2.5 臨床に関する概括評価

目次

2.5 臨床に関する概括評価 1
2.5.1 製品開発の根拠 10
2.5.1.1 関節リウマチの病態，疫学及び治療 10
2.5.1.2 ウパダシチニブに関する背景情報 11
2.5.1.3 関節リウマチを対象としたウパダシチニブの臨床開発計画 12
2.5.1.3.1 海外臨床開発計画 13
2.5.1.3.2 国内臨床開発計画 16
2.5.1.3.3 臨床試験の概要 16
2.5.1.3.4 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性 28
2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 30
2.5.1.5 国内開発への規制当局の助言 31
2.5.1.6 本承認申請に用いた臨床試験データパッケージ 35
2.5.1.7 参考文献 36
2.5.2 生物薬剤に関する概括評価 40
2.5.2.1 参考文献 41
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 42
2.5.3.1 ウパダシチニブの薬物動態特性 42
2.5.3.2 ウパダシチニブの薬物間相互作用の可能性 44
2.5.3.3 *Ex-vivo* バイオマーカー，有効性及び安全性に関する曝露－反応 45
2.5.3.3.1 *Ex-vivo* サイトカイン誘導性 STAT リン酸化に対するウパダシチニブの影響に関する曝露－反応解析及び第 II 相試験の用量選択の裏付け 45
2.5.3.3.2 有効性及び安全性に関する曝露－反応 45
2.5.3.4 用量及びレジメンの選択 50
2.5.4 有効性の概括評価 51
2.5.4.1 有効性の評価に用いた試験 51
2.5.4.2 有効性の評価項目 52
2.5.4.2.1 評価項目 52
2.5.4.2.2 統計解析 53
2.5.4.3 試験対象集団 54
2.5.4.4 有効性の成績 55
2.5.4.4.1 M14-663 試験 55

2.5.4.4.2 M15-555 試験 60
2.5.4.4.3 M13-545 試験 64
2.5.4.4.4 M14-465 試験 73
2.5.4.4.5 M13-542 試験 81
2.5.4.4.6 M13-549 試験 83
2.5.4.4.7 ウパダシチニブ単独療法の有効性を裏付ける追加解析 87
2.5.4.4.8 日本人部分集団の有効性の比較 87
2.5.4.4.9 部分集団別の有効性 92
2.5.4.5 有効性のまとめ 93
2.5.5 安全性の概括評価 97
2.5.5.1 安全性の評価に用いた試験及び対象集団 97
2.5.5.2 評価方法 107
2.5.5.3 試験対象集団 107
2.5.5.3.1 米国・欧州申請用安全性併合解析 107
2.5.5.3.2 日本申請用安全性併合解析 108
2.5.5.4 曝露状況 109
2.5.5.4.1 併合解析 109
2.5.5.4.2 個々の臨床試験 113
2.5.5.5 有害事象 114
2.5.5.5.1 有害事象の概要 114
2.5.5.5.2 比較的よく見られる有害事象 128
2.5.5.5.3 死亡 136
2.5.5.5.4 その他の重篤な有害事象 140
2.5.5.5.5 特に注目すべき有害事象 145
2.5.5.6 臨床検査及び他の安全性評価項目 194
2.5.5.7 日本人被験者の安全性の比較 198
2.5.5.7.1 日本申請用安全性併合解析 198
2.5.5.7.2 M15-555 試験 208
2.5.5.7.3 M13-545 試験 211
2.5.5.8 部分集団での安全性 218
2.5.5.9 安全性のまとめ 218
2.5.5.10 参考文献 222
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 228
2.5.6.1 用量選択のベネフィット・リスク評価 228
2.5.6.2 治療の背景 229

2.5.6.2.1 疾患又は症状 229
2.5.6.2.2 現行の治療 229
2.5.6.2.3 現行の治療の不確実性 230
2.5.6.3 プロダクト・プロファイル 231
2.5.6.3.1 ベネフィット 233
2.5.6.3.2 リスク 238
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価の限界及び不確実性 248
2.5.6.5 リスク管理のための方策 248
2.5.6.6 ベネフィット・リスク評価 248
2.5.6.7 補遺 251
2.5.6.8 参考文献 252
2.5.7 参考文献 256

表一覧

表 2.5.1-1. ウパダシチニブの第 II 相試験 14
表 2.5.1-2. ウパダシチニブの第 III 相試験 15
表 2.5.4-1. 併合解析対象集団の構成 52
表 2.5.4-2. 投与 12，60 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M14-663 試験 56
表 2.5.4-3. 投与 14，48 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M15-555 試験 62
表 2.5.4-4. 投与 12，24，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-545 試験 66
表 2.5.4-5. 投与 12，26，48 及び 72 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M14-465 試験 74
表 2.5.4-6. 投与 12 及び 60 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-542 試験 81
表 2.5.4-7. 投与 12，60 及び 84 週時の主な有効性評価項目の結果（FAS）：M13-549 試験 84
表 2.5.4-8. 投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M15-555 試験 88
表 2.5.4-9. 投与 12 週時の ACR20 反応率の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M13-545 試験 90
表 2.5.4-10. 投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（NRI）（FAS / 日本人部分集団）：M13-545 試験 91

表 2.5.5-1. 米国・欧州申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義 99
表 2.5.5-2. 日本申請用安全性併合解析対象集団の構成及び定義 105
表 2.5.5-3. ウパダシチニブ併合解析の曝露状況 110
表 2.5.5-4. ウパダシチニブ併合解析の曝露状況（更新時） 112
表 2.5.5-5. プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（3 ヵ月，M13-549 試験，M14-465 試験，M13-542 試験）の有害事象の発現割合 115
表 2.5.5-6. 第 III 相ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団（長期，第 III 相試験全 5 試験）の 100 人年あたりの有害事象の概要 116
表 2.5.5-7. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の概要 118
表 2.5.5-8. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの有害事象の概要 121
表 2.5.5-9. 投与 60 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 124
表 2.5.5-10. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要（安全性解析対象集団）：M14-663 試験 125
表 2.5.5-11. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（SOC 及び基本語別） 154
表 2.5.5-12. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率（SOC 及び基本語別） 157
表 2.5.5-13. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要 163
表 2.5.5-14. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の発現率（被験者数換算）の概要 168
表 2.5.5-15. 100 人年あたりの判定された静脈血栓塞栓症の発現率（被験者数換算）（長期全曝露） 192
表 2.5.5-16. ウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要 200
表 2.5.5-17. 更新時のウパダシチニブ併合解析の 100 人年あたりの特に注目すべき有害事象の概要 205
表 2.5.5-18. 投与 14 週時までの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 208
表 2.5.5-19. 投与 48 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 210
表 2.5.5-20. 投与 84 週時データカットオフまでの 100 人年あたりの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M15-555 試験 211

表 2.5.5-21. 投与 24 週時までの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 213
表 2.5.5-22. 投与 72 週時データカットオフまでの有害事象の概要の全体の試験対象集団及び日本人部分集団の比較（安全性解析対象集団）：M13-545 試験 216
表 2.5.6-1. MTX / csDMARD 併用下で，ウパダシチニブ 15 mg を投与したとき（投与 12 週時）の主要評価項目に対する改善効果（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団） 234
表 2.5.6-2. 重篤な感染症の発現率 239
表 2.5.6-3. 帯状疱疹の発現率 241
表 2.5.6-4. 悪性腫瘍の発現率 243
表 2.5.6-5. 主要心血管事象の発現率 245
表 2.5.6-6. 静脈血栓塞栓症の発現率 247

図一覧

図 2.5.1-1. 試験デザインの概略：M13-537 試験 17
図 2.5.1-2. 試験デザインの概略：M13-550 試験 18
図 2.5.1-3. 試験デザインの概略：M14-663 試験 19
図 2.5.1-4. 試験デザインの概略：M15-555 試験 21
図 2.5.1-5. 試験デザインの概略：M13-545 試験 22
図 2.5.1-6. 試験デザインの概略：M14-465 試験 24
図 2.5.1-7. 試験デザインの概略：M13-542 試験 26
図 2.5.1-8. 試験デザインの概略：M13-549 試験 27
図 2.5.3-1. 第 II 相試験の曝露－反応解析に基づき，速放性製剤 b.i.d.レジメン及び ER 製剤 q.d.レジメンにおける投与 12 週での ACR 反応を推定した中央値及び 90%予測区間 47
図 2.5.3-2. 第 II 相試験の曝露－反応解析に基づく投与 12 週に臨床検査項目でベースラインからの特異的な変化（LOCF）を発現する関節リウマチ患者の予測中央値パーセント点 48
図 2.5.4-1. 投与 84 週時までの ACR20 / 50 / 70 反応率の推移（AO）（FAS）：M14-663 試験 59
図 2.5.4-2. 投与 48 週時までの ACR50 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（NRI）（FAS）：M13-545 試験 71
図 2.5.4-3. 投与 72 週時までの ACR50 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M13-545 試験 72

図 2.5.4-4. 投与 48 週時までの ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（NRI）（FAS）：M14-465 試験 79
図 2.5.4-5. 投与 72 週時までの ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合の推移（AO）（FAS）：M14-465 試験 80
図 2.5.5-1. 関節リウマチ患者を対象とした臨床試験プログラムでの 100 人年あたりの死亡の発現率（長期曝露量で調整） 137
図 2.5.5-2. 関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床プログラムでの 100 人年あたりの重篤な感染症の発現率（長期曝露量で調整） 146
図 2.5.5-3. 関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床プログラムでの 100 人年あたりの非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現率（長期曝露量で調整） 160
図 2.5.5-4. 関節リウマチ患者を対象とした第 III 相臨床プログラムでの 100 人年あたりの主要心血管事象の発現率（長期曝露量で調整） 189
図 2.5.6-1. csDMARD / MTX 又は bDMARD で効果不十分であった関節リウマチ患者に，MTX / csDMARD 併用下で，ウパダシチニブ 15 mg 又はプラセボを投与したとき（投与 12 / 14 週時）のベネフィット及びリスクの比較（プラセボ対照ウパダシチニブ 15 mg 併合解析集団） 231
図 2.5.6-2. MTX で効果不十分であった関節リウマチ患者に，MTX 併用下で，ウパダシチニブ 15 mg 又はアダリムマブを投与したとき（投与 12 / 14 週時，長期投与時）のベネフィット及びリスクの比較（M14-465 試験） 232
図 2.5.6-3. MTX 効果不十分又は MTX の治療経験がない関節リウマチ患者に，ウパダシチニブ 15 mg 又は MTX を単独投与したときのベネフィット及びリスクの比較（M13-545 試験及び M15-555 試験） 233
図 2.5.6-4. ウパダシチニブ 15 mg と MTX の併用療法又はウパダシチニブ 15 mg 単独療法時の関節の構造的損傷の防止効果（M13-545 試験及び M14-465 試験） 236
図 2.5.6-5. ウパダシチニブのベネフィット・リスク分類 251

略語及び定義一覧

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
ABT-494	Upadacitinib	ウパダシチニブ
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACRx	proportions of subjects achieved ACRx response	米国リウマチ学会基準で x%改善
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
AO	As Observed	-
apoA1, B	apolipoprotein A-1, B	アポリポタンパク質 A-1，B
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}x}$	AUC from time zero to x hours post-dose	時間 0 から投与 x 時間後までの AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん抵抗性蛋白質
BCS	Biopharmaceutics Classification System	生物薬剤学的分類システム
bDMARD	biologic disease-modifying anti-rheumatic drug	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
b.i.d, BID	twice daily	1 日 2 回
BMI	body mass index	体格指数
CAC	Cardiovascular Adjudication Committee	心血管事象判定委員会
C_{avg}	average plasma concentration	平均血漿中濃度
CDAI	Clinical Disease Activity Index	-
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C_{min}	minimum plasma concentration	最小血漿中濃度
CPK	creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CR	clinical remission	臨床的寛解
CRP	C-reactive protein	C-反応性蛋白
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug	従来型の合成疾患修飾性抗リウマチ薬
C_{trough}	trough plasma concentration measured at the end of a dosing interval at steady state	投与期間の終了時に定常状態で測定した血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクロム P450
DAS28	disease activity score based on 28-joint counts	28 関節による疾患活動性スコア
DMARD	disease modifying anti-rheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
ECG	electrocardiogram	心電図
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EQ-5D-5L	EuroQoL-5D-5L	健康評価 QOL スコア
ER	extended-release	徐放

