

試験概要：治験実施計画書 A3921039

治験の標題：メトトレキサート単剤ではコントロール不十分な活動性関節リウマチ患者を対象として、トファシチニブ（4用量）またはプラセボを12週間投与した後の用量反応性を確認する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、第2相試験

治験実施施設：19施設（日本）

治験に基づく公表文献：Tanaka Y, et.al., Arthritis Care Res (Hoboken). 2011 Aug;63(8):1150-8

治験期間：最初の同意取得日 2008年1月24日 最後の観察日 2008年9月26日

開発段階：第2相

目的：

主要目的：

- メトトレキサート（MTX）ではコントロール不十分な活動性関節リウマチ（活動性 RA）患者を対象として、トファシチニブ [1, 3, 5 および 10 mg, 1日2回（BID）] またはプラセボを12週間投与したときの臨床症状に対する効果の用量反応性を評価する。

副次目的：

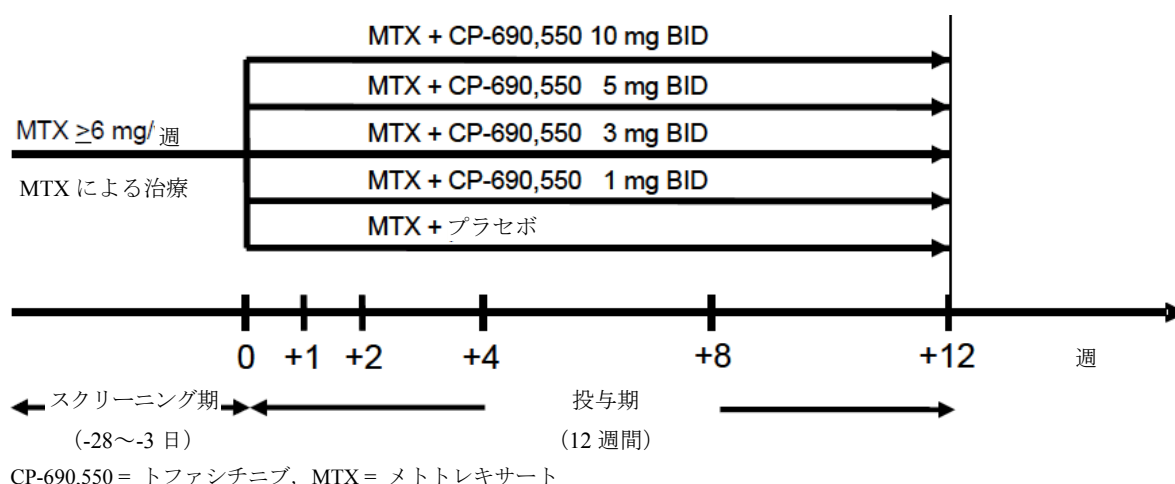
- 活動性 RA 患者を対象として MTX との併用によりトファシチニブ（1, 3, 5 および 10 mg BID）またはプラセボを12週間投与したときの安全性および忍容性を評価する。
- 活動性 RA 患者を対象として MTX との併用によりトファシチニブ（1, 3, 5 および 10 mg BID）を12週間投与したときのトファシチニブの血漿中濃度と有効性および安全性の結果との関連性を検討する。
- 活動性 RA 患者を対象として MTX との併用によりトファシチニブを12週間投与したときの被験者の QOL および身体機能状態を評価する。
- 活動性 RA 患者を対象としてポピュレーションファーマコキネティクス解析を実施する。

## 方法

治験デザイン：本試験は第2相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、並行群間比較、二重盲検試験として実施した。MTX 単剤ではコントロール不十分な RA 患者 125 例を、1:1:1:1 の比率で4用量のトファシチニブ（1, 3, 5 または 10 mg BID）もしくはプラセボのいずれかへ無作為に割り付けることとした。

試験は、スクリーニング期（治験薬初回投与前 28 日～3 日）と投与期（12 週間）から構成された。各来院時に予定された観察および検査については、予定来院日の前後 3 日以内に得られたデータの使用を可とした。治験デザインを図 1 に示した。

