

試験概要：治験実施計画書 A3921040

治験の標題：少なくとも 1 剤の DMARD に対し効果が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（5 用量）またはプラセボを 12 週間投与したときの用量反応性を確認する多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、第 2 相試験

治験実施施設：47 施設（日本）

治験に基づく公表文献：なし

治験期間：最初の同意取得日 2009 年 3 月 26 日 最後の観察日 2010 年 7 月 8 日

開発段階：第 2 相

目 的：

#### 主要目的

少なくとも 1 剤の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）（メトトレキサートを含む）に対し効果が不十分な活動性関節リウマチ（活動性 RA）患者に、5 用量のトファシチニブ [1, 3, 5, 10, 15 mg, 1 日 2 回（BID）] を 12 週間投与したときの臨床症状の改善についての用量反応性をプラセボと比較検討する。

#### 副次目的

- 活動性 RA 患者にトファシチニブ（1, 3, 5, 10 および 15 mg BID）を 12 週間投与したときの安全性および忍容性をプラセボと比較検討する。
- 活動性 RA 患者にトファシチニブ（1, 3, 5, 10 および 15 mg BID）を 12 週間投与したときの QOL および身体機能状態を検討する。
- 活動性 RA 患者にトファシチニブ（1, 3, 5, 10 および 15 mg BID）を 12 週間投与したときの血漿中トファシチニブ濃度と有効性および安全性の結果との関連を検討する。
- 活動性 RA 患者にトファシチニブ（1, 3, 5, 10 および 15 mg BID）を 12 週間投与したときの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

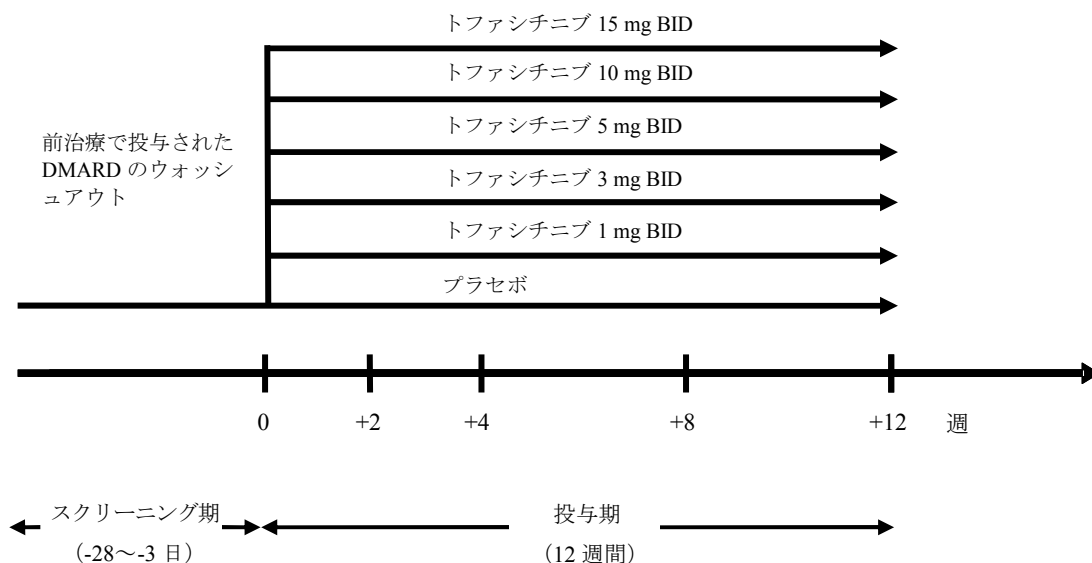
#### 治験デザイン：

本試験は第 2 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験として実施した。被験者を、1:1:1:1:1 の比率で 5 用量のトファシチニブ（1, 3, 5, 10 または 15 mg BID）もしくはプラセボのいずれかに無作為に割り付けた。必要症例数は 300 例（各群 50 例）であった。

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。治験薬としてトファシチニブ 1 mg 錠、5 mg 錠またはプラセボのいずれかを 1 回 3 錠、1 日 2

回（12±2 時間間隔）経口投与した（1 日 6 錠）。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。ACR（1991 年改訂）RA クラス分類のクラス I、II または III を満たし、RA 活動性を有すること、さらに少なくとも 1 種類の DMARD の治療（8 週間以上投与）で効果不十分、もしくは安全性の理由のために薬剤が変更されていることとした。

