投与の適否を検討するよう注意喚起する等のリスク管理が必要である。また、RA 患者では NSAIDs 及びステロイド等の消化管穿孔のリスク既知の薬剤を併用することが多いことから、これらの薬剤との併用による消化管穿孔の発現リスクを含め、本剤投与時の消化管穿孔の発現状況について、製造販売後も引き続き情報収集することが重要である。

④ 間質性肺疾患について

申請者は、間質性肺疾患の発現状況について、以下のように説明している。

各併合解析における間質性肺疾患（PT：interstitial lung disease）の発現状況は表 75 及び表 76 のとおりであった。

第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）において、間質性肺疾患はプラセボ/MTX 群では認められ

ず、本剤投与例（15 mg QD 相当量群 2 例、30 mg QD 相当量群 2 例〔いずれも日本人〕）のみに認められた。ウパダシチニブ併合解析集団（長期全曝露期間）において、間質性肺疾患の発現頻度は 15 mg QD 相当量群で 2 例（0.07%、0.058 [0.0, 0.2] 例/100 人・年）、30 mg QD 相当量群で 3 例（0.2%、0.2 [0.0, 0.5] 例/100 人・年）、本剤投与全例で 6 例（0.1%、0.097 [0.0, 0.2] 例/100 人・年）に認められ、うち日本人被験者であったのは 30 mg QD 相当量群の 3 例全例であった。

M14-465 試験では、アダリムマブ群 1 例（0.2%、0.2 [0.0, 1.1] 例/100 人・年）、15 mg 群 1 例（0.07%、0.072 [0.0, 0.4] 例/100 人・年）に認められた。

間質性肺疾患を発症した 6 例は全例が 60 歳以上の高齢者であり、4 例は喫煙歴を有する患者であった。また、重篤例は 3 例であり、いずれも治験薬中止中に発現又は間質性肺疾患の発現を契機に治験薬中止又は中断に至っており、転帰は回復であった。間質性肺疾患を発症した 6 例は、併用薬として 5 例が MTX を、5 例がステロイドを使用中であった。以上より、背景因子や併用薬等が間質性肺疾患の発現リスクに影響した可能性が示唆された。なお、間質性肺疾患を発症した 6 例のうち、本剤 30 mg QD 相当量群の日本人被験者 2 例においては、治験薬との関連がありと判断された。

一般に、RA 集団における間質性肺疾患の有病率は 3.6%～60%、年間罹患率は 4.1/1000 人（*Ther Adv Musculoskelet Dis* 2015; 7: 247-67）と報告されており、本剤投与による間質性肺疾患の発現リスクが増大する可能性はないと判断した。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）の本剤投与例のみに間質性肺疾患の発現が認められた上、日本人で発現率が高い傾向を認め、かつ本剤 30 mg QD 相当量群の日本人被験者 2 例においては、治験薬との因果関係がありと判断されている。また、本剤投与時の間質性肺疾患の発現率は、他の JAK 阻害薬を用いた RA 対象臨床試験で報告されている発現率（トファシチニブ投与例〔長期投与試験 5 mg BID〕：0.05 例/100 人・年〔平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書〕、バリシチニブ投与例：0.19 例/100 人・年〔平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書〕、ペフィシチニブ投与例：0.3 例/100 人・年〔平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg 審査報告書〕）や公表文献と比較して顕著な差は認められていない。以上から、類薬の JAK 阻害薬と同様に、本剤投与時の間質性肺疾患の発現リスクに加え、間質性肺炎の既往歴のある患者に対しては本剤のリスク・ベネフィットバランスを考慮の上、慎重に投与の適否を検討するよう注意喚起を行う必要がある。また、日本人では外国人と比較して薬剤性肺障害の発現率が高いことが報告されていること（薬剤性肺障害の診断・治療の手引き 第 2 版、メディカルレビュー社；2018、7-10）及びこれまでに得られた本剤の臨床試験の成績からは種々の薬剤の併用下での本剤長期投与時の日本人 RA 患者における間質性肺疾患リスクの評価には限界があることから、日本人 RA 患者へ本剤投与を長期継続した時の発現リスクについて引き続き情報収集が必要である。

⑤ 脂質異常症及び主要心血管系事象（MACE）について

申請者は、脂質異常症（SMQ：Dyslipidemia〔狭域〕）及び主要心血管系事象（MACE）⁵⁴⁾について、以下のように説明している。

各併合解析における脂質異常症の発現状況はそれぞれ表 75 及び表 76 のとおりであった。

⁵⁴⁾ SMQ：Central nervous system haemorrhages and cerebrovascular conditions 又は SMQ：Ischemic heart disease に該当する事象かつ、心血管系事象判定委員会で判定された主要心血管系事象と定義された。

第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）の脂質異常症の発現頻度は、プラセボ/MTX 群と比較して本剤群で高い傾向が認められたが、明確な用量依存性は認められず、ウパダシチニブ併合解析集団（長期全曝露期間）でも同様であった。また、本剤とアダリムマブとの脂質異常症の発現状況について、M14-465 試験における脂質異常症の発現頻度 [95%信頼区間] は、アダリムマブ群 3.1% (18/579 例、3.6 [2.1, 5.7] 例/100 人・年) と比較して、本剤 15 mg 群 6.6% (93/1417 例、7.0 [5.6, 8.6] 例/100 人・年) で高い傾向が示されたが、明らかな用量依存性は認められなかった。

プラセボ対照 15 mg/30 mg 併合、MTX 対照併合及び M14-465 試験における投与 12 週時又は 14 週時の脂質パラメータのベースラインからの変化量及び LDL-C/HDL-C 比は表 79 のとおりであった。脂質パラメータは、プラセボ、MTX 又はアダリムマブ投与時と比較して本剤投与により用量依存性に上昇傾向を認めたが、総コレステロール/HDL-C 比等のアテローム指数に変化は認めなかった。脂質パラメータのベースラインからの平均変化量は投与 8 週時までに最大となり、その後は一定で推移した。

表 79 投与 12 週又は 14 週時の脂質パラメータの推移 (OC)

解析集団 治療群	プラセボ対照 15 mg/30 mg 併合 ^{a)}			MTX 対照併合 ^{b)}			M14-465 試験 (14 週時)	
	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	MTX 群	15 mg 群	アダリムマブ群
総コレステロール ^{c)}	0.652±0.820 (367)	0.765±0.857 (356)	-0.036±0.558 (358)	0.729±0.839 (500)	0.894±1.063 (501)	0.054±0.724 (487)	0.665±0.879 (621)	0.139±0.746 (307)
LDL-C 値 ^{c)}	0.353±0.662 (355)	0.444±0.707 (350)	-0.035±0.457 (354)	0.403±0.673 (489)	0.507±0.824 (488)	0.029±0.605 (480)	0.380±0.694 (609)	0.051±0.621 (301)
HDL-C 値 ^{c)}	0.252±0.307 (367)	0.233±0.350 (356)	0.010±0.262 (357)	0.264±0.311 (499)	0.270±0.368 (500)	0.021±0.282 (487)	0.192±0.330 (619)	0.038±0.294 (307)
中性脂肪 ^{c)}	0.127±0.765 (367)	0.163±0.654 (356)	-0.020±0.586 (358)	0.149±0.714 (499)	0.268±1.319 (501)	-0.015±0.633 (486)	0.167±0.782 (621)	0.099±0.668 (307)
総コレステロール/HDL-C ^{d)}	3.437 (367) -0.078±0.659	3.576 (356) 0.040±0.771	3.363 (357) -0.046±0.466	3.481 (499) -0.071±0.691	3.688 (500) 0.046±1.205	3.600 (487) -0.018±0.669	3.531 (619) 0.024±0.704	3.576 (307) 0.043±0.661

a) M13-549 及び M13-542 試験 (12 週)、b) M13-545 及び M15-555 試験 (12 週又は 14 週)、c) ベースラインからの平均値±標準偏差 (評価例数) mmol/L、d) 上段：12 週又は 14 週時の平均値 (評価例数)、下段：ベースラインからの変化量の平均値±標準偏差

第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）における MACE の発現率は、プラセボ/MTX 群、本剤 15 mg 群及び 30 mg 群において大きく異なる傾向は認められなかった。また、本剤とアダリムマブとの MACE の発現状況について、M14-465 試験における MACE の発現頻度 [95%信頼区間] は、本剤 15 mg 群 0.4% (5/1417 例、0.4 [0.1, 0.8] 例/100 人・年) とアダリムマブ群 0.5% (3/579 例、0.6 [0.1, 1.7] 例/100 人・年) で大きな差異は認められなかった。