図 1 治験デザイン



**診断および主要な組み入れ基準：**年齢 20～70 歳で、1987 年改訂のアメリカリウマチ学会（ACR）基準に基づいて RA と診断され、スクリーニング時およびベースライン時に活動性 RA（労作時の圧痛／疼痛関節数が 6 以上かつ腫脹関節数が 6 以上と定義）が認められること。スクリーニング時に、赤血球沈降速度（ESR）（Westergren 法）が各検査施設の基準範囲上限（ULN）を超える、あるいは C-反応性蛋白（CRP）が 0.7 mg/dL（中央測定）を超えること。被験者は、少なくとも 4 ヶ月間連続して MTX を服用し、ベースラインの少なくとも 6 週間前から 6 mg/週以上の用量を服用していることとした。さらに、治験責任医師および他の医師によって本試験の組み入れ基準を満たす活動性 RA であることが確認されているものとした。

**投与量および投与方法：**治験薬初回投与日（ベースライン）、第4週および第8週に、治験薬（3本の容器）を被験者に交付した。治験薬3錠（1 mg, 5 mg, プラセボのいずれかからなる）を1日2回（12±2時間間隔）経口投与した（合計6錠／日）。

#### 有効性の評価：

有効性の主要評価項目は、第 12 週の ACR20 改善率とした。

副次評価項目を以下に示した。

- 第 12 週を除くすべての来院時の ACR20 改善率
- すべての来院時の ACR50 改善率
- すべての来院時の ACR70 改善率
- DAS28-3 (CRP)および DAS28-4 (ESR)を用いた疾患活動性スコア（DAS）
- HAQ-DI
- SF-36
- EuroQol EQ-5D
- MOS-Sleep Scale
- FACIT-Fatigue Scale

#### 薬物動態の評価：

血液検体（4 mL）は第 4 週の治験薬投与前 1 時間、投与前直前、投与後 1 時間、第 8 週の投与前直前、投与後 0.5、2 時間に採取した。トファシチニブの血漿中濃度は、バリデートされた方法により定量した。

#### 安全性の評価：

安全性の評価項目は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（坐位血圧、脈拍数、腋窩体温）および標準 12 誘導心電図であった。

#### 統計解析方法：

主要解析対象集団は、最大の解析対象集団（full analysis set, FAS）とした。FAS は無作為化され、治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。副次解析対象集団は、治験実施計画書に適合した被験者集団（per protocol set, PPS）とした。PPS は FAS の部分集団であり、有効性に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書違反がなかった被験者のみを含めた。安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。

#### 主要評価項目の解析：

主要評価項目は第 12 週の ACR20 改善率とした。ACR20 改善率の欠測値の補完には Last observation carried forward（LOCF）法を用いた。

##### 主要評価項目の主解析：

第 12 週の ACR20 改善率について、トファシチニブ（プラセボを含む）の用量反応性を評価するため、Cochran-Armitage 検定を実施した。有意水準（片側）は 5%とした。

##### 主要評価項目の副次解析：

トファシチニブ各群とプラセボ群との ACR20 改善率の差は正規近似を用いて検定した。有意水準（片側）は 5%とした。差の 90%信頼区間を算出した。

#### 副次的評価項目の解析：

第 12 週の ACR50、ACR70、ACR90 改善率の評価には Cochran-Armitage 検定を用いた。有意水準（片側）は 5%とした。欠測値の補完には LOCF 法を用いた。

#### 薬物動態パラメータの解析：

トファシチニブの薬物動態は、一覧表および記述統計量により要約した。ポピュレーションファーマコキネティクス解析には非線形混合効果モデルを用いた。

#### 安全性評価項目：

すべての安全性データは、一覧表および記述統計量により投与群別に要約した。

## 結 果

被験者の内訳および人口統計学的特性：被験者の内訳を表 1 に示した。165 例をスクリーニングし、5 つの投与群に 28 例ずつ無作為に割り付けた。これらの被験者のうち、トファシチニブ 1, 3, 5 および 10 mg BID 群ならびにプラセボ群のそれぞれ 28, 27, 27, 26, 28 例に治験薬を投与した。

