

審議結果報告書

令和 2 年 9 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ジセレカ錠100 mg、同錠200 mg
[一 般 名] フィルゴチニブマレイン酸塩
[申 請 者 名] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和元年10月 8 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 9 月 4 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

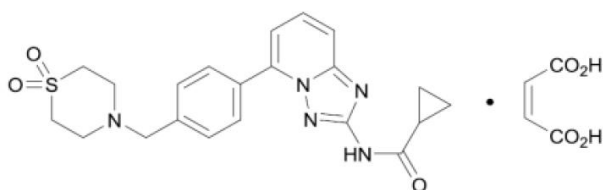
令和2年8月26日

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] ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] フィルゴチニブマレイン酸塩
[申 請 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和元年10月8日
[剤形・含量] 1錠中にフィルゴチニブマレイン酸塩 127.24 mg（フィルゴチニブとして 100 mg）及び 254.48 mg（フィルゴチニブとして 200 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： $C_{21}H_{23}N_5O_3S \cdot C_4H_4O_4$

分子量： 541.58

化学名：

- （日 本 名） *N*-(5-{4-[(1,1-ジオキソ- λ^6 -チオモルホリン-4-イル)メチル]フェニル}[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキシアミド マレイン酸塩
（英 名） *N*-(5-{4-[(1,1-Dioxo- λ^6 -thiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide monomaleate

- [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、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

[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 2 年 8 月 13 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] ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg
- [一 般 名] フィルゴチニブマレイン酸塩
- [申 請 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
- [申請年月日] 令和元年 10 月 8 日
- [剤形・含量] 1 錠中にフィルゴチニブマレイン酸塩 127.24 mg（フィルゴチニブとして 100 mg）及び 254.48 mg（フィルゴチニブとして 200 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] 通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。
なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。

[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.....	8
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	32
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.....	40
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.....	88
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価.....	88
10. その他.....	89

[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

ジセレカ錠 100 mg 及び同錠 200 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるフィルゴチニブマレイン酸塩は Galapagos NV 社により創製され、Galapagos NV 社と米国ギリアド・サイエンシズ社により共同開発された JAK 阻害薬である。

関節リウマチ（RA）は、本邦において 70～120 万人（Mod Rheumatol 2014; 24: 33-40）の患者を有する、関節の慢性炎症を特徴とする疾患であり、滑膜組織での炎症反応により関節の腫脹、疼痛、こわばり及び可動域制限が引き起こされ、不可逆的な関節破壊へと進行する場合もある。RA の治療方針については、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す Treat-to-Target（T2T）戦略が、日米欧のガイドラインにおいて推奨されている（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）。RA の薬物治療としては、MTX をはじめとした cDMARDs が第一選択薬であり、cDMARDs による治療で効果不十分な患者に対して TNF α 阻害薬等の生物製剤の使用が推奨され、近年では JAK 阻害薬も治療選択肢として推奨され始めている（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）、ペフィシチニブ（2019 年）及びウパダシチニブ（2020 年）が既存治療で効果不十分な関節リウマチに係る効能・効果で承認されている。

本剤の臨床開発は、海外では 20 年 月 から、本邦では 20 年 月 から開始され、今般、日本を含む国際共同試験成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。

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～微黄白色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、解離定数、分配係数、結晶形（単結晶 X 線構造解析）、熱分析（示差走査熱量測定）について検討されている。

原薬の化学構造は、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、質量分析、元素分析、IR、紫外可視吸収スペクトル、単結晶 X 線構造解析及び粉末 X 線回折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、解析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
不純物A*、不純物B*、不純物C*、不純物D*、不純物D1*、不純物D2*、不純物E*、	製造方法、
	製造方法

重要工程として、工程が設定されている。

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、確認試験（IR 及び HPLC）、純度試験〔溶状、類縁物質（HPLC）、残留溶媒及び 不純物B*（GC）〕、水分、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX（XXXXXXXXXX）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 のとおりであり、結果は安定であった。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	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 4 ロット	30℃	75%RH	ポリエチレン袋（二重）＋ XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX されたアルミニウム箔袋 ＋高密度ポリエチレン製ドラム	24 カ月
加速試験	パイロット 4 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、「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、二重のポリエチレン袋に入れ、XXXXXXXXXXされたアルミニウム箔袋に入れたものを高密度ポリエチレン製ドラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は XXXX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 127.24 mg（フィルゴチニブとして 100 mg）又は 254.48 mg（フィルゴチニブとして 200 mg）を含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、乳糖水和物、アルファ化デンプン、フマル酸、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、オパドライ II ベージュ XXXXXXXXXXが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は混合、XXXX造粒、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。なお、XXXX工程が重要工程とされ、XXXX工程、XXXXXXXXXX工程及びXXXX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
XXXXXXXXXX 、 XXXX 、 XXXXXXXXXX 、 XXXXXXXXXX 、 XXXX 、 XXXX	製造方法、 XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX	製造方法

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 及び UV-VIS）、純度試験〔類

縁物質（HPLC）］、水分、製剤均一性（質量偏差試験）、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 のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間	
長期保存試験	100 mg 錠	パイロット 3 ロット	30℃	75%RH	PTP 包装＋乾燥剤入り アルミニウムバッグ	18 カ月	
	200 mg 錠	実生産 3 ロット					
加速試験	100 mg 錠	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH			6 カ月
	200 mg 錠	実生産 3 ロット					

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（ポリクロロトリフルオロエチレン／ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）に包装し、乾燥剤とともにポリエチレンテレフタレート／ポリエチレン／アルミニウム箔／ポリエチレンからなるアルミニウムバッグ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 18 カ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、STAT のリン酸化等に対する作用、ラット CIA 発症モデル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、リン酸化酵素、非リン酸化酵素及び受容体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、薬理学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 4.2.1.1.1～2、4.2.1.1.12～13、4.2.1.1.16 及び 4.2.1.1.20）

ヒト遺伝子組換え JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 を用いた各種アッセイにおいて、フィルゴチニブ及び主要な代謝物（4.3 参照）である GS-829845 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フィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害活性（IC₅₀：nmol/L）

	フィルゴチニブ			GS-829845
	FRET ^{a)}	TR-FRET ^{b)}	³³ P 取込み ^{c)}	³³ P 取込み ^{c)}
JAK1	10	16	53	546
JAK2	28	70	69	624
JAK3	810	実施なし	311	>3,606
TYK2	116	実施なし	177	>2,996

a) 10 µmol/L ATP 存在下、b) 3.5 (JAK1) 又は 3.75 (JAK2) µmol/L ATP 存在下、c) 0.72 (JAK1)、0.36 (JAK2 及び JAK3) 又は 0.036 (TYK2) µmol/L 非標識 ATP 存在下

3.1.2 STAT のリン酸化等に対する作用

3.1.2.1 各種細胞を用いた検討 (CTD 4.2.1.1.3、4.2.1.1.14 及び 4.2.1.1.20)

各種細胞における STAT のリン酸化に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の IC₅₀ は表 6 のとおりであった。

表 6 各種細胞における STAT のリン酸化に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害活性

細胞種	刺激	検討された STAT のリン酸化	関与する JAK	IC ₅₀ (nmol/L)	
				フィルゴチニブ	GS-829845
HeLa	OSM	STAT1	JAK1/JAK2	1,045	>7,428
THP-1	IL-4	STAT6	JAK1/JAK3	179	実施なし
NK-92	IL-2	STAT5	JAK1/JAK3	424	
TF1	IL-3	STAT5	JAK2	3,524	
UT-7-EPO	EPO	STAT5	JAK2	>10,000	
U2OS	IFNαB2	STAT1	JAK2/TYK2	465	
U2OS	IFNγ	STAT1	JAK1/JAK2	3,364	

刺激条件は以下のとおり：OSM：オンコスタチン M (33 ng/mL)、IL-4 (10 ng/mL)、IL-2 (1 ng/mL)、IL-3 (30 ng/mL)、EPO：エリスロポエチン (1 U/mL)、IFNαB2 (30,000 U/mL)、IFNγ (20 ng/mL)

3.1.2.2 全血を用いた検討 (CTD 4.2.1.1.10～11、4.2.1.1.18、4.2.1.1.20～22 及び 4.2.1.1.25)

ヒト及びげっ歯類の全血を用いたアッセイにおける STAT のリン酸化等に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の IC₅₀ は表 7 及び表 8 のとおりであった。

表 7 ヒト全血における STAT のリン酸化等に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害活性

刺激	検討された反応	関与する JAK	IC ₅₀ (nmol/L)	
			フィルゴチニブ	GS-829845
IL-6	STAT1 リン酸化	JAK1	629～1,180	11,850～11,917
IL-2	STAT5 リン酸化	JAK1/JAK3	1,789	19,626
IFNα	STAT1 リン酸化	JAK1/TYK2	506～1,127	15,423
IL-6	STAT3 リン酸化	JAK1/JAK3/TYK2	2,632～3,410	28,860
IL-2	IFNγ 産生	JAK1/JAK3	316	実施なし
GM-CSF	STAT5 リン酸化	JAK2	17,453	>100,000
TPO	STAT3 リン酸化	JAK2	7,118	実施なし

刺激条件は以下のとおり：IL-6 (10、30 又は 750 ng/mL)、IL-2 (4 又は 10 ng/mL)、IFNα (5 ng/mL 又は 1,000 U/mL)、GM-CSF (20 pg/mL)、TPO：トロンボポエチン (30 ng/mL)

表 8 ヒト又はげっ歯類全血における STAT のリン酸化に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害活性

検討された反応	関与する JAK	動物種 (全血及び IL-6)	IL-6 刺激	IC ₅₀ (μmol/L)	
				フィルゴチニブ	GS-829845
STAT1 リン酸化	JAK1	ヒト	30 ng/mL	1.18	11.85
		ラット	200 ng/mL	1.57	10.83
		マウス	10 ng/mL	3.10	19.9
STAT3 リン酸化	JAK1/JAK3/TYK2	ヒト	30 ng/mL	3.41	28.86
		ラット	200 ng/mL	4.43	25.93
		マウス	10 ng/mL	10.27	74.95

3.1.3 ラット CIA 発症モデルに対する作用 (CTD 4.2.1.1.9、4.2.1.1.15 及び 4.2.1.1.19)

雌性ラットにウシⅡ型コラーゲンを 2 回 (1、10 日目) 投与し関節炎を誘発後、フィルゴチニブ 0 (溶媒)、0.1、0.3、1、3、10 又は 30 mg/kg を 1 日 1 回、2 週間経口投与したとき、0.3 mg/kg 以上の用量で足蹠浮腫が用量依存的に抑制され、臨床スコア¹⁾は 0.1 mg/kg 以上の用量で用量依存的に低下した。また、

¹⁾ 四肢の炎症をそれぞれ 0 点 (症状なし) ～4 点 (最大の炎症) で評価し合計したスコア (最大 16 点)

後肢の X 線画像評価において、10 mg/kg 以上の用量で骨浸食に対する抑制作用が認められ、3 mg/kg 以上の用量で Larsen スコア²⁾の低下が認められた。

当該モデルラットに GS-829845 を 0（溶媒）、2、10 又は 50 mg/kg の用量で 1 日 1 回、2 週間経口投与したとき、足蹠浮腫及び四肢炎症に対し、GS-829845 の作用は認められなかった。

雌性ラットにウシⅡ型コラーゲンを 2 回（1、7 日目）投与し関節炎を誘発後、溶媒、フィルゴチニブ 3 mg/kg 又は GS-829845 25 mg/kg の単独、もしくはフィルゴチニブ/GS-829845 を 3/25 mg/kg の併用により 1 日 1 回、13 日間経口投与した。フィルゴチニブ 3 mg/kg の単独投与では足関節直径 AUC³⁾に影響を及ぼさなかったのに対し、GS-829845 25 mg/kg の単独投与及びフィルゴチニブ/GS-829845 3/25 mg/kg の併用投与では足関節直径が減少し、溶媒と比較した足関節膨張の抑制率は、フィルゴチニブ 3 mg/kg、GS-829845 25 mg/kg 及びフィルゴチニブ/GS-829845 3/25 mg/kg でそれぞれ 7%、28%及び 54%であった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種酵素及び受容体等に対する作用（CTD 4.2.1.2.1～3、4.2.1.2.8、4.2.1.2.11～12）

451 種類のリン酸化酵素、70 種類の受容体及び 22 種類の非リン酸化酵素に対するフィルゴチニブの作用を検討したところ、ヒトにおける臨床曝露量において、JAK1 以外では Aurora B、FLT1、FLT3、FLT4、FMS、MER 及び PPAR γ を 50%以上阻害することが予測された。これら 7 種類の酵素について、細胞を用いた試験によりフィルゴチニブによる作用を検討したところ、10 μ mol/L までの濃度において阻害作用が認められたのは FLT4 のみであり、その IC₅₀ は 6.9 μ mol/L であった。

GS-829845 については、30 μ mol/L の濃度までキナーゼ及び受容体に対して意味のある阻害作用は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

フィルゴチニブ及び GS-829845 の安全性薬理試験の結果は表 9 のとおりであった。

表 9 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	添付資料 CTD
中枢神経系	SD ラット (雄各群 6 例)	Irwin 法 (無麻酔下)	フィルゴチニブ 20、60、180 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3.1
	SD ラット (雄各群 8 例)		GS-829845 40、100、180 mg/kg			4.2.1.3.8
心血管系	hERG 導入 HEK293 細胞	hERG 電流	フィルゴチニブ 10、30 μ mol/L	in vitro	10 μ mol/L : 14.3%抑制 30 μ mol/L : 15.7%抑制	4.2.1.3.4
			GS-829845 10、30 μ mol/L		10 μ mol/L : 14.2%抑制 30 μ mol/L : 19.2%抑制	4.2.1.3.6
	ビーグルイヌ (雌雄各 3 例)	血圧、心電図 心拍数 (無麻酔下)	フィルゴチニブ 10、30、100 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3.3
			GS-829845 25、50、100 mg/kg		50 mg/kg : 心拍数 7～28 bpm 上昇 100 mg/kg : 心拍数 41～52 bpm 上昇 血圧 : 約 25 mmHg 低下	4.2.1.3.5
呼吸系	SD ラット (雄各群 8 例)	呼吸機能 (無麻酔下)	フィルゴチニブ 20、60、180 mg/kg	経口	影響なし	4.2.1.3.2
			GS-829845 40、100、180 mg/kg			4.2.1.3.7

²⁾ 骨びらんを 0 点（正常）～5 点（骨の輪郭が判読できない）で評価したスコア

³⁾ 足関節直径の投与 14 日目までの時間曲線下面積

3.R 機構における審査の概略

申請者は、RA に対するフィルゴチニブの作用機序について、以下のように説明している。

JAK1 は、自然免疫及び獲得免疫に関与する複数のサイトカイン、成長因子及びケモカイン受容体の下流にあるシグナル伝達の重要なメディエーターであり、JAK1 の阻害により IL-6 等の炎症性サイトカインを介したシグナル伝達が阻害され、RA の発症に関与するリンパ球の活性化及び増殖が抑制される (EMBO J 1995; 14: 1421-9)。非臨床薬理試験の成績より、フィルゴチニブは主に JAK1 を選択的に阻害することが示されたことから、RA に対する効果が期待される。また、フィルゴチニブの主要な代謝物である GS-829845 もフィルゴチニブと同様の JAK 選択性を示したが、JAK1 阻害活性の IC₅₀ はフィルゴチニブと比較し約 10 倍であった。しかし、ヒトへフィルゴチニブを投与したときの GS-829845 の曝露量はフィルゴチニブと比較して高く (AUC_{0-24h} で約 15 倍、6.2.1.1 参照)、ヒトにおけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量比を反映する用量で両者を併用投与した際のラット CIA モデルの足関節膨張に対する作用を検討した試験 (3.1.3 参照) において、併用投与時の効果がフィルゴチニブ単独投与時の効果を上回る傾向が認められたことを踏まえると、GS-829845 も RA に対する効果に一定程度寄与していると考えられる。

また、類薬であるトファシチニブ、バリシチニブ及びウパダ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 及び JAK3 を、バリシチニブ及びウパダシチニブは JAK1 及び JAK2 を主に阻害するのに対して、フィルゴチニブは JAK1 を主に阻害する。フィルゴチニブを含む JAK 阻害薬を臨床最大用量投与したときの血中濃度と各種サイトカイン刺激による全血を用いた *in vitro* アッセイにおける IC₅₀ から 24 時間当たりの STAT リン酸化抑制率を算出した結果は表 10 のとおりであった。JAK1/JAK2 及び JAK1/TYK2 シグナル伝達に対する抑制率はすべての薬剤で同程度であったのに対し、JAK1 非依存性の JAK2/JAK2 及び JAK2/TYK2 並びに主に JAK3 依存性の JAK1/JAK3 シグナル伝達に対する抑制率は、他の JAK 阻害薬と比較してフィルゴチニブで低い傾向が認められた。

表 10 フィルゴチニブを含む JAK 阻害薬の臨床最大用量投与時における 24 時間当たりの STAT リン酸化抑制率

細胞種	刺激	検討された STAT リン酸化	関与する JAK	抑制率 (%)			
				FIL	TOFA	BARI	UPA
単球	IL-6	STAT1	JAK1/JAK2	50	39	47	52
	IFN α	STAT5	JAK1/TYK2	55	55	62	72
	GM-CSF	STAT5	JAK2	7	9	22	29
	G-CSF	STAT3	JAK2/TYK2	14	21	36	29
	IFN γ	STAT1	JAK1/JAK2	10	17	29	29
NK 細胞	IL-15	STAT5	JAK1/JAK3	29	42	31	34
CD4 陽性 T 細胞	IL-2	STAT5	JAK1/JAK3	45	64	50	60
	IL-4	STAT6	JAK1/JAK3	28	47	36	47

FIL : フィルゴチニブ、TOFA : トファシチニブ、BARI : バリシチニブ、UPA : ウパダシチニブ
フィルゴチニブについては、GS-829845 による作用も考慮された。

機構は、提出された資料よりフィルゴチニブの薬理作用は示されており、RA に対する効果は期待できると判断した。なお、3.1.1 及び 3.1.2 の成績からは、フィルゴチニブ及び GS-829845 が JAK1 のみを選択的に阻害するとはいえず、また、表 10 においてフィルゴチニブによる JAK2 又は JAK3 を介したシグナル伝達阻害も一定程度認められていることを踏まえると、他の JAK 阻害薬と同様にフィルゴチニブ投与においても免疫系及び造血系への影響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、ミニブタ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。血漿中のフィルゴチニブ及び代謝物濃度はLC-MS/MS（定量下限：マウス〔フィルゴチニブ：2～10 ng/mL、GS-829845：1～10 ng/mL〕、ラット及びイヌ〔フィルゴチニブ：2～10 ng/mL、GS-829845：10 ng/mL〕、サル〔フィルゴチニブ：1 ng/mL、GS-829845：0.4～1 ng/mL〕、ミニブタ〔フィルゴチニブ：1 ng/mL、GS-829845：2 ng/mL〕）により、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又は定量的全身オートラジオグラフィー法により測定された。なお、特に記載のない限り、投与量はフィルゴ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 単回投与試験（CTD 4.2.2.2.2～4、4.2.2.2.9、4.2.2.2.11 及び 4.2.2.2.14）

マウス、ラット、イヌ、サル、ミニブタにフィルゴチニブ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 11 のとおりであった。フィルゴチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、マウスで 44.6～110%、ラットで 40.6%、イヌで 67.1%、サルで 24.7%、ミニブタで 36.2～41.7%であった。

表 11 フィルゴチニブ単回投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路・条件	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	CL (L/h/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)
マウス	絶食	静脈内	1 雄 3 ^{a)}	—	0.32	—	2.87	6.03	—
		経口	5 雄 3 ^{a)}	0.92	1.77	0.5	—	—	1.72
	非絶食	静脈内	1 雄 3 ^{a)}	—	0.44	—	1.86	10.4	8.43
		経口	5 雄 3 ^{a)}	0.82	2.03	1.0	—	—	10.2
			30 雄 3 ^{a)}	6.07	7.27	0.25	—	—	—
ラット	絶食	静脈内	1 雄 3	—	0.72±0.01	—	1.35±0.03	1.76±0.06	1.65±0.03
		経口	5 雄 3	0.31±0.10	1.43±0.34	1.0 [0.5, 5.0]	—	—	3.94 ^{b)}
イヌ	絶食	静脈内	1 雄 2	—	3.84	—	0.24	1.64	7.47
		経口	5 雄 2	1.81	13.53	1.5	—	—	5.18
サル	非絶食	静脈内	1 雄 3	—	1.33±0.07	—	0.73±0.04	3.13±0.29	6.55±0.60
		経口	30 雄 3	1.79±0.16	9.94±3.86	2.0 [2.0, 4.0]	—	—	—
ミニブタ	絶食	静脈内	1 雄 3	—	1.69±0.26	—	0.63±0.10	1.54±0.27	3.87±0.67
		経口	5 雄 3	0.36±0.18	2.78±1.05	4.0 [1.0, 6.0]	—	—	—
			30 雄 3	2.16±0.40	19.10±3.65	4.0 [2.0, 4.0]	—	—	—

平均値又は平均値±標準偏差、t_{max}は中央値又は中央値〔範囲〕（マウスのみ平均値）、—：該当なし又は算出なし

a) 測定時点当たりの例数、b) 2 例

4.1.2 反復投与試験（トキシコキネティクス）（CTD 4.2.3.2.9 及び 4.2.3.2.11）

ラット、イヌにフィルゴチニブを反復経口投与したときのフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。フィルゴチニブの薬物動態について、いずれの動物種においても曝露量は概ね用量に比例して増加し、性差は認められなかった。フィルゴチニブの反復投与による GS-829845 の蓄積性について、イヌでは明らかな蓄積は認められなかったが、ラットでは蓄積傾向が認められた。

表 12 フィルゴチニブ反復経口投与時のフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータ

動物種	測定対象	例数	測定時点	投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)		AUC ₀₋₄ (µg·h/mL)		t _{max} (h)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
ラット	フィルゴチニブ	雌雄 4	1 日目	20	2.13±0.57	3.10±1.06	7.76±0.40	8.46±2.20	0.5 [0.5, 1.0]	0.8 [0.5, 1.0]
				45	5.84±0.23	8.45±0.62	26.86±4.20	25.14±5.53	1.0 [0.5, 1.0]	0.5 [0.5, 0.5]
				100	13.33±1.39	14.30±2.16	54.78±8.25	56.74±15.27	0.5 [0.5, 1.0]	0.5 [0.5, 0.5]
		雌雄 4	178 日目	20	4.75±0.73	7.37±2.02	16.10±1.30	23.62±9.43	0.8 [0.5, 1.0]	0.5 [0.5, 0.5]
				45	7.15±1.57	10.91±2.00	40.54±6.44	43.56±4.71	1.0 [1.0, 1.0]	0.5 [0.5, 0.5]
				100	18.03±6.71	23.20±7.34	83.94±24.79	106.35±22.08	0.8 [0.5, 1.0]	0.8 [0.5, 1.0]
	GS-829845	雌雄 4	1 日目	20	0.85±0.74	1.42±0.70	3.84±1.28	8.16±3.86	2.0 [1.0, 3.0]	1.0 [0.5, 3.0]
				45	1.39±0.20	2.22±0.57	11.68±2.23	13.09±1.67	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
				100	2.24±0.24	2.93±0.88	20.87±3.10	23.56±6.68	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 1.0]
		雌雄 4	178 日目	20	1.15±0.15	1.53±0.27	6.88±1.71	11.40±4.60	1.0 [1.0, 1.0]	1.0 [1.0, 3.0]
				45	2.12±0.51	2.61±0.28	21.26±4.07	23.54±4.46	1.0 [1.0, 3.0]	1.0 [1.0, 3.0]
				100	5.08±1.72	9.34±5.05	50.00±14.64	61.08±9.01	1.0 [0.5, 8.0]	4.0 [1.0, 8.0]
イヌ	フィルゴチニブ	雌雄 5	1 日目	2.5	0.85±0.13	0.92±0.16	5.58±1.30	6.19±1.05	2 [1, 2]	1 [1, 1]
				5	1.81±0.32	1.97±0.43	10.85±1.49	12.15±2.96	1 [1, 2]	1 [1, 2]
				10	5.56±0.38	4.75±0.53	30.60±3.78	30.65±4.10	2 [1, 2]	1 [1, 1]
		雌雄 5	267 日目	2.5 ^{a)}	1.05±0.22	1.00±0.25	5.13±1.44	5.44±1.40	2 [1, 2]	1 [1, 2]
				5	2.34±0.44	2.77±0.56	12.07±1.41	13.74±2.57	1 [1, 1]	1 [1, 2]
				10 ^{b)}	4.49±1.42	3.99±1.49	22.53±10.50	23.96±12.94	1 [1, 2]	2 [1, 2]
	GS-829845	雌雄 5	1 日目	2.5	0.11±0.01	0.09±0.03	1.60±0.21	1.26±0.63	4 [4, 4]	4 [4, 8]
				5	0.21±0.05	0.23±0.04	3.16±0.54	3.39±0.99	4 [4, 4]	4 [4, 4]
				10	0.46±0.15	0.55±0.05	7.20±2.12	8.18±1.07	4 [4, 8]	4 [4, 4]
		雌雄 5	267 日目	2.5 ^{a)}	0.16±0.04	0.13±0.04	2.53±0.85	2.02±0.65	4 [2, 4]	4 [2, 8]
				5	0.31±0.08	0.35±0.07	5.14±1.40	5.68±1.38	4 [2, 4]	4 [2, 8]
				10 ^{b)}	0.51±0.29	0.68±0.25	7.15±2.67	12.26±6.73	3 [2, 4]	2 [2, 24]

平均値±標準偏差、t_{max} は中央値 [範囲]

a) 雄 1 例の測定時点は 274 日目、b) 雄 4 例

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2.1)

フィルゴチニブのヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞に対する膜透過性について、頂端膜側から基底膜側の吸収方向の透過係数 (P_{app A→B}) は、検討された濃度範囲 (1~100 µmol/L) で 3.39×10⁻⁶~3.64×10⁻⁶ cm/s であった。低膜透過性対照化合物 (100 µmol/L アテノロール) 及び高膜透過性対照化合物 (10 µmol/L プロプラノロール) の P_{app A→B} はそれぞれ 0.15×10⁻⁶ 及び 20.1×10⁻⁶ cm/s であった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.2.13 及び 4.2.2.3.6)

雄性アルビノラット及び雄性有色ラットに、フィルゴチニブ ¹⁴C 標識体⁴⁾ (¹⁴C フィルゴチニブ又は ¹⁴C カルボニル-フィルゴチニブ) 60 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 48 時間までの放射能の組織分布⁵⁾が、定量的全身オートラジオグラフィー法により検討された。

雄性アルビノラットに標識体を単回経口投与したとき、いずれの標識体も投与後速やかに全身組織に分布し、組織内放射能濃度は、大部分の組織で投与後 1 時間に最高となった。¹⁴C フィルゴチニブ投与 1 時間後の放射能濃度は、消化管を除き、膀胱内、肝臓、腎髄質、腎皮質の順で高く、投与 48 時間後には、消化管、皮膚及び膀胱壁を除くすべての組織で検出限界未満であった。¹⁴C カルボニル-フィルゴチニブを投与したとき、消化管以外で高い放射能濃度を示した組織は、ハーダー腺、褐色脂肪、涙腺及び精巣上体であった。

⁴⁾ 標識部位の異なる 2 種類の化合物が用いられ、¹⁴C フィルゴチニブ投与後の放射能は、未変化体、GS-829845 及びその関連代謝物に由来し、¹⁴C カルボニル-フィルゴチニブ投与後の放射能は、未変化体、CPCA 及びその関連代謝物に由来する。

⁵⁾ 副腎、大動脈、血液、脳、骨、精巣上体、眼、腎皮質、腎髄質、涙腺、肝臓、肺、包皮腺、皮膚、脾臓、精巣、膀胱内、膀胱壁、消化管等について検討された。

雄性有色ラットに単回経口投与したとき、ブドウ膜において高い放射能が検出され、フィルゴチニブはメラニン含有組織に対する親和性が示された。その他の放射能分布は、アルビノラットと同様であった。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3.1～2、4.2.2.3.4～5、4.2.2.3.7)

平衡透析法によるフィルゴチニブの血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲 (2～10 $\mu\text{mol/L}$) において、マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルでそれぞれ 29～65%、51～52%、70%、36%及び 32%であり、ヒトにおける血漿タンパク結合率は 36～55%であった。

平衡透析法による GS-829845 の血漿タンパク結合率は、検討された濃度範囲 (2～56 $\mu\text{mol/L}$) において、マウス、ラット、ウサギ及びイヌでそれぞれ 26～55%、39～53%、55%及び 25～29%であり、ヒトにおける血漿タンパク結合率は 32～34%であった。

マウス、ラット、イヌ、ミニブタ及びサルにおけるフィルゴチニブ及び GS-829845 (いずれも 0.5 又は 2 $\mu\text{mol/L}$) の血液／血漿中濃度比はそれぞれ 0.81～1.29 及び 0.89～1.52 であり、ヒトにおけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の血液／血漿中濃度比はそれぞれ 1.02 及び 1.39 であった。

4.2.3 胎盤通過性

ラット及びウサギを用いた試験においてフィルゴチニブ及び GS-829845 投与により催奇形性が認められ、妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与は禁忌に設定されている (5.5 及び 5.R.3.2 参照) ことから、フィルゴチニブの胎盤通過性は検討されていない。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.4.2～3 及び 4.2.2.4.5～6)

フィルゴチニブ (70.6 $\mu\text{mol/L}$) を NADPH 存在下又は非存在下でヒト肝ミクロソームとともに 1 時間インキュベートしたとき、フィルゴチニブは GS-829845 に代謝され、CES 阻害剤 (ビス-*p*-ニトロフェニルホスフェート [20 又は 100 $\mu\text{mol/L}$]) の添加により GS-829845 の生成が阻害された。

ヒト組換え CES1b、CES1c 又は CES2 とフィルゴチニブ (6 又は 60 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたとき、フィルゴチニブから GS-829845 への代謝活性は、CES1b 及び CES1c 添加時と比較して CES2 添加時で約 5 倍高く、また、この代謝活性は CES2 選択的阻害剤 (ロペラミド) の添加により阻害されたことから、フィルゴチニブの代謝には CES2 が主に関与していることが示唆された。

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの凍結肝細胞とフィルゴチニブ ^{14}C 標識体 (100 $\mu\text{mol/L}$) を 24 時間インキュベートしたとき、未変化体の減少率は、それぞれ 14.6%、14.4%、7.1%、19.6%及び 7.5～18.2%であった。代謝物として、ヒトを含むすべての動物種で GS-829845 が分離同定され、さらにラットでは 1,1-ジオキソ-チオモルホリン環の脱水素による代謝物 (M3)、サルでは M3 及び 1,1-ジオキソ-チオモルホリン環の酸化による代謝物 (M1) も認められた。ヒト特有の代謝物は認められなかった。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.4.1、4.2.2.4.4、4.2.2.5.1～3 及び 5.3.3.1.3)

rasH2 トランスジェニックマウス、ラット、イヌ、サルにフィルゴチニブ又はその ^{14}C 標識体を単回又は反復経口投与したときの各試料中の代謝物は表 13 のとおりであった。海外マスバランス試験 (6.2.1.2 参照) の結果、ヒトに特異的な代謝物は認められなかった。

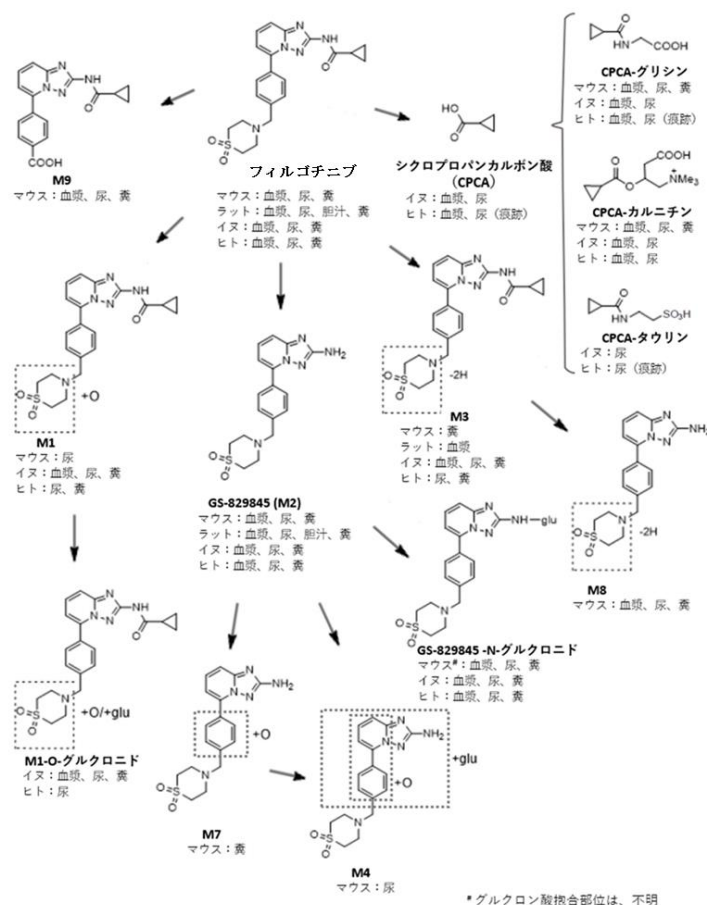
表 13 各種動物における代謝物プロファイル

動物種	用法・用量	例数	血漿中	胆汁中	糞中	尿中	添付資料 CTD
マウス	50 mg/kg 単回経口	雄 3/時点 又は 雄 4	投与 12 時間まで 未変化体、GS-829845、 GS-829845-N-グルクロニ ド、M8、M9、CPCA 関連 代謝物		投与 48 時間まで 未変化体、GS-829845、 M3、GS-829845-N-グル クロニド、M7、M8、 M9、CPCA 関連代謝物	投与 24 時間まで 未変化体、GS- 829845、M1、M4、 GS-829845-N-グルク ロニド、M8、M9、 CPCA 関連代謝物	4.2.2.4.1 4.2.2.5.1
ラット	45 mg/kg/日 反復経口	雄 3	投与 24 時間まで 未変化体、GS-829845、M3				4.2.2.4.4
	10 mg/kg 単回経口	雄 3 ^{a)}	投与 24 時間まで 未変化体、GS-829845	投与 24 時間まで 未変化体、 GS-829845	投与 24 時間まで 未変化体、GS-829845	投与 24 時間まで 未変化体、GS-829845	4.2.2.5.2
イス	15 mg/kg 単回経口	雄 3	投与 48 時間まで 未変化体、GS-829845、 GS-829845-N-グルクロ ニド、M1、M1-O-グルク ロニド、M3、CPCA 関連代 謝物及び構造未同定の代 謝物		投与 168 時間まで 未変化体、GS-829845、 GS-829845-N-グルクロ ニド、M1、M1-O-グル クロニド、M3 及び構造 未同定の代謝物	投与 168 時間まで 未変化体、GS-829845、 GS-829845-N-グルク ロニド、M1、M1-O-グル クロニド、M3、CPCA 関連 代謝物及び構造未同定 の代謝物	4.2.2.5.3
	5 mg/kg/日 反復経口	雄 3	投与 24 時間まで 未変化体、GS-829845、M3				4.2.2.4.4
サル	30 mg/kg 単回経口	雄 3	投与 24 時間まで 未変化体、GS-829845、M3				4.2.2.4.4

CPCA 関連代謝物：CPCA、CPCA-グリシン、CPCA-カルニチン、CPCA-タウリン

a) 胆管カニューレ挿入ラット

以上の代謝試験成績の検討から、フィルゴチニブの代謝経路は図 1 のとおり推定されている。



4.4 排泄

4.4.1 尿糞中排泄及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.4.1 及び 4.2.2.5.1～3)

rasH2 トランスジェニックマウス (雄 4 例) にフィルゴチニブ ^{14}C 標識体 50 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⁶⁾は 96.1%であり、尿中に 37.7%、糞中に 54.0%が排泄された。投与 24 時間後までに尿中に排泄された放射能 (37.4%) の多くは、GS-829845 (9.85%) 及び未変化体 (9.34%) であり、そのほかに M1、M4、GS-829845-N-グルクロニド、M8、M9 が認められた。投与 48 時間後までに糞中に排泄された放射能 (53.9%) の多くは、未変化体 (27.1%) 及び GS-829845 (13.8%) であり、そのほかに M3、GS-829845-N-グルクロニド、M7、M8、M9 が認められた。

胆管カニューレを挿入したラット (雄 3 例) にフィルゴチニブ ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの放射能の平均総回収率は 88.9%であり、胆汁中に 14.9%、尿中に 16.0%が排泄され、投与量の 46.9%は胆汁を介さず糞中に排泄された。投与 24 時間後までに胆汁中には、未変化体 (1.8%) 及び GS-829845 (0.41%)、投与 6 時間後から 24 時間後までに尿中には、未変化体 (7.7%) 及び GS-829845 (2.4%)、投与 6 時間後から 24 時間後までに糞中には、未変化体 (5.9%) 及び GS-829845 (0.24%) が認められた。

イヌ (雄 2 例) にフィルゴチニブ ^{14}C 標識体 15 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の平均総回収率は 90.1%であり、尿中に 25.2%、糞中に 58.6%が排泄された。尿中に排泄された放射能の多くは、未変化体 (16.6%) 及び GS-829845 (4.49%) であり、そのほかに GS-829845-N-グルクロニド、M1、M1-O-グルクロニド、M3 及び構造未同定の代謝物が認められた。糞中に排泄された放射能の多くは、未変化体 (32.2%) 及び GS-829845 (2.72%) であり、そのほかに GS-829845-N-グルクロニド、M1、M1-O-グルクロニド、M3 及び構造未同定の代謝物が認められた。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3.1)

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 (5.5 参照) において、母動物にフィルゴチニブ又は GS-829845 を 1 日 1 回経口投与したとき、母動物及び出生児における分娩/生後 10 日目のフィルゴチニブ及び GS-829845 の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は表 14 のとおりであり、フィルゴチニブ及び GS-829845 の乳汁中への移行が示唆された (注意喚起の要否については 5.R.3.2 参照)。

表 14 母動物にフィルゴチニブ又は GS-829845 を経口投与した時の分娩/生後 10 日目における $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ (ng・h/mL)

	フィルゴチニブ 15 mg/kg 群		GS-829845 30 mg/kg 群	
	母動物	出生児	母動物	出生児
フィルゴチニブ	8,320	469		
GS-829845	4,940	412		
			48,000	1,860

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 4.2.2.6.11～12、4.2.2.6.14 及び 4.2.2.6.17)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害作用が検討され⁷⁾、いずれの分子種に対しても、

⁶⁾ 平均総回収率には、尿中及び糞中から回収された放射能のほか、被検動物死骸中やケージ洗液等から回収された放射能も含む。

⁷⁾ 本検討では、基質を添加する前にフィルゴチニブ又は GS-829845 が試験系でプレインキュベーションされ、時間依存的阻害の有無についても評価された。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、CYP2A6：クマリン、CYP2B6：ブプロピオン、CYP2C8：パクリタキセル、CYP2C9：トルブタミド、CYP2C19：S-メフェニトイン、CYP2D6：デキストロメトルフアン、CYP2E1：クロルゾキサゾン、CYP3A4/5：ミダゾラム、テストステロン、ニフェジピン

フィルゴチニブ及び GS-829845 の IC₅₀ は 70.6 µmol/L 超及び 224 µmol/L 超であり、時間依存的阻害作用は認められなかった。

組換えヒト UGT (UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害作用が検討され⁸⁾、いずれの分子種に対しても、フィルゴチニブ及び GS-829845 の IC₅₀ はそれぞれ 60 µmol/L 超及び 80 µmol/L 超であった。

ヒト肝細胞を用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) の mRNA 発現量に対するフィルゴチニブ (3~60 µmol/L) 及び GS-829845 (10~350 µmol/L) の誘導作用が検討され、3 例中 1 例のドナー由来肝細胞で細胞ストレスによる GAPDH の抑制に起因する CYP2B6 の mRNA の異常変化が認められたものの、いずれの分子種についても mRNA 発現量の増加は認められなかった。

申請者は、以上の成績、RA 患者に本剤 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのフィルゴチニブ及び GS-829845 の C_{max} (フィルゴチニブ : 1.01 µg/mL [2.38 µmol/L]、GS-829845 : 3.49 µg/mL [9.76 µmol/L]、6.3 参照)、静的薬物速度論モデルによる検討等を踏まえると、臨床において、フィルゴチニブ及び GS-829845 によりこれらの分子種が阻害又は誘導される可能性は低いと考える旨、説明している。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.6.2 及び 4.2.2.6.3)

ヒト P-gp 若しくは BCRP を発現させた MDCKII 細胞、又は OATP1B1 若しくは OATP1B3 を発現させた CHO 細胞を用いた検討⁹⁾の結果、フィルゴチニブ及び GS-829845 は P-gp 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 4.2.2.6.5~6、4.2.2.6.8~10、4.2.2.6.12~13 及び 4.2.2.6.16)

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OCT1 又は OCT2 を発現させた CHO 細胞、ヒト P-gp、BCRP、MATE1、MATE2-K、OAT2、OCT2 又は OCT3 を発現させた MDCKII 細胞、ヒト BSEP を発現させた膜小胞及びヒト OAT3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いたフィルゴチニブ及び GS-829845 による薬物トランスポーターの阻害作用に対する検討¹⁰⁾の結果は表 15 のとおりであった。

申請者は、以上の成績、RA 患者に本剤 200 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときのフィルゴチニブ及び GS-829845 の C_{max} (フィルゴチニブ : 1.01 µg/mL [2.38 µmol/L]、GS-829845 : 3.49 µg/mL [9.76 µmol/L]、6.3 参照)、静的薬物速度論モデルによる検討等を踏まえると、臨床において、フィルゴチニブは OCT2、MATE1 及び MATE2-K を、GS-829845 は OCT2 及び MATE2-K を阻害する可能性があると考え、説明している。

⁸⁾ 各 UGT 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。UGT1A1 : β-エストラジオール、UGT1A4 : トリフルオペラジン、UGT1A6 : デフェリブロン、UGT1A9 : プロボフェール、UGT2B7 : ジドブジン

⁹⁾ 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。P-gp : シクロスポリン A、BCRP : Ko134、OATP1B1 及び OATP1B3 : リファンピシン

¹⁰⁾ 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。P-gp : Calcein AM、BCRP : Pheophorbide A、Prazosin、OATP1B1 : Fluo-3、OATP1B3 : Fluo-3、OAT1 : p-Aminohippuric acid、OAT2 : Creatinine、OAT3 : Estrone-3-sulfate、OCT1 : Tetraethylammonium、OCT2 : Metformin、Creatinine、Tetraethylammonium、OCT3 : Creatinine、MATE1 : Creatinine、MATE2-K : Metformin、BSEP : Taurocholate

