2023 年 10 月改訂（第 7 版）

使用の制限あり

日本標準商品分類番号
873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

フィルゴチニブマレイン酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品注）

ジセレカ®錠200mg
ジセレカ®錠100mg
Jyseleca® Tablets

注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	ジセレカ®錠 200mg：1 錠中 フィルゴチニブマレイン酸塩 254.48mg （フィルゴチニブとして 200mg）含有 ジセレカ®錠 100mg：1 錠中 フィルゴチニブマレイン酸塩 127.24mg （フィルゴチニブとして 100mg）含有
一般名	和名：フィルゴチニブマレイン酸塩（JAN） 洋名：Filgotinib Maleate（JAN）、filgotinib（INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020 年 9 月 25 日 薬価基準収載年月日：2020 年 11 月 18 日 販売開始年月日：2020 年 11 月 18 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ギリアド・サイエンシズ株式会社 販売元：エーザイ株式会社 提携：EA ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ギリアド・サイエンシズ株式会社　メディカルサポートセンター フリーダイヤル 0120-506-295　FAX 03-5958-2959 受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く） 医療関係者向けホームページ：https://www.jyseleca.jp エーザイ株式会社　hhc ホットライン フリーダイヤル 0120-419-497　FAX 03-3811-5033 医療関係者向けホームページ：https://www.jyseleca.jp

本IFは2023年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の「医薬品情報検索ページ」
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/にてご確認ください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

―日本病院薬剤師会―

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF 記載要領 2018 が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のペ

ージで確認する必要がある。
なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

I. 概要に関する項目 1
1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 4
4. 適正使用に関して周知すべき特性 4
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 4
6. RMP の概要 5

II. 名称に関する項目 6
1. 販売名 6
2. 一般名 6
3. 構造式又は示性式 6
4. 分子式及び分子量 6
5. 化学名（命名法）又は本質 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 6

III. 有効成分に関する項目 7
1. 物理化学的性質 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 8
3. 有効成分の確認試験法、定量法 8

IV. 製剤に関する項目 9
1. 剤形 9
2. 製剤の組成 9
3. 添付溶解液の組成及び容量 9
4. 力価 9
5. 混入する可能性のある夾雑物 9
6. 製剤の各種条件下における安定性 10
7. 調製法及び溶解後の安定性 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 10
9. 溶出性 10
10. 容器・包装 10
11. 別途提供される資材類 10
12. その他 10

V. 治療に関する項目 11
1. 効能又は効果 11
2. 効能又は効果に関連する注意 13
3. 用法及び用量 14
4. 用法及び用量に関連する注意 15
5. 臨床成績 16

VI. 薬効薬理に関する項目 123
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 123
2. 薬理作用 123

VII. 薬物動態に関する項目 133
1. 血中濃度の推移 133
2. 薬物速度論的パラメータ 137
3. 母集団（ポピュレーション）解析 138
4. 吸収 139
5. 分布 140

6. 代謝 142
7. 排泄 143
8. トランスポーターに関する情報 143
9. 透析等による除去率 144
10. 特定の背景を有する患者 144
11. その他 147

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 148
1. 警告内容とその理由 148
2. 禁忌内容とその理由 149
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 150
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 150
5. 重要な基本的注意とその理由 150
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 151
7. 相互作用 156
8. 副作用 156
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 182
10. 過量投与 182
11. 適用上の注意 182
12. その他の注意 182

IX. 非臨床試験に関する項目 185
1. 薬理試験 185
2. 毒性試験 185

X. 管理的事項に関する項目 191
1. 規制区分 191
2. 有効期間 191
3. 包装状態での貯法 191
4. 取扱い上の注意 191
5. 患者向け資材 191
6. 同一成分・同効薬 191
7. 国際誕生年月日 191
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日 191
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容 191
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容 191
11. 再審査期間 192
12. 投薬期間制限に関する情報 192
13. 各種コード 192
14. 保険給付上の注意 192

XI. 文献 193
1. 引用文献 193
2. その他の参考文献 195

XII. 参考資料 196
1. 主な外国での発売状況 196
2. 海外における臨床支援情報 198

XIII. 備考 202
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 202
2. その他の関連資料 203

略　語　表

略語	英語	日本語
5-ASA	5-aminosalicylic acid	5-アミノサリチル酸
6-MP	6-mercaptopurine	メルカプトプリン
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ACR20/50/70	American College of Rheumatology 20%/50%/70% improvement	米国リウマチ学会 20%/50%/70% 改善基準
ACR-N	American College of Rheumatology N% improvement	米国リウマチ学会 N%改善基準
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	activated partial thromboplastin 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
AUC	area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hour after dosing	試験薬投与時から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	the area under the concentration versus time curve from time zero to infinity	0 時間から無限大まで外挿した濃度−時間曲線下面積
AUC_{eff}	effective area under the concentration versus time curve	有効濃度曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration versus time curve extrapolated to infinite time	無限時間まで外挿した濃度曲線下面積
AUC_{tau}	area under the concentration-time curve during a dosing interval	1 投与間隔当たりの濃度曲線下面積
BCOP	bovine corneal opacity and permeability	ウシ角膜を用いる混濁度及び透過性
BCRP	breast cancer resistance protein	－
bDMARD	biological DMARD	生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬
BMI	body mass index	体格指数
BSEP	bile salt export pump	－
CCDS	company core date sheet	企業中核データシート
CCP	cyclic citrullinated peptide	環状シトルリン化ペプチド
CD	Crohn's disease	クローン病
CDAI	Clinical Disease Activity Index	－
CES	carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CETP	cholesteryl ester transfer protein	コレステリルエステル転送蛋白質
CFSE	5-(6-)-carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester	5-(6-)カルボキシフルオレセインジアセタートサクシニミジルエステル
CI	confidence interval	信頼区間
CIA	collagen-induced arthritis	コラーゲン誘発関節炎
CL/F	apparent clearance	見かけのクリアランス
CL_{cr}	creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel	コクラン-マンテル-ヘンツェル
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
csDMARD	conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug	従来型疾患修飾性抗リウマチ薬
C_{tau}	observed drug concentration at the end of the dosing interval	投与間隔の最終時点における血中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクローム P450
DAI	disease activity index	疾患活動性指数
DAS28-CRP	Disease Activity Score for 28 joint count using C-reactive protein	C 反応性蛋白値を用いた 28 関節疾患活動性スコア

略語	英語	日本語
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug	疾患修飾性抗リウマチ薬
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSS	dextran sodium sulfate	デキストラン硫酸ナトリウム
EBS	endoscopy/bleeding/stool frequency	内視鏡所見/直腸出血/排便回数
ECG	electrocardiogram	心電図
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
EULAR	European League Against Rheumatism	欧州リウマチ学会
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FaSSIF	fasted-state simulated small intestine fluid contains	－
FeSSIF	fed-state simulated small intestine fluid	－
FLT	FMS-like tyrosine kinase	FMS 様チロシンキナーゼ
FMS（CSF1R）	colony stimulating factor 1 receptor	膜貫通受容体型のチロシンキナーゼ
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
GHS	The Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals	化学品の分類および表示に関する世界調和システム
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	健康評価質問票を用いた機能障害指数
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HDL	high density lipoproteins	高比重リポ蛋白質
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
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
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
ITT	intention to treat	－
JAK	janus kinase	ヤヌスキナーゼ
ka	first-order absorption rate constant	一次吸収速度定数
Kd	dissociation constant	解離定数
Ki	inhibitory constant	阻害定数
LDL	low density lipoproteins	低比重リポ蛋白質
LH	luteinizing hormone	黄体形成ホルモン
LOCF	last observation carried forward	－
LTE	long-term extension	長期継続投与
LXR	liver X receptor	肝臓 X 受容体
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MATE2-K	multidrug and toxin extrusion protein 2-K	MATE 蛋白 2-K
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	反復測定混合効果モデル
MPE	mean photo effect	平均光作用
MCS	Mayo Clinic Score	Mayo スコア
mTSS	van der Heijde modified Total Sharp Score	－

略語	英語	日本語
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NK	natural killer	ナチュラルキラー
NRI	non responder imputation	ノンレスポンダー補完
NRU	neutral red uptake	ニュートラルレッド取込み
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
NZW	New Zealand white（rabbits）	ニュージーランド白色（ウサギ）
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	organic-anion-transporting polypeptide	－
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
PD	pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白
PIF	photo irritant factor	光毒性係数
PK	pharmacokinetics	薬物動態学
pKa	-	酸解離定数
pSTAT	phosphoSTAT	リン酸化 STAT
PTP	press through pack	－
Q/F	apparent intercompartmental clearance	見かけのコンパートメント間クリアランス
QT	electrocardiographic interval between the beginning of the Q wave and termination of the T wave	心室の興奮開始（Q 波）から終了（T 波）までの電気的収縮時間
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
RMP	risk management plan	医薬品リスク管理計画
SD	standard deviation	標準偏差
SD	Sprague-Dawley	スプラーグドーリー
SDAI	Simplified Disease Activity Index	－
SGA	subjective global assessment	主観的包括的評価
SJC	swollen joint count	腫脹関節数
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性化因子
Syk	spleen tyrosine kinase	脾臓チロシンキナーゼ
$T_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
$T_{1/2,\lambda z}$	apparent terminal half-life（calculated from [ln 2]/λz）	（[ln 2]/λz から算出された）終末相における見かけの消失半減期
TJC	tender joint count	疼痛関節数
T_{max}	time of the maximum observed concentration	最高濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
TR-FRET	time-resolved fluorescence resonance energy transfer	時間分解蛍光-蛍光共鳴エネルギー移動
TYK	tyrosine kinase	チロシンキナーゼ
UC	ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UGT	uridine diphosphate glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
Vc/F	apparent central volume of distribution of the drug	見かけの中心分布容積