投与量および投与方法：各来院時に治験担当医師は、3本の容器から1錠ずつを1日2回（1日合計6錠）、12±2時間間隔で、コップ1杯の水（約200 mL）とともにかまわずに服用するよう被験者に指示した。ベースライン時（第0週）は検査直後に治験薬を服用し、治験担当医師は翌日の朝と晩に治験薬を服用するよう被験者に指示した。また、第4週および第8週の来院時に、3本の容器すべてを持参するよう指示した。

#### 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, ACR70, ACR90 改善率
- 以下の ACR コアセット 7 項目の実測値およびベースラインからの変化量
  - 圧痛／疼痛関節数

- 腫脹関節数
- 被験者による関節炎の疼痛評価 (VAS)
- 被験者による関節炎の全般評価 (VAS)
- 医師による関節炎の全般評価 (VAS)
- 健康評価質問票を用いた機能障害指数 (HAQ-DI)
- CRP
- ACR-n 曲線下面積
- DAS28-3 (CRP)および DAS28-4 (ESR)を用いた疾患活動性スコア (DAS)
- QOL の評価
  - SF-36
  - HAQ-DI
  - EuroQol EQ-5D

**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、投与直前、投与後 1 時間、第 8 週の投与直前、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（ベースライン時、第 2, 4, 8 および 12 週／早期中止時）、臨床検査値、バイタルサイン（坐位血圧、脈拍数および腋窩体温）（スクリーニング時、ベースライン時、第 2, 4, 8 および 12 週／早期中止時）および 12 誘導心電図（スクリーニング時、ベースライン時および第 12 週／早期中止時）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。主要解析の頑健性を評価するため、有効性解析に影響を及ぼす可能性のある治験実施計画書違反があった被験者を除外した治験実施計画書に適合した被験者集団（per protocol set, PPS）での有効性解析を実施した。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。

主要評価項目の解析：

第 12 週の ACR20 改善率について、トファシチニブ 1, 3, 5, 10 および 15 mg BID 群の各群とプラセボ群との対比較をカイ二乗検定（有意水準 5%, 両側検定）により実施した。ステップダウン法を用いて複数の対比較による第 1 種の過誤確率の増大を抑えた。結果が有意でない場合、更なる検定は実施しないこととした。15 mg BID 群とプラセボ群の間に有意な差が認められた場合、10 mg BID 群とプラセボ群との検定を実施することとし、以降の 5, 3 および 1 mg BID 群とプラセボ群との検定もこの順序で同様に実施することとした。欠測値は Last Observation Carried Forward (LOCF) 法により補完した。本解析は FAS を対象とした。

副次評価項目の解析：

第 2, 4 および 8 週の ACR20 改善率ならびに第 2, 4, 8 および 12 週の ACR50, ACR70 および ACR90 改善率については、トファシチニブ各群とプラセボ群との ACR 改善率の差および 95%信頼区間（正規近似）を算出した。欠測値の補完には LOCF 法を用いた。

ACR コアセットの各項目（第 2, 4, 8 および 12 週／早期中止時）については、ベースラインからの変化量を経時的線形モデルにあてはめた。ベースラインの実測値を共変量とした。投与量、投与週ならびに投与量および投与週の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした。分散共分散構造には compound symmetry を用いた。各週における平均値とプラセボ群との差の推定値は、このモデルから求めた。プラセボ群との差は 95%信頼区間とともに算出した。欠測値は補完せず実測値のみを使用した。また、実測値およびベースラインからの変化量の記述統計量についても算出した。

ACR-n 曲線下面積は、線形モデルを用いて解析した。投与量（実薬およびプラセボ）は固定効果とした。プラセボ群との差は 95%信頼区間とともに算出した。また、記述統計量についても算出した。ACR-n の欠測値の補完には LOCF 法を用い、ACR-n 曲線下面積を算出した。

本試験では DAS28-3 (CRP) および DAS28-4 (ESR) を算出した。各来院時のこれらの評価項目については、ベースラインからの変化量を経時的線形モデルをあてはめた。また、実測値およびベースラインからの変化量の記述統計量についても算出した。各来院時について、各被験者の DAS, DAS28-3 (CRP), DAS28-4 (ESR) を各区分に分類した。各来院時について、DAS28-3 (CRP) および DAS28-4 (ESR) を EULAR 改善基準に従い分類し、各区分の被験者数と割合を投与群別に示した。

#### 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を用いて要約した。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。