表 15 フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物トランスポーター阻害作用

トランスポーター	検討対象	検討濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L) (最大阻害率)	トランスポーター	検討対象	検討濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L) (最大阻害率)
P-gp	フィルゴチニブ	0.82~200	>200 (3.0%)	OCT1	フィルゴチニブ	0.48~350	151.6 (72.9%)
	GS-829845	0.17~40	>40 (—)		GS-829845	0.69~500	140 (83.1%)
BCRP	フィルゴチニブ	0.17~200	>200 (20.9%)	OCT2	フィルゴチニブ	0.14~350	8.7 (98.8%)
	GS-829845	0.17~50	>50 (—)		GS-829845	0.14~500	14.9 (92.0%)
OATP1B1	フィルゴチニブ	0.48~350	110 (84.5%)	OCT3	フィルゴチニブ	0.95~300	188 (69.3%)
	GS-829845	0.69~500	90 (91.9%)		GS-829845	0.95~300	>300 (26.0%)
OATP1B3	フィルゴチニブ	0.48~350	168 (77.5%)	MATE1	フィルゴチニブ	0.95~300	8.63 (90.7%)
	GS-829845	0.69~500	158 (81.3%)		GS-829845	0.95~300	>300 (48.7%)
OAT1	フィルゴチニブ	0.13~100	>100 (—)	MATE2-K	フィルゴチニブ	0.95~300	5.21 (97.1%)
	GS-829845	0.41~300	>300 (—)		GS-829845	0.95~300	10.9 (85.0%)
OAT2	フィルゴチニブ	0.95~300	>300 (43.7%)	BSEP	フィルゴチニブ	0.23~170	>170 (—)
	GS-829845	0.95~300	>300 (11.4%)		GS-829845	0.69~500	>500 (—)
OAT3	フィルゴチニブ	0.13~100	>100 (—)	—：阻害なし			
	GS-829845	0.41~300	>300 (21.0%)				

4.R 機構における審査の概略

申請者は、フィルゴチニブがメラニン含有組織に対する親和性を示したことを踏まえ、メラニン含有組織に対するフィルゴチニブの影響について、以下のように説明している。

ラット及びイヌの反復投与毒性試験において顕著な眼科学的又は眼の病理組織学的所見は認められていないこと（5.2 参照）、有色ラットを用いた光毒性試験における眼科学的検査、局所皮膚反応、並びに眼及び眼瞼の病理組織学的検査からフィルゴチニブ及び GS-829845 の光毒性に対する懸念は示唆されていないこと（5.8.2 参照）から、メラニン含有組織へのフィルゴチニブ及び GS-829845 の蓄積による安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、以上の説明を了承した。また、提出された試験成績から、フィルゴチニブの生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。

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、単回投与毒性試験、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、幼若動物を用いた試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（皮膚感作性試験、光毒性試験、免疫毒性試験、毒性発現の機序に関する試験、代謝物の毒性試験、及び不純物に関する試験）の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

フィルゴチニブについて、経口経路におけるイヌを用いた単回投与毒性試験により急性毒性が評価され（表 16）、急性症状として嘔吐及び流涎が認められた。ラットを用いた 14 日間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1）では、180 mg/kg まで死亡例は認められず、概略の致死量は 180 mg/kg 超と判断され、急性症状は認められなかった。マウスを用いた 4 週間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.13）では、1,500 mg/kg で一般状態の悪化（円背位、立毛、活動性低下、よろめき歩行、把握反射低下、半眼、呼吸困難、腹式呼吸、冷感等）に伴う死亡例が認められ、概略の致死量は 1,500 mg/kg と判断されている。

表 16 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路 (投与物質)	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄イヌ (ビーグル)	経口 (フィルゴチニブ)	10、30、100	100 mg/kg (溶媒 1、3) : 嘔吐 100 mg/kg (溶媒 2) : 流涎	>100	4.2.3.1.1

溶媒 1 : 40% (w/v) 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (HPBCD) 水溶液、溶媒 2 : 2%クエン酸一水和物含有ポリエチレングリコール (PEG) 400、溶媒 3 : 20% (v/v) の PEG400 と 80% (v/v) の 30% (w/v) HPBCD 水溶液の混合液

5.2 反復投与毒性試験

フィルゴチニブ及びヒトの主要な代謝物である GS-829845 の経口経路におけるラットを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 17)。ラット 6 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は、雄 : 20 mg/kg/日、雌 : 45 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週時におけるフィルゴチニブの AUC_{0-24h} は 16.1 µg・h/mL (雄) 及び 43.6 µg・h/mL (雌) であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁾ (AUC_{tau} : 4.45 µg・h/mL) の約 3.6 倍 (雄) 及び約 9.8 倍 (雌) であった。

フィルゴチニブの主な全身毒性又は異常所見として、血中白血球・リンパ球系パラメータ低値、リンパ系組織の細胞密度低下・枯渇、精巣精子形成能低下 (生殖細胞の枯渇・変性・空胞化、精子数減少等)、切歯のエナメル形成不全及び赤血球パラメータの低値、肝臓・脾臓等における色素沈着、血中 LH 濃度の高値が認められた。血中及びリンパ系組織における免疫系細胞数低下は、フィルゴチニブの JAK 阻害に関連し、回復性を有することから毒性と判断されなかった。ラット 6 カ月間反復投与毒性試験において、切歯エナメル質に線条が認められたが、エナメル基質に異常が認められていないことから毒性と判断されなかった。また、GS-829845 について、フィルゴチニブ投与時に認められない新たな毒性所見は認められなかった。

表 17 ラット反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路 (投与物質)	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	強制経口 (フィルゴチニブ)	4 週間 (1 回/日) + 回復 2 週間	0、5、15、45	≥5 : 骨髓細胞密度低下、脾臓リンパ組織リンパ球集簇減少 (雌雄)、 血中白血球・リンパ球・好中球・単球・好塩基球数低値、血中大型 非染色細胞数低値 (雌) ≥15 : 流涎 ¹⁾ (雌雄)、脾臓重量低値 (雌) 45 : 血中好中球・好塩基球数低値、脾臓重量低値 (雄) 回復性あり	フィルゴチニブ 45	4.2.3.2.3
雌雄 ラット (SD)	強制経口 (フィルゴチニブ、 GS-829845)	3 カ月 (1 回/日) + 回復 8 週間	フィルゴチニブ 0、20、60、180 GS-829845 60、180	【フィルゴチニブ】 ≥20 : 血中白血球低値、血中細胞傷害性 T 細胞比率低値、脾臓重量 低値 (雌雄)、流涎 ¹⁾ 、血中リンパ球・好酸球数低値、副腎束状帯 空胞化 ²⁾ 、肝臓小葉中心性肝細胞肥大 ²⁾ (雄)、脾臓・腸間膜リン パ組織萎縮 (雌) ≥60 : 血中リンパ球数・ヘルパー T 細胞比率低値、MCV 高値、胸 腺小型化、脾臓ヘモジデリン沈着増加 ²⁾ 、肝臓炎症性細胞巣減少 (雌 雄)、精巣・精巣上体・肝臓重量低値、精巣・精巣上体柔化・小型 化、脾臓小型化、精輸管精子数・運動・良好精子数減少、精巣・精 巣上体精子量低値、精巣精細管萎縮/生殖細胞消失・精子巨細胞・ ライディッヒ細胞過形成・生殖細胞変性、精巣上体精子数減少、精 巣上体細胞屑、脾臓リンパ組織萎縮、顎下リンパ節リンパ組織萎縮、 骨髓脂肪細胞数増加、下垂体前葉細胞肥大 ²⁾ 、肝臓クッパー細胞色 素沈着 (雄)、流涎 ¹⁾ 、血中リンパ球数低値、赤血球数低値 ²⁾ 、血 中尿素・クレアチニン低値 ²⁾ 、脾臓外分泌腺アポトーシス ²⁾ 、胸腺 リンパ組織萎縮 (雌) 180 : 血中 T 細胞・NK 細胞比率低値、赤血球容積分布幅高値、ヘモ グロビン・ヘマトクリット低値、血中 AST・ALP・A/G 比・無機リン 高値 ²⁾ 、血中総タンパク・グロブリン・カルシウム低値 ²⁾ 、尿量 高値 ²⁾ 、尿比重低値 ²⁾ 、胸腺・腎臓重量低値、脾臓赤脾髄小型化、 パイエル板リンパ組織萎縮、肺泡沫マクロファージ、腎臓尿管色	フィルゴチニブ 雄 : 20 雌 : 60 GS-829845 180	4.2.3.2.7

¹⁾ 本剤を日本人 RA 患者に臨床推奨用量 (200 mg/日) で反復経口投与したときのフィルゴチニブの曝露量 (6.3 参照)

試験系	投与経路 (投与物質)	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				素沈着²⁾ (雌雄)、体重低値、赤血球数低値、血中 ALT 高値²⁾、前立腺・精囊重量低値、頭部分離精子数増加²⁾、胸腺・腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮、骨髓細胞数減少、脾臓外分泌腺アポトーシス・チモーゲン顆粒減少²⁾、腎臓慢性腎症、血中 LH・FSH 高値、血中インヒビン B 低値 (雄)、血中好酸球数低値、網状赤血球高値、肝臓重量低値、脾臓小型化、下顎リンパ節リンパ組織萎縮、下垂体前葉細胞肥大²⁾、副腎束状帯空胞化²⁾、肝臓クッパー細胞色素沈着 (雌) 60：精細管精子停滞・空胞化／限局性生殖細胞消失 (雄)、骨髓脂肪細胞数増加 (雌) 【GS-829845】 ≥60：血中白血球・リンパ球数低値、血中細胞傷害性 T 細胞・ヘルパー T 細胞比率低値、脾臓重量低値、肝臓炎症性細胞巣減少 (雌雄)、血中好酸球低値、血中細胞傷害性 T 細胞比率低値、脾臓・胸腺小型化、脾臓ヘモジデリン沈着増加²⁾、腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮、骨髓脂肪細胞数増加 (雄)、脾臓リンパ組織萎縮、血中 AST 高値²⁾ (雌) 180：胸腺・顎下リンパ節リンパ組織萎縮 (雌雄)、流涎¹⁾、体重低値²⁾、血中 AST・ALP・A/G 比高値²⁾、胸腺重量低値、脾臓赤脾髄小型化、脾臓・パイエル板リンパ組織萎縮、副腎束状帯空胞化²⁾、脾臓外分泌腺アポトーシス²⁾、肺泡沫マクロファージ、腎臓尿細管色素沈着²⁾ (雄)、血中好酸球数低値、血中尿素・クレアチニン低値²⁾、脾臓・胸腺小型化、腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮、骨髓脂肪細胞数増加 (雌) 60：脾臓白・赤脾髄小型化 (雄) 180：脾臓白・赤脾髄小型化 (雌) 回復性あり		
雌雄 ラット (SD)	強制経口 (フィルゴ チニブ、 GS- 829845)	6 カ月 (1 回/日)	フィルゴ チニブ 0、20、45、100 GS-829845 75、150	【フィルゴチニブ】 ≥20：血中白血球・リンパ球・血中好酸球・塩基球・T 細胞・ヘルパー T 細胞・細胞傷害性 T 細胞・B 細胞・NK 細胞数低値、脾臓重量低値 (雌雄)、流涎¹⁾、肝臓炎症性細胞浸潤減少 (雌) ≥45：切歯エナメル質線条 (雌雄)、流涎¹⁾、血中 LH 高値、運動精子・正常形態精子比率低値、精巣上体平均精子数／重量低値、精巣上体・精囊・下垂体重量低値、精巣萎縮／変性・間質浮腫、精巣上体精子数減少・脱落生殖細胞増加、下顎リンパ節胚中心消失、骨髓脂肪細胞増加 (雄)、MCH 低値、血中グルコース低値²⁾、無機リン高値²⁾、尿中シュウ酸カルシウム高値、胸腺リンパ組織萎縮、腎臓尿細管空胞化増加 (雌) 100：切歯白色化、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・MCV 低値、血小板数高値、血中 ALP 高値²⁾、胸腺重量低値・小型化、切歯退白色、腸間膜リンパ節胚中心消失・リンパ組織萎縮、脾臓動脈周囲リンパ鞘減少、肺小葉泡沫マクロファージ、肝臓色素沈着、GALT 胚中心消失、切歯エナメル細胞変性消失／崩壊・エナメル質形成不全 (雌雄)、体重・摂餌量低値、MCH 低値、血中テストステロン・インヒビン B 低値、血中 FSH 高値、血中無機リン高値²⁾、尿中シュウ酸カルシウム高値、精巣精子頭数・1 日当たり精子産生量低値、前立腺重量低値、精巣重量低値・小型化、精巣上体・脾臓小型化、下垂体肥大／空胞化細胞増加、胸腺リンパ組織萎縮、脾臓色素沈着増加、副腎皮質空胞化増加、前立腺・肝臓炎症性細胞浸潤減少、GALT リンパ組織萎縮、下垂体 LH・FSH 陽性細胞増加 (雄)、腎臓尿細管色素沈着、骨髓脂肪細胞増加 (雌) 【GS-829845】 ≥75：流涎¹⁾、立毛²⁾、血中白血球・リンパ球・T 細胞・ヘルパー T 細胞・細胞傷害性 T 細胞・B 細胞・NK 細胞数低値、脾臓重量低値、肝臓炎症性細胞浸潤減少 (雌雄)、円背位²⁾、下垂体重量低値、下顎リンパ節胚中心消失、骨髓脂肪細胞増加、前立腺炎症性細胞浸潤減少 (雄)、血中好酸球数低値 (雌) 150：脾臓動脈周囲リンパ鞘減少 (雌雄)、体重・摂餌量低値²⁾、血中好塩基球数低値 (雄)、円背位²⁾、血中 ALP 高値²⁾、尿中シュウ酸カルシウム高値、腸間膜リンパ節胚中心消失、GALT 胚中心消失、骨髓脂肪細胞増加 (雌)	フィルゴ チニブ 雄：20 雌：45 GS-829845 150	4.2.3.2.9

溶媒：0.5% MC 水溶液

1) 強制経口投与による手技及び投与液の不味／性状に起因し、毒性学的意義は低いと判断されている。

2) 試験実施施設の背景値内、一過性的変化、関連する異常又は毒性所見が認められていないこと、所見の重篤度等から毒性学的意義は低いと判断されている。

3) 180 mg/kg 雄のみ実施された。

フィルゴチニブ及びGS-829485の経口経路におけるイヌを用いた反復投与毒性試験が実施された（表18）。イヌ9カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は、雄：5 mg/kg/日、雌：10/7.5/10 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与39週時におけるフィルゴチニブのAUC_{0-24h}は12.1 µg・h/mL（雄）及び24.0 µg・h/mL（雌）であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁾（AUC_{tau}：4.45 µg・h/mL）の約2.7倍（雄）及び約5.4倍（雌）であった。

フィルゴチニブの主な全身毒性又は異常所見として、血中白血球・リンパ球系パラメータ低値、リンパ系組織の細胞密度低下・枯渇、免疫抑制作用に伴うイヌパピローマウイルス活性化による皮膚結節（疣）形成／毛包虫感染関連病変、精巣精子形成異常（生殖細胞枯渇・変性・空胞化、精子数減少等）、赤血球パラメータ低値、脾臓・肝臓褐色色素沈着、脾臓髄外造血亢進、口腔粘膜潰瘍、胃・小腸粘膜傷害が認められた。血中及びリンパ系組織における免疫系細胞数低下並びに免疫抑制に関連する異常所見は、フィルゴチニブのJAK阻害に関連し、回復性を有することから毒性と判断されなかった。精巣の異常所見について、8週間の休薬後でも十分な回復性が認められなかった。なお、精巣上体内の精子数及び精子形成に異常が認められない場合、毒性と判断されなかった。GS-829485について、フィルゴチニブ投与時に認められない新たな毒性所見は認められなかった。

表 18 イヌ反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路 (投与物質)	投与 期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 イヌ (ビーグル)	強制経口 (フィルゴ チニブ)	4週間 (1回/日) ＋ 回復 2週間	0、5、15、 30	<u>死亡例</u>²⁾ (雄1、雌1例) 30：流涎²⁾、自発運動低下、嘔吐、摂餌量減少、体重低値、網状赤血球・白血球・リンパ球・血小板数低値、好中球数高値、血中フィブリノーゲン増加、無機リン低値、血中AST・グロブリン・コレステロール高値、顎下リンパ節・歯肉・大腸出血・炎症、骨髄赤芽球系細胞密度・顆粒球系細胞数・リンパ組織減少、骨芽細胞萎縮、直腸腺・空腸・回腸陰窩変性／細胞層、唾液腺急性炎症・腺細胞単細胞壊死・管腔拡張、精巣精上皮変性、精巣上体多核精子細胞、精子細胞密度低下、胃単細胞壊死 <u>生存例</u> ≥5：骨髄脂肪細胞増加、肝臓グリコーゲン顆粒消失（雌雄）、骨髄顆粒球系骨髄細胞数減少（雄） ≥15：ヘマトクリット低値、好酸球・好塩基球数低値、血中APTT高値、脾臓リンパ濾胞・動脈周囲リンパ鞘小型化・リンパ球密度減少、胸腺皮質小型化・リンパ球密度減少・リンパ球壊死／食食マクロファージ・皮髄境界部消失、顎下・腸間膜リンパ節リンパ濾胞小型化・リンパ球密度減少、パイエル板リンパ濾胞小型化・リンパ球密度減少、十二指腸・小腸・大腸GALT小型化・リンパ球密度減少、（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン・網状赤血球数低値、血中白血球・リンパ球・好中球数低値、血中無機リン低値、胸腺重量低値、精巣重量低値胃GALT小型化・リンパ球密度減少、精巣精細管上皮変性・多核精子細胞、精巣上体精子細胞密度低下・生殖細胞変性（雄） 30：流涎²⁾、脾臓重量低値、（雌雄）、赤血球数・ヘモグロビン・網状赤血球数低値、血中白血球・リンパ球・好中球数高値、胸腺重量低値、胃GALT小型化・リンパ球密度減少（雌） 15：骨髄顆粒球系骨髄細胞数減少（雌） 回復性 精巣毒性関連以外の毒性所見について回復性あり	5	4.2.3.2.5
雌雄 イヌ (ビーグル)	強制経口 (フィルゴ チニブ、 GS- 829485)	3カ月 (1回/日) ＋ 回復 8週間	フィルゴ チニブ 0、2.5、6、 15 GS-829485 20、50	【フィルゴチニブ】 ≥2.5：脾臓髄外造血亢進（雌雄）肝臓クッパー細胞褐色色素沈着（雄） ≥6：血中無機リン低値、精巣生殖細胞変性³⁾、正常運動能精子数低値、精巣多核巨精細胞数増加、精巣上体細胞層増加、前立腺リンパ球浸潤、腸間膜リンパ節洞リンパ球減少（雄）、血中好酸球数低値、血中APTT・AST高値⁴⁾（雌） 15：赤血球数・赤血球容積分布幅・ヘモグロビン・ヘマトクリ	フィルゴ チニブ 雄：6 雌：15 GS-829485 50	4.2.3.2.8

試験系	投与経路 (投与物質)	投与 期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				ット低値、血中 T 細胞・ヘルパーT 細胞・細胞傷害性 T 細胞比率低値 (雌雄)、流涎²⁾、嘔吐、血中白血球・リンパ球・好酸球数低値、血中 APTT・AST 高値⁴⁾、精液中総精子数低値、精巣・精巣上体重量低値・小型化、精巣生殖細胞枯渇、精巣上体精子数減少、脾臓うっ血、腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮 (雄)、血中総ビリルビン高値⁴⁾、血中無機リン低値⁴⁾、脾臓チモゲン顆粒減少 (雌) 【GS-829845】 ≥20：血中好酸球数低値 (雌雄)、流涎²⁾、心拍数高値⁴⁾、前立腺リンパ球浸潤 (雄)、脾臓髓外造血亢進、胸腺リンパ組織萎縮 (雌) 50：皮膚結節形成 (疣)、血中フィブリノーゲン⁴⁾高値、血中 T 細胞・ヘルパーT 細胞・細胞傷害性 T 細胞比率低値、脾臓うっ血、皮下乳頭腫 (雌雄)、活動低下⁴⁾、側臥位⁴⁾、円背位⁴⁾、体温上昇⁴⁾、粘液便⁴⁾、下痢⁴⁾、脱水⁴⁾、血中白血球・リンパ球数低値、赤血球数・ヘモグロビン・赤血球容積分布幅・ヘマトクリット低値、血中無機リン低値⁴⁾、精巣生殖細胞変性・多核巨精細胞数増加、精巣上体細胞層増加、肝臓クッパー細胞褐色色素沈着、胸腺リンパ組織萎縮、腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮・洞リンパ球減少、脾臓髓外造血亢進 (雄) 20：精巣小型化⁴⁾ (雄)、血中総ビリルビン高値⁴⁾ (雌) フィルゴチニブ・GS-829845 とも精巣毒性関連以外の毒性所見について回復性あり		
雌雄 イヌ (ビーグル)	強制経口 (フィルゴ チニブ、 GS- 829845)	6 カ月 (1 回/日)	フィルゴ チニブ 0、2.5、 6/5^{a)}、 15/7.5/10^{b)} GS-829845 20/15^{c)}、 40/20/30^{d)}	【フィルゴチニブ】 死亡例¹⁾ (雌 1 例) 15/7.5/10：流涎²⁾、消瘦、口腔粘膜・歯肉赤色化、歯黒色化、円背位、体温上昇、活動性低下、血中白血球・好中球・好酸球・リンパ球数低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血中 ALP 低値、血中フィブリノーゲン高値、歯肉・歯茎・舌部褐色領域・潰瘍形成、胸腺・脾臓・GALT・腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮、胃幽門胃小窩／胃腺空胞化細胞、十二指腸陰窩内壊死性細胞層・拡張 <u>生存例</u> ≥2.5：腸間膜リンパ節・GALT 胚中心細胞数減少 (雄) 好酸球数低値 (雌) ≥6/5：口唇・耳・首部結節、嘔吐、血中好塩基球数低値、血中 APTT 高値⁴⁾、精巣生殖細胞枯渇・変性増加、精巣上体精子数減少・細胞層増加、腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮 (雄)、流涎発生頻度上昇²⁾、血中リンパ球・好酸球・細胞傷害性 T 細胞数低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、腸間膜リンパ節・GALT 胚中心細胞数減少、脾臓髓外造血亢進 (雌) 15/7.5/10：血中白血球・T 細胞・ヘルパーT 細胞・活性化 T 細胞数低値 (雌雄)、流涎発生頻度上昇²⁾、血中リンパ球・好酸球数低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、血中細胞傷害性 T 細胞・B 細胞数低値、精巣重量低値、腸間膜リンパ節胚中心消失、脾臓髓外造血亢進 (雄)、歯肉／口唇出血・潰瘍形成、血中好塩基球数低値、血中 APTT 高値⁴⁾、腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮 (雌) 6/5：足部潰瘍形成、消瘦 (雌) 2.5：足部潰瘍形成 (雄) 【GS-829845】 死亡例¹⁾ (雄 2 例、40 mg/kg 投与) 40：軟液状赤色便、消瘦、活動性低下、歯黒色化、歯肉／歯茎潰瘍形成、体温高値、脱水、蒼白、悪臭、ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、血中リンパ球数低値、血中電解質異常、血中タンパク低値、血中フィブリノーゲン・ALP 高値、回腸・結腸潰瘍形成、小腸・大腸陰窩壊死性細胞層・陰窩過形成・混合性炎症細胞浸潤、胃底腺萎縮、胃幽門陰窩拡張・変性／壊死、胆嚢粘膜混合性炎症細胞浸潤、胸腺・脾臓・リンパ節リンパ組織萎縮、GALT 萎縮、腸間膜リンパ節洞拡張・洞赤血球・炎症性細胞浸潤	フィルゴ チニブ 雄：2.5 雌：10 GS-829845 30	4.2.3.2.10

試験系	投与経路 (投与物質)	投与 期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				<u>生存例</u> ≥20/15：流涎²⁾、血中リンパ球数低値、GALT 胚中心細胞数減少、脾臓髄外造血亢進（雌雄）、歯肉／口唇出血、血中好塩基球・T細胞・ヘルパーT細胞・細胞傷害性T細胞・活性化T細胞数低値、腸間膜リンパ節胚中心細胞数減少（雄）、足部潰瘍形成、血中好酸球数低値（雌） 40/20/30：腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮（雌雄）、歯黒色化、血中好酸球数低値、赤血球・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、腸間膜リンパ節胚中心消失（雄）、口唇／歯肉潰瘍、削瘦、血中T細胞・ヘルパーT細胞・活性化T細胞数低値、腸間膜リンパ節胚中心細胞数減少（雌） 20/15：唇・耳・首部結節、足部潰瘍形成、削瘦（雄）、歯黒色化（雌）		
雌雄 イヌ (ビーグル)	強制経口 (フィルゴ チニブ、 GS- 829845)	9 カ月 (1 回/日)	フィルゴ チニブ 0、2.5、5、 10/7.5/10^{e)} GS-829845 20/15^{f)}、 40/20/30^{g)}	【フィルゴチニブ】 ≥2.5：脾臓髄外造血・褐色色素沈着（雌雄）、血中リンパ球数低値、脾臓胚中心消失（雌） ≥5：腸間膜リンパ節・GALT 杯中心細胞数減少（雌雄）、血中好酸球数低値、精巣生殖細胞枯渇・変性、腸間膜リンパ節・脾臓胚中心消失（雄）、流涎²⁾（雌） 10/7.5/10：血中白血球・好塩基球数低値、APTT 高値⁴⁾、血中T細胞・ヘルパーT細胞・細胞傷害性T細胞・B細胞数低値、GALT リンパ組織萎縮、皮膚炎症・潰瘍形成、肝臓クッパー細胞褐色色素沈着（雌雄）、流涎²⁾、血中リンパ球数低値、運動精子比率・精液中平均精子数低値、精巣重量低値、精巣上体精子数減少・細胞屑増加、腸間膜リンパ節・胸腺リンパ組織萎縮、皮膚毛包虫感染性病変・潰瘍形成・肉芽腫・過角化・表皮肥厚（雄）、血中好酸球・活性化T細胞数低値（雌） 5：腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮（雌） 2.5：皮膚毛包虫感染性病変・炎症・肉芽腫（雄） 【GS-829845】 <u>死亡例¹⁾（雄 2 例、40 mg/kg 投与時）</u> 40：重篤な毛包虫寄生皮膚病変により安楽殺 <u>生存例</u> ≥20/15：血中リンパ球低値、脾臓胚中心消失、脾臓褐色色素沈着（雌雄）、血中好酸球・ヘルパーT細胞数低値、肝臓クッパー細胞褐色色素沈着、皮膚肉芽腫（雄）、流涎²⁾、血中活性化T細胞数低値、腸間膜リンパ節・GALT 胚中心細胞数減少、脾臓髄外造血亢進（雌） 40/20/30：血中好塩基球数低値、腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮、皮膚毛包虫感染・炎症・潰瘍形成（雌雄）、腸間膜リンパ節・GALT 胚中心細胞数減少、皮膚過角化・表皮肥厚、脾臓髄外造血亢進（雄）、血中T細胞・ヘルパーT細胞・細胞傷害性T細胞数低値、GALT リンパ組織萎縮（雌）	フィルゴ チニブ 雄：5 雌：10 GS-829845 雄：15 雌：30	4.2.3.2.11
雄 イヌ (ビーグル)	強制経口 (フィルゴ チニブ)	39 週間 (1 回/日)	0、3.7 ^{h)}	なし	—	4.2.3.2.14

溶媒：20% (v/v) の PEG 400 と 80% (v/v) の 30% (w/v) HPBCD 水溶液の混合液

- a) 投与 1 週～：6 mg/kg、投与 12 週～：5 mg/kg、b) 投与 1 週～：15 mg/kg、投与 6/7（雄/雌）週～：7.5 mg/kg、投与 12 週～：10 mg/kg
c) 投与 1 週～：20 mg/kg、投与 12 週～：15 mg/kg、d) 投与 1 週～：40 mg/kg、投与 6/7（雄/雌）週～：20 mg/kg、投与 12 週～：30 mg/kg
e) 投与 1 週～：10 mg/kg、投与 5/6（雄/雌）週～：7.5 mg/kg、投与 12 週～：10 mg/kg、f) 投与 1 週～：20 mg/kg、投与 12 週～：15 mg/kg
g) 投与 1 週～：40 mg/kg、投与 5/6（雄/雌）週～：20 mg/kg、投与 12 週～：30 mg/kg

h) 投与開始用量、フィルゴチニブの AUC_{0-24h} を 9～11 µg・h/mL に維持する目的で投与 3、9 及び 14 週に投与量が調節された。

- 1) 死亡例については、被験物質の影響と判断されている所見を記載した。
2) 強制経口投与による手技及び投与液の不味／性状に起因し、毒性学的意義は低いと判断されている。
3) 2.5 mg/kg 群の精巣の異常所見は、自然発生病変と考えられたことから毒性と判断されなかった。
4) 試験実施施設の背景値内、一過性的変化、関連する異常又は毒性所見が認められていないこと等から毒性学的意義は低いと判断されている。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験（Ames 試験）、マウスリンフォーマ細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験が実施され（表 19）、フィルゴチニブの遺伝毒性は陰性と判断されている。なお、ラットを用いた小核試験（CTD 4.2.3.3.2.1）の 2,000 mg/kg 群で認められた小核を有する多染性赤血球数の有意増加は、死亡例が認められた過剰用量における変化であり、毒性学的意義は低いと判断されている。

表 19 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	フィルゴチニブの濃度又は用量	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、TA102	S9-/+	0、52、164、512、1,600、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.1
				0、110、197、351、627、1,120、2,000 µg/plate		
	マウス リンフォーマ 細胞染色体 異常試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	S9- (24 時間)	0、0.16、0.51、1.6、5.1、16、51、160、500 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.2
			S9- (4 時間)	0、4.4、7.8、14、25、44、78、140、250 µg/mL		
			S9+ (4 時間)	0、49、88、157、280、500 µg/mL		
				0、1.7、3、5.3、9.5、17、31、56、100 µg/mL		
<i>in vivo</i>	ラット 小核試験	雌雄ラット (SD) 骨髓		0、5、15、45 mg/kg/日（経口、4 週間反復）	陰性	4.2.3.2.3
		雄ラット (Wister) 骨髓		0、500、1,000、2,000 mg/kg（経口、単回）		4.2.3.3.2.1

in vitro 試験では DMSO、*in vivo* 試験では 0.5% MC 水溶液が溶媒として用いられた。

5.4 がん原性試験

フィルゴチニブ及び GS-829845 について、CByB6F1/Tg rasH2（Tg rasH2）トランスジェニックマウスを用いた経口経路における 26 週間がん原性試験が実施された（表 20）。フィルゴチニブ投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった（がん原性の評価については 5.R.2 参照）。溶媒群に認められないハーダー氏腺の腺腫及び前胃の扁平上皮がん、溶媒群と比較して発生頻度の上昇が認められた血管肉腫について、使用動物の背景値情報の範囲内であることから、フィルゴチニブ投与との関連性は低いと判断されている。その他、主な非増殖性病変として、精巣精細管の萎縮／変性等が認められた。GS-829845 の発がん性及び全身毒性について、フィルゴチニブ投与時に認められない新たな毒性所見は認められなかった。

以上より、フィルゴチニブの非発がん量は 150 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週時におけるフィルゴチニブの AUC_{0-24h} は 55.3 µg・h/mL（雄）及び 61.9 µg・h/mL（雌）であり、ヒトにおける臨床曝露量¹¹⁾（AUC_{tau}：4.45 µg・h/mL）の約 12.4 倍（雄）及び約 13.9 倍（雌）であった。

表 20 Tg rasH2 トランスジェニック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 (投与物質)	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	
					溶媒	フィルゴチニブ				GS-829845			
					0	15	50	150	150	500			
				雌雄 各 25	雄 25 雌 26	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25	雌雄 各 25				
雌雄 マウス (Tg rasH2)	強制 経口 (フィルゴ チニブ、 GS-829845)	26 週間	腫瘍性病変									フィルゴチニブ 150 GS-829845 500	4.2.3.4.1.2
			悪性リンパ腫	雄	1	0	1	0	0	0			
				雌	0	1	0	0	0	0			
			精巣／ ライディッヒ細胞腫	雄	0	0	0	0	0	0			
				雌	—	—	—	—	—	—			
			肺／ 細気管支肺胞腺腫	雄	1	0	0	0	0	0			
				雌	1	1	0	0	1	0			
			全身性／血管肉腫	雄	2	0	1	2	5	0			
				雌	1	1	1	2	3	0			
			ハーダー氏腺／ 腺腫・腺がん	雄	0	0	1	1	0	0			
				雌	0	1	0	0	0	1			
			増殖性病変										
			子宮／血管増生	雄	—	—	—	—	—	—			
				雌	0	0	0	1	0	0			
			肺／ 細気管支肺胞過形成	雄	1	0	0	0	2	0			
				雌	0	0	1	1	0	0			
			その他所見										
			生存率 (%)	雄	96	96	96	100	96	96			
				雌	100	96	100	100	96	100			
			【フィルゴチニブ】 150：精巣重量低値、精巣変性／萎縮、精巣上体細胞残屑（雄） 【GS-829845】 なし										
			溶媒：0.5% MC 水溶液										

フィルゴチニブ及び GS-829845 について、ラットを用いた経口経路における 2 年間がん原性試験が実施された（表 21）。フィルゴチニブ投与に関連する主な腫瘍性病変として、ライディッヒ細胞腫（腺腫）の発生頻度上昇及び発生時期の早期化が 45 mg/kg 群で認められた。その他、溶媒群に認められない腫瘍性病変として、フィルゴチニブ及び GS-829845 群の腎臓に両染色空胞化尿細管がん、フィルゴチニブの 45 mg/kg 群の卵巣に線維肉腫、舌に扁平上皮乳頭腫、GS-829845 群の陰核腺に腺腫が認められたが、いずれも使用動物の背景値、投与量と死亡日を考慮した統計学的な評価等から被験物質投与との関連性は低いと判断されている。

主な非増殖性病変として、精巣精細管の萎縮/変性、精巣上体の精子数減少及び脱落細胞等、肝臓のクッパー細胞、脾臓、下顎リンパ節及び腎臓尿細管への褐色素沈着、胸腺及びリンパ節におけるリンパ組織萎縮が認められた。褐色色素沈着については、細胞の変性・壊死・炎症等の所見が関連して認められないことから、毒性学的意義は低いと判断されている。GS-829845 について、発がん性及びフィルゴチニブ投与時に認められない新たな毒性所見は認められなかった。

以上より、フィルゴチニブの非発がん量は雄：15 mg/kg/日、雌：45 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週時におけるフィルゴチニブの AUC_{0-24h} は 7.22 µg・h/mL（雄）及び 34.9 µg・h/mL（雌）であり、ヒトにおける臨床曝露量¹¹⁾（AUC_{tau}：4.45 µg・h/mL）の約 1.6 倍（雄）及び約 7.8 倍（雌）であった。

表 21 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 (投与物質)	投与 期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg)								非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD	
					溶媒		フィルゴチニブ			GS-829845					
					0 雌雄 各 45	0 雌雄 各 45	5 雌雄 各 60	15 雌雄 各 60	45 雌雄 各 70	25 雌雄 各 60	75 雌雄 各 70				
雌雄 ラット (SD)	強制 経口 (フィルゴチ ニブ、GS- 829845)	2 年 間	腫瘍性病変											フィルゴチ ニブ 雄：15 雌：45 GS-829845 75	4.2.3.4.1.1
			精巣／ライディッヒ細胞腫	雄	3	0	2	1	9*	4	3				
				雌	-	-	-	-	-	-	-				
			副腎髄質／悪性褐色細胞腫	雄	0	0	2	1	4	1	3				
				雌	0	1	1	0	0	1	1				
			腎臓／両染色空胞化尿管がん	雄	0	0	0	0	1	1	1				
				雌	0	1	0	0	0	0	0				
			脾臓／脾島腺腫	雄	0	2	4	5	4	1	2				
				雌	0	0	1	2	1	0	2				
			脾臓／脾島腺がん	雄	1	0	1	0	0	4	0				
				雌	0	1	0	0	1	1	0				
			全身器官・組織 ¹⁾ ／血管肉腫	雄	0	1	1	0	0	0	4				
				雌	0	0	2	1	0	0	1				
			悪性リンパ腫	雄	2	0	1	0	0	0	1				
				雌	0	1	1	1	0	0	0				
			乳腺／腺がん	雄	0	0	1	1	0	1	0				
				雌	24	12	22	27	27	14	20				
			乳腺／線維腺腫	雄	0	0	0	0	0	0	0				
				雌	22	18	29	27	28	32	18				
			陰核腺／腺腫・腺がん	雄	—	—	—	—	—	—	—				
				雌	0	0	0	0	0	2	2				
			その他所見												
			生存率 (%)	雄	40	36	48	45	40	38	50				
				雌	29	38	35	30	43	33	40				
			【フィルゴチニブ】 ≥5：流涎 ²⁾ 、血中リンパ球・白血球数低値（雌） ≥15：流涎 ²⁾ （雄）、胸腺リンパ組織萎縮（雌） 45：投与時投与液逆流、肝臓クッパー細胞褐色色素沈着（雌雄）、体重低値、血中リンパ球数低値、精巣・精巣上体小型化、精巣精細管変性・萎縮、精巣上体精子数減少・脱落細胞、脾臓褐色色素沈着、腸間膜リンパ節洞赤血球数増加（雄）、色素涙／色素鼻漏、活動性低下、泌尿生殖器汚れ、下顎リンパ節褐色色素沈着、腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮（雌） 【GS-829845】 ≥25：投与時投与液逆流（雌雄）、流涎 ²⁾ （雄）、血中リンパ球・白血球数低値（雌） 75：腸間膜リンパ節洞赤血球数増加（雌雄）、血中リンパ球・白血球数低値、腎臓尿管褐色色素沈着（雄）、流涎 ²⁾ 、色素涙、体重低値、腸間膜リンパ節リンパ組織萎縮（雌）												

溶媒：0.5%MC 水溶液、*：フィルゴチニブ投与による影響と判断されている。

1) 脂肪組織・腸間膜リンパ節・皮膚・脾臓

2) 強制経口投与による手技及び投与液の不味／性状に起因し、毒性学的意義は低いと判断されている。

5.5 生殖発生毒性試験

フィルゴチニブ及びGS-829845の雌雄ラットを用いた経口経路における受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された（表 22）。フィルゴチニブの授受胎能への影響として、雌へ投与した場合に初期胚発生への影響が認められた。また、雄への 60 mg/kg 投与では、受胎能低下、精巣毒性及びそれに関連する異常所見が認められた。なお、フィルゴチニブ 30 mg/kg 群で認められた精巣上体の異常所見は、回復性を有し受胎能へ影響しないことから毒性と判断されなかった。GS-829845 について、フィルゴチニブに認められない新たな毒性所見は認められなかった。

以上より、雄の生殖能に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断され、反復投与毒性試験¹²⁾において当該用量を反復投与した際の投与 13 週時におけるフィルゴチニブの AUC_{0-24h} は、ヒトにおける臨床曝露量

11) (AUC_{tau}：4.45 µg・h/mL) の約 3.6 倍であった。雌の生殖能に対する無毒性量は 60 mg/kg/日と判断さ

¹²⁾ ラット 3 カ月間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.7、5.2 参照）

れ、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験¹³⁾において妊娠動物に 15 mg/kg/日を投与した際の分娩後 10 日時におけるフィルゴチニブの AUC_{0-24h} は、ヒトにおける臨床曝露量¹¹⁾ (AUC_{tau}: 4.45 µg・h/mL) の約 1.9 倍であった。精巣毒性に対する無毒性量は、フィルゴチニブの精巣毒性に対して最も感受性の高いと考えられるイヌを用いた 39 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.14、5.2 参照) 成績に基づき 3.7 mg/kg/日と判断され、このときのフィルゴチニブの AUC_{0-24h} (12.1 µg・h/mL) は、ヒトにおける臨床曝露量¹¹⁾ (AUC_{tau}: 4.45 µg・h/mL) の約 2.7 倍であった。

表 22 授受胎能・初期胚発生試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路 (投与物質)	投与期間	用量 (mg/kg)	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 ラット (SD)	強制 経口 (フィルゴ チニブ、 GS-829845)	交配 14 日前 ～ 妊娠 7 日 (1 回/日)	フィル ゴチニ ブ 0、15、 30、60 GS- 829845 60、180	【フィルゴチニブ】 親動物 なし 初期胚発生 60：平均早期・後期胚吸収率・着床後胚死亡率高値、 平均生存胎児数低値 【GS-829845】 親動物 なし 初期胚発生 180：平均早期・後期胚吸収率・着床後胚死亡率高値、 平均生存胎児数低値	フィルゴチニブ 親動物 (一般毒性)：60 親動物 (生殖能)：60 初期胚発生：30 GS-829845 親動物 (一般毒性)：180 親動物 (生殖能)：180 初期胚発生：60	4.2.3.5.1.1
	雄 ラット (SD)	強制 経口 (フィルゴ チニブ、 GS-829845)	交配 62/28 日前 ^{a)} ～ 交配期間 (1 回/日)	フィル ゴチニ ブ 0、15、 30、60 GS- 829845 60、180	【フィルゴチニブ】 親動物 ≥30：精巣上体の脱落細胞／細胞片 60：体重低値、受胎率低値、精巣・精巣上体・精囊重量低値、精巣・精巣上体小型化、精巣精細管萎縮・変性、精巣精細管空胞化、ライディッヒ細胞過形成、精巣上体続発性精液減少／無精子症、運動精子・正常形態精子数比率・精巣上体精子数・精巣中精子頭数・1 日当たり精巣産生数低値、血中 FSH 高値、血中インヒビン B 低値 初期胚発生 なし 【GS-829845】 親動物 ≥60：精囊重量低値¹⁾ 180：精巣上体低値¹⁾ 初期胚発生 なし	フィルゴチニブ 親動物 (一般毒性)：30 親動物 (生殖能)：30 初期胚発生：30 GS-829845 親動物 (一般毒性)：180 親動物 (生殖能)：180 初期胚発生：180	4.2.3.5.1.2

溶媒：0.5%MC 水溶液

a) フィルゴチニブ：62 日前、GS-829845：28 日前

1) 関連する異常又は毒性所見が認められていないこと等から毒性学的意義は低いと判断されている。

フィルゴチニブ及び GS-829845 のラット及びニュージーランド白色 (NZW) ウサギを用いた経口経路における胚・胎児発生に関する試験が実施された (表 23)。ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響として、内臓 (眼、肺、心血管系、脳) 及び骨格 (軸骨格) に奇形が認められ、フィルゴチニブ及び GS-829845 のいずれについても無毒性量は求められなかった。GS-829845 についてフィルゴチニブ投与時に認められない新たな毒性所見は認められなかった。胚・胎児発生に対する最小影響量 (ラット 25 mg/kg/日、ウサギ 10 mg/kg/日) でのフィルゴチニブの AUC_{0-24h} は 17.2 µg・h/mL (ラット、妊娠 17 日

¹³⁾ ラット出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5.3.1、5.5 参照)

時) 及び 9.65 µg・h/mL (ウサギ、妊娠 20 日時) であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁾ (AUC_{tau}: 4.45 µg・h/mL) の約 3.9 倍 (ラット) 及び約 2.2 倍 (ウサギ) であった。