略語	英語	日本語
Vp/F	apparent peripheral volume of distribution of the drug	見かけの末梢分布容積
WBA	whole blood assays	全血アッセイ
λz	apparent terminal rate constant	見かけの消失速度定数

Ⅰ．概要に関する項目

１．開発の経緯

ジセレカ®錠（フィルゴチニブマレイン酸塩、以下、本剤）は、関節リウマチ（RA）の治療薬として、Galapagos NV 社により創製され、米国ギリアド・サイエンシズ社及び Galapagos NV 社により共同開発された、経口投与可能なヤヌスキナーゼ（Janus Kinase ; JAK）に対する阻害剤である。
JAK 阻害剤は、炎症性サイトカインのシグナル伝達経路を阻害する低分子薬として開発された。
JAK は細胞質内チロシンキナーゼ（TYK）で、膜受容体からのサイトカインシグナルをシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）へと伝達する。JAK ファミリーとして、JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 の 4 種類が知られているが、本剤はこれらの JAK ファミリーを選択的に阻害することで、IL-6 を含むサイトカイン誘導性の炎症性シグナル伝達を抑制する。

＜関節リウマチ＞
RA の病態生理は多様で、常在型細胞群と浸潤性免疫細胞との細胞接触によって関節の炎症及び破壊が引き起こされると、疾患の主要因となる炎症性サイトカイン反応が惹起及び維持される[1~2]。従来、RA の治療法として慢性炎症の改善に主眼が置かれたが、病態生理の解明が進むにつれ、また、腫瘍壊死因子 α（TNFα）及びインターロイキン-6（IL-6）を含む炎症反応の中心的役割を担うサイトカインの同定及び治療の標的化により、RA の治療法は進歩した。
本剤の有効性及び安全性を明らかにするために、2011 年より、メトトレキサート（MTX）で効果不十分な RA 患者を対象とした 5 つの海外第Ⅱ相臨床試験が、2016 年より、中等度から重度の活動性 RA 患者を対象とした 4 つの国際共同第Ⅲ相臨床試験が実施された（2023 年 10 月現在、第Ⅲ相長期継続投与試験を実施中）。
これらの日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験で、本剤の RA 治療に関する有効性及び安全性が確認されたことから、ギリアド・サイエンシズ株式会社は、2019 年 10 月に日本におけるジセレカ®錠の製造販売承認申請を行い、2020 年 9 月に「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）」を効能又は効果として承認された。

＜潰瘍性大腸炎＞
UC は、大腸で起きる慢性かつ特発性の炎症性疾患であり、本邦では、厚生労働省の定める指定難病の 1 つとされている[3]。発症は 30 歳から 40 歳が最も多く、粘膜炎症の再燃と寛解を特徴とし、病変は直腸から始まり、結腸近位部へと進展する。
軽症から中等症の疾患活動性を有する患者には、通常、初期治療として 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤が投与される[4]。次いで、5-ASA 製剤併用下又は非併用下でのステロイドの投与が治療選択肢となるが、初期治療が効果不十分若しくは不耐容であった患者、又は中等症から重症の疾患活動性を有する患者に対しては、より高い効果をもたらす薬剤として免疫調節剤[4]が、特にステロイド抵抗例とステロイド依存例に対しては白血球除去療法[5]が、さらに近年では生物製剤が使用される[6~7]。
生物製剤の導入により中等症から重症の疾患活動性を有する UC 患者に対する治療成績が大幅に向上したが[8]、一次無効（治療効果が認められない）や二次無効（一度効果がみられても最終的に治療効果が消失）を示す症例が一定数報告されており、これらの患者におけるアンメットメディカルニーズが存在している。
既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動性 UC 患者に対するジセレカの有効性及び安全性を明らかにするため、2016 年 11 月より国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（GS-US-418-3898［SELECTION］試験）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-418-3899［SELECTION LTE］試験）が実施された（2023 年 10 月現在、GS-US-418-3899［SELECTION LTE］試験は実施中）。
今般、2 つの試験成績に基づき、ギリアド・サイエンシズ株式会社は、2021 年 4 月に日本において製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2022 年 3 月に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」の効能又は効果が承認された。

２．製品の治療学的特性

＜効能共通＞

１　ジセレカ®は、JAK の選択的な阻害を介して、細胞内シグナル伝達経路を調節する。

・サイトカイン及び成長因子刺激全血アッセイにおいて、JAK1 に対して JAK2 の 14.1 倍の阻害活性を示した（*in vitro*）。

・細胞アッセイでは、JAK1 を介した STAT のリン酸化を抑制した（*in vitro*）。

（「Ⅵ-２-（２）薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

２　重大な副作用として、帯状疱疹（0.2%）、肺炎（0.3%）等の感染症（日和見感染症を含む）、消化管穿孔（頻度不明）、好中球減少（0.1%未満）、リンパ球減少（0.1%未満）、ヘモグロビン減少（0.1%未満）、ALT 上昇（0.6%）、AST 上昇（0.5%）等の肝機能障害、間質性肺炎（頻度不明）、静脈血栓塞栓症（0.1%未満）が報告されている。

主な副作用（1%以上、10%未満）は、尿路感染、上気道感染、浮動性めまい、悪心である。

（「Ⅷ-８．副作用」の項参照）

＜関節リウマチ＞

１　MTX で効果不十分、bDMARD で効果不十分又は不耐容及び MTX で未治療な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者における臨床症状を改善した。（臨床的寛解）

・MTX で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与 12 週時の ACR20 改善率は、ジセレカ錠 200mg、100mg 群でプラセボ群より有意に高いことが検証された。（いずれも p＜0.001、ロジスティック回帰分析*1）

〔MTX で効果不十分な関節リウマチ患者における国際共同第Ⅲ相試験（FINCH1 試験）〕

・bDMARD で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与 12 週時の ACR20 改善率は、ジセレカ錠 200mg、100mg 群でプラセボ群より有意に高いことが検証された（いずれも p＜0.001、ロジスティック回帰分析*2）。

〔bDMARD で効果不十分又は不耐容な関節リウマチ患者における国際共同第Ⅲ相試験（FINCH2 試験）〕

・MTX で未治療な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与 24 週時の ACR20 改善率は、ジセレカ錠 200mg、100mg と MTX の併用群で MTX 単独群より有意に高いことが検証された（ジセレカ錠 200mg+MTX 群：p＜0.001、ジセレカ錠 100mg+MTX 群：p=0.017、ロジスティック回帰分析*3）。

〔MTX で未治療な関節リウマチ患者における国際共同第Ⅲ相試験（FINCH3 試験）〕

・MTX で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、副次評価項目である投与 24 週時の DAS28-CRP＜2.6 達成率は、ジセレカ 200mg、100mg 群でプラセボ群より有意に高いことが示された（いずれも p＜0.001、ロジスティック回帰分析*1）。

〔MTX で効果不十分な関節リウマチ患者における国際共同第Ⅲ相試験（FINCH1 試験）〕

（「Ⅴ-５-（４）-１）有効性検証試験＜関節リウマチ＞」の項参照）

２　MTX で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者における関節破壊の進行（mTSS の変化量による評価）を抑制した。（構造的寛解）

・MTX で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量は、ジセレカ錠 200mg、100mg 群でプラセボ群より有意に小さいことが検証された（ジセレカ錠 200mg 群：p＜0.001、ジセレカ錠 100mg 群：p=0.001、MMRM*4）。

〔MTX で効果不十分な関節リウマチ患者における国際共同第Ⅲ相試験（FINCH1 試験）〕

（「Ⅴ-５-（４）-１）有効性検証試験＜関節リウマチ＞」の項参照）

３　MTX で効果不十分、bDMARD で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者における身体機能（HAQ-DI スコア）を改善した。（機能的寛解）

・MTX で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、副次評価項目である投与 12 週時の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量は、ジセレカ錠 200mg、100mg 群でプラセボ群より有意に大きいことが示された（いずれも p＜0.001、MMRM*4）。

〔MTX で効果不十分な中等度から重度の関節リウマチ患者における国際共同第Ⅲ相試験（FINCH1 試験）〕

・bDMARD で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者において、副次評価項目である投与 12 週時の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量は、ジセレカ錠 200mg、100mg 群でプラセボ群より有意に大きいことが示された（いずれも p＜0.001、MMRM*5)。
〔bDMARD で効果不十分又は不耐容な関節リウマチ患者における国際共同第Ⅲ相試験（FINCH2 試験)〕