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
EULAR	european league against rheumatism	欧州リウマチ学会
FACIT-F	functional assessment of chronic illness therapy-fatigue	慢性疾患療法の機能的評価-倦怠感
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire – Disability Index	健康評価質問票-障害指数
HDL-C	high-density lipoprotein-cholesterol	高比重リポ蛋白コレステロール
hsCRP	high-sensitivity c-reactive protein	高感度 C-反応性蛋白
IC_{50}	50% inhibition concentration	50%阻害濃度
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議
IL (-x)	interleukin (-x)	インターロイキン（-x）
IR	inadequate response	効果不十分
ISE	Integrated Summary of Efficacy	-
ISS	Integrated Summary of Safety	-
IVIVC	in vitro - in vivo correlation	In vitro - in vivo 相関
JAK	Janus Kinase	ヤヌスキナーゼ
J-ISS	Japan Integrated Summary of Safety	-
LDA	low disease activity	低疾患活動性
LDL-C	low-density lipoprotein-cholesterol	低比重蛋白コレステロール
LOCF	last observation carried forward	最終観測値による欠測値補完法
MACE	major adverse cardiovascular event	主要心血管事象
MCID	minimal clinically important difference	臨床的な意義のあるベースラインからの最小変化量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MI	multiple imputation	多重補完法
mTSS	modified total sharp score	修正トータルシャープスコア
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NMSC	non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	non-responder imputation	ノンレスポンダーインピュテーション
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド性抗炎症薬
OATP	organic anion-transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド

略語又は用語	省略していない表現又は説明（英語）	省略していない表現又は説明（日本語）
PCS	physical component score	身体的構成要素スコア
PBPK	physiologically-based pharmacokinetics	生理学的薬物速度論
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	日本医薬品医療機器総合機構
PPS	per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term	基本語
q.d., QD	once a day, once daily	1 日 1 回
QOL	Quality of Life	生活の質
QTc	corrected QT	補正 QT 間隔
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RA-WIS	work instability scale for rheumatoid arthritis	関節リウマチの就業不安定尺度
SDAI	Simplified Disease Activity Index	-
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Result	-
SF-36	SF-36 Health status survey (Short Form -36; 36 items)	Short Form 36 項目健康調査票
SIR	standard incidence ratio	標準化罹患比
SMQ	Standard MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SMR	standardized mortality ratio	標準化死亡比
SOC	system organ class	器官別大分類
STAT	signal transducers and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
$t_{1/2}$	terminal phase elimination half-life	終末相の消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TQT	thorough QT	-
tsDMARD	targeted synthetic disease modifying antirheumatic drug	分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬
T2T	Treat to Target	目標達成に向けた治療
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WHO	world health organization	世界保健機関

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 関節リウマチの病態，疫学及び治療

関節リウマチは，慢性の全身炎症性自己免疫疾患である。国内における関節リウマチ患者は約 124 万人（全人口の約 1.0%）と見積もられており [1]，世界的に見ても各国の有病率は約 0.3%～1%と推定されている。関節リウマチの有病率は男女ともに加齢に伴って高くなるが，男性より女性で高い [2,3]。関節リウマチの特徴は，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り，重度の衰弱性症状の転帰をもたらす [4]。中等症から重症の活動性関節リウマチ患者は，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 [5,6]。関節の損傷はしばしば関節リウマチの初期段階に始まり，持続的に進行し，通常は診断されてから 1 年以内に 80%までの患者に影響を及ぼす [5,7]。関節損傷は，時間の経過とともに関節機能の障害を引き起こす主要な要因になるまで進行する。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（以下「QOL」）の低下，及び死亡率の増加につながる可能性がある [8,9]。

早期から治療を開始することによって予後が改善し，関節の損傷及び障害の発生率を低減できることが明らかになるにつれて，関節リウマチの早期診断が重要視されてきた [10-12]。こうした背景から，米国リウマチ学会（以下「ACR」）及び欧州リウマチ学会（以下「EULAR」）が 2010 年に合同で作成した新しい分類基準では，関節リウマチの病態の後期段階の特徴で定義付けするのではなく，持続性及び / 又はびらん性疾患（関節炎）に関連する初期段階の特徴に注目することで，関節リウマチの基本的概念を再定義して，早期から治療を開始することを推奨している [13]。国内においても日本リウマチ学会により ACR / EULAR による新分類基準の妥当性が検証され，世界標準と同一の診断が行われている [14]。

関節リウマチの治療薬として，非ステロイド性抗炎症薬（以下「NSAID」），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（以下「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（以下「csDMARD」），生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「bDMARD」），分子標的合成疾患修飾性抗リウマチ薬（以下「tsDMARD」）といった治療選択肢がある。NSAID 及び選択的シクロオキシゲナーゼ-2 阻害薬は，炎症を軽減し，痛みを緩和するが，疾患の進行を遅らせる効果はない。副腎皮質ステロイドは疼痛や炎症を改善し，疾患の進行を遅らせる弱い保護効果の可能性が報告されているが [15]，長期間の使用は重い副作用を伴う [16]。初期段階での csDMARD（メトトレキサート，スルファサラジン，レフルノミドなど）と低用量の副腎皮質ステロイドとの併用又は非併用での治療は，新たに診断された関節リウマチ患者に対する標準療法であり，ACR 及び EULAR によって推奨されている [17,18]。しかしながら，それら治療薬に対して不耐容であったり，csDMARD の使用にもかかわらず中等症から重症の疾患活動性を持続する患者が多く存在する。csDMARD に対する効果が不十分な患者に対しては，ACR 及び EULAR のガイドラインでは第 2 選択薬として bDMARD 又は tsDMARD（ヤヌスキナーゼ［以下「JAK」］阻害薬）

の単独療法又は csDMARD との併用療法が推奨されている[17,18]。bDMARD は，静脈内投与又は皮下投与で投与する必要があり，可能な限りメトトレキサートなどの csDMARD と併用することが推奨されている。しかし，csDMARD を併用して bDMARD で治療された患者のうち最大で40%の患者が ACR20%改善基準を達成できず，加えて治療経過とともに効果の消失（二次無効，又は治療耐性）や有害事象を発現する[19]。これに対し，最近では JAK を標的とする経口投与製剤の tsDMARD（トファシチニブ及びバリシチニブ）が第 2 選択薬として推奨され，治療選択肢が広がっている。

国内においても，海外と同様に，腫瘍壊死因子（アダリムマブ，エタネルセプト，インフリキシマブ，セルトリズマブペゴル，ゴリムマブ），インターロイキン-6 受容体（トシリズマブ及びサリルマブ），及び T 細胞相互作用（アバタセプト）などの免疫系の特定の炎症性標的を選択的に遮断する bDMARD が関節リウマチの治療に使用されている[14]。海外では B 細胞を標的としたリツキシマブも関節リウマチに対する効能が承認されているが，国内と海外で関節リウマチ治療に使用できる薬剤，及び治療のアルゴリズムに大きな違いはない[14]。また，最近，国内においても tsDMARD（トファシチニブ及びバリシチニブ）が承認され，関節リウマチの治療に使用されている。

近年，ACR，EULAR 及び日本リウマチ学会における関節リウマチのガイドラインにおいては，長期予後の改善のため，臨床的寛解（以下「CR」）又は低疾患活動性（以下「LDA」）を達成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，以下「T2T」）アプローチが推奨されている[14,17,18]。これは，臨床試験に参加した患者では，明確に定義された治療目標（T2T アプローチ）が設定され治療は厳密にコントロールされるが，これらの患者は CR や LDA を含む治療目標を達成する可能性が高く，治療目標が設定されていない患者よりも身体機能が改善し，関節の構造的損傷が防止され，労働生産性も高かったことが多くの臨床試験によって示されていることに基づいている[20-27]。しかしながら，EULAR のタスクフォースは，関節リウマチには治療選択肢が多く，T2T アプローチが関節リウマチの治療として日常診療の中で実践されているにもかかわらず[28]，多くの関節リウマチ患者が CR 又は LDA を達成・維持できないか，又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ことを認めている[17]。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[29-31]。

2.5.1.2 ウパダシチニブに関する背景情報

JAK を介した経路の阻害は，関節リウマチ患者の有望な治療法として確立されている[32-35]。ウパダシチニブは，単独，又はメトトレキサート（以下「MTX」）若しくは他の csDMARD と併用して，中等症から重症の活動性関節リウマチを治療するために新規に開発された経口薬であり，JAK1 を選択的かつ可逆的に阻害する。また，本承認申請の対象とはしていないが，他の炎症性免疫疾患（クローン病，潰瘍性大腸炎，アトピー性皮膚炎，体軸性脊椎関節炎，乾癬性関節炎，及び巨細胞性動脈炎）の治療薬としても開発中である。

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いる。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 [36]。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。したがって，炎症性疾患領域では，JAK ファミリーに対して多くの関心が集まっており，JAK1，JAK2，JAK3，及びチロシンキナーゼ 2 に対して異なった選択性を有する種々の JAK 阻害薬が開発されている。*In vitro* での検討において，ウパダシチニブは JAK2 や JAK3 など他のアイソフォームと比較して JAK1 を強力に阻害する。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 プロファイルがより改善される可能性がある。臨床的な仮説として，ウパダシチニブは複数の JAK1 シグナル伝達（例：インターロイキン-6［IC_{50} 40 nM］，インターフェロン-γ［IC_{50} 64 nM］）を阻害して効果的に関節リウマチに関連する炎症を低減できる可能性がある。その一方で，ウパダシチニブは増殖因子シグナル伝達（エリスロポエチンなど）及び宿主防御（共通 γ 鎖受容体シグナル伝達など）に関連する JAK2 及び JAK3 シグナル伝達への影響を低減できる可能性がある。

2.5.1.3 関節リウマチを対象としたウパダシチニブの臨床開発計画

関節リウマチを対象としたウパダシチニブの臨床開発は，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者（MTX による治療経験のない患者，MTX，csDMARD 又は bDMARD で効果不十分又は不耐容であった患者）を対象に，ウパダシチニブ単独療法及び併用療法（MTX 又は他の csDMARD との併用）の有効性及び安全性を評価するために計画された（表 2.5.1-1，表 2.5.1-2）。これまでに海外第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験でウパダシチニブが投与された被験者は合計 4443 名で，総曝露は 5263.5 人年である。国際共同第 III 相試験ではウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（1 日 1 回）の有効性及び安全性が検討され，ウパダシチニブ 15 mg が少なくとも 1 回以上投与された被験者は 2630 名である。一方，日本人に対しては国内第 IIb/III 相及び国際共同第 III 相試験で 7.5 mg（1 日 1 回）についても有効性及び安全性が検討された。なお，国際共同第 III 相試験及び国内第 IIb/III 相試験では徐放性錠剤を使用した。

- 第 I 相試験（23 試験）
- 第 II 相用量反応試験（2 試験）：M13-537 試験は MTX で効果不十分であった活動性関節リウマチ患者，M13-550 試験は抗腫瘍壊死因子薬（生物学的製剤）で効果不十分又は不耐容であった活動性関節リウマチ患者を対象とした。
- 第 II 相非盲検継続投与試験（1 試験）：当該試験（M13-538 試験）は M13-537 試験及び M13-550 試験を完了した被験者を対象とした。
- 第 IIb/III 相用量反応試験（1 試験）：当該試験（M14-663 試験）は csDMARD で効果不十分であった日本人活動性関節リウマチ患者を対象とした。