表 23 胚・胎児発生試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路 (投与物質)	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	強制経口 (フィルゴチニブ、GS-829845)	妊娠 6 日 ～ 妊娠 17 日 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 20 日	フィルゴチニブ 0、25、 50、100 GS-829845 60、180	【フィルゴチニブ】 母動物 100：体重・体重増加量低値、子宮補正体重増加量高値¹⁾ 胚・胎児発生 ≥25：内水頭症²⁾、尿管拡張³⁾、肋骨異常を伴う又は伴わない椎骨異常²⁾、胸骨異常²⁾、第 1 頸椎一後頭骨欠損²⁾、肋骨異常²⁾、軽度～中等度胸骨分節不整配列 ≥50：眼欠損／小眼球²⁾、蛇行尿管変異³⁾、椎体骨化減少³⁾、椎体未化骨³⁾ 100：生存胎児数低値、早期・後期吸収胚数高値、総胚吸収・平均着床後胚死亡率高値、胎児重量低値、肺葉欠損・分葉異常・小型分葉²⁾、食道後大動脈弓²⁾、大血管転位²⁾、心室中隔欠損²⁾、心位置異常 (右側)²⁾、右側大動脈弓²⁾、外水頭症²⁾、脳奇形²⁾、甲状腺欠損²⁾、内臓逆位²⁾、肝臓分葉異常²⁾、腎乳頭欠損³⁾、脾臓蒼白化³⁾、右鎖骨下動脈起始異常³⁾、短肋骨変異³⁾、胸骨分節未化骨³⁾、中指・中足骨未化骨³⁾、第 1 頸椎体骨化変異³⁾ 25 及び 50：第 7 頸椎短頸肋骨³⁾、下肢帯頭側偏位³⁾ 50：椎体異常²⁾、第 7 頸椎長頸肋骨³⁾、 25：湾曲肋骨³⁾ 【GS-829845】 母動物 180：体重・体重増加量低値⁴⁾ 胚・胎児発生 ≥60：尿管拡張³⁾、蛇行尿管変異³⁾、胸骨分節未化骨³⁾、湾曲肋骨³⁾ 180：肝分葉過剰³⁾、湾曲肢骨²⁾ 60：内水頭症²⁾	フィルゴチニブ母動物 (一般毒性)：100 胚・胎児発生：25 未満 GS-829845母動物 (一般毒性)：180 胚・胎児発生：60 未満	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (NZW)	強制経口 (フィルゴチニブ、GS-829845)	妊娠 7 日 ～ 妊娠 20 日 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 29 日	フィルゴチニブ 0、10、 25、60 GS-829845 60、150	【フィルゴチニブ】 母動物 ≥25：糞便量減少、体重・摂餌量低値 60：死亡例、流産、昏睡、円背位、立毛、削瘦、低体温、軽度脱水症状、平伏、腹外側横臥位、呼吸緩徐、蒼白、便退色、瀕死状態、ケージ内鮮赤色液状物 胚・胎児発生 ≥10：胸骨癒合²⁾ ≥25：肋骨異常を伴う又は伴わない椎骨異常²⁾、胸骨異常²⁾、肋軟骨異常²⁾ 60：平均生存胎児数低値、平均着床後胚死亡率高値、平均胎児体重低値、肺葉欠損・分葉異常²⁾、心室中隔欠損²⁾、大動脈弓離断²⁾・拡張²⁾、心房拡大²⁾、胆嚢欠損／小型化³⁾、脾臓蒼白化³⁾、右鎖骨下動脈起始異常³⁾、肋骨異常²⁾、第 1 頸椎一後頭骨欠損²⁾、尾椎骨異常²⁾、胸骨裂²⁾、第 7 頸椎短頸肋骨³⁾、第 7 頸椎長頸肋骨³⁾、下肢帯頭側偏位³⁾、軽度～中等度胸骨分節不整配列³⁾、第 5／第 6 胸骨未分化骨³⁾、足根骨未骨化³⁾、椎体骨化減少³⁾、中指骨／中足骨未化骨、恥骨未骨化 【GS-82984】 母動物 150：糞便量減少、昏睡、円背位、立毛、削瘦、腹外側横臥位、呼吸緩徐、蒼白、便退色、瀕死状態、体重・摂餌量低値 胚・胎児発生 ≥60：肋骨異常を伴う又は伴わない椎骨異常²⁾、胸骨癒合²⁾ 180：平均着床後胚死亡率高	フィルゴチニブ母動物 (一般毒性)：10 胚・胎児発生：10 未満 GS-829845母動物 (一般毒性)：60 胚・胎児発生：60 未満	4.2.3.5.2.4

溶媒：0.5%MC 水溶液

1) フィルゴチニブ胎児毒性の二次的影響と判断されている。2) 奇形所見、3) 変異所見

4) 軽度な変化であり毒性学的意義は低いと判断されている。

フィルゴチニブ及びGS-829845のラットを用いた経口経路における出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 24）。母動物の生殖能及びF₁出生児に対して影響は認められなかった。GS-829845について、フィルゴチニブ投与では認められない包皮分離の早期化が認められたが、試験実施施設の背景値の範囲内であること、関連する異常所見が認められていないことから毒性学的意義は低いと判断されている。母動物及び出生児に対する無毒性量は15 mg/kg/日と判断され、当該用量を母動物に反復投与した際の分娩後10日時におけるフィルゴチニブのAUC_{0-24h}は8.32 µg・h/mLであり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁾（AUC_{tau}：4.45 µg・h/mL）の約1.9倍であった。

表 24 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路 (投与物質)	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
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)	強制経口 (フィルゴチ ニブ、GS- 829845)	母動物： 妊娠6日 ～ 分娩後20日 (1回/日)	フィルゴチ ニブ 0、2、5、15 GS-829845 10、30	【フィルゴチニブ】 母動物 なし F ₁ 出生児 なし F ₂ 出生児 なし 【GS-829845】 母動物 なし F ₁ 出生児 ≥10：包皮分離早期化 F ₂ 出生児 なし	フィルゴチニブ 母動物（一般毒性）：15 母動物（生殖能）：15 F ₁ 出生児（一般毒性）：15 F ₁ 出生児（生殖能）：15 F ₂ 出生児（毒性）：15 GS-829845 母動物（一般毒性）：30 母動物（生殖能）：30 F ₁ 出生児（一般毒性）：30 F ₁ 出生児（生殖能）：30 F ₂ 出生児（毒性）：30	4.2.3.5.3.1

溶媒：0.5%MC 水溶液

5.6 幼若動物を用いた試験

フィルゴチニブ及びGS-829845の幼若ラットを用いた経口経路における反復投与毒性試験が実施された（表 25）。フィルゴチニブの主な毒性所見として、切歯のエナメル形成不全、精巣の精子形成不全、血中白血球・リンパ球及び赤血球系パラメータの低値、幼若動物に対する特有の毒性所見として、血中ALP高値が認められた。骨髓造血細胞密度低下及び白血球・リンパ球系パラメータの低値は、フィルゴチニブのJAK阻害作用に関連し、回復性を有することから毒性と判断されなかった。GS-829845についてフィルゴチニブに認められない新たな毒性所見は認められなかった。

以上より、幼若ラット11週間反復投与毒性試験における無毒性量は20 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の生後91日時におけるAUC_{0-24h}は15.8 µg・h/mL（雌雄合算）であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁾（AUC_{tau}：4.45 µg・h/mL）の約3.6倍であった。

表 25 幼若動物を用いた反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路 (投与物質)	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 幼若 ラット (SD)	強制 経口 (フィル ゴチニ ブ、GS- 829845)	生後 22日 ～ 45日 (1回/日)	フィルゴ チニブ 0 ³⁾ 、20、 60、180 GS-829845 60、180	【フィルゴチニブ】 ≥20：流産 ¹⁾ （雌雄）、精巣上体精子量減少 ²⁾ ≥60：脾臓小型化（雌雄）、切歯エナメル芽細胞損失／崩壊・形成不全（雄） 180：血中白血球・好酸球・好塩基球・リンパ球数低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、MCV高値、下顎切歯白色化、胸腺小型化（雌雄）、体重・体重増加量低値、円背位 ³⁾ 、立毛 ³⁾ 、活動性低下 ³⁾ 、	フィルゴチニブ 雄：20 雌：60 GS-829845 雄：60 雌：180	4.2.3.5.4.1

				半閉眼 ³⁾ 、消瘦 ³⁾ 、網状赤血球数低値、精巣重量低値・小型化、精巣上体小型化、精巣精細管萎縮／変性（雄）、血中無機リン・トリグリセリド・ALP・総ビリルビン ³⁾ 高値、血中クロール・ナトリウム低値、切歯エナメル芽細胞の損失／崩壊・形成不全（雌） 20 及び 60：精巣ステージ VII 伸長精子細胞減少 【GS-829845】 ≥60：血中 ALP 高値（雌雄）、体重・体重増加量低値、精巣上体精子量減少 ³⁾ （雄） 180：血中白血球・好中球・好塩基球・リンパ球数低値（雄）、血中アルブミン高値（雌）		
雌雄 幼若 ラット (SD)	強制 経口 (フィル ゴチニ ブ、GS- 829845)	生後 14 日 から 11 週間 (1 回/日)	フィルゴ チニブ 0 ^{b)} 、2、 6、20 GS-829845 30、90	【フィルゴチニブ】 ≥6：骨髓造血細胞数減少（雄） 20：脾臓重量低値、脾臓リンパ球密度減少（雌雄）、血中リンパ球・白血球数・T リンパ球・ヘルパーT 細胞・細胞傷害性 T 細胞数低値、骨髓造血細胞数減少（雌） 【GS-829845】 ≥30：骨髓造血細胞数減少（雄）、血中リンパ球・白血球・T リンパ球・ヘルパーT 細胞・細胞傷害性 T 細胞数低値、脾臓重量低値（雌） 90：脾臓リンパ球密度減少（雌雄）、脾臓重量低値（雄）、血中 NK 細胞数低値、骨髓造血細胞数減少（雌）	フィルゴチニブ 20 GS-829845 90	4.2.3.5.4.2

a) 0.5%MC 水溶液、b) 0.5%MC 水溶液又は 0.5%HPMC/0.2%ポリソルベート 80 水溶液

1) 強制経口投与による手技及び投与液の不味／性状に起因し、毒性学的意義が低いと判断されている。

2) 20 及び 60 mg/kg 群の変化は毒性と判断されていない。

3) 一過性の変化、関連する異常又は毒性所見が認められていないこと等から毒性学的意義は低いと判断されている。

5.7 局所刺激性試験

in vitro モデルを用いた皮膚腐食性試験が実施され、フィルゴチニブについて腐食性は認められなかった（表 26）。また、眼刺激性試験としてウシ角膜を用いた混濁度及び透過性（BCOP）試験が実施され、フィルゴチニブは、GHS（Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals）の区分で「予測不可」とされ、軽度の刺激性物質と判断されている（表 26）。

表 26 フィルゴチニブの局所刺激性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
皮膚腐食性 試験	EpiSkin®	20 mg を塗布した後、3 分、1 時間及び 4 時間後に細胞生存性を評価	生存率：99.3%（3 分後）、100.9%（1 時間後）、 98.5%（4 時間後） 非腐食性物質と判断されている。	4.2.3.6.1
BCOP 試験	摘出ウシ角膜	20%溶液を滴下後、90 分後に透過性 を、4 時間後に不透明度を評価	刺激性スコア 10.88 GHS 区分：予測不可、軽度刺激性と判断されてい る。	4.2.3.6.2

5.8 その他の試験

5.8.1 皮膚感作性試験

マウスを用いた局所リンパ節試験（LLNA）が実施され、フィルゴチニブの皮膚感作性は認められなかった（表 27）。

表 27 フィルゴチニブの皮膚感作性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
LLNA	雌マウス (CBA/J)	両耳介背部に 0.01%、0.02%及び 0.05%溶液、 及び溶媒対照（DMSO）を 1 日 1 回 3 日間塗布	なし 皮膚感作性なしと判断されている。	4.2.3.7.1.1

5.8.2 光毒性試験

マウス線維芽細胞を用いた NRU 光毒性試験が実施され、フィルゴチニブは、光毒性の可能性がある

と判断されている。フィルゴチニブ及び GS-829845 について、有色ラットを用いた光毒性試験が実施され、眼、眼瞼及び皮膚に対する異常所見は認められず、フィルゴチニブ及び GS-829845 とも光毒性は陰性と判断されている（表 28）。

表 28 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)} 、67.42、99.11、145.69、214.16、314.81、462.77、680.27、1,000 µg/mL UV-A 5 J/cm ² 照射	光毒性の可能性あり (光毒性係数：2.9、平均光作用：0.12)	4.2.3.6.3
	雌有色ラット (Long-Evans)	フィルゴチニブ：0 ^{b)} 、30、60、180 mg/kg GS-829845：60、360 mg/kg 1 日 1 回 3 日間、強制経口投与し、投与後直ちに、UV-A (10 J/cm ² 、約 60 分) 及び UV-B (0.1 J/cm ² 、約 80 秒) を照射	光毒性なし	4.2.3.6.4

a) 1%DMSO を含む PBS 溶液、b) 0.5%MC 水溶液

5.8.3 免疫毒性試験

フィルゴチニブ及び GS-829845 を用いた免疫毒性試験は実施されていない。ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、血中白血球数、T 細胞数及び NK 細胞数の減少、リンパ組織の細胞密度低下又はリンパ球枯渇等が認められ、イヌを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験では、寄生虫感染に対する感受性の増強、イヌパピローマウイルスの活性化に関連した皮膚病変等が認められた（5.2 参照）。

5.8.4 毒性発現の機序に関する試験

5.8.4.1 ラット精巣における探索的毒性試験

ラットを用いたフィルゴチニブの精巣毒性に対する作用機序に関する試験が実施された（表 29）。フィルゴチニブ投与により血中テストステロン及び FSH 濃度への影響は認められなかった。血中インヒビン B 濃度についてはフィルゴチニブの投与により増加傾向が認められたものの、遺伝子発現解析においてインヒビン B 遺伝子発現に変動が認められず、当該試験条件では、フィルゴチニブの影響は認められなかった。また、精巣抽出 RNA を用いた遺伝子発現プロファイリング解析では、フィルゴチニブは精巣の JAK 経路に関連する遺伝子転写に影響せず、遺伝子発現プロファイルは、公知のデータベースにおけるいずれのプロファイルとも一致しなかったことから、フィルゴチニブの精巣毒性は、JAK 阻害と関連しない新規の作用機序による可能性が示唆された。

表 29 ラットの精巣におけるフィルゴチニブの探索的毒性試験の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
精巣毒性発生機序試験	雄ラット (SD)	フィルゴチニブ 0 ^{a)} 、45、180 mg/kg を 1 日 1 回最大で 7 日間（1、3 又は 7 日間）強制経口投与 血中テストステロン、FSH 及びインヒビン B 測定、 雄性生殖器（精巣、精巣上体、前立腺、精囊及び凝固線）の病理組織学的検査、精巣抽出 RNA を用いた遺伝子発現プロファイリング解析	180：インヒビン高値傾向、精囊・精巣・精巣上体重量低値、遺伝発現変動あり（投与 4 時間後）、JAK 経路（標的経路）関連遺伝子変化なし、遺伝子発現について既存データベースに一致するプロファイルなし	4.2.3.7.3.1

a) 0.5%MC 水溶液

5.8.5 代謝物の毒性評価

ヒト主要代謝物である GS-829845 の全身毒性、がん原性、生殖発生毒性及び *in vivo* 光毒性について、フィルゴチニブを用いた毒性試験の中で GS-829845 投与群が設定され評価された（5.2、5.4、5.5、5.6、

5.8.2 参照)。これらに加え、GS-829845 の遺伝毒性及び *in vitro* 光毒性試験が実施され、その結果、すべての毒性試験においてフィルゴチニブでは確認されない新たな毒性所見は認められなかった。

5.8.5.1 遺伝毒性試験

Ames 試験、マウスリンフォーマ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（表 30）、GS-829845 の遺伝毒性は陰性と判断されている。

表 30 GS-829845 の遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	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：WP 2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、100、333、1,000、3,330、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.7.5.1
	マウス リンフォーマ細胞 染色体異常試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y)	S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、3、10、33、50、70、90、100、125 µg/mL	陰性	4.2.3.7.5.4
			S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、0.1、0.3、1、3、10、33、100、357 µg/mL		
			S9+ (3 時間)	0 ^{a)} 、0.1、0.3、1、3、10、33、100、357 µg/mL		
<i>in vivo</i>	ラット 小核試験	雄ラット (SD) 骨髄		0 ^{b)} 、500、1,000、2,000 mg/kg/日 (経口、2 回)	陰性	4.2.3.7.5.6

a) DMSO、b) 0.5% MC 水溶液

5.8.5.2 光毒性試験

マウス線維芽細胞を用いた NRU 光毒性試験が実施され、GS-829485 は光毒性の可能性があると判断されているが（表 31）、有色ラットを用いた光毒性試験では、GS-829485 の光毒性は陰性と判断されている（表 28）。

表 31 GS-829845 の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)} 、4.71、10.13、21.77、46.80、 100.62、216.33、465.12、1,000 µg/mL UV-A 5 J/cm ² 照射	光毒性の可能性あり (光毒性係数：>24.58、平均光作用：0.50)	4.2.3.7.5.7

a) 1%DMSO を含む PBS 溶液

5.8.6 不純物の毒性評価

原薬の申請製造方法において認められた不純物は、GS-829845、不純物4*、不純物5*、不純物6*、不純物1*であり、主要代謝物である GS-829845 を除く不純物については、(Q)SAR を用いて変異原性が評価され、不純物4* 及び 不純物5* は陰性と判断されている。(Q)SAR による評価では変異原性が否定できなかった 不純物6* 及び不純物1*について、Ames 試験が実施され(CTD 4.2.3.7.6.6 及び 4.2.3.7.6.8)、いずれも変異原性は陰性と判断されている。純度の高い原薬及び製造工程で生じるフィルゴチニブ関連の不純物を含む純度の低い原薬を用いたラット反復投与毒性試験が実施され（表 32）、ロット間で毒性的に意義のある差異は認められなかった。

原薬の製造工程で生じ得る潜在的な不純物のうち、変異原性を示す又は予測された不純物として 不純物D2* 及び 不純物D1* が特定されたが、出発物質における管理及びその後の製造工程における除去により、ヒトへの曝露量が潜在的な変異原性不純物に対する毒性学的閾値未満で管理されることから、安全性上の懸念は低いと判断されている。

表 32 不純物含有の原薬を用いた反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路 (投与物質)	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	強制経口 (フィルゴ チニブ 不純物 含有原薬)	4 週間 (1 回/日)	被験物質 1 ^{a)} : 45 被験物質 2 ^{b)} : 20、45 溶媒 ^{c)} : 0	【被験物質 1】 45: 血中リンパ球・白血球数低値、骨髓造血細胞数減少、 脾臓・胸腺重量低値、骨髓脂肪組織増加 (雌雄)、血中 大型非染色細胞・好中球数低値 (雌) 【被験物質 2】 ≥20: 血中リンパ球・白血球低値、骨髓脂肪組織増加 (雌 雄)、血中大型非染色細胞数低値、胸腺・脾臓重量低値、 (雌) 45: 血中大型非染色細胞低値、下垂体・精囊・脾臓・胸 腺重量低値 (雄)、好中球数低値 (雌)	被験物質 1 45 被験物質 2 45	4.2.3.7.6.13

a) フィルゴチニブ (ロット番号: [] [純度 []%])

b) フィルゴチニブ (ロット番号: [] [純度 []%])

c) 0.5%HPMC/0.2%ポリソルベート 80 水溶液

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 全身毒性

5.R.1.1 免疫系への影響について

申請者は、フィルゴチニブの免疫系への影響について、JAK 阻害に関連した主に白血球、T リンパ球及び NK 細胞数の減少、リンパ組織におけるリンパ球系細胞密度低下等が認められ、寄生虫感染に対する感受性やパピローマウイルス活性化の増強が認められるものの、一定期間の休薬により回復性を有すると説明している。

機構は、フィルゴチニブの JAK 阻害に関連した免疫系に対する抑制作用について、イヌの反復投与毒性試験において、免疫抑制を示唆する寄生虫感染の感受性の増強や、イヌパピローマウイルス活性化を示唆する所見が認められていることから、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対するフィルゴチニブの安全性については、臨床試験の成績を踏まえた十分な議論が必要と考える (7.R.3 参照)。

5.R.1.2 赤血球系パラメータへの影響について

申請者は、ラット及びイヌの反復投与毒性試験において認められた赤血球系パラメータの低値傾向、造血亢進及び骨髓細胞密度低下、並びに肝臓、脾臓、腎臓及びリンパ節におけるヘモジデリン又はリポフスチン沈着を示唆する褐色色素の沈着について、既承認の他の JAK 阻害薬 (トファシチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブ等) でも同様な変化が認められており (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 2mg、同錠 4mg 審査報告書、令和元年 11 月 14 日付けリンヴォック錠 7.5mg、同錠 15mg 審査報告書参照)、JAK2 阻害に伴う赤血球代謝回転/細胞外破壊の亢進と考えられるが、ヒトにおける臨床曝露量と比較して十分な安全域を有すること、及び低酸素状態に関連した毒性所見が認められないことから、ヒトにおける安全性上の懸念は低いと説明している。

機構は、非臨床試験で認められた赤血球系パラメータへの影響について、JAK 阻害に関連した異常所見であることから、ヒトにおける安全性については、臨床試験の成績を踏まえた十分な議論が必要と考える (7.R.3 参照)。

5.R.2 がん原性について

申請者は、ラットがん原性試験のフィルゴチニブ投与群で認められた良性ライディッヒ細胞過形成／腺腫の発生頻度上昇と発生時期の早期化の作用機序について、以下の点を踏まえると、ヒトにおける重大なリスクとなる可能性は低く、臨床的意義は不明であると考えるが、非臨床試験で認められた所見については、添付文書で情報提供を行う旨を説明している。

- ラットのライディッヒ細胞の過形成／腫瘍増殖には、血中 LH 濃度の上昇が関与する可能性が示されており（Crit Rev Toxicol 1999; 29: 169-261）、ラットがん原性試験において、ランソプラゾール（Fundam Appl Toxicol 1995; 26: 191-202）、Procymidone（Toxicol Appl Pharmacol 1995; 131: 244-52）、Mesulergine（Arch Toxicol Suppl; 1992: 197-204）、SDZ 200-100（J Amer Coll Toxicol 1989; 8: 487-505）、フルタミド（Acta Endocrinol 1983; 104: 246-52）及びカナグリフロジン（Chem Biol Interact 2014; 224: 1-12）のいずれも、血中 LH 濃度上昇が認められる条件で、良性ライディッヒ細胞腫発生促進が報告されている。フィルゴチニブのラットへの反復投与においても、これら薬剤と同程度の血中 LH 濃度の上昇が認められることから、フィルゴチニブ投与による良性ライディッヒ細胞腫の発生促進においても血中 LH 濃度上昇の関与が考えられる。
- トファシチニブのラットがん原性試験で認められた良性ライディッヒ細胞腫発生促進について、JAK2 阻害による血中プロラクチン濃度低下に伴う LH 濃度上昇の関与が示されているが（Toxicol Sci 2017; 155: 148-56）、フィルゴチニブは、ラットへの反復投与においてプロラクチン分泌への影響は認められていないことから、JAK 阻害によるプロラクチン分泌低下の関与の可能性は低く、精巣毒性（5.R.3.1 参照）に関連したテストステロン低値の関与が考えられる。
- ヒトと比較して、ラットのライディッヒ細胞は LH 受容体数が多く、LH 感受性が高いことが報告されている（Crit Rev Toxicol 1999; 29: 169-261）。フィルゴチニブの臨床試験において、フィルゴチニブ投与に関連する血中 LH 濃度上昇を示唆する有害事象は認められていない。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.3 生殖発生毒性

5.R.3.1 雄性生殖器への影響について

申請者は、ラット及びイヌで認められた精巣毒性のヒトへの安全性について、以下の点を踏まえると、ヒトでの精子形成及び受胎能への潜在的な影響は不明であると考えるが、非臨床試験で認められた所見については、添付文書で情報提供を行う旨を説明している。

- フィルゴチニブ投与により異常が認められた精巣を用いた遺伝子発現解析から、精巣ではフィルゴチニブによる JAK/STAT 経路の阻害は認められなかったこと、また、他の JAK 阻害薬の非臨床試験では精巣毒性の所見が認められていない（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、令和元年 11 月 14 日付けリンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg 審査報告書）ことから、精巣毒性はフィルゴチニブの off target 作用による可能性が高いと考えられるものの、詳細な作用機序は現時点では不明である。
- 臨床試験において、男性の生殖能に関連する有害事象の発現は少なく、男性の生殖ホルモン（テストステロン、FSH、LH、プロラクチン及びインヒビン B）分泌に対する臨床的に重要な変化は

認められなかった（7.R.3.2 参照）。なお、フィルゴチニブの精巣への影響を評価することを目的とした海外臨床試験を現在実施中であり、現時点でヒトへの潜在的なリスクは不明である。

機構は、以下のように考える。

フィルゴチニブ投与により認められた精巣毒性について、現時点で作用機序は不明であること、げっ歯類及び非げっ歯類に共通して認められること、非臨床と臨床の曝露量比較において安全域が狭いこと、イヌでは回復性が乏しい所見が認められることから、ヒトの精巣に対して安全上の懸念が認められる。したがって、フィルゴチニブの男性への投与については、精巣毒性を上回る有益性が存在する場合に限定する等、臨床試験における安全性及び有効性を踏まえた慎重な検討が必要である（7.R.3.2 参照）。

また、幼若ラットへの反復投与及び性成熟前のビーグルイヌへのフィルゴチニブの投与においても、長期の回復期間を有する精巣毒性が認められていることから、小児から性成熟が完了する年齢の男性に対する臨床開発を行う場合には、二次性徴後の生殖機能に対する安全性について、今後、十分な検討が必要である。

5.R.3.2 胚・胎児・出生児への影響について

申請者は、初期胚発生、胚・胎児及び出生児に関するヒトへの安全性について以下のように説明している。

- ラット及びウサギで認められた胎児の内臓及び骨格に対する催奇形性については、他の JAK 阻害薬でも同様の所見が認められており（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、令和元年 11 月 14 日付けリンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg 審査報告書）、JAK 阻害に起因すると考える。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与は禁忌と設定すること、妊娠可能な女性では本剤投与中又は投与終了後一定期間は適切な避妊を行うことが妥当と判断し、添付文書において注意喚起を行う。
- フィルゴチニブを投与されたラットに哺育された出生児では、特段の影響は認められなかったが、血漿中に乳汁由来と考えられるフィルゴチニブが検出されており（4.4.2 参照）、母動物から出生児へ乳汁を介して移行することが明らかとなっていることから、本剤投与中の授乳は避けることが妥当と判断し、添付文書において注意喚起を行う。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.4 歯発育への影響について

申請者は、ラットで認められた切歯のエナメル芽細胞の変性／壊死／形成不全に関するヒトへの安全性について以下のように説明している。

- ラットにおいて得られた所見に基づくと、分泌期及び成熟期のエナメル芽細胞はフィルゴチニブによる影響を受けやすく、ヒトではエナメル質形成不全、低石灰化等のエナメル質異形成を引き起こす可能性があることから、フィルゴチニブがヒト永久歯の発生において後期の歯及び歯冠の形態形成に対して潜在的なリスクを有する可能性は否定できない（J Exp Zool B Mol Dev Evol 2009; 312B: 437-44）。

- 切歯への影響に対する無毒性量は幼若ラット及び成熟ラットでいずれも 20 mg/kg/日であり、当該用量におけるフィルゴチニブの AUC_{0-24h} （雌雄合算）は 15.8 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 19.9 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。これはヒトにおける臨床曝露量¹⁴⁾（ AUC_{tau} ：4.45 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と比較して約 3.6 倍及び約 4.5 倍であり、切歯への影響について、成熟動物と比較して幼若動物で感受性が高い傾向は認められなかった。

機構は、ヒトの永久歯は出生後に形態形成が始まることを踏まえ（Wheeler's Dental Anatomy, Physiology, and Occlusion 2003: 32）、永久歯の発達が完了した成人では安全性上の懸念は小さいと判断するが、永久歯形成が終了していない小児患者を対象とした臨床開発を行う場合には、安全性の面から十分な配慮が必要と考える。

5.R.5 骨への影響について

申請者は、幼若ラットを用いた反復投与毒性試験の成績から、大腿骨への影響は認められず、フィルゴチニブの骨成長に対する安全性上の懸念は低いと説明している。

機構は、骨への影響について、以下のように考える。

フィルゴチニブ及び他の JAK 阻害薬の非臨床試験において胎児に骨格異常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 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 5 月 31 日付けスマイラフ錠 50mg、同錠 100 mg 審査報告書）、ペプイシチニブの成熟ラット反復投与毒性試験において大腿骨骨幹端部に壊死性変化等が認められていること（平成 31 年 5 月 31 日付けスマイラフ錠 50mg、同錠 100 mg 審査報告書）から、全身性の JAK-STAT シグナル伝達阻害は、骨の発生及び成長に影響する可能性がある。そのため、骨成長が成熟した成人への影響は相対的に小さいと判断するが、骨成長が著しい小児患者を対象とした臨床開発を行う場合には、安全性の面から配慮が必要である。

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

生物薬剤学試験として、相対的バイオアベイラビリティ試験等が提出された。

フィルゴチニブの臨床開発では、主に 4 種類の製剤（製剤 1〔フィルゴチニブ $\blacksquare$ 塩経口服液〕、製剤 2〔フィルゴチニブ $\blacksquare$ 塩カプセル製剤：10、25、50 及び 100 mg〕、製剤 3〔フィルゴチニブ $\blacksquare$ 塩フィルムコーティング錠：25 及び 100 mg〕、製剤 4〔フィルゴチニブマレイン酸塩フィルムコーティング錠：100 及び 200 mg〕）が用いられ¹⁴⁾、製剤 4 が市販用製剤とされた。製剤 2 と製剤 3 の相対的バイオアベイラビリティが GLPG0634-CL-107 試験により、製剤 3 と製剤 4 の相対的バイオアベイラビリティが GS-US-417-3900 試験により評価された。また、市販用製剤の 100 mg 錠及び 200 mg 錠を用いた *in vitro* 溶出試験の成績から、両者の溶出挙動の同等性が確認されている。

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（GLPG0634-CL-101 試験）、製剤 2：第 I 相試験（GLPG0634-CL-101、-102、-103、-104 及び -107 試験）及び第 II 相試験（GLPG0634-CL-201、-202、-203、-204 及び -205 試験）、製剤 3：第 I 相試験（GLPG0634-CL-106、-107、-110 及び GS-US-417-3900 試験）及び第 II 相試験（GLPG0634-CL-205 及び -211 試験）、製剤 4：第 I 相試験（GS-US-417-3900、-3911、-3916、-4048 及び -4107 試験）、第 II 相試験（GLPG0634-CL-205、-223、-224 及び GS-US-379-1582 試験）及び第 III 相試験（FINCH1、FINCH2、FINCH3 及び FINCH4 試験）

ヒトの血漿中及び尿中のフィルゴチニブ及び GS-829845 は、LC-MS/MS により測定された（定量下限：血漿中〔フィルゴチニブ：1 ng/mL、GS-829845：1～2 ng/mL〕、尿中〔フィルゴチニブ及び GS-829845：1 ng/mL〕）。なお、特に記載のない限り、投与量はフィルゴ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。以降の製剤の表記に関しては、フィルゴチニブ塩の場合は「フィルゴチニブ」、フィルゴチニブマレイン酸塩の場合には、「本剤」と記載する。

6.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.2.1：GLPG0634-CL-107 試験〔2013 年 7 月～2013 年 8 月〕）

外国人健康被験者を対象とした無作為化非盲検 3 処置 3 期クロスオーバーデザインにより、空腹時に製剤 2（200 mg/100 mg カプセル×2）又は製剤 3（200 mg/100 mg 錠×2）を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及び製剤 3（200 mg/100 mg 錠×2）に対する食事の影響¹⁵⁾が検討され、結果は表 33 のとおりであった。

表 33 フィルゴチニブ 200 mg 単回経口投与時のフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	測定対象	例 数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{last} (µg·h/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 [90%CI]		
							C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
製剤 2 (空腹時)	フィルゴチニブ	12	1.46±0.60	3.79±1.05	3.85±1.09 ^{a)}	1.0 [0.5, 2.5]			
	GS-829845	12	1.44±0.42	51.5±10.5	52.0±10.7	5.0 [2.0, 24.0]			
							製剤 2（空腹時）投与に対する比		
製剤 3 (空腹時)	フィルゴチニブ	12	1.53±0.59	3.99±0.99	4.10±1.06 ^{b)}	0.6 [0.3, 1.5]	1.04 [0.80, 1.35]	1.06 [0.91, 1.23]	1.16 [0.99, 1.36]
	GS-829845	12	1.44±0.43	51.1±12.0	51.7±12.2	4.0 [4.0, 5.0]	1.00 [0.86, 1.15]	0.99 [0.89, 1.10]	0.99 [0.89, 1.09]
							製剤 3（空腹時）投与に対する比		
製剤 3 (食後)	フィルゴチニブ	12	0.93±0.24	3.73±0.90	3.82±0.93 ^{a)}	2.5 [0.8, 4.0]	0.66 [0.51, 0.85]	0.94 [0.81, 1.10]	0.89 [0.76, 1.04]
	GS-829845	12	1.55±0.18	57.3±12.4	57.9±12.8	5.0 [4.0, 8.0]	1.13 [0.98, 1.31]	1.12 [1.01, 1.25]	1.12 [1.01, 1.24]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値〔範囲〕

a) 11 例、b) 10 例

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験（CTD 5.3.1.2.2：GS-US-417-3900 試験〔2013 年 11 月～2014 年 1 月〕）

本試験は、パート A～D で構成され、パート A では、外国人健康被験者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 3（100 mg/100 mg 錠×1 又は 200 mg/100 mg 錠×2）又は製剤 4（100 mg/100 mg 錠×1 又は 200 mg/200 mg 錠×1）を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、パート B では、外国人健康被験者を対象として、製剤 4（200 mg/200 mg 錠×1）に対する食事の影響¹⁶⁾が検討され、結果は表 34 のとおりであった。パート C 及び D では、製剤 4（100 又は 200 mg 錠）に対する制酸薬の影響¹⁷⁾及び P-gp 阻害薬の影響¹⁸⁾が検討された（6.2.3 参照）。

¹⁵⁾ 食事の影響は、高脂肪食（約 800～1,000 kcal かつ総エネルギーに対する脂質の占める割合約 50%）を用いて検討された。

¹⁶⁾ 食事の影響は、高脂肪食（約 800 kcal かつ総エネルギーに対する脂質の占める割合約 50%）及び低脂肪食（約 400 kcal かつ総エネルギーに対する脂質の占める割合約 20%）を用いて検討された。

¹⁷⁾ 制酸薬の影響は、オメプラゾール 40 mg 1 日 1 回（治験薬投与 5 日前から）又はファモチジン 40 mg 1 日 2 回（治験薬投与 4 日前から）の前投与により検討された。

¹⁸⁾ P-gp 阻害薬の影響は、イトラコナゾール 200 mg の併用投与により検討された。

表 34 フィルゴチニブ単回経口投与時のフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータ

パート・用量 (投与条件)		測定対象	例 数	C _{max} (μg/mL)	AUC _{last} (μg・h/mL)	AUC _{inf} (μg・h/mL)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		
								C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
A	製剤 3・200 mg (空腹時)	フィルゴチニブ	26	1.83±0.82	5.45±1.53	5.48±1.51	1.0 [0.5, 4.0]			
		GS-829845	26	2.10±0.37	65.1±12.7	66.7±13.9	4.0 [2.0, 8.0]			
	製剤 4・200 mg (空腹時)	フィルゴチニブ	26	1.78±0.64	5.29±1.46	5.31±1.46	1.0 [0.5, 4.0]	1.01 [0.87, 1.18]	0.98 [0.91, 1.05]	0.97 [0.91, 1.04]
		GS-829845	26	2.15±0.35	64.9±15.1	66.2±16.2	4.0 [3.0, 8.0]	1.03 [0.97, 1.09]	0.99 [0.94, 1.04]	0.99 [0.94, 1.04]
	製剤 3・100 mg (空腹時)	フィルゴチニブ	26	0.85±0.43	2.30±0.67	2.31±0.67	1.0 [0.5, 3.0]			
		GS-829845	26	1.14±0.20	32.5±7.16	32.9±7.46	4.0 [3.0, 8.0]			
B	製剤 4・100 mg (空腹時)	フィルゴチニブ	26	0.92±0.33	2.31±0.58	2.33±0.58	1.0 [0.5, 3.1]	1.16 [0.98, 1.36]	1.01 [0.95, 1.08]	1.01 [0.95, 1.08]
		GS-829845	26	1.19±0.22	32.7±6.59	33.2±6.81	4.0 [2.0, 8.0]	1.04 [0.98, 1.11]	1.01 [0.97, 1.06]	1.01 [0.97, 1.06]
	製剤 4・200 mg (空腹時)	フィルゴチニブ	13	1.88±0.59	5.13±1.16	5.15±1.16	1.0 [0.5, 3.0]			
		GS-829845	13	2.10±0.37	60.9±16.8	62.0±17.8	6.0 [3.0, 8.0]			
	製剤 4・200 mg (低脂肪食後)	フィルゴチニブ	13	1.65±0.45	5.18±1.35	5.20±1.35	2.0 [1.0, 3.0]	0.89 [0.73, 1.09]	1.01 [0.93, 1.09]	1.01 [0.93, 1.09]
		GS-829845	13	2.12±0.44	67.7±14.2	69.2±14.8	6.0 [4.0, 8.0]	1.00 [0.96, 1.05]	1.13 [1.07, 1.18]	1.13 [1.08, 1.19]
製剤 4・200 mg (高脂肪食後)	フィルゴチニブ	13	1.60±0.76	5.03±1.69	5.05±1.69	3.0 [0.5, 4.0]	0.80 [0.66, 0.98]	0.96 [0.88, 1.04]	0.96 [0.88, 1.04]	
	GS-829845	13	1.96±0.39	60.0±14.4	61.0±15.0	6.0 [4.0, 8.0]	0.93 [0.89, 0.97]	0.99 [0.95, 1.04]	1.00 [0.95, 1.05]	

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

a) パート A：製剤 3（空腹時）投与に対する比、パート B：製剤 4（空腹時）投与に対する比

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、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及び薬物動態相互作用試験の成績、母集団薬物動態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、4.1、4.2、4.3 及び 4.5 項に記載した。なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はフィルゴ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 5.3.3.3.3：GLPG0634-CL-110 試験〔2014 年 6 月～2014 年 9 月〕）

健康被験者（日本人 26 例、外国人 10 例）を対象に、フィルゴチニブ 50、100、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 10 日間経口投与したとき、フィルゴチニブは投与 2 日後、GS-829845 は投与 3 日後までに定常状態に達し、定常状態におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータは表 35 のとおりであった。フィルゴチニブは検討した濃度範囲において用量比例性を示したが、GS-829845 は、200 mg 投与群で用量比を上回る増加が認められた。また、フィルゴチニブでは反復投与による蓄積は認められなかったが、GS-829845 では蓄積傾向が認められた。フィルゴチニブ 200 mg 反復経口投与時の外国人に対する日本人の C_{max} 及び AUC_{0-24h} の最小二乗幾何平均値比 [90%CI] は、フィルゴチニブで 1.01 [0.46, 2.24] 及び 0.82 [0.57, 1.17]、GS-829845 で 1.10 [0.76, 1.58] 及び 1.08 [0.78, 1.50] であった。

表 35 健康被験者でのフィルゴチニブ反復経口投与時の定常状態におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータ

測定対象	被験者	用量	測定日	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	CL _R (L/h)
フィルゴチニブ	日本人	50 mg	1 日目	6	0.33±0.14	0.82±0.30	5.70±1.10	1.0 [0.5, 3.0]	5.54±0.72
			10 日目	6	0.41±0.22	0.89±0.33	6.10±1.39	0.6 [0.5, 1.5]	5.82±0.74
		100 mg	1 日目	6	0.94±0.48	1.99±0.47	4.80±0.79	0.8 [0.3, 1.5]	5.36±1.14
			10 日目	6	0.86±0.31	1.90±0.36	5.17±0.90	1.0 [0.3, 3.0]	6.88±1.64
		200 mg	1 日目	6	4.78±2.48	7.98±1.66	4.77±1.05	1.0 [0.3, 3.0]	3.47±0.91
			10 日目	6	3.77±2.01	6.08±1.69	6.35±2.25	0.5 [0.3, 5.0]	5.04±1.64
	外国人	200 mg	1 日目	6	2.41±0.99	5.65±1.95	4.48±0.87	0.9 [0.5, 3.0]	3.53±0.82
			10 日目	6	3.06±1.56	5.58±1.19	10.7±7.28	0.4 [0.3, 0.8]	4.93±0.88
GS-829845	日本人	50 mg	1 日目	6	0.52±0.06	8.45±0.75	—	3.0 [1.5, 5.0]	1.94±0.39
			10 日目	6	0.87±0.13	13.0±2.31	16.4±3.98	2.3 [0.8, 3.0]	2.25±0.28
		100 mg	1 日目	6	1.26±0.27	17.4±2.82	—	3.0 [3.0, 5.0]	1.81±0.35
			10 日目	6	1.87±0.41	29.1±6.34	16.4±3.67	3.0 [2.0, 5.0]	1.89±0.37
		200 mg	1 日目	6	2.90±0.70	48.3±10.4	—	3.0 [3.0, 5.0]	1.10±0.23
			10 日目	6	5.09±0.46	81.4±10.2	16.7±2.44	1.5 [0.8, 12.0]	1.23±0.22
	外国人	200 mg	1 日目	6	2.22±0.79	34.1±7.19	—	3.0 [1.5, 5.0]	1.38±0.64
			10 日目	6	3.87±1.41	62.1±16.8	19.6±4.64	3.0 [0.5, 3.0]	1.59±0.46

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]、—：算出なし

6.2.1.2 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1.3 : GLPG0634-CL-105 試験 [2013 年 3 月～2013 年 4 月])

外国人健康被験者 (6 例) を対象に、フィルゴチニブ ¹⁴C 標識体 100 mg を食後に単回経口投与したときの血漿中放射能、血漿中フィルゴチニブ及び GS-829845 の t_{max} (中央値) はそれぞれ 4.0、1.0 及び 5.0 時間であり、血漿中放射能に占めるフィルゴチニブ及び GS-829845 の割合は AUC_{last} で 2.86% 及び 91.1%、フィルゴチニブに対する GS-829845 の比は 32.2 であった。投与 216 時間後までの放射能の総回収率は 102% であり、尿中に 86.9%、糞中に 15.4% が排泄された。尿中 (投与 168 時間後まで) には、投与量の 9.37±1.14% がフィルゴチニブとして、54.0±4.56% が GS-829845 として排泄され、その他に GS-829845-N-グルクロニド、M1、M1-O-グルクロニド、M3 及び 3 種類の構造未同定の代謝物が認められた。糞中 (投与 168 時間後まで) には、投与量の 4.47±2.52% がフィルゴチニブとして、8.88±2.65% が GS-829845 として排泄され、その他に GS-829845-N-グルクロニド、M1、M3 及び 3 種類の構造未同定の代謝物が認められた。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 肝機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3.4 : GS-US-417-4048 試験 [2018 年 4 月～2018 年 8 月])