中止例数は、トファシチニブ 1, 3, 5 および 10 mg BID 群ならびにプラセボ群において、それぞれ 2, 4, 4, 5, 5 例であった。主な中止理由は有害事象であり、トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で各 4 例が有害事象により投与を中止した (表 2)。

表 1 被験者の内訳

	トファシチニブ				プラセボ
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	
スクリーニング : 165 例					
無作為化例	28	28	28	28	28
投与例	28	27	27	26	28
完了例	26 (92.9)	23 (82.1)	23 (82.1)	21 (75.0)	23 (82.1)
中止例	2 (7.1)	4 (14.3)	4 (14.3)	5 (17.9)	5 (17.9)
					例数 (%)

表 2 治験中止の内訳

	トファシチニブ				プラセボ
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	
投与例	28	27	27	26	28
中止理由 :					
治験薬と関連がある					
有害事象	0	2 (7.4)	3 (11.1)	4 (15.4)	3 (10.7)
効果不十分	0	1 (3.7)	0	0	1 (3.6)
治験薬と関連のない					
有害事象	2 (7.1)	2 (7.4)	1 (3.7)	1 (3.8)	2 (7.1)
同意撤回	0	1 (3.7)	1 (3.7)	0	0
その他 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	1 (3.6)
その他 <sup>a)</sup>	2 (7.1)	1 (3.7)	0	1 (3.8)	1 (3.6)
合計	2 (7.1)	4 (14.8)	4 (14.8)	5 (19.2)	5 (17.9)
					例数 (%)

a) 治験実施計画書違反または選択基準不適合

有効性および安全性の解析対象集団を表 3 に示した。FAS は無作為化され、治験薬 (トファシチニブまたはプラセボ) の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。主要解析対象集団は、FAS とした。4 例は、無作為化されたが治験薬の投与を受けなかったため FAS から除外された。PPS では、有効性解析に影響を及ぼすと思われる治験実施計画書違反があった 6 例を除外した。安全性解析対象集団は、治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者とした。無作為化された被験者のうち、トファシチニブ 1, 3, 5 および 10 mg BID 群ならびにプラセボ群のそれぞれ 28, 27, 27, 26, 28 例が治験薬の投与を受け、有効性 (FAS) および安全性の解析対象となった。

表 3 解析対象集団

	トファシチニブ				プラセボ
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	
無作為化例	28	28	28	28	28
投与例	28	27	27	26	28
有効性解析対象例					
FAS	28 (100)	27 (96.4)	27 (96.4)	26 (92.9)	28 (100)
PPS	28 (100)	26 (92.9)	27 (96.4)	24 (85.7)	25 (89.3)
安全性解析対象例					
有害事象	28 (100)	27 (96.4)	27 (96.4)	26 (92.9)	28 (100)
臨床検査値	28 (100)	27 (96.4)	27 (96.4)	26 (92.9)	28 (100)

例数 (%)

各投与群の人口統計学的特性（年齢、性別、体重、BMI、身長）を表 4 に示した。人口統計学的特性およびベースライン特性は各投与群で同様であった。被験者の年齢は 24～70 歳、各投与群の平均年齢は 50.0～53.3 歳であった。被験者のほとんどが女性であった。