ウパダシチニブ併合解析集団（長期全曝露期間）において MACE と判定された事象は、本剤投与全例で 39 例 (0.8%、0.6 例/100 人・年) に認められ、そのうち重篤な事象は 38 例、死亡に至った事象は 13 例であり、死亡に至った有害事象のうち最も多い事象であった。MACE を発現した 39 例の平均年齢は 64.5 歳 (41~83 歳、60 歳以上の被験者 25 例 [64.1%])、平均 BMI は 31.8 kg/m² (20.4~71.9、BMI 30 kg/m² 以上の被験者 18 例 [46.2%]) であり、37 例が何らかの心血管事象のリスク因子 (高血圧、高脂血症、糖尿病、肥満、喫煙、心筋梗塞、他の心血管障害等) を 1 つ以上有していた。本剤投与開始から事象発現までの期間 (範囲：16~1,181 日) に明確な傾向は認められず、LDL-C 値の増加と MACE 発現の間に明確な相関は認められなかった。

以上より、本剤投与により用量依存的に脂質パラメータの増加作用は認めるものの、アテローム指数への影響は認められず、本剤の脂質パラメータ上昇による MACE の発現リスク上昇への寄与は明らかではなかった。しかしながら、非 RA 集団と比較して心血管イベントリスクが高いことが知られている RA 患者において、本剤長期投与時の脂質検査値に与える影響が MACE 発現リスクを増強させる可能性は否

定できないことから、類薬と同様、添付文書等で本剤による脂質パラメータの影響について情報提供し、定期的な脂質検査値のモニタリング及び脂質異常症出現時の対応について注意喚起を行うとともに、使用実態下における MACE 発現についての情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績から、添付文書等で本剤投与による脂質異常症の発現リスク及び本剤投与中の脂質検査値の定期的な確認等の対応について注意喚起をする必要がある。

現時点で得られている情報から、本剤の用量依存的な脂質パラメータへの影響と MACE 発現リスクの関連は明確ではないが、本剤投与時の脂質検査値異常が心血管系イベントの発現リスクを上昇させる可能性も否定できないことから、本剤長期曝露時の MACE 発現リスクについて、公表文献等を含め、製造販売後も引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場に適宜情報提供する必要があると考える。

⑥ 静脈血栓塞栓症 (VTE) について

申請者は、静脈血栓塞栓症 (VTE)⁵⁵⁾の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照期間) において、VTE 関連事象としてプラセボ投与例で肺塞栓症 (PE) 1 例、15 mg QD 相当量群で 3 例 (深部静脈血栓 (DVT) 1 例、PE 2 例)、30 mg QD 相当量群で DVT 1 例が認められ、本剤投与時の発現頻度はプラセボ/MTX 群と比べて大きな差異は認めなかった。また第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照期間) 及びウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) のいずれにおいても用量依存性の発現リスク上昇傾向は認められなかった。

治験薬投与後に判定された血栓事象を発現した被験者は、ウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) の本剤投与全例で計 35 例に認められ、その多くは VTE (0.7% [32/4,638 例、PE 12 例、DVT 12 例、PE と DVT の重複例 8 例)、0.5 [95%信頼区間: 0.4, 0.7] 例/100 人・年) であり、動脈血栓症は 3 例に認められた。血栓事象を発現した 35 例の平均年齢は 60.1 歳 (範囲: 32~79 歳、60 歳以上の被験者 17 例 [49%])、平均 BMI は 35.5 kg/m² (19.0~47.7、BMI 30 kg/m² 以上の被験者 27 例 [77%]) であった。本剤投与開始から事象発現までの期間 (範囲: 12~1,127 日) に明確な傾向は認められなかった。また、血栓事象を発現した 35 例全例で、VTE のリスク因子 (DVT の既往、肥満、喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病、ステロイドや経口避妊薬の服用等) を 1 つ以上有していた。

VTE を発現した 32 例全例でベースライン時の血小板数は基準値内であり、VTE 発現時の血小板数が 600×10⁹/L 超であった被験者は認めなかった。

M14-465 試験における 15 mg 投与時の VTE 発現頻度 [95%信頼区間] (0.3% [4/1,417 例)、0.3 [0.1, 0.7] 例/100 人・年) は、アダリムマブ群 (0.9% [5/579 例)、1.0 [0.3, 2.3] 例/100 人・年) での発現率と大きな差異を認めなかった。

一般に、RA 患者では、TNF- α や IL-1 等の炎症性サイトカインの産生による凝固能亢進や炎症状態遷延等により、非 RA 対照集団 (0.1~0.4/100 人・年) と比較して VTE のリスクが高く、JAK 阻害薬や他の抗リウマチ薬などで治療中の RA 患者における VTE の発現率は 0.3~0.8/100 人・年と報告されているが (Drug Saf 2018; 41: 645-53、Arthritis Care Res 2013; 65: 1600-7)。本剤投与時の VTE 発現率は、類薬投与中の RA 患者も含む文献報告を大きく上回る傾向を認めず、現時点で本剤による明らかな血栓症発現リスク上昇は認められていないと考える。しかし、類薬のトファシチニブ及びバリシチニブでは、VTE

⁵⁵⁾ SMQ : Embolic and thrombotic events [狭域] かつ、心血管系事象判定委員会で判定された静脈血栓塞栓症と定義された。

発現リスクが懸念され、添付文書等において注意喚起がなされており、本剤についても臨床試験で本剤投与時に VTE 事象の発現を認めている。以上を踏まえ、本剤投与により VTE 発現リスクが上昇する可能性について周知し、投与前の VTE リスク評価や投与後の十分な観察等の適切な対応が講じられるよう注意喚起を行うとともに、長期投与時の VTE 事象の発現状況について、製造販売後の調査等で引き続き情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において VTE を発現した症例数は限られており、投与群間での明確な差は認められず、用量の影響も明らかではなかったものの、本剤投与時の VTE 発現状況及び既承認の JAK 阻害薬であるトファシニブ及びバリシチニブにおいて VTE 発現リスクが上昇する可能性が懸念されていることも踏まえ、本剤においても類薬の JAK 阻害薬と同様の注意喚起が必要と考える。また、使用実態下における VTE 事象の発現状況について、公表文献等も含め引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ適宜提供する必要がある。

⑦ 骨髄抑制について

申請者は、骨髄抑制関連事象について、以下のように説明している。

各併合解析における血球減少関連事象の発現状況はそれぞれ表 75 及び表 76 のとおりであった。

第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）において、好中球減少症の発現頻度がプラセボ/MTX 群と比較して本剤群で高く、用量依存性を認めたことを除いて、大きな差異は認められなかった。第Ⅲ相試験併合解析集団（短期対照期間）及びウパダシニブ併合解析集団（長期全曝露期間）の本剤 30 mg QD 相当量群における血球減少症関連事象の発現状況について、血小板減少症を除く他の血球減少症の発現率はいずれも全体集団と比較して日本人部分集団で高い傾向が認められた。

M14-465 試験における各血球減少症の発現頻度 [95%信頼区間] の本剤 15 mg 群とアダリムマブ群との比較については、リンパ球減少症 (15 mg 群 : 2.3% [32/1,417 例]、2.3 [1.6, 3.3] 例/100 人・年、アダリムマブ群 : 0.9% [5/579 例]、1.0 [0.3, 2.3] 例/100 人・年、群間差 1.3 [95%信頼区間 : 0.2, 2.5]) がアダリムマブ群と比較して、本剤群で高い傾向を認めたことを除いて、大きな差異は認められなかった。

プラセボ短期 15 mg/30 mg 併合、MTX 対照併合及び M14-465 試験の投与 12 週時又は 14 週時の血球系パラメータのベースラインからの変化量及び Grade 3 又は Grade 4 の血球減少症の発現割合は、それぞれ表 80 及び表 81 のとおりであった。

好中球数は本剤投与 4~8 週にかけて減少後、投与の継続に伴い一定となった。好中球数の減少量はプラセボ群又は MTX 群と比較して本剤群で大きく、アダリムマブ群と本剤 15 mg 群で変化量に大きな差異は認められなかった。本剤 15 mg 群の Grade 3 以上の好中球数減少の発現割合は、MTX 群と本剤群の比較では大きな差異は認めないものの、アダリムマブ群及びプラセボ群との比較では高い傾向を認め、用量依存性の発現リスク上昇傾向を認めた。