中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する外国人被験者 (10 例) 及び正常な肝機能を有する外国人被験者 (10 例) を対象に、本剤 100 mg を空腹時に単回経口投与したときのフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータは表 36 のとおりであった。また、正常な肝機能を有する被験者群において、C_{max} 及び AUC_{inf} が他の被験者と比較して顕著に (対数変換した値について、その平均値から標準偏差の 2 倍以上) 低下した被験者が 1 例認められたことから、当該被験者を除外した感度分析も実施され、その場合の正常な肝機能を有する被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者における C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均値比 [90%CI] は、フィルゴチニブで 0.83 [0.60, 1.14] 及び 1.14 [0.88, 1.47]、GS-829845 で 0.78 [0.64, 0.95] 及び 0.92 [0.72, 1.19] であった。

表 36 本剤 100 mg 単回経口投与時のフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータ

測定対象	肝機能障害 の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg・h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (肝機能障害／肝機能正常)	
						C _{max}	AUC _{inf}
フィルゴチニブ	正常	10	0.80±0.49	2.00±1.00	5.29±1.76		
	中等度	10	0.72±0.29	2.42±0.53	8.08±3.56	1.16 [0.59, 2.29]	1.59 [0.82, 3.08]
GS-829845	正常	10	1.12±0.45	32.1±14.3	19.3±5.05		
	中等度	10	0.97±0.26	33.3±11.6	18.9±5.01	1.03 [0.60, 1.76]	1.22 [0.70, 2.14]

平均値±標準偏差

6.2.2.2 腎機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3.2 : GLPG0634-CL-106 試験 [2014 年 3 月～2014 年 7 月])

腎機能障害を有する外国人被験者 15 例 (軽度 [eGFR : 60～89 mL/min/1.73 m²] 6 例、中等度 [eGFR : 30～59 mL/min/1.73 m²] 6 例及び重度 [eGFR : 15～29 mL/min/1.73 m²] 3 例) 及び正常な腎機能 (eGFR : 90 mL/min/1.73 m² 以上) を有する外国人被験者 9 例を対象に、フィルゴチニブ 100 mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの定常状態におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータは表 37 のとおりであった。

表 37 フィルゴチニブ 100 mg 反復経口投与時の定常状態におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータ

測定対象	腎機能障害 の程度	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg・h/mL)	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (腎機能障害／腎機能正常)	
						C _{max}	AUC _{0-24h}
フィルゴチニブ	正常	9	0.88±0.51	1.82±0.93 ^{a)}	5.42±1.64 ^{a)}		
	軽度	6	0.78±0.47	1.89±0.55	10.9±5.12	0.82 [0.34, 2.02]	1.11 [0.61, 2.03]
	中等度	6	0.94±0.45	2.69±1.14 ^{b)}	10.6±7.99	1.01 [0.41, 2.47]	1.42 [0.76, 2.66]
	重度	3	0.92±0.11	2.64±0.90	9.03±4.63	1.16 [0.37, 3.62]	1.54 [0.72, 3.29]
GS-829845	正常	9	1.63±0.52	24.9±7.91	20.8±3.56		
	軽度	6	1.54±0.48	30.1±8.83	25.4±6.31	0.94 [0.59, 1.5]	1.21 [0.79, 1.85]
	中等度	6	2.35±0.83	42.7±16.4	31.7±7.89	1.4 [0.88, 2.25]	1.67 [1.09, 2.56]
	重度	3	3.43±0.50	66.6±12.3	43.6±5.52	2.17 [1.19, 3.93]	2.74 [1.59, 4.71]

平均値±標準偏差、a) 8 例、b) 5 例

6.2.2.3 高齢者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3.1 : GLPG0634-CL-104 試験 [2012 年 7 月～2012 年 9 月])

高齢の健康被験者 30 例 (40～50 歳群、65～74 歳群及び 75 歳以上群、各 10 例) を対象に、フィルゴチニブ 100 mg を食後に 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの定常状態におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータは表 38 のとおりであった。フィルゴチニブに対する GS-829845 の曝露量比は 18.4～19.4 で、いずれの年齢層でも同程度であり、主要代謝物の生成に關与する CES に対する年齢の影響は認められなかった。

表 38 フィルゴチニブ 100 mg 反復経口投与時の定常状態におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータ

測定対象	年齢	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg・h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	CL _R (L/h)
フィルゴチニブ	40～50 歳	10	0.44±0.14	1.60±0.51	6.07±3.54 ^{a)}	2.0 [1.0, 5.0]	5.55±1.11 ^{b)}
	65～74 歳	10	0.58±0.23	1.79±0.43	5.83±1.36 ^{b)}	2.0 [0.5, 3.0]	3.90±0.91 ^{c)}
	75 歳以上	10	0.63±0.20	2.22±0.46	6.90±2.51 ^{a)}	2.0 [0.5, 3.0]	3.33±0.67 ^{b)}
GS-829845	40～50 歳	10	1.69±0.45	29.4±8.0	17.8±3.2	4.0 [2.0, 5.0]	1.25±0.24 ^{b)}
	65～74 歳	10	1.90±0.30	34.2±5.9	24.7±5.7	3.0 [3.0, 5.0]	1.13±0.24 ^{c)}
	75 歳以上	10	2.20±0.43	40.9±9.0	23.5±5.0	5.0 [3.0, 5.0]	0.93±0.27 ^{b)}

平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 [範囲]、a) 7 例、b) 8 例、c) 9 例

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討¹⁹⁾

本剤又はフィルゴチニブ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4試験が実施された。フィルゴチニブ又は併用薬のPK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値比は、表39及び表40のとおりであった。以上より、申請者は、本剤と検討した薬剤との薬物相互作用の懸念は低く、フィルゴチニブの臨床使用において、本剤又は併用薬の用量調節は不要である旨、説明している。

表39 フィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータに対する併用薬の影響

用法・用量（全て経口投与）		例数	測定対象	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (併用／非併用)	
併用薬	本剤			C _{max}	AUC _{inf}
イトラコナゾール 200 mg 単回	100 mg 単回	13	フィルゴチニブ	1.64 [1.29, 2.08]	1.45 [1.33, 1.57]
			GS-829845	0.94 [0.89, 1.01]	1.07 [1.04, 1.10]
リファンピシン 600 mg 1日1回	200 mg 単回	14	フィルゴチニブ	0.74 [0.64, 0.86]	0.73 [0.69, 0.77]
			GS-829845	0.81 [0.77, 0.85]	0.62 [0.58, 0.66]
ファモチジン 40 mg 1日2回	200 mg 単回	13	フィルゴチニブ	0.82 [0.71, 0.96]	0.98 [0.91, 1.06]
			GS-829845	0.95 [0.88, 1.02]	1.04 [0.96, 1.12]
オメプラゾール 40 mg 1日1回	200 mg 単回	13	フィルゴチニブ	0.73 [0.63, 0.86]	0.89 [0.83, 0.96]
			GS-829845	1.00 [0.95, 1.06]	1.01 [0.98, 1.04]

表40 併用薬の薬物動態パラメータに対する本剤又はフィルゴチニブ投与の影響

用法・用量（全て経口投与）		例数	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (併用／非併用)	
本剤／フィルゴチニブ	併用薬（単回投与）		C _{max}	AUC _{inf}
フィルゴチニブ 200 mg 1日1回	ミダゾラム 2 mg	20	0.99 [0.88, 1.13]	1.05 [0.95, 1.17]
			1.09 [0.96, 1.24]	1.11 [0.98, 1.25]
本剤 200 mg 1日1回	エチニルエストラジオール 30 µg	24	1.14 [1.06, 1.22]	1.14 [1.09, 1.18]
本剤 200 mg 1日1回	レボノルゲストレル 150 µg	24	1.05 [0.95, 1.17]	0.95 [0.90, 1.00]
本剤 200 mg 1日1回	メトホルミン 850 mg	12	1.02 [0.85, 1.21]	1.02 [0.85, 1.22]

ミダゾラム併用時の成績は、上段がミダゾラム、下段は1'OH-ミダゾラムを示す。

6.2.4 QT/QTc 試験（CTD 5.3.4.1.1 : GS-US-417-3911 試験〔20■年■月～20■年■月〕）

外国人健康被験者（52例）を対象とした4処置4期クロスオーバーデザインにより、モキシフロキサシン（400 mg 単回経口投与）を陽性対照として、プラセボ又は本剤 200 若しくは 450 mg を1日1回7日間経口投与したときのQT間隔に対する影響が検討された。QT間隔²⁰⁾のベースラインからの変化量の最小二乗平均値について、本剤 200 及び 450 mg 群とプラセボ群との差 [90%CI] は、最大で 2.71 [0.36, 5.07] ms（投与8時間後）及び 5.95 [3.54, 8.35] ms（投与8時間後）であり、90%CIの上限が10 msを下回ったことから、本剤のQT間隔延長リスクは陰性と判断されている。なお、モキシフロキサシン群とプラセボ群との差 [96.67%CI] は、最大で 12.32 [9.26, 15.38] ms（投与2時間後）であった。

6.3 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5.1）

健康被験者又はRA患者を対象とした国内外の臨床試験14試験²¹⁾から得られた血漿中のフィルゴチニブ及びGS-829845のデータ（フィルゴチニブ：3,176例〔14,060測定点〕、GS-829845：3,202例〔16,000測定点〕）を用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM version 7.4.3）が実施された。

¹⁹⁾ CTD 5.3.1.2.2 : GS-US-417-3900 試験〔20■年■月～■月〕、CTD 5.3.3.4.1 : GLPG0634-CL-103 試験〔2013年1月～2013年4月〕、CTD 5.3.3.4.2 : GS-US-417-3916 試験〔20■年■月～■月〕、CTD 5.3.3.4.3 : GS-US-417-4107 試験〔20■年■月～20■年■月〕

²⁰⁾ Fridericia 式による補正QT間隔

²¹⁾ 第I相試験（GS-US-417-3900、-3916、-3911、GLPG0634-CL-101、-102、-104及び-110試験）、並びにRA被験者を対象とした第II相試験（GLPG0634-CL-201、-202、-203及び-204試験）及び第III相試験（FINCH1、FINCH2及びFINCH3試験）

フィルゴチニブについて、ラグタイムのある1次吸収過程を含む2コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果²²⁾、CL/Fに対してRAの有無及びベースライン時のCRP、 k_a に対して食事条件（常に食後／それ以外）が共変量として選択され、最終モデルとされた。

GS-829845について、0次吸収過程と1次吸収過程を含む1コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果²³⁾、CL/Fに対して CL_{Cr} 、 V_d/F に対してRAの有無が共変量として選択され、最終モデルとされた。

第Ⅲ相試験（FINCH1、FINCH2及びFINCH3試験）に組み入れられた日本人及び外国人のRA患者について、最終モデルにより推定した、本剤100 mg又は200 mgを1日1回経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータは、表41のとおりであった。

表 41 最終モデルにより推定した本剤100 mg又は200 mg投与時の
フィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータ

			AUC _{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{tau} ($\mu\text{g/mL}$)
200 mg 1日1回 経口投与	日本人	フィルゴチニブ	4.45 (25.0)	1.03 (42.4)	0.013 (42.1)
		GS-829845	74.1 (19.1)	3.55 (16.6)	2.51 (25.0)
	外国人	フィルゴチニブ	4.56 (42.2)	1.05 (60.0)	0.015 (128)
		GS-829845	75.1 (25.2)	3.59 (21.6)	2.58 (33.8)
100 mg 1日1回 経口投与	日本人	フィルゴチニブ	2.23 (25.0)	0.51 (42.4)	0.006 (42.1)
		GS-829845	37.0 (19.1)	1.77 (16.6)	1.26 (25.0)
	外国人	フィルゴチニブ	2.28 (42.2)	0.52 (60.0)	0.007 (128)
		GS-829845	37.6 (25.2)	1.79 (21.6)	1.29 (33.8)

平均値 (CV%)

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。

日本人及び外国人の健康成人対象の第Ⅰ相試験（6.2.1.1 参照）において、日本人及び外国人で本剤の薬物動態に明確な差異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（6.3 参照）において、人種はフィルゴチニブ及びGS-829845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外国人におけるフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータにも顕著な差は認められていない。

以上より、本剤の薬物動態について、日本人と外国人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。

²²⁾ 共変量として、CL/F及び V_d/F に対して年齢、性別、人種、体重、RAの有無、RAの罹病期間、並びにベースライン時の CL_{Cr} 、ビリルビン、ALT、AST及びCRPが、 T_{lag} に対して年齢、性別、人種、体重、RAの有無、ベースライン時のCRP、RA罹病期間及び食事条件が検討された。

²³⁾ 共変量として、CL/F及び V_d/F に対して年齢、性別、人種、体重、RAの有無、RAの罹病期間、並びにベースライン時の CL_{Cr} 、ビリルビン、ALT、AST及びCRPが検討された。

6.R.2 肝機能及び腎機能障害患者における本剤の用量調節について

申請者は、肝機能及び腎機能障害患者における本剤の用量調節の必要性について、以下のように説明している。

肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（6.2.2.1 参照）の結果、正常な肝機能を有する被験者及び中等度肝機能障害を有する被験者に本剤を投与した時のフィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量に顕著な差は認められなかったことから、軽度及び中等度の肝機能障害患者に対する本剤の用量調節は不要であると考ええる。

腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（6.2.2.2 参照）の結果、腎機能障害の程度に応じて、GS-829845の曝露量が増加する傾向が認められた。また、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者（CL_{cr} ≥ 40 mL/min）も組み入れられた第Ⅲ相試験（FINCH1、FINCH2 及び FINCH3 試験）成績も含めた母集団薬物動態解析に基づく、腎機能障害の重症度別のフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータは表42のとおりであった。

以上より、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者においては、臨床的に重要な曝露量の増加は想定されないことから本剤の用量調節は不要と考えるが、重度の腎機能障害を有する患者においては、GS-829845の曝露量が約2.7倍に増加することから、本剤の用量を100 mgに減量することが適切であると考ええる。

表42 RA患者に本剤200 mgを1日1回投与した時の腎機能障害の重症度別のフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータ

腎機能障害の程度 CL _{cr} ：中央値 [範囲]	被験者 (割合%)	対象	AUC _{tau} (µg・h/mL)	C _{max} (µg/mL)	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (腎機能障害／腎機能正常)	
					AUC _{tau}	C _{max}
正常 121.9 [90.0, 311.8]	2,118 (73)	フィルゴチニブ	4.55 (42.9)	1.03 (61.3)		
	2,141 (73)	GS-829845	69.1 (24.2)	3.36 (22.9)		
軽度 78.5 [60.0, 90.0]	677 (23)	フィルゴチニブ	4.70 (37.5)	1.07 (55.6)	1.04 [1.02, 1.07]	1.06 [1.01, 1.11]
	680 (23)	GS-829845	81.1 (22.8)	3.85 (22.4)	1.18 [1.16, 1.20]	1.15 [1.13, 1.17]
中等度 54.7 [36.6, 59.8]	95 (3)	フィルゴチニブ	4.86 (29.4)	1.16 (45.6)	1.09 [1.02, 1.15]	1.15 [1.03, 1.29]
	98 (3)	GS-829845	91.5 (30.6)	4.29 (27.0)	1.26 [1.20, 1.32]	1.24 [1.19, 1.29]

平均値 (CV%)

CL_{cr}に基づく腎機能障害の程度 [正常：CL_{cr} ≥ 90 mL/min、軽度：60 ≤ CL_{cr} < 90 mL/min、中等度：30 ≤ CL_{cr} < 60 mL/min]

なお、重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）又は末期の腎機能障害（eGFR < 15 mL/min/1.73 m²）を有する患者については、本剤を投与したときの薬物動態、有効性及び安全性が評価されておらず、当該患者に対する適切な用法・用量の設定が困難と考えることから、本剤の投与を禁忌と設定する。

機構は、以上の申請者の説明のうち、中等度の腎機能障害を有する患者における点を除き、申請者の説明を了承した。中等度の腎機能障害を有する患者における本剤の用量調節の必要性については、7.R.5.2項に記載する。

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

有効性及び安全性の主な評価資料として、表 43 に示す 4 試験の成績が提出された。

表 43 有効性及び安全性に関する主な臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	被験者数	用法・用量の概略 (特段の記載がない場合は経口投与)	主な評価項目
Ⅲ	GS-US-417-0301 (FINCH1)	国際共同	MTX 効果不十分な RA 患者	①480 ②477 ③325 ④477	一定用量の MTX 併用下で ①本剤 100 mg 1 日 1 回 ②本剤 200 mg 1 日 1 回 ③アダリムマブ 40 mg を 2 週間に 1 回 皮下投与 ④プラセボ ^{a)}	有効性 安全性
	GS-US-417-0302 (FINCH2)	国際共同	生物製剤効果不十分な RA 患者	①153 ②148 ③148	一定用量の cDMARDs 併用下で ①本剤 100 mg 1 日 1 回 ②本剤 200 mg 1 日 1 回 ③プラセボ	有効性 安全性
	GS-US-417-0303 (FINCH3)	国際共同	MTX 未治療の RA 患者	①207 ②417 ③210 ④418	①本剤 100 mg 1 日 1 回 (MTX 併用) ②本剤 200 mg 1 日 1 回 (MTX 併用) ③本剤 200 mg 1 日 1 回 ④プラセボ (MTX 単独)	有効性 安全性
	GS-US-417-0304 (FINCH4)	国際共同	FINCH1、FINCH2 又は FINCH3 試験を 完了した RA 患者	2,729 ^{b)}	本剤 100 mg 又は 200 mg 1 日 1 回	有効性 安全性

a) 投与 24 週時以降は、本剤 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回経口投与

b) 2019 年 9 月 16 日データカットオフ

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.6 及び 5.3.5.1.10 : GS-US-417-0301 [FINCH1] 試験 [2016 年 8 月～2019 年 6 月])

MTX 効果不十分な RA 患者²⁴⁾ (目標例数 1,650 例 [100 mg 群 450 例、200 mg 群 450 例、アダリムマブ群 300 例、プラセボ群 450 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日本、ポーランド、ウクライナ、米国等の 30 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、一定用量の MTX 併用下²⁵⁾で本剤 100 mg、200 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回経口投与、又はアダリムマブ 40 mg を 2 週間に 1 回皮下投与することと設定された。なお、投与 14 週時において腫脹及び圧痛関節数がいずれもベースライン時と比較して 20%以上改善しなかった被験者は、治験薬の投与が中止され、医師の判断による RA に対する標準的治療が実施された。また、プラセボ群の被験者は投与 24 週時に本剤 100 mg 又は 200 mg 投与群へ無作為に再割り付けされ、以降は本剤 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された (図 2)。

²⁴⁾ 主な選択基準：①ACR/EULAR の RA 分類基準 (2010 年) により RA と診断され、ACR 機能障害度がⅠ～Ⅲである、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 以上、③スクリーニング時に以下の A～C のいずれかを満たす (A: 手指、手首及び足の X 線画像において 1 カ所以上の関節で骨びらんが認められ、かつ抗 CCP 抗体又は RF が陽性、B: 手指、手首及び足の X 線画像において 3 カ所以上の関節で骨びらんが認められる、C: CRP が 6 mg/L 以上)、④MTX を 12 週間以上使用しており、4 週間以上 7.5～25 mg/週 (ただし、7.5 mg/週未満でも、当該用量を超える用量に対して不耐容である等の場合には許容) の一定用量が投与されている、⑤JAK 阻害薬及びアダリムマブの治療歴がなく、生物製剤による治療失敗歴がない (ただし、生物製剤による治療歴が 1 剤のみ、かつ 3 カ月未満の場合は許容)、をいずれも満たす 18 歳 (本邦では 20 歳) 以上の RA 患者。

²⁵⁾ 主な選択基準④と同じ用量の MTX を投与することとされた。

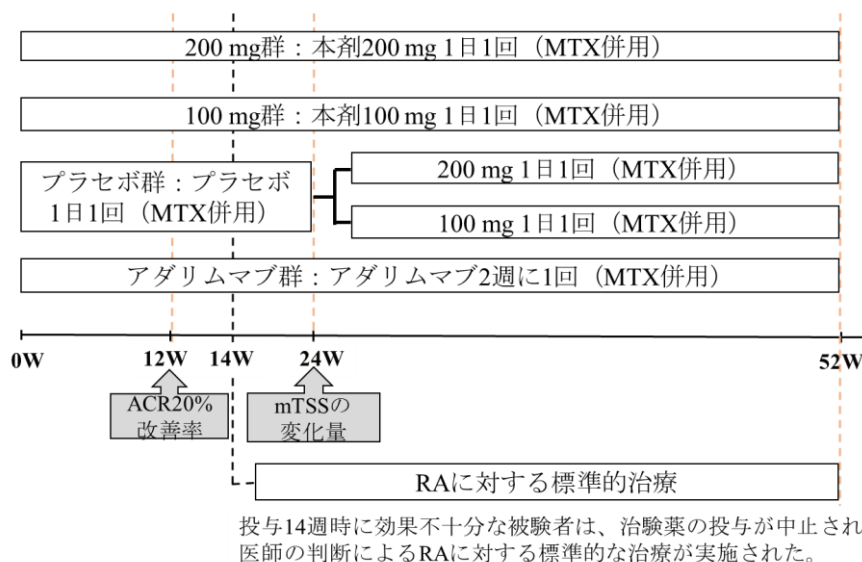


図2 FINCH1 試験の試験デザイン

無作為化された 1,759 例（100 mg 群 480 例、200 mg 群 477 例、アダリムマブ群 325 例、プラセボ群 477 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1,755 例（100 mg 群 480 例、200 mg 群 475 例、アダリムマブ群 325 例、プラセボ群 475 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 週時までの治療薬投与中止例は、100 mg 群 2.3%（11/480 例）、200 mg 群 2.5%（12/475 例）、アダリムマブ群 3.4%（11/325 例）、プラセボ群 6.3%（30/475 例）に認められ、主な中止理由は、被験者の判断（100 mg 群 1.0%〔5/480 例〕、200 mg 群 0.4%〔2/475 例〕、アダリムマブ群 1.8%〔6/325 例〕、プラセボ群 2.3%〔11/475 例〕）、有害事象（100 mg 群 0.6%〔3/480 例〕、200 mg 群 1.9%〔9/475 例〕、アダリムマブ群 0.6%〔2/325 例〕、プラセボ群 1.7%〔8/475 例〕）等であった。

FAS のうち日本人部分集団は 147 例（100 mg 群 41 例、200 mg 群 40 例、アダリムマブ群 28 例、プラセボ群 38 例）であり、投与 12 週時までの治療薬投与中止例は、100 mg 群 2.4%（1/41 例）、200 mg 群 2.5%（1/40 例）、アダリムマブ群 3.6%（1/28 例）、プラセボ群 10.5%（4/38 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（100 mg 群なし、200 mg 群なし、アダリムマブ群 3.6%〔1/28 例〕、プラセボ群 7.9%〔3/38 例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率及び投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量は表 44 及び図 3 のとおりであり、プラセボ群と 100 mg 群及び 200 mg 群との各対比較において、いずれの主要評価項目についても統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 100 mg 群及び 200 mg の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 44 及び図 4 のとおりであった。

表 44 有効性の主要評価項目の成績 (FAS)

		100 mg 群	200 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	投与 12 週時の ACR20%改善率	69.8 (335/480)	76.6 (364/475)	70.5 (229/325)	49.9 (237/475)
	プラセボ群との差 [95%CI]	19.9 [13.6, 26.2]	26.7 [20.6, 32.8]		
	p 値 ^{a), c)}	<0.001	<0.001		
	投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量	0.17±0.91 (404)	0.13±0.94 (405)	0.16±0.95 (271)	0.37±1.42 (351)
日本人部分集団	投与 12 週時の ACR20%改善率	65.9 (27/41)	77.5 (31/40)	53.6 (15/28)	36.8 (14/38)
	プラセボ群との差 [95%CI]	29.0 [5.4, 52.7]	40.7 [18.0, 63.3]		
	投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量	0.13±0.92 (36)	0.72±2.43 (36)	0.20±0.50 (22)	0.42±1.39 (25)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{b)}	-0.42 [-1.23, 0.39]	0.20 [-0.61, 1.01]		

ACR20%改善率：% (例数)、mTSS のベースラインからの変化量：平均値±標準偏差 (評価例数)

欠測値について ACR20%改善率は NRI により補完された。

a) 投与群、地域、生物製剤使用歴の有無、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

b) 投与群、来院、投与群と来院の交互作用、地域、生物製剤の使用歴の有無、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF の有無及びベースライン値を共変量、時点間に無構造の共分散構造を仮定した MMRM (日本人部分集団の解析では地域、生物製剤の使用歴の有無、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF の有無はモデルに含めなかった)

c) 有意水準両側 5%、ACR20%改善率について 200 mg 群とプラセボ群の比較、100 mg 群とプラセボ群の比較、mTSS のベースラインからの変化量について 200 mg 群とプラセボ群の比較、100 mg 群とプラセボ群の比較の順に閉検定手順により仮説検定の多重性を調整

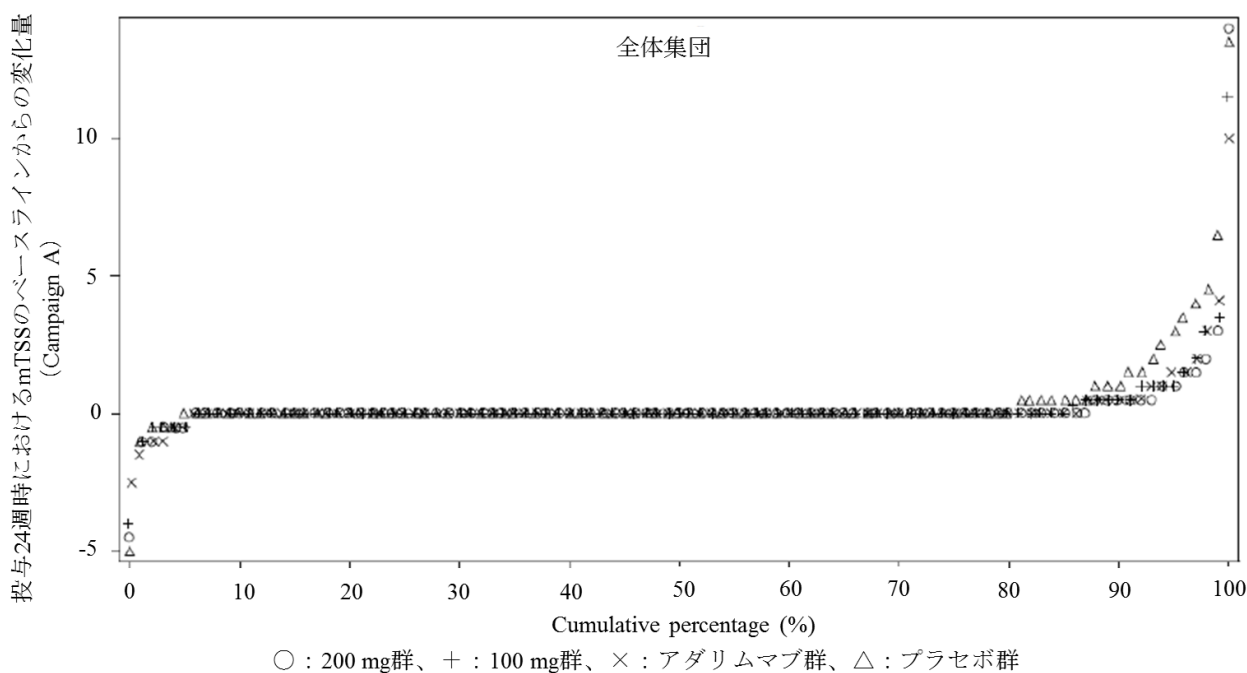


図 3 投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量の累積確率分布 (全体集団)

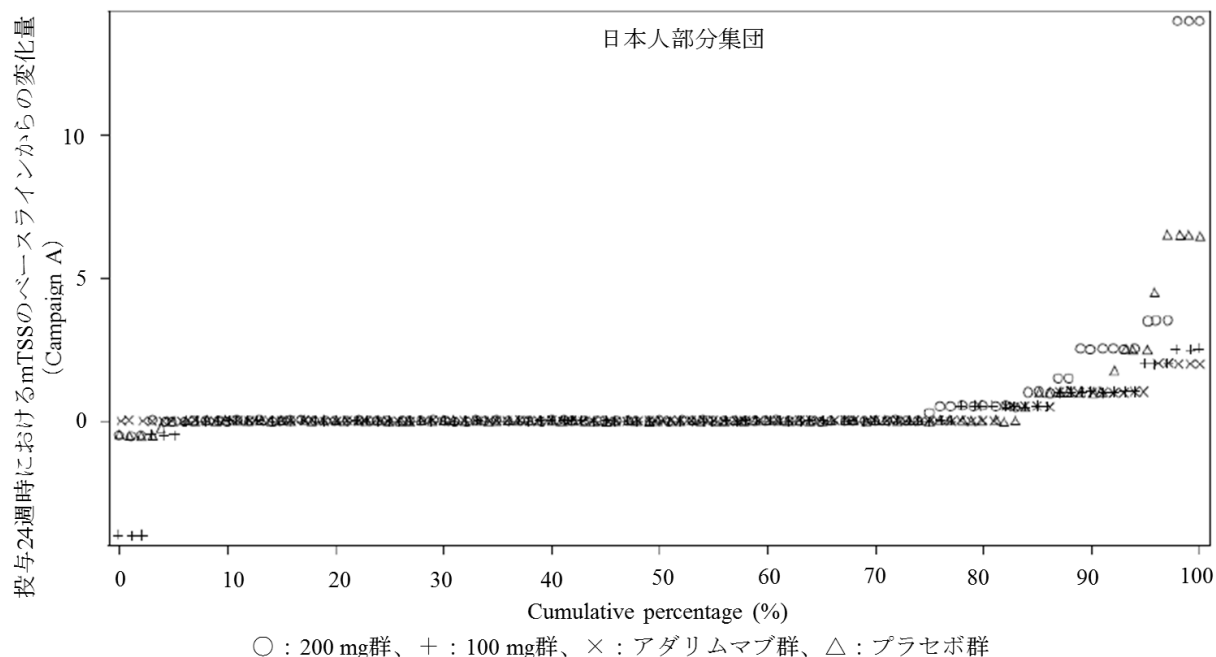


図4 投与24週時におけるmTSSのベースラインからの変化量の累積確率分布（日本人部分集団）

投与24週時までの有害事象は、100 mg 群 59.8% (287/480 例)、200 mg 群 60.4% (287/475 例)、アダリムマブ群 57.2% (186/325 例)、プラセボ群 53.1% (252/475 例) に認められ、主な事象は表 45 のとおりであった。

死亡は、100 mg 群 0.2% (1/480 例〔心筋梗塞〕)、200 mg 群 0.4% (2/475 例〔敗血症性ショック/肺炎2例〕)、プラセボ群 0.4% (2/475 例〔各種物質毒性、免疫不全症/気管支肺アスペルギルス症/敗血症性ショック/代謝性アシドーシス/急性呼吸不全²⁶⁾]) に認められ、このうち200 mg 群に認められた敗血症性ショック/肺炎及び肺炎、並びにプラセボ群に認められた免疫不全症/気管支肺アスペルギルス症/敗血症性ショック/代謝性アシドーシス/急性呼吸不全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、100 mg 群 5.0% (24/480 例)、200 mg 群 4.4% (21/475 例)、アダリムマブ群 4.3% (14/325 例)、プラセボ群 4.2% (20/475 例) に認められ、このうち以下の事象 (100 mg 群〔丹毒、蜂巣炎、胆嚢炎、肺炎、胃炎、皮膚潰瘍/感染性皮膚潰瘍、口腔内潰瘍形成/口内炎/カンジダ感染〕、200 mg 群〔肺炎、肺炎/肺炎、敗血症性ショック/肺炎、爪囲炎、リパーゼ増加、ALT 増加、気管支炎、大腿骨頸部骨折、胃腸炎〕、アダリムマブ群〔肺炎2例、感染性関節炎、膿疱性乾癬、洞性頻脈、感染性腱鞘炎、AST 増加/ALT 増加、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、蜂巣炎〕、プラセボ群〔汎血球減少症/感染性胸水/真菌性肺炎、乳癌第1期、肺炎、器質化肺炎、肺炎球菌性肺炎〕) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、100 mg 群 1.9% (9/480 例)、200 mg 群 3.2% (15/475 例)、アダリムマブ群 4.0% (13/325 例)、プラセボ群 3.2% (15/475 例) に認められた。

副作用は、100 mg 群 21.7% (104/480 例)、200 mg 群 21.7% (103/475 例)、アダリムマブ群 21.5% (70/325 例)、プラセボ群 18.3% (87/475 例) に認められた。

²⁶⁾ 治験薬最終投与から30日以降に発現した事象であることから、治験薬投与下で発現した有害事象としては集計されていない。

表 45 いずれかの群で 3%以上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	100 mg 群 (480 例)	200 mg 群 (475 例)	アダリムマブ群 (325 例)	プラセボ群 (475 例)
上咽頭炎	29 (6.0)	31 (6.5)	15 (4.6)	25 (5.3)
上気道感染	33 (6.9)	25 (5.3)	17 (5.2)	14 (2.9)
悪心	10 (2.1)	19 (4.0)	4 (1.2)	7 (1.5)
高血圧	7 (1.5)	16 (3.4)	9 (2.8)	5 (1.1)
ALT 増加	15 (3.1)	13 (2.7)	14 (4.3)	11 (2.3)
頭痛	12 (2.5)	10 (2.1)	10 (3.1)	17 (3.6)
貧血	15 (3.1)	9 (1.9)	6 (1.8)	11 (2.3)
AST 増加	14 (2.9)	9 (1.9)	11 (3.4)	9 (1.9)
関節リウマチ	6 (1.3)	3 (0.6)	5 (1.5)	19 (4.0)

例数 (%)

日本人部分集団における投与 24 週時までの有害事象は、100 mg 群 73.2% (30/41 例)、200 mg 群 82.5% (33/40 例)、アダリムマブ群 71.4% (20/28 例)、プラセボ群 73.7% (28/38 例) に認められ、主な事象は表 46 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、100 mg 群 4.9% (2/41 例〔腎結石症、腎細胞異形成〕)、200 mg 群 7.5% (3/40 例〔胃腸炎、黄斑線維症/硝子体混濁、冠動脈再狭窄〕)、アダリムマブ群 10.7% (3/28 例〔肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、蜂巣炎〕)、プラセボ群 7.9% (3/38 例〔肺炎、器質化肺炎、肺炎球菌性肺炎〕) に認められ、このうち以下の事象 (200 mg 群〔胃腸炎〕、アダリムマブ群〔肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、蜂巣炎〕、プラセボ群〔肺炎、器質化肺炎、肺炎球菌性肺炎〕) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、200 mg 群 2.5% (1/40 例)、アダリムマブ群 7.1% (2/28 例)、プラセボ群 10.5% (4/38 例) に認められた。

副作用は、100 mg 群 31.7% (13/41 例)、200 mg 群 37.5% (15/40 例)、アダリムマブ群 32.1% (9/28 例)、プラセボ群 31.6% (12/38 例) に認められた。

表 46 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、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	100 mg 群 (41 例)	200 mg 群 (40 例)	アダリムマブ群 (28 例)	プラセボ群 (38 例)
上咽頭炎	3 (7.3)	7 (17.5)	3 (10.7)	4 (10.5)
悪心	3 (7.3)	4 (10.0)	0	0
気管支炎	1 (2.4)	4 (10.0)	0	1 (2.6)
口内炎	4 (9.8)	3 (7.5)	0	3 (7.9)
インフルエンザ	2 (4.9)	3 (7.5)	0	1 (2.6)
浮動性めまい	2 (4.9)	3 (7.5)	0	0
咽頭炎	0	3 (7.5)	0	3 (7.9)
血中 CPK 増加	0	3 (7.5)	0	0
頭痛	2 (4.9)	2 (5.0)	1 (3.6)	3 (7.9)
湿疹	1 (2.4)	1 (2.5)	1 (3.6)	3 (7.9)
発疹	3 (7.3)	0	0	0
関節リウマチ	1 (2.4)	0	1 (3.6)	3 (7.9)

例数 (%)

投与 24 週～52 週時までの有害事象は、100 mg 群 46.7% (224/480 例)、200 mg 群 46.7% (222/475 例)、アダリムマブ群 45.8% (149/325 例)、プラセボ→100 mg 群 50.8% (97/191 例)、プラセボ→200 mg 群 48.4% (92/190 例) に認められ、主な事象は表 47 のとおりであった。

死亡は、200 mg 群 1 例（気管支炎/胞隔炎/気管支拡張症/肺線維症/呼吸不全/リウマチ肺/慢性肺性心）、アダリムマブ群 1 例（敗血症）、プラセボ→100 mg 群 1 例（水痘）、プラセボ→200 mg 群 1 例（虚血性脳卒中 2 件/深部静脈血栓症/肺塞栓症）に認められ、このうちアダリムマブ群に認められた敗血症、プラセボ→100 mg 群に認められた水痘、及びプラセボ→200 mg 群に認められた深部静脈血栓症/肺塞栓症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、100 mg 群 3.5%（17/480 例）、200 mg 群 2.9%（14/475 例）、アダリムマブ群 2.5%（8/325 例）、プラセボ→100 mg 群 4.2%（8/191 例）、プラセボ→200 mg 群 3.7%（7/190 例）に認められ、このうち以下の事象（100 mg 群〔肺炎 2 例、細菌性肺炎、急性腎盂腎炎、一過性脳虚血発作〕、200 mg 群〔穿孔性十二指腸潰瘍、皮膚潰瘍、肺炎、感染性関節炎、消化性潰瘍/嘔吐/胆石症、蜂巣炎/蜂巣炎、肝転移/膝癌、ウイルス性肺炎〕、アダリムマブ群〔敗血症〕、プラセボ→100 mg 群〔水痘、前立腺炎〕、プラセボ→200 mg 群〔深部静脈血栓症/肺塞栓症〕）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、100 mg 群 1.3%（6/480 例）、200 mg 群 2.3%（11/475 例）、アダリムマブ群 1.5%（5/325 例）、プラセボ→100 mg 群 1.0%（2/191 例）、プラセボ→200 mg 群 3.2%（6/190 例）に認められた。

副作用は、100 mg 群 13.3%（64/480 例）、200 mg 群 15.6%（74/475 例）、アダリムマブ群 11.4%（37/325 例）、プラセボ→100 mg 群 15.2%（29/191 例）、プラセボ→200 mg 群 11.1%（21/190 例）に認められた。

表 47 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（投与 24～52 週時まで、安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (480 例)	200 mg 群 (475 例)	アダリムマブ群 (325 例)	プラセボ→ 100 mg 群 (191 例)	プラセボ→ 200 mg 群 (190 例)
上気道感染	22 (4.6)	18 (3.8)	6 (1.8)	6 (3.1)	8 (4.2)
上咽頭炎	24 (5.0)	17 (3.6)	9 (2.8)	6 (3.1)	7 (3.7)
尿路感染	12 (2.5)	10 (2.1)	9 (2.8)	8 (4.2)	10 (5.3)
ALT 増加	15 (3.1)	7 (1.5)	11 (3.4)	3 (1.6)	7 (3.7)
AST 増加	10 (2.1)	5 (1.1)	9 (2.8)	3 (1.6)	8 (4.2)

例数 (%)

日本人部分集団における投与 24 週～52 週時までの有害事象は、100 mg 群 61.0%（25/41 例）、200 mg 群 67.5%（27/40 例）、アダリムマブ群 53.6%（15/28 例）、プラセボ→100 mg 群 61.5%（8/13 例）、プラセボ→200 mg 群 75.0%（9/12 例）に認められ、主な事象は表 48 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、100 mg 群 2.4%（1/41 例〔細菌性肺炎〕）、200 mg 群 2.5%（1/40 例〔穿孔性十二指腸潰瘍〕）に認められ、いずれの事象についても治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、200 mg 群 2.5%（1/40 例）、アダリムマブ群 3.6%（1/28 例）、プラセボ→100 mg 群 7.7%（1/13 例）に認められた。

副作用は、100 mg 群 34.1%（14/41 例）、200 mg 群 25.0%（10/40 例）、アダリムマブ群 17.9%（5/28 例）、プラセボ→100 mg 群 30.8%（4/13 例）、プラセボ→200 mg 群 41.7%（5/12 例）に認められた。

表 48 いずれかの群で 3 例以上認められた有害事象（投与 24～52 週時まで、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

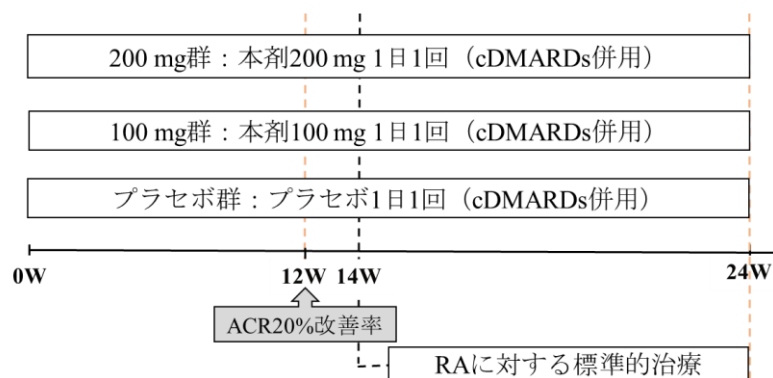
事象名	100 mg 群 (41 例)	200 mg 群 (40 例)	アダリムマブ群 (28 例)	プラセボ→ 100 mg 群 (13 例)	プラセボ→ 200 mg 群 (12 例)
上咽頭炎	5 (12.2)	8 (20.0)	0	0	1 (8.3)
インフルエンザ	1 (2.4)	4 (10.0)	3 (10.7)	1 (7.7)	1 (8.3)
挫傷	0	3 (7.5)	0	1 (7.7)	0
転倒	0	3 (7.5)	1 (3.6)	0	0
関節リウマチ	0	1 (2.5)	3 (10.7)	0	0

例数 (%)

7.1.2 生物製剤効果不十分な RA 患者を対象とした国際共同試験（CTD 5.3.5.1.7：GS-US-417-0302〔FINCH2〕試験〔2016 年 7 月～2018 年 3 月〕）

生物製剤で効果不十分又は不耐容な RA 患者²⁷⁾（目標例数 423 例〔各群 141 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日本、米国、メキシコ等の 15 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、一定用量の cDMARDs 併用下²⁸⁾で本剤 100 mg、200 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与することと設定された。なお、投与 14 週時において腫脹及び圧痛関節数がいずれもベースライン時と比較して 20%以上改善しなかった被験者は、治験薬の投与が中止され、医師の判断による RA に対する標準的治療が実施された（図 5）。



投与14週時に効果不十分な被験者は、治験薬の投与が中止され、医師の判断によるRAに対する標準的な治療が実施された。

図 5 FINCH2 試験の試験デザイン

無作為化された 449 例（100 mg 群 153 例、200 mg 群 148 例、プラセボ群 148 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 448 例（100 mg 群 153 例、200 mg 群 147 例、プラセボ群 148 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、100 mg 群 5.2%（8/153 例）、200 mg 群 2.0%（3/147 例）、プラセボ群 10.1%（15/148 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（100 mg 群 2.0%〔3/153 例〕、200 mg 群 2.0%〔3/147 例〕、プラセボ群 2.0%〔3/148 例〕）、被験者の判断（100 mg 群 2.0%〔3/153 例〕、200 mg 群なし、プラセボ群 4.1%〔6/148 例〕）等であった。