（「Ⅴ-５-（４）-１）有効性検証試験＜関節リウマチ＞」の項参照）

4　通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。

（「Ⅴ-３．用法及び用量」の項参照）

＊1 投与群及び層別因子（地域、bDMARD による治療歴、スクリーニング時の RF 及び抗 CCP 抗体検出の有無）をモデルに含めたロジスティック回帰分析
＊2 投与群及び層別因子［地域、前治療の bDMARD の数（3 剤未満、3 剤以上)、スクリーニング時の RF 及び抗 CCP 抗体検出の有無］をモデルに含めたロジスティック回帰分析
＊3 投与群及び層別因子（地域、スクリーニング時の RF 及び抗 CCP 抗体検出の有無）をモデルに含めたロジスティック回帰分析
＊4 ベースライン値、層別因子（地域、bDMARD による治療歴、スクリーニング時の RF 及び抗 CCP 抗体検出の有無)、投与群、来院及び投与群と来院の交互作用を固定効果、患者をランダム効果とする MMRM
＊5 ベースライン値、層別因子［地域、前治療の bDMARD の数（3 剤未満、3 剤以上)、スクリーニング時の RF 及び抗 CCP 抗体の検出の有無］、投与群、来院及び投与群と来院の交互作用を固定効果、患者をランダム効果とする MMRM

＜潰瘍性大腸炎＞

1　中等症から重症の活動性 UC 患者の寛解導入試験において、臨床症状の改善が認められた。（投与 10 週時での EBS 寛解）

・生物製剤未治療例を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与 10 週時での EBS 寛解率は、ジセレカ 200mg 群でプラセボ群より有意に高く、ジセレカ 200mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p＝0.0157、CMH 検定*1)。
・生物製剤既治例を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与 10 週時での EBS 寛解率は、ジセレカ 200mg 群とプラセボ群で有意差は認められず、優越性は検証されなかった〔p=0.0261、Japan specific analysis*2、CMH 検定*3〕。
・生物製剤既治療例を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時での EBS 寛解率は、ジセレカ 200mg でプラセボ群より有意に高値であった〔p＝0.0103、Global analysis*4、CMH 検定*3 〕。
〔中等症から重症の活動性 UC 患者における国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（SELECTION 試験)〕

（「Ⅴ-５-（４）-１）有効性検証試験＜潰瘍性大腸炎＞」の項参照）

2　寛解導入試験で臨床的寛解/改善がみられた患者を対象とした寛解維持試験においても、臨床症状の改善が認められた。（投与 58 週時での EBS 寛解）

・生物製剤未治療例又は生物製剤既治療例の寛解導入試験を完了し、投与 10 週時の評価時点で EBS 寛解又は MCS 改善のいずれかを達成した患者を対象とした寛解維持試験において、主要評価項目（検証的評価項目）である投与 58 週時での EBS 寛解率は、ジセレカ 200mg 群でジセレカ 200mg からのプラセボ切替え群より有意に高く、ジセレカ 200mg 群及び 100mg 群のプラセボ切替え群に対する優越性が検証された（200mg 群：p＜0.0001、100mg 群：p＝0.0420、CMH 検定*5)。
〔中等症から重症の活動性 UC 患者における国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（SELECTION 試験)〕

（「Ⅴ-５-（４）-１）有効性検証試験＜潰瘍性大腸炎＞」の項参照）

3　通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。

（「Ⅴ-３．用法及び用量」の項参照）

*1 初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化された CMH 検定
*2 前治療としての 2 種類以上の生物製剤（TNFα 阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性患者は、本剤 100mg 群又はプラセボ群に割り付けされたため、本剤 200mg 群とプラセボ群との比較はプラセボ群からこれらの患者を除外して行った。
*3 初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1 剤以下又は 2 剤以上）により層別化された CMH 検定

*4 前治療としての 2 種類以上の生物製剤（TNFα 阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性患者は、本剤 200mg 群とプラセボ群との比較において、プラセボ群にこれらの患者を含めて行った。

*5 寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化された CMH 検定

治療学的特性の臨床成績（＜効能共通＞2、＜関節リウマチ＞1）には、本剤の承認された効能又は効果にあてはまらない患者を対象とした FINCH3 試験の結果が含まれる。

本剤の効能又は効果は、「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）」、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。

本剤の効能又は効果に関連する注意は、関節リウマチ：「過去の治療において、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こと。」、潰瘍性大腸炎：「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」「本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］」である。

本剤の用法及び用量に関連する注意は、「中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mg を 1 日 1 回経口投与する。」である。

３．製品の製剤学的特性

本剤は淡褐色の楕円形のフィルムコーティング錠である。
（「Ⅳ-１．剤形」の項参照）

４．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材等一覧

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	あり	（「Ⅰ-６．RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	あり	・医療従事者向け資材：適正使用ガイド （「ⅩⅢ-２．その他の関連資料」の項参照） ・患者向け資材：ジセレカ錠 服用ガイドブック （「ⅩⅢ-２．その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	なし	－
保険適用上の留意事項通知	あり	薬価基準の一部改正に伴う留意事項について 「Ⅹ-１４．保険給付上の注意」の項参照

（2023 年 10 月時点）

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

（１）承認条件

＜効能共通＞

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。

＜関節リウマチ＞

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。

＜潰瘍性大腸炎＞

３）国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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、本剤使用患者の背景

情報を把握するとともに、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。

（２）流通・使用上の制限事項

本剤は、適正使用情報の提供と特定使用成績調査（全例調査）の協力確認が完了した医療機関、もしくは、その医療機関から発行される処方箋の応需に伴い調剤を行う薬局に対して、納品されるよう納入管理を行う。

６．RMP の概要

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） ・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	・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		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 ・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・関節リウマチ患者を対象とした特定使用成績調査（GS-JP-417-5642） ・潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査（GS-JP-418-6118） ・製造販売後臨床試験（GS-US-417-0304） ・製造販売後臨床試験（GS-US-418-3899）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 ・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（ジセレカ錠服用ガイドブック） ・適正使用に関する納入前の確実な情報提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の「医薬品情報検索ページ」
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/ にてご確認ください。

II．名称に関する項目

１．販売名

（１）和名
ジセレカ®錠 200mg
ジセレカ®錠 100mg

（２）洋名
Jyseleca® Tablets 200mg
Jyseleca® Tablets 100mg

（３）名称の由来
フィルゴチニブマレイン酸塩の選択的 JAK 阻害プロファイルに由来
（JYSELECA：JAK と selective の造語）

２．一般名

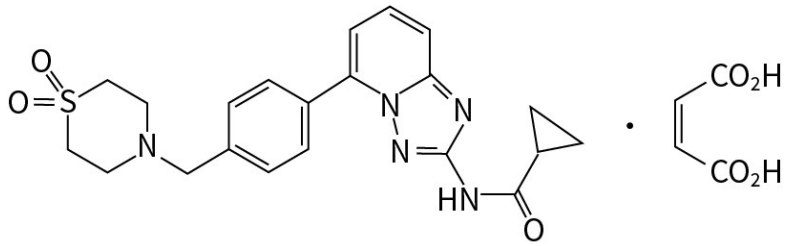
（１）和名（命名法）
フィルゴチニブマレイン酸塩（JAN）

（２）洋名（命名法）
Filgotinib Maleate（JAN）、filgotinib（INN）

（３）ステム（ｓｔｅｍ）
チロシンキナーゼ阻害薬：-tinib

３．構造式又は示性式

構造式：



４．分子式及び分子量

分子式：$C_{21}H_{23}N_5O_3S \cdot C_4H_4O_4$
分子量：541.58

５．化学名（命名法）又は本質

化学名（和名）：*N*-(5-{4-[(1,1-ジオキソ-λ⁶-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　一マレイン酸塩（JAN）
化学名（洋名）：*N*-(5-{4-[(1,1-Dioxo-λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl] phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide monomaleate（JAN）

６．慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：GS-6034（旧：GLPG0634）

III．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

（１）外観・性状

白色～微黄白色の固体

（２）溶解性

各種溶媒に対する溶解性（25℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の溶解性表記
2-プロパノール	0.3	極めて溶けにくい
アセトニトリル	0.4	極めて溶けにくい
エタノール（95）	0.4	極めて溶けにくい
アセトン	0.6	極めて溶けにくい
テトラヒドロフラン	1.7	溶けにくい
メタノール	2.5	溶けにくい
ジメチルホルムアミド	18.7	やや溶けにくい
ジメチルスルホキシド	42.6	やや溶けやすい
N-メチルピロリドン	44.5	やや溶けやすい