リンパ球数の推移は、プラセボ群又は MTX 群と比較して、本剤投与後 36 週時まで一過性のわずかな増加を呈し、投与継続に伴いベースライン値付近まで戻った。本剤 15 mg 群の Grade 3 以上のリンパ球数減少の発現割合は、MTX 群又はプラセボ群と大きな差異は認めなかったが、アダリムマブ群との比較

では本剤群で高い傾向を認めた。また本剤 15 mg 群と比較して 30 mg 群は発現リスクの上昇傾向を認めた。

ヘモグロビン (Hb) 値は、本剤 15 mg 投与 4~12 週にかけて軽度減少し、以後一定の値で推移したが、平均変化量はプラセボ又は MTX 群と同程度であった。本剤 15 mg 群の Hb の推移は、プラセボ/MTX 群、アダリムマブ投与群と大きな差異は認められなかったが、30 mg 投与時の減少量は 15 mg 投与時と比較して大きかった。また、Grade 3 以上のヘモグロビン低下の発現割合はプラセボ/MTX、アダリムマブ投与時と比較し高く、用量依存性の発現リスク上昇傾向を認めた。

血小板数は、プラセボ又は MTX 投与と比較し、本剤投与 4 週時にベースラインより軽度低下した後は、緩やかにベースライン値付近まで回復し、以後数値の大きな変動は認められなかった。Grade 3 以上の血小板数減少の発現はいずれの群でも稀であった。

表 80 投与 12 週又は 14 週時の血球系パラメータの推移 (OC)

解析集団	プラセボ対照 15mg/30mg 併合 ^{a)}			MTX 対照併合 ^{b)}			M14-465 試験 (14 週時)	
	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	MTX 群	15 mg 群	アダリムマブ群
好中球数 (10 ⁹ /L)	-0.889±2.065 (362)	-1.023±2.306 (352)	-0.029±1.894 (350)	-1.294±2.210 (494)	-1.196±2.080 (494)	-0.581±1.745 (478)	-1.031±2.030 (615)	-1.220±2.020 (306)
リンパ球数 (10 ⁹ /L)	0.097±0.595 (362)	0.058±0.708 (352)	0.003±0.472 (350)	0.169±0.618 (494)	0.177±0.657 (494)	-0.051±0.592 (478)	0.108±0.639 (615)	0.352±0.588 (306)
Hb 値 (g/dL)	-0.19±0.917 (363)	-0.53±0.951 (353)	-0.12±0.838 (351)	0.06±0.945 (495)	-0.26±1.093 (494)	-0.07±0.834 (479)	-0.12±0.933 (615)	0.18±0.857 (306)
血小板数 (10 ⁹ /L)	-14.9±66.02 (361)	3.0±70.11 (351)	0.1±51.13 (346)	-25.1±71.61 (492)	-12.8±71.24 (489)	-9.0±63.88 (475)	-19.3±66.21 (609)	-30.6±60.97 (302)

平均値±標準偏差 (評価例数)

a) M13-549 及び M13-542 試験 (12 週)、b) M13-545 及び M15-555 試験 (12 週又は 14 週)

表 81 投与 12 週又は 14 週時の Grade 3 又は Grade 4 の血球減少症の発現割合 (OC)

解析集団	プラセボ対照 15mg/30mg 併合 ^{a)}			MTX 対照併合 ^{b)}			M14-465 試験 (14 週時)	
	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	MTX 群	15 mg 群	アダリムマブ群
好中球数 ^{c)}	0.8 (3/384) 0.5 (2/384)	2.4 (9/381) 0	0.3 (1/386) 0	0.2 (1/530) 0	1.1 (6/523) 0.2 (1/523)	0.2 (1/526) 0	0.5 (3/650) 0.5 (3/650)	0.3 (1/325) 0
リンパ球数 ^{d)}	12.5 (48/384) 0.5 (2/384)	13.9 (53/381) 2.4 (9/381)	10.1 (39/386) 0.5 (2/386)	5.7 (30/530) 0	9.6 (50/523) 0.6 (3/523)	9.1 (48/526) 0.4 (2/526)	14.2 (92/650) 1.1 (7/650)	4.6 (15/325) 0
Hb 値 ^{e)}	3.6 (14/384) 0	4.7 (18/381) 1.3 (5/381)	1.3 (5/386) 1.0 (4/386)	2.3 (12/530) 0	4.8 (25/524) 1.1 (6/524)	2.5 (13/526) 0.4 (2/526)	2.5 (16/650) 0.6 (4/650)	1.2 (4/325) 0.3 (1/325)
血小板数 ^{f)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0.2 (1/524)	0 0	0 0	0 0

上段：grade 3 を呈した被験者% (例数)、下段：grade 4 を呈した被験者% (例数)

a) M13-549 及び M13-542 試験 (12 週)、b) M13-545 及び M15-555 試験 (12 週又は 14 週)、c) 好中球数：Grade 3 (500/μL 以上 1,000/μL 未満)、Grade 4 (500/μL 未満)、d) リンパ球数：Grade 3 (500/μL 以上 1,000/μL 未満)、Grade 4 (500/μL 未満)、e) 貧血：Grade 3 (7.0 g/dL 超 8.0 g/dL 未満又はベースラインからの変化量が 2.1 g/dL 以上 3.0 g/dL 未満)、Grade 4 (7.0 g/dL 未満又はベースラインからの変化量が 3.0 g/dL 以上)、f) 血小板数：Grade 3 (20×10⁹/L 以上 50×10⁹/L 未満)、Grade 4 (20×10⁹/L 未満)

ウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) における好中球数及びリンパ球数別の感染症関連事象の発現率は、それぞれ表 82 及び表 83 のとおりであった。

帯状疱疹を除く個々の感染症のリスクは、好中球数が 1,000/mm³ 未満又はリンパ球数が 500/mm³ 未満の患者において概して高い傾向が認められたものの、例数が少なく、血球減少と感染症 (重篤感染症、日和見感染及び帯状疱疹含む) リスクとの関連性について結論付けることは困難であった。

表 82 好中球数別の感染症発現状況 (ウバダシチニブ併合解析集団、長期全曝露期間)

	最低値区分 (μL)	全体集団			日本人部分集団			
		6 mg BID/ 15 mg 群 (2,883 例)	12 mg BID/ 30 mg 群 (1,375 例)	本剤投与全例 (4,638 例)	7.5 mg 群 (121 例)	15 mg 群 (126 例)	30 mg 群 (124 例)	本剤投与全例 (371 例)
該当例数 (人・年)	1,000~1,500 未満	2,834 (3,370.1)	1,323 (1,635.6)	4,514 (5,996.6)	118 (200.5)	125 (210.9)	120 (179.5)	363 (590.9)
	500~1,000 未満	30 (43.9)	38 (44.6)	84 (142.0)	2 (2.7)	1 (2.7)	4 (7.0)	7 (12.4)
	500 未満	8 (7.1)	5 (3.0)	17 (25.3)	1 (1.6)	0	0	1 (1.6)
感染症	1,000~1,500 未満	3,024 (89.7)	1,941 (118.7)	5,845 (97.5)	285 (142.1)	297 (140.8)	316 (176.0)	898 (152.0)
	500~1,000 未満	33 (75.2)	58 (130.0)	140 (98.6)	10 (370.4)	3 (111.1)	22 (314.3)	35 (282.3)
	500 未満	14 (197.2)	5 (166.7)	32 (126.5)	5 (312.5)	0	0	5 (312.5)
重篤 感染症	1,000~1,500 未満	113 (3.4)	105 (6.4)	254 (4.2)	12 (6.0)	11 (5.2)	19 (10.6)	42 (7.1)
	500~1,000 未満	1 (2.3)	1 (2.2)	2 (1.4)	0	0	1 (14.3)	1 (8.1)
	500 未満	4 (56.3)	2 (66.7)	6 (23.7)	0	0	0	0
日和見 感染症	1,000~1,500 未満	26 (0.8)	34 (2.1)	66 (1.1)	2 (1.0)	5 (2.4)	19 (10.6)	26 (4.4)
	500~1,000 未満	0	4 (9.0)	4 (2.8)	0	0	4 (57.1)	4 (32.3)
	500 未満	1 (14.1)	0	1 (4.0)	0	0	0	0
带状疱疹	1,000~1,500 未満	136 (4.0)	129 (7.9)	316 (5.3)	16 (8.0)	28 (13.3)	37 (20.6)	81 (13.7)
	500~1,000 未満	1 (2.3)	2 (4.5)	9 (6.3)	1 (37.0)	1 (37.0)	1 (14.3)	3 (24.2)
	500 未満	0	1 (33.3)	2 (7.9)	0	0	0	0

件数 (件/100 人・年)