²⁷⁾ 主な選択基準：①ACR/EULAR の RA 分類基準（2010 年）により RA と診断され、ACR 機能障害度が I～III である、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 以上、③スクリーニング時に CRP が 4 mg/L 以上、④1～2 種類の cDMARDs を一定用量で投与されている、⑤1 剤以上の生物製剤を 12 週間以上投与しても効果不十分又は忍容性がない、をいずれも満たす 18 歳（本邦では 20 歳）以上の RA 患者。

²⁸⁾ 主な選択基準④と同じ cDMARDs を同一用量で投与することとされた。

FASのうち日本人部分集団は40例（100 mg 群 15 例、200 mg 群 12 例、プラセボ群 13 例）であり、投与 12 週時までの治験薬投与中止例は、プラセボ群 1 例（治験実施計画書違反）のみであった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率は表 49 のとおりであり、プラセボ群と 100 mg 群及び 200 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する 100 mg 群及び 200 mg 群の優越性が検証された。また、日本人部分集団における成績は表 49 のとおりであった。

表 49 有効性の主要評価項目の成績（FAS、NRI）

		100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群
全体集団	投与 12 週時の ACR20%改善率	57.5 (88/153)	66.0 (97/147)	31.1 (46/148)
	プラセボ群との差 [95%CI]	26.4 [15.0, 37.9]	34.9 [23.5, 46.3]	—
	p 値 ^{a)}	<0.001	<0.001	—
日本人部分集団	投与 12 週時の ACR20%改善率	53.3 (8/15)	83.3 (10/12)	30.8 (4/13)
	プラセボ群との差 [95%CI]	22.6 [−20.2, 65.3]	52.6 [11.8, 93.3]	—

% (例数)

a) 有意水準両側 5%、投与群、地域、過去に使用した生物製剤数（3 剤未満、3 剤以上）及びスクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

有害事象は、100 mg 群 63.4%（97/153 例）、200 mg 群 69.4%（102/147 例）、プラセボ群 67.6%（100/148 例）に認められ、主な事象は表 50 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、100 mg 群 5.2%（8/153 例）、200 mg 群 4.1%（6/147 例）、プラセボ群 3.4%（5/148 例）に認められ、このうち 100 mg 群に認められた気管支炎及び 200 mg 群に認められた滑液包炎については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、100 mg 群 3.9%（6/153 例）、200 mg 群 3.4%（5/147 例）、プラセボ群 2.0%（3/148 例）に認められた。

副作用は、100 mg 群 19.0%（29/153 例）、200 mg 群 21.8%（32/147 例）、プラセボ群 15.5%（23/148 例）に認められた。

表 50 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	100 mg 群 (153 例)	200 mg 群 (147 例)	プラセボ群 (148 例)	事象名	100 mg 群 (153 例)	200 mg 群 (147 例)	プラセボ群 (148 例)
上咽頭炎	9 (5.9)	15 (10.2)	7 (4.7)	関節痛	2 (1.3)	5 (3.4)	3 (2.0)
上気道感染	9 (5.9)	8 (5.4)	6 (4.1)	便秘	2 (1.3)	5 (3.4)	0
頭痛	9 (5.9)	8 (5.4)	2 (1.4)	尿路感染	6 (3.9)	4 (2.7)	2 (1.4)
気管支炎	3 (2.0)	8 (5.4)	8 (5.4)	咽頭炎	6 (3.9)	2 (1.4)	0
悪心	8 (5.2)	7 (4.8)	6 (4.1)	関節リウマチ	2 (1.3)	2 (1.4)	9 (6.1)
高血圧	5 (3.3)	6 (4.1)	2 (1.4)	背部痛	2 (1.3)	2 (1.4)	5 (3.4)
インフルエンザ	6 (3.9)	5 (3.4)	3 (2.0)	発疹	2 (1.3)	0	5 (3.4)
下痢	4 (2.6)	5 (3.4)	3 (2.0)	例数 (%)			

日本人部分集団における有害事象は、100 mg 群 60.0%（9/15 例）、200 mg 群 75.0%（9/12 例）、プラセボ群 76.9%（10/13 例）に認められ、主な事象は表 51 のとおりであった。

死亡、重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は認められなかった。

副作用は、100 mg 群 33.3%（5/15 例）、200 mg 群 50.0%（6/12 例）、プラセボ群 30.8%（4/13 例）に認められた。

表 51 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	100 mg 群 (15 例)	200 mg 群 (12 例)	プラセボ群 (13 例)
上咽頭炎	2 (13.3)	4 (33.3)	2 (15.4)
インフルエンザ	2 (13.3)	1 (8.3)	0
季節性アレルギー	2 (13.3)	1 (8.3)	0
関節リウマチ	1 (6.7)	0	3 (23.1)

例数 (%)

7.1.3 MTX 未治療の RA 患者を対象とした国際共同試験（CTD 5.3.5.1.8 及び 5.3.5.1.11 : GS-US-417-0303 [FINCH3] 試験 [2016 年 8 月～2019 年 5 月]）

MTX 治療歴のない RA 患者²⁹⁾（目標例数 1,200 例〔100 mg+MTX 群 200 例、200 mg+MTX 群 400 例、200 mg 単独群 200 例、MTX 群 400 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、メキシコ、インド等の 31 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、一定用量の MTX 併用下³⁰⁾で本剤 100 mg、200 mg 若しくはプラセボを 1 日 1 回経口投与、又は本剤 200 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定された。なお、投与 24 週時において腫脹及び圧痛関節数がいずれもベースライン時と比較して 20%以上改善しなかった被験者は、治験薬の投与が中止され、医師の判断による RA に対する標準的治療が実施された（図 6）。

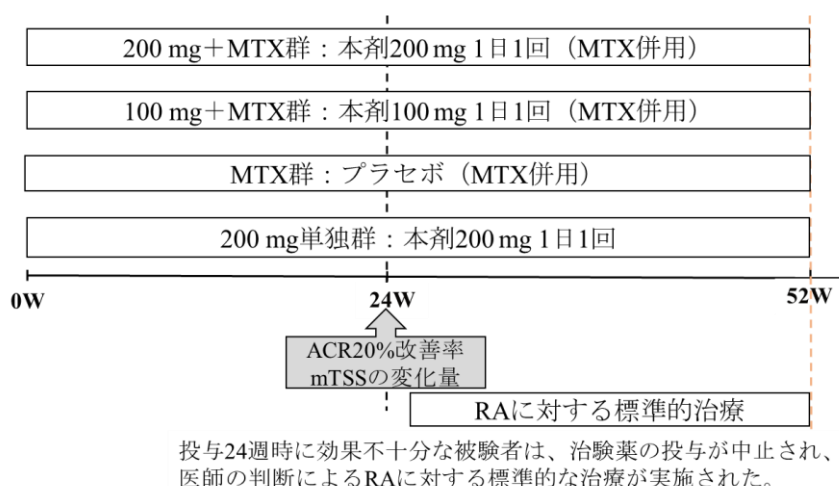


図 6 FINCH3 試験の試験デザイン

無作為化された 1,252 例（100 mg+MTX 群 207 例、200 mg+MTX 群 417 例、200 mg 単独群 210 例、MTX 群 418 例）のうち、治験薬が 1 回以上投与された 1,249 例（100 mg+MTX 群 207 例、200 mg+MTX 群 416 例、200 mg 単独群 210 例、MTX 群 416 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 24 週時までの治験薬投与中止例は、100 mg+MTX 群 6.8%（14/207 例）、200 mg+MTX 群 9.6%（40/416 例）、200 mg 単独群 10.5%（22/210 例）、MTX 群 10.3%（43/416 例）に認められ、主な中止理

²⁹⁾ 主な選択基準：①ACR/EULAR の RA 分類基準（2010 年）により RA と診断され、ACR 機能障害度が I～III である、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 以上、③スクリーニング時に以下の A～C のいずれかを満たす（A：手指、手首及び足の X 線画像において 1 カ所以上の関節で骨びらんが認められる、B：抗 CCP 抗体又は RF が陽性、C：CRP が 4 mg/L 以上）、④RA に対する治療を目的とした MTX 投与が実施されていない又は限定的（25 mg/回以下かつ合計 3 回以下）であり、医師により MTX の投与が適切と判断された、をいずれも満たす 18 歳（本邦では 20 歳）以上の RA 患者。

³⁰⁾ 最初の 8 週間は MTX の用量設定期間とされ、10 mg/週で開始後、忍容性に問題がなければ 20 mg/週まで増量することとされた。なお、本邦においては 7.5 mg/週で開始後、15 mg/週まで増量することとされた。

由は、被験者の判断（100 mg+MTX 群 3.4% [7/207 例]、200 mg+MTX 群 3.4% [14/416 例]、200 mg 単独群 2.9% [6/210 例]、MTX 群 4.8% [20/416 例]）、有害事象（100 mg+MTX 群 2.4% [5/207 例]、200 mg+MTX 群 4.1% [17/416 例]、200 mg 単独群 1.9% [4/210 例]、MTX 群 1.2% [5/416 例]）等であった。

FAS のうち日本人部分集団は 71 例（100 mg+MTX 群 11 例、200 mg+MTX 群 23 例、200 mg 単独群 12 例、MTX 群 25 例）であり、投与 24 週時までの治験薬投与中止例は、100 mg+MTX 群 9.1%（1/11 例〔被験者の判断〕）、200 mg+MTX 群 13.0%（3/23 例〔有害事象 3 例〕）、200 mg 単独群 8.3%（1/12 例〔有害事象〕）、MTX 群 4.0%（1/25 例〔被験者の判断〕）に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 24 週時の ACR20%改善率及び mTSS のベースラインからの変化量は表 52 及び図 7 のとおりであり、ACR20%改善率については MTX 群と 100 mg+MTX 群及び 200 mg+MTX 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められたが、mTSS のベースラインからの変化量については、MTX 群と 100 mg+MTX 群及び 200 mg+MTX 群との各対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった。日本人部分集団における成績は表 52 及び図 8 のとおりであった。

表 52 有効性の主要評価項目の成績（FAS）

		100 mg+MTX 群	200 mg+MTX 群	200 mg 単独群	MTX 群
全体集団	投与 24 週時の ACR20%改善率	80.2 (166/207)	81.0 (337/416)	78.1 (164/210)	71.4 (297/416)
	MTX 群との差 [95%CI] p 値 ^{a),c)}	8.8 [1.5, 16.1] 0.017	9.6 [3.6, 15.6] <0.001	6.7 [−0.7, 14.1] —	
	投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量	0.22±1.53 (184)	0.21±1.68 (355)	−0.04±1.71 (173)	0.51±2.89 (356)
	MTX 群との差 [95%CI] ^{b)} p 値 ^{b),c)}	−0.29 [−0.67, 0.10] —	−0.29 [−0.61, 0.02] 0.068	−0.55 [−0.94, −0.16] —	
日本人 部分集団	投与 24 週時の ACR20%改善率	90.9 (10/11)	82.6 (19/23)	83.3 (10/12)	80.0 (20/25)
	MTX 群との差 [95%CI]	10.9 [−18.8, 40.6]	2.6 [−23.6, 28.8]	3.3 [−29.1, 35.8]	
	投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量	0.11±1.20 (10)	0.28±0.79 (20)	1.18±3.31 (11)	−0.28±3.04 (25)
	MTX 群との差 [95%CI] ^{b)}	0.40 [−1.42, 2.22]	0.54 [−0.91, 2.00]	1.45 [−0.31, 3.21]	

ACR20%改善率：%（例数）、mTSS のベースラインからの変化量：平均値±標準偏差（評価例数）

欠測値について ACR20%改善率は NRI により補完された。

a) 投与群、地域、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

b) 投与群、来院、投与群と来院の交互作用、地域、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF の有無及びベースライン値を共変量、時点間に無構造の共分散構造を仮定した MMRM（日本人部分集団の解析では地域、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF の有無はモデルに含めなかった）

c) 有意水準両側 5%、ACR20%改善率について 200 mg+MTX 群と MTX 群の比較、100 mg+MTX 群と MTX 群の比較、mTSS のベースラインからの変化量について 200 mg+MTX 群と MTX 群の比較、100 mg+MTX 群と MTX 群の比較の順に閉検定手順により仮説検定の多重性を調整

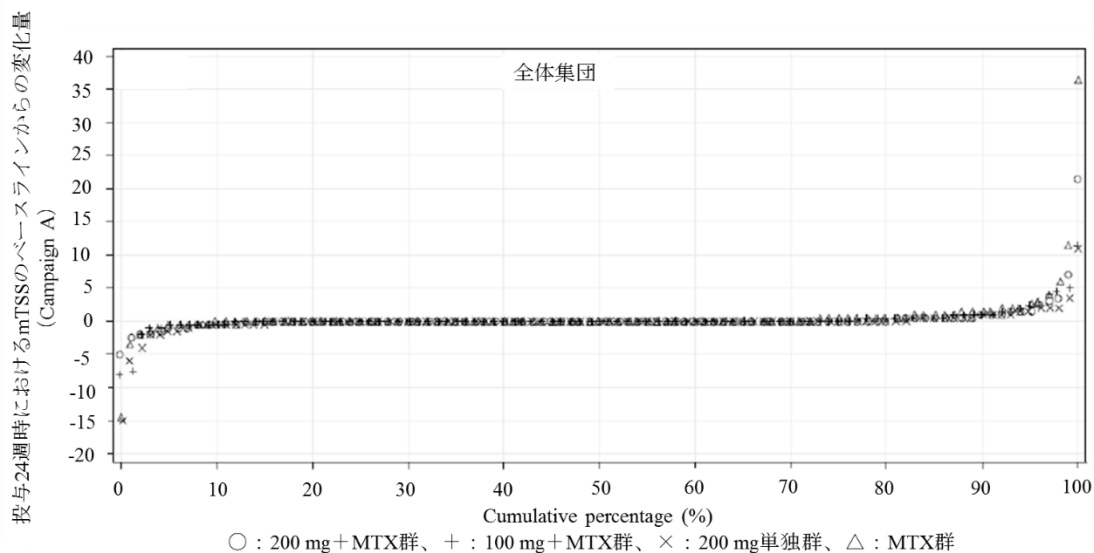


図7 投与24週時における mTSS のベースラインからの変化量の累積確率分布（全体集団）

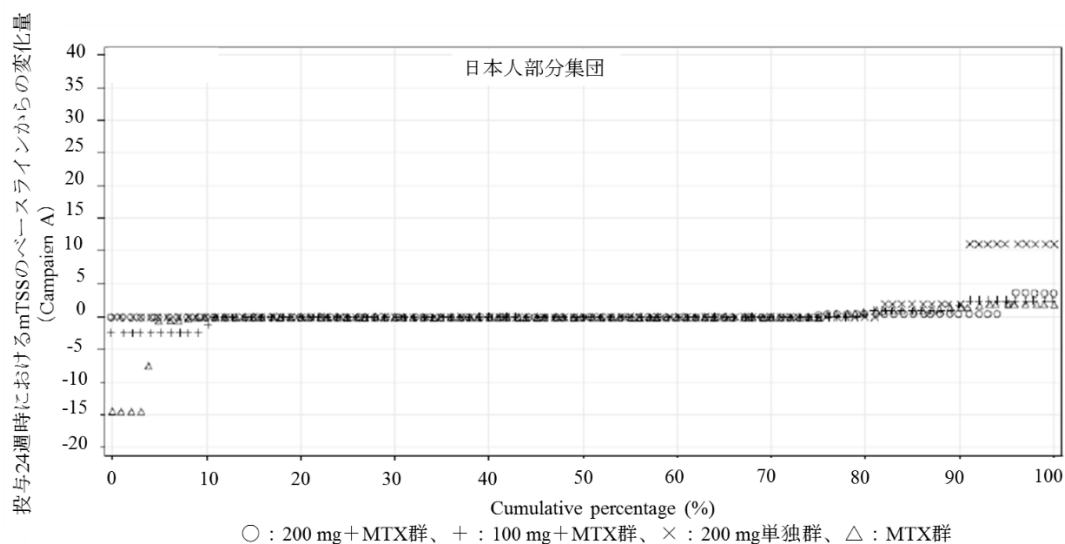


図8 投与24週時における mTSS のベースラインからの変化量の累積確率分布（日本人部分集団）

有害事象は100 mg+MTX 群 79.2% (164/207 例)、200 mg+MTX 群 76.4% (318/416 例)、200 mg 単独群 68.1% (143/210 例)、MTX 群 73.3% (305/416 例) に認められ、主な事象は表 53 のとおりであった。

死亡は、100 mg+MTX 群 0.5% (1/207 例〔椎骨動脈瘤/頭蓋内動脈瘤〕)、200 mg+MTX 群 0.7% (3/416 例〔死亡²⁶⁾、間質性肺疾患、ループス心筋炎]) に認められ、このうち 200 mg+MTX 群に認められた間質性肺疾患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、100 mg+MTX 群 6.3% (13/207 例)、200 mg+MTX 群 6.3% (26/416 例)、200 mg 単独群 8.1% (17/210 例)、MTX 群 6.7% (28/416 例) に認められ、このうち以下の事象 (100 mg+MTX 群〔偶発的過量投与/白血球数減少、汎血球減少症〕、200 mg+MTX 群〔肺炎 2 例、間質性肺疾患、下気道感染、上腹部痛、巨大結腸、肺臓炎、くも膜下出血〕、200 mg 単独群〔骨髓機能不全、带状疱疹、リンパ管炎、肺硬化〕、MTX 群〔肺塞栓症、小細胞肺癌、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺炎、

心房細動、胃炎、敗血症、クリプトコッカス性肺炎〕）については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、100 mg+MTX 群 6.3% (13/207 例)、200 mg+MTX 群 6.7% (28/416 例)、200 mg 単独群 2.4% (5/210 例)、MTX 群 6.0% (25/416 例) に認められた。

副作用は、100 mg+MTX 群 49.8% (103/207 例)、200 mg+MTX 群 43.8% (182/416 例)、200 mg 単独群 27.1% (57/210 例)、MTX 群 42.1% (175/416 例) に認められた。

表 53 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	100 mg+MTX 群 (207 例)	200 mg+MTX 群 (416 例)	200 mg 単独群 (210 例)	MTX 群 (416 例)
悪心	35 (16.9)	51 (12.3)	15 (7.1)	50 (12.0)
上気道感染	9 (4.3)	42 (10.1)	14 (6.7)	34 (8.2)
頭痛	8 (3.9)	23 (5.5)	8 (3.8)	25 (6.0)
ALT 増加	6 (2.9)	23 (5.5)	3 (1.4)	11 (2.6)
高血圧	10 (4.8)	22 (5.3)	15 (7.1)	14 (3.4)
上咽頭炎	17 (8.2)	21 (5.0)	17 (8.1)	25 (6.0)
尿路感染	13 (6.3)	19 (4.6)	11 (5.2)	11 (2.6)
脱毛症	15 (7.2)	17 (4.1)	4 (1.9)	20 (4.8)
下痢	12 (5.8)	17 (4.1)	6 (2.9)	21 (5.0)
上腹部痛	6 (2.9)	16 (3.8)	6 (2.9)	4 (1.0)
AST 増加	2 (1.0)	15 (3.6)	4 (1.9)	7 (1.7)
嘔吐	7 (3.4)	14 (3.4)	3 (1.4)	11 (2.6)
副鼻腔炎	5 (2.4)	14 (3.4)	7 (3.3)	12 (2.9)
消化不良	5 (2.4)	14 (3.4)	5 (2.4)	8 (1.9)
白血球減少症	4 (1.9)	13 (3.1)	1 (0.5)	6 (1.4)
気管支炎	11 (5.3)	12 (2.9)	5 (2.4)	16 (3.8)
咳嗽	7 (3.4)	11 (2.6)	5 (2.4)	15 (3.6)
腹痛	7 (3.4)	10 (2.4)	3 (1.4)	7 (1.7)
背部痛	6 (2.9)	10 (2.4)	3 (1.4)	14 (3.4)
貧血	5 (2.4)	7 (1.7)	2 (1.0)	16 (3.8)
関節リウマチ	7 (3.4)	4 (1.0)	0	14 (3.4)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、100 mg+MTX 群 90.9% (10/11 例)、200 mg+MTX 群 100% (23/23 例)、200 mg 単独群 91.7% (11/12 例)、MTX 群 80.0% (20/25 例) に認められ、主な事象は表 54 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、100 mg+MTX 群 18.2% (2/11 例〔腱鞘の巨細胞腫瘍、虫垂粘液嚢胞〕)、200 mg+MTX 群 8.7% (2/23 例〔肺炎、病的骨折〕)、200 mg 単独群 25.0% (3/12 例〔骨髄機能不全、大脳動脈閉塞、帯状疱疹〕)、MTX 群 12.0% (3/25 例〔肺塞栓症、小細胞肺癌、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎〕) に認められ、このうち以下の事象 (200 mg+MTX 群〔肺炎〕、200 mg 単独群〔骨髄機能不全、帯状疱疹〕、MTX 群〔肺塞栓症、小細胞肺癌、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎〕) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、200 mg+MTX 群 13.0% (3/23 例)、200 mg 単独群 16.7% (2/12 例)、MTX 群 12.0% (3/25 例) に認められた。

副作用は、100 mg+MTX 群 63.6% (7/11 例)、200 mg+MTX 群 73.9% (17/23 例)、200 mg 単独群 58.3% (7/12 例)、MTX 群 76.0% (19/25 例) に認められた。

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

事象名	100 mg+MTX 群 (11 例)	200 mg+MTX 群 (23 例)	200 mg 単独群 (12 例)	MTX 群 (25 例)
上咽頭炎	2 (18.2)	6 (26.1)	5 (41.7)	10 (40.0)
肝酵素上昇	0	4 (17.4)	1 (8.3)	0
悪心	1 (9.1)	3 (13.0)	1 (8.3)	5 (20.0)
腹部不快感	1 (9.1)	3 (13.0)	1 (8.3)	4 (16.0)
肝機能異常	0	2 (8.7)	0	3 (12.0)
口内炎	1 (9.1)	0	0	5 (20.0)
気管支炎	0	0	0	5 (20.0)

例数 (%)

7.1.4 国際共同長期継続投与試験（CTD 5.3.5.1.9、5.3.5.1.12 及び 5.3.5.1.13 : GS-US-417-0304 [FINCH4] 試験〔2017 年 2 月～継続中（2019 年 9 月データカットオフ）〕）

FINCH1 試験、FINCH2 試験又は FINCH3 試験を完了した RA 患者³¹⁾を対象に、本剤の長期投与時における安全性及び有効性を検討するため、二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、ポーランド、メキシコ等の 32 の国又は地域で実施された。

用法・用量は、先行試験において許容された cDMARDs 併用下³²⁾で、先行試験で本剤が投与されていた被験者は引き続き本剤を同じ用法・用量で継続、先行試験の最終来院時に本剤以外の治験薬が投与されていた被験者及び RA に対する標準的治療が実施されていた被験者（FINCH2 試験のみ）は、本剤 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回経口投与することと設定され、投与期間は最長 3 年間³³⁾とされた。

本試験に移行した 2,731 例のうち、治験薬を 1 回以上投与された 2,729 例（100 mg 群 1,199 例、200 mg 群 1,530 例）が安全性解析対象集団とされた。治験薬投与中止例は 100 mg 群 10.3%（123/1,199 例）、200 mg 群 8.8%（135/1,530 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（100 mg 群 3.4%〔41/1,199 例〕、200 mg 群 3.1%〔47/1,530 例〕）、被験者の判断（100 mg 群 3.7%〔44/1,199 例〕、200 mg 群 2.7%〔41/1,530 例〕）等であった。

安全性解析対象集団のうち日本人部分集団は 207 例（100 mg 群 97 例、200 mg 群 110 例）であり、治験薬投与中止例は 100 mg 群 8.2%（8/97 例）、200 mg 群 8.2%（9/110 例）に認められ、主な中止理由は、有害事象（100 mg 群 4.1%〔4/97 例〕、200 mg 群 5.5%〔6/110 例〕）、妊娠（100 mg 群 1.0%〔1/97 例〕、200 mg 群 1.8%〔2/110 例〕）等であった。

提出されたカットオフデータを用いた有効性に係る解析は実施されていない。

有害事象は、100 mg 群 62.1%（745/1,199 例）、200 mg 群 61.8%（946/1,530 例）に認められ、主な事象は表 55 のとおりであった。

死亡は、100 mg 群 0.3%（3/1,199 例〔腹膜の悪性新生物/卵巣癌、心停止、心肺不全各 1 例〕）、200 mg 群 0.6%（9/1,530 例〔虚血性脳卒中、肺腺癌、急性心筋梗塞、肺炎/敗血症性ショック/電解質失調/急性腎障害、遠隔転移を伴う食道扁平上皮癌、ブドウ球菌性敗血症、心不全、心膜炎、脳血管発作各 1 例〕）に認められ、このうち 200 mg 群に認められた急性心筋梗塞、肺炎/敗血症性ショック、遠隔転移を伴う食道扁平上皮癌、ブドウ球菌性敗血症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、100 mg 群 8.1%（97/1,199 例）、200 mg 群 7.5%（115/1,530 例）に認められ、このうち以下の事象（100 mg 群〔肺炎 2 例、自然流産 2 例、食道癌、腎盂腎炎、膵腺癌、急性腎盂腎炎、肺

³¹⁾ FINCH1 試験又は FINCH3 試験において効果不十分のため治験薬の投与が中止され、RA に対する標準的治療が実施された被験者は除外された。

³²⁾ FINCH3 試験から移行した被験者は MTX 又は対応するプラセボの投与を中止することとされ、MTX/プラセボ投与中止 4 週後以降は cDMARDs の併用が可能とされた。

³³⁾ 3 年、フィルゴチニブの市販開始、又は本剤の開発中止のうち最も早い時点までとされた。

炎/肺炎、肺塞栓症、非心臓性胸痛/呼吸困難/気管支炎/蜂巣炎、冠動脈疾患、閉経後出血/子宮内膜癌、貧血、心室性期外収縮、急性心筋梗塞、白内障、急性膵炎、気管支炎/結核性髄膜炎/肺結核、蜂巣炎/細菌性尿路感染、オーバーラップ症候群/下気道感染/リンパ節結核、リンパ節感染、膵炎/急性膵炎]、200 mg 群〔肺炎 2 例、急性心筋梗塞 2 例、帯状疱疹 2 例、肺塞栓症 2 例、胃癌、播種性帯状疱疹、扁桃炎、憩室炎、慢性腎盂腎炎、敗血症/肺炎、急性胆嚢炎、高アミラーゼ血症/高リパーゼ血症、不全自然流産、肺炎/敗血症性ショック、肺塞栓症/深部静脈血栓症、遠隔転移を伴う食道扁平上皮癌、細菌性関節炎、急性腎盂腎炎、不安定狭心症、肺臓炎/急性呼吸不全、非心臓性胸痛、肝炎、乳様突起炎/肺炎球菌性髄膜炎/硬膜下蓄膿症、硬膜外膿瘍/骨髄炎/傍脊椎膿瘍/ブドウ球菌性敗血症/限局性感染、ストレス心筋症、原発巣不明の悪性新生物、脂漏性皮膚炎/脂漏性皮膚炎、びらん性胃炎/出血性びらん性胃炎、胃穿孔、虚血性脳卒中、膀胱新生物、子宮頸部癌、肺炎球菌性肺炎、結膜黒色腫、蜂巣炎/蜂巣炎、蜂巣炎、骨壊死〕) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、100 mg 群 3.5% (42/1,199 例)、200 mg 群 3.1% (47/1,530 例) に認められた。

副作用は、100 mg 群 18.5% (222/1,199 例)、200 mg 群 19.3% (296/1,530 例) に認められた。

表 55 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	100 mg 群 (1,199 例)	200 mg 群 (1,530 例)	事象名	100 mg 群 (1,199 例)	200 mg 群 (1,530 例)
上咽頭炎	74 (6.2)	91 (5.9)	高血圧	32 (2.7)	41 (2.7)
上気道感染	57 (4.8)	78 (5.1)	悪心	24 (2.0)	37 (2.4)
尿路感染	47 (3.9)	67 (4.4)	背部痛	24 (2.0)	31 (2.0)
関節リウマチ	70 (5.8)	62 (4.1)	帯状疱疹	14 (1.2)	31 (2.0)
気管支炎	34 (2.8)	53 (3.5)	関節痛	29 (2.4)	30 (2.0)
潜伏結核	26 (2.2)	44 (2.9)	頭痛	25 (2.1)	29 (1.9)

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、100 mg 群 77.3% (75/97 例)、200 mg 群 80.0% (88/110 例) に認められ、主な事象は表 56 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、100 mg 群 7.2% (7/97 例〔網膜剥離/網膜剥離、腰部脊柱管狭窄症、自然流産、食道癌、肺炎、変形性関節症、腎盂腎炎〕)、200 mg 群 7.3% (8/110 例〔頭位性回転性めまい、胃癌、播種性帯状疱疹、白内障、扁桃炎、憩室炎、肺炎、急性胆嚢炎〕) に認められ、このうち以下の事象 (100 mg 群〔自然流産、食道癌、肺炎、腎盂腎炎〕、200 mg 群〔胃癌、播種性帯状疱疹、扁桃炎、憩室炎、肺炎〕) については治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象は、100 mg 群 4.1% (4/97 例)、200 mg 群 5.5% (6/110 例) に認められた。

副作用は、100 mg 群 37.1% (36/97 例)、200 mg 群 34.5% (38/110 例) に認められた。

表 56 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	100 mg 群 (97 例)	200 mg 群 (110 例)	事象名	100 mg 群 (97 例)	200 mg 群 (110 例)
上咽頭炎	17 (17.5)	25 (22.7)	嘔吐	1 (1.0)	4 (3.6)
関節リウマチ	12 (12.4)	10 (9.1)	発熱	0	4 (3.6)
転倒	4 (4.1)	7 (6.4)	齲歯	3 (3.1)	3 (2.7)
悪心	7 (7.2)	4 (3.6)	過角化	3 (3.1)	3 (2.7)
背部痛	2 (2.1)	4 (3.6)	脂質異常症	4 (4.1)	2 (1.8)
足部白癬	2 (2.1)	4 (3.6)	上気道感染	4 (4.1)	2 (1.8)
気管支炎	1 (1.0)	4 (3.6)	筋肉痛	3 (3.1)	2 (1.8)
膀胱炎	1 (1.0)	4 (3.6)	四肢損傷	3 (3.1)	0
肝機能異常	1 (1.0)	4 (3.6)	腰部脊柱管狭窄症	3 (3.1)	0

例数 (%)

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、第 I 相試験成績において、日本人及び外国人健康被験者でフィルゴチニブの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（6.2.1.1 参照）。海外で実施された第 II 相試験では、MTX 効果不十分な RA 患者を対象にフィルゴチニブを投与した結果、ACR20%改善率を指標として、RA に対するフィルゴチニブの有効性が示唆された。以上より、海外第 II 相試験成績に基づき複数用量が設定される国際共同第 III 相試験に本邦からも参加し、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は可能と考えた。なお、国際共同第 III 相試験で検討する「対象患者及び併用薬」、「有効性評価項目」及び「用法・用量」については、以下のように設定することとした。

●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に、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. 2020; 0: 1-15）。以上の治療体系を踏まえ、MTX 効果不十分（FINCH1 試験）及び生物製剤効果不十分（FINCH2 試験）である中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験を実施し、MTX 又は cDMARDs 併用下での本剤の有効性及び安全性を検証することとした。さらに、RA 治療の初期段階における治療選択肢の 1 つとなることを想定し、MTX 未治療の活動性 RA 患者における本剤単独投与時又は MTX 併用下における本剤の有効性及び安全性を検証することを目的として、国際共同第 III 相試験（FINCH3 試験）を実施した。

●有効性評価項目

本剤の RA の臨床徴候に対する有効性は、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 による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、DAS、CDAI に基づく疾患活動性の改善効果等により評価することとした。

本剤の関節の構造的損傷に対する有効性については、関節の構造的損傷の評価指標である mTSS により評価することとした。

●用法・用量

MTX 効果不十分な活動性 RA 患者を対象とした前期第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-201 及び 202 試験）に基づく曝露一反応解析から、200 mg/日を超えるフィルゴチニブの用量では、200 mg/日と比較して臨床的に意義のあるベネフィットの増加は示唆されなかったことから、以降の臨床試験ではフィルゴチニブの用量を最大 200mg/日と設定した。MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした後期第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203 試験）では、MTX 併用下におけるフィルゴチニブの有効性及び安全性を検討した結果、主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率について、フィルゴチニブ 200 mg 1 日 1 回投与群及び 100 mg 1 日 1 回投与群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な差が認められたが、50 mg QD 群では統計学的に有意な差は認められなかった。

以上より、第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量は、100 mg 又は 200 mg の 1 日 1 回経口投与と設定することとした。

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日本人 RA 患者に対する本剤の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 の臨床徴候に対する有効性について

申請者は、RA の臨床徴候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。

MTX 効果不十分（FINCH1 試験）、生物製剤効果不十分（FINCH2 試験）及び MTX 未治療（FINCH3 試験）の RA 患者を対象とした臨床試験において、主要評価項目である投与 12 週又は 24 週時の ACR20% 改善率について、いずれの試験でもプラセボ群と 100 mg 及び 200 mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 100 mg 及び 200 mg の優越性が検証された（7.1.1～7.1.3 参照）。また、各試験における日本人部分集団の成績は、全体集団と同様の傾向が認められた（7.1.1～7.1.3 参照）。

FINCH1、FINCH2 及び FINCH3 試験の主要評価項目の評価時点（投与 12 又は 24 週時）における RA の臨床徴候に関する有効性評価項目の成績は表 57 のとおりであり、患者集団や評価項目の違いによらず、100 mg 群及び 200 mg 群において一貫した有効性が認められた。

表 57 RA の臨床徴候に関する有効性評価項目の成績 (FAS、NRI)

試験	FINCH1 試験		FINCH2 試験		FINCH3 試験	
対象患者	MTX 効果不十分		生物製剤効果不十分		MTX 未治療	
併用薬	MTX		cDMARDs		MTX	
主要評価時点	投与 12 週時		投与 12 週時		投与 24 週時	
対象集団	全体集団	日本人部分集団	全体集団	日本人部分集団	全体集団	日本人部分集団
ACR20%改善率 (主要評価項目)						
100 mg 群	69.8 (335/480)	65.9 (27/41)	57.5 (88/153)	53.3 (8/15)	80.2 (166/207)	90.9 (10/11)
200 mg 群	76.6 (364/475)	77.5 (31/40)	66.0 (97/147)	83.3 (10/12)	81.0 (337/416)	82.6 (19/23)
アダリムマブ群	70.5 (229/325)	53.6 (15/28)	—	—	—	—
プラセボ群	49.9 (237/475)	36.8 (14/38)	31.1 (46/148)	30.8 (4/13)	71.4 (297/416)	80.0 (20/25)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	78.1 (164/210)	83.3 (10/12)
ACR50%改善率						
100 mg 群	36.5 (175/480)	46.3 (19/41)	32.0 (49/153)	20.0 (3/15)	57.0 (118/207)	90.9 (10/11)
200 mg 群	47.2 (224/475)	57.5 (23/40)	42.9 (63/147)	33.3 (4/12)	61.5 (256/416)	73.9 (17/23)
アダリムマブ群	35.1 (114/325)	32.1 (9/28)	—	—	—	—
プラセボ群	19.8 (94/475)	7.9 (3/38)	14.9 (22/148)	0 (0/13)	45.7 (190/416)	64.0 (16/25)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	58.1 (122/210)	66.7 (8/12)
ACR70%改善率						
100 mg 群	18.5 (89/480)	26.8 (11/41)	14.4 (22/153)	6.7 (1/15)	40.1 (83/207)	45.5 (5/11)
200 mg 群	26.1 (124/475)	35.0 (14/40)	21.8 (32/147)	16.7 (2/12)	43.8 (182/416)	56.5 (13/23)
アダリムマブ群	14.2 (46/325)	10.7 (3/28)	—	—	—	—
プラセボ群	6.7 (32/475)	2.6 (1/38)	6.8 (10/148)	0 (0/13)	26.0 (108/416)	40.0 (10/25)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	40.0 (84/210)	50.0 (6/12)
DAS28-CRP ≤ 3.2 達成割合						
100 mg 群	38.8 (186/480)	56.1 (23/41)	37.3 (57/153)	46.7 (7/15)	62.8 (130/207)	90.9 (10/11)
200 mg 群	49.7 (236/475)	70.0 (28/40)	40.8 (60/147)	66.7 (8/12)	68.8 (286/416)	73.9 (17/23)
アダリムマブ群	43.4 (141/325)	60.7 (17/28)	—	—	—	—
プラセボ群	23.4 (111/475)	18.4 (7/38)	15.5 (23/148)	0 (0/13)	46.2 (192/416)	56.0 (14/25)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	60.0 (126/210)	58.3 (7/12)
DAS28-CRP < 2.6 達成割合						
100 mg 群	23.8 (114/480)	39.0 (16/41)	25.5 (39/153)	26.7 (4/15)	42.5 (88/207)	63.6 (7/11)
200 mg 群	34.1 (162/475)	52.5 (21/40)	22.4 (32/147)	41.7 (5/12)	54.1 (225/416)	69.6 (16/23)
アダリムマブ群	23.7 (77/325)	42.9 (12/28)	—	—	—	—
プラセボ群	9.3 (44/475)	5.3 (2/38)	8.1 (12/148)	0 (0/13)	29.1 (121/416)	40.0 (10/25)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	42.4 (89/210)	50.0 (6/12)
CDAI ≤ 2.8 達成割合						
100 mg 群	11.0 (53/480)	4.9 (2/41)	11.1 (17/153)	6.7 (1/15)	27.1 (56/207)	36.4 (4/11)
200 mg 群	12.4 (59/475)	22.5 (9/40)	12.2 (18/147)	16.7 (2/12)	26.2 (109/416)	30.4 (7/23)
アダリムマブ群	5.8 (19/325)	10.7 (3/28)	—	—	—	—
プラセボ群	2.7 (13/475)	2.6 (1/38)	5.4 (8/148)	0 (0/13)	13.0 (54/416)	8.0 (2/25)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	21.4 (45/210)	33.3 (4/12)
ACR/EULAR Boolean Remission						
100 mg 群	6.5 (31/480)	4.9 (2/41)	6.5 (10/153)	6.7 (1/15)	21.3 (44/207)	36.4 (4/11)
200 mg 群	9.5 (45/475)	20.0 (8/40)	9.5 (14/147)	16.7 (2/12)	22.8 (95/416)	39.1 (9/23)
アダリムマブ群	5.2 (17/325)	14.3 (4/28)	—	—	—	—
プラセボ群	1.9 (9/475)	2.6 (1/38)	2.7 (4/148)	0 (0/13)	11.3 (47/416)	12.0 (3/25)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	18.1 (38/210)	25.0 (3/12)

% (例数)、—: 設定なし

FINCH3 試験における投与群は、7.1.3 における 100 mg+MTX 群を 100 mg 群、200 mg+MTX 群を 200 mg 群、MTX 群をプラセボ群として記載 (表 58、表 59、表 60 及び表 78 も同様)。

a) MTX は併用されていない。

FINCH1、FINCH2 及び FINCH3 試験における主要評価項目の患者背景別の部分集団解析結果は表 58 のとおりであり、各部分集団における本剤の有効性に明確な差異は認められなかった。

表 58 患者背景別の主要評価項目の成績 (FAS、NRI)

試験		FINCH1 試験				FINCH2 試験			FINCH3 試験			
対象患者		MTX 効果不十分				生物製剤効果不十分			MTX 未治療			
主要評価項目		投与 12 週時・ACR20%改善率				投与 12 週時・ACR20%改善率			投与 24 週時・ACR20%改善率			
併用薬		MTX				cDMARDs			MTX			なし
投与群		100 mg 群	200 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	200 mg 単独群
性別	女性	68.7 (274/399)	76.3 (289/379)	71.4 (190/266)	49.6 (194/391)	58.8 (70/119)	68.3 (82/120)	32.2 (39/121)	81.0 (128/158)	83.1 (270/325)	72.8 (227/312)	77.7 (129/166)
	男性	75.3 (61/81)	78.1 (75/96)	66.1 (39/59)	51.2 (43/84)	52.9 (18/34)	55.6 (15/27)	25.9 (7/27)	77.6 (38/49)	73.6 (67/91)	67.3 (70/104)	79.5 (35/44)
年齢	<65 歳	69.3 (268/387)	77.9 (310/398)	71.3 (184/258)	50.5 (192/380)	54.7 (64/117)	64.3 (72/112)	31.1 (33/106)	81.0 (136/168)	83.3 (274/329)	69.9 (230/329)	80.6 (137/170)
	≥65 歳	72.0 (67/93)	70.1 (54/77)	67.2 (45/67)	47.4 (45/95)	66.7 (24/36)	71.4 (25/35)	31.0 (13/42)	76.9 (30/39)	72.4 (63/87)	77.0 (67/87)	67.5 (27/40)
体重	<60 kg	66.4 (95/143)	82.7 (115/139)	64.8 (57/88)	41.3 (57/138)	65.2 (15/23)	82.6 (19/23)	35.5 (11/31)	86.7 (39/45)	84.8 (89/105)	74.2 (72/97)	83.0 (44/53)
	≥60 kg <100 kg	70.7 (220/311)	74.4 (221/297)	73.9 (156/211)	54.0 (167/309)	55.6 (55/99)	65.3 (64/98)	29.3 (29/99)	78.7 (111/141)	80.9 (220/272)	71.5 (193/270)	79.7 (114/143)
	≥100 kg	76.9 (20/26)	71.8 (28/39)	61.5 (16/26)	46.4 (13/28)	58.1 (18/31)	53.8 (14/26)	33.3 (6/18)	76.2 (16/21)	71.8 (28/39)	65.3 (32/49)	42.9 (6/14)
罹患期間	<5 年 (<1 年)	71.8 (158/220)	77.9 (187/240)	68.8 (106/154)	51.1 (120/235)	42.9 (12/28)	57.1 (20/35)	32.4 (11/34)	79.7 (110/138)	80.3 (216/269)	72.3 (204/282)	78.8 (108/137)
	≥5 年 (≥1 年)	68.1 (177/260)	75.3 (177/235)	71.9 (123/171)	48.8 (117/240)	60.8 (76/125)	68.8 (77/112)	30.7 (35/114)	81.2 (56/69)	82.3 (121/147)	69.4 (93/134)	76.7 (56/73)
生物製剤 前治療歴	あり	43.8 (7/16)	64.7 (11/17)	75.0 (6/8)	83.3 (5/6)							
	なし	70.7 (328/464)	77.1 (353/458)	70.3 (223/317)	49.5 (232/469)							
経口 ステロイド 使用	あり	67.2 (154/229)	77.7 (178/229)	72.9 (102/140)	55.3 (120/217)	55.9 (38/68)	66.2 (45/68)	23.9 (17/71)	84.1 (74/88)	78.3 (112/143)	72.4 (126/174)	76.4 (68/89)
	なし	72.1 (181/251)	75.6 (186/246)	68.6 (127/185)	45.3 (117/258)	58.8 (50/85)	65.8 (52/79)	37.7 (29/77)	77.3 (92/119)	82.4 (225/273)	70.7 (171/242)	79.3 (96/121)
DAS28 -CRP	≤5.1	67.2 (82/122)	77.4 (82/106)	64.9 (48/74)	43.8 (56/128)	55.9 (19/34)	69.7 (23/33)	28.6 (8/28)	82.5 (52/63)	84.7 (105/124)	66.7 (70/105)	82.4 (42/51)
	>5.1	70.7 (253/358)	76.4 (282/369)	72.1 (181/251)	52.2 (181/347)	58.0 (69/119)	64.9 (74/114)	31.7 (38/120)	79.2 (114/144)	79.5 (232/292)	73.0 (227/311)	76.7 (122/159)
RF 又は 抗 CCP 抗体	陽性	70.1 (288/411)	78.3 (314/401)	73.5 (202/275)	49.5 (203/410)	61.0 (72/118)	68.8 (77/112)	31.0 (35/113)	83.3 (135/162)	83.9 (266/317)	72.7 (234/322)	81.0 (128/158)
	陰性	68.1 (47/69)	67.6 (50/74)	54.0 (27/50)	52.3 (34/65)	45.7 (16/35)	57.1 (20/35)	31.4 (11/35)	68.9 (31/45)	71.7 (71/99)	67.0 (63/94)	69.2 (36/52)

