bDMARD に効果不十分もしくは不耐容の患者を含む幅広い患者層を対象とした 5 つの第 III 相国際共同試験，及び 1 つの国内第 IIb/III 相試験の計 6 試験で評価した。

ウパダシチニブ 15 mg は，MTX / csDMARD との併用療法で，投与後 12 週時の LDA 及び CR の達成を含む関節リウマチの症状・徴候及び身体機能の改善に対して，プラセボと比較して一貫して統計学的に有意な優れた有効性を示した。この結果は，より治療抵抗性の高い集団である bDMARD で効果不十分な患者でも確認された。ウパダシチニブの優れた有効性は，MTX で効果不十分な患者に対する標準治療薬のアダリムマブとの短期投与及び長期投与（効果の持続性）の比較でも確認された。

ウパダシチニブ 15 mg は，単独療法でも，MTX の治療経験のない患者または MTX で効果不十分な患者における LDA 及び CR の達成を含む関節リウマチの症状・徴候及び身体機能の改善に対して，短期投与時（MTX で効果不十分または MTX の治療経験のない患者で評価）及び長期投与時（MTX の治療経験のない患者で評価）で，一貫して優れた有効性を示した。

また，ウパダシチニブ 15mg QD は，併用療法及び単独療法のいずれにおいても，効果の発現が早く，投与 1 週時（投与開始後最初の評価時点）から，対照薬と比較して統計学的に有意に優れていた。

更に，ウパダシチニブ 15mg QD は，MTX との併用療法（MTX で効果不十分な患者）及び単独療法（MTX の治療経験のない患者）のいずれにおいても，関節の構造的損傷の防止効果を示した。

ウパダシチニブに関連する主要なリスク（重篤な感染症，帯状疱疹，悪性腫瘍，主要心血管事象，及び静脈血栓塞栓症）は，他の JAK 阻害薬を含む他の関節リウマチ治療薬でも認められており，関節リウマチを治療する医療従事者にはよく知られていることから，標準的な管理方法で管理可能であると考えられる。

ウパダシチニブ 15 mg が投与された被験者の重篤な感染症の発現率は，アダリムマブと同程度であった（併用療法時）。重篤な感染症の種類は，関節リウマチ患者で一般的にみられるものと一致していた。ウパダシチニブの帯状疱疹の発現率は，他の JAK 阻害薬と同様に，併用療法ではプラセボ及びアダリムマブと比較して高く，また単独療法で MTX より高かったが，報告された帯状疱疹の大部分は単一の皮膚分節の関与であった。

関節リウマチ患者は，悪性腫瘍及び心血管事象の発症リスクが高い。ウパダシチニブの悪性腫瘍（NMSC を除く）及び NMSC の発現率は，併用療法ではアダリムマブと同程度，単独療法では MTX と同程度であり，年齢 - 性別で調整した関節リウマチ患者の悪性腫瘍データに基づいた予測数を超えなかった（SIR 分析 - NMSC を除く悪性腫瘍）。主要心血管事象の発現率は，併用療法ではアダリムマブと同程度，単独療法では MTX と同程度であった。脂質レベルの上昇と主要心血管事象の発現率に関連性は認められず，心血管事象がみられた被験者はすべて，基礎疾患である関節リウマチ以外に少なくとも一つの心血管事象のリスク因子を有していた。

静脈血栓塞栓症の発現率は，併用療法ではプラセボ（短期投与時）及びアダリムマブ（短期投与時及び長期投与時）と同程度，単独療法では MTX（短期投与時及び長期投与時）と同程度