表 83 リンパ球数別の感染症発現状況 (ウバダシチニブ併合解析集団、長期全曝露期間)

	最低値区分 (μL)	全体集団			日本人部分集団			
		6 mg BID/ 15 mg 群 (2,883 例)	12 mg BID/ 30 mg 群 (1,375 例)	本剤投与全例 (4,638 例)	7.5 mg 群 (121 例)	15 mg 群 (126 例)	30 mg 群 (124 例)	本剤投与全例 (371 例)
該当 例数 (人・年)	1,500 以上	881 (918.4)	320 (360.7)	1,266 (1,427.9)	14 (20.4)	19 (27.9)	14 (18.8)	47 (67.1)
	1,000~1,500 未満	1,220 (1,465.4)	568 (731.6)	1,918 (2,565.2)	43 (75.3)	47 (74.2)	35 (49.0)	125 (198.4)
	500~1,000 未満	719 (969.1)	430 (541.2)	1,314 (1,986.1)	57 (99.8)	58 (108.5)	69 (111.3)	184 (319.6)
	500 未満	52 (68.2)	48 (49.7)	117 (184.7)	7 (9.3)	2 (3.0)	6 (7.4)	15 (19.8)
感染症	1,500 以上	815 (88.7)	408 (113.1)	1,358 (95.1)	35 (171.6)	47 (168.5)	31 (164.9)	113 (168.4)
	1,000~1,500 未満	1,248 (85.2)	806 (110.2)	2,357 (91.9)	121 (160.7)	98 (132.1)	96 (195.9)	315 (158.8)
	500~1,000 未満	933 (96.3)	719 (132.9)	2,073 (104.4)	119 (119.2)	146 (134.6)	194 (174.3)	459 (143.6)
	500 未満	75 (110.0)	71 (142.9)	229 (124.0)	25 (268.8)	9 (300.0)	17 (229.7)	51 (257.6)
重篤 感染症	1,500 以上	26 (2.8)	26 (7.2)	55 (3.9)	2 (9.8)	4 (14.3)	0	6 (8.9)
	1,000~1,500 未満	53 (3.6)	43 (5.9)	104 (4.1)	3 (4.0)	3 (4.0)	8 (16.3)	14 (7.1)
	500~1,000 未満	36 (3.7)	30 (5.5)	82 (4.1)	3 (3.0)	4 (3.7)	8 (7.2)	15 (4.7)
	500 未満	3 (4.4)	9 (18.1)	21 (11.4)	4 (43.0)	0	4 (54.1)	8 (40.4)
日和見 感染症	1,500 以上	2 (0.2)	12 (3.3)	14 (1.0)	0	0	3 (16.0)	3 (4.5)
	1,000~1,500 未満	8 (0.5)	9 (1.2)	19 (0.7)	1 (1.3)	1 (1.3)	8 (16.3)	10 (5.0)
	500~1,000 未満	17 (1.8)	10 (1.8)	28 (1.4)	0	4 (3.7)	6 (5.4)	10 (3.1)
	500 未満	0	7 (14.1)	10 (5.4)	1 (10.8)	0	6 (81.1)	7 (35.4)
带状 疱疹	1,500 以上	38 (4.1)	21 (5.8)	70 (4.9)	2 (9.8)	9 (32.3)	3 (16.0)	14 (20.9)
	1,000~1,500 未満	48 (3.3)	56 (7.7)	123 (4.8)	6 (8.0)	8 (10.8)	11 (22.4)	25 (12.6)
	500~1,000 未満	47 (4.8)	51 (9.4)	120 (6.0)	9 (9.0)	11 (10.1)	22 (19.8)	42 (13.1)
	500 未満	4 (5.9)	4 (8.0)	14 (7.6)	0	1 (33.3)	2 (27.0)	3 (15.2)

件数 (件/100 人・年)

以上より、臨床試験において本剤投与による好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少等の血球減少に関連する事象が認められていることより、類薬と同様、本剤投与前にはベースライン時の血球数を確認することにより血球数が低値を示す患者への投与を避けるとともに、本剤投与中の血球数モニタリング時に低値を認めた患者に対しては、休薬等の適切な処置をとるよう、添付文書等で注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の薬理作用から骨髄抑制の発現リスクが想定され、Grade 3 以上の好中球/リンパ球数低下又は Hb 値減少を呈する被験者の割合は、本剤 30 mg QD 投与時に高い傾向が認められた。また、被験者数が限られるため解釈に限界はあるが、Grade 4 以上の好中球減少又はリンパ球減少を呈した被験者における感染リスクは他の部分集団と比較してやや高い傾向も認められている。日本人部分集団における安全性プロファイルは全体集団と大きく異なる傾向は認めていないが、リンパ球減少症の発現リスクは全体集団と比較して高く、7.R.3.2①項のとおり、日本人部分集団の感染症発現リスクは全体集団と比べ高いことも踏まえ、感染症及び血球減少症の発現リスクの高い高齢者や低体重者に本剤を投与する際は、より慎重な観察が必要である。したがって、本剤投与による血球減少と、それにより惹起されうる感染症等の有害事象の発現を最小限に抑えるため、類薬と同様、投与前スクリーニングと投与中の定期的な血球数確認等の注意喚起が必要である。

⑧ 筋障害関連事象

申請者は、筋障害関連事象について、以下のように説明している。

各併合解析における血中クレアチンホスホキナーゼ上昇 (PT : Blood creatine phosphokinase increased) の発現状況はそれぞれ表 75 及び表 76 のとおりであった。

第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照期間) において、プラセボ/MTX 群と比較して本剤投与群で高い傾向を認め、第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照期間) 及びウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) のいずれにおいても用量依存性の発現リスク上昇傾向を認め、また全体集団と比較して日本人部分集団における発現頻度は高かった。

ウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) の本剤投与全例において、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇の有害事象を認めた被験者のうち、筋障害関連症状を併発した被験者の割合は低く (6.6% [23/347 例])、横紋筋融解症を発現した被験者は、M13-542 試験で認められた 30 mg 群の 1 例のみであり、本剤との因果関係は否定された。また、本剤投与全例で血中クレアチンホスホキナーゼ上昇の有害事象を認めた被験者 (347 例) のうち、重篤例は 0.6% (2 例)、投与中止に至った例は 1.7% (6 例)、投与中断した例は 10.4% (36 例) であり、大部分 (87.9%、305 例) の被験者で投与の継続が可能であった。スタチンの併用や運動負荷等による血中クレアチンホスホキナーゼ上昇発現リスクの上昇傾向は明らかではなかった。

本剤とアダリムマブの血中クレアチンホスホキナーゼ上昇の発現状況 [95%信頼区間] について、M14-465 試験における発現頻度は、アダリムマブ群 (1.9% [11/579 例]、2.2 [1.1, 3.9] 例/100 人・年) と比較して本剤 15 mg 群 (4.4% [63/1,417 例]、4.6 [3.6, 5.9] 例/100 人・年) で高かった。

プラセボ短期 15 mg/30 mg 併合、MTX 対照併合及び M14-465 試験の投与 12 週時又は 14 週時の血中クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの変化量及び Grade 3 又は Grade 4 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現割合は表 84 のとおりであった。血中クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均増加量は本剤投与後 2~4 週時に最大に達し、そのあと投与の継続に伴い一定となった。血中クレアチンホスホキナーゼのベースラインからの平均増加量は、プラセボ/MTX 群やアダリムマブ群と比較して本剤群で大きく、用量依存性に高くなる傾向を認めたが、Grade 3 以上の血中クレアチンホスホキナーゼ増加は稀であった。

表 84 投与 12 週又は 14 週時の血中クレアチンホスホキナーゼ値の推移 (OC)

解析集団	プラセボ対照 15mg/30mg 併合 ^{a)}			MTX 対照併合 ^{b)}			M14-465 試験 (14 週時)	
	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	MTX 群	15 mg 群	アダリムマブ群
血中クレアチンホスホキナーゼ値 ^{c)} (U/L)	60.5±102.9 (365)	64.8±175.9 (356)	11.3±108.9 (357)	74.6±129.5 (497)	113.7±401.8 (499)	2.6±53.0 (481)	62.5±116.3 (617)	30.8±174.4 (308)
Grade 3 ^{d)}	1.3 (5/384)	0	0.3 (1/386)	0.8 (4/530)	0.6 (3/525)	0	0.5 (3/650)	0
Grade 4 ^{d)}	0.3 (1/384)	0	0	0	0.6 (3/525)	0	0.2 (1/650)	0.3 (1/326)

a) M13-549 及び M13-542 試験 (12 週)、b) M13-545 及び M15-555 試験 (12 週又は 14 週)、c) ベースラインからの平均変化量±標準偏差 (評価例数)、d) Grade 3 (基準値上限: ULN の 5 倍超 10 倍未満) 又は Grade 4 (ULN の 10 倍超) を呈した被験者% (例数)