様々な pH の水溶液に対する溶解性（25℃）

溶媒	溶解度（mg/mL）	日本薬局方の溶解性表記
リン酸塩緩衝液　pH2.0	1.4	溶けにくい
酢酸塩緩衝液　pH5.0	0.07	ほとんど溶けない
リン酸塩緩衝液　pH6.5	0.05	ほとんど溶けない
リン酸塩緩衝液　pH7.0	0.06	ほとんど溶けない
FeSSIF※1　pH5.0	0.1	溶けにくい
FaSSIF※2　pH6.5	0.08	極めて溶けにくい

※1 FeSSIF（Fed-state simulated small intestine fluid）：15mM 胆汁酸塩（タウロコール酸、3.75mM レシチン）を含む摂食時消化管内モデル液

※2 FaSSIF（Fasted-state simulated small intestine fluid）：3mM 胆汁酸塩（タウロコール酸、0.75mM レシチン）を含む絶食時消化管内モデル液

（３）吸湿性

わずかに吸湿性を有する。相対湿度 80%で最大 1.7%吸湿する可能性があり、25℃/80%RH 保存では約 1%の質量増加を認めた。

（４）融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 237℃（フィルゴチニブ遊離塩基として）

（５）酸塩基解離定数

p*K*a 1＝1.2、p*K*a 2＝3.7、p*K*a 3＝12.4

（６）分配係数

log P ＝1.4（1-オクタノール/pH7.4 のリン酸塩緩衝液）

（７）その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>30℃/75%RH</td><td>36 ヵ月※</td><td>二重ポリエチレン袋、アルミニウム箔袋、高密度ポリエチレン容器</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃/75%RH</td><td>6 ヵ月</td><td>二重ポリエチレン袋、アルミニウム箔袋、高密度ポリエチレン容器</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="2">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>－20℃</td><td>4 週</td><td rowspan="2">二重ポリエチレン袋、アルミニウム箔袋、高密度ポリエチレン容器</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>60℃/なりゆき湿度</td><td>4 週</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">光安定性試験</td><td>総照度 120 万 lx･hr 以上
及び
総近紫外放射エネルギー
200W･hr/m^2 以上</td><td colspan="2">蓋付きシャーレ無包装（曝光）/
二重アルミニウム包装（遮光）</td><td>規格内</td></tr>
</table>

試験項目：性状、水分、含量、類縁物質
※：継続中（2023 年 10 月現在）

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法、液体クロマトグラフィー
定　量　法：液体クロマトグラフィー

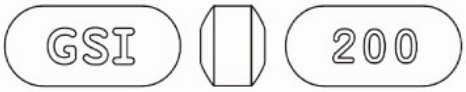
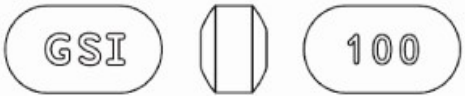
Ⅳ. 製剤に関する項目

１．剤形

（１）剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

（２）製剤の外観及び性状

販売名	ジセレカ®錠 200mg	ジセレカ®錠 100mg
性状・剤形	淡褐色のフィルムコーティング錠	淡褐色のフィルムコーティング錠
外形		
大きさ・重量	長径：約17mm 短径：約8mm 重量：約824mg	長径：約12mm 短径：約7mm 重量：約412mg

（３）識別コード

販売名	ジセレカ®錠 200mg	ジセレカ®錠 100mg
識別コード	GSI 200	GSI 100
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

（４）製剤の物性

該当資料なし

（５）その他

該当しない

２．製剤の組成

（１）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ジセレカ®錠 200mg	ジセレカ®錠 100mg
有効成分 （1 錠中）	フィルゴチニブマレイン酸塩 254.48mg （フィルゴチニブとして 200mg）	フィルゴチニブマレイン酸塩 127.24mg （フィルゴチニブとして 100mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、フマル酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	

（２）電解質等の濃度

該当しない

（３）熱量

該当しない

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

該当しない

５．混入する可能性のある夾雑物

有効成分の分解生成物であり、かつ代謝物である類縁物質が混在する可能性がある。

６．製剤の各種条件下における安定性

<table>
<tr><th colspan="2">試験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結果</th></tr>
<tr><td colspan="2">長期保存試験</td><td>30℃/75%RH</td><td>36 ヵ月※</td><td>PTP＋アルミピロー包装</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td colspan="2">加速試験</td><td>40℃/75%RH</td><td>6 ヵ月</td><td>PTP＋アルミピロー包装</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td rowspan="5">苛酷試験</td><td rowspan="2">温度</td><td>－20℃</td><td>2 週</td><td rowspan="2">PTP＋アルミピロー包装</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>60℃/
なりゆき湿度</td><td>2 週</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>光</td><td>総照度 120 万 lx･hr 以上
総近紫外放射エネルギー
200W･hr/m² 以上</td><td colspan="2">ガラスシャーレ無包装（曝光）/
アルミニウム包装（遮光）</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>PTP
包装</td><td>30℃/75%RH</td><td>140 日</td><td>アルミピロー包装から取り出し、
PTP で保存</td><td>規格内</td></tr>
<tr><td>無包装
状態</td><td>30℃/75%RH</td><td>105 日</td><td>本剤を包装から取り出し、
ガラスシャーレで保存</td><td>水分の増加が認められたが、いずれも規格値範囲内での変動であった。その他の試験項目は規格内。</td></tr>
</table>

試験項目：性状、水分、含量、類縁物質（分解生成物）、溶出性
※：継続中（2023年10月現在）

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

（方法）日局溶出試験法（パドル法）
　　条　件：回転数 100rpm
　　試験液：0.01mol/L 塩酸溶液 900mL
（結果）Q 値：80%（30 分間）に適合する。

10. 容器・包装

（１）注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

（２）包装

ジセレカ®錠 200mg：14 錠（14 錠×1）PTP（乾燥剤入り）
ジセレカ®錠 100mg：14 錠（14 錠×1）PTP（乾燥剤入り）

（３）予備容量

該当しない

（４）容器の材質

PTP：ポリクロロトリフルオロエチレン、ポリ塩化ビニル、アルミニウム箔
アルミニウムバッグ：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ラミネート材

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

Ⅴ．治療に関する項目

１．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）
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

（設定理由）

＜関節リウマチ＞

本剤の効能又は効果は、MTXで効果不十分な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（GS-US-417-0301）[9~10]、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）で効果不十分又は不耐容な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（GS-US-417-0302）[11~12]及びMTX未治療の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（GS-US-417-0303）[13~14]の成績に基づき設定した。

GS-US-417-0301では、MTX併用下で、本剤200mgもしくは100mgを1日1回経口、アダリムマブを2週間隔皮下注射、又はプラセボを投与したとき、主要評価項目である投与12週時のACR20改善率は、それぞれ76.6%、69.8%、70.5%、49.9%であった。また、投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（平均値）は、本剤200mg群（0.13）及び100mg群（0.17）でプラセボ群（0.37）と比較して有意に小さく（200mg群：p＜0.001、100mg群：p＝0.001、MMRM※1）、構造的損傷の進展防止が認められた。

GS-US-417-0302では、csDMARD併用下で、本剤200mg、100mg又はプラセボを1日1回経口投与したとき、主要評価項目である投与12週時のACR20改善率は、それぞれ66.0%、57.5%、31.1%であった。

GS-US-417-0303では、本剤200mg1日1回とMTXの併用、本剤100mg1日1回とMTXの併用、本剤200mg1日1回単独又はMTX単独で経口投与したとき、主要評価項目である投与24週時のACR20改善率は、それぞれ81.0%、80.2%、78.1%、71.4%であった。また、mTSSのベースラインからの変化量（平均値）は、本剤200mg＋MTX群（0.21）及び本剤100mg＋MTX群（0.22）でMTX単独群（0.51）と比較して小さかった。

本剤の効能又は効果は、これらの臨床成績に基づき、また現在の国内外の関節リウマチ治療ガイドラインにおける JAK 阻害剤の臨床的位置付け等を踏まえて、「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）」と設定した。

※：ベースライン値、層別因子（地域、bDMARD 前治療歴、スクリーニング時の RF 及び抗 CCP 抗体の有無）、投与群、来院及び投与群と来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とする MMRM

（「Ⅴ-５-（４）-１）有効性検証試験＜関節リウマチ＞」の項参照）

＜潰瘍性大腸炎＞

本剤の効能又は効果は、既存治療で効果不十分又は不耐容である中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした国際共同第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験及び寛解維持試験（GS-US-418-3898）の成績に基づき設定した。

GS-US-418-3898 の生物製剤に未治療の中等症から重症の UC 患者（コホート A）を対象とした寛解導入試験では、本剤 200mg、本剤 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与したとき、主要評価項目である投与 10 週時で内視鏡所見/直腸出血/排便回数（EBS）寛解※1 を達成した患者の割合は、それぞれ 26.1%、19.1%、15.3%であり、本剤 200mg 群はプラセボ群と比較して高く、統計学的有意差が認められた［p＝0.0157、コクラン・マンテル・ヘンツェル（CMH）検定※2］。