%(例数)

罹患期間：5 年未満／以上 (FINCH1 及び FINCH2 試験)、1 年未満／以上 (FINCH3 試験)

また、本剤長期投与時の成績は表 59 のとおりであり、いずれの試験においても主要評価時点に得られた有効性は、その後の評価時点においても維持された。

表 59 本剤長期投与時における有効性評価項目の成績 (FAS、NRI)

試験	FINCH1 試験		FINCH2 試験		FINCH3 試験	
対象患者	MTX 効果不十分		生物製剤効果不十分		MTX 未治療	
併用薬	MTX		cDMARDs		MTX	
評価時点	投与 52 週時		投与 24 週時		投与 52 週時	
対象集団	全体集団	日本人部分集団	全体集団	日本人部分集団	全体集団	日本人部分集団
ACR20%改善率						
100 mg 群	75.6 (363/480)	85.4 (35/41)	54.9 (84/153)	60.0 (9/15)	73.4 (152/207)	81.8 (9/11)
200 mg 群	78.3 (372/475)	75.0 (30/40)	69.4 (102/147)	91.7 (11/12)	75.0 (312/416)	82.6 (19/23)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	74.8 (157/210)	75.0 (9/12)
アダリムマブ群	73.5 (239/325)	67.9 (19/28)	—	—	—	—
プラセボ群	—	—	34.5 (51/148)	15.4 (2/13)	61.8 (257/416)	76.0 (19/25)
プラセボ→100 mg 群	83.8 (160/191)	84.6 (11/13)	—	—	—	—
プラセボ→200 mg 群	82.6 (157/190)	83.3 (10/12)	—	—	—	—
ACR50%改善率						
100 mg 群	58.5 (281/480)	61.0 (25/41)	35.3 (54/153)	26.7 (4/15)	59.4 (123/207)	72.7 (8/11)
200 mg 群	62.3 (296/475)	57.5 (23/40)	45.6 (67/147)	58.3 (7/12)	62.3 (259/416)	82.6 (19/23)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	61.4 (129/210)	58.3 (7/12)
アダリムマブ群	59.1 (192/325)	42.9 (12/28)	—	—	—	—
プラセボ群	—	—	18.9 (28/148)	0 (0/13)	48.3 (201/416)	68.0 (17/25)
プラセボ→100 mg 群	64.9 (124/191)	69.2 (9/13)	—	—	—	—
プラセボ→200 mg 群	65.8 (125/190)	75.0 (9/12)	—	—	—	—
ACR70%改善率						
100 mg 群	37.5 (180/480)	39.0 (16/41)	20.3 (31/153)	26.7 (4/15)	40.1 (83/207)	63.6 (7/11)
200 mg 群	44.2 (210/475)	40.0 (16/40)	32.0 (47/147)	25.0 (3/12)	47.8 (199/416)	69.6 (16/23)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	45.2 (95/210)	25.0 (3/12)
アダリムマブ群	39.4 (128/325)	17.9 (5/28)	—	—	—	—
プラセボ群	—	—	8.1 (12/148)	0 (0/13)	29.8 (124/416)	32.0 (8/25)
プラセボ→100 mg 群	36.6 (70/191)	38.5 (5/13)	—	—	—	—
プラセボ→200 mg 群	46.3 (88/190)	33.3 (4/12)	—	—	—	—
DAS28-CRP ≤3.2 達成割合						
100 mg 群	59.4 (285/480)	73.2 (30/41)	37.9 (58/153)	46.7 (7/15)	59.9 (124/207)	90.9 (10/11)
200 mg 群	65.9 (313/475)	75.0 (30/40)	48.3 (71/147)	75.0 (9/12)	69.0 (287/416)	82.6 (19/23)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	65.7 (138/210)	75.0 (9/12)
アダリムマブ群	58.8 (191/325)	67.9 (19/28)	—	—	—	—
プラセボ群	—	—	20.9 (31/148)	0 (0/13)	47.6 (198/416)	60.0 (15/25)
プラセボ→100 mg 群	66.0 (126/191)	76.9 (10/13)	—	—	—	—
プラセボ→200 mg 群	67.9 (129/190)	91.7 (11/12)	—	—	—	—
DAS28-CRP <2.6 達成割合						
100 mg 群	42.9 (206/480)	51.2 (21/41)	26.1 (40/153)	26.7 (4/15)	43.0 (89/207)	81.8 (9/11)
200 mg 群	53.9 (256/475)	65.0 (26/40)	30.6 (45/147)	50.0 (6/12)	53.4 (222/416)	73.9 (17/23)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	46.2 (97/210)	50.0 (6/12)
アダリムマブ群	46.2 (150/325)	60.7 (17/28)	—	—	—	—
プラセボ群	—	—	12.2 (18/148)	0 (0/13)	31.5 (131/416)	48.0 (12/25)
プラセボ→100 mg 群	50.3 (96/191)	53.8 (7/13)	—	—	—	—
プラセボ→200 mg 群	49.5 (94/190)	66.7 (8/12)	—	—	—	—
CDAI ≤2.8 達成割合						
100 mg 群	24.2 (116/480)	22.0 (9/41)	15.7 (24/153)	13.3 (2/15)	28.5 (59/207)	63.6 (7/11)
200 mg 群	29.5 (140/475)	27.5 (11/40)	19.0 (28/147)	25.0 (3/12)	34.9 (145/416)	60.9 (14/23)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	26.2 (55/210)	25.0 (3/12)
アダリムマブ群	22.8 (74/325)	7.1 (2/28)	—	—	—	—
プラセボ群	—	—	6.1 (9/148)	0 (0/13)	17.3 (72/416)	16.0 (4/25)
プラセボ→100 mg 群	25.7 (49/191)	23.1 (3/13)	—	—	—	—
プラセボ→200 mg 群	28.4 (54/190)	25.0 (3/12)	—	—	—	—
ACR/EULAR Boolean Remission						
100 mg 群	19.2 (92/480)	22.0 (9/41)	10.5 (16/153)	13.3 (2/15)	22.7 (47/207)	45.5 (5/11)
200 mg 群	22.5 (107/475)	30.0 (12/40)	10.9 (16/147)	8.3 (1/12)	28.8 (120/416)	56.5 (13/23)
200 mg 単独群 ^{a)}	—	—	—	—	17.1 (36/210)	16.7 (2/12)
アダリムマブ群	16.9 (55/325)	10.7 (3/28)	—	—	—	—
プラセボ群	—	—	4.1 (6/148)	0 (0/13)	12.7 (53/416)	16.0 (4/25)
プラセボ→100 mg 群	16.2 (31/191)	15.4 (2/13)	—	—	—	—
プラセボ→200 mg 群	16.8 (32/190)	16.7 (2/12)	—	—	—	—

% (例数)、—: 設定なし

a) MTX は併用されていない。

以上より、本剤の RA の臨床徴候に対する有効性は示されていると考える。

機構は、申請者の説明を了承し、RA の臨床徴候に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

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、関節の構造的損傷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。

MTX 効果不十分 (FINCH1 試験) 及び MTX 未治療 (FINCH3 試験) の RA 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験では、主要評価項目として投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量を設定し、関節の構造的損傷に対する本剤の有効性について検討を行った。

FINCH1 及び FINCH3 試験における投与 24 週及び 52 週時の mTSS のベースラインからの変化量及び X 線所見で進行が認められなかった被験者の割合 (mTSS ≤ 0 被験者割合) は表 60 のとおりであった。

表 60 mTSS のベースラインからの変化量及び X 線所見で進行が認められなかった被験者の割合 (FAS)

試験		FINCH1 試験				FINCH3 試験			
対象患者		MTX 効果不十分				MTX 未治療			
併用薬		MTX				MTX			なし
投与群		100 mg 群	200 mg 群	ADA 群	プラセボ群	100 mg 群	200 mg 群	プラセボ群	200 mg 単独群
投与 24 週時	全体集団								
	mTSS のベースライン からの変化量 (※)	0.17±0.91 (404)	0.13±0.94 (405)	0.16±0.95 (271)	0.37±1.42 (351)	0.22±1.53 (184)	0.21±1.68 (355)	0.51±2.89 (356)	−0.04±1.71 (173)
	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	−0.25 [−0.40, −0.10]	−0.27 [−0.43, −0.12]			−0.29 [−0.67, 0.10]	−0.29 [−0.61, 0.02]		
	mTSS≤0 被験者割合 (NRI)	72.3 (347/480)	74.9 (356/475)	72.0 (234/325)	59.8 (284/475)	68.1 (141/207)	68.8 (286/416)	62.0 (258/416)	68.1 (143/210)
	日本人部分集団								
	mTSS のベースライン からの変化量	0.13±0.92 (36)	0.72±2.43 (36)	0.20±0.50 (22)	0.42±1.39 (25)	0.11±1.20 (10)	0.28±0.79 (20)	−0.28±3.04 (25)	1.18±3.31 (11)
投与 52 週時	プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)}	−0.42 [−1.23, 0.39]	0.20 [−0.61, 1.01]			0.40 [−1.42, 2.22]	0.54 [−0.91, 2.00]		
	mTSS≤0 被験者割合 (NRI)	68.3 (28/41)	67.5 (27/40)	64.3 (18/28)	55.3 (21/38)	72.7 (8/11)	65.2 (15/23)	76.0 (19/25)	75.0 (9/12)
	全体集団								
	mTSS のベースライン からの変化量	0.50±2.10 (411)	0.21±1.43 (417)	0.58±3.62 (273)		0.23±1.11 (176)	0.31±1.81 (345)	0.81±3.09 (330)	0.33±1.90 (166)
	mTSS≤0 被験者割合 (NRI)	69.6 (334/480)	76.8 (365/475)	69.2 (225/325)		64.7 (134/207)	66.8 (278/416)	56.0 (233/416)	61.0 (128/210)
	日本人部分集団								
mTSS のベースライン からの変化量	1.19±3.92 (40)	0.31±2.01 (40)	0.67±1.49 (26)		0.76±2.86 (10)	0.29±2.80 (22)	0.50±0.96 (22)	1.55±3.29 (10)	
mTSS≤0 被験者割合 (NRI)	75.6 (31/41)	75.0 (30/40)	67.9 (19/28)		63.6 (7/11)	78.3 (18/23)	60.0 (15/25)	66.7 (8/12)	

mTSS のベースラインからの変化量：平均値 ± 標準偏差 (評価例数)、mTSS ≤ 0 被験者割合：% (例数)、ADA：アダリムマブ、※：主要評価項目
投与 52 週時の成績は、RA に対する標準的治療が実施された被験者のデータを含む。

a) 投与群、来院、投与群と来院の交互作用、地域、生物製剤使用歴の有無、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF の有無及びベースライン値を共変量、時点間に無構造の共分散構造を仮定した MMRM (日本人部分集団の解析では地域、生物製剤の使用歴の有無、スクリーニング時の抗 CCP 抗体又は RF の有無はモデルに含めなかった) [FINCH3 試験では生物製剤の使用歴の有無は層別因子に含まれなかった。]

FINCH1 試験では、主要評価項目である投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群のいずれも統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 100 mg 及び 200 mg の優越性が検証された (7.1.1 参照)。日本人部分集団については、100 mg 群は全体集団と同様の傾向が認められたが、200 mg 群では全体集団と異なり、プラセボ群に

比べ大きな変化を示す結果が得られた。この要因として、日本人被験者数が限られており、mTSS はばらつきの大きい評価項目であること等が考えられるが、X 線所見で進行が認められなかった被験者の割合に関する以下の検討結果を踏まえれば、既存治療で効果不十分な日本人 RA 患者における関節の構造的損傷に対する本剤の有効性は期待できると考える。

- 投与 24 週時における X 線所見で進行が認められなかった被験者の割合 (mTSS $\leq$ 0 被験者割合) は、全体集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、プラセボ群と比較して 100 mg 群及び 200 mg 群で高い傾向が認められている。
- 関節の構造的損傷の抑制効果が示されたアダリムマブが参照群として設定され、投与 24 週時における X 線所見で進行が認められなかった被験者の割合 (mTSS $\leq$ 0 被験者割合) は、全体集団及び日本人部分集団ともに本剤群とアダリムマブ群で同程度であった。また、投与 52 週時の mTSS のベースラインからの変化量及び X 線所見で進行が認められなかった被験者の割合 (mTSS $\leq$ 0 被験者割合) について、全体集団と日本人部分集団において本剤群とアダリムマブ群で同程度の成績が得られている。

FINCH3 試験では、主要評価項目である投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較していずれの本剤群においても統計学的に有意な差は認められなかった (7.1.3 参照)。また、日本人部分集団では全体集団と異なり、プラセボ群と比較して本剤群の変化量が大きかった。しかし、投与 52 週時における成績及び X 線所見で進行が認められなかった被験者の割合の成績に加え、CDAI 等による臨床的寛解と mTSS がよく相関する (Ann Rheum Dis 2015; 74: 1676-83、Rheumatol Ther 2018; 5: 341-53) との報告を踏まえると (CDAI 寛解の成績は表 57 及び表 59 参照)、MTX 未治療の RA 患者に対して、本剤の長期投与により関節の構造的損傷を抑制する可能性はあると考える。

機構は、以下のように考える。

MTX 未治療の RA 患者を対象とした FINCH3 試験では、主要評価項目である投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量について、プラセボ群と比較していずれの本剤群でも統計学的に有意な差は認められなかったが、MTX 効果不十分な RA 患者を対象とした FINCH1 試験では、同主要評価項目において、プラセボ群と比較していずれの本剤群でも統計学的に有意な差が認められており、後述する本剤の投与対象となる (効能・効果及び臨床的位置付けについては 7.R.4 参照) 既存治療で効果不十分な RA 患者における関節の構造的損傷に対する本剤の有効性は示されている。

また、FINCH1 試験では、全体集団と日本人部分集団で一部異なる成績が得られたものの、日本人被験者数には限界があること、ばらつきの大きい mTSS による評価であり、変化量の大きい一部の被験者の結果に影響されること、さらに投与 24 週及び 52 週時の X 線所見で進行が認められなかった被験者の割合 (mTSS $\leq$ 0 被験者割合) 及び投与 52 週時の mTSS のベースラインからの変化量については本剤の関節の構造的損傷の抑制効果を支持する成績が得られていることを踏まえると、全体集団同様に日本人 RA 患者における関節の構造的損傷に対する本剤の有効性も期待できると判断した。

以上の有効性に関する機構の判断については、専門協議において議論したい。

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、国内外の RA 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 3 試験（GLPG0634-CL-203 試験、GLPG0634-CL-204 試験、GLPG0634-CL-205 試験）及び国際共同第Ⅲ相試験 4 試験（FINCH1 試験、FINCH2 試験、FINCH3 試験及び FINCH4 試験〔2019 年 9 月データカットオフ〕）を併合したデータ（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団）の解析結果等に基づき、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における安全性の概要は表 61 のとおりであった。

表 61 RA 患者を対象とした臨床試験における安全性の概要（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団）

	投与 12 週時まで				全投与期間			
	100 mg 群	200 mg 群	アダリムマブ群	プラセボ/MTX 群	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ投与例	プラセボ/MTX 投与例
全体集団								
例数	1,647	2,267	325	1,197	1,647	2,267	325	1,197
総曝露期間 (人・年)	375.7	515.6	74.3	268.1	2,032.9	4,047.7	290.1	658.5
全有害事象	643 (39.0) 171.1	910 (40.1) 176.5	131 (40.3) 176.3	521 (43.5) 194.3	1,140 (69.2) 56.1	1,771 (78.1) 43.8	239 (73.5) 82.4	731 (61.1) 111.0
重篤な有害事象	35 (2.1) 9.3	53 (2.3) 10.3	9 (2.8) 12.1	21 (1.8) 7.8	166 (10.1) 8.2	254 (11.2) 6.3	22 (6.8) 7.6	59 (4.9) 9.0
治験薬投与中止に至った有害事象	22 (1.3) 5.9	36 (1.6) 7.0	10 (3.1) 13.5	20 (1.7) 7.5	93 (5.6) 4.6	239 (10.5) 5.9	18 (5.5) 6.2	47 (3.9) 7.1
副作用	242 (14.7) 64.4	339 (15.0) 65.8	44 (13.5) 59.2	205 (17.1) 76.5	478 (29.0) 23.5	826 (36.4) 20.4	91 (28.0) 31.4	301 (25.1) 45.7
死亡	1 (<0.1) 0.3	3 (0.1) 0.6	0 0	1 (<0.1) 0.4	6 (0.4) 0.3	19 (0.8) 0.5	1 (0.3) 0.3	2 (0.2) 0.3
日本人部分集団								
例数	107	124	28	76	107	124	28	76
総曝露期間 (人・年)	24.7	28.4	6.4	16.9	140.3	171.2	23.0	40.4
全有害事象	55 (51.4) 222.8	75 (60.5) 263.8	16 (57.1) 248.4	49 (64.5) 289.9	89 (83.2) 63.4	117 (94.4) 68.4	26 (92.9) 113.1	58 (76.3) 143.5
重篤な有害事象	2 (1.9) 8.1	3 (2.4) 10.6	2 (7.1) 31.1	2 (2.6) 11.8	12 (11.2) 8.6	17 (13.7) 9.9	3 (10.7) 13.1	6 (7.9) 14.8
治験薬投与中止に至った有害事象	0 0	4 (3.2) 14.1	2 (7.1) 31.1	4 (5.3) 23.7	5 (4.7) 3.6	13 (10.5) 7.6	3 (10.7) 13.1	7 (9.2) 17.3
副作用	27 (25.2) 109.4	36 (29.0) 126.6	7 (25.0) 108.7	32 (42.1) 189.3	58 (54.2) 41.3	76 (61.3) 44.4	11 (39.3) 47.9	35 (46.1) 86.6
死亡	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

全投与期間における本剤投与例のうち、死亡は 100 mg 投与例 6 例（水痘、腹膜の悪性新生物/卵巣癌、心停止、心肺不全、心筋梗塞、椎骨動脈瘤/頭蓋内動脈瘤）、200 mg 投与例 19 例（非ホジキンリンパ腫³⁴⁾、肺炎/敗血症性ショック各 2 例、肺炎²⁶⁾、虚血性脳卒中 2 件/深部静脈血栓症/肺塞栓症、心不全、虚血性脳卒中、肺腺癌、急性心筋梗塞、脳血管発作、胞隔炎/気管支拡張症/気管支炎/肺線維症/呼吸不全/リウマチ肺/慢性肺性心、ブドウ球菌性敗血症、死亡²⁶⁾、肺炎/敗血症性ショック/急性腎障害/電解質失調、間質性肺疾患、遠隔転移を伴う食道扁平上皮癌、ループス心筋炎、心膜炎）であった。このうち 100 mg 投与例 1 例（水痘）、200 mg 投与例 11 例（非ホジキンリンパ腫、肺炎、肺炎/敗血症性ショック各 2 例、

³⁴⁾ このうち 1 例は、治験薬最終投与から 30 日以降に発現した事象であることから、治験薬投与下で発現した有害事象としては集計されていない。

深部静脈血栓症/肺塞栓症、急性心筋梗塞、ブドウ球菌性敗血症、間質性肺疾患、遠隔転移を伴う食道扁平上皮癌）は治験薬との因果関係は否定されなかった。日本人被験者の死亡は認められなかった³⁵⁾。

以上より、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団（投与 12 週時まで）における重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象を含む有害事象、副作用及び死亡の発現割合は、いずれの投与群においても同程度であった。第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団（全投与期間）における重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象を含む有害事象、副作用及び死亡の発現割合は本剤群で他の投与群より高い傾向が認められたが、総曝露期間で調整した発現率では投与群間に明確な差異は認められなかった。また、本剤の安全性プロファイルについて、明らかな用量依存性は認められなかった。

日本人部分集団では、全体集団と比較して、全有害事象及び副作用の発現割合及び総曝露期間で調整した発現率が高かったが、投与群間に明確な差異は認められず、日本人部分集団では全体集団よりも「感染症および寄生虫症（SOC）」に分類される有害事象が多く発現した（7.R.3.2 参照）ことが主な理由であると考えられた。それ以外の点については、全体集団と日本人部分集団との間に明確な差異は認められなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における主な有害事象は表 62 のとおりであった。

³⁵⁾ FINCH4 試験のデータカットオフ後の 20■年■月■日に、100 mg 投与例の日本人被験者 1 例に突然死が認められ、当該事象について治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 62 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間）

事象名	全体集団				日本人部分集団			
	100 mg 投与例 (1,647 例)	200 mg 投与例 (2,267 例)	アダリムマブ 投与例 (325 例)	プラセボ/MTX 投与例 (1,197 例)	100 mg 投与例 (107 例)	200 mg 投与例 (124 例)	アダリムマブ 投与例 (28 例)	プラセボ/MTX 投与例 (76 例)
上気道感染	127 (7.7)	224 (9.9)	21 (6.5)	57 (4.8)	8 (7.5)	7 (5.6)	1 (3.6)	2 (2.6)
上咽頭炎	135 (8.2)	212 (9.4)	24 (7.4)	61 (5.1)	25 (23.4)	46 (37.1)	3 (10.7)	16 (21.1)
尿路感染	97 (5.9)	164 (7.2)	17 (5.2)	23 (1.9)	1 (0.9)	0	0	1 (1.3)
悪心	80 (4.9)	150 (6.6)	6 (1.8)	68 (5.7)	11 (10.3)	14 (11.3)	1 (3.6)	5 (6.6)
高血圧	73 (4.4)	136 (6.0)	15 (4.6)	26 (2.2)	1 (0.9)	3 (2.4)	0	2 (2.6)
気管支炎	69 (4.2)	132 (5.8)	10 (3.1)	40 (3.3)	4 (3.7)	7 (5.6)	0	7 (9.2)
頭痛	65 (3.9)	119 (5.2)	13 (4.0)	49 (4.1)	5 (4.7)	10 (8.1)	1 (3.6)	5 (6.6)
関節リウマチ	91 (5.5)	102 (4.5)	11 (3.4)	48 (4.0)	15 (14.0)	11 (8.9)	4 (14.3)	8 (10.5)
下痢	44 (2.7)	83 (3.7)	10 (3.1)	36 (3.0)	5 (4.7)	7 (5.6)	0	2 (2.6)
ALT 増加	49 (3.0)	81 (3.6)	22 (6.8)	22 (1.8)	6 (5.6)	0	0	0
背部痛	44 (2.7)	79 (3.5)	7 (2.2)	27 (2.3)	5 (4.7)	8 (6.5)	2 (7.1)	2 (2.6)
関節痛	52 (3.2)	75 (3.3)	7 (2.2)	19 (1.6)	3 (2.8)	4 (3.2)	2 (7.1)	0
インフルエンザ	39 (2.4)	74 (3.3)	6 (1.8)	21 (1.8)	7 (6.5)	14 (11.3)	3 (10.7)	1 (1.3)
咽頭炎	28 (1.7)	72 (3.2)	6 (1.8)	21 (1.8)	3 (2.8)	8 (6.5)	1 (3.6)	3 (3.9)
高コレステロール血症	30 (1.8)	68 (3.0)	4 (1.2)	7 (0.6)	3 (2.8)	1 (0.8)	2 (7.1)	0
AST 増加	38 (2.3)	66 (2.9)	18 (5.5)	16 (1.3)	4 (3.7)	0	0	0
上腹部痛	26 (1.6)	59 (2.6)	7 (2.2)	13 (1.1)	2 (1.9)	6 (4.8)	2 (7.1)	0
脂質異常症	26 (1.6)	58 (2.6)	2 (0.6)	8 (0.7)	5 (4.7)	5 (4.0)	2 (7.1)	1 (1.3)
嘔吐	31 (1.9)	52 (2.3)	6 (1.8)	19 (1.6)	2 (1.9)	6 (4.8)	2 (7.1)	0
浮動性めまい	25 (1.5)	52 (2.3)	2 (0.6)	13 (1.1)	4 (3.7)	7 (5.6)	0	0
転倒	23 (1.4)	38 (1.7)	2 (0.6)	6 (0.5)	4 (3.7)	10 (8.1)	1 (3.6)	0
挫傷	17 (1.0)	38 (1.7)	4 (1.2)	11 (0.9)	4 (3.7)	6 (4.8)	0	4 (5.3)
腹部不快感	14 (0.9)	29 (1.3)	2 (0.6)	10 (0.8)	4 (3.7)	9 (7.3)	1 (3.6)	4 (5.3)
肝酵素上昇	12 (0.7)	22 (1.0)	6 (1.8)	4 (0.3)	0	7 (5.6)	0	0
口内炎	15 (0.9)	16 (0.7)	1 (0.3)	13 (1.1)	9 (8.4)	6 (4.8)	0	8 (10.5)
齲歯	10 (0.6)	16 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.3)	7 (6.5)	6 (4.8)	1 (3.6)	1 (1.3)
肝機能異常	6 (0.4)	13 (0.6)	0	7 (0.6)	4 (3.7)	8 (6.5)	0	3 (3.9)
湿疹	7 (0.4)	12 (0.5)	3 (0.9)	11 (0.9)	1 (0.9)	5 (4.0)	1 (3.6)	6 (7.9)
そう痒症	8 (0.5)	7 (0.3)	6 (1.8)	6 (0.5)	1 (0.9)	2 (1.6)	2 (7.1)	0
皮膚乾燥	2 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.6)	2 (0.2)	0	0	2 (7.1)	0

例数 (%)

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における主な重篤な有害事象及び治験薬投与中止に至った有害事象は表 63 及び表 64 のとおりであった。

表 63 いずれかの群で 3 例以上認められた重篤な有害事象（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間）

事象名	100 mg 投与例 (1,647 例)	200 mg 投与例 (2,267 例)	アダリムマブ投与例 (325 例)	プラセボ/MTX 投与例 (1,197 例)
肺炎	10 (0.6)	18 (0.8)	3 (0.9)	2 (0.2)
変形性関節症	9 (0.5)	7 (0.3)	0	1 (<0.1)
急性腎障害	2 (0.1)	7 (0.3)	0	0
急性呼吸不全	1 (<0.1)	7 (0.3)	0	0
肺塞栓症	1 (<0.1)	6 (0.3)	0	2 (0.2)
心房細動	1 (<0.1)	5 (0.2)	0	1 (<0.1)
胆石症	1 (<0.1)	5 (0.2)	0	0
蜂巣炎	4 (0.2)	4 (0.2)	1 (0.3)	0
貧血	4 (0.2)	4 (0.2)	0	0
急性心筋梗塞	2 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.3)	1 (<0.1)
冠動脈疾患	2 (0.1)	4 (0.2)	0	0
白内障	1 (<0.1)	4 (0.2)	1 (0.3)	1 (<0.1)
大腿骨骨折	1 (<0.1)	4 (0.2)	0	2 (0.2)
腎結石症	4 (0.2)	3 (0.1)	0	1 (<0.1)
気管支炎	3 (0.2)	3 (0.1)	0	2 (0.2)
带状疱疹	1 (<0.1)	3 (0.1)	0	0
敗血症	0	3 (0.1)	1 (0.3)	1 (<0.1)
急性胆嚢炎	0	3 (0.1)	0	0
関節リウマチ	4 (0.2)	2 (<0.1)	0	3 (0.3)
急性腎盂腎炎	4 (0.2)	2 (<0.1)	0	0
呼吸困難	3 (0.2)	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
鼠径ヘルニア	3 (0.2)	1 (<0.1)	0	0
虫垂炎	4 (0.2)	0	0	2 (0.2)
一過性脳虚血発作	3 (0.2)	0	0	0

例数 (%)

表 64 いずれかの群で 0.5%以上認められた治験薬投与中止に至った有害事象（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間）

事象名	100 mg 投与例 (1,647 例)	200 mg 投与例 (2,267 例)	アダリムマブ投与例 (325 例)	プラセボ/MTX 投与例 (1,197 例)
結核菌群検査陽性	8 (0.5)	48 (2.1)	0	0
肺炎	5 (0.3)	15 (0.7)	2 (0.6)	2 (0.2)
血中クレアチニン増加	0	12 (0.5)	0	0
リンパ球減少症	2 (0.1)	11 (0.5)	0	0
ALT 増加	1 (<0.1)	4 (0.2)	2 (0.6)	1 (<0.1)
AST 増加	1 (<0.1)	3 (0.1)	2 (0.6)	1 (<0.1)
関節リウマチ	3 (0.2)	0	2 (0.6)	6 (0.5)

例数 (%)

特に注目すべき有害事象については、次の 7.R.3.2 項において検討する。

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

機構は、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注目すべき有害事象について重点的に検討を行った。第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における注目すべき有害事象の概要は表 65（投与 12 週時まで）及び表 66（全投与期間）のとおりであった。

表 65 注目すべき有害事象の概要（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、投与 12 週時まで）

	全体集団				日本人部分集団			
	100 mg 群	200 mg 群	アダリム マブ群	プラセボ /MTX 群	100 mg 群	200 mg 群	アダリム マブ群	プラセボ /MTX 群
例数	1,647	2,267	325	1,197	107	124	28	76
総曝露期間（人・年）	375.7	515.6	74.3	268.1	24.7	28.4	6.4	16.9
感染症 ^{a)}	241 (14.6) 64.1	337 (14.9) 65.4	60 (18.5) 80.7	169 (14.1) 63.0	18 (16.8) 72.9	35 (28.2) 123.1	6 (21.4) 93.2	17 (22.4) 100.6
重篤な感染症 ^{b)}	9 (0.5) 2.4	12 (0.5) 2.3	5 (1.5) 6.7	6 (0.5) 2.2	0 0	2 (1.6) 7.0	2 (7.1) 31.1	1 (1.3) 5.9
日和見感染症 ^{c)}	0 0	0 0	1 (0.3) 1.3	0 0	0 0	0 0	1 (3.6) 15.5	0 0
活動性結核 ^{c)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
潜伏結核 ^{c)}	11 (0.7) 2.9	9 (0.4) 1.7	0 0	0 0	1 (0.9) 4.1	0 0	0 0	0 0
ニューモシスチス肺炎 ^{d)}	0 0	0 0	1 (0.3) 1.3	0 0	0 0	0 0	1 (3.6) 15.5	0 0
帯状疱疹 ^{c)}	4 (0.2) 1.1	7 (0.3) 1.4	0 0	4 (0.3) 1.5	0 0	0 0	0 0	0 0
ウイルス再活性化 ^{c)}	0 0	2 (<0.1) 0.4	1 (0.3) 1.3	1 (<0.1) 0.4	0 0	0 0	0 0	0 0
悪性腫瘍 （NMSC を除く） ^{c)}	1 (<0.1) 0.3	0 0	1 (0.3) 1.3	2 (0.2) 0.7	0 0	0 0	1 (3.6) 15.5	0 0
NMSC ^{c)}	0 0	1 (<0.1) 0.2	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
消化管穿孔 ^{c)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
間質性肺疾患 （SMQ・狭域検索）	0 0	0 0	0 0	1 (<0.1) 0.4	0 0	0 0	0 0	1 (1.3) 5.9
脂質異常症 ^{c)}	27 (1.6) 7.2	44 (1.9) 8.5	5 (1.5) 6.7	14 (1.2) 5.2	1 (0.9) 4.1	7 (5.6) 24.6	3 (10.7) 46.6	0 0
MACE ^{d)}	4 (0.2) 1.1	3 (0.1) 0.6	0 0	2 (0.2) 0.7	0 0	0 0	0 0	0 0
静脈血栓塞栓イベント ^{e)}	0 0	1 (<0.1) 0.2	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
ヘモグロビン減少 又は貧血 ^{c)}	19 (1.2) 5.1	17 (0.7) 3.3	5 (1.5) 6.7	23 (1.9) 8.6	2 (1.9) 8.1	1 (0.8) 3.5	0 0	1 (1.3) 5.9
好中球数減少又は 好中球減少症 ^{c)}	11 (0.7) 2.9	11 (0.5) 2.1	4 (1.2) 5.4	2 (0.2) 0.7	0 0	1 (0.8) 3.5	0 0	0 0
リンパ球数減少又は リンパ球減少症 ^{c)}	14 (0.9) 3.7	14 (0.6) 2.7	0 0	9 (0.8) 3.4	1 (0.9) 4.1	2 (1.6) 7.0	0 0	1 (1.3) 5.9
血小板数減少又は 血小板減少症 ^{c)}	1 (<0.1) 0.3	5 (0.2) 1.0	0 0	2 (0.2) 0.7	0 0	1 (0.8) 3.5	0 0	0 0
CPK 増加又は筋障害 ^{c)}	2 (0.1) 0.5	14 (0.6) 2.7	1 (0.3) 1.3	1 (<0.1) 0.4	0 0	3 (2.4) 10.6	0 0	0 0
横紋筋融解症（PT）	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
ミオパチー ^{h)}	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
肝障害 ⁱ⁾	36 (2.2) 9.6	59 (2.6) 11.4	9 (2.8) 12.1	30 (2.5) 11.2	6 (5.6) 24.3	6 (4.8) 21.1	0 0	4 (5.3) 23.7
腎障害 ^{c)}	12 (0.7) 3.2	11 (0.5) 2.1	0 0	8 (0.7) 3.0	3 (2.8) 12.2	0 0	0 0	0 0
低リン酸血症 ^{j)}	1 (<0.1) 0.3	1 (<0.1) 0.2	0 0	2 (0.2) 0.7	0 0	0 0	0 0	0 0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数
脚注については表 66 参照。

表 66 注目すべき有害事象の概要（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間）

	全体集団				日本人部分集団			
	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
例数	1,647	2,267	325	1,197	107	124	28	76
総曝露期間（人・年）	2,032.9	4,047.7	290.1	658.5	140.3	171.2	23.0	40.4
感染症 ^{a)}	648 (39.3) 31.9	1,074 (47.4) 26.5	129 (39.7) 44.5	324 (27.1) 49.2	54 (50.5) 38.5	81 (65.3) 47.3	13 (46.4) 56.6	30 (39.5) 74.2
重篤な感染症 ^{b)}	51 (3.1) 2.5	67 (3.0) 1.7	10 (3.1) 3.4	15 (1.3) 2.3	3 (2.8) 2.1	7 (5.6) 4.1	3 (10.7) 13.1	3 (3.9) 7.4
日和見感染症 ^{c)}	4 (0.2) 0.2	5 (0.2) 0.1	2 (0.6) 0.7	2 (0.2) 0.3	0 0	2 (1.6) 1.2	1 (3.6) 4.4	1 (1.3) 2.5
活動性結核 ^{c)}	3 (0.2) 0.1	0 0	1 (0.3%) 0.3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
潜伏結核 ^{c)}	55 (3.3) 2.7	129 (5.7) 3.2	1 (0.3) 0.3	1 (<0.1) 0.2	2 (1.9) 1.4	0 0	0 0	0 0
ニューモシスチス肺炎 ^{d)}	0 0	0 0	1 (0.3) 0.3	1 (<0.1) 0.2	0 0	0 0	1 (3.6) 4.4	1 (1.3) 2.5
帯状疱疹 ^{c)}	23 (1.4) 1.1	74 (3.3) 1.8	2 (0.6) 0.7	7 (0.6) 1.1	3 (2.8) 2.1	5 (4.0) 2.9	0 0	0 0
ウイルス再活性化 ^{e)}	5 (0.3) 0.2	8 (0.4) 0.2	2 (0.6) 0.7	1 (<0.1) 0.2	0 0	1 (0.8) 0.6	0 0	0 0
悪性腫瘍 (NMSC を除く) ^{c)}	11 (0.7) 0.5	22 (1.0) 0.5	2 (0.6) 0.7	7 (0.6) 1.1	1 (0.9) 0.7	2 (1.6) 1.2	1 (3.6) 4.4	1 (1.3) 2.5
NMSC ^{c)}	3 (0.2) 0.1	9 (0.4) 0.2	0 0	1 (<0.1) 0.2	0 0	0 0	0 0	0 0
消化管穿孔 ^{c)}	0 0	3 (0.1) 0.1	0 0	0 0	0 0	1 (0.8) 0.6	0 0	0 0
間質性肺疾患 (SMQ・狭域検索)	6 (0.4) 0.3	13 (0.6) 0.3	0 0	2 (0.2) 0.3	0 0	0 0	0 0	1 (1.3) 2.5
脂質異常症 ^{c)}	84 (5.1) 4.1	206 (9.1) 5.1	9 (2.8) 3.1	28 (2.3) 4.3	10 (9.3) 7.1	12 (9.7) 7.0	4 (14.3) 17.4	1 (1.3) 2.5
MACE ^{g)}	13 (0.8) 0.6	19 (0.8) 0.5	1 (0.3) 0.3	5 (0.4) 0.8	0 0	1 (0.8) 0.6	0 0	0 0
静脈血栓塞栓イベント ^{h)}	1 (<0.1) 0.0	8 (0.4) 0.2	1 (0.3) 0.3	4 (0.3) 0.6	0 0	1 (0.8) 0.6	0 0	1 (1.3) 2.5
ヘモグロビン減少 又は貧血 ^{c)}	63 (3.8) 3.1	89 (3.9) 2.2	12 (3.7) 4.1	37 (3.1) 5.6	2 (1.9) 1.4	5 (4.0) 2.9	0 0	2 (2.6) 4.9
好中球数減少又は 好中球減少症 ^{c)}	24 (1.5) 1.2	36 (1.6) 0.9	7 (2.2) 2.4	5 (0.4) 0.8	1 (0.9) 0.7	2 (1.6) 1.2	1 (3.6) 4.4	0 0
リンパ球数減少又は リンパ球減少症 ^{c)}	34 (2.1) 1.7	87 (3.8) 2.1	3 (0.9) 1.0	14 (1.2) 2.1	3 (2.8) 2.1	5 (4.0) 2.9	0 0	1 (1.3) 2.5
血小板数減少又は 血小板減少症 ^{c)}	5 (0.3) 0.2	14 (0.6) 0.3	2 (0.6) 0.7	5 (0.4) 0.8	0 0	1 (0.8) 0.6	0 0	0 0
CPK 増加又は筋障害 ^{c)}	15 (0.9) 0.7	40 (1.8) 1.0	2 (0.6) 0.7	4 (0.3) 0.6	0 0	4 (3.2) 2.3	0 0	0 0
横紋筋融解症 (PT)	0 0	1 (<0.1) 0.0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
ミオパチー ^{h)}	0 0	1 (<0.1) 0.0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
肝障害 ⁱ⁾	113 (6.9) 5.6	219 (9.7) 5.4	33 (10.2) 11.4	57 (4.8) 8.7	17 (15.9) 12.1	27 (21.8) 15.8	0 0	6 (7.9) 14.8
腎障害 ^{c)}	31 (1.9) 1.5	72 (3.2) 1.8	1 (0.3) 0.3	12 (1.0) 1.8	5 (4.7) 3.6	4 (3.2) 2.3	0 0	0 0
低リン酸血症 ^{j)}	2 (0.1) 0.1	6 (0.3) 0.1	2 (0.6) 0.7	3 (0.3) 0.5	0 0	0 0	0 0	0 0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

a) 感染症および寄生虫症 (SOC)、b) a)のうち重篤な事象、c) 申請者が作成した MedDRA 検索式に基づく事象

d) ニューモシスチス・イロベチイ肺炎 (PT) 及びニューモシスチス・イロベチイ感染 (PT)

e) 帯状疱疹を除く以下の PT を含む事象：アデノウイルス感染、サイトメガロウイルス感染、EB ウイルス感染、単純ヘルペス、HHV-6 感染、HHV-7 感染、パルボウイルス B19 感染、BK ウイルス感染、JC ウイルス感染、感染再燃

f) 外部委員会の判定により確定された以下の事象：心臓死（急性心筋梗塞による死亡、心突然死、心不全による死亡、脳卒中による死亡、心臓処置による死亡、心臓出血による死亡、その他の心臓系原因による死亡）、心筋梗塞（心筋虚血と一致する臨床状況における心筋壊死の証拠）、脳卒中

g) 外部委員会の判定により確定された以下の事象：深部静脈血栓症・肺塞栓症に関連する全身性動脈血栓塞栓症及び静脈血栓症

h) 横紋筋融解症／ミオパチー (SMQ・狭域検索)、i) 薬剤に関連する肝障害 (SMQ・包括的検索)

j) 以下の PT を含む事象：血中リン減少、低リン酸血症、低リン血症性骨軟化症、尿中リン増加

① 感染症について

1) 感染症及び重篤な感染症について

申請者は感染症の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相7試験併合集団における感染症及び重篤な感染症の発現状況は、表65（投与12週時まで）及び表66（全投与期間）のとおりであった。

全体集団では、感染症及び重篤な感染症の発現割合及び総曝露期間で調整した発現率は、本剤投与群とプラセボ/MTX群及びアダリムマブ群で同程度であり、また、本剤投与群において明らかな用量依存性は認められなかった。主に認められた事象は、感染症（上気道感染、上咽頭炎、尿路感染及び気管支炎）、重篤な感染症（肺炎、気管支炎、蜂巣炎）であった。

日本人部分集団では、感染症及び重篤な感染症の発現割合及び総曝露期間で調整した発現率は全体集団と比較して高かったが、日本人部分集団内では、プラセボ/MTX投与例と比較して本剤投与群間に明確な違いは認められなかった。認められた事象は全体集団と同様であった。なお、インフルエンザ及び带状疱疹については、本剤投与例でプラセボ/MTX投与例及びアダリムマブ投与例を上回る傾向が認められた（総曝露期間で調整したインフルエンザの発現率は、100 mg投与例：5.0件/100人・年、200 mg投与例：8.8件/100人・年、アダリムマブ投与例：13.1件/100人・年、プラセボ/MTX投与例：2.5件/100人・年、带状疱疹は表66参照）。

また、試験間での比較に限界はあるが、第Ⅱ/Ⅲ相7試験併合集団（全投与期間）での本剤投与例における重篤な感染症の総曝露期間で調整した発現率は、RA患者を対象に既承認のJAK阻害薬を長期投与した際の発現率（トファシチニブ：2.4件/100人・年〔Arthritis Res Ther 2019; 21: 89〕、バリシチニブ：2.9件/100人・年〔J Rheumatol 2019; 46: 7-18〕）と同程度であった。