- 第 III 相ランダム化二重盲検試験（5 試験）：1 試験（M13-545 試験）は MTX の治療経験がない中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象とした。そのほか 4 試験のうち 2 試験（M15-555 試験及び M14-465 試験）は MTX，1 試験（M13-542 試験）は bDMARD，1 試験（M13-549 試験）は csDMARD でそれぞれ効果不十分であった活動性関節リウマチ患者を対象とした。

2.5.1.3.1 海外臨床開発計画

海外での臨床開発計画では，健康被験者を対象に第 I 相試験（用量漸増の単回［M13-401 試験］，反復［M13-845 試験］投与試験）を実施した。単回投与では 48 mg，14 日間の反復投与（1 日 2 回）では 24 mg まで用量制限毒性は認められなかった。

第 II 相試験は，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に用量反応を検討する目的で，速放カプセル製剤を用いて M13-537 試験及び M13-550 試験を実施した。M13-537 試験は MTX で効果不十分であった患者を対象として 3 mg，6 mg，12 mg，18 mg（いずれも 1 日 2 回）及び 24 mg（1 日 1 回），M13-550 試験は抗腫瘍壊死因子薬で効果不十分又は不耐容であった患者を対象として 3 mg，6 mg，12 mg，18 mg（いずれも 1 日 2 回）の用法・用量で検討した。第 II 相試験の結果，並びにウパダシチニブの速放カプセル製剤と徐放性錠剤を比較したバイオアベイラビリティ試験（M14-680 試験）の結果より，速放カプセル製剤 6 mg（1 日 2 回）及び 12 mg（1 日 2 回）は，それぞれ徐放性錠剤 15 mg（1 日 1 回）及び 30 mg（1 日 1 回）に相当するものと推定されたことを踏まえ，第 III 相試験に対する用法・用量は徐放性錠剤を用いた 15 mg（1 日 1 回）及び 30 mg（1 日 1 回）を選択した。

第 III 相試験は，ウパダシチニブ単独，又は MTX 若しくは他の csDMARD と併用したときの有効性と安全性を検証する 5 試験（M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-542 試験，及び M13-549 試験）を実施し，このうち M15-555 試験及び M13-545 試験は日本人を含む国際共同試験として実施した。これらの試験では，MTX による治療経験のない患者，MTX 又は他の csDMARD で効果不十分であった患者，bDMARD で効果不十分又は不耐容であった患者など，さまざまな中等症から重症の活動性関節リウマチ患者集団を対象とした。また，これらの第 III 相試験の有効性評価については，関節リウマチの症状・徴候の軽減，関節の構造的損傷の防止，身体機能及び QOL の改善を評価するデザインとした。なお，これらの試験では安全性のプロファイルを確実に把握するためウパダシチニブの用量を切り替えることはしなかった。

なお，市販予定製剤（徐放性錠剤）については，第 III 相試験で使用された製剤（徐放性錠剤）とのバイオアベイラビリティの比較，及び薬物動態に対する食事の影響を検討する第 I 相試験（M15-878 試験）も実施した。

表 2.5.1-1. ウパダシチニブの第 II 相試験

試験番号： 対象	M13-537 試験： MTX で効果不十分であった活動性関節リウマチ患者	M13-550 試験： 抗 TNF 薬（生物学的製剤）が効果不十分又は不耐容であった活動性関節リウマチ患者	M13-538 試験： M13-537 試験及び M13-550 試験を完了した被験者
治療法	MTX 併用療法	MTX 併用療法	MTX/csDMARD 併用療法
投与群 [a] (組入れ被験者数)	UPA 3 mg BID (50) UPA 6 mg BID (50) UPA 12 mg BID (50) UPA 18 mg BID (50) UPA 24 mg QD (50) プラセボ (50)	UPA 3 mg BID (55) UPA 6 mg BID (55) UPA 12 mg BID (55) UPA 18 mg BID (55) プラセボ (56)	投与開始時： UPA 6 mg BID （12 mg BID への増量可） 72 週以降： UPA 6 mg BID で投与されている被験者は 15 mg QD（徐放性錠剤）に移行。 UPA 12 mg BID で投与されている被験者は 30 mg QD（徐放性錠剤）に移行。
プラセボ投与期間（週）	12	12	なし
主要評価項目の評価時期	投与 12 週時	投与 12 週時	非該当

bDMARD = 生物学的 DMARD，BID = 1 日 2 回投与，MTX = メトトレキサート，QD = 1 日 1 回投与，TNF = 腫瘍壊死因子，UPA = ウパダシチニブ

a ウパダシチニブは，M13-538 試験の 72 週以降を除き，すべて速放カプセル製剤を使用した。M13-538 試験の 72 週以降は徐放性錠剤を使用した。

表 2.5.1-2. ウパダシチニブの第 III 相試験

試験番号： 対象 評価	M15-555 試験： MTX で効果不十分であった活動性関節リウマチ患者 症状・徴候を評価	M13-545 試験： MTX による治療経験のない活動性関節リウマチ患者 症状・徴候，及び関節の構造的損傷の防止を評価	M14-465 試験： MTX で効果不十分であった活動性関節リウマチ患者 症状・徴候，及び関節の構造的損傷の防止を評価	M13-542 試験： bDMARD で効果不十分又は不耐容であった活動性関節リウマチ患者 症状・徴候を評価	M13-549 試験： csDMARD で効果不十分であった活動性関節リウマチ患者 症状・徴候を評価
治療法	単独療法	単独療法	併用療法	併用療法	併用療法
併用薬	なし	なし	MTX	csDMARD	csDMARD
実薬対照	MTX	MTX	ADA 40 mg 隔週投与	なし	なし
投与群 [a] (組入れ被験者数)	UPA 15 mg QD (217) UPA 30 mg QD (215) cMTX (216)	UPA 7.5 mg QD (55) 日本人のみ UPA 15 mg QD (317) UPA 30 mg QD (315) MTX (315)	UPA 15 mg QD (651) プラセボ (651) ADA 40 mg eow (327)	UPA 15 mg QD (165) UPA 30 mg QD (165) プラセボ (169)	UPA 15 mg QD (221) UPA 30 mg QD (219) プラセボ (221)
プラセボ / 実薬投与期間	14 週	240 週 (投与 26 週時に治験薬の変更を可能とした)	308 週 (投与 14～26 週時は，治験薬の変更を可能とした) プラセボ対照の投与は投与 26 週時までとした	12 週	12 週
主要評価項目の評価時期	投与 14 週時	投与 12 週時 投与 24 週時	投与 12 週時	投与 12 週時	投与 12 週時

ADA＝アダリムマブ，bDMARD＝生物学的 DMARD，BID＝1 日 2 回投与，csDMARD＝従来型合成 DMARD，eow＝隔週投与，MTX＝メトトレキサート，QD＝1 日 1 回投与，UPA＝ウパダシチニブ，cMTX＝MTX 継続群（第 1 ピリオドで MTX を投与したグループ 3 及び 4 の併合）

a ウパダシチニブは，すべて徐放性錠剤を使用した。

2.5.1.3.2 国内臨床開発計画

国内での臨床開発計画では，日本人健康被験者における速放カプセル製剤を用いた第 I 相単回 / 反復投与試験（M13-543 試験［5.3.3.3-1 項］）を実施した。その結果，単回投与では 24 mg まで，14 日間の反復投与では 18 mg（1 日 2 回）の忍容性が確認された。その後，日本人活動性関節リウマチ患者を対象に第 IIb/III 相試験（M14-663 試験［5.3.5.1-1 項］）を計画した。第 IIb/III 相試験（M14-663 試験）での用法・用量は，健康被験者を対象とした海外第 I 相試験（用量漸増の単回［M13-401 試験］，反復投与試験［M13-845 試験］，日本人と中国人を対象とした第 I 相試験［M13-543 試験］），活動性関節リウマチ患者を対象とした海外第 II 相試験（M13-537 試験及び M13-550 試験）より得られた薬物動態，薬力学，有効性及び安全性データの解析結果に基づき，ウパダシチニブ（徐放性錠剤）の 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を設定した。また，日本人関節リウマチ患者におけるウパダシチニブの用量反応性を検討するため，7.5 mg（1 日 1 回）を追加して実施した。

前述したように，海外では第 III 相試験が 5 試験実施されたが，そのうち 2 試験（MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした M15-555［5.3.5.1-2 項］試験及び MTX の治療経験のない関節リウマチ患者を対象とした M15-545［5.3.5.1-4 項］試験）は日本を含む国際共同試験として実施した。M13-545 試験では，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の用量に加えて，日本人患者に対しては 7.5 mg（1 日 1 回）を追加し，日本人患者におけるウパダシチニブ長期投与時の安全性及び有効性を 3 用量で検討することとした。

2.5.1.3.3 臨床試験の概要

2.5.1.3.3.1 第 I 相試験

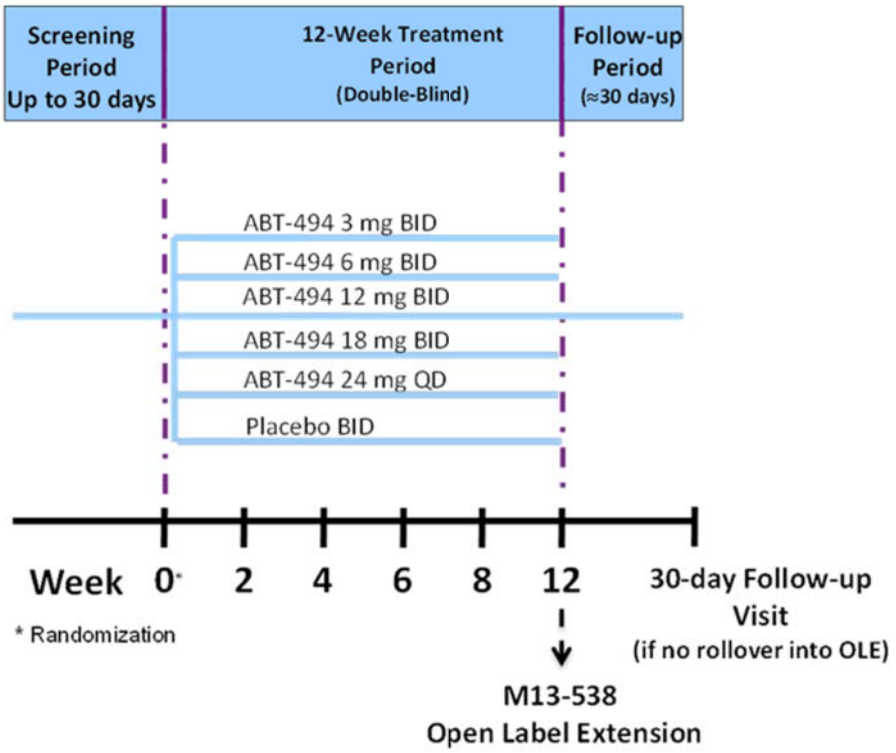
本承認申請に用いた国内外で行われたウパダシチニブの第 I 相試験は以下のとおりである。M13-547 試験（5.3.1.2-1 項），M14-677 試験（5.3.1.2-2 項），M14-174 試験（5.3.1.2-3 項），M14-680 試験（5.3.1.2-4 項），M14-678 試験（5.3.1.2-5 項），M14-679 試験（5.3.1.2-6 項），M15-878 試験（5.3.1.2-7 項），M16-552 試験（5.3.1.2-8 項），M16-094 試験（5.3.1.2-9 項），M15-868 試験（5.3.1.2-10 項），M13-401 試験（5.3.3.1-1 項），M13-845 試験（5.3.3.1-2 項），M13-548 試験（5.3.3.1-3 項），M13-543 試験（5.3.3.3-1 項），M13-539 試験（5.3.3.3-2 項），M13-551 試験（5.3.3.3-3 項），M15-558 試験（5.3.3.3-4 項），M13-540 試験（5.3.3.4-1 項），M13-541 試験（5.3.3.4-2 項），M14-624 試験（5.3.3.4-3 項），M14-625 試験（5.3.3.4-4 項），M17-221 試験（5.3.3.4-5 項），M19-952 試験（5.3.1.2-11 項）