以上より、他の JAK 阻害薬と同様、本剤投与時にも用量依存性の血中クレアチンホスホキナーゼ上昇が認められたが、大部分は明らかな筋症状を伴わない無症候性の検査値異常であり、臨床的に問題となるものではないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績より、本剤投与時の血中クレアチンホスホキナーゼ上昇の発現頻度は用量依存的に増加し、プラセボ/MTX 又はアダリムマブと比較して高く、また日本人部分集団では全体集団より発現率が高い傾向が認められた。また、ウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) における本剤投与全例の発現率 (6.0 [95%信頼区間: 5.4, 6.6] 例/人・年) は、既承認の JAK 阻害薬であるトファシチニブ (3.9/100 人・年 [Arthritis Res Ther 2019; 21: 89])、バリシチニブ (3.3/100 人・年 [J Rheumatol 2019; 46: 7-18])、ペフィシチニブ (5.2/100 人・年 [平成 31 年 2 月 14 日付けスマイラフ錠 50 mg、同錠 100 mg 審査報告書]) と比べてやや高い傾向が認められている。現時点で筋症状を伴う重篤な事象の発現は稀ではあるが、血中クレアチンホスホキナーゼ高値は多くの患者に認められており、長期投与時に持続的な血中クレアチンホスホキナーゼ高値を認める患者における筋への影響は明らかではない。したがって、類薬と同様、添付文書等で本剤による血中クレアチンホスホキナーゼ上昇リスクについて情報提供するとともに、本剤投与時の血中クレアチンホスホキナーゼ高値及び横紋筋融解症、ミオパチー等の筋障害に関連する事象の発現状況については、公表文献等も含めて製造販売後も引き続き情報収集を行い、得られた情報を適宜臨床現場へ提供する必要がある。

⑨ 肝機能障害

申請者は、肝機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

各併合解析における肝機能障害 (SMQ: Drug Related Hepatic Disorder [狭域]) の発現状況はそれぞれ表 75 及び表 76 のとおりであった。

第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照期間) において、本剤投与時の発現頻度はプラセボ/MTX 投与時と概ね同様であり、また第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照期間) 及びウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) のいずれにおいても、用量間や日本人と全体集団間で肝機能障害の発現頻度に大きな差異は認めなかった。ウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) の本剤投与全例において、Hy's Law の臨床検査基準を満たした症例は 4 例 (15 mg 相当量群及び 30 mg 相当量群、各 2 例) に認められたが、いずれの症例も併用薬や別の病因を有しており、本剤による薬剤誘発性肝障害を示唆する症例は認められなかった。

M14-465 試験における肝機能障害の発現頻度 [95%信頼区間] は、アダリムマブ群 (6.2% [36/579 例]、7.3 [5.1, 10.1] 例/100 人・年) と比較して、本剤 15 mg 群 (9.0% [128/1,417 例]、9.7 [8.1, 11.6] 例/100 人・年) で高い傾向が認められた。

プラセボ短期 15 mg/30 mg 併合、MTX 対照併合及び M14-465 試験の投与 12 週時又は 14 週時の肝酵素 (ALT 及び AST) のベースラインからの変化量及び Grade 3 又は Grade 4 の ALT/AST 増加の発現割合は、表 85 のとおりであった。AST 及び ALT の平均増加量は本剤投与後 4 週間で増加し、以後一定で推移した。AST 及び ALT の平均増加量は、プラセボ/MTX 群やアダリムマブ群と比較し本剤群で大きく、用量依存性に高くなる傾向を認めたが、Grade 3 以上の肝酵素増加は稀であった。

表 85 投与 12 週又は 14 週時のトランスアミナーゼ値の推移 (OC)

解析集団	プラセボ対照 15mg/30mg 併合 ^{a)}			MTX 対照併合 ^{b)}			M14-465 試験 (14 週時)	
	15mg 群	30mg 群	プラセボ群	15mg 群	30mg 群	MTX 群	15mg 群	アダリムマブ群
ALT 値 ^{c)} (U/L)	4.6±13.4 (365)	5.6±13.6 (356)	1.2±14.8 (359)	3.0±14.0 (498)	4.9±16.0 (499)	2.4±23.3 (482)	5.3±14.8 (620)	1.4±24.1 (309)
Grade 3 ^{d)}	0.5 (2/384)	1.0 (4/382)	1.0 (4/386)	0.8 (4/530)	1.5 (8/524)	1.5 (8/527)	2.5 (16/650)	1.2 (4/326)
Grade 4 ^{d)}	0.3 (1/384)	0	0.3 (1/386)	0	0	0.4 (2/527)	0.5 (3/650)	0.6 (2/326)
AST 値 ^{c)} (U/L)	4.6±9.8 (362)	5.0±9.3 (355)	1.0±9.9 (357)	4.3±9.6 (497)	6.1±12.8 (499)	1.5±15.6 (480)	4.8±9.5 (618)	2.1±13.6 (308)
Grade 3 ^{d)}	0.8 (3/384)	0	0.8 (3/385)	0.4 (2/530)	1.1 (6/524)	0.8 (4/527)	1.5 (10/650)	1.2 (4/326)
Grade 4 ^{d)}	0.3 (1/384)	0	0.3 (1/385)	0	0	0	0.3 (2/650)	0.3 (1/326)

a) M13-549 及び M13-542 試験 (12 週)、b) M13-545 及び M15-555 試験 (12 週又は 14 週)、c) ベースラインからの平均変化量±標準偏差 (評価例数)、d) Grade 3 (ULN の 3 倍超 8 倍未満) 又は Grade 4 (ULN の 8 倍超) を呈した被験者% (例数)

以上より、添付文書等において、本剤投与によるトランスアミナーゼ値の上昇について情報提供し、投与開始前のスクリーニング及び本剤投与中の定期的なモニタリング等の適切な対応が実施されるよう注意喚起を行うことで、本剤による肝障害リスクについては管理可能と考える。

機構は、以下のように考える。

非臨床試験において、臨床用量に近い曝露量で肝毒性の所見が認められており、また臨床試験において、肝酵素 (ALT 及び AST) のベースラインからの平均変化量がプラセボ/MTX 群やアダリムマブ群と比較して本剤群で大きく、用量依存性が認められている。また Grade 3 以上の肝酵素上昇を呈した症例に加え、因果関係が明確ではないものの、Hy's Law の臨床検査基準を満たす症例も報告されていることより、本剤投与時の肝機能障害発現リスクについて注意喚起する必要がある。RA 治療では肝障害を惹起しうる種々の薬剤との併用が行われる可能性が高いことも踏まえ、使用実態下における本剤投与時の肝機能への影響についても、引き続き情報収集に努める必要がある。

⑩ 腎機能障害

申請者は腎機能障害の発現状況について、以下のように説明している。

各併合解析における腎機能障害 (SMQ: Acute Renal Failure [狭域]) の発現状況はそれぞれ表 75 及び表 76 のとおりであった。

第Ⅲ相試験併合解析集団 (短期対照期間) における発現率はいずれの群でも低く、対照群と本剤投与群で大きな差異を認めなかった。ウパダシチニブ併合解析集団 (長期全曝露期間) の 30 mg 相当量群の

発現率は 7.5 mg 及び 15 mg 相当量群と比較してわずかに高かったものの、大きな違いは認められなかった。

M14-465 試験における腎機能障害の発現率は、本剤 15 mg 群 (0.4% [6/1417 例]、0.4 [0.2, 0.9] 例/100 人・年) とアダリムマブ群 (0.5% [3/579 例]、0.6 [0.1, 1.7] 例/100 人・年) で同程度であった。

プラセボ短期 15 mg/30 mg 併合、MTX 対照併合及び M14-465 試験の投与 12 週時又は 14 週時の血清クレアチニン値のベースラインからの変化量及び Grade 3 又は Grade 4 の血清クレアチニン値増加の発現割合は、表 86 のとおりであった。血清クレアチニン値は本剤投与後 4 週間で増加し、以後一定で推移した。血清クレアチニン値の平均増加量はプラセボ/MTX 投与やアダリムマブ投与と比較して本剤投与時に大きく、用量依存的に高くなる傾向を認めたが、増加量は小さく、Grade 3 以上の血清クレアチニン値増加は稀であった。