表 4 被験者特性

評価対象例	トファシチニブ				プラセボ
	1 mg BID (N=28)	3 mg BID (N=27)	5 mg BID (N=27)	10 mg BID (N=26)	
性別 (例数, %)					
男性	7 (25.0)	3 (11.1)	5 (18.5)	1 (3.8)	3 (10.7)
女性	21 (75.0)	24 (88.9)	22 (81.5)	25 (96.2)	25 (89.3)
年齢 (歳) (例数, %)					
18～44	6 (21.4)	7 (25.9)	6 (22.2)	9 (34.6)	7 (25.0)
45～64	21 (75.0)	16 (59.3)	21 (77.8)	15 (57.7)	18 (64.3)
≥65	1 (3.6)	4 (14.8)	0	2 (7.7)	3 (10.7)
平均値	52.0	53.3	50.0	50.6	50.6
標準偏差	9.4	12.1	9.8	10.0	12.4
範囲	30-68	30-70	24-62	33-69	24-68
体重 (kg)					
平均値	55.8	53.7	54.6	52.6	53.4
標準偏差	10.4	9.7	10.4	10.8	8.4
範囲	40.0-80.0	37.6-81.2	41.0-76.1	39.2-80.8	41.3-70.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )					
平均値	22.1	21.3	21.5	21.4	21.8
標準偏差	3.4	3.1	3.0	3.8	3.3
範囲	16.6-30.1	15.5-27.2	17.0-28.0	16.7-30.2	17.0-33.1
身長 (cm)					
平均値	158.8	158.4	158.9	156.6	156.6
標準偏差	8.4	7.4	9.4	6.3	7.0
範囲	145.5-175.0	146.2-179.9	143.5-181.0	141.0-166.4	143.5-171.3

ACR コアセットスコアおよび DAS28 のベースライン値を表 5 に示した。各評価項目のベースライン値は各投与群でおおむね同程度であった。

表 5 ACR コアセットスコアおよび DAS28 のベースライン値

評価対象例	トファシチニブ				プラセボ (N=28)
	1 mg BID (N=28)	3 mg BID (N=27)	5 mg BID (N=27)	10 mg BID (N=26)	
圧痛/疼痛関節数					
平均値	16.36	16.22	17.81	15.42	16.36
標準偏差	7.56	8.50	12.32	9.77	9.08
腫脹関節数					
平均値	13.18	15.11	15.59	15.12	13.82
標準偏差	5.63	7.92	12.41	9.96	6.27
医師による関節炎の全般評価 (mm)					
平均値	66.00	61.44	59.37	59.04	59.39
標準偏差	16.32	19.18	17.67	18.00	19.88
被験者による関節炎の全般評価 (mm)					
平均値	58.00	60.26	58.67	52.04	53.50
標準偏差	18.27	21.79	23.63	26.27	24.04
被験者による関節炎の疼痛評価 (mm)					
平均値	54.18	57.59	53.22	52.19	53.32
標準偏差	23.48	20.18	25.94	24.97	23.63
HAQ-DI					
平均値	1.14	1.29	1.17	1.16	1.25
標準偏差	0.74	0.64	0.60	0.58	0.70
CRP (mg/L)					
平均値	26.71	27.63	16.59	20.03	22.25
標準偏差	31.02	26.00	16.15	21.22	25.05
DAS28-3 (CRP)					
平均値	5.03	5.13	5.00	4.94	4.90
標準偏差	0.68	0.94	0.96	1.01	0.87
DAS28-4 (ESR)					
平均値	6.11	6.06	6.02	5.86	5.86
標準偏差	0.79	1.04	1.03	0.95	0.96

有効性の結果：FAS における Cochran-Armitage 検定では、第 12 週の ACR20 改善率についてトファシチニブ（プラセボを含む）の有意な用量反応性が認められた。欠測値を LOCF 法で補完した第 12 週の ACR20 改善率は、1, 3, 5 および 10 mg BID 群ならびにプラセボ群でそれぞれ 64.3%, 77.8%, 96.3%, 80.8%, 14.3%であった（表 6）。プラセボ群との改善率の差は、いずれのトファシチニブ群においても 50%以上であった。

表 6 第 12 週の ACR20 改善率の Cochran-Armitage 検定結果 (FAS, LOCF)

投与群	評価対象例	改善例	改善率	
			(%)	p 値
トファシチニブ 1 mg BID	28	18	64.3	<0.0001
トファシチニブ 3 mg BID	27	21	77.8	-
トファシチニブ 5 mg BID	27	26	96.3	-
トファシチニブ 10 mg BID	26	21	80.8	-
プラセボ	28	4	14.3	-