上記のうち M13-543 試験（5.3.3.3-1 項）は，日本人及び中国人を対象に米国で実施された第 I 相試験である。

2.5.1.3.3.2 第 II 相試験

M13-537 試験は，MTX 単独療法で効果不十分であった活動性関節リウマチ患者を，プラセボ，ウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg，18 mg（いずれも 1 日 2 回），24 mg（1 日 1 回）群にそれぞれ 1:1:1:1:1:1 の割合でランダムに割り付け，一定用量の MTX 併用下で 12 週間経口投与したときの安全性，有効性，及び用量反応性を検討する，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相試験である。投与スケジュールを含む試験デザインを図 2.5.1-1 に示す。主要評価項目は，投与 12 週時の ACR20%改善基準を達成した被験者の割合［以下「ACR20 反応率」］とした。

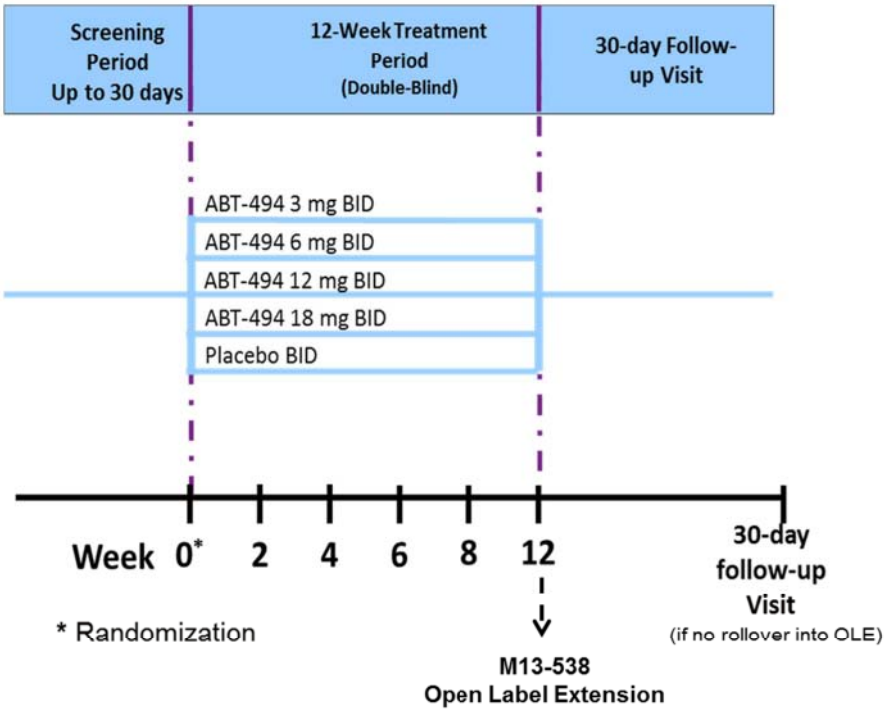
図 2.5.1-1. 試験デザインの概略：M13-537 試験



QD = once daily; BID = twice daily; OLE = open-label extension
相互参照：M13-537 試験 CSR Figure 1

M13-550 試験は，抗腫瘍壊死因子薬（生物学的製剤）が効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を，プラセボ，ウパダシチニブ 3 mg，6 mg，12 mg，18 mg（いずれも 1 日 2 回）群にそれぞれ 1:1:1:1:1 の割合でランダムに割り付け，一定用量の MTX 併用下で 12 週間経口投与したときの安全性，有効性，及び用量反応性を検討する，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相試験である。投与スケジュールを含む試験デザインを図 2.5.1-2 に示した。主要評価項目は，投与 12 週時の ACR20 反応率とした。

図 2.5.1-2. 試験デザインの概略：M13-550 試験



BID = twice daily; OLE = open-label extension
相互参照：M13-550 試験 CSR Figure 1

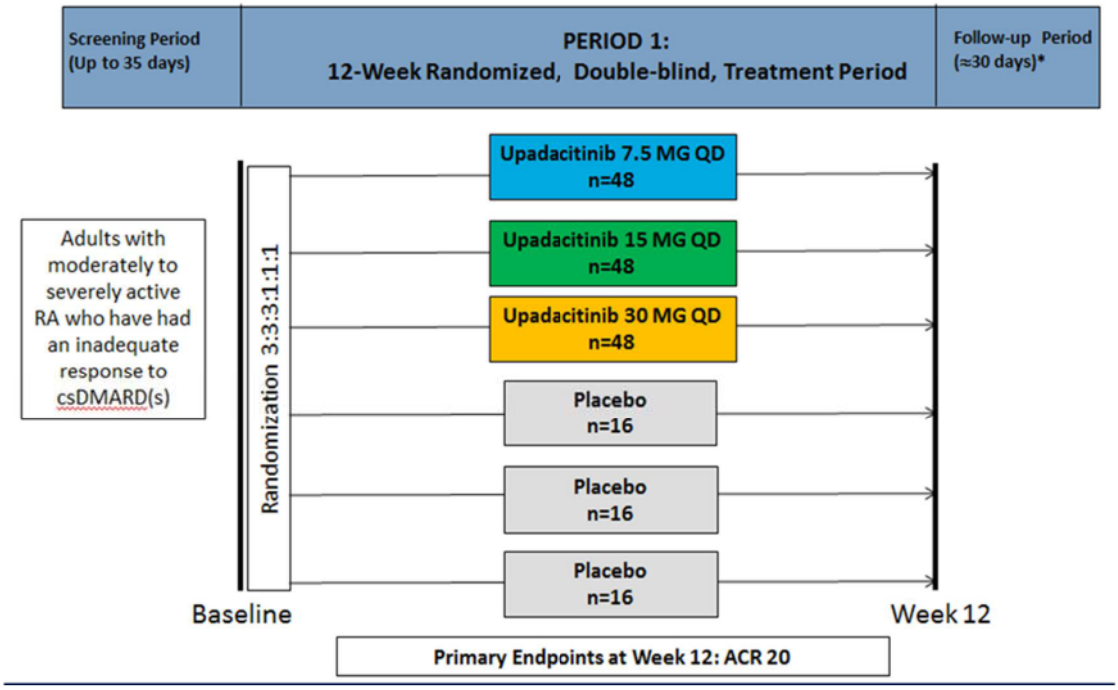
2.5.1.3.3.3 第 IIb/III 相及び第 III 相試験

M14-663 試験は，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の日本人活動性関節リウマチ患者を対象に，一定用量の csDMARD 併用下でウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 IIb/III 相試験である。本試験ではウパダシチニブ 7.5 mg 群が設定されていることを除いて，海外で実施された M13-549 試験（評価資料）とほぼ同一デザインである。投与スケジュールを含む試験デザインを図 2.5.1-3 に示す。

本試験の第 1 ピリオドは，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性（症状及び徴候）及び安全性をプラセボと比較する，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，平行群間比較投与期間とした。過去の bDMARD の使用（あり / なし）を層別因子としてランダム化した。また，主要評価項目（投与 12 週時の ACR20 反応率）については用量反応性を確認することとした。投与 12 週時に，プラセボ群に割付けられた被験者はあらかじめ規定されたランダム割付けに従って，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 又は 30 mg（いずれも 1

日 1 回）に切り替えられた。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した被験者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）の長期投与時の安全性，忍容性及び有効性を実施医療機関及び被験者に対して盲検下で評価する長期継続投与期間とした。なお，本承認申請では投与 60 週データカットオフ時の中間報告書を用いることとし，投与 84 週時までのデータが得られた後，当該データを基に解析を行い，情報を更新した。

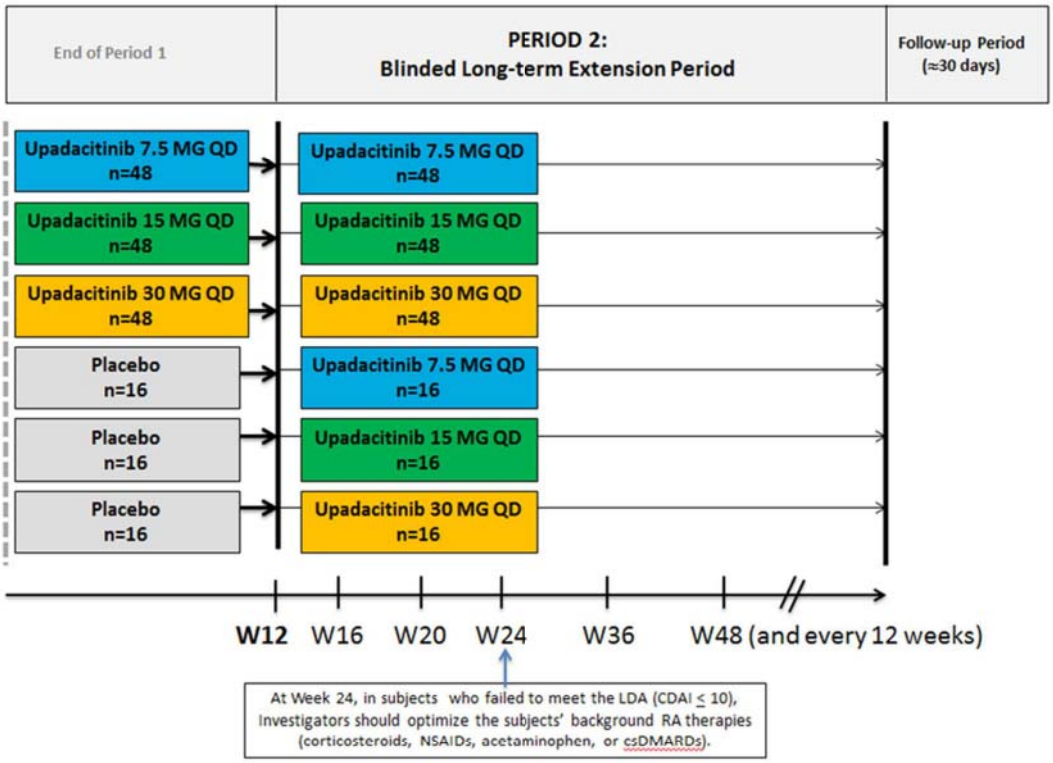
図 2.5.1-3.　　試験デザインの概略：M14-663 試験



ACR20 = American College of Rheumatology 20 response; csDMARD(s) = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug(s); QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; n = number

* The follow-up period was for subjects who did not enter Period 2 or prematurely discontinued study drug and study participation.

相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Figure 1



CDAI = Clinical Disease Activity Index; csDMARDs = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs; LDA = low disease activity; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week; n = number

The follow-up period was for subjects who completed Period 2 or prematurely discontinued study drug and study participation.