GS-US-418-3898 の生物製剤に既治療の中等症から重症の UC 患者（コホート B）を対象とした寛解導入試験では、本剤 200mg、本剤 100mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与したとき、全体集団に関する Japan specific analysis※3 では、主要評価項目である投与 10 週時で EBS 寛解※1 を達成した患者の割合は、それぞれ 11.5%、9.5%※4、4.7%であり、本剤 200mg 群はプラセボ群よりも数値的に高かったが、統計学的有意差は認められなかった（p＝0.0261、CMH 検定※5,※6）。一方で、全体集団に関する global analysis では、投与 10 週時で EBS 寛解※1 を達成した患者の割合は、本剤 200mg 群、本剤 100mg 又はプラセボ群で、それぞれ 11.5%、9.5%※4、4.2%であり、本剤 200mg 群はプラセボ群よりも統計学的に有意に高く（p=0.0103、CMH 検定※5）、本剤 200mg 群とプラセボ群との推定された群間差は、Japan specific analysis（6.8%）と global analysis（7.2%）とで類似していた。

GS-US-418-3898 の寛解維持試験は、GS-US-418-3898 の寛解導入試験を完了した UC 患者のうち、フィルゴチニブ 200mg 又は 100mg を投与されていた UC 患者が、寛解維持試験に移行後、寛解導入試

験で割り付けられたフィルゴチニブ用量の継続又はプラセボへの切替えのいずれかに再ランダム割り付けしたUC患者を対象とした。
主要評価項目である投与58週時でEBS寛解※7を達成した患者の割合は、本剤200mg群で37.2%、本剤200mgからのプラセボ切替え群で11.2%、本剤100mg群で23.8%、本剤100mgからのプラセボ切替え群で13.5%であった。また、本剤200mg群及び本剤100mg群の方がそれぞれの用量からのプラセボ切替え群よりも統計学的に有意に高かった（本剤200mg群：p＜0.0001、本剤100mg群：p＝0.0420、いずれもCMH検定※8）。
GS-US-418-3898のコホートA、コホートB寛解導入試験及び寛解維持試験でのUC患者における本剤の安全性プロファイルは、RA患者で認められたものと同様であり、忍容性も良好であった。
以上より、ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤で効果不十分若しくは不耐容の中等症から重症の活動性UC患者において、本剤は臨床症状の改善及び維持療法に関して有効性を示し、また安全性・忍容性も良好であった。本剤の効能又は効果は、これらの臨床試験成績に基づき、また現在のUCの治療実態を踏まえて、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」と設定した。

※1：投与10週時で、内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、及び排便回数サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少して0又は1を達成した場合
※2：初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたCMH検定
※3：前治療としての2種類以上の生物製剤（TNFα阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性患者は、本剤100mg群又はプラセボ群に割り付けされたため、本剤200mg群とプラセボ群との比較はプラセボ群からこれらの患者を除外して行った。
※4：有効性主要解析に関する本剤100mg群のプラセボ群との比較は、国内申請用を含め、全てのFASで行った。
※5：初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定
※6：仮説検定は、多重性を調整し、有意水準（両側）0.02499にて実施した。
※7：投与58週時で、内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、及び排便回数サブスコアが寛解導入試験のベースラインから1ポイント以上減少して0又は1を達成した場合
※8：寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化されたCMH検定

（「Ⅴ-５-（４）-１）有効性検証試験＜潰瘍性大腸炎＞」の項参照）

２．効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

＜関節リウマチ＞

5.1 過去の治療において、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こと。

＜潰瘍性大腸炎＞

5.2 過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

5.3 本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］

（解説）

5.1

本剤の効能又は効果は「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）」であり、本剤の治療を行う前に、MTX をはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等を使用するなど、他の治療を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定した。

5.2

本剤の効能又は効果は「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」であり、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）の使用を十分検討する必要性があることから設定した。

5.3

生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験の主要評価項目において、本剤はプラセボ群と有意差が認められておらず、当該成績を十分理解した上で適応患者を選択する必要性があることから設定した。

３．用法及び用量

（１）用法及び用量の解説

＜関節リウマチ＞

通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。

＜潰瘍性大腸炎＞

通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。

（２）用法及び用量の設定経緯・根拠

用法及び用量

＜関節リウマチ＞

RA患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験の2試験（GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）において、用量選択を裏付ける曝露-有効性解析[15)]を実施したところ、フィルゴチニブは1日用量200mg及び100mgによって至適な用量-反応プロファイルを示し、1日1回投与とすることで患者の利便性及び服薬コンプライアンスの改善に寄与することが期待された。

そのため、フィルゴチニブとして200mg又は100mgを1日1回経口投与した、日本人のRA患者を含む国際共同第Ⅲ相試験の3試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）[9~14)]及び長期継続投与試験である国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0304）[16)]を実施した。

これらの試験において、GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303では有効性及び安全性が、GS-US-417-0304では長期継続投与時の安全性が確認された。

（「Ⅴ-５-（２）-２）薬力学試験」、「Ⅴ-５-（４）検証的試験」の項参照）

また、腎機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験[17)]において、フィルゴチニブ及びその主要代謝物であるGS-829845の薬物動態について検討したところ、中等度（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m^2）及び重度（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m^2）の腎機能障害のある被験者における曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）が、腎機能正常被験者に比べて、中等度で1.4倍及び1.7倍、重度で1.5倍及び2.7倍、それぞれ増加することが確認された。中等度及び重度の腎機能障害のあるRA患者においては曝露量が増加することから、本剤の用法及び用量として100mgを1日1回に設定することが適切であると考えられた。100mgの1日1回投与は、腎排泄型の活性代謝物であるGS-829845のクリアランスが低く、本剤の低用量を必要とする患者の選択肢となる。

（「Ⅶ-１０-（１）-１）腎機能障害のある被験者における薬物動態（外国人データ）」の項参照）

以上の結果より、RA患者に対する本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。」と設定した。

＜潰瘍性大腸炎＞

標的とする炎症シグナル伝達経路がUCと類似しているクローン病（CD）患者を対象とした海外第Ⅱ相試験［GLPG0634-CL-211（FITZROY）］[18)]において、用量選択を裏付ける曝露-反応解析[19)]を実施したところ、UC患者での直接的なデータは得られていないものの、CD患者を対象として探索的に行われた10～20週間の投与で有効性が認められ、本剤100mg及び200mgの1日1回投与が、中等症から重症の活動性UCの治療でも許容可能なベネフィット/リスク比を示すことが期待された。これより、日本人のUC患者を含む国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（GS-US-418-3898）[20~21)]での評価のために本剤200mg又は100mgの1日1回経口投与を選択した。

（「Ⅴ-５-（２）-２）薬力学試験＜潰瘍性大腸炎＞」の項参照）

本剤の用法及び用量は、活動性UC患者に対する有効性及び安全性を評価したGS-US-418-3898及び長期継続投与試験である国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-418-3899）の結果に基づいて設定した。

GS-US-418-3898では、コホートA 寛解導入試験（生物製剤に未治療の患者）、コホートB 寛解導入試験（生物製剤に既治療の患者）、及び寛解導入試験を完了しEBS寛解※1又はMCS改善のいずれかを達成した患者を対象とした寛解維持試験において本剤200mg及び100mgの1日1回投与を評価した。

本剤200mg群は、コホートA 寛解導入試験で主要評価項目（投与10週時のEBS寛解※1）を達成した。

コホートB 寛解導入試験の全体集団に関するglobal analysisでは主要評価項目（投与10週時のEBS寛解※1）を達成したが、Japan specific analysis※2では主要評価項目を達成しなかった。寛解維持試験で主要評価項目（投与58週時のEBS寛解※3）を達成した。
一方、本剤100mg群は、コホートA 寛解導入試験及びコホートB 寛解導入試験で主要評価項目（投与10週時のEBS寛解※1）を達成しなかった。寛解維持試験で主要評価項目を達成したが、主な副次評価項目を達成しなかった。

GS-US-418-3899では、本剤200mg及び100mgの長期継続投与における安全性・忍容性が確認された。
（「Ⅴ-５-（４）検証的試験＜潰瘍性大腸炎＞」の項参照）

以上の結果より、UC患者に対する本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。」と設定した。

※1：投与 10 週時で、内視鏡サブスコアが 0 又は 1、直腸出血サブスコアが 0、及び排便回数サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少して 0 又は 1 を達成した場合
※2：前治療としての 2 種類以上の生物製剤（TNFα 阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性患者は、本剤 100mg 群又はプラセボ群に割り付けされたため、本剤 200mg 群とプラセボ群との比較はプラセボ群からこれらの患者を除外して行った。
※3：投与 58 週時で、内視鏡サブスコアが 0 又は 1、直腸出血サブスコアが 0、及び排便回数サブスコアが寛解導入試験のベースラインから 1 ポイント以上減少して 0 又は 1 を達成した場合

