2.2 緒言

関節リウマチは，慢性の全身炎症性自己免疫疾患で，その特徴は進行性の炎症性滑膜炎によって誘発される多関節性の関節腫脹及び圧痛である。中等症から重症の活動性関節リウマチ患者では，関節の軟骨損傷や骨損傷を誘発する全身性の炎症を伴った持続性の滑膜炎を有しており，最終的には関節の機能が障害される。関節リウマチを治療せずに放置したり，不適切な治療を行った場合には，進行性の機能障害が生じ，最終的に重度の障害，生活の質の低下及び死亡率の増加につながる可能性がある。

関節リウマチの治療薬としては，非ステロイド性抗炎症薬，選択的シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬，副腎皮質ステロイド，及び疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）が使用されている。DMARD には，従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD），生物学的 DMARD（bDMARD），分子標的合成 DMARD（tsDMARD）といった多くの治療選択肢があり，臨床的寛解又は低疾患活動性を達成し，関節破壊の進展を防止するために，関節リウマチの診断後直ちに治療を開始する目標達成に向けた治療（「Treat to Target」）アプローチが推奨されている。しかしながら，「Treat to Target」アプローチが日常診療の中で実践されているにもかかわらず，現在でも多くの関節リウマチ患者が臨床的寛解又は低疾患活動性を達成・維持できない，あるいは安全性や忍容性の理由から治療の中止を余儀なくされている。したがって，優れた有効性と好ましい安全性プロファイルを有する新規治療薬が求められている。

ウパダシチニブは，単独又はメトトレキサートを含む csDMARD と併用して，関節リウマチを治療する目的で新規に開発された経口薬であり，ヤヌスキナーゼ（JAK）1 を選択的かつ可逆的に阻害する。JAK ファミリーは，JAK1，JAK2，JAK3，及びチロシンキナーゼ 2 の 4 種類のファミリーメンバーから構成されており，これらの細胞質チロシンキナーゼは，細胞膜上に存在するサイトカイン受容体と会合し，複数のサイトカイン及び増殖因子の下流のシグナル伝達に関与している。JAK 伝達経路の活性化は，生存因子の発現を開始させ，サイトカイン，ケモカインや白血球の動員・局在化と増殖を促進させる分子の産生を促進し，種々の炎症性疾患や自己免疫疾患の発症に関与する。ウパダシチニブは JAK1 に対する高い選択性を有することから，選択性の低い JAK 阻害薬と比較して，関節リウマチ患者におけるベネフィット-リスク プロファイルをより改善することが期待される。

国内における関節リウマチに対するウパダシチニブの臨床開発については，医薬品医療機器総合機構と対面助言での協議を行い，関節リウマチ患者を対象とした国内第 IIb/III 相試験を実施するとともに，関節リウマチ患者を対象とした国際共同第 III 相試験に参加して有効性及び安全性を評価した。

これらの試験成績に基づき，「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）」の効能又は効果を取得するため，医薬品製造販売承認申請を行うこととした。