#### 安全性の解析：

すべての安全性データは、一覧表、記述統計量および図を用いて要約した。

### 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。383 例をスクリーニングし、318 例を 6 つの投与群に割り付けた。1 例は無作為化されたが、治験実施計画書違反があったため治験薬の投与を受けなかった。治験薬の投与を受けた被験者は、トファシチニブ 1, 3, 5, 10, 15 mg BID 群およびプラセボ群でそれぞれ 53, 53, 52, 53, 54 および 52 例であった。完了例は、トファシチニブ群で 92.5%~96.3%，プラセボ群で 90.6%であった。中止例数は、トファシチニブ 1, 3, 5, 10, 15 mg BID 群およびプラセボ群でそれぞれ 2 例 (3.8%)、4 例 (7.5%)、2 例 (3.8%)、4 例 (7.5%)、2 例 (3.7%) および 4 例 (7.5%) であった。8 例は有害事象により投与を中止し（うち 6 例の有害事象は因果関係を否定できないと判断された）、4 例は効果不十分のため投与を中止した。

表 1 被験者の内訳

スクリーニング：383 例	トファシチニブ						プラセボ
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	15 mg BID		
無作為化例	53	53	52	53	54	53	
投与例	53	53	52	53	54	52	
完了例	51 (96.2)	49 (92.5)	50 (96.2)	49 (92.5)	52 (96.3)	48 (90.6)	
中止例	2 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.8)	4 (7.5)	2 (3.7)	4 (7.5)	

a) 中止理由の%は投与例を分母とした。それ以外の%は無作為化例を分母とした。例数 (%)

有効性および安全性の解析対象集団を表 2 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。1 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被験者を除外した。安全性解析対象集団は、FAS と同一であった。無作為化された被験者のうち、トファシチニブ 1, 3, 5, 10, 15 mg BID 群およびプラセボ群のそれぞれ 53, 53, 52, 53, 54 および 52 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 2 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	15 mg BID	
無作為化例	53	53	52	53	54	53
投与例	53	53	52	53	54	52
FAS	53 (100)	53 (100)	52 (100)	53 (100)	54 (100)	52 (98.1)
PPS	53 (100)	50 (94.3)	51 (98.1)	51 (96.2)	53 (98.1)	50 (94.3)
安全性解析対象集団						
有害事象	53 (100)	53 (100)	52 (100)	53 (100)	54 (100)	52 (98.1)
臨床検査値	53 (100)	53 (100)	52 (100)	53 (100)	54 (100)	52 (98.1)

例数 (%)

被験者特性を表 3 に示した。各投与群のベースライン時の人口統計学的特性は同様であった。被験者の年齢は 20～70 歳、各投与群の平均年齢は 52.6～54.7 歳であった。被験者のほとんどは女性であった。各投与群のベースライン時の RA 平均罹病期間は 6.4～11.0 年であり、5 mg BID 群で罹病期間が最も長かった。

表 3 被験者特性

評価対象例	トファシチニブ					プラセボ	合計
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	15 mg BID		
年齢(歳) (例数, %)	53	53	52	53	54	52	317
18~44	8 (15.1)	11 (20.8)	13 (25.0)	9 (17.0)	12 (22.2)	14 (26.9)	67 (21.1)
45~64	39 (73.6)	33 (62.3)	31 (59.6)	32 (60.4)	30 (55.6)	29 (55.8)	194 (61.2)
≥65	6 (11.3)	9 (17.0)	8 (15.4)	12 (22.6)	12 (22.2)	9 (17.3)	56 (17.7)
平均値	53.3	52.8	52.6	54.7	53.6	53.3	53.4
標準偏差	9.9	11.6	10.9	10.8	12.5	11.4	11.2
範囲	25-69	20-69	26-70	26-70	22-70	20-70	20-70
人種 (例数, %)							
アジア人	53 (100)	53 (100)	52 (100)	53 (100)	54 (100)	52 (100)	317 (100)
性別 (例数)							
男性	11	6	8	9	10	9	53
女性	42	47	44	44	44	43	264
体重 (kg)							
平均値	52.9	54.1	54.2	54.1	53.8	57.4	54.4
標準偏差	9.4	10.2	6.6	10.0	9.9	11.7	9.8
範囲	34.3-83.6	38.7-84.7	42.7-71.8	31.4-79.0	38.0-78.8	32.0-85.6	31.4-85.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )							
平均値	21.5	21.9	22.2	21.9	22.1	22.8	22.1
標準偏差	3.2	3.8	2.9	3.9	3.2	3.8	3.5
範囲	16.2-28.2	16.4-35.3	17.1-29.2	16.1-33.7	16.8-29.4	14.9-32.9	14.9-35.3
身長 (cm)							
平均値	156.8	157.2	156.4	157.1	155.9	158.3	157.0
標準偏差	6.8	6.9	7.2	8.0	7.3	6.9	7.2
範囲	145.7-177.0	142.0-174.1	142.8-173.3	139.8-176.7	140.6-174.5	142.7-171.0	139.8-177.0
罹病期間 (年)							
平均値	8.1	6.8	11.0	7.3	7.4	6.4	-
範囲	0.5-39.0	0.6-28.0	0.4-34.0	0.5-45.0	0.5-38.3	0.5-38.0	-