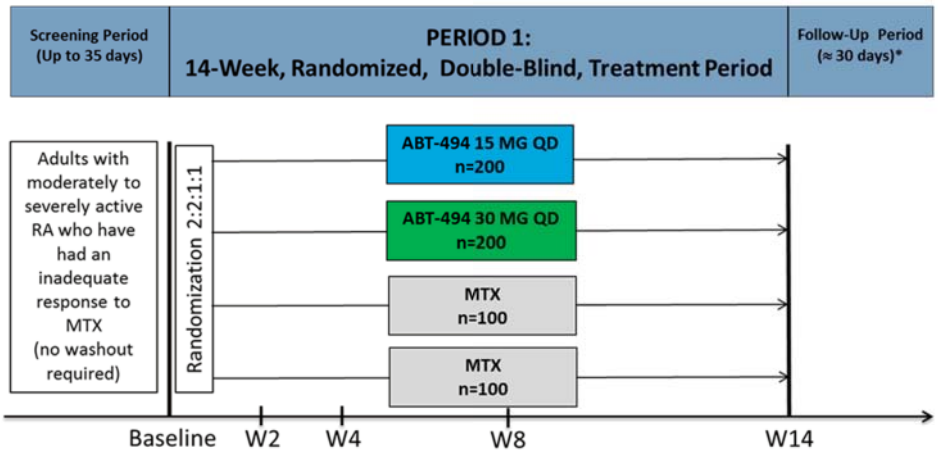
相互参照：M14-663 試験 CSR W60 Figure 2

M15-555 試験は，MTX で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ単独療法と MTX 単独療法を比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。投与スケジュールを含む試験デザインを図 2.5.1-4 に示す。

本試験の第 1 ピリオドは，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性を，MTX 継続単独療法と比較するランダム化，二重盲検，並行群間比較投与期間とした。地理的地域を層別因子としてランダム化した。投与 14 週時に，MTX 群に割付けられた被験者はあらかじめ規定されたランダム割付けに従って，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独投与に切り替えられた。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した被験者を対象に，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を長期投与したときの安全性，忍容性及び有効性を実施医療機関及び被験者に対して盲検下で評価する長期継続投与期間とした。主要評価項目は投与 14 週時の ACR20 反応率（米国食品医薬品局［以下「FDA」］の薬事要件）又は 28 関節に基づく疾患活動性スコア（以下「DAS28」）（C-反応性蛋白［以下「CRP」］）に基づく LDA を達成した被験者の割合（欧州医薬品庁［以下「EMA」］の薬事要

件）とした。また，本試験は日本人を含む国際共同試験であることから，日本人部分集団解析も行うこととした。なお，本承認申請では投与 14 週時及び投与 48 週データカットオフ時の中間報告書を用いることとし，投与 84 週時までのデータが得られた後，当該データを基に解析を行い，情報を更新した。

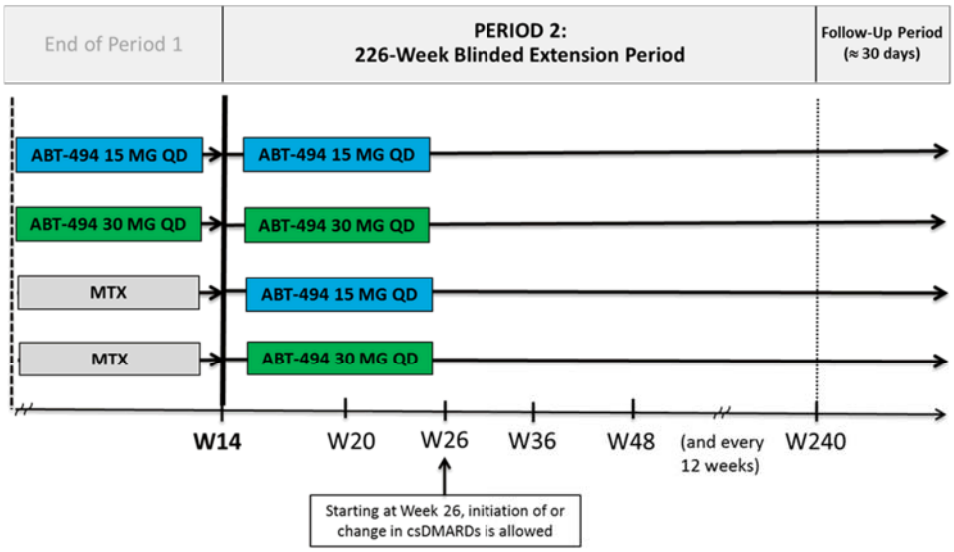
図 2.5.1-4.　　試験デザインの概略：M15-555 試験



MTX = methotrexate; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week; n = number

*　The follow-up period was only for subjects who do not enter Period 2.

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Figure 1



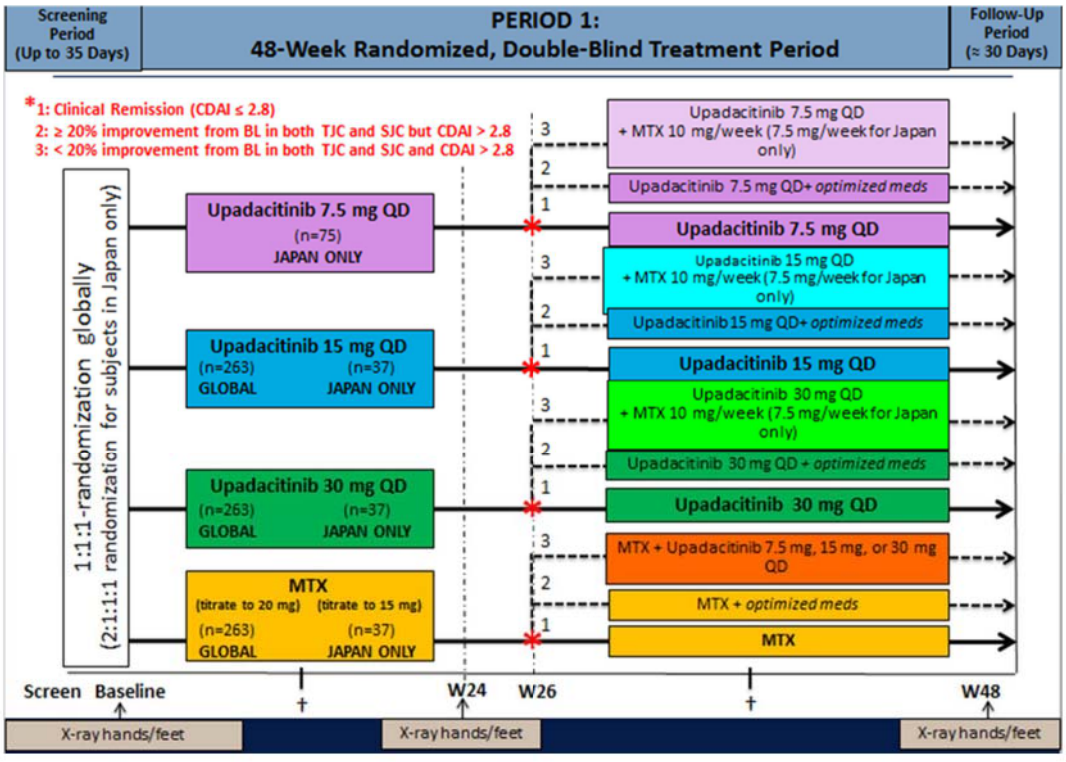
csDMARD = conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug; MTX = methotrexate; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week; n = number

相互参照：M15-555 試験 CSR W14 Figure 2

M13-545 試験は，MTX による治療経験がない中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，ウパダシチニブ単独療法と MTX 単独療法を比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。投与スケジュールを含む試験デザインを図 2.5.1-5 に示す。

本試験の第 1 ピリオドは，ウパダシチニブ 7.5 mg（日本の被験者のみ），15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）単独療法の安全性及び有効性を MTX 単独療法と比較するランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較投与期間とした。地理的地域を層別因子としてランダム化した。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した被験者を対象に，ウパダシチニブ 7.5 mg，15 mg 及び 30 mg を長期投与したときの安全性，忍容性及び有効性を全ての被験者が第 1 ピリオドを終了するまで，実施医療機関及び被験者に対して盲検下で評価する長期継続投与期間とした。主要評価項目は，投与 12 週時の ACR20 反応率（日本医薬品医療機器総合機構［以下「PMDA」］の薬事要件），投与 12 週時の ACR50 反応率（米国 FDA の薬事要件），投与 24 週時の DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）及び投与 24 週時の修正トータルシャープスコア（以下「mTSS」）のベースラインからの変化量（日本 PMDA の薬事要件）とした。また，本試験は日本人を含む国際共同試験であることから，日本人部分集団解析も行うこととした。なお，本承認申請では投与 24 週時の中間報告書を用いることとし，投与 72 週時までのデータが得られた後，当該データを基に解析を行い，情報を更新した。

図 2.5.1-5.　　試験デザインの概略：M13-545 試験



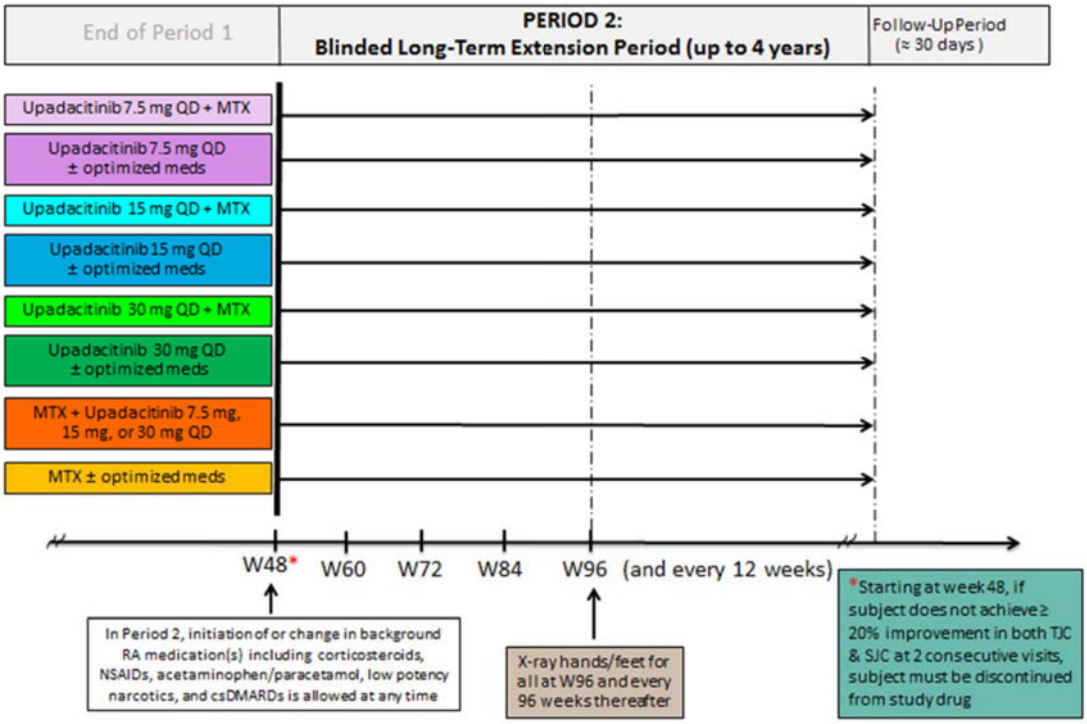
MTX = methotrexate; n = number; QD = once daily; SJC = swollen joint count; TJC = tender joint count; W = week

* Evaluation for inadequate responders to determine need for rescue therapy at Week 26

† Evaluation for inadequate responders to determine need for rescue therapy at Weeks 12 to 24 and Weeks 36 to 40

Note: The follow-up period is only for subjects who do not enter Period 2.

相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Figure 1



csDMARD = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week

Note: Period 2 will remain blinded until the last subject completes Week 48 (Period 1). Subjects who prematurely discontinue from Period 2 will undergo an x-ray of hands and feet unless the previous x-ray was performed within the previous 24 weeks.