表 86 投与 12 週又は 14 週時の血清クレアチニン値の推移 (OC)

解析集団 治療群	プラセボ対照 15 mg/30 mg 併合 ^{a)}			MTX 対照併合 ^{b)}			M14-465 試験 (14 週時)	
	15 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	15 mg 群	30 mg 群	MTX 群	15 mg 群	アダリムマブ群
クレアチニン値 ^{c)} ($\mu\text{mol/L}$)	4.4 \pm 9.4 (366)	4.7 \pm 9.0 (356)	0.9 \pm 11.1 (359)	4.1 \pm 8.3 (500)	5.2 \pm 9.4 (501)	0.7 \pm 9.1 (486)	5.0 \pm 13.40 (621)	2.3 \pm 20.76 (310)
Grade 3 ^{d)}	0	0	0	0	0	0	0.2 (1/650)	0.3 (1/327)
Grade 4 ^{d)}	0	0	0	0	0	0	0	0

a) M13-549 及び M13-542 試験 (12 週) b) M13-545 及び M15-555 試験 (12 週又は 14 週)

c) ベースラインからの平均変化量 \pm 標準偏差 (評価例数)

d) Grade 3 (ULN の 3 倍超 6 倍未満) 又は Grade 4 (ULN の 6 倍超) を呈した被験者% (例数)

以上より、本剤投与時の血清クレアチニン値の平均増加量はプラセボ/MTX 投与群と比較して高い傾向が認められたが、腎機能障害の有害事象の発現率には、対照群と本剤群で大きな差は認められず、本剤の腎機能障害リスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は概ね了承できるが、非臨床試験において本剤投与時のラット腎尿管に毒性所見が観察され (5.R.3 参照)、臨床試験においても本剤投与による腎機能検査値異常が認められていることから、本剤の腎機能障害リスクについては引き続き注視する必要がある。また、使用実態下では、腎機能障害リスクを有する薬剤との併用や高齢者等の腎機能障害リスクの高い患者にも投与される可能性もあり、本剤長期投与時に腎機能障害リスクが高まる可能性は否定できないことから、公表文献等も含めて製造販売後も情報収集を継続することが重要である。

7.R.4 臨床的位置付けについて

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

現在、RA の早期治療としては、MTX を含む cDMARDs の投与が推奨されている。この上で、cDMARDs 効果不十分又は胃腸障害、血液毒性、肝毒性、薬剤性肺障害等の毒性により cDMARDs での治療が困難である患者では、第二選択薬として生物製剤又は JAK 阻害薬の投与が、cDMARDs との併用又は単独投与で推奨されている。現在本邦では、JAK 阻害薬としてトファシチニブ、バリシチニブ及びペフィシチニブが、既存治療に効果不十分な RA に対する適応を取得している。

上記の治療体系を踏まえ、本剤の主要な投与対象患者は、MTX を含む cDMARDs 又は生物製剤による既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動性 RA であることが想定されたため、当該患者集団における cDMARDs 併用療法下での本剤の有効性を評価した。また、cDMARDs が禁忌又は不耐容等の理由

により cDMARDs 併用が困難な患者も一定数存在するため、MTX が効果不十分な患者又は治療経験がない患者を対象に、本剤単独投与時の本剤の有効性を評価した。結果として、実施した第Ⅲ相試験等の主要評価項目においても統計学的に有意な差を認められ、副次評価項目についても本剤群で対照群と比較して一貫して有効性が高い傾向が認められたことから、治療段階や MTX を含む cDMARDs 併用の有無にかかわらず、本剤の RA の症状・徴候及び関節の構造的損傷の防止等に対する高い有効性が示された。

また、いずれの試験においても本剤の忍容性は良好であり、併用薬の有無や種類による安全性プロファイルに大きな違いは認められなかった。臨床試験において認められた、重篤な感染症、帯状疱疹、悪性腫瘍、MACE、静脈血栓塞栓症等の本剤に関連する主要なリスクについても、JAK 阻害薬を含む他の RA 治療薬でも認められている事象と同様であり、既承認の RA 治療薬と同様の注意喚起を行うことで管理可能と考える。

以上の結果より、本剤の RA に対するリスク・ベネフィットバランスは良好であり、RA 早期治療の第一選択薬である MTX が未投与かつ骨破壊の進展リスクの高い RA 患者においても、MTX と比べて本剤単独投与は、高い臨床症状改善及び関節の構造的損傷進展抑制を認めたことより、本剤は、MTX を含む cDMARDs や生物製剤等の既存治療で効果不十分な患者に加え、高疾患活動性、RF/CCP 抗体高力価、骨びらん病変の存在や HAQ の悪化等の予後不良因子を有する未治療の RA 患者においても、治療選択肢の一つとなる可能性がある。

機構は、以下のように考える。

2016年にEULARより公表された最新の改訂治療ガイドラインでは、早期RAに対する第一選択としてMTXを中心とするcDMARDsが推奨された上で、疾患活動性やMTXに対する禁忌の有無等を考慮して、MTX単剤又は少量ステロイドやcDMARDsとの併用で、可能な限り診断早期より治療を開始するとされている。治療後3～6カ月以内に有効性欠如又は薬剤不耐容の為臨床的寛解又は低疾患活動性非達成の場合、予後不良因子を有しない場合は2剤目のcDMARDsへの切替/併用を、予後不良因子を有する場合は生物製剤やJAK阻害薬の追加を考慮することが推奨されている。提出された臨床試験成績及び上記のような治療体系を踏まえ、本剤は、既承認RA治療薬である生物製剤やJAK阻害薬と同様、「既存治療で効果不十分なRA患者」に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。また、同一試験内でのMTX併用の有無による有効性及び安全性の比較は実施されておらず、結果解釈に限界はあるが、MTX併用の有無によらず一定の有効性が確認されていることから、不耐容等の理由によりMTX継続が困難な患者においても本剤の単独投与による一定の有効性は期待できる。

一方、M13-545試験成績に基づく、予後不良因子を有し高疾患活動性を呈する早期未治療RA患者に対する本剤の有効性が期待できるとの申請者の見解は理解できるが、以下の点を踏まえ、本剤は第一選択薬として積極的に用いる薬剤ではなく、MTXを含めた既存治療で効果不十分な患者に対する治療強化の為に用いることが適切と考える。

- M13-545試験におけるMTX群の有効性は、既存治療で効果不十分なRA患者対象の試験におけるMTX群より、高い傾向が示されており、M13-545試験の対象となったRA患者においても、MTXで十分な治療効果が得られる患者が一定程度存在することが示唆される。一方、安全性について、本剤群の有害事象の発現頻度はMTX群と比較して高い傾向が認められ、既存治療で効果不十分なRA患者と比較して、未治療患者におけるリスク・ベネフィットバランスは劣ることが推測される。

- 本剤による帯状疱疹発現リスクは、本剤同様に強い免疫抑制効果を有する生物製剤と比較して高く、日本を含むアジア地域では欧米地域と比較して高い帯状疱疹発現リスクがあることに加えて、本剤を含めた本邦既承認の JAK 阻害薬における長期投与時の悪性腫瘍や静脈血栓塞栓症関連事象の発現リスクの評価は現段階で十分とはいえず、未治療の RA 患者における本剤投与のリスク・ベネフィットバランスの評価には限界がある。
- 現行の治療体系では、初期治療での治療反応性や薬剤への忍容性、予後不良因子の有無等を考慮の上、コントロール不良な場合は速やかに治療強化を検討することが推奨されており、個々の患者の状に応じた厳格な疾患活動性制御を行うことで、windows of opportunity の時期に本剤も含めた種々の薬剤による治療強化が可能である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能又は効果について

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

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法及び用量について

申請者は、申請用法・用量を「通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。」としていたが、以下の理由から、「なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。」を追記することが適切と説明している。

有効性については、7.R.2 の項のとおり、いずれの試験においても RA に伴う症状・兆候の改善効果について、本剤 15 mg QD 及び 30 mg QD のいずれの用量においても一貫して対照群に対する優越性が示された。同様に、M13-545 試験においては本剤 15 mg QD 及び 30 mg QD の関節の構造的損傷の進展抑制効果も示された。本剤 30 mg QD の有効性は 15 mg QD と概ね類似しており、本剤 15 mg QD に比べて 30 mg QD のさらなる有効性のベネフィットは小さいことが推測された。本邦では、より低用量の 7.5 mg QD 群も設定し用量探索を行ったが、対照群に対しては有効性が高い傾向が認められた一方、15 mg QD 又は 30 mg QD 群との比較では、より厳しい RA 寛解基準や関節の構造的損傷の防止効果等について数値的に低い傾向が示された。