第 1 週の 3 mg BID 群を除きトファシチニブ群とプラセボ群との ACR20 改善率の差は統計的に有意であった。第 12 週の ACR50 および ACR70 改善率について、Cochran-Armitage 検定結果が統計的に有意であったことから、ACR20 改善率と同様に用量反応性が認められた。1 mg BID 群では、

第 8 週を除き ACR50 改善率についてプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった。3 mg BID 群では、第 2 週まで ACR50 改善率についてプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった。1 mg および 3 mg BID 群では、ACR70 改善率についてプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった。5 mg BID 群では、第 2 週まで ACR70 改善率についてプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった。低用量群では早期の時点でプラセボ群との差はみられず、臨床的に有意な有効性は認められなかったが、ACR コアセットの改善ならびに DAS28-3 (CRP) および DAS28-4 (ESR) のベースラインからの変化においても有効性が示された。

HAQ-DI 値は経時的およびトファシチニブ用量依存的に減少し、身体機能障害の改善が示唆された。SF-36 については、トファシチニブ群の方がプラセボ群に比べて各スコアが高かった。EuroQol EQ-5D では、第 12 週のベースラインからの変化について、3, 5 および 10 mg BID 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた。MOS-Sleep Scale の総合スコア、全般的睡眠問題スコア、傾眠スコアでは、第 12 週のベースラインからの変化について、いずれのトファシチニブ群においてもプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた。FACIT-Fatigue Scale では、第 12 週のベースラインからの変化について、すべてのトファシチニブ群とプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた。

**安全性の結果：** 治験薬投与後の有害事象の要約を表 7 に示した。1 件以上の有害事象（因果関係を問わない）が認められた被験者は、1 mg BID 群 15 例、3 mg BID 群 16 例、5 mg BID 群 19 例、10 mg BID 群 20 例、プラセボ群 11 例であり、いずれのトファシチニブ群でもプラセボ群より多かった。そのうち 1 mg BID 群 12 例、3 mg BID 群 11 例、5 mg BID 群 17 例、10 mg BID 群 19 例、プラセボ群 8 例の有害事象は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

表 7 有害事象の要約

	因果関係を問わない					因果関係を否定できない <sup>a)</sup>				
	トファンチニブ				プラセボ	トファンチニブ				プラセボ
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID		1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	
安全性解析対象例数	28	27	27	26	28	28	27	27	26	28
有害事象発現例数 (%)	15 (53.6)	16 (59.3)	19 (70.4)	20 (76.9)	11 (39.3)	12 (42.9)	11 (40.7)	17 (63.0)	19 (73.1)	8 (28.6)
有害事象発現件数	25	33	39	46	28	16	24	32	32	17
重篤な有害事象発現例数 (%)	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.7)	0	0	0	0	2 (7.7)	0
重度の有害事象発現例数 (%)	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.7)	1 (3.8)	0	0	0	0	1 (3.8)	0
有害事象による中止例数 (%)	0	2 (7.4)	4 (14.8)	4 (15.4)	2 (7.1)	0	1 (3.7)	3 (11.1)	4 (15.4)	2 (7.1)
有害事象による減量または一時中止例数 (%)	1 (3.6)	1 (3.7)	3 (11.1)	3 (11.5)	0	1 (3.6)	1 (3.7)	3 (11.1)	3 (11.5)	0

a) 因果関係の判定は「なし」、「あり／不明」の2段階で行い、「あり／不明」を因果関係を否定できない有害事象として集計した。

本試験で、いずれかの投与群で5%以上の被験者で発現が認められた因果関係を問わない有害事象を表8示した。トファシチニブ群において高頻度で発現した有害事象（因果関係を問わない）は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）増加、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度または中等度であった。4件の重度の有害事象〔足変形（1 mg BID 群）、変形性関節症（3 mg BID 群）、大腿骨骨折（5 mg BID 群）、呼吸困難（10 mg BID）〕が報告された。うち1件（呼吸困難）は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。