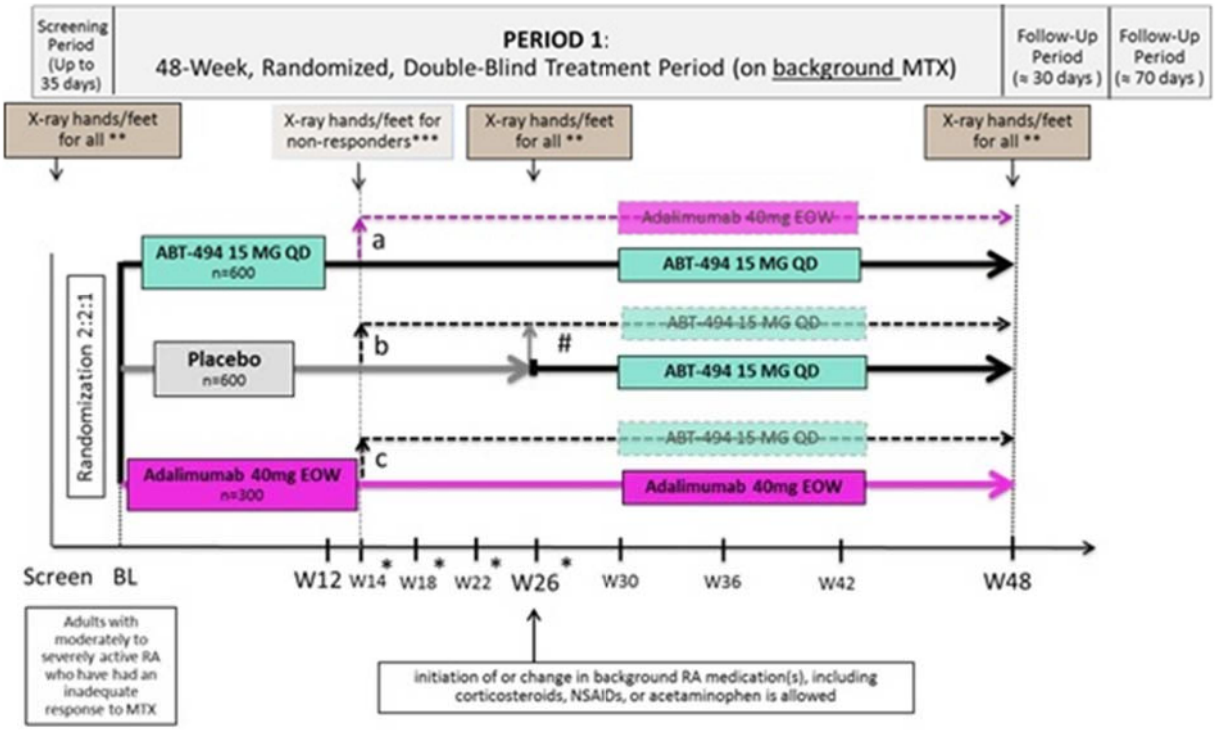
相互参照：M13-545 試験 CSR W24 Figure 2

M14-465 試験は，MTX で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，一定用量の MTX 併用下でウパダシチニブとプラセボ及びアダリムマブを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。投与スケジュールを含む試験デザインを図 2.5.1-6 に示す。

本試験の第 1 ピリオドは，ウパダシチニブ 15 mg（1 日 1 回）投与時の有効性及び安全性を，プラセボ及びアダリムマブ 40 mg（2 週 1 回，皮下投与）と比較するランダム化，二重盲検，プラセボ及び実薬対照，並行群間比較投与期間とした。bDMARD 治療歴（あり / なし）及び地理的地域を層別因子としてランダム化した。投与 26 週時にプラセボ群は盲検下でウパダシチニブ

15 mg（1 日 1 回）に切り替えた。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した被験者を対象に，ウパダシチニブ 15 mg を長期投与したときの安全性，忍容性及び有効性を全ての被験者が第 1 ピリオドを終了するまで，実施医療機関及び被験者に対して盲検下でアダリムマブ 40 mg（2 週 1 回，皮下投与）と比較する長期継続投与期間とした。主要評価項目は投与 12 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件）又は DAS28（CRP）に基づく CR を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）とした。なお，本承認申請では投与 26 週時の中間報告書を用いることとし，投与 72 週時までのデータが得られた後，当該データを基に解析を行い，情報を更新した。

図 2.5.1-6.　　試験デザインの概略：M14-465 試験



BL = Baseline; EOW = every other week; MTX = methotrexate; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week; n = number

\# At W26, all subjects receiving placebo were to be switched to upadacitinib 15 mg, regardless of response.

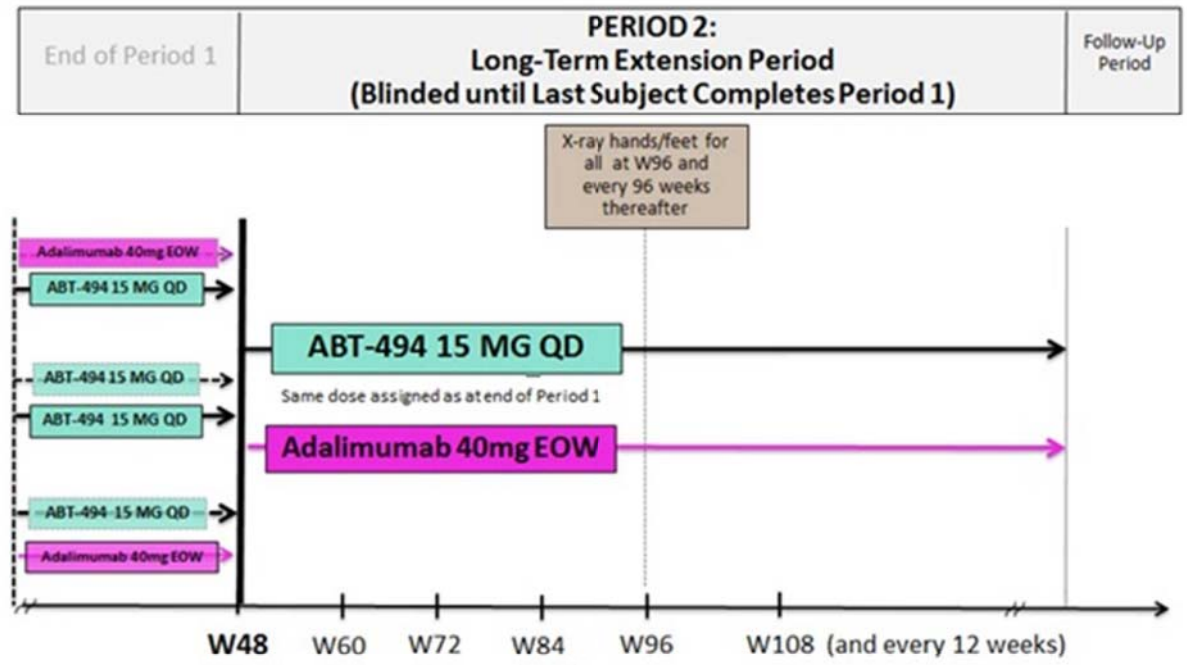
** All patients will receive x-rays of hands and feet at Screening, W26, and W48.

*** X-rays at W14 were to only be performed for non-responders.

Note: The follow-up period is only for subjects who do not enter Period 2.

Note: Early escape for non-responders: (a) from upadacitinib 15 mg QD to adalimumab at W14, W18, W22, or W26; (b) from placebo to upadacitinib 15 mg QD at W14, W18, or W22; (c) from adalimumab to upadacitinib 15 mg QD at W14, W18, W22, or W26. Non-response at W14, W18, or W22 was defined as not achieving ≥ 20% improvement in TJC and SJC compared to Baseline. Non-response at W26 was defined as not achieving LDA according to CDAI (LDA defined as CDAI ≤ 10).

相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Figure 1

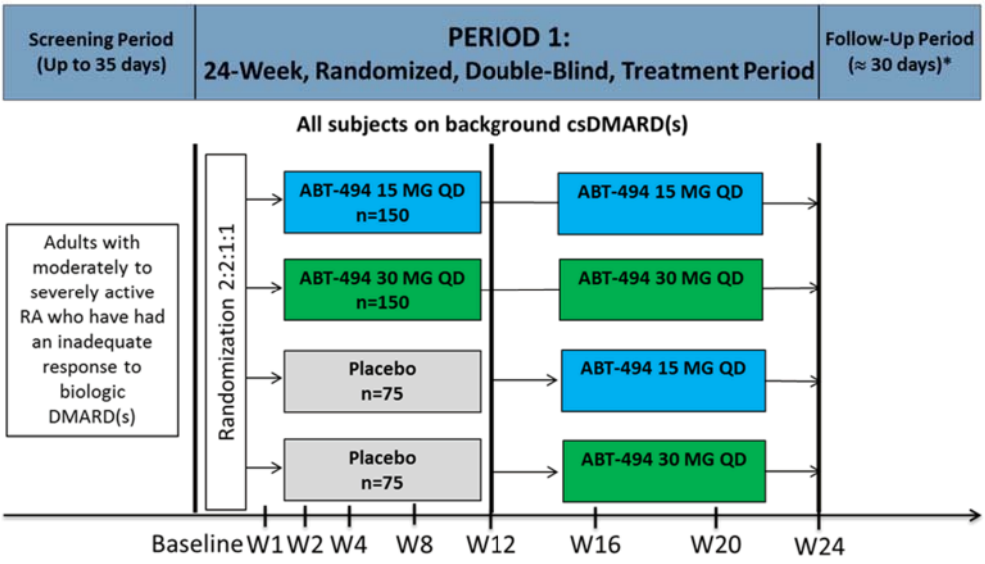


EOW = every other week; QD = once daily; W = week
相互参照：M14-465 試験 CSR W26 Figure 2

M13-542 試験は，bDMARD で効果不十分又は不耐容であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，一定用量の csDMARD 併用下でウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。投与スケジュールを含む試験デザインを図 2.5.1-7 に示す。

本試験の第 1 ピリオドは，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の有効性及び安全性を，プラセボと比較するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較投与期間とした。過去の bDMARD 使用状況及び地理的地域を層別因子としてランダム化した。投与 12 週時に，プラセボ群に割付けられた被験者はあらかじめ規定されたランダム割付けに従って，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）に切り替えられた。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した関節リウマチの被験者を対象に，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）を長期投与したときの安全性，忍容性及び有効性を実施医療機関及び被験者に対して盲検下で評価する長期継続投与期間とした。主要評価項目は投与 12 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件）又は DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）とした。なお，本承認申請では投与 24 週時の中間報告書を用いることとし，投与 60 週時までのデータが得られた後，当該データを基に解析を行い，情報を更新した。

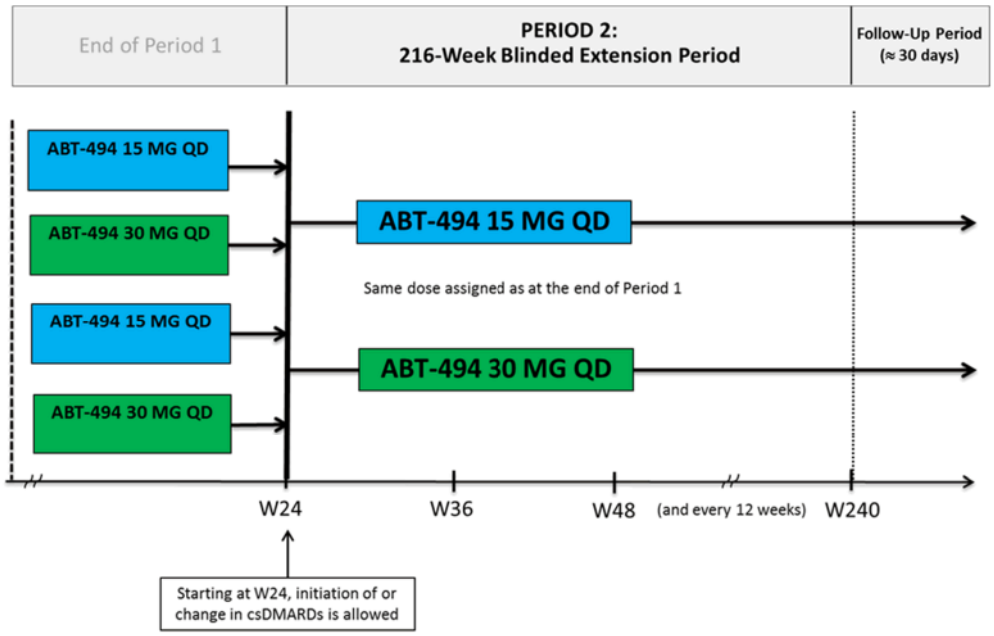
図 2.5.1-7. 試験デザインの概略：M13-542 試験



biologic DMARD(s) = biologic disease modifying anti-rheumatic drug(s); csDMARD(s) = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug(s); QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week; n = number

* The follow-up period is only for subjects who did not enter Period 2.