安全性については、7.R.3 の項のとおり、有害事象の発現頻度は 15 mg QD と比較して 30 mg QD で高く、特に帯状疱疹、日和見感染、重篤な感染症を含む感染症関連事象、血球減少や脂質異常、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇等の検査値異常については用量依存性のリスク上昇傾向を認めた。7.5 mg QD と 15 mg QD の安全性プロファイルは概ね同様であったが、肝障害、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ上昇については、15 mg QD 群で高い傾向を示した。

また、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験結果から有効性及び安全性の曝露量—応答関係を検討した結果、用量依存性にリスクが上昇する一方、30 mg QD 投与による有効性ベネフィットの増加は 5%以下と推測される

ことから、RA 治療における最適ナリスク・ベネフィットバランスが得られる本剤の用量は 15 mg QD であると考えた。

近年、診断後可能な限り速やかに臨床的寛解や低疾患活動性に到達することを目指して治療を行うことで構造的損傷を最小限に抑え（Ann Rheum Dis 2010; 69: 964-75）、機能的寛解を目指す Treat-to-Target (T2T) が、RA 治療戦略の基幹として日米欧いずれのガイドラインにおいても提言されており、日本人 RA 患者においても速やかに高い臨床効果を得ることが期待できる 15 mg が本剤の臨床推奨用量と考える。一方、7.5 mg 投与による臨床効果は 15 mg と比較して劣る可能性はあるが、対照群と比較して高い有効性を示しており、一部有害事象に用量依存的な発現リスク上昇の懸念、特に本剤を含む JAK 阻害薬による带状疱疹の発現リスクは欧米人と比較して日本を含むアジア人で高いこと等を踏まえると、臨床現場では患者のリスク因子や疾患活動性等を考慮して、個々のリスク・ベネフィットバランスを勘案したきめ細かい用量調節のニーズはあると考えた。

以上より、患者の状態や疾患活動性を考慮し、患者の状態に応じて 7.5 mg も選択できるよう、本剤の用法・用量は、「通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。」と設定した。

機構は、以下のように考える。

有効性については、7.R.2 の項のとおり、15 mg と 30 mg いずれも対照群に対する優越性が示されており、RA に対する有効性が期待できるが、15 mg と 30 mg との比較においては、患者背景や評価項目により、一部の指標では軽微な用量依存性の有効性増強効果を認めるものの一貫した傾向は認められず、30 mg で期待される臨床的ベネフィットは 15 mg と概ね同様であると考えられた。一方で用量依存的に有害事象の発現リスクは上昇傾向を示しており、RA における本剤の臨床推奨用量を 15 mg と設定することは適切であると考えた。

本邦で設定された 7.5 mg 群の臨床症状の改善効果及び関節の構造的損傷の進展抑制効果は、15 mg 群と比較すると低い傾向を示しているが、用量依存的な臨床検査値の変動も認められていることから、重篤な感染症を含めた有害事象の発現リスクが用量依存的に上昇する可能性は否定できない。また、長期投与時のデータは現時点で限られており、本剤の長期投与に伴う潜在的な副作用発現リスクの上昇等への懸念も踏まえ、本剤の臨床試験では試験期間内の用量調整は検討されていないが、本剤においても疾患活動性等を考慮した上で、用量調節の検討が必要な状況は想定される。なお、日米欧の RA 診療ガイドライン等でも、治療により寛解を長期間達成し得た患者では、cDMARDs や生物製剤の減量等を考慮することが推奨されており、類薬のバリシチニブについても低疾患活動性又は寛解達成後の減量は疾患活動性のコントロールに大きな影響を与えなかった等の報告もある（Ann Rheum Dis 2019; 78: 171-178）。

以上より、個々の患者の副作用発現リスクや疾患活動性等の状態を勘案して用量調整が行えるよう、7.5 mg も治療選択肢の一つとすることは妥当であると考ええる。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤を使用したすべての RA 患者を対象に、製造販売後の使用実態下における本剤の長期投与時を含めた安全性等を確認することを目的とした製造販売後の調査を実施し、重篤な感染症、悪性

腫瘍、静脈血栓塞栓症関連事象等の発現状況を収集するとともに、適切な外部対照との比較可能な手法等を用いて、本剤の安全性について更に検討を行うことを予定している。

また、添付文書において、類薬である既承認の JAK 阻害薬と同様、本剤の使用にあたっては本剤についての十分な知識と RA 治療の経験をもつ医師に限定すること、並びに重篤な感染症（結核含む）、悪性腫瘍、B 型肝炎ウイルスやヘルペスウイルス等のウイルス再活性化、血球減少や肝機能及び脂質検査値異常、深部静脈血栓症及び肺塞栓症等に係る本剤のリスク及び本剤投与前に結核や B 型肝炎ウイルス感染の有無に係る適切なスクリーニングの実施について注意喚起する。更に、本剤の催奇形性リスクが否定できないことより、妊娠又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌とするとともに、妊娠可能な女性には適切に避妊を行うよう注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 項の検討のとおり、現時点で得られている臨床試験成績からは、本剤の安全性プロファイルは、既承認の JAK 阻害薬と大きく乖離するものではなく、既存の JAK 阻害薬と同様の安全対策を講じることで管理可能と考える。しかしながら、臨床試験で認められた安全性プロファイル及び本剤の作用機序を踏まえると、JAK 阻害作用を有する他の薬剤と同様に、長期投与時には重篤な感染症や悪性腫瘍等の重篤な事象が発現する可能性がある。また、類薬のトファシチニブ、バリシチニブでは静脈血栓塞栓症関連事象がリスクとして報告されていることより、本剤の静脈血栓塞栓症関連事象のリスクについても引き続き慎重に検討することが重要である。したがって、使用実態下における本剤長期投与時の重篤な感染症、悪性腫瘍、静脈血栓塞栓症関連事象、間質性肺疾患、骨髄抑制、筋障害関連事象等の重篤な事象の発現状況を含め、本剤の安全性プロファイルを正確かつ迅速に把握するために、本剤を使用したすべての患者を対象とした製造販売後の調査等を実施するとともに、適切な外部対照との比較等の手法を用いて、本剤投与時の安全性について、引き続き慎重に検討する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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

安全性については、感染症、悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性があることから、RA に対して使用される生物製剤及び類薬のトファシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブと同様の安全対策を

講じる必要があると考える。また、製造販売後調査では、本剤長期使用時を含めた使用実態下における安全性について、更に検討する必要があると考える。

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

10. その他

本品目の臨床試験における主な有効性評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
ACR20%、50%又は70%改善率	ACR コアセット7項目 (①68 関節における圧痛関節数 (TJC)、②66 関節における腫脹関節数 (SJC)、0~100 mmVAS を用いた③被験者による疼痛評価、④被験者による全般評価 (PtGA) 及び⑤医師による全般評価 (PhGA)、⑥日常生活動作の評価 (HAQ-DI: RA 特有の健康評価に関する質問票)、⑦急性期反応物質: 高感度 C-反応性蛋白 (hsCRP) のうち、①及び②が 20%、50%又は70%以上減少し、かつ、③~⑦の項目のうち3項目以上で、20%、50%又は70%以上改善した被験者の割合
DAS28	28 関節における TJC 及び SJC、0~100 mmVAS を用いた PtGA、並びに炎症期反応物質 (hsCRP mg/L 又は赤血球沈降速度 [ESR mm/h] のいずれか) を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア。 $\text{DAS28-CRP} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.36\{\ln(\text{CRP} + 1)\} + 0.014 \times \text{SGA} + 0.96$ $\text{DAS28-ESR} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.70\{\ln(\text{ESR})\} + 0.014 \times \text{SGA}$ DAS28 スコアを用いた疾患活動性の評価は、5.1 超: 高疾患活動性、3.2 超 5.1 以下: 中疾患活動性、2.6 以上 3.2 以下: 低疾患活動性 (LDA)、2.6 未満: 寛解 (CR) と定義される。
HAQ-DI	RA 患者の日常生活動作に関連する 8 分野 (衣服の着脱/身支度、起立、食事、歩行、衛生、届く範囲、握力及び家事や雑用) の質問について、被験者による自己認識難易度 (0~3) から算出 (各分野のスコアの平均) される身体機能の評価スコア。高値程身体機能障害が強い。
mTSS	両手/両手首及び両足の X 線画像より、44 関節の骨びらん及び 42 関節の関節裂隙狭小化の程度をそれぞれ数値化し、合算して算出される関節の構造的損傷の評価スコア。高値程関節破壊が高度。
SDAI	28 関節における TJC 及び SJC、10 cmVAS に換算した全般評価 (PtGA 及び PhGA)、並びに hsCRP 値 (mg/dL) を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア。 $\text{SDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PtGA} + \text{PhGA} + \text{hsCRP}$ SDAI を用いた疾患活動性の評価は、26 超: 高疾患活動性、11 超 26 以下: 中疾患活動性、3.3 超 11 以下: 低疾患活動性 (LDA)、3.3 以下: 寛解 (CR) と定義される。
CDAI	28 関節における TJC 及び SJC、10 cmVAS に換算した全般評価 (PtGA 及び PhGA) を要素とし、以下の計算式により算出される疾患活動性の評価スコア。 $\text{CDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PtGA} + \text{PhGA}$ CDAI を用いた疾患活動性の評価は、22 超: 高疾患活動性、10 超 22 以下: 中疾患活動性、2.8 超 10 以下: 低疾患活動性 (LDA)、2.8 以下: 寛解 (CR) と定義される。
ACR/EULAR Boolean 寛解	TJC ≤ 1、SJC ≤ 1、hsCRP 値 (mg/dL) ≤ 1、PtGA ≤ 10 mm の全てを満たす。