食事の影響
外国人健康成人に本剤200mgを単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を検討した海外第Ⅰ相試験[22]において、フィルゴチニブの全身血漿曝露量（AUC_{inf}）は、食事（低・高脂肪食）の影響を受けなかったが、C_{max}は高脂肪食でわずかに低下した（19.9%）。主要代謝物であるGS-829845の薬物動態は食事の影響を受けなかった。
以上の結果より、本剤は食事の有無に関係なく投与可能と考えられた。
また、日本人及び外国人健康成人に本剤100mg及び/又は200mgを食後に1日1回10日間反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態に、日本人と外国人で明らかな差がないと確認されたこと[17]から、本剤は日本人においても食事の有無に関係なく投与可能と考えられた。
（「Ⅶ-１-（４）-１）食事の影響」、「Ⅶ-１-（２）-２）反復投与」の項参照）

４．用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

7.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mg を 1 日 1 回経口投与する。［2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1 参照］

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/min/1.73m²)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	200mg を 1 日 1 回 （患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回）
中等度	30≦eGFR＜60	100mg を 1 日 1 回
重度（※）	15≦eGFR＜30	100mg を 1 日 1 回
末期腎不全	eGFR＜15	投与しないこと

※投与の適否を慎重に判断すること。

＜関節リウマチ＞

7.2 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。［8.1 参照］

＜潰瘍性大腸炎＞

7.3 本剤の投与開始後 10 週を目安として効果の有無を判断し、臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.4 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と TNFα

阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物製剤や他の JAK 阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。［8.1 参照］

（解説）

7.1

フィルゴチニブ及びその主要代謝物である GS-829845 は主に腎臓から尿中に排泄されるため、腎機能が障害されるとクリアランスが低下し、曝露量が増加するおそれがある。

腎機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験[17]において、フィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）は、腎機能正常被験者に比べて、軽度の腎機能障害のある被験者（60≦eGFR＜90mL/min/1.73m²）で 1.1 倍及び 1.2 倍、中等度の腎機能障害のある被験者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）で 1.4 倍及び 1.7 倍、重度の腎機能障害のある被験者（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²）で 1.5 倍及び 2.7 倍増加したことから、「中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定した。なお、末期腎不全の患者は本剤の臨床試験で除外された。以上より、軽度の腎機能障害のある患者（60≦eGFR＜90mL/min/1.73m²）における用量調節は不要である。中等度の腎機能障害患者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）又は重度の腎機能障害のある患者（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²）では、ジセレカの用量は 1 日 1 回 100mg とし、重度の腎機能障害のある患者では投与の適否を慎重に判断すること。末期腎不全の患者（eGFR＜15mL/min/1.73m²）には、本剤を投与しないこと。

（「Ⅶ-１０-（１）-１）腎機能障害のある被験者における薬物動態（外国人データ）」の項参照）

7.2

類薬の国内添付文書を参考に設定した。なお、国内外において本剤と抗リウマチ生物製剤や他の JAK 阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン及びミゾリビン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）とを併用した臨床試験は実施していない。

7.3

臨床試験成績及び類薬の国内添付文書を参考にして設定した。

7.4

臨床試験において、タクロリムス、シクロスポリンの併用が禁止されていること、また類薬の国内添付文書を参考にして設定した。

５．臨床成績

（１）臨床データパッケージ

＜関節リウマチ＞

評価資料

	試験名	試験デザイン	対象※	概要
第Ⅰ相	GLPG0634-CL-110[23]（国際共同）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、逐次デザイン	外国人健康成人：10 例 日本人健康成人：26 例	日本人及び外国人における反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
	GS-US-417-3911[24]（海外）	無作為化、部分盲検、プラセボ及び陽性対照、4 期クロスオーバー	外国人健康成人：52 例	QT/QTc 間隔への影響、安全性、忍容性
第Ⅲ相	GS-US-417-0301[9~10]（FINCH 1）（国際共同）	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ及び実薬対照	MTX で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者:1,755 例(日本人 147 例)	本剤＋MTX vs. アダリムマブ＋MTX vs. プラセボ＋MTX、52 週間 有効性、安全性、忍容性
	GS-US-417-0302[11~12]（FINCH 2）（国際共同）	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照	bDMARD で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性 RA 患者：448 例（日本人 40 例）	本剤＋csDMARD vs. プラセボ＋csDMARD、24 週間 有効性、安全性、忍容性
	GS-US-417-0303[13~14]（FINCH 3）（国際共同）	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ及び実薬対照	MTX 未治療の中等度から重度の活動性 RA 患者：1,249 例（日本人 71 例）	本剤＋MTX vs. 本剤 vs. プラセボ＋MTX、52 週間 有効性、安全性、忍容性

	試験名	試験デザイン	対象※	概要
	GS-US-417-0304[16] （FINCH 4） （国際共同）	多施設共同、二重盲検、長期継続	本剤の国際共同第Ⅲ相試験のいずれかを完了した RA 患者：1,230 例（日本人 72 例）	長期投与時の安全性、忍容性、有効性 最長 6 年

※：安全性解析対象集団の症例数を記載

参考資料

	試験名	試験デザイン	対象※1	概要
第Ⅰ相	GLPG0634-CL-107 （海外）	無作為化、非盲検、単回投与、クロスオーバー	外国人健康成人男性：12 例	錠剤及びカプセル剤投与時の相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、安全性、忍容性
	GS-US-417-3900[22] （海外）	一部無作為化、非盲検、単回投与、一部アダプティブデザイン	外国人健康成人：104 例	最終製剤投与時の相対的バイオアベイラビリティ、食事の影響、制酸薬及び P-gp 阻害薬との薬物相互作用、薬物動態、安全性、忍容性
	GLPG0634-CL-101[25] （海外）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索	外国人健康成人男性：48 例	単回及び反復用量漸増投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
	GLPG0634-CL-102 （海外）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量範囲探索	外国人健康成人男性：16 例	反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
	GLPG0634-CL-105[26] （海外）	非盲検、単回投与	外国人健康成人男性：6 例	単回投与時のマスバランス、安全性、忍容性
	GLPG0634-CL-104[27] （海外）	非盲検、単回及び反復投与	非高齢者男女（外国人健康成人）：12 例 高齢者男女（外国人健康成人）：24 例	高齢者男女における薬物動態、薬力学、安全性
	GLPG0634-CL-106[17] （海外）	非盲検	外国人健康成人：9 例 腎機能障害のある被験者（外国人）：15 例	重度までの腎機能障害のある被験者における薬物動態、安全性、忍容性
	GS-US-417-4048[28] （海外）	非盲検、単回投与、アダプティブデザイン	外国人健康成人：10 例 中等度の肝機能障害のある被験者（外国人）：10 例	中等度の肝機能障害のある被験者における薬物動態、安全性、忍容性
	GLPG0634-CL-103[29] （海外）	非盲検、薬物相互作用	外国人健康成人男性：20 例	ミダゾラムとの薬物相互作用、薬物動態、安全性、忍容性
	GS-US-417-3916[30] （海外）	非盲検、2 期クロスオーバー、薬物相互作用	外国人健康成人女性：24 例	ホルモン避妊薬との薬物相互作用、薬物動態、安全性、忍容性
	GS-US-417-4107[31] （海外）	非盲検、固定順序、薬物相互作用	外国人健康成人女性：26 例	P-gp 誘導薬、OCT2、MATE1 及び MATE2K トランスポーターとの薬物相互作用、 薬物動態、安全性、忍容性
第Ⅱ相	GLPG0634-CL-201[32] （海外・前期）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照	MTX 単独療法で効果不十分な活動性 RA 患者：36 例	MTX と併用投与、4 週間 有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
	GLPG0634-CL-202[33] （海外・前期）	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照	MTX 単独療法で効果不十分な活動性 RA 患者：91 例	MTX と併用投与、4 週間 有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、MTX との潜在的薬物相互作用
	GLPG0634-CL-203[34~35] （DARWIN 1）	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、用量設定	MTX 単独療法で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者：594 例	MTX と併用投与、24 週間 有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学

（続き）

	試験名	試験デザイン	対象※1	概要
	（海外・後期）			
	GLPG0634-CL-204[36~37] （DARWIN 2） （海外・後期）	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、用量設定	MTX 単独療法で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者：283 例	単剤投与、24 週間 有効性、安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
	GS-US-379-1582 （海外）	無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、概念実証	MTX（単剤又は bDMARD との併用）で効果不十分な活動性 RA 患者：83 例	Lanraplenib※2、本剤又はプラセボに MTX を併用投与、12 週間 Lanraplenib の有効性、安全性、忍容性
	GLPG0634-CL-205[38~39] （DARWIN 3） （海外）	多施設共同、非盲検、長期継続	GLPG0634-CL-203 又は GLPG0634-CL-204 のいずれかを完了した活動性 RA 患者：739 例	単剤又は MTX と併用投与、156 週間（中間解析） 長期投与時の安全性、有効性