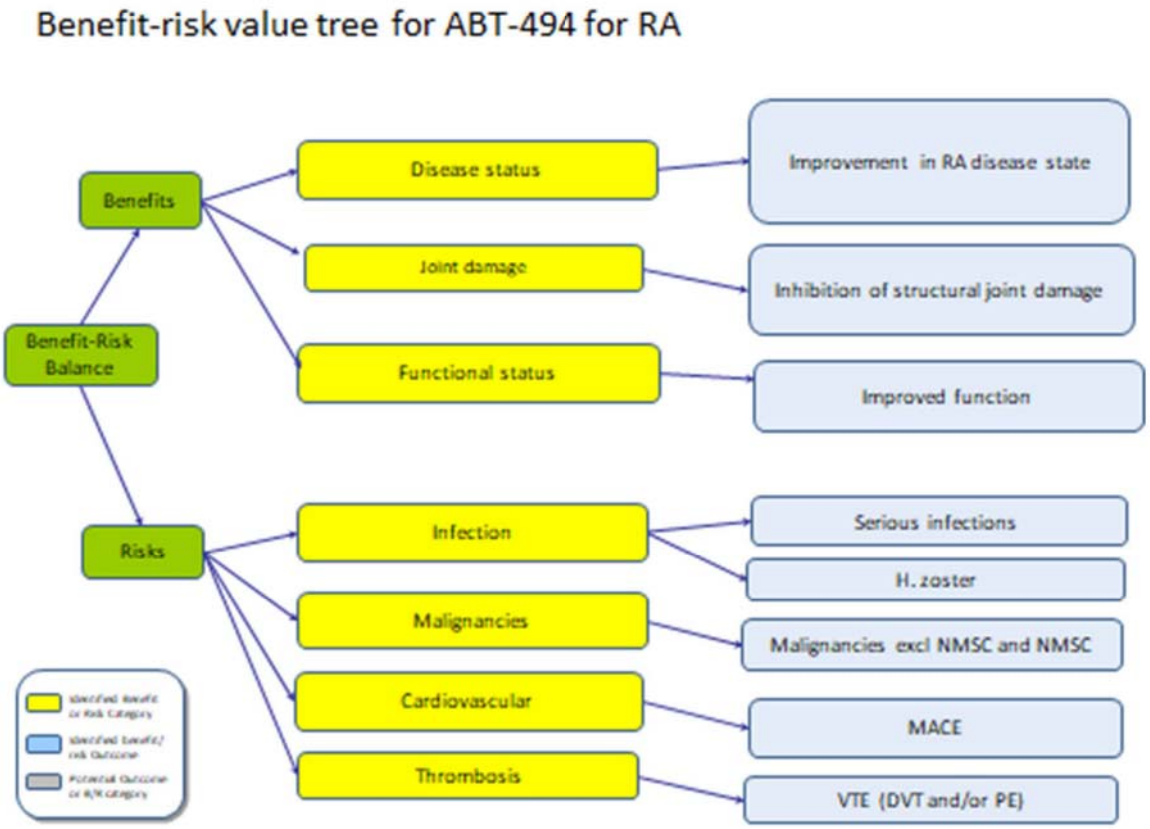
であった。血小板数はウパダシチニブ投与期間中に増加することはなく，血小板数と静脈血栓塞栓症の発現に関連性は認められず，静脈血栓塞栓症がみられた被験者はすべて，基礎疾患である関節リウマチ以外に少なくとも一つの静脈血栓塞栓症のリスク因子を有していた。

以上より，ウパダシチニブ 15 mg QD は，MTX の治療経験がない患者，及び 1 剤以上の csDMARD / bDMARD で効果不十分又は不耐容な患者を含む，中等症から重症の活動性関節リウマチ患者に対して，好ましいベネフィット・リスクプロファイルを示した。ウパダシチニブは，関節リウマチ患者に対して満たされていない医学的ニーズを満足するものと考えられる。ウパダシチニブの効果は持続し，身体機能を改善し，関節の構造的損傷を防止する。ウパダシチニブに関連する主要なリスクは，関節リウマチを治療する医療従事者に一般的によく知られているものであり，標準的な管理方法で管理可能であると考えられた。

なお，日本人関節リウマチ患者では，ウパダシチニブ 7.5 mg は 15 mg ほどではないものの，プラセボ群又は MTX 群と比較して，関節リウマチの症状・徴候の改善及び関節の構造的損傷の防止を含め高い有効性を示した。さらに，安全性において帯状疱疹及びクレアチンホスホキナーゼ上昇の発現率は用量に依存して高くなる傾向が認められた。従って，日本人関節リウマチ患者においては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 も選択できることは適切と考えられた。