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Figure 1



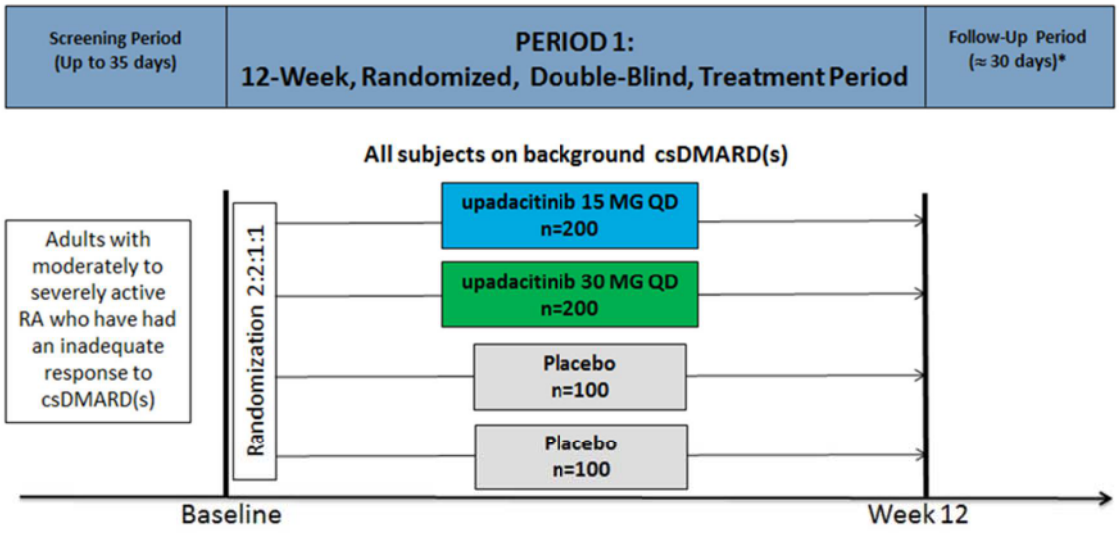
csDMARD(s) = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug(s); QD = once daily; W = week

相互参照：M13-542 試験 CSR W24 Figure 2

M13-549 試験は，csDMARD で効果不十分であった中等症から重症の活動性関節リウマチ患者を対象に，一定用量の csDMARD 併用下でウパダシチニブとプラセボを比較する，ランダム化，二重盲検，第 III 相多施設共同試験である。本試験はウパダシチニブ 7.5 mg 群が設定されていないことを除いて，日本人を対象に実施された M14-663 試験（評価資料）とほぼ同様のデザインである。投与スケジュールを含む試験デザインを図 2.5.1-8 に示す。

本試験の第 1 ピリオドは，ウパダシチニブ 30 mg 及び 15 mg（いずれも 1 日 1 回）投与時の安全性及び有効性を，プラセボと比較するランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較投与期間とした。過去の bDMARD の使用（あり / なし）及び地理的地域を層別因子としてランダム化した。投与 12 週時に，プラセボ群に割付けられた被験者はあらかじめ規定されたランダム割付けに従って，ウパダシチニブ 15 mg 又は 30 mg（いずれも 1 日 1 回）に切り替えられた。第 2 ピリオドは，第 1 ピリオドを完了した被験者を対象に，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも 1 日 1 回）を長期投与したときの安全性，忍容性及び有効性を実施医療機関及び被験者に対して盲検下で評価する長期継続投与期間とした。主要評価項目は投与 12 週時の ACR20 反応率（米国 FDA の薬事要件）又は DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合（欧州連合 EMA の薬事要件）とした。なお，本承認申請では投与 12 週時及び 60 週データカットオフ時の中間報告書を用いることとし，投与 84 週時までのデータが得られた後，当該データを基に解析を行い，情報を更新した。

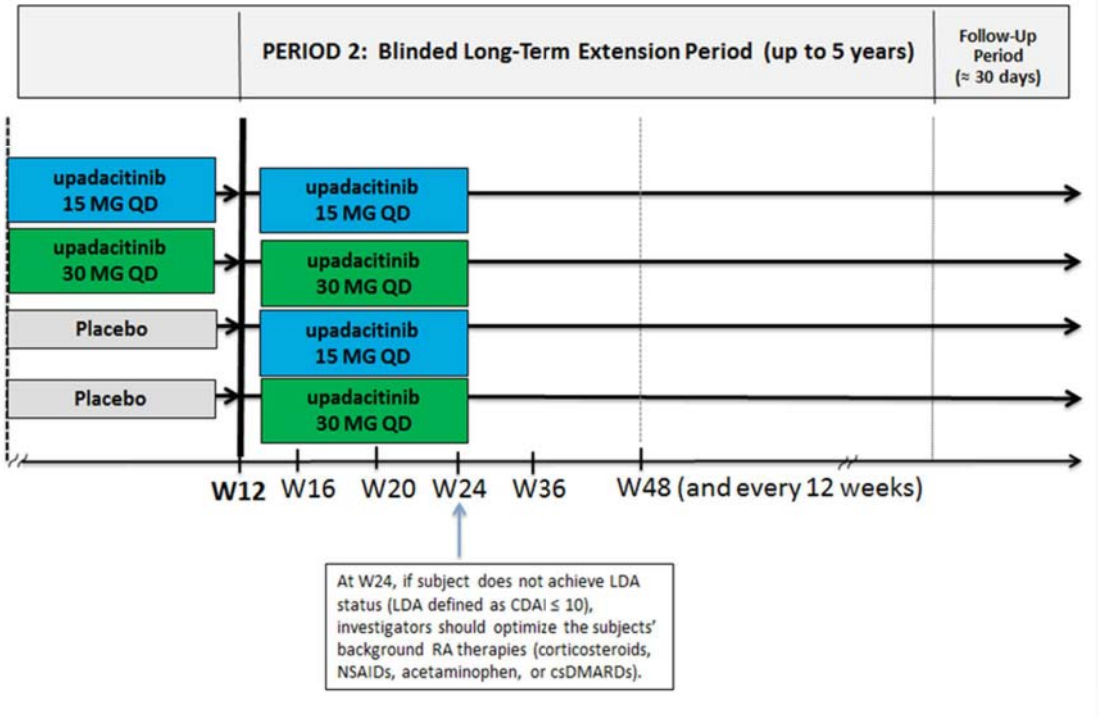
図 2.5.1-8.　　試験デザインの概略：M13-549 試験



csDMARD(s) = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drug(s); QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; n = number

* The follow-up period was only for subjects who did not enter Period 2.

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Figure 1



CDAI = Clinical Disease Activity Index; csDMARDs = conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs; LDA = Low Disease Activity; NSAID = non steroidal anti inflammatory drugs; QD = once daily; RA = rheumatoid arthritis; W = week

相互参照：M13-549 試験 CSR W12 Figure 2

2.5.1.3.4 国際共同試験の結果を国内申請に用いることの妥当性

本承認申請では，評価資料として 1 つの国内第 IIb/III 相試験及び 5 つの国際共同第 III 相試験の結果を用いることとした。以下にその妥当性を示す。

外因的要因について

関節リウマチは，慢性の全身炎症性自己免疫疾患であり，国内における関節リウマチ患者は約 124 万人（全人口の約 1.0%）と見積もられている [1]。欧米を含めた海外の有病率も約 0.3%～1%であり，国内と大きな違いはない [2,3]。関節リウマチの特徴は，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り，重度の衰弱性症状の転帰をもたらす [4]。関節の損傷はしばしば関節リウマチの初期段階に始まり，持続的に進行し，通常は診断されてから 1 年以内に 80%までの患者に影響を及ぼす [5,7]。このような関節リウマチの病態に国内外で大きな違いはない。関節リウマチの早期から治療を開始することによって長期の予後が改善し，関節の損傷及び障害の発生率を低減できることが明らかになるにつれて，関節リウマチの早期診断が重要視されてきた [10-12]。こうした背景から，ACR / EULAR により作成された新分類基準では，関節リウマチの病態の後期段階の特徴で定義付けするのではなく，持続性及び / 又はびらん性

疾患（関節炎）に関連する初期段階の特徴に注目することで，関節リウマチの基本的概念を再定義して，早期から治療を開始することを推奨している[13]。国内においても日本リウマチ学会により ACR / EULAR による新分類基準の妥当性が検証され，国内外で同一の診断が行われている[14]。

関節リウマチ患者に対する治療方針については，ACR 及び EULAR のガイドラインでは，第 1 選択薬として MTX をはじめとする csDMARD を使用し，効果が不十分な患者に対しては第 2 選択薬として bDMARD 又は tsDMARD の単独療法又は csDMARD との併用療法を行い，bDMARD に対して効果不十分であった場合は他の bDMARD 又は tsDMARD へ切り替えることが推奨されている[17,18]。国内での関節リウマチ患者に対する治療方針については，海外で承認されているリツキシマブが承認されていないなど，海外と多少の違いはあるが，関節リウマチ治療のアルゴリズムに国内外で大きな違いはないものと考えられる[14]。

関節リウマチの評価について，M15-555 試験では ACR20 反応率，及び DAS28（CRP）に基づく LDA 達成被験者割合，M13-545 試験では，ACR50 反応率，DAS28（CRP）に基づく CR 達成被験者割合，ACR20 反応率及び mTSS のベースラインからの変化量をそれぞれ主要評価項目として設定した。ACR20 反応率及び ACR50 反応率，並びに DAS28（CRP）に基づく評価は，中等症から重症の活動性関節リウマチの薬効評価の手段として国内外の臨床試験で一般的によく使用され，X 線画像による mTSS は関節の構造的な変化に特化した最も感度の高い評価方法として国内外で使用されている。

以上より，関節リウマチの病態，診断，治療，評価に関して，国内外で大きな違いはないものと判断される。

内因的要因について

日本人健康被験者を対象に，ウパダシチニブの速放カプセル製剤を用いてウパダシニブの単回投与及び反復投与時の薬物動態を検討した第 I 相試験（M13-543 試験）の結果，日本人健康被験者と欧米被験者とでは曝露量は両者で同程度であったことから，ウパダシチニブの薬物動態は日本人と欧米人間の民族的要因の影響を受けにくいものと考えられた（2.5.3.1 項）。

第 III 相試験（M13-549 試験）と国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験）の結果の類似性について

csDMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第 III 相試験（M13-549 試験）では，主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも徐放性錠剤を 1 日 1 回）はプラセボに比較して統計学的に有意に優れていた。csDMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験）では，ウパダシチニブ 7.5 mg を設定したことを除き，M13-549 試験とほぼ同様の選択基準，除外基準及び試験デザインで実施した。その結果，主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg（いずれも徐放性錠剤を 1 日 1 回）はプラセボに比較して統計学的に有意に優れていた。また，両試験におけるウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の用量反応関係に類似性が認められた（2.5.4.4.1 項，2.5.4.4.6 項）。