ACR コアセットおよび DAS28 のベースライン値を表 4 に示した。5 mg BID 群では ACR コアセットの各項目のスコアが他の投与群よりも若干高かったが、各群のスコアはほぼ同様であった。

表 4 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
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	15 mg BID	
	53	53	52	53	54	52
圧痛／疼痛関節数						
平均値	13.55	17.26	18.58	17.13	17.35	15.10
標準偏差	7.98	11.44	13.02	10.27	8.96	8.76
腫脹関節数						
平均値	11.30	14.64	15.31	13.77	14.48	11.96
標準偏差	6.49	10.09	10.83	7.66	8.99	5.69
医師による関節炎の全般評価 (mm)						
平均値	60.30	60.28	68.77	64.91	68.33	58.13
標準偏差	22.40	19.92	22.28	21.25	18.79	25.27
被験者による関節炎の全般評価 (mm)						
平均値	60.62	59.57	70.44	64.53	67.00	58.38
標準偏差	22.19	18.83	19.85	22.51	19.97	21.83
被験者による関節炎の疼痛評価 (mm)						
平均値	61.57	62.13	71.13	69.85	66.93	61.08
標準偏差	17.37	18.09	17.54	15.21	17.60	16.79
HAQ-DI						
平均値	1.25	1.19	1.50	1.20	1.20	1.21
標準偏差	0.59	0.64	0.69	0.65	0.69	0.69
CRP (mg/L)						
平均値	30.21	25.65	35.61	26.88	27.37	24.01
標準偏差	28.40	24.54	34.15	27.81	35.69	23.01
DAS28-3 (CRP)						
平均値	5.06	5.19	5.36	5.14	5.19	4.91
標準偏差	0.80	0.97	1.02	0.88	1.04	0.94
DAS28-4 (ESR)						
平均値	6.04	6.08	6.41	6.06	6.20	5.83
標準偏差	0.89	1.04	1.05	0.92	1.02	0.93

有効性の結果：第 12 週の ACR20 改善率は、すべてのトファシチニブ群においてプラセボ群よりも有意に高かった ( $p < 0.05$ ) (表 5)。第 2 週という早期から、すべてのトファシチニブ群においてプラセボ群との ACR20 改善率の差は統計的に有意であった。これらの有意差は 12 週間の試験期間を通して維持された (表 6)。FAS における欠測値を LOCF 法で補完した第 12 週の ACR20 改善率は、1, 3, 5, 10 および 15 mg BID 群において 37.74%, 67.92%, 73.08%, 84.91% および 90.74% であったのに対し、プラセボ群では 15.38% であった。高用量 (10 mg および 15 mg BID) のトファシチニブ群では、12 週間の試験期間を通して他の用量よりも高い ACR20 改善率が維持された。これらの結果から、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) の明らかな用量反応性が示された。

表 5 第 12 週の ACR20 改善率のカイ二乗検定結果 (FAS, LOCF)

投与群	評価対象例	改善例	改善率	プラセボ群との差		
				差 (%)	カイ二乗	p 値 <sup>a)</sup>
1 mg BID	53	20	37.74	22.35	6.71	0.0096
3 mg BID	53	36	67.92	52.54	29.76	<0.0001
5 mg BID	52	38	73.08	57.69	35.08	<0.0001
10 mg BID	53	45	84.91	69.52	50.75	<0.0001
15 mg BID	54	49	90.74	75.36	60.52	<0.0001
プラセボ	52	8	15.38	-	-	-

a) カイ二乗検定による p 値

表 6 第 2, 4, 8 および 12 週における ACR20 改善率 (FAS, LOCF)