2.5.6.7 補遺

図 2.5.6-5. ウパダシチニブのベネフィット・リスク分類



2.5.6.8 参考文献

1. Gabriel SE. Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis. Am J Med. 2008;121(10 Suppl 1):S9–14.
2. 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.
3. 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.
4. World Health Organization [homepage of the internet]. Chronic rheumatic conditions（最終閲覧日：2018 年 10 月 18 日）http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/.（添付せず）
5. 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;36:182-8.
6. 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.
7. 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.
8. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Euro J Med Chem. 2018;158:502-16.
9. Combe B, Lula S, Boone C, et al. Effects of biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs on the radiographic progression of rheumatoid arthritis: a systematic literature review. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(4):658-67.
10. Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):516-28.
11. 日本リウマチ学会．関節リウマチ診療ガイドライン 2014．：p44-73 メディカルレビュー社；2014．
12. Kalden JR, Schulze-Koops H. Immunogenicity and loss of response to TNF inhibitors: implications for rheumatoid arthritis treatment. Nat Rev Rheumatol. 2017;13(12):707-18

13. 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.

14. Fleischmann R, Mysler E, Hall S. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. Lancet. 2017;390(10093):457-68.

15. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. Arthritis Rheumatol. 2017;69(3):506-17.

16. Olumiant (baricitinib) [Summary of Product Characteristics]. Eli Lilly, 2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf.（添付せず）

17. van der Heijde D. How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. J Rheumatol. 2000;27(1):261-3.

18. Bruce B, Fries JF. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). Clin Exp Rheumatol 2005;23 (Suppl 39):S14-S18.

19. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. Arthritis Rheum. 2002;46(9):2287-93.

20. Atzeni F, Masala IF, di Franco M. Infections in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017;29:323-30.

21. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Tofacitinib Medical Review. Application Number 203214Orig1s000. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203214Orig1s000MedR.pdf（添付せず）

22. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Tocilizumab Medical Review. Application Number 125276. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/125276s000MedR.pdf（添付せず）

23. FDA Center for Drug Evaluation and Research. Sarilumab Medical Review. Application Number 761037Orig1s000. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761037Orig1s000MedR.pdf（添付せず）

24. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, et al. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. Mayo Clinic Proc. 2007;82(11):1341-9.

25. Kedar S, Jayagopal LN, Berger JR. Neurological and ophthalmological manifestations of varicella zoster virus. J Neuroophthalmol. 2018 Sep 1. [Epub ahead of print]

26. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, et al. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. Arthritis Care Res. 2013;65(6):854-61.

27. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. J Rheumatol. 2018 Sep 15. [Epub ahead of print]

28. Yamaoka K. Benefit and risk of tofacitinib in the treatment of rheumatoid arthritis: a focus on herpes zoster. Drug Saf. 2016;39(9):823-40.

29. Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. Curr Opin Genet Dev. 2011;21(1):80-5.

30. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2015; 17 (212): 1-10

31. Eli Lilly and Co. Baricitinib JAK inhibitor for RA. FDA briefing document for arthritis advisory committee meeting (NDA 207924). 23 April 2018. Available from: https://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ArthritisAdvisoryCommittee/ucm605060.htm.（添付せず）

32. Avina-Zuibeta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Rheum. 2008;59(12):1690-7.

33. Robertson J, Peters MJ, McInnes IB, et al. Changes in lipid levels with inflammation and therapy in RA: a maturing paradigm. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(9):513-23.

34. Avina-Zubieta JA, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Ann Rheum Dis. 2012;71(9):1524-9.

35. Roubille C, Richer V, Starnino T, et al. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events

in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(3):480-9.

36. Scott IC, Hider SL, Scott DL. Thromboembolism with janus kinase (JAK) inhibitors for rheumatoid arthritis: how real is the risk? Drug Saf 2018;41(7):645-53.

37. Choi HK, Rho YH, Zhu Y, et al. The risk of pulmonary embolism and deep vein thrombosis in rheumatoid arthritis: a UK population-based outpatient cohort study. Ann Rheum Dis. 2013;72(7):1182-7.

38. Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. JAMA. 2012;308(13):1350-6.

39. Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2013;65(10):1600-7.

40. Weinblatt M, Taylor PC, Burmester GR, et al. Cardiovascular safety during treatment with baricitinib in rheumatoid Arthritis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017;69 (suppl 10).

41. Verden A, Dimbil M, Kyle R, et al. Analysis of spontaneous postmarket case reports submitted to the FDA regarding thromboembolic adverse events and JAK inhibitors. Drug Saf. 2018;41(4):357-61.

2.5.7 参考文献

参考文献は，各セクションの末尾に記載した。