日本人集団と全体集団の一貫性について

MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 単独療法（いずれも徐放性錠剤を 1 日 1 回）と MTX 単独療法を比較する第 III 相試験（M15-555 試験）では，主要評価項目である投与 14 週時の ACR20 反応率及び DAS28（CRP）に基づく LDA を達成した被験者の割合において，日本人集団及び全体集団におけるウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の有効性は一貫していた（2.5.4.4.8.1 項）。

MTX の使用経験のない関節リウマチ患者を対象としたウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 単独療法（いずれも徐放性錠剤を 1 日 1 回）と MTX 単独療法を比較する国際共同第 III 相試験（M13-545 試験）では，主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 反応率及び投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量において，日本人集団及び全体集団におけるウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg の有効性は一貫していた（2.5.4.4.8.2 項）。

以上のように，関節リウマチにおける外因的要因に国内外で大きな違いはないこと，ウパダシチニブの薬物動態は民族的要因の影響を受けにくいと考えられたこと，csDMARD で効果不十分な関節リウマチ患者を対象としてほぼ同様の選択・除外基準及び試験デザインで行われた M14-663 試験及び M13-549 試験において，ウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 併用療法の有効性に類似性が示されたこと，並びに MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした M15-555 試験及び MTX の使用経験のない関節リウマチ患者を対象とした M13-545 試験において，日本人集団と全体集団でウパダシチニブ 15 mg 及び 30 mg 単独療法の有効性に一貫性が示されたことから，M15-555 試験及び M13-545 試験を含む 5 つの第 III 相臨床試験の成績を国内承認申請に用いることは妥当と判断した。

2.5.1.4 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本承認申請に用いた国内外で行われたウパダシチニブの臨床試験（M13-547 試験，M14-677 試験，M14-174 試験，M14-680 試験，M14-678 試験，M14-679 試験，M15-878 試験，M16-552 試験，M16-094 試験，M15-868 試験，M13-401 試験，M13-845 試験，M13-548 試験，M13-543 試験，M13-539 試験，M13-551 試験，M15-558 試験，M13-540 試験，M13-541 試験，M14-624 試験，M14-625 試験，M17-221 試験，M19-952 試験，M15-555 試験，M13-545 試験，M14-465 試験，M13-542 試験，M13-549 試験，M13-537 試験，M13-550 試験）は，いずれも日米 EU 医薬品ハーモナイゼーション国際会議の GCP ガイドライン（以下「ICH-GCP」）を遵守して実施された。国内臨床試験である M14-663 試験は，医薬品の臨床試験の実施に関する基準（以下「GCP」）のガイドラインも遵守して実施された。

2.5.1.5 国内開発への規制当局の助言

ウパダシチニブの国内開発に先立ち，PMDA との[redacted]相談（受付日・番号・平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]），医薬品対面助言事後相談（受付日・番号・平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日・[redacted]）を行い，ウパダシチニブの臨床開発について意見を求めた。

[redacted]相談

[redacted]相談の概要は，以下のとおりであった（1.13 参照）。

相談事項

- 相談事項 1：[redacted]の妥当性について。
- 相談事項 2：[redacted]の妥当性について。
- 相談事項 3：[redacted]の妥当性について。

機構の意見

[redacted]機構意見を踏まえて[redacted]について再考された[redacted]を用いて，[redacted]可能性はあると考える。[redacted]については別途議論する必要があるが，少なくとも以下の点については対応が必要と考えられる。

- [redacted]を除外基準とすること。[redacted]の除外基準を設定する必要がある。
- [redacted]主要評価項目として[redacted]を設定し，[redacted]主目的のひとつとする必要がある。

[redacted]とすることで問題はなく，[redacted]で問題ない。

相談者の意見

[redacted]について，相談者は以下のように述べた。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

機構の意見

- [redacted]も踏まえると，[redacted]を詳細に検討するために，[redacted]が適切と考えられる。
- [redacted]
- [redacted]が必要であると考える。

[redacted]

[redacted]相談

[redacted]相談実施後，[redacted]相談を実施した。本相談の概要は，以下のとおりであった（1.13 参照）。

相談事項

[redacted]

機構の意見

[redacted]

以上のとおり，[redacted]を指摘された。PMDA との協議の結果，[redacted]設定すること，[redacted]を行うこととした。また，日本人に対

する長期投与時の安全性を検討するため，[redacted]実施することとした。[redacted]においては，[redacted]とし，国内第 IIb/III 相試験（M14-663 試験），日本人を含む国際共同第 III 相試験（M13-545 試験及び M15-555 試験），並びに第 III 相試験（M14-465 試験，M13-542 試験，及び M13-549 試験）の成績を用いて，国内臨床データパッケージを構築することとした。

2.5.1.6 本承認申請に用いた臨床試験データパッケージ

本承認申請に用いた臨床データパッケージは以下のとおりである。

相	国内試験	国際共同試験	海外試験
第 I 相試験	---	---	M13-547（5.3.1.2-1 項） M14-677（5.3.1.2-2 項） M14-174（5.3.1.2-3 項） M14-680（5.3.1.2-4 項） M14-678（5.3.1.2-5 項） M14-679（5.3.1.2-6 項） M15-878（5.3.1.2-7 項） M16-552（5.3.1.2-8 項） M16-094（5.3.1.2-9 項） M15-868（5.3.1.2-10 項） M13-401（5.3.3.1-1 項） M13-845（5.3.3.1-2 項） M13-548（5.3.3.1-3 項） M13-543（5.3.3.3-1 項）[a] M13-539（5.3.3.3-2 項） M13-551（5.3.3.3-3 項） M15-558（5.3.3.3-4 項） M13-540（5.3.3.4-1 項） M13-541（5.3.3.4-2 項） M14-624（5.3.3.4-3 項） M14-625（5.3.3.4-4 項） M17-221（5.3.3.4-5 項） M19-952（5.3.1.2-11 項）
第 II 相試験	---	---	M13-537（5.3.5.1-9 項） 関節リウマチ（比較試験） M13-550（5.3.5.1-10 項） 関節リウマチ（比較試験）
第 IIb/III 相試験	M14-663（5.3.5.1-1 項［60 週時報告書］及び 5.3.5.1-1-2 項［84 週時報告書］）[a] 関節リウマチ（比較試験）	---	---

相	国内試験	国際共同試験	海外試験
第 III 相試験	---	M15-555（5.3.5.1-2 項［14 週時報告書］，及び 5.3.5.1-3 項［48 週時報告書］及び 5.3.5.1-3-2 項［84 週時報告書］）[a] 関節リウマチ（比較試験） M13-545（5.3.5.1-4 項［24 週時報告書］及び 5.3.5.1-4-2 項［72 週時報告書］）[a] 関節リウマチ（比較試験）	M14-465（5.3.5.1-5 項［26 週時報告書］及び 5.3.5.1-5-2 項［72 週時報告書］） 関節リウマチ（比較試験） M13-542（5.3.5.1-6 項［24 週時報告書］及び 5.3.5.1-6-2 項［60 週時報告書］） 関節リウマチ（比較試験） M13-549（5.3.5.1-7 項［12 週時報告書］，及び 5.3.5.1-8 項［60 週時報告書］及び 5.3.5.1-8-2 項［84 週時報告書］） 関節リウマチ（比較試験）

注：□ 評価資料

a. 日本人が参加している試験

2.5.1.7 参考文献

1. Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, et al. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). Mod Rheumatol. 2014;24:33-40.
2. World Health Organization [homepage of the internet]. Chronic rheumatic conditions（最終閲覧日：2018 年 11 月 12 日）http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/.（添付せず）
3. Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2006;36(3):182-8.
4. Colmegna I, Ohata BR, Menard HA. Current understanding of rheumatoid arthritis therapy. Clin Pharmacol Ther. 2012;91(4):607-20.
5. Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis. Am J Manag Care. 2012;18 (13 Suppl):S295-302.
6. Gordon DA, Hastings DE. Clinical features of early, progressive and late disease. In: Klippel JH, Dieppe PA, editors. Rheumatology. 2nd ed. London:Mosby;1998;5(3):1-14.
7. Wolfe F, Hawley DJ. The long term outcomes of rheumatoid arthritis: work disability: a prospective 18 year study of 823 subjects. J Rheumatol. 1998;25(11):2108-17.

8. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. Am J Med. 2008;121(10 Suppl 1):S9-14.
9. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. Rheumatology. 2007;46(2):350-7.
10. Van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med. 1996;124(8):699-707.
11. Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, et al. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. Arthritis Rheum. 2003;48(1):46-53.
12. van Dongen H, van Aken J, Lard LR, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2007;56(5):1424-32.
13. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis. 2010;69(9):1580-8. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2010;69(10):1892.
14. 日本リウマチ学会．関節リウマチ診療ガイドライン 2014．: p 44-73 メディカルレビュー社；2014．
15. Van Everdingen AA, Jacob JWG, Siewertsz van Reesema DR, et al. Low-dose prednisone therapy for patients with early active rheumatoid arthritis: clinical efficacy, disease- modifying properties, and side effects. Ann Intern Med 2002;136:1-12.
16. Miloslavsky EM, Naden RP, Bijlsma JW, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. Ann Rheum Dis. 2017;76(3):543-6.
17. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):960-77.
18. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Care Res. 2016;68(1):1-25.
19. Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. Arthritis Res Ther. 2009;11 (Suppl 1):S1.
20. Stoffer MA, Schoels, MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. Ann Rheum Dis. 2016;75(1):16-22.

21. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind randomised controlled trial. Lancet. 2004;364(9430):263-9.

22. Verstappen SM, Jacobs JW, van der Veen MJ, et al. Intensive treatment with methotrexate in early rheumatoid arthritis: aiming for remission. Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis (CAMERA, an open-label strategy trial). Ann Rheum Dis. 2007;66(11):1143-9.

23. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al for the FIN-RACo Trial Group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomised trial. Lancet. 1999;353(9164):1568-73.

24. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, et al. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007;146(6):406-15.

25. Puolakka K, Kautiainen H, Möttönen T, et al. Impact of initial aggressive drug treatment with a combination of disease-modifying antirheumatic drugs on the development of work disability in early rheumatoid arthritis: a five-year randomized follow-up trial. Arthritis Rheum. 2004;50(1):55-62.

26. Eriksson JK, Neovius M, Bratt J, et al. Biological vs. conventional combination treatment and work loss in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. JAMA Intern Med. 2013;173(15):1407-14.

27. Wechalekar MD, Quinn S, Lester S, et al. A treat-to-target strategy preserves work capacity in a rheumatoid arthritis inception cohort treated with combination conventional DMARD therapy. J Clin Rheumatol. 2017;23(3):131-7.

28. Vermeer M, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, et al. Adherence to a treat-to-target strategy in early rheumatoid arthritis: results of the DREAM remission induction cohort. Arthritis Res Ther. 2012;14(6):R254.

29. Burmester GR, Feist E, Dorner T. Emerging cells and cytokine targets in rheumatoid arthritis. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(2):77-88.

30. Emery P. Why is there persistent disease despite biological therapy? Importance and early intervention. Arthritis Res Ther. 2014;16(3):115.

31. Meier FMP, McInnes IB. Small-molecule therapeutics in rheumatoid arthritis: scientific rationale, efficacy and safety. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2014;28(4):605-24.

32. Vaddi K, Luchi M. JAK inhibition for the treatment of rheumatoid arthritis: a new era in oral DMARD therapy. Expert Opin Investig Drugs. 2012;21(7):961-73.

33. Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis? Semin Immunopathol. 2017;39(4):487-500.

34. Iwata S, Tanaka Y. Progress in understanding the safety and efficacy of Janus kinase inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2016;12(10):1047-57.

35. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases: current and future prospects. Drugs. 2017;77(5):521-46.

36. Murray PJ. The Jak-STAT signaling pathway: input and output integration. J Immunol. 2007;178(5):2623-9.