主な背景因子別部分集団の感染症及び重篤な感染症の発現状況は表67のとおりであった。総曝露期間で調整した発現率について、いずれの集団においても一貫した傾向は認められなかった。

表 67 背景因子別部分集団の感染症及び重篤な感染症の発現状況（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間）

有害事象		感染症				重篤な感染症			
投与例		100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
例数		1,647	2,267	325	1,197	1,647	2,267	325	1,197
総曝露期間 (人・年)		2,032.9	4,047.7	290.1	658.5	2,032.9	4,047.7	290.1	658.5
全体集団		39.3 (648/1,647) 31.9	47.4 (1074/2,267) 26.5	39.7 (129/325) 44.5	27.1 (324/1,197) 49.2	3.1 (51/1,647) 2.5	3.0 (67/2,267) 1.7	3.1 (10/325) 3.4	1.3 (15/1,197) 2.3
年 齢	65 歳未満	39.3 (519/1,320) 32.2	46.4 (861/1,857) 25.4	38.8 (100/258) 43.1	27.0 (257/952) 49.3	3.0 (40/1,320) 2.5	2.7 (50/1,857) 1.5	2.3 (6/258) 2.6	1.1 (10/952) 1.9
	65 歳以上	39.4 (129/327) 30.5	52.0 (213/410) 32.5	43.3 (29/67) 49.8	27.3 (67/245) 48.8	3.4 (11/327) 2.6	4.1 (17/410) 2.6	6.0 (4/67) 6.9	2.0 (5/245) 3.6
体 重	60 kg 未満	45.2 (176/389) 37.1	47.7 (268/562) 27.7	42.0 (37/88) 48.3	26.8 (81/302) 50.4	4.9 (19/389) 4.0	2.5 (14/562) 1.4	3.4 (3/88) 3.9	2.0 (6/302) 3.7
	60 kg 以上 100 kg 未満	36.4 (406/1,115) 29.7	46.1 (696/1,509) 25.4	38.4 (81/211) 41.8	25.5 (201/787) 46.2	2.2 (24/1,115) 1.8	3.0 (46/1,509) 1.7	2.8 (6/211) 3.1	1.1 (9/787) 2.1
	100 kg 以上	46.2 (66/143) 34.4	56.1 (110/196) 32.5	42.3 (11/26) 55.3	38.9 (42/108) 66.7	5.6 (8/143) 4.2	3.6 (7/196) 2.1	3.8 (1/26) 5.0	0 (0/108) 0
	なし	17.0 (25/147) 37.7	46.9 (199/424) 19.9	0 (0/0) 0	10.1 (7/69) 45.4	2.0 (3/147) 4.5	4.5 (19/424) 1.9	0 (0/0) 0	0 (0/69) 0
抗 リ ウ マ チ 薬	MTX のみ	41.0 (534/1,302) 31.2	46.9 (755/1,610) 27.9	38.2 (109/285) 42.7	28.9 (282/977) 50.0	3.1 (41/1,302) 2.4	2.5 (40/1,610) 1.5	3.2 (9/285) 3.5	1.4 (14/977) 2.5
	MTX 以外の cDMARDs	52.4 (22/42) 45.6	58.3 (35/60) 35.8	0 (0/0) 0	11.8 (4/34) 32.0	11.9 (5/42) 10.4	5.0 (3/60) 3.1	0 (0/0) 0	0 (0/34) 0
	MTX + cDMARDs	42.9 (67/156) 32.3	49.1 (85/173) 35.2	50.0 (20/40) 57.3	26.5 (31/117) 46.2	1.3 (2/156) 1.0	2.9 (5/173) 2.1	2.5 (1/40) 2.9	0.9 (1/117) 1.5
	併用なし	36.6 (372/1,016) 32.2	47.3 (703/1,486) 23.9	42.2 (78/185) 47.0	26.6 (193/726) 49.8	2.6 (26/1,016) 2.2	2.8 (41/1,486) 1.4	3.2 (6/185) 3.6	1.0 (7/726) 1.8
ス テ ロ イ ド	併用あり	43.7 (276/631) 31.5	47.5 (371/781) 33.5	36.4 (51/140) 41.1	27.8 (131/471) 48.3	4.0 (25/631) 2.9	3.3 (26/781) 2.3	2.9 (4/140) 3.2	1.7 (8/471) 2.9

上段・中段：％（発現例数／部分集団例数）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

第Ⅱ/Ⅲ相7試験併合集団における日和見感染症（結核を含む）、活動性結核及び潜伏結核の発現状況は、表65（投与12週時まで）及び表66（全投与期間）のとおりであった。

日和見感染症（結核を含む）は全投与期間で 13 例（100 mg 投与例 4 例〔結核、肺結核/結核性髄膜炎、食道カンジダ症、リンパ節結核〕、200 mg 投与例 5 例〔食道カンジダ症 2 例、播種性帯状疱疹³⁶⁾、食道カンジダ症/クリプトコッカス性肺炎³⁶⁾、クリプトコッカス性肺炎〕、アダリムマブ投与例 2 例〔結核、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎³⁶⁾〕、プラセボ/MTX 投与例 2 例〔クリプトコッカス性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎³⁶⁾〕）に認められ、100 mg 投与例 1 例（食道カンジダ症）及び 200 mg 投与例 1 例（食道カンジダ症）を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。

結核について、臨床試験では結核に係る選択基準³⁷⁾に合致した患者のみ参加可能とした。

活動性結核は全投与期間で4例（100 mg投与例3例〔結核、肺結核/結核性髄膜炎、リンパ節結核〕、ア

³⁶⁾ 日本人被験者において認められた。

³⁷⁾ 以下の①～③のいずれかに該当することとされた。①活動性又は潜伏結核のエビデンスがない（スクリーニング時のインターフェロン γ 遊離試験が陰性、胸部 X 線画像上に活動性又は潜伏結核感染のエビデンスがない、未治療又は十分に治療されていない活動性又は潜伏結核感染の既往歴がない）、②過去に十分な潜伏結核又は活動性結核の治療を受けたことがある、③スクリーニング期間中に新たに潜伏結核が確認され、潜伏結核に対する適切な予防治療が治験薬の初回投与前に開始され、現在も継続中である。

ダリムマブ投与例1例〔結核〕）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。いずれの被験者も、結核の有病率が比較的高いとされる地域（インド、タイ、ポーランド、中国）からの参加であり、日本人部分集団では活動性結核の発現は認められなかった。

潜伏結核は、アダリムマブ投与例及びプラセボ/MTX投与例と比較して本剤投与例で高い傾向が認められた。ただし、この数値は、先行試験（FINCH1、FINCH2又はFINCH3試験）からFINCH4試験に移行する際に測定したインターフェロン γ 遊離試験結果を本剤投与例として集計している³⁸⁾ことから、先行試験終了時におけるアダリムマブ投与例及びプラセボ/MTX投与例の結果を反映していない。そこで、FINCH4試験に移行し、かつ先行試験登録時にインターフェロン γ 遊離試験が陰性、結果なし又は判定不能であった被験者を対象に追加解析を実施したところ、当該被験者における先行試験終了時のインターフェロン γ 遊離試験の陽性割合について、本剤投与例がアダリムマブ・プラセボ/MTX投与例を上回る傾向は認められなかった（本剤投与例:5.2%〔46/877例〕、アダリムマブ・プラセボ/MTX投与例:8.7%〔26/299例〕）。

以上より、本剤による感染症の発現リスクについて、類薬と同様に添付文書等による注意喚起を行う予定である。また、製造販売後において、使用実態下における重篤な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、以下のように考える。

第Ⅱ/Ⅲ相7試験併合集団では、プラセボ/MTX投与例と比較して、本剤投与例で感染症及び重篤な感染症発現の顕著な増加は認められていないが、本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害すること、本剤投与例において重篤な感染症、日和見感染症、活動性結核等の発現が認められていること、本剤投与例における総曝露期間で調整した重篤な感染症の発現件数は既承認の JAK 阻害薬を長期投与した際の発現件数と同程度であったことを踏まえると、既承認の JAK 阻害薬と同様に、本剤投与時の感染症の発現リスクについて十分に注意喚起する必要がある。また、本剤投与に先立ち結核のスクリーニング検査を実施する等の本剤投与前の感染リスク評価を実施すること、本剤投与開始後にはモニタリング等の適切な対応を行う必要がある。製造販売後の調査等では、使用実態下における長期投与時を含めた重篤な感染症の発現状況について情報収集し、得られた情報を速やかに臨床現場へ提供する必要がある。

2) 帯状疱疹及びその他のウイルス再活性化について

申請者は帯状疱疹の発現状況について、以下のように説明している。

臨床試験では、スクリーニング前12週間以内に症候性の帯状疱疹感染の既往歴を有する患者、播種性又は合併症を伴った帯状疱疹（多神経分節性帯状疱疹、眼帯状疱疹、中枢神経系帯状疱疹、ヘルペス後神経痛）の既往歴を有する患者を除外した。

第Ⅱ/Ⅲ相7試験併合集団における帯状疱疹及びその他のウイルス再活性化の発現状況は表65（投与12週時まで）及び表66（全投与期間）のとおりであった。

帯状疱疹の総曝露期間で調整した発現率について、全体集団では、200 mg投与例でその他の投与例と比較してわずかに高い傾向が認められた。日本人部分集団では、本剤投与例のみに帯状疱疹の発現が認められた。大部分の事象は限局性かつ非重篤であり、治験薬の投与中断や内科的治療により回復し、重

³⁸⁾ インターフェロン γ 遊離試験結果は、FINCH4試験における本剤投与開始後に利用可能となった。

篤な帯状疱疹が認められた6例（100 mg投与例1例、200 mg投与例5例）についても、後遺症なく回復した。

主な背景因子別部分集団の帯状疱疹の発現状況は表68のとおりであった。総曝露期間で調整した発現率について、65歳以上において発現が高い傾向が認められたが、その他の背景因子別部分集団について一貫した傾向は認められなかった。

表 68 背景因子別部分集団の帯状疱疹の発現状況（第Ⅱ/Ⅲ相7試験併合集団、全投与期間）

		100mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
例数		1,647	2,267	325	1,197
総曝露期間（人・年）		2,032.9	4,047.7	290.1	658.5
全体集団		1.4 (23/1,647) 1.1	3.3 (74/2,267) 1.8	0.6 (2/325) 0.7	0.6 (7/1,197) 1.1
年齢	65 歳未満	1.1 (14/1,320) 0.9	3.0 (56/1,857) 1.7	0.8 (2/258) 0.9	0.5 (5/952) 1.0
	65 歳以上	2.8 (9/327) 2.1	4.4 (18/410) 2.7	0 (0/67) 0	0.8 (2/245) 1.5
人種	白人	1.2 (14/1,137) 1.0	3.1 (48/1,568) 1.7	0.9 (2/229) 1.0	0.6 (5/806) 1.1
	アジア人	2.8 (8/286) 2.2	4.0 (15/372) 3.0	0 (0/65) 0	1.0 (2/209) 1.7
	黒人／ アフリカ系アメリカ人	1.9 (1/53) 1.5	3.2 (2/63) 2.3	0 (0/10) 0	0 (0/49) 0
	アメリカンインディアン 又はアラスカ先住民	0 (0/87) 0	2.6 (3/117) 1.8	0 (0/20) 0	0 (0/72) 0
	その他	0 (0/82) 0	4.3 (6/140) 1.5	0 (0/1) 0	0 (0/51) 0
体重	60 kg 未満	2.1 (8/389) 1.7	3.6 (20/562) 2.1	0 (0/88) 0	0.3 (1/302) 0.6
	60 kg 以上 100 kg 未満	1.3 (14/1,115) 1.0	3.2 (49/1,509) 1.8	0.9 (2/211) 1.0	0.5 (4/787) 0.9
	100 kg 以上	0.7 (1/143) 0.5	2.6 (5/196) 1.5	0 (0/26) 0	1.9 (2/108) 3.2
抗リウマチ薬	なし	0 (0/147) 0	3.8 (16/424) 1.6	0 (0/0) 0	0 (0/69) 0
	MTX のみ	1.5 (19/1,302) 1.1	2.9 (46/1,610) 1.7	0.7 (2/285) 0.8	0.4 (4/977) 0.7
	MTX 以外の cDMARDs	2.4 (1/42) 2.1	5.0 (3/60) 3.1	0 (0/0) 0	0 (0/34) 0
	MTX + cDMARDs	1.9 (3/156) 1.4	5.2 (9/173) 3.7	0 (0/40) 0	2.6 (3/117) 4.5
ステロイド	併用なし	1.3 (13/1,016) 1.1	3.4 (50/1,486) 1.7	1.1 (2/185) 1.2	0.4 (3/726) 0.8
	併用あり	1.6 (10/631) 1.1	3.1 (24/781) 2.2	0 (0/140) 0	0.8 (4/471) 1.5

上段：％（発現例数／部分集団例数）、下段：総曝露期間で調整した100人・年当たりの発現件数

類薬における帯状疱疹の発現について、試験間での比較に限界はあるが、第Ⅱ/Ⅲ相7試験併合集団（全投与期間）での本剤投与例における帯状疱疹の総曝露期間で調整した発現率は、RA患者を対象に既承認のJAK阻害薬を長期投与した際の発現率（トファシチニブ：3.4件/100人・年〔Arthritis Res Ther 2019; 21: 89〕、バリシチニブ：3.2件/100人・年〔J Rheumatol 2019; 46: 7-18〕）を上回る傾向は認められなかった。また、病理学的な機序は不明であるが、米国における実臨床データの解析から、トファシチニブを投与されたRA患者における帯状疱疹のリスクは、生物製剤を投与されたRA患者の約2倍と推定されている（Ann Rheum Dis 2016;75:1843-7）。

その他のウイルス再活性化の発現は、全投与例で同程度であり、事象はいずれも単純ヘルペス感染症であった。

以上より、本剤投与による带状疱疹等の発現について、類薬と同様に添付文書等においてリスク軽減のための注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

第Ⅱ/Ⅲ相7試験併合集団では、200 mg投与例で带状疱疹の発現が増加する傾向が認められていること、日本人部分集団においても同様の傾向が認められ、かつ本剤投与例のみで带状疱疹の発現が認められていることを踏まえると、既承認のJAK阻害薬と同様に、本剤投与時のヘルペスウイルスを含むウイルス再活性化の発現リスクについて注意喚起するとともに、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、注意喚起する必要がある（B型及びC型肝炎ウイルスの再活性化については次項も参照のこと）。

また、JAK阻害薬投与時における带状疱疹の発現リスクは、欧米諸国と比較して日本を含むアジア地域で高いことが知られており（Arthritis Rheumatol 2014; 66: 2675-84, Arthritis Rheumatol 2017; 69: 1960-8, Rheumatology 2019; 58: i34-i42）、第Ⅱ/Ⅲ相7試験併合集団の部分集団においても、日本人部分集団（表66）及びアジア人集団（表68）で带状疱疹の発現が高い傾向が認められている。さらに、第Ⅱ/Ⅲ相7試験併合集団の部分集団解析から、65歳以上において带状疱疹の発現が高い傾向が認められていることから、高齢者が多い日本の医療実態を踏まえ、高齢者における本剤の带状疱疹等の発現リスクについては特に注意する必要がある。

3) B型肝炎及びC型肝炎関連事象について

申請者はB型肝炎及びC型肝炎関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

HBV既往感染³⁹⁾、HCV既往感染⁴⁰⁾のある被験者は、7.R.3項で安全性解析に利用されている臨床試験7試験のうち、第Ⅲ相試験（FINCH1、FINCH2、FINCH3及びFINCH4試験）にのみ参加可能とされたことから、B型肝炎及びC型肝炎関連事象の検討については、これら4試験を併合した集団（第Ⅲ相4試験併合集団）により実施した。当該被験者ではスケジュールに従いHBV DNA又はHCV RNAがモニターされた。

第Ⅲ相4試験併合集団におけるB型肝炎関連事象⁴¹⁾及びC型肝炎関連事象⁴²⁾の発現状況は表69のとおりであり、C型肝炎関連事象の発現は認められず、B型肝炎関連事象はベースライン時にHBc抗体又はHBs抗体陽性であった被験者にのみ認められた。

³⁹⁾ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性で、HBs 抗原陰性かつ HBV DNA 陰性の状態

⁴⁰⁾ HCV 抗体陽性で HCV RNA 陰性の状態

⁴¹⁾ 以下の PT を含む事象：急性 B 型肝炎、B 型肝炎、B 型肝炎再活性化、B 型肝炎ウイルスデオキシリボ核酸（HBV-DNA）ポリメラーゼ増加、B 型肝炎抗体異常、B 型肝炎抗体陽性、B 型肝炎抗原陽性、B 型肝炎コア抗原陽性、B 型肝炎 DNA 測定陽性、B 型肝炎 DNA 増加、B 型肝炎 e 抗原陽性、B 型肝炎表面抗原陽性、B 型肝炎ウイルス検査陽性、B 型肝炎コア抗体陽性

⁴²⁾ 以下の PT を含む事象：急性 C 型肝炎、C 型肝炎、C 型肝炎抗体陽性、C 型肝炎コア抗体陽性、C 型肝炎 RNA 変動、C 型肝炎 RNA 増加、C 型肝炎 RNA 陽性、C 型肝炎ウイルス検査陽性

表 69 B 型肝炎関連事象及び C 型肝炎関連事象の発現状況（第Ⅲ相 4 試験併合集団、全投与期間）

	HBc 抗体又は HBs 抗体陽性被験者				左記以外の被験者			
	100mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
B 型肝炎関連事象	4.0 (6/149)	4.0 (7/174)	2.3 (1/43)	1.6 (2/122)	0 (0/1,221)	0 (0/1,602)	0 (0/282)	0 (0/917)
	HCV 抗体陽性被験者				左記以外の被験者			
	100mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
C 型肝炎関連事象	0 (0/5)	0 (0/11)	0 (0/0)	0 (0/9)	0 (0/1,365)	0 (0/1,765)	0 (0/325)	0 (0/1,030)

%（発現例数／部分集団例数）

以上より、類薬と同様に、添付文書等において、本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が認められていること、本剤投与開始前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること、B型肝炎ウイルスキャリア又は既往感染者に本剤を投与する場合は適切なモニタリングを行うこと、を注意喚起する必要があると考える。

機構は、臨床試験においてHBV既往感染のある被験者においてB型肝炎関連事象の発現が認められていることから、本剤投与中はB型肝炎ウイルスの再活性化に注意する必要がある、申請者の説明のとおり十分な注意喚起を行う必要があると考える。

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。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における悪性腫瘍（NMSC を除く）及び NMSC の発現状況は、表 65（投与 12 週時まで）及び表 66（全投与期間）のとおりであり、それぞれの投与例において明確な差異は認められず、また、日本人部分集団においても同様であった。

悪性腫瘍（NMSC を除く）について、米国国立がん研究所がん登録システム（SEER）の一般集団のデータを用いて性別、年齢及び曝露量で調整した、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における標準化罹患率比（SIR）[95%CI] は 100 mg 投与例 0.7 [0.3, 1.2]、200 mg 投与例 0.8 [0.5, 1.1] であった。また、既承認の JAK 阻害薬における悪性腫瘍（NMSC を除く）の SIR [95%CI] はトファシチニブ：1.17 [0.96, 1.41] (Ann Rheum Dis 2016;75:831-41)、バリシチニブ：1.04 [0.79, 1.36] (J Rheumatol 2019; 46: 7-18) とされており、試験間での比較に限界はあるが、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における本剤投与例と同程度であった。

また、RA 患者では非 RA 集団と比較して悪性リンパ腫のリスクが 2 倍程度であることが知られているが (Arthritis Res Ther 2015; 17: 212)、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における総曝露期間で調整した悪性リンパ腫の発現率は 100 mg 投与例、200 mg 投与例とも 0.1 件/100 人・年であり、RA 患者を対象に既承認の JAK 阻害薬を長期投与した際の発現率（トファシチニブ：0.1 件/100 人・年 [Arthritis Res Ther 2019; 21: 89]、バリシチニブ：0.09 件/100 人・年 [Arthritis Rheumatol 2017; 69: suppl 10]）と同程度であった。日本人部分集団では悪性リンパ腫の発現は認められなかった。

以上より、現時点では本剤投与と悪性腫瘍の発現との関連は明らかではないが、類薬と同様に添付文書等で悪性腫瘍の発現について注意喚起を行うとともに、製造販売後において、使用実態下における悪性腫瘍の発現状況について情報収集を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている成績には限りがあり、悪性腫瘍の発現頻度は低く、事象発現までの期間も比較的長期となることから、悪性腫瘍の発現リスクについて結論付けることは困難である。本剤の薬理作用等を踏まえると、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ず、本剤でも既承認の JAK 阻害薬と同程度の悪性腫瘍の発現が認められていることから、既承認の JAK 阻害薬と同様に、添付文書の警告等において、本剤投与による悪性腫瘍の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、本剤長期投与時を含めた悪性腫瘍の発現状況について引き続き情報収集し、悪性腫瘍の発現リスクを注視する必要がある。

③ 脂質異常症及び主要心血管系事象 (MACE) について

申請者は、脂質異常症及び主要心血管系事象 (MACE) の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における脂質異常症及び MACE の発現状況は、表 65 (投与 12 週時まで) 及び表 66 (全投与期間) のとおりであった。

脂質異常症の総曝露期間で調整した発現率について、全体集団では MTX/アダリムマブ投与例と比較して 200 mg 投与例で高く、日本人部分集団では、それに加えて、100 mg 投与例でも高い傾向が認められた。また、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における脂質パラメータの臨床検査値異常の発現状況は表 70 のとおりであり、プラセボ/MTX 投与例と比較して本剤投与例で例数の増加及び上位 Grade の発現が認められたが、これらは抗 IL-6 阻害薬や IL-6 阻害作用を有する JAK 阻害薬を RA 患者に投与した際に報告されている脂質プロファイルの変化 (Arthritis Care Res 2019; 71: 1004-18) によるものと考える。

表 70 脂質パラメータの臨床検査値異常の発現状況 (第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間)

評価例数		100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ投与例	プラセボ/MTX 投与例
		1,537	2,127	318	1,090
コレステロール 高値 (空腹時)	Grade 1	103 (6.7)	258 (12.1)	6 (1.9)	38 (3.5)
	Grade 2	55 (3.6)	172 (8.1)	9 (2.8)	19 (1.7)
	Grade 3	1 (<0.1)	11 (0.5)	0	0
	Grade 4	1 (<0.1)	0	0	0
トリグリセリド 高値 (空腹時)	Grade 1	263 (17.1)	395 (18.6)	43 (13.5)	170 (15.6)
	Grade 2	60 (3.9)	118 (5.5)	11 (3.5)	24 (2.2)
	Grade 3	7 (0.5)	24 (1.1)	0	6 (0.6)
	Grade 4	4 (0.3)	1 (<0.1)	0	0

例数 (%)、各 Grade の定義は 10 項参照

MACE は全投与期間で 38 例 (100 mg 投与例 13 例、200 mg 投与例 19 例、アダリムマブ投与例 1 例、プラセボ/MTX 投与例 5 例) に認められ、このうち転帰死亡は 10 例 (100 mg 投与例 4 例、200 mg 投与例 6 例) であった。MACE を発現した被験者の全例で、ベースライン時に高血圧、高齢、肥満、喫煙、脂質異常症、糖尿病、心血管病変・虚血性中枢神経系血管障害の既往等の心血管系疾患のリスク因子を 1 つ以上有していた。

また、試験間の比較に限界はあるが、RA 患者を対象に既承認の JAK 阻害薬を長期投与した際の総曝露期間で調整した MACE の発現率 (トファシチニブ : 0.4 件/100 人・年 [Arthritis Res Ther 2019; 21: 89]、バリシチニブ : 0.5 件/100 人・年 [J Rheumatol 2019; 46: 7-18]) は、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における本剤投与例と同程度であった。

以上より、本剤投与例で MACE の発現が認められたものの、当該被験者の全例が心血管系疾患のリスク因子を 1 つ以上有していたこと、RA 患者は一般集団と比較して心血管系疾患のリスクが約 1.7～2 倍とされている（Arthritis Rheum 2009; 61: 1571-9、Ann Rheum Dis 2017; 76: 1396-404）ことを踏まえると、MACE の発現と本剤投与との間に明確な関連はないと考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団では、プラセボ/MTX 投与例と比較して 200 mg 投与例で脂質異常症の発現増加傾向が、また本剤投与例で脂質パラメータの臨床検査値異常の増加や、主に本剤投与例で Grade 3 以上の事象が認められることに加えて、既承認の JAK 阻害薬における脂質プロファイルの変化に関する報告を踏まえ、添付文書等において本剤による脂質異常症の発現リスク及び本剤投与中の定期的な脂質検査値のモニタリング等の対応について注意喚起を行う必要がある。

MACE について、現時点では本剤投与との間に明確な関連は示唆されていないが、上述した本剤投与時の脂質検査値異常が MACE 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、本剤長期投与時を含めた MACE の発現状況について、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へ適宜提供する必要があると考える。

④ 静脈血栓塞栓症について

申請者は、静脈血栓塞栓症の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における静脈血栓塞栓症の発現状況は、表 65（投与 12 週時まで）及び表 66（全投与期間）のとおりであり、それぞれの投与例において明確な差異は認められず、日本人部分集団においても同様であった。また、RA 患者は非 RA 集団と比較して血栓症関連事象の発現リスクが約 2.4 倍高く、その発現率は 0.61 件/100 人・年と報告されており（Arthritis Care Res 2013;65 (10):1600-7）、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団での本剤投与例において当該発現率を上回る傾向は認められなかった。

静脈血栓塞栓症は全投与期間で 14 例（100 mg 投与例 1 例、200 mg 投与例 8 例、アダリムマブ投与例 1 例、プラセボ/MTX 投与例 4 例）に認められ、このうち 200 mg 投与例 1 例は転帰死亡であった。また、この 14 例以外に、GLPG0634-CL-205 試験の 100 mg BID 群 1 例、及び健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験（GS-US-417-3900 試験）の本剤 200 mg 単回投与群 1 例に静脈血栓塞栓症が発現し、GLPG0634-CL-205 試験の 100 mg BID 群 1 例の転帰は死亡であった。本剤投与中に静脈血栓塞栓症を発現した被験者全例で、血栓症のリスク因子（肥満、脂質異常症、高齢、現在又は過去のニコチン使用、体動不能、経口避妊薬の使用、静脈血栓塞栓症の既往、悪性腫瘍）を 1 つ以上有していた。

以上より、現時点では、本剤投与による静脈血栓塞栓症リスクの増加は示唆されていないと考えるが、本剤投与例で静脈血栓塞栓症の発現が認められており、既承認の JAK 阻害薬で静脈血栓塞栓症は既知の安全性上の懸念とされていることから、本剤でも静脈血栓塞栓症の潜在的なリスクが存在すると考える。

機構は、臨床試験において静脈血栓塞栓症の発現例数は限られており、本剤投与例における発現率の上昇は認められていないが、死亡に至った被験者も認められていることから、静脈血栓塞栓症の発現リスクについて、既承認の JAK 阻害薬と同様に注意喚起を行う必要があると考える。また、使用実態下における静脈血栓塞栓症の発現状況について、公表文献等も含め製造販売後も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と考える。

⑤ 消化管穿孔について

申請者は、消化管穿孔関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における消化管穿孔関連事象の発現状況は、表 65（投与 12 週時まで）及び表 66（全投与期間）のとおりであり、200 mg 投与例にのみ（3 例〔穿孔性十二指腸潰瘍³⁶⁾、胃穿孔、憩室穿孔〕）認められた。いずれの事象も重篤であり、このうち、穿孔性十二指腸穿孔及び胃穿孔については治験薬との因果関係は否定されなかった。

また、試験間での比較に限界はあるが、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団の 200 mg 投与例における総曝露期間で調整した消化管穿孔関連事象の発現率は、RA 患者を対象に既承認の JAK 阻害薬を長期投与した際の発現率（トファシチニブ：0.1 件/100 人・年〔Arthritis Res Ther 2019; 21: 89〕、バリシチニブ：0.05 件/100 人・年〔J Rheumatol 2019; 46: 7-18〕）と同程度であった。

以上より、現時点では、本剤投与による消化管穿孔リスクの増加は示唆されていないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、本剤投与例のみに重篤な消化管穿孔関連事象が発現し、治験薬との因果関係が否定されなかった事象も認められている。また、IL-6 等を介したシグナル伝達を阻害する本剤の薬理作用を踏まえると、既承認の JAK 阻害薬と同様に、本剤についても消化管穿孔の発現リスクを注意喚起するとともに、消化管穿孔のリスク因子のひとつであ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必要がある。

また、RA 患者では NSAIDs、ステロイド等の消化管穿孔のリスクを有する薬剤を併用することが想定されることから、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。

⑥ 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。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における間質性肺疾患の発現状況は、表 65（投与 12 週時）及び表 66（全投与期間）のとおりであり、それぞれの投与例において明確な差異は認められず、また、日本人部分集団における本剤投与例での発現は認められなかった。

間質性肺疾患は全投与期間で 21 例（100 mg 投与例 6 例、200 mg 投与例 13 例、プラセボ/MTX 投与例 2 例）に認められた。半数以上（11 例）の事象は肺線維症であり、1 例を除き治験薬との因果関係は否定されたが、その要因として既往歴や併用薬の影響による可能性が考えられた。重篤な事象は 5 例（200 mg 投与例 4 例、プラセボ/MTX 投与例 1 例）に認められ、このうち 200 mg 投与例の 2 例は転帰死亡、200 mg 投与例 1 例を除く 4 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

以上より、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における間質性肺疾患の発現は、本剤投与例とプラセボ/MTX 投与例で同程度であり、本剤投与例で認められた重篤又は重度の間質性肺疾患は、主に既知のリスク因子を有する被験者で発現していたことを踏まえると、間質性肺疾患の発現と本剤投与との間に明確な関連はないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、間質性肺疾患について、治験薬との因果関係が否定できない重篤な事象が発現しており、200 mg 投与例 2 例において死亡に至った事象も認められていることを踏まえると、既承認の JAK 阻

害薬と同様に、間質性肺疾患の発現リスクについて注意喚起するとともに、間質性肺炎の既往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必要がある。

また、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団の日本人部分集団において、本剤投与例に間質性肺疾患の発現は認められなかったが、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（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）ことから、使用実態下における間質性肺疾患の発現状況について、公表文献を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 筋障害関連事象について

申請者は、筋障害関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における CPK 増加又は筋障害の発現状況は、表 65（投与 12 週時まで）及び表 66（全投与期間）のとおりであった。200 mg 投与例 1 例に横紋筋融解症が発現したが、CPK 増加の検査値異常は認められず、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団（全投与期間）における CPK 増加の臨床検査値異常の発現状況は表 71 のとおりであり、大部分の事象は Grade 1 又は Grade 2 で、無症候性かつ一過性であった。Grade 1 以上の CPK 増加が認められた被験者における筋症状又は筋障害に関する有害事象の発現割合は、100 mg 投与例 2.9%（10/345 例）、200 mg 投与例 2.3%（15/663 例）、アダリムマブ投与例 1.6%（1/61 例）、プラセボ/MTX 投与例 0.9%（1/107 例）であり、筋症状に関する事象（筋肉痛又は筋痙攣）のみが認められた。いずれの事象も非重篤で、200 mg 投与例 1 例（筋肉痛）を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 71 CPK 増加の臨床検査値異常の発現割合（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間）

	全体集団				日本人部分集団			
	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
評価例数	1,363	1,769	324	1,031	107	124	28	76
Grade 1	286 (21.0)	569 (32.2)	56 (17.3)	89 (8.6)	21 (19.6)	38 (30.6)	8 (28.6)	6 (7.9)
Grade 2	41 (3.0)	65 (3.7)	4 (1.2)	12 (1.2)	6 (5.6)	4 (3.2)	1 (3.6)	0
Grade 3	11 (0.8)	18 (1.0)	1 (0.3)	6 (0.6)	1 (0.9)	0	0	0
Grade 4	7 (0.5)	11 (0.6)	0	0	1 (0.9)	1 (0.8)	0	0

例数（%）、各 Grade の定義は 10 項参照

以上より、プラセボ/MTX 投与例と比較して本剤投与例で CPK 増加が多く認められたが、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ったことから、本剤投与と筋関連事象を伴う CPK 増加のリスクとの関連は明確ではないと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、プラセボ/MTX 投与例と比較して、本剤投与例で用量依存的に CPK 増加が認められている。現時点では、筋症状／筋障害を伴う CPK 増加が多く認められる状況ではないが、本剤投与例では Grade 4 を含む上位 Grade の CPK 増加が認められており、本剤長期投与時に重度の CPK 増加が持続的に発現した場合の筋への影響は明らかではないことから、CPK 増加のリスクについて、既承認の JAK 阻害薬と同様に注意喚起するとともに、使用実態下における CPK 高値及び横紋筋融解症、ミオパチー等の筋障害関連事象の発現状況について、公表文献等も含め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。

⑧ 骨髄抑制について

申請者は、骨髄抑制関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における血球減少関連事象の発現状況は、表 65（投与 12 週時まで）及び表 66（全投与期間）のとおりであり、投与 12 週時までにおいて、プラセボ/MTX 投与群と比較して本剤投与群で好中球数減少関連事象の発現割合及び総曝露期間で調整した発現率が高い傾向が認められたが、それ以外は、それぞれの投与例における発現状況に明確な差異は認められなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団（全投与期間）における血球系の臨床検査値異常の発現割合は表 72 のとおりであり、Grade 1 以上の白血球数減少、好中球数減少及びリンパ球数減少の臨床検査値異常の発現割合は、プラセボ/MTX 投与例と比較して本剤投与例で高く、また、用量依存性が認められた。

表 72 血球系の臨床検査値異常の発現割合（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間）

	全体集団				日本人部分集団			
	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
評価例数	1,640	2,256	324	1,188	107	124	28	76
白血球数減少								
Grade 1	153 (9.3)	322 (14.3)	34 (10.5)	77 (6.5)	21 (19.6)	37 (29.8)	6 (21.4)	5 (6.6)
Grade 2	50 (3.0)	127 (5.6)	19 (5.9)	28 (2.4)	8 (7.5)	14 (11.3)	5 (17.9)	3 (3.9)
Grade 3	7 (0.4)	8 (0.4)	0	1 (<0.1)	0.	1 (0.8)	0	0
Grade 4	0	1 (<0.1)	0	0	0	1 (0.8)	0	0
好中球数減少								
Grade 1	125 (7.6)	233 (10.3)	55 (17.0)	55 (4.6)	17 (15.9)	24 (19.4)	8 (28.6)	3 (3.9)
Grade 2	34 (2.1)	132 (5.9)	27 (8.3)	25 (2.1)	5 (4.7)	10 (8.1)	2 (7.1)	3 (3.9)
Grade 3	15 (0.9)	18 (0.8)	1 (0.3)	4 (0.3)	0	2 (1.6)	1 (3.6)	0
Grade 4	3 (0.2)	2 (<0.1)	0	0	0	1 (0.8)	0	0
リンパ球数減少								
Grade 1	39 (2.4)	101 (4.5)	9 (2.8)	49 (4.1)	3 (2.8)	5 (4.0)	0	6 (7.9)
Grade 2	146 (8.9)	334 (14.8)	20 (6.2)	94 (7.9)	14 (13.1)	29 (23.4)	4 (14.3)	7 (9.2)
Grade 3	31 (1.9)	67 (3.0)	3 (0.9)	13 (1.1)	3 (2.8)	10 (8.1)	0	1 (1.3)
Grade 4	2 (0.1)	1 (<0.1)	0	0	0.	0	0	0
ヘモグロビン減少								
Grade 1	236 (14.4)	357 (15.8)	47 (14.5)	233 (19.6)	12 (11.2)	22 (17.7)	5 (17.9)	19 (25.0)
Grade 2	107 (6.5)	106 (4.7)	17 (5.2)	87 (7.3)	6 (5.6)	5 (4.0)	2 (7.1)	4 (5.3)
Grade 3	8 (0.5)	23 (1.0)	3 (0.9)	11 (0.9)	0	1 (0.8)	0	1 (1.3)
Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板数減少 ^{a)}								
Grade 1	57 (3.5)	100 (4.4)	9 (2.8)	32 (2.7)	5 (4.7)	5 (4.0)	0	1 (1.3)
Grade 2	2 (0.1)	2 (<0.1)	1 (0.3)	1 (<0.1)	0	0	0	0
Grade 3	1 (<0.1)	2 (<0.1)	0	0	0	0	0	0
Grade 4	2 (0.1)	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)	0	0	0	0

例数（%）、各 Grade の定義は 10 項参照

a) 全体集団における評価例数は次のとおり。100 mg 投与例：1,639 例、プラセボ/MTX 投与例：1,187 例

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団（全投与期間）における血球系パラメータのベースラインからの変化量は表 73 のとおりであり、プラセボ/MTX 投与例と比較して本剤投与例において、白血球数、好中球数及び血小板数の低下傾向が認められ、試験期間をとおして持続した。ヘモグロビン及びリンパ球数については、それぞれの投与例において明確な差異は認められなかった。

表 73 血球系パラメータの推移（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団）

	全体集団				日本人部分集団			
	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
白血球数（×10 ³ /μL）								
投与 12 週時	-0.83±2.15 (1,234)	-1.20±2.19 (1,824)	-0.89±2.09 (314)	-0.28±2.01 (1,018)	-0.80±1.47 (77)	-1.32±1.65 (97)	-0.62±1.36 (28)	-0.44±1.53 (72)
投与 52 週時	-1.22±2.19 (583)	-1.56±2.28 (1,308)	-0.95±2.39 (267)	-0.99±2.26 (311)	-1.12±1.70 (46)	-1.76±2.21 (63)	-1.06±1.47 (21)	-2.14±1.87 (19)
好中球数（×10 ³ /μL）								
投与 12 週時	-0.75±1.92 (978)	-1.01±1.97 (1,372)	-1.17±2.01 (314)	-0.20±1.82 (960)	-0.77±1.43 (77)	-1.25±1.59 (97)	-0.86±1.23 (28)	-0.39±1.53 (72)
投与 52 週時	-0.97±1.97 (570)	-1.10±2.01 (908)	-1.31±2.25 (267)	-0.76±2.06 (311)	-0.99±1.66 (46)	-1.44±2.16 (63)	-1.34±1.41 (21)	-1.83±1.89 (19)
リンパ球数（×10 ³ /μL）								
投与 12 週時	-0.01±0.64 (1,233)	0.00±0.64 (1,824)	0.31±0.55 (314)	-0.07±0.55 (1,018)	0.01±0.32 (77)	0.01±0.35 (97)	0.28±0.28 (28)	-0.03±0.31 (72)
投与 52 週時	-0.19±0.58 (583)	-0.19±0.64 (1,308)	0.37±0.61 (267)	-0.18±0.54 (311)	-0.07±0.35 (46)	-0.17±0.35 (63)	0.30±0.32 (21)	-0.19±0.46 (19)
ヘモグロビン（g/dL）								
投与 12 週時	0.1±0.90 (1,236)	0.3±1.00 (1,829)	0.2±0.94 (314)	-0.1±0.85 (1,019)	0.3±0.98 (77)	0.2±1.13 (97)	0.2±0.83 (28)	-0.1±0.87 (72)
投与 52 週時	0.3±1.16 (583)	0.5±1.14 (1,311)	0.4±1.02 (267)	0.2±1.14 (311)	0.3±1.15 (46)	0.7±1.37 (63)	0.1±0.50 (21)	0.2±1.18 (19)
血小板数（×10 ³ /μL）								
投与 12 週時	-26±60.3 (1,230)	-31±64.3 (1,815)	-31±61.9 (313)	-4±64.6 (1,009)	-30±61.8 (77)	-41±69.9 (97)	-33±48.0 (28)	-27±62.5 (71)
投与 52 週時	-25±61.9 (582)	-35±72.4 (1,306)	-31±70.5 (265)	-18±88.0 (309)	-37±49.8 (46)	-70±89.6 (63)	-42±50.3 (21)	-68±99.7 (19)

平均値±標準偏差（評価例数）

また、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における、感染症又は重篤な感染症の発現有無別の部分集団における好中球数減少及びリンパ球数減少の発現割合は表 74 及び表 75 のとおりであり、感染症の発現と好中球数減少及びリンパ球数減少の事象発現との間には明らかな関連は認められなかった。

表 74 感染症の発現有無別の好中球数減少及びリンパ球数減少の発現割合（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全体集団）

投与例		100 mg 投与例		200 mg 投与例		アダリムマブ投与例		プラセボ/MTX 投与例	
感染症の発現		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
例数		999	648	1,193	1,074	196	129	873	324
好中球数 減少	Grade 1	71 (7.1)	54 (8.3)	121 (10.1)	112 (10.4)	35 (17.9)	20 (15.5)	39 (4.5)	16 (4.9)
	Grade 2	20 (2.0)	14 (2.2)	61 (5.1)	71 (6.6)	16 (8.2)	11 (8.5)	16 (1.8)	9 (2.8)
	Grade 3	6 (0.6)	9 (1.4)	10 (0.8)	8 (0.7)	0	1 (0.8)	3 (0.3)	1 (0.3)
	Grade 4	2 (0.2)	1 (0.2)	1 (<0.1)	1 (<0.1)	0	0	0	0
リンパ球数 減少	Grade 1	18 (1.8)	21 (3.2)	46 (3.9)	55 (5.1)	6 (3.1)	3 (2.3)	36 (4.1)	13 (4.0)
	Grade 2	77 (7.7)	69 (10.6)	145 (12.2)	189 (17.6)	12 (6.1)	8 (6.2)	68 (7.8)	26 (8.0)
	Grade 3	13 (1.3)	18 (2.8)	28 (2.3)	39 (3.6)	0	3 (2.3)	10 (1.1)	3 (0.9)
	Grade 4	2 (0.2)	0	0	1 (<0.1)	0	0	0	0
重篤な感染症の発現		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
例数		1,596	51	2,200	67	315	10	1,182	15
好中球数 減少	Grade 1	122 (7.6)	3 (5.9)	228 (10.4)	5 (7.5)	54 (17.1)	1 (10.0)	55 (4.7)	0
	Grade 2	33 (2.1)	1 (2.0)	129 (5.9)	3 (4.5)	27 (8.6)	0	25 (2.1)	0
	Grade 3	13 (0.8)	2 (3.9)	18 (0.8)	0	1 (0.3)	0	4 (0.3)	0
	Grade 4	3 (0.2)	0	2 (<0.1)	0	0	0	0	0
リンパ球数 減少	Grade 1	37 (2.3)	2 (3.9)	99 (4.5)	2 (3.0)	9 (2.9)	0	49 (4.1)	0
	Grade 2	133 (8.3)	13 (25.5)	326 (14.8)	8 (11.9)	19 (6.0)	1 (10.0)	92 (7.8)	2 (13.3)
	Grade 3	28 (1.8)	3 (5.9)	64 (2.9)	3 (4.5)	3 (1.0)	0	12 (1.0)	1 (6.7)
	Grade 4	2 (0.1)	0	0	1 (1.5)	0	0	0	0

例数（%）、各 Grade の定義は 10 項参照

表 75 感染症の発現有無別の好中球数減少及びリンパ球数減少の発現割合（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、日本人部分集団）