投与群	評価対象例	改善例	改善率	標準誤差	プラセボ群との差				
					差 (%)	標準誤差	95%信頼区間		p 値 <sup>a)</sup>
							下限	上限	
第 2 週									
1 mg BID	53	10	18.87	5.37	13.10	6.27	0.81	25.39	0.0368
3 mg BID	53	18	33.96	6.51	28.19	7.26	13.95	42.43	0.0001
5 mg BID	52	18	34.62	6.60	28.85	7.35	14.45	43.25	<0.0001
10 mg BID	53	35	66.04	6.51	60.27	7.26	46.03	74.51	<0.0001
15 mg BID	54	29	53.70	6.79	47.93	7.52	33.20	62.67	<0.0001
プラセボ	52	3	5.77	3.23	-	-	-	-	-
第 4 週									
1 mg BID	53	19	35.85	6.59	26.23	7.75	11.04	41.43	0.0007
3 mg BID	53	25	47.17	6.86	37.55	7.98	21.91	53.20	<0.0001
5 mg BID	52	32	61.54	6.75	51.92	7.89	36.46	67.38	<0.0001
10 mg BID	53	43	81.13	5.37	71.52	6.75	58.28	84.75	<0.0001
15 mg BID	54	42	77.78	5.66	68.16	6.98	54.48	81.84	<0.0001
プラセボ	52	5	9.62	4.09	-	-	-	-	-
第 8 週									
1 mg BID	53	20	37.74	6.66	26.20	8.00	10.52	41.87	0.0011
3 mg BID	53	33	62.26	6.66	50.73	8.00	35.05	66.40	<0.0001
5 mg BID	52	35	67.31	6.51	55.77	7.87	40.34	71.20	<0.0001
10 mg BID	53	46	86.79	4.65	75.25	6.42	62.66	87.84	<0.0001
15 mg BID	54	47	87.04	4.57	75.50	6.37	63.02	87.98	<0.0001
プラセボ	52	6	11.54	4.43	-	-	-	-	-
第 12 週									
1 mg BID	53	20	37.74	6.66	22.35	8.33	6.03	38.68	0.0073
3 mg BID	53	36	67.92	6.41	52.54	8.13	36.60	68.48	<0.0001
5 mg BID	52	38	73.08	6.15	57.69	7.93	42.15	73.23	<0.0001
10 mg BID	53	45	84.91	4.92	69.52	7.02	55.77	83.27	<0.0001
15 mg BID	54	49	90.74	3.94	75.36	6.37	62.87	87.84	<0.0001
プラセボ	52	8	15.38	5.00	-	-	-	-	-

a) 正規近似法による p 値

第 12 週の ACR50 改善率は、1 mg BID 群を除くトファシチニブ群においてプラセボ群よりも有意に高かった ( $p < 0.05$ )。第 2 週という早期から、1 mg BID 群を除くトファシチニブ群においてプラセボ群との ACR50 改善率の差は統計的に有意であった ( $p < 0.05$ )。10 mg および 15 mg BID 群では、ACR50 改善率のプラセボ群との差が 30%以上であった (第 2 週の 10 mg BID 群 : 32.08%, 第 4 週の 15 mg BID 群 : 44.37%)。高用量 (10 mg および 15 mg BID) のトファシチニブ群では、12 週間の試験期間を通して他の用量よりも高い ACR50 改善率が維持された。第 12 週にトファシチ

ニブ (プラセボを含む) の用量反応性が認められた。同様に、第 12 週の ACR70 改善率は、1 mg BID 群を除くトファシチニブ群においてプラセボ群よりも有意に高かった ( $p<0.05$ )。10 mg および 15 mg BID 群では、第 8 週の ACR70 改善率のプラセボ群との差が 30%以上であった (35.81%および 38.82%)。

第 12 週の ACR コアセットの各項目について、トファシチニブ (プラセボを含む) の用量反応性が認められ、高用量 (10 mg および 15 mg BID) のトファシチニブ群では 12 週間の試験期間を通して高い効果が維持された。

DAS28-3 (CRP)については、第 2 週以降、すべてのトファシチニブ群でプラセボ群に比べて統計的に有意な低下が認められた ( $p<0.05$ )。第 12 週にトファシチニブ (プラセボを含む) の用量反応性が認められ、高用量 (10 mg および 15 mg BID) のトファシチニブ群では 12 週間の試験期間を通して他の用量よりも高い効果が維持された。DAS28-3 (CRP) $<2.6$  達成率については、第 2 週という早期から 5, 10, 15 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 ( $p<0.05$ )。

DAS28-4 (ESR)のベースラインからの変化量は DAS28-3 (CRP)のベースラインからの変化量と同様であった。第 12 週にトファシチニブ (プラセボを含む) の用量反応性が認められ、高用量 (10 mg および 15 mg BID) のトファシチニブ群では 12 週間の試験期間を通して他の用量よりも高い効果が維持された。第 12 週の DAS28-4 (ESR) $<2.6$  達成率は、5, 10, 15 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 ( $p<0.05$ )。