VAS: Visual analog scale

以上

審査報告 (2)

令和元年 11 月 14 日

申請品目

[販売名]	①リンヴォック錠 7.5 mg、②同錠 15 mg
[一般名]	ウパダシチニブ水和物
[申請者]	アヅヴィ合同会社
[申請年月日]	①令和元年 6 月 24 日、②平成 31 年 2 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

専門協議において、本剤の効能・効果に関する以下の意見が出されるとともに、審査報告 (1) に記載した論点に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- JAK 阻害薬を含む分子標的型疾患修飾性抗リウマチ薬を未治療の早期 RA 患者に使用することに関しては国際的合意は得られておらず、本剤の安全性データは他の cDMARDs や生物製剤と比べ不十分であることを踏まえると、ベネフィット・リスクバランスの観点から本剤を未治療の早期 RA 患者に使用することは、現時点で適切とは言えない。

機構は、審査報告 (1) に記載したとおり、本剤の効能・効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」と設定し、更に添付文書の効能・効果に関連する使用上の注意の項において、RA に対して使用される生物製剤及び JAK 阻害薬における注意喚起と同様に、過去に抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても疾患に起因する明らかな症状が残存する場合に使用する旨を注意喚起することが適切と判断した。

また、専門協議では以下の追加の意見が出されたことを踏まえ、機構は、腎機能障害患者や軽度又は中等度の肝機能障害のある患者に対し、副作用が強くあらわれるおそれがある旨の注意喚起が必要と判断し、申請者に対応を指示し、申請者は対応した。

- 本剤の有害事象は用量依存的に増加する傾向が認められていることから、正常な患者に比べ曝露量が増加する腎機能障害患者や肝機能障害患者に対し、副作用が強くあらわれるおそれがある旨を注意喚起するべきである。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における機構の判断は指示されたことを踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)に、表87に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表88に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後の調査等の実施を申請者に指示した。

表87 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表88 医薬品リスク管理計画(案)における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査(全例調査) 製造販売後データベース調査(悪性腫瘍) 製造販売後データベース調査(心血管系事象及び静脈血栓塞栓症) 製造販売後臨床試験^{a)} 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 患者向けカードの作成と提供 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

a) 本剤の承認取得後に国内第IIb/III相試験(M14-663試験)、国際共同第III相試験(M13-545試験及びM15-555試験)を製造販売後臨床試験に切り替えて実施。

申請者は、以下のとおり説明した。

医薬品リスク管理計画に関して表87及び表88を対応し、本剤が投与された症例のデータが一定数(目標例数1,000例)集積されるまでの間は、投与症例全例を対象に、観察期間を最長3年とする特定使用成績調査を表89のとおり実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について確認する。また、悪性腫瘍及び死亡の発現状況は、本剤の投与継続の有無に関わらず本剤投与開始3年後まで追跡調査を行い、長期投与時の安全性等について更に検討する。また、医療情報データベースを用いて、本剤投与時の悪性腫瘍、心血管系事象及び静脈血栓塞栓症の発現リスクについて比較検討する。

表 89 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における安全性及び有効性を確認する。
調査方法	全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な RA 患者
観察期間	3 年間
予定症例数	1,000 例
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項：重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ・患者背景（体重、年齢、重症度、罹病期間、既往歴・合併症等） ・本剤の投与状況 ・RA に対する前治療歴 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象 ・有効性評価

機構は、これらの対応を了承し、悪性腫瘍、重篤な感染症等の最新の発現状況、その他の安全性情報等について、情報提供資料、申請者のホームページ等を活用して逐次公表すること等により、医療関係者及び患者に対して適切かつ迅速に情報提供がなされる必要があると考える。なお、医療情報データベースを用いた調査による情報収集の手法等の詳細については引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

評価結果：適合

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-1-2、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.1-3-2、CTD 5.3.5.1-4、CTD 5.3.5.1-4-2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

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

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

（申請時より下線部追加）

[用法・用量]

通常、成人にはウパダシチニブとして 15 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 7.5 mg を 1 日 1 回投与することができる。

(リンヴォック錠 7.5 mg : 変更なし、リンヴォック錠 15 mg : 申請時より下線部追加)

[承認条件]

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

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR	american college of rheumatology	米国リウマチ学会
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC up to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
BALT	bronchial-associated lymphoid tissue	気管支関連リンパ組織
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	twice daily	1日2回
BSEP	bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUC	bucillamine	ブシラミン
CCP	cyclic citrullinated peptide	環状シトルリン化ペプチド
CDAI	clinical disease activity index	—
cDMARDs	conventional disease modifying anti-rheumatic drugs	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
CI	confidence interval	信頼区間
CL	clearance	クリアランス
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CR	clinical remission	臨床的寛解
EC ₅₀	half maximal effective concentration	50%効果濃度
ED ₅₀	efficacious dose resulting in 50% inhibition of maximal response	50%有効用量
ED ₈₀	efficacious dose resulting in 80% inhibition of maximal response	80%有効用量
EULAR	european league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FOB	functional observational battery	機能観察総合評価
GC	gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HAQ-DI	health assessment questionnaire - disability index	健康評価質問票-障害指数
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
HPMC	hydroxypropyl methylcellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IGU	iguratimod	イグラチモド
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン
-IR	inadequate response	効果不十分
IR	infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JCR RA 診療ガイドライン	—	日本リウマチ学会 関節リウマチ診療ガイドライン
KLH	keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LDA	low disease activity	低疾患活動性
LEF	leflunomide	レフルノミド

略語	英語	日本語
MATE	multidrug and toxin extrusion	—
MDCK 細胞	mardin-darby canine kidney cell	イヌ腎臓尿細管上皮細胞
MS	mass spectrum	質量スペクトル
MTX	methotrexate	メトトレキサート
MTX-naïve	—	メトトレキサート未治療
NMR	nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	observed case	—
OCT	organic cation transporter	有機カチオン輸送体
PCP 肺炎	pneumocystis pneumonia	ニューモシスチス肺炎
PDE 値	permitted daily exposure	1日に許容される摂取限度値
P-gp	p-glycoprotein	P糖タンパク
PtGA	patient's global assessment	被験者による全般評価
PhGA	physician's global assessment	医師による全般評価
QbD	quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
QD	once daily	1日1回
QOL	quality of life	生活の質
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RF	rheumatoid factor	リウマトイド因子
RH	relative humidity	相対湿度
ROCK	rho-associated, coiled-coil-containing protein kinase	Rho 結合プロテインキナーゼ
SASP	sulfasalazine	スルファサラジン
SJC	swollen joint count	腫脹関節数
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
TJC	tender joint count	圧痛関節数
t_{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TR-FRET	time-resolved fluorescence resonance energy transfer	時間分解蛍光共鳴エネルギー転移
TYK2	tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T2T	treat to target	—
VAS	visual analogue scale	視覚アナログ尺度
V_{ss}	steady-state distribution volume	定常状態における分布容積
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
アダリムマブ	adalimumab (genetical recombinaiton)	アダリムマブ (遺伝子組換え)
トファシチニブ	tofacitinib citrate	トファシチニブクエン酸塩
ペフィシチニブ	peficitinib hydrobromide	ペフィシチニブ臭化水素酸塩
本剤	—	リンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg
本薬	upadacitinib	ウパダシチニブ