投与例		100 mg 投与例		200 mg 投与例		アダリムマブ投与例		プラセボ/MTX 投与例	
感染症の発現		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
例数		53	54	43	81	15	13	46	30
好中球数減少	Grade 1	7 (13.2)	10 (18.5)	9 (20.9)	15 (18.5)	4 (26.7)	4 (30.8)	1 (2.2)	2 (6.7)
	Grade 2	2 (3.8)	3 (5.6)	2 (4.7)	8 (9.9)	0	2 (15.4)	1 (2.2)	2 (6.7)
	Grade 3	0	0	1 (2.3)	1 (1.2)	0	1 (7.7)	0	0
	Grade 4	0	0	0	1 (1.2)	0	0	0	0
リンパ球数減少	Grade 1	1 (1.9)	2 (3.7)	1 (2.3)	4 (4.9)	0	0	4 (8.7)	2 (6.7)
	Grade 2	2 (3.8)	12 (22.2)	8 (18.6)	21 (25.9)	1 (6.7)	3 (23.1)	4 (8.7)	3 (10.0)
	Grade 3	1 (1.9)	2 (3.7)	2 (4.7)	8 (9.9)	0	0	1 (2.2)	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な感染症の発現		なし	あり	なし	あり	なし	あり	なし	あり
例数		104	3	117	7	25	3	73	3
好中球数減少	Grade 1	17 (16.3)	0	23 (19.7)	1 (14.3)	7 (28.0)	1 (33.3)	3 (4.1)	0
	Grade 2	4 (3.8)	1 (33.3)	10 (8.5)	0	2 (8.0)	0	3 (4.1)	0
	Grade 3	0	0	2 (1.7)	0	1 (4.0)	0	0	0
	Grade 4	0	0	1 (0.9)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	Grade 1	3 (2.9)	0	5 (4.3)	0	0	0	6 (8.2)	0
	Grade 2	13 (12.5)	1 (33.3)	28 (23.9)	1 (14.3)	3 (12.0)	1 (33.3)	7 (9.6)	0
	Grade 3	2 (1.9)	1 (33.3)	10 (8.5)	0	0	0	1 (1.4)	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0	0

例数（%）、各 Grade の定義は 10 項参照

以上より、本剤による好中球数減少のリスクと本剤投与開始後は定期的に好中球数をモニタリングする旨を添付文書において注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、白血球数減少、好中球数減少及びリンパ球数減少が本剤投与例で用量依存的に認められ、日本人部分集団において全体集団よりも発現割合が高い傾向も認められている。ヘモグロビン減少の発現は各投与例において同程度であったが、第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団では、本剤投与例のみに重篤な貧血が認められている（100 mg 投与例 0.2% [4/1,647 例]、200 mg 投与例 0.2% [4/2,267 例]、アダリムマブ投与例 0% [0/325 例]、プラセボ/MTX 投与例 0% [0/1,197 例]）。また、本剤の薬理作用から骨髓抑制の発現リスクが想定され、各血球系パラメータが一定値未満の患者は臨床試験では除外されていた。

以上を踏まえると、既承認の JAK 阻害薬と同様に、血球系パラメータ減少の発現リスク、血球系パラメータ減少により惹起されうる有害事象の発現を最小限に抑えるための本剤投与前のスクリーニングと本剤投与中の定期的なモニタリング、及び血球系パラメータが低値の患者では本剤投与を避ける旨の注意喚起が必要である。

⑨ 肝障害について

申請者は、肝障害の発現状況について、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における肝障害の発現状況は、表 65（投与 12 週時まで）及び表 66（全投与期間）のとおりであり、総曝露期間で調整した発現率について、本剤投与例がプラセボ/MTX 投与例を上回る傾向は認められなかった。

重篤な肝障害関連事象は全投与期間で 6 例（100 mg 投与例 2 例〔腹水、肝毒性〕、200 mg 投与例 3 例〔肝炎 2 例、ALT 増加 1 例〕、アダリムマブ投与例 1 例〔AST 増加/ALT 増加〕）に認められ、このうち 200 mg 投与例 2 例（ALT 増加、肝炎）及びアダリムマブ投与例 1 例（AST 増加/ALT 増加）について

は、治験薬との因果関係が否定されなかった。日本人部分集団では、重篤な肝障害関連事象の発現は認められなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団（全投与期間）における肝機能臨床検査値異常の発現状況は表 76 のとおりであった。また、Hy's Law の臨床検査値基準を満たした被験者は認められなかった。

表 76 肝機能臨床検査値異常の発現割合（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間）

	全体集団				日本人部分集団			
	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
評価例数	1,640	2,256	324	1,189	107	124	28	76
AST								
>3×ULN	40 (2.4)	84 (3.7)	10 (3.1)	17 (1.4)	4 (3.7)	12 (9.7)	0	0
>5×ULN	9 (0.5)	20 (0.9)	3 (0.9)	2 (0.2)	0	2 (1.6)	0	0
>10×ULN	1 (<0.1)	2 (<0.1)	1 (0.3)	1 (<0.1)	0	0	0	0
>20×ULN	0	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0
ALT								
>3×ULN	79 (4.8)	123 (5.5)	26 (8.0)	45 (3.8)	6 (5.6)	15 (12.1)	0	5 (6.6)
>5×ULN	21 (1.3)	41 (1.8)	8 (2.5)	9 (0.8)	2 (1.9)	5 (4.0)	0	0
>10×ULN	3 (0.2)	8 (0.4)	2 (0.6)	2 (0.2)	0	0	0	0
>20×ULN	0	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0
総ビリルビン								
>1×ULN	76 (4.6)	128 (5.7)	22 (6.8)	29 (2.4)	5 (4.7)	6 (4.8)	0	2 (2.6)
>2×ULN	2 (0.1)	5 (0.2)	1 (0.3)	4 (0.3)	0	1 (0.8)	0	0
ALP								
>1.5×ULN	40 (2.4)	58 (2.6)	5 (1.5)	29 (2.4)	3 (2.8)	5 (4.0)	0	1 (1.3)

例数 (%)

以上より、本剤投与例における重篤な肝障害関連事象及び肝機能臨床検査値異常の発現率は低く、本剤投与による肝毒性又は薬物性肝障害リスクとの間に関連はないと考える。

機構は、以下のように考える。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における肝障害関連事象の発現率は、本剤投与例がプラセボ/MTX 投与例を上回る傾向は認められなかったが、重篤な肝障害関連事象は本剤投与例及びアダリムマブ投与例にのみ認められ、治験薬との因果関係が否定できない事象も発現している。また、AST、ALT 等の肝機能臨床検査値について、大部分の被験者では正常範囲内であったが、正常範囲を超えた被験者はプラセボ/MTX 投与例と比較して本剤投与例で多く、用量依存性も示唆されている。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ると、肝障害の発現リスク及び本剤投与中の肝機能臨床検査値のモニタリングについて注意喚起するとともに、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、引き続き情報収集に努める必要がある。

⑩ 低リン血症について

申請者は、低リン血症について、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団における低リン血症の発現状況は、表 65（投与 12 週時まで）及び表 66（全投与期間）のとおりであった。全投与期間において、Grade 3 の低リン酸血症が 3 例（100 mg 投与例 1 例、200 mg 投与例 2 例）、Grade 3 の血中リン減少が 100 mg 投与例 1 例に認められたが、いずれも非重篤であり、治療介入なく正常範囲内まで自然回復した。これらの被験者ではベースラインでの血清リン酸値は正常であったことから、急性低リン血症と考えられた。急性低リン血症は、入院、慢性アルコール依存症、慢性閉塞性肺疾患等の背景や、リン酸塩と結合する制酸薬の使用等により認められることが

あるとされている（Lancet Diabetes Endocrinol 2020; 8: 163-74）。軽度又は中等度の低リン血症は、概して身体に有害な影響を及ぼさず、重度の急性低リン血症は、横紋筋融解症、血液学的合併症、心筋収縮能の低下を引き起こす可能性があり、特に急性期の患者では呼吸不全に至る可能性があるが、本剤投与例において低リン血症が報告された被験者では、これらの症状は認められなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団（全投与期間）における血清リン濃度低下の臨床検査値異常の発現状況は表 77 のとおりであり、プラセボ/MTX 投与例と比較して本剤投与例で多く認められ、また日本人部分集団においても同様であった。

表 77 血清リン濃度低下の臨床検査値異常の発現割合（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間）

	全体集団				日本人部分集団			
	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	アダリムマブ 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
評価例数	1,640	2,256	324	1,189	107	124	28	76
Grade 1	0	0	0	0	0	0	0	0
Grade 2	69 (4.2)	172 (7.6)	9 (2.8)	36 (3.0)	3 (2.8)	11 (8.9)	0	2 (2.6)
Grade 3	26 (1.6)	48 (2.1)	3 (0.9)	6 (0.5)	2 (1.9)	3 (2.4)	0	0
Grade 4	0	1 (<0.1)	0	0	0	0	0	0

例数（%）、各 Grade の定義は 10 項参照

また、血清リン濃度低下の臨床検査値異常と低リン血症に関連し得る有害事象（骨折、筋障害、腎障害、消化管障害、呼吸障害関連事象〔慢性閉塞性肺疾患及び呼吸不全を含む〕、高カルシウム血症を含む電解質の臨床検査値異常）の発現について、一貫した関連性は認められなかった。

以上より、本剤投与による低リン血症については通常の診療で管理可能であり、低リン血症に対する注意喚起は不要と考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験では、低リン血症に関連する有害事象としての発現は少なかったが（表 66）、血清リン濃度低下の臨床検査値異常はプラセボ/MTX 投与例と比較して本剤投与例で多く、用量依存性も示唆され、持続期間が 5 カ月以上であった被験者も 2 例認められている。血清リン濃度が低下する機序は不明であること、低リン血症による臨床症状や身体所見は非特異的なものであり、医師が積極的に疑わない限り診断に至ることは困難であること、血清リン濃度は RA に対する診療においては通常測定されないことが多い検査値であることを踏まえると、血清リン濃度の低下については重要な潜在的リスクに設定するとともに、公表文献等も含め、製造販売後に引き続き情報収集し検討する必要がある。また、添付文書に臨床試験における血清リン濃度の低下の発現状況を情報提供する必要がある。

⑪ 男性の生殖能への影響について

申請者は男性の生殖能への影響について、以下のように説明している。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団において本剤が投与された男性被験者 725 例を対象に検討した結果、13 例で男性不妊症に関連又は示唆される有害事象が認められた⁴³⁾。発現した事象はいずれも非重篤であり、内訳は、生殖ホルモン濃度の変化に関する有害事象 11 例（血中テストステロン減少 7 例、血中遊離テス

⁴³⁾ 第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203 試験、-204 試験、-205 試験）では生殖ホルモンへの影響を検討するため、テストステロン、FSH、LH、プロラクチン、インヒビン B が定期的に測定された。有害事象が発現した 13 例のうち、11 例が第Ⅱ相試験の被験者であった。

トステロン減少 5 例、血中 FSH 増加 3 例、血中 LH 増加、血中 LH 減少各 1 例）及びホルモン濃度の変化に関連する有害事象 2 例（性腺機能低下、精巣障害⁴⁴⁾）であった。第Ⅱ相試験の被験者に認められた生殖ホルモン濃度の変化に関連する 26 件の有害事象は、データカットオフ時点で、消失 7 件、本剤減量後消失 8 件、治験薬投与中断／中止後消失 4 件、継続中 7 件であった。精巣障害については治験薬との因果関係は否定され、尿路感染の合併のためシプロフロキサシンが投与された 4 日後、精巣障害は消失した。

第Ⅱ相試験において実施された生殖ホルモンへの影響についての検討では、本剤による生殖ホルモン濃度への臨床的に重要な経時的変化は認められず、また、個々の被験者における生殖ホルモン濃度の異常についてはデータモニタリング委員会の内分泌専門医により評価され、安全性上のシグナルは認められないとされた。

現在、本剤によるヒトの精液パラメータへの潜在的な影響の評価を目的として、RA、炎症性腸疾患等の患者を対象とした臨床試験を実施中であり、今後、男性の生殖能への影響に関するより詳細な情報が得られる見込みであるが、現時点では、ヒト男性における生殖能に関するリスクは不明である。

以上より、ヒトでの精子形成及び受胎能への潜在的な影響は不明である旨を、非臨床試験において認められた所見とともに、添付文書のその他の注意の項に記載する。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている臨床試験成績からは、本剤によるヒト精巣及び男性の生殖能に係る症候性の所見は認められていないものの、非臨床試験の成績（5.R.3.1 参照）を踏まえると、精巣に対する影響は否定できず、男性の生殖能低下のリスクが懸念される。したがって、男性に対して本剤を投与する場合には、本剤投与開始前に、本剤投与による精子形成障害及びそれに伴う生殖能低下の可能性について、患者に対して十分に説明し、特にパートナーの妊娠を希望する男性においては、本剤投与の適否を慎重に判断する必要がある。本剤による精子形成障害を伴う男性の生殖能低下のリスクについて、添付文書等により十分に注意喚起するとともに、現在実施中の臨床試験も含めて、引き続き情報を収集し、得られた情報を医療現場へ速やかに提供する必要がある。

以上の 7.R.3 に記載した機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて

7.R.4.1 効能・効果について

申請者は、以下のように説明している。

申請時には FINCH1～3 試験成績から、RA に対する前治療によらず本剤の有効性は期待できると考え、効能・効果を「関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」と設定した。しかし、MTX 未治療の RA 患者を対象とした FINCH3 試験では MTX 単独投与によっても一定の有効性が示されていたことに加え、現時点での RA 治療における JAK 阻害薬の臨床的位置付け（後述）等を踏まえ、本申請における効能・効果を再考した結果、効能・効果を「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）」に変更した。また、添付文書の効能又は効果に関連する注意の項において、過去の治

⁴⁴⁾ 報告された事象は、右精巣の肥大であった。

療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の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る場合に投与する旨を注意喚起することとした。

機構は、提出された資料、7.R.2、7.R.3 における検討、及び申請者の説明から、本剤の効能・効果を、「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、少なくとも 1 剤の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る場合に投与する旨を注意喚起することは適切と判断した。

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.4.2 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。

日米欧の RA の診療ガイドラインでは、治療目標達成に向けた治療（T2T）戦略が強く推奨されており（JCR RA 診療ガイドライン 2014、Arthritis Care Res. 2016; 68: 1-25、Ann Rheum Dis. 2020; 0: 1-15）、治療目標は、各患者の罹病期間に基づき低疾患活動性又は寛解とされている。2019 年改訂 EULAR リコメンデーション（Ann Rheum Dis. 2020; 0: 1-15）では、初期治療における治療選択肢としては MTX を中心とする cDMARDs が推奨されており、cDMARDs による初回治療後 3～6 カ月以内に適切なコントロールが達成されない場合、予後不良マーカーの有無を確認し、予後不良因子を有しない場合は 2 剤目の cDMARDs への切替え／併用を考慮、予後不良因子を有する場合は生物製剤や JAK 阻害薬の追加が推奨されている。本邦においてもこの治療戦略に基づき治療が行われており、現在、JAK 阻害薬としてトファシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ及びウパダシチニブが、既存治療で効果不十分な関節リウマチに係る効能・効果で承認されている。

MTX 効果不十分又は生物製剤効果不十分な RA 患者を対象とした FINCH1 試験及び FINCH2 試験において、既存治療で効果不十分な RA 患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されていることから、本剤は既承認の JAK 阻害薬と同様に、MTX 等の既存治療で効果不十分な患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられるものとする。なお、本剤の臨床試験では、生物製剤、他の JAK 阻害薬等との併用は禁止されており、本剤との併用に関する成績は得られていないことから、添付文書等において、生物製剤や他の JAK 阻害薬との併用は避ける旨の注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び最新の RA に対する治療体系を踏まえると、申請者の説明のとおり、本剤は既承認の JAK 阻害薬と同様に、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、生物製剤、他の JAK 阻害薬等との併用を避ける旨の注意喚起も適切である。加えて、本剤は簡便な投与が可能な経口剤であることから、重篤な感染症等に対応できる医療機関において、RA に対する薬物治療の知識と経験を有する医師が本剤と既存の治療方法のリスク・ベネフィットのバランスを十分に勘案した上で、本剤の投与の適否を慎重に判断するよう、臨床現場に十分に注意喚起する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5. 用法及び用量について

7.R.5.1 用法及び用量について

申請者は、本剤の申請用法・用量について、以下のように説明している。

本剤の用法・用量については、以下の点を踏まえ、「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。」と設定することが適切と判断した。

- FINCH1 試験及び FINCH2 試験では、主要評価項目である投与 12 週時の ACR20%改善率 (FINCH1 試験及び FINCH2 試験) 及び投与 24 週時における mTSS のベースラインからの変化量 (FINCH1 試験) について、いずれの試験でもプラセボ群と 100 mg 群及び 200 mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた (7.1.1 及び 7.1.2 参照)。
- 国内外の臨床試験において安全性上の特段の懸念は認められず、本剤 100 mg と 200 mg の安全性プロファイルは類似していた (7.R.3 参照)。
- FINCH1 試験及び FINCH2 試験では、国際的な治療ガイドラインで重要な治療目標とされている低疾患活動性 (DAS28-CRP $\leq$ 3.2) 及び寛解 (DAS28-CRP $<$ 2.6、CDAI $\leq$ 2.8、ACR/EULAR Boolean Remission) を達成した被験者の割合は 100 mg 群よりも 200 mg で多く認められた (7.R.2 参照)。
- FINCH1 試験及び FINCH2 試験では、100 mg 群においてもプラセボ群を上回る有効性が認められており、重度の腎機能障害患者等の低用量を必要とする患者が一定数存在することが想定されることから (6.R.2 参照)、患者の状態に応じて 100 mg の用量を選択可能とすることが必要である。

機構は、以下のように考える。

提出された資料、申請者の説明、並びに 7.R.2 及び 7.R.3 における検討を踏まえると、本剤の通常用法・用量を 200 mg の 1 日 1 回投与と設定することは適切である。

また、本剤 100 mg においてもプラセボ群を上回る有効性が認められており、一部の有害事象や臨床検査値の変動に用量依存的な発現リスク上昇の懸念や、高齢者や低体重患者の多い日本の医療実態を踏まえると、実臨床では疾患活動性等を考慮した上で用量調節が必要な状況も想定される。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維持されている患者では、生物製剤や JAK 阻害薬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、臨床試験では試験期間内における本剤の減量は検討されていないが、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節が行えるよう、100 mg も治療選択肢の一つとすることは臨床的意義があり、用法・用量への設定は可能と判断した。

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.5.2 腎機能障害を有する患者における本剤の用法用量について

申請者は、腎機能障害を有する患者における本剤の用法・用量について、腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (6.2.2.2 参照) 及び第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績等に基づき、以下のように説明している。

腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（6.2.2.2 参照）の結果等に基づき、重度の腎機能障害を有する患者においては、本剤の用量を 100 mg に減量することが適切であると考え（6.R.2 参照）。第Ⅲ相試験（FINCH1、FINCH2 及び FINCH3 試験）では、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者（CL_{cr}≥40 mL/min）も一定数組み入れられたことから、第Ⅲ相試験における有効性及び安全性の成績も踏まえて、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する用法・用量について検討を行った。

FINCH1、FINCH2 及び FINCH3 試験における、腎機能障害の重症度別の主要評価項目評価時点の ACR20%改善率及び DAS28-CRP<2.6 達成割合は表 78 のとおりであり、FINCH1 及び FINCH2 試験について、中等度の腎機能障害を有する患者における各投与群の有効性は、腎機能が正常又は軽度の腎機能障害を有する患者における有効性と同程度であった。

表 78 RA の臨床徴候に関する腎機能障害の重症度別の有効性評価項目の成績（FAS、NRI）

試験	FINCH1 試験			FINCH2 試験			FINCH3 試験		
対象患者	MTX 効果不十分			生物製剤効果不十分			MTX 未治療		
併用薬	MTX			cDMARDs			MTX		
主要評価時点	投与 12 週時			投与 12 週時			投与 24 週時		
腎機能障害	正常	軽度	中等度	正常	軽度	中等度	正常	軽度	中等度
ACR20%改善率（主要評価項目）									
100 mg 群	68.8 (209/304)	71.9 (115/160)	68.8 (11/16)	53.4 (47/88)	63.8 (37/58)	57.1 (4/7)	80.9 (93/115)	81.2 (69/85)	57.1 (4/7)
200 mg 群	81.3 (239/294)	72.2 (117/162)	44.4 (8/18)	68.8 (55/80)	63.0 (34/54)	61.5 (8/13)	83.3 (205/246)	81.0 (124/153)	47.1 (8/17)
プラセボ群	49.1 (137/279)	51.9 (95/183)	38.5 (5/13)	35.0 (28/80)	25.9 (15/58)	30.0 (3/10)	71.1 (175/246)	70.9 (107/151)	78.9 (15/19)
200 mg 単独群 ^{a)}							83.3 (120/144)	70.4 (38/54)	50.0 (6/12)
DAS28-CRP<2.6 達成割合									
100 mg 群	23.4 (71/304)	25.0 (40/160)	18.8 (3/16)	25.0 (22/88)	25.9 (15/58)	28.6 (2/7)	40.9 (47/115)	48.2 (41/85)	0 (0/7)
200 mg 群	33.3 (98/294)	35.8 (58/162)	33.3 (6/18)	27.5 (22/80)	16.7 (9/54)	15.4 (2/13)	58.1 (143/246)	52.3 (80/153)	11.8 (2/17)
プラセボ群	9.3 (26/279)	9.8 (18/183)	0 (0/13)	10.0 (8/80)	6.9 (4/58)	0 (0/10)	30.9 (76/246)	25.2 (38/151)	36.8 (7/19)
200 mg 単独群 ^{a)}							45.1 (65/144)	40.7 (22/54)	16.7 (2/12)

%（例数）、a) MTX は併用されていない。
腎機能障害の重症度については表 79 参照。

第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団（全投与期間）における腎機能障害の重症度別の安全性の概要は表 79 及び表 80 のとおりであった。中等度の腎機能障害を有する患者において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象、治験薬投与中止に至った有害事象、副作用及び死亡の発現状況について、他の投与例と比較して 200 mg 投与例では高い数値であったが、これらの間に統計学的に有意な差は認められなかった。

以上及び 6.R.2 より、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する本剤の用量調節は不要であるが、重度の腎機能障害を有する患者に対する用法・用量は 100 mg を 1 日 1 回投与と設定することが適切と考える。

表 79 腎機能障害の重症度別の安全性の概要（第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団、全投与期間）

	腎機能正常 (eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m ²)			軽度腎機能障害 (60 $\leq$ eGFR < 90 mL/min/1.73 m ²)			中等度腎機能障害 (30 $\leq$ eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²)		
	100 mg 投与例	200 mg 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
例数	980	1,377	714	609	792	436	58	97	47
総曝露期間（人・年）	1,190.5	2,497.6	386.1	770.9	1,409.2	243.8	71.6	140.9	28.7
全有害事象	672 (68.6) 56.4	1,054 (76.5) 42.2	423 (59.2) 109.6	431 (70.8) 55.9	637 (80.4) 45.2	273 (62.6) 112.0	37 (63.8) 51.7	79 (81.4) 56.1	35 (74.5) 122.2
重篤な有害事象	87 (8.9) 7.3	123 (8.9) 4.9	28 (3.9) 7.3	73 (12.0) 9.5	110 (13.9) 7.8	24 (5.5) 9.8	6 (10.3) 8.4	20 (20.6) 14.2	7 (14.9) 24.4
重篤な有害事象のうち 治験薬との因果関係が 否定できない事象	25 (2.6) 2.1	43 (3.1) 1.7	10 (1.4) 2.6	18 (3.0) 2.3	32 (4.0) 2.3	3 (0.7) 1.2	0 0	9 (9.3) 6.4	0 0
Grade 3 以上の 有害事象	106 (10.8) 8.9	153 (11.1) 6.1	42 (5.9) 10.9	92 (15.1) 11.9	133 (16.8) 9.4	39 (8.9) 16.0	8 (13.8) 11.2	22 (22.7) 15.6	3 (6.4) 10.5
治験薬投与中止に 至った有害事象	54 (5.5) 4.5	124 (9.0) 5.0	27 (3.8) 7.0	37 (6.1) 4.8	97 (12.2) 6.9	17 (3.9) 7.0	2 (3.4) 2.8	17 (17.5) 12.1	3 (6.4) 10.5
副作用	283 (28.9) 23.8	496 (36.0) 19.9	171 (23.9) 44.3	186 (30.5) 24.1	293 (37.0) 20.8	120 (27.5) 49.2	9 (15.5) 12.6	36 (37.1) 25.6	10 (21.3) 34.9
死亡	2 (0.2) 0.2	8 (0.6) 0.3	0 0	4 (0.7) 0.5	7 (0.9) 0.5	2 (0.5) 0.8	0 0	3 (3.1) 2.1	0 0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

表 80 腎機能障害の重症度別の安全性（SOC 別）の概要

	腎機能正常 (eGFR $\geq$ 90 mL/min/1.73 m ²)			軽度腎機能障害 (60 $\leq$ eGFR < 90 mL/min/1.73 m ²)			中等度腎機能障害 (30 $\leq$ eGFR < 60 mL/min/1.73 m ²)		
	100 mg 投与例	200 mg 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	プラセボ/ MTX 投与例	100 mg 投与例	200 mg 投与例	プラセボ/ MTX 投与例
例数	980	1,377	714	609	792	436	58	97	47
総曝露期間（人・年）	1,190.5	2,497.6	386.1	770.9	1,409.2	243.8	71.6	140.9	28.7
血液およびリンパ系障害	76 (7.8) 6.4	125 (9.1) 5.0	39 (5.5) 10.1	45 (7.4) 5.8	76 (9.6) 5.4	20 (4.6) 8.2	4 (6.9) 5.6	15 (15.5) 10.6	1 (2.1) 3.5
心臓障害	31 (3.2) 2.6	52 (3.8) 2.1	8 (1.1) 2.1	21 (3.4) 2.7	42 (5.3) 3.0	9 (2.1) 3.7	3 (5.2) 4.2	8 (8.2) 5.7	3 (6.4) 10.5
胃腸障害	198 (20.2) 16.6	321 (23.3) 12.9	116 (16.2) 30.0	140 (23.0) 18.2	198 (25.0) 14.1	83 (19.0) 34.0	11 (19.0) 15.4	23 (23.7) 16.3	10 (21.3) 34.9
肝胆道系障害	24 (2.4) 2.0	52 (3.8) 2.1	11 (1.5) 2.8	19 (3.1) 2.5	26 (3.3) 1.8	9 (2.1) 3.7	1 (1.7) 1.4	3 (3.1) 2.1	0 0
感染症および寄生虫症	381 (38.9) 32.0	636 (46.2) 25.5	188 (26.3) 48.7	248 (40.7) 32.2	385 (48.6) 27.3	116 (26.6) 47.6	19 (32.8) 26.5	52 (53.6) 36.9	20 (42.6) 69.8
臨床検査	113 (11.5) 9.5	268 (19.5) 10.7	53 (7.4) 13.7	79 (13.0) 10.2	178 (22.5) 12.6	33 (7.6) 13.5	6 (10.3) 8.4	23 (23.7) 16.3	7 (14.9) 24.4
腎および尿路障害	31 (3.2) 2.6	51 (3.7) 2.0	6 (0.8) 1.6	28 (4.6) 3.6	48 (6.1) 3.4	12 (2.8) 4.9	5 (8.6) 7.0	10 (10.3) 7.1	2 (4.3) 7.0
血管障害	54 (5.5) 4.5	98 (7.1) 3.9	24 (3.4) 6.2	45 (7.4) 5.8	84 (10.6) 6.0	19 (4.4) 7.8	2 (3.4) 2.8	11 (11.3) 7.8	2 (4.3) 7.0

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現件数

機構は、以上の説明及び 6.R.2 の検討を踏まえると、重度の腎機能障害を有する患者における用法・用量を 100 mg を 1 日 1 回投与と設定することは可能と考える。一方、中等度の腎機能障害を有する患者における用法・用量については、以下の理由から、重度の腎機能障害を有する患者と同様に、本剤 100 mg 1 日 1 回投与とすることが適切と考える。

- 腎機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験（6.2.2.2 参照）の結果、中等度の腎機能障害を有する患者では、腎機能が正常な患者と比較して、活性代謝物である GS-829845 の曝露量（AUC_{0-24h}）が 2 倍超上昇する可能性が示唆されていること。
- 本剤 100 mg においてもプラセボ群を上回る有効性が認められており、腎機能障害の有無によらず、100 mg の用量は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投与可能な治療選択肢と考えられること（7.R.5.1 参照）。

- 第Ⅱ/Ⅲ相 7 試験併合集団（全投与期間）における腎機能障害の重症度別の安全性について、投与例間の有意差は認められなかったものの、中等度腎機能障害患者において、治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象、Grade 3 以上の有害事象等が、200 mg 投与例で多く発現し、SOC 別の有害事象による解析でも同様の傾向が認められる事象があること。

また、臨床試験では CL_{cr} が 40 mL/min 未満の被験者は除外されており、中等度及び重度の腎機能障害を有する患者における本剤の投与経験は限られていることから、製造販売後に実施予定の本剤投与全例を対象とした特定使用成績調査において、腎機能障害を有する患者に対する安全性及び有効性に係る情報を収集し、得られた情報を臨床現場へ速やかに提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤が投与された RA 患者全例を対象に、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評価することを目的とした特定使用成績調査を実施し、悪性腫瘍、重篤な感染症等の発現状況等について情報収集することを予定している。

また、添付文書において、既承認の JAK 阻害薬と同様に、本剤の使用にあたっては本剤について十分な知識と 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。

また、これらに加え、本剤では非臨床試験成績から、精子形成障害を伴う男性の生殖能低下のリスクが懸念されることから、ヒトでの精子形成及び受胎能への潜在的な影響については不明である旨を添付文書に記載する予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 における検討のとおり、現時点で得られている臨床試験成績からは、低リン血症及び精子形成障害を伴う男性の生殖能低下のリスクを除き、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本剤のリスクは管理可能と考える。また、本剤特有と考えられる低リン血症及び精子形成障害を伴う男性の生殖能低下のリスクについては、添付文書等で注意喚起を行った上で、製造販売後も引き続き情報収集に努め、得られた情報を医療現場へ速やかに提供するとともに、必要に応じて更なる安全対策の要否について検討する必要がある。

申請者が実施予定の特定使用成績調査について、使用実態下における本剤長期投与時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、本剤が投与されたすべての RA 患者を対象とすることは適切である。また、特定使用成績調査において検討を行う安全性検討事項として、重要な特定されたリスク（重篤な感染症、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、間質性肺炎、好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン値減少、B 型肝炎ウイルスの再活性化）及び重要な潜在的リスク（悪性

腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症・ミオパチー、低リン血症）が挙げられているが、これらの事象の多くは一般に発現頻度が低く、限られた試験期間内では発現状況の検討が困難であることから、可能な限り長期間観察することが重要である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論することとしたい。

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

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。

8.2 GCP 実地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（CTD 5.3.5.1.7、CTD 5.3.5.1.10、CTD 5.3.5.1.11、CTD 5.3.5.1.12）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。

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関節リウマチ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。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となり得るものであり、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並びに類薬のトファシチニブ、バリシチニブ、ペフィシチニブ及びウパダシチニブと同様の安全対策を講じるとともに、本剤特有の安全性上のリスクと考えられる低リン血症及び精子形成障害を伴う男性の生殖能低下の可能性についても注意喚起を行う必要がある。また、製造販売後の調査等においては、本剤の長期投与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。

以上

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、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】 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) ③0～100 mmVAS を用いた被験者による疼痛評価 ④0～100 mmVAS を用いた被験者による全般評価 (PtGA) ⑤0～100 mmVAS を用いた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) ACR コアセットのうち、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-CRP	28 関節における TJC 及び SJC、0～100 mmVAS を用いた PtGA、並びに hsCRP 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 $\text{DAS28-CRP} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.36\{\ln(\text{CRP} + 1)\} + 0.014 \times \text{PtGA} + 0.96$ $\text{DAS28} > 5.1 : \text{高疾患活動性、} 3.2 < \text{DAS28} \leq 5.1 : \text{中疾患活動性、}$ $2.6 \leq \text{DAS28} \leq 3.2 : \text{低疾患活動性、} \text{DAS28} < 2.6 : \text{寛解、と定義されている。}$
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
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。スコアが大きい程、関節破壊が高度であることを示す。
CDAI	28 関節における TJC 及び SJC、0～100 mmVAS を用いた 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。 $\text{CDAI} = \text{TJC} + \text{SJC} + \text{PtGA} + \text{PhGA}$ $\text{CDAI} > 22 : \text{高疾患活動性、} 10 < \text{CDAI} \leq 22 : \text{中疾患活動性、}$ $2.8 < \text{CDAI} \leq 10 : \text{低疾患活動性、} \text{CDAI} \leq 2.8 : \text{寛解と定義されている。}$
ACR/EULAR Boolean Remission	$\text{TJC} \leq 1$ (28 関節)、 $\text{SJC} \leq 1$ (28 関節)、 $\text{hsCRP} \leq 1 \text{ mg/dL}$ 、 $\text{PtGA} \leq 10 \text{ mm}$ を全て満たす状態。

VAS：Visual analog scale

臨床検査値異常について、Grade の定義は以下のとおりである。

	コレステロール高値	トリグリセリド高値	CPK 増加	白血球数減少
Grade 1	ULN～300 mg/dL	150～300 mg/dL	1～2.5×ULN	3×10 ³ /μL～LLN
Grade 2	300～400 mg/dL	300～500 mg/dL	2.5～5×ULN	2～3×10 ³ /μL
Grade 3	400～500 mg/dL	500～1,000 mg/dL	5～10×ULN	1～2×10 ³ /μL
Grade 4	500 mg/dL 超	1,000 mg/dL 超	10×ULN 超	1×10 ³ /μL 未満
	好中球数減少	リンパ球数減少	ヘモグロビン減少	血小板数減少
Grade 1	1.5×10 ³ /μL～LLN	0.8×10 ³ /μL～LLN	10 g/dL～LLN	75×10 ³ /μL～LLN
Grade 2	1～1.5×10 ³ /μL	0.5～0.8×10 ³ /μL	8～10 g/dL	50～75×10 ³ /μL
Grade 3	0.5～1×10 ³ /μL	0.2×0.5×10 ³ /μL	8 g/dL 未満	25～50×10 ³ /μL
Grade 4	0.5×10 ³ /μL 未満	0.2×10 ³ /μL 未満	生命を脅かす	25×10 ³ /μL 未満
	クレアチニン増加	血清リン濃度低下	LLN：基準範囲下限 ULN：基準範囲上限 BL：ベースライン 高値・増加は、上限値を含み、下限値を含まない。 減少・低下は、下限値を含み、上限値を含まない。	
Grade 1	1～1.5×ULN/BL	2.5 mg/dL～LLN		
Grade 2	1.5～3×ULN/BL	2.0～2.5 mg/dL		
Grade 3	3～6×ULN/BL	1.0～2.0 mg/dL		
Grade 4	6×ULN 超	1.0 mg/dL 未満		

以上

審査報告（2）

令和 2 年 8 月 26 日

申請品目

[販 売 名] ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg
[一 般 名] フィルゴチニブマレイン酸塩
[申 請 者] ギリアド・サイエンシズ株式会社
[申請年月日] 令和元年 10 月 8 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。

1.1 有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した本剤の有効性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 腎機能障害患者における用量調節について、中等度の腎機能障害患者における用法・用量を 100 mg 1 日 1 回と設定することは適切である。また、重度の腎機能障害患者に 100 mg 1 日 1 回投与を設定することも可能であるが、本邦では体重が軽い患者も多いこと等を踏まえると、積極的に本剤を投与する対象ではないとも考えられる。

機構は、以下のように考える。

臨床薬理試験（GLPG0634-CL-106 試験、6.2.2.2 参照）において重度の腎機能障害を有する被験者 3 例にフィルゴチニブ 100 mg を 1 日 1 回及び臨床薬理試験（GLPG0634-CL-110 試験、6.2.1.1 参照）において健康被験者 6 例にフィルゴチニブ 200 mg を 1 日 1 回投与したときの定常状態におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量は表 81 のとおりであり、試験間比較ではあるものの、健康被験者に比べて重度の腎機能障害を有する被験者のフィルゴチニブ曝露量は少なく、GS-829845 曝露量は同程度であった。また、この重度の腎機能障害患者におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量は、母集団薬物動態解析により推定された、RA 患者に本剤 200 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量（AUC_{tau}、フィルゴチニブ：4.56 µg・h/mL、GS-829845：75.1 µg・h/mL、表 41）を上回る傾向は認められておらず、GLPG0634-CL-106 試験において重度の腎機能障害を有する被験者に有害事象は認められていないことも踏まえると、重度の腎機能障害患者に本剤 100 mg 1 日 1 回投与が許容できないほどの安全性上の懸念は、現時点では認められていないと判断した。

表 81 フィルゴチニブ反復経口投与時のフィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量 (AUC_{0-24h} [$\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$])

	GLPG0634-CL-106 試験	GLPG0634-CL-110 試験
被験者数	3	6
腎機能障害の程度	重度	正常
用法・用量	100 mg 1 日 1 回	200 mg 1 日 1 回
フィルゴチニブ	2.64 ± 0.90	5.58 ± 1.19
GS-829845	66.6 ± 12.3	62.1 ± 16.8

平均値±標準偏差

しかしながら、GLPG0634-CL-106 試験における重度の腎機能障害を有する被験者の検討例数は限られており、腎機能障害の程度とフィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量には、一定程度の相関が認められている。また、RA 患者を対象とした試験成績において、一部の有害事象や臨床検査値の変動に用量依存的な発現リスク上昇の傾向が認められている (7.R.5.1 参照) ことも踏まえ、重度の腎機能障害患者に対する本剤投与の適否を慎重に判断するとともに、本剤投与中は患者状態を十分観察し、副作用の発現に注意する必要がある。

以上より、機構は、添付文書において重度の腎機能障害を有する患者に対する注意喚起を行う旨、指示し、申請者は適切に対応すると回答した。

1.2 安全性、製造販売後の検討事項及び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) に記載した本剤の安全性及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 血清リン濃度の低下について、他の JAK 阻害薬での報告はほとんどなく、本剤特有の事象と考えられ、医師が積極的に疑わない場合には、低リン血症に気づかない可能性が十分にあることから、血清リン濃度を定期的に測定することは重要である。
- 非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえると、本剤が投与された男性に避妊を求める必要性は低い、生殖可能な男性に対して本剤を投与する場合には、本剤投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性を注意喚起する必要がある。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、添付文書において、生殖可能な男性に本剤を投与開始する場合には、本剤投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性がある旨の注意喚起、及び臨床試験における血清リン濃度の低下の発現状況に関する情報提供が必要と判断した。また、本剤投与全例を対象とした特定使用成績調査が計画されていることから、当該調査において血清リン濃度の定期的な測定等により、低リン血症のリスクを適切に評価し、得られた成績に基づき、更なる血清リン濃度の定期的な測定を含む追加の安全対策の必要性を今後検討することが適切と判断した。

以上より、機構は添付文書における注意喚起及び情報提供、並びに低リン血症のリスク評価を行う旨、申請者に指示し、申請者は適切に対応すると回答した。

機構は、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 82 に示す安全性検討事項を設定すること、表 83 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 82 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
- 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） - 带状疱疹 - 静脈血栓塞栓症 - 消化管穿孔 - 肝機能障害 - 間質性肺炎 - 好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 - B型肝炎ウイルスの再活性化	- 精子形成障害を伴う男性の生殖能低下 - 悪性腫瘍 - 心血管系事象 - 横紋筋融解症、ミオパチー - 低リン血症	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 83 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
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査（全例調査） - 製造販売後臨床試験^{a)}	該当なし	- 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 - 患者向け資材の作成と提供 - 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 FINCH4 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。

表 84 のとおり、既存治療で効果不十分な RA 患者に対して、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 3 年間とする特定使用成績調査を実施し、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討する。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よらず本剤投与開始 3 年後まで追跡調査を行い、長期投与時の安全性について更に検討する。

表 84 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤の長期安全性及び有効性に関する情報の収集及び評価
調査方法	中央登録方式（全例調査）
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（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	- 安全性検討事項：表 82 に記載された重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスク（ただし、精子形成障害を伴う男性の生殖能低下を除く） - 患者背景（体重、年齢、重症度、罹患期間、既往歴・合併症、腎機能障害の程度等） - 本剤の投与状況 - RA に対する前治療歴 - 併用薬剤／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、収集された情報については、情報提供資材、申請者のホームページを活用して逐次公表すること等により、医療関係者等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。

2. 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、成人にはフィルゴチニブとして200 mgを1日1回経口投与する。

なお、患者の状態に応じて100 mgを1日1回投与できる。

（申請時より変更なし）

[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
ACR _{xx} 改善率 xx : 20、50、70	American college of rheumatology 20、 50、70% improvement	ACR20%、50%、70%改善基準を達成した 被験者の割合
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastion time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ
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 _{0-t}	AUC from time zero to time t	投与開始時から t 時間までの AUC
AUC _{tau}	AUC during a dosing interval	1 投与間隔当たりの AUC
AUC _{inf}	AUC from time zero to infinity	投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC to last measured time point	最終測定時点までの AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BSEP	Bile salt export pump	－
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
CES	Carboxylesterases	カルボキシエステラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CIA	Collagen-induced arthritis	コラーゲン誘発関節炎
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CL	Clearance	クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
CL _R	Renal clearance	腎クリアランス
C _{max}	Maximum observed concentration	最高濃度
CPCA	Cyclopropanecarboxylic acid	シクロプロパンカルボン酸
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
C _{tau}	Concentration during a dosing	1 投与間隔当たりの濃度
eGFR	Estimate glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FSH	Follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GALT	Gut-associated lymphoid tissue	腸管関連リンパ組織
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony- stimulationg factor	顆粒球—マクロファージコロニー刺激因 子
HBV	Hepatitis B virus	B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus	C 型肝炎ウイルス

HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Inhibitory concentration that produces at 50% of maximal response	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
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
k _a	First-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
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
LH	Luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LLN	Lower limit of normal	正常範囲下限
MACE	Major adverse cardiovascular events	主要心血管イベント
MATE	Multidrug and toxin extrusion	—
MC	Methylcellulose	メチルセルロース
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MMRM	Mixed-effects model for repeated measures	反復測定データの混合効果モデル
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NMSC	Non-melanoma skin cancer	非黒色腫皮膚癌
NRI	Nonresponder imputation	ノンレスポonder補完
NRU	Neutral red uptake	ニュートラルレッド取り込み
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク質
PTP	Press through packaging	—
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	Corrected QT interval	補正 QT 間隔
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
SOC	System organ class	器官別大分類
STAT	Signal transducer and activator of transcription proteins	シグナル伝達及び転写活性化タンパク質
t _{max}	Time to maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TR-FRET	Time-resolved fluorescence response energy transfer	時間分解蛍光-蛍光共鳴エネルギー移動
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	—
ULN	Upper limit of normal	正常範囲上限
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル

V_c/F	Apparent central volume of distribution	みかけの中心分布容積
V_{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態の分布容積
機構	—	医薬品医療機器総合機構
日局	—	日本薬局方
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
ウパダシチニブ	Upadacitinib hydrate	ウパダシチニブ水和物
本剤	—	ジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg (フィルゴチニブマレイン酸塩)