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。第 2 週および第 4 週の 1 mg BID 群を除きトファシチニブ群でプラセボ群に比べて統計的に有意な減少が認められた ( $p<0.05$ )。第 12 週にトファシチニブ (プラセボを含む) の用量反応性が認められ、高用量 (10 mg および 15 mg BID) のトファシチニブ群では 12 週間の試験期間を通して他の用量よりも高い効果が維持された。第 12 週の HAQ-DI 値において臨床的に有意な低下 (ベースラインから 0.22 以上の低下) が認められた被験者の割合について、5, 10 および 15 mg BID 群とプラセボ群との間に 50%以上の差が認められた (それぞれ 53.17%, 60.80%および 52.24%)。

SF-36 では、トファシチニブ群の方がプラセボ群よりも各スコアが高かった。すべてのスコアについて、第 12 週のベースラインからの変化量において 3, 5, 10 および 15 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 ( $p<0.05$ )。SF-36 の身体的要素において、トファシチニブ群の方がプラセボ群よりもスコアが高く、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 ( $p<0.05$ )。SF-36 の精神的要素において、5 mg BID 群で最もスコアが高く、1 mg BID 群を除く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 ( $p<0.05$ ) が、用量依存的なスコアの上昇傾向は認められなかった。

EuroQol EQ-5D では、第 12 週のベースラインからの変化量にお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 ( $p<0.05$ )。ベースラインからの変化量は、トファシチニブ 10 mg および 15 mg BID 群において最も大きかった。

**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 件以上の因果関係を問わない有害事象が認められた被験者の割合は、1 mg BID 群 39.6%, 3 mg BID 群 43.4%, 5 mg BID 群 55.8%, 10 mg BID 群 60.4%, 15 mg BID 群 51.9%およびプラセボ群 44.2%であった。因果関係を否定できない有害事象が認められた被験者の割合は、1 mg BID 群 34.0%, 3 mg BID 群 35.8%, 5 mg BID 群

46.2%, 10 mg BID 群 52.8%, 15 mg BID 群 46.3%およびプラセボ群 38.5%であった。

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>					
	トファシチニブ					プラセボ	トファシチニブ					プラセボ
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	15 mg BID		1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	15 mg BID	
安全性解析対象例数	53	53	52	53	54	52	53	53	52	53	54	52
有害事象発現例数 (%)	21 (39.6)	23 (43.4)	29 (55.8)	32 (60.4)	28 (51.9)	23 (44.2)	18 (34.0)	19 (35.8)	24 (46.2)	28 (52.8)	25 (46.3)	20 (38.5)
有害事象発現件数	37	31	42	62	50	41	20	26	31	46	38	29
重篤な有害事象発現例数 (%)	0	3 (5.7)	2 (3.8)	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	3 (5.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	0
重度の有害事象発現例数 (%)	0	2 (3.8)	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0	0	2 (3.8)	0	1 (1.9)	0	0
有害事象による中止例数 (%)	0	1 (1.9)	2 (3.8)	3 (5.7)	0	2 (3.8)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	0	2 (3.8)
有害事象による減量または一時中止例数 (%)	1 (1.9)	3 (5.7)	2 (3.8)	2 (3.8)	4 (7.4)	3 (5.8)	1 (1.9)	3 (5.7)	1 (1.9)	2 (3.8)	4 (7.4)	3 (5.8)

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において 2%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 に示した。

トファシチニブ群で多く報告された有害事象の器官別大分類は、因果関係を問わない有害事象および因果関係を否定できない有害事象とも「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」に分類されるものであった。高頻度で認められた（いずれかの投与群で 10%以上に発現）因果関係を問わない有害事象は、鼻咽頭炎、高脂血症および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であった。6 件の重度の有害事象〔穿孔性胃潰瘍およびリウマチ性血管炎（3 mg BID 群）、腓骨骨折、脛骨骨折および転倒（5 mg BID 群）、帯状疱疹（10 mg BID 群）〕が報告された。うち 3 件（穿孔性胃潰瘍、リウマチ性血管炎、帯状疱疹）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。

因果関係を問わない感染（器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類されるもの）が発現した被験者の割合は、トファシチニブ 1, 3, 5, 10 および 15 mg BID 群においてそれぞれ 13.2%, 9.4%, 21.2%, 30.2%および 20.4%であったのに対し、プラセボ群では 15.4%であった。トファシチニブ群で発現した主な感染は、鼻咽頭炎、咽頭炎および帯状疱疹であった。