※1：安全性解析対象集団の症例数を記載
※2：Spleen tyrosine kinase（Syk）阻害剤（国内未承認）

＜潰瘍性大腸炎＞
評価資料

	試験名	試験デザイン	対象※1	概要
第Ⅱb/Ⅲ相	GS-US-418-3898[20~21] （SELECTION） （国際共同）	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	**中等症から重症の活動性UC患者：** **寛解導入試験：** コホートA（生物製剤に未治療のUC患者）659例（うち日本人37例） コホートB※2（生物製剤に既治療のUC患者）689例（うち日本人72例） **寛解維持試験：** 664例（うち日本人54例）	**寛解導入試験：**ジセレカ 200mg or 100mg vs プラセボ、11週間 有効性、安全性 **寛解維持試験：**ジセレカ 200mg or 100mg vs プラセボ、47週間 有効性、安全性、薬物動態／薬力学
第Ⅲ相	GS-US-418-3899[40] （SELECTION LTE） （国際共同）	非盲検/盲検、長期継続	GS-US-418-3898試験に組み入れられ、当該試験で必須とされた全ての手順を完了したか、治験実施計画書に規定された有効性に関する中止基準に合致した患者：1161例（うち日本人99例）	長期投与時の安全性、有効性 最長336週間又は本剤の市販が開始されるまでのいずれか早い方の期間※3

※1：安全性解析対象集団の症例数を記載
※2：米国及び韓国の男性患者のうち、これまでにTNFα阻害剤及びベドリズマブの両剤に対する治療不成功歴（dual refractory）のない患者は、本剤100mg又はプラセボのいずれかに2：1で無作為割付された。
※3：潰瘍性大腸炎の承認取得日より製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。

（２）臨床薬理試験

１）忍容性試験（単回、反復）

①健康成人を対象とした海外第Ⅰ相試験（単回投与、外国人データ）［GLPG0634-CL-101］[25)]

外国人健康成人男性 16 例に本剤 1～200mg 又はプラセボを食後及び空腹時に単回経口投与したときの本剤の忍容性は概して良好であった。本試験において、死亡例を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。3 例に認められた中等度の有害事象は（傾眠、頭痛及び緊張性頭痛各 1 例）を除き、全ての有害事象が一過性で軽度であった。

本剤の承認されている用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

②健康成人を対象とした国際共同第Ⅰ相試験（反復投与）［GLPG0634-CL-110］[23)]

日本人健康成人26例に本剤50、100、200mg又はプラセボを、外国人健康成人10例に本剤200mg又はプラセボを食後に1日1回10日間反復経口投与したときの安全性及び忍容性について、日本人と外国人で比較した。日本人における忍容性は概ね良好であり、外国人と比較しても安全性に重要な差は認められなかった。本試験において、死亡例を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。有害事象は全て中等度以下であり、2例以上に認められた有害事象は、日本人の本剤100mg群でみられた下痢（2/6例）のみであった。

本剤の承認されている用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

２）薬力学試験

＜関節リウマチ＞

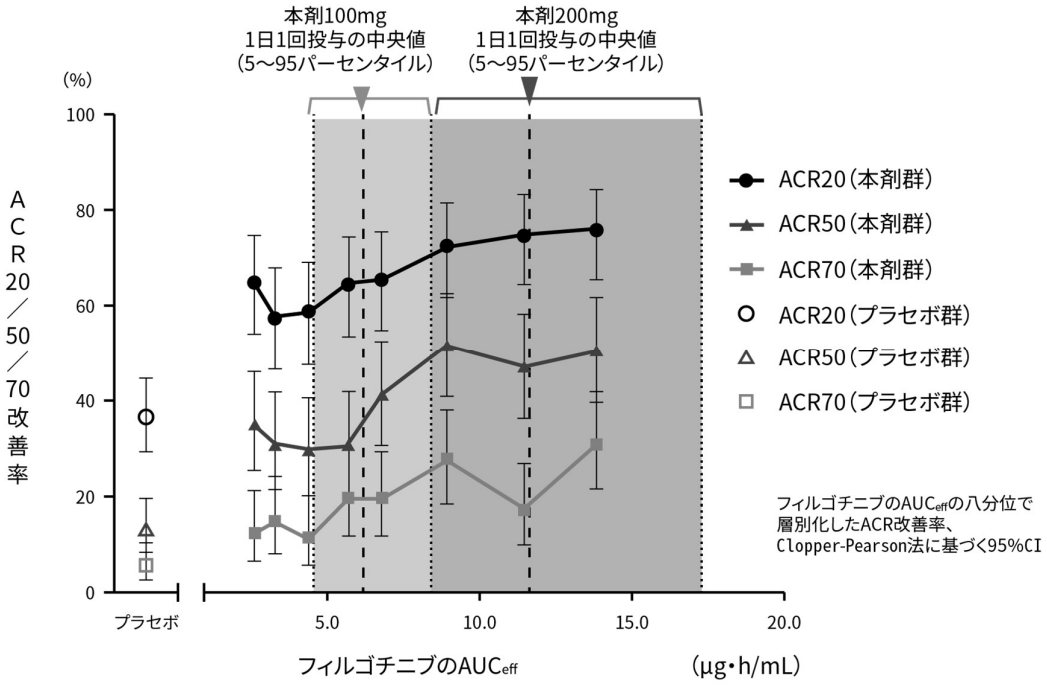
①用量選択を裏付ける曝露－有効性解析[15)]

国際共同第Ⅲ相試験の用量選択を裏付けるために、海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）の併合解析を実施した。MTX 単独療法で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に、本剤 50、100 もしくは 200mg を 1 日 1 回又は本剤 25、50 もしくは 100mg を 1 日 2 回、単独又は MTX 併用下で 24 週間投与し、フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態を評価した 697 例を第Ⅱ相試験併合 PK/PD 解析対象集団として、フィルゴチニブの曝露量（AUC_{eff}）※と ACR20/50/70 改善率の関係について検討した。なお、本解析においては、本剤以外の投与群（プラセボ単独、MTX もしくは csDMARD 併用又は MTX 単独投与）をプラセボ群とした。

12 週時点のフィルゴチニブの AUC_{eff} 八分位により層別化した ACR 改善率は以下のとおりであった。本剤群の ACR20 改善率は約 60～80%であり、全ての AUC_{eff} レベルでプラセボ群に比べて高かった。また、本剤群の ACR20/50/70 改善率は AUC_{eff} レベルに伴い増加し、第 6 八分位以上でプラトーに達した。本剤 200mg1 日 1 回投与の AUC_{eff} の 5～95 パーセンタイルが、AUC_{eff} の第 6 八分位以上に含まれたこと、GLPG0634-CL-203 において本剤 100mg の 1 日 2 回投与と 200mg の 1 日 1 回投与で有効性が同程度であったことから、国際共同第Ⅲ相試験で検討する用法及び用量として、本剤 100mg 及び 200mg の 1 日 1 回投与を選択した。

※：フィルゴチニブ及び GS-829845 の定常状態の $AUC_{0\text{-}24h}$ を基に、JAK1 阻害能に応じて算出した、フィルゴチニブの曝露量（AUC_{eff}）

RA患者に本剤を投与したときの12週時点のACR改善率に対するフィルゴチニブ及びGS-829845のAUC_{eff}に基づく曝露-応答関係（第Ⅱ相試験併合PK/PD解析対象集団）



本剤の承認されている用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

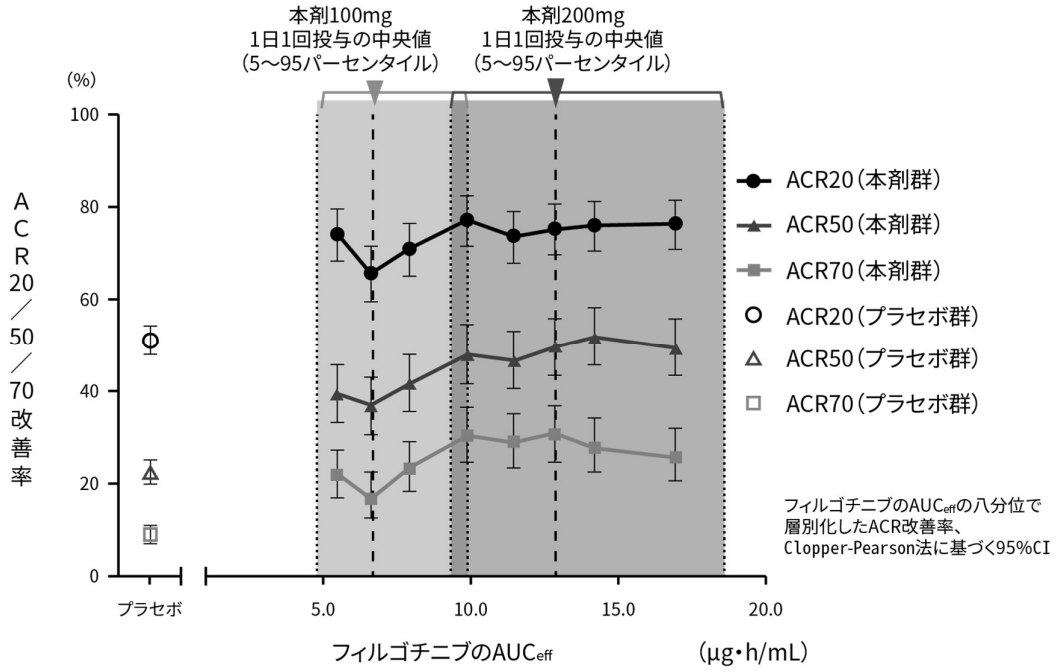
②用量確認のための曝露－有効性解析[41)]