表8 因果関係を問わない有害事象（いずれかの投与群で発現率5%以上）

有害事象 器官別大分類/MedDRA 基本語	トファシチニブ				プラセボ
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	
胃腸障害	4 (14.3)	0	5 (18.5)	3 (11.5)	2 (7.1)
胃不快感	0	0	3 (11.1)	0	0
口内炎	2 (7.1)	0	0	1 (3.8)	0
感染症および寄生虫症	3 (10.7)	8 (29.6)	3 (11.1)	11 (42.3)	6 (21.4)
胃腸炎	0	2 (7.4)	0	1 (3.8)	1 (3.6)
鼻咽頭炎	3 (10.7)	1 (3.7)	1 (3.7)	4 (15.4)	4 (14.3)
咽頭炎	0	0	0	2 (7.7)	0
臨床検査	3 (10.7)	5 (18.5)	10 (37.0)	7 (26.9)	1 (3.6)
白血球数減少	0	0	2 (7.4)	1 (3.8)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6)	2 (7.4)	6 (22.2)	2 (7.7)	1 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.6)	2 (7.4)	4 (14.8)	1 (3.8)	1 (3.6)
血中コレステロール増加	0	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (3.8)	0
血中トリグリセリド増加	1 (3.6)	1 (3.7)	1 (3.7)	2 (7.7)	0
低比重リポ蛋白増加	0	2 (7.4)	1 (3.7)	2 (7.7)	0
神経系障害	4 (14.3)	0	3 (11.1)	1 (3.8)	2 (7.1)
頭痛	2 (7.1)	0	2 (7.4)	0	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.6)	0	1 (3.7)	3 (11.5)	3 (10.7)
紅斑	1 (3.6)	0	0	0	2 (7.1)
発疹	0	0	0	2 (7.7)	0

本試験期間中、死亡例はなかった。5例に重篤な有害事象〔足変形（1 mg BID 群）、変形性関節症（3 mg BID 群）、大腿骨骨折（5 mg BID 群）、心不全（10 mg BID 群）、呼吸困難（10 mg BID）〕が報告された。うち2例の重篤な有害事象（心不全および呼吸困難）は、治験薬との因果関係を否定できないと判断されたが、いずれも投与中止後に回復が認められた。12例（3 mg BID 群2例、5 mg BID 群4例、10 mg BID 群4例、プラセボ群2例）が因果関係を問わない有害事象のために投与を中止し、このうち10例（3 mg BID 群1例、5 mg BID 群3例、10 mg BID 群4例、プラセボ群2例）は治験薬との因果関係を否定できないと判断された。なお、8例が治験薬との因果関係を否定できない有害事象のために投与を一時中止した。

プラセボ群を含むすべての投与群において、生命を脅かす可能性がある貧血は認められず、重度の貧血はまれであった。第12週のヘモグロビン値は、3 mg BID 群を除きトファシチニブ群とプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった。第12週の好中球数のベースラインか

らの減少は、すべてのトファシチニブ群においてプラセボ群よりも統計的に有意に大きかった（表 9）。トファシチニブ群において血清脂質値の用量依存的な上昇が認められた。第 12 週の血清クレアチニンのベースライン値からの変化量は、すべてのトファシチニブ群においてプラセボ群よりも統計的に有意に大きかった。AST の ULN の 3 倍超の増加が 10 mg BID 群の 1 例に認められ、ULN の 3 倍超の ALT 増加が 5 mg BID 群の 2 例および 10 mg BID 群の 1 例に認められた。

表 9 第 1, 2, 4, 8 および 12 週の好中球 ( $10^3/\text{mm}^3$ ) のベースライン値からの平均変化量 (FAS)