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 2%以上）

有害事象 器官別大分類／MedDRA 基本語 評価対象例数	トファシチニブ					プラセボ
	1 mg BID	3 mg BID	5 mg BID	10 mg BID	15 mg BID	
	53	53	52	53	54	52
胃腸障害	8 (15.1)	7 (13.2)	6 (11.5)	7 (13.2)	7 (13.0)	7 (13.5)
齲歯	0	0	2 (3.8)	1 (1.9)	0	1 (1.9)
歯肉炎	0	1 (1.9)	0	0	2 (3.7)	1 (1.9)
胃炎	0	1 (1.9)	0	0	2 (3.7)	0
便秘	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	3 (5.6)	2 (3.8)
下痢	1 (1.9)	0	0	0	0	2 (3.8)
腹部不快感	2 (3.8)	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)
口内炎	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	1 (1.9)
感染症および寄生虫症	7 (13.2)	5 (9.4)	11 (21.2)	16 (30.2)	11 (20.4)	8 (15.4)
気管支炎	1 (1.9)	1 (1.9)	0	2 (3.8)	0	0
鼻咽頭炎	6 (11.3)	4 (7.5)	6 (11.5)	3 (5.7)	8 (14.8)	6 (11.5)
咽頭炎	0	0	0	3 (5.7)	2 (3.7)	1 (1.9)
上気道感染	0	0	1 (1.9)	3 (5.7)	0	0
帯状疱疹	0	0	1 (1.9)	3 (5.7)	1 (1.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (7.5)	2 (3.8)	2 (3.8)	3 (5.7)	3 (5.6)	0
挫傷	2 (3.8)	1 (1.9)	0	0	1 (1.9)	0
転倒	3 (5.7)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	0	0
臨床検査	0	3 (5.7)	2 (3.8)	4 (7.5)	8 (14.8)	3 (5.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	2 (3.8)	0	1 (1.9)	1 (1.9)	3 (5.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	3 (5.8)
血中コレステロール増加	0	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	2 (3.7)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (1.9)	0	1 (1.9)	6 (11.1)	0
代謝および栄養障害	1 (1.9)	2 (3.8)	4 (7.7)	10 (18.9)	3 (5.6)	0
高コレステロール血症	0	2 (3.8)	0	3 (5.7)	0	0
高脂血症	1 (1.9)	0	2 (3.8)	6 (11.3)	3 (5.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.9)	1 (1.9)	0	1 (1.9)	0	4 (7.7)
関節リウマチ	0	0	0	0	0	2 (3.8)
神経系障害	3 (5.7)	3 (5.7)	3 (5.8)	2 (3.8)	2 (3.7)	1 (1.9)
頭痛	1 (1.9)	3 (5.7)	2 (3.8)	1 (1.9)	0	1 (1.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (5.7)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	1 (1.9)	4 (7.7)
上気道の炎症	0	0	0	0	0	2 (3.8)
血管障害	0	1 (1.9)	3 (5.8)	2 (3.8)	0	0
高血圧	0	0	3 (5.8)	1 (1.9)	0	0

例数 (%)

本試験期間中、死亡例はなかった。治験薬投与後に 9 例に重篤な有害事象が認められた。うち 6 例の重篤な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。内訳は、血中クレアチニンホスホキナーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例（3 mg BID 群）、穿孔性胃潰瘍 1 例（3 mg BID 群）、リウマチ性血管炎 1 例（3 mg BID 群）、麻痺（医師報告用語：ヘルペス後神経麻痺）および帯状疱疹 1 例（5 mg BID 群）、帯状疱疹 1 例（10 mg BID 群）および耳帯状疱疹 1 例（15 mg BID 群）であった。2 件の因果関係を否定できない重篤な有害事象 [リウマチ性血管炎（3 mg BID 群）および耳帯状疱疹（15 mg BID 群）] は追跡期間中に回復が認められなかったが、それ以外の因果関係を否定できない重篤な有害事象は回復もしくは軽快した。

8 例（3 mg BID 群 1 例、5 mg BID 群 2 例、10 mg BID 群 3 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 (表 7)。うち 6 例 (3 mg BID 群 1 例, 5 mg BID 群 1 例, 10 mg BID 群 2 例, プラセボ群 2 例) の有害事象は, 因果関係を否定できないと判断された。2 例は帯状疱疹のため投与を中止した (5 mg および 10 mg BID 群各 1 例)。プラセボ群の 2 例はアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加およびアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加のため投与を中止した。15 例が因果関係を問わない有害事象のために投与を一時中止した。これらの有害事象は 1 例のインフルエンザを除き, 因果関係を否定できないと判断された。

プラセボ群を含むすべてのトファシチニブ群において重度または生命を脅かす可能性があるヘモグロビン減少は認められなかった。第 12 週のヘモグロビンのベースラインからの平均変化量 (増加) 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 ( $p < 0.05$ )。好中球数は, すべての時点 (第 2 週の 5 mg BID 群を除く) で 1 mg BID 群以外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減少した ( $p < 0.05$ )。中等度から重度の好中球減少症は, 第 2, 4 および 8 週に 3 mg BID 群 1 例, 第 2 週に 15 mg BID 群 1 例, 第 8 週および第 12 週に 15 mg BID 群 3 例に認められた。トファシチニブ群では全般的に血清脂質値 (HDL コレステロール, LDL コレステロールおよび総コレステロール) の用量依存的な増加が認められた。血清脂質の上昇について, 1 mg BID 群を除く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 ( $p < 0.05$ )。HDL コレステロール, LDL コレステロールおよび総コレステロールの上昇 (ベースラインからの平均変化率のプラセボ群との差) は, およそ第 4 週までにプラトーに達し, 第 12 週まで持続すると思われた。第 4 週における HDL コレステロールのベースラインからの上昇率のプラセボ群との差は, トファシチニブ 3, 5, 10 および 15 mg BID 群において, それぞれ 19.42%, 21.29%, 33.15% および 39.54% であった。第 4 週における LDL コレステロールのベースラインからの上昇率のプラセボ群との差は, トファシチニブ 3, 5, 10 および 15 mg BID 群において, それぞれ 9.93%, 14.32%, 22.42% および 22.04% であった。第 4 週における総コレステロールのベースラインからの上昇率のプラセボ群との差は, トファシチニブ 3, 5, 10 および 15 mg BID 群において, それぞれ 12.51%, 15.90%, 26.57% および 27.12% であった。これら血清脂質の高値は第 12 週まで持続したが, 上昇し続けることはなかった。第 12 週の血清クレアチニンのベースラインからの平均変化量は, 1 mg BID 群を除く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 ( $p < 0.05$ )。ULN の 3 倍超の ALT 増加が 1 mg BID 群の 1 例およびプラセボ群の 2 例に認められ, ULN の 3 倍超の AST 増加がプラセボ群の 1 例に認められた。

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。

第 12 週の平均 IgG 値が 1300 mg/dL 未満となったトファシチニブ群はなく, ベースラインからの平均変化率 (減少) はいずれのトファシチニブ群においても 15% 未満であった。

## 結 論：

第 12 週の ACR20 改善率は、すべてのトファシチニブ群においてプラセボ群よりも有意に高かった。第 2 週という早期から、すべてのトファシチニブ群においてプラセボ群との ACR20 改善率の差は統計的に有意であり、これらの有意差は 12 週間の試験期間を通して維持された。高用量 (10 mg および 15 mg BID) のトファシチニブ群では、12 週間の試験期間を通して他の用量よりも高い ACR20 改善率が維持された。第 12 週の ACR20 改善率について、明らかな用量反応性も認められた。

第 12 週の ACR50 改善率および ACR70 改善率は、3 mg BID 以上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高く、10 mg および 15 mg BID では高い有効性が示された。

第 12 週の ACR コアセットおよび DAS28 について、トファシチニブ (プラセボを含む) の用量反応性が認められ、高用量 (10 mg および 15 mg BID) のトファシチニブ群では、12 週間の試験期間を通して他の用量よりも高い効果が維持された。

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。

12 週間の投与期間にわたり、トファシチニブ 1 mg BID, 3 mg BID, 5 mg BID, 10 mg BID および 15 mg BID は、安全性に大きな問題はなく忍容性も良好であった。

高頻度で認められた因果関係を問わない有害事象は、鼻咽頭炎、高脂血症、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であった。トファシチニブ群で発現した主な感染は、鼻咽頭炎、咽頭炎および帯状疱疹であった。試験期間中、日和見感染は報告されなかった。

好中球数減少、血小板数減少、ヘモグロビン増加、血清脂質 (HDL コレステロール, LDL コレステロールおよび総コレステロール) 増加および血清クレアチニン増加には、トファシチニブとの関連が認められた。

本試験の有効性および安全性の結果は、これまでに実施された第 2 相試験における結果と同様であった。少なくとも 1 剤の DMARD に対し効果が不十分な日本人の活動性 RA 患者に対し、すべての用量 (1, 3, 5, 10 および 15 mg BID) のトファシチニブ投与は良好な忍容性を示した。

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 NCT00687193

---

ファイザー株式会社は、正確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。