	トファシチニブ				プラセボ
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	
<b>第 1 週</b>					
評価対象例	28	26	27	26	28
平均値	-0.30	-0.48	-1.24	-1.71	0.20
プラセボとの差	-0.50	-0.68	-1.43	-1.90	-
p 値	0.2323	0.1130	0.0008	<0.0001	-
<b>第 2 週</b>					
評価対象例	27	27	27	25	26
平均値	-0.36	-0.57	-1.69	-1.79	-0.16
プラセボとの差	-0.21	-0.42	-1.53	-1.64	-
p 値	0.6292	0.3301	0.0004	0.0002	-
<b>第 4 週</b>					
評価対象例	27	26	27	24	25
平均値	-0.25	-0.42	-0.99	-2.16	-0.32
プラセボとの差	0.07	-0.09	-0.67	-1.84	-
p 値	0.8698	0.8295	0.1241	<0.0001	-
<b>第 8 週</b>					
評価対象例	26	25	27	23	24
平均値	-0.76	-0.74	-0.81	-1.88	-0.11
プラセボとの差	-0.66	-0.63	-0.71	-1.77	-
p 値	0.1344	0.1539	0.1068	<0.0001	-
<b>第 12 週</b>					
評価対象例	26	24	24	21	24
平均値	-0.70	-1.06	-1.30	-1.64	0.44
プラセボとの差	-1.14	-1.50	-1.74	-2.07	-
p 値	0.0097	0.0008	0.0001	<0.0001	-

拡張期および収縮期血圧のベースラインからの平均変化量は全般的に小さく、トファシチニブ群において注目すべき傾向は認められなかった。

心電図のベースラインからの平均変化量は全般的に小さく、トファシチニブ群において注目すべき傾向は認められなかった。

IgG 値がベースライン値の 50%以下に低下した被験者は、いずれの投与群においても認められなかった。

## 結 論：

本試験は、MTX ではコントロール不十分な活動性 RA 患者を対象として、トファシチニブを 1, 3, 5 および 10 mg BID の 4 用量で MTX と 12 週間併用投与したときの臨床症状に対する有効性および安全性を評価するために実施した。

第 12 週の ACR20 改善率について、トファシチニブ（プラセボを含む）の有意な用量反応性が

認められた (Cochran-Armitage 傾向検定)。また、第 12 週の ACR50 および ACR70 改善率についても用量反応性が認められた。ACR20 改善率について、第 1 週の 3 mg BID 群を除くすべてのトファシチニブ群でプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた。ACR50 改善率では、1 mg BID 群とプラセボ群との間に、ACR70 改善率では 1 mg および 3 mg BID 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかったが、ACR コアセットの改善ならびに DAS28-3 (CRP) および DAS28-4 (ESR) のベースラインからの変化においてもトファシチニブの有効性が示された。

以上から、トファシチニブ群では 4 用量 (1, 3, 5, および 10 mg BID) すべてにおいて臨床症状の有意な改善が認められた。

トファシチニブ群では、プラセボ群よりも有害事象発現例数が多かった。トファシチニブ群に高頻度で認められた有害事象 (因果関係を問わない) はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加であった。これらの有害事象の重症度は、ほとんどが軽度または中等度であった。12 例 (3 mg BID 群 2 例, 5 mg BID 群 4 例, 10 mg BID 群 4 例, プラセボ群 2 例) が因果関係を問わない有害事象のために投与を中止した。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象が 2 件 (心不全および呼吸困難) 報告されたが、いずれも投与中止後に回復が認められた。すべての投与群において生命を脅かす可能性がある貧血は認められず、重度の貧血はまれであった。トファシチニブ群において好中球数減少および用量依存的な血清脂質値の上昇が報告された。

以上の結果から、12 週間のトファシチニブ 1 mg BID, 3 mg BID, 5 mg BID および 10 mg BID 投与は安全性に大きな問題はなく忍容性も良好であることが示された。

本試験の用量を第 3 相試験でさらに評価するのは妥当と考えられる。

本概要の作成日 : 2012年11月29日

National Institutes of Health (NIH) 公開資料リンク :

<http://clinicaltrials.gov/> ClinicalTrials.gov Identifier NCT00603512

---

ファイザー株式会社は、正確でかつ最新の情報を本サイトに掲載するように努めますが、対象となる試験の状況が変わることもあります。そのため、ファイザー株式会社は、本サイトに掲載されている情報が最新または完全なものであることを保証いたしかねます。また、その利用により生じた損害につきましては、いかなる責任も負いません。閲覧者におかれましては、ご自身の責任で本サイトに掲載されている情報を利用されるようご理解願います。