第Ⅱ相試験併合 PK/PD 解析の結果に基づき、国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）の併合解析を実施した。各試験における中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に、本剤 100mg 及び 200mg を 1 日 1 回、単剤又は MTX もしくは DMARD 併用下で 24 又は 52 週間投与し、フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態を評価した 2,011 例を第Ⅲ相試験併合 PK/PD 解析対象集団として、フィルゴチニブの曝露量（AUC_{eff}）※と ACR20/50/70 改善率の関係について検討した。なお、本解析においては、本剤以外の投与群（プラセボと MTX もしくは csDMARD の併用投与、又は MTX 単独投与）をプラセボ群とした。

12 週時点のフィルゴチニブの AUC_{eff} 八分位により層別化した ACR 改善率は以下のとおりであった。本剤群の ACR20 改善率は約 65～80%であり、全ての AUC_{eff} レベルでプラセボ群の約 50%に比べて高かった。本剤のフィルゴチニブの曝露－有効性解析から、本剤 200mg 及び 100mg の 1 日 1 回投与のいずれにおいても、観察された曝露量の範囲において、治療効果を示すことが確認された。

※：フィルゴチニブ及び GS-829845 の定常状態の $AUC_{0\text{-}24h}$ を基に、JAK1 阻害能に応じて算出した、フィルゴチニブの曝露量（AUC_{eff}）

RA患者に本剤を投与したときの12週時点のACR改善率に対するフィルゴチニブ及びGS-829845のAUC_{eff}に基づく曝露-応答関係（第Ⅲ相試験併合PK/PD解析対象集団）



③曝露－安全性解析[42)]

中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に、本剤 50、100 もしくは 200mg を 1 日 1 回又は 25、50 もしくは 100mg を 1 日 2 回投与した、海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）の併合解析を実施した。フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態を評価した 2,709 例を安全性の第Ⅱ相/第Ⅲ相試験併合 PK/PD 解析対象集団とした。フィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）と、本剤の第Ⅱ相/第Ⅲ相試験併合安全性解析対象集団※において、最もよくみられた 5 つの有害事象（上気道感染、上咽頭炎、悪心、頭痛及び尿路感染）及び 5 つの Grade3 又は 4 の臨床検査値異常（ブドウ糖増加、リンパ球減少、リン酸塩減少、リパーゼ増加及び ALT 増加）との関係について検討したところ、いずれの事象もフィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量に伴って増加する傾向はみられなかった。

※：中等度から重度の活動性RA患者を対象とした、海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204、GLPG0634-CL-205）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303、GS-US-417-0304）を併合した安全性解析対象集団

本剤の承認されている用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

＜潰瘍性大腸炎＞

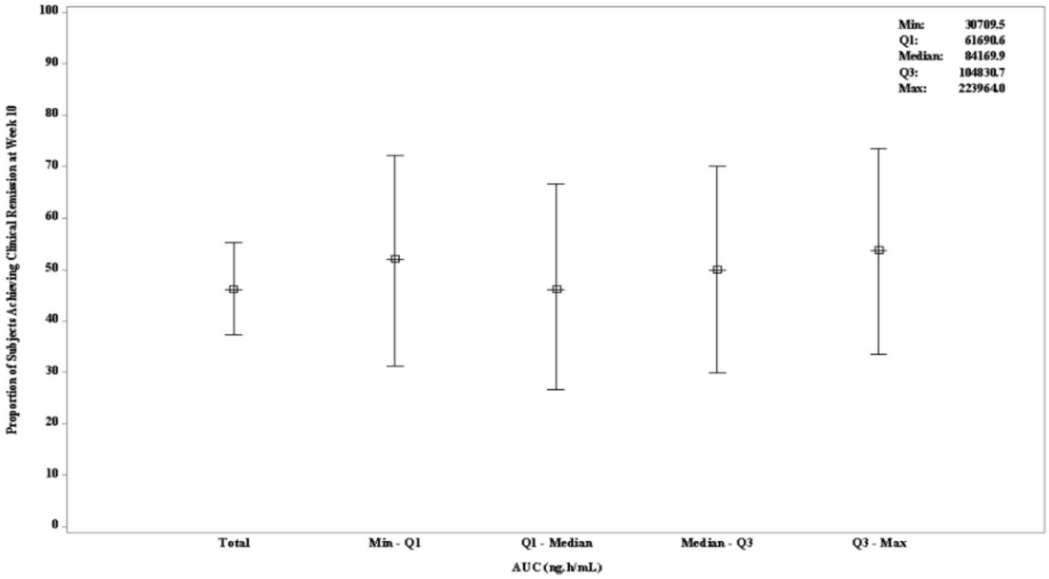
①用量選択を裏付ける曝露-反応解析[43)]

国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（GS-US-418-3898）で評価した用量の選択を裏付けるため、標的とする炎症シグナル伝達経路が UC と類似している CD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-211）の完了後に曝露-反応解析を実施した。

CD 患者を対象とした GLPG0634-CL-211 において、10 週時点の寛解で評価した臨床的有効性は、本剤 200mg を 1 日 1 回投与された患者の方がプラセボを投与された患者よりも一貫して高かったが、曝露-反応関係を示す傾向はみられなかった。これらの結果は、本剤を単回及び反復投与したときのフィルゴチニブの曝露量とリン酸化 STAT（pSTAT）1 活性の阻害（*ex vivo*）との間でみられ

た関係と一致している［1 日用量が 200mg 又はそれ以上の用量で pSTAT1 活性の阻害率は最大に達し（約 78%）、100mg で中程度の阻害率（約 47%）を示した］。この解析結果から、200mg を超える本剤の用量を評価する必要性は示唆されず、本剤 200mg 又は 100mg の用量での 1 日 1 回投与により臨床的有効性が期待されることが示された。
以上より、GS-US-418-3898 で検討する用法及び用量として、本剤 200mg 又は 100mg での 1 日 1 回投与を選択した。

CD 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験での曝露-有効性関係：フィルゴチニブ及び GS-829845 の AUC_{eff} の四分位で層別した臨床的寛解を達成した患者の割合の点推定値と 95%CI



AUC_{eff}=10*フィルゴチニブの AUC_{tau}+GS-829845 の AUC_{tau}

本剤の承認されている用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

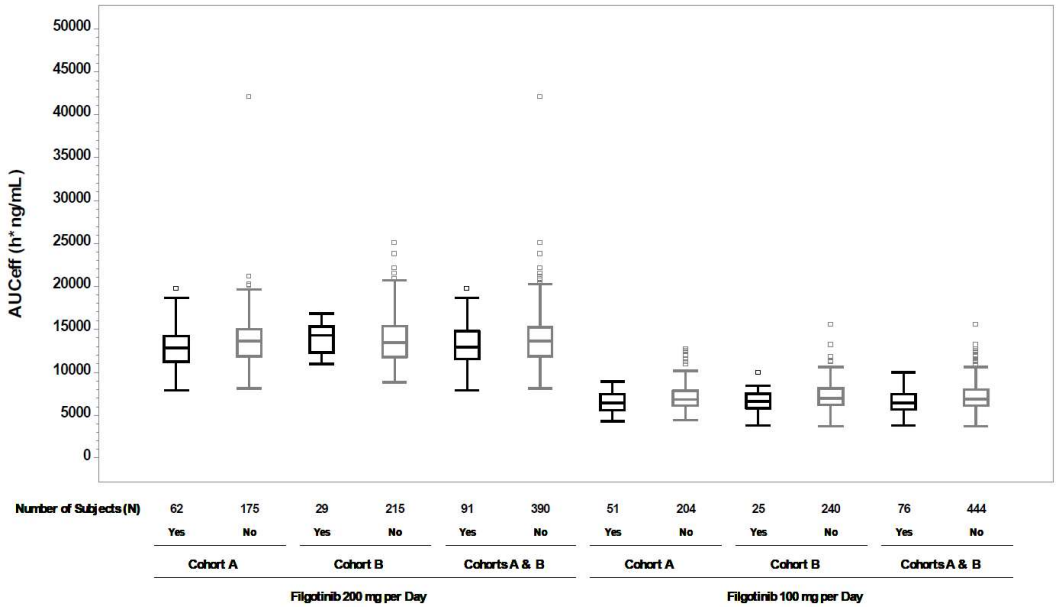
②曝露-有効性解析[44)]

＜国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（GS-US-418-3898）寛解導入試験＞

寛解導入試験では、コホート A（生物製剤に未治療の UC 患者）又はコホート B（生物製剤に既治療の UC 患者）を対象に本剤 200mg、100mg、又はプラセボを 1 日 1 回投与した。フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態を評価した 1001 例を PK-有効性関係に対する PK/PD 解析対象集団とし、フィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量（AUC_{eff}※）と有効性評価項目に対する曝露-有効性関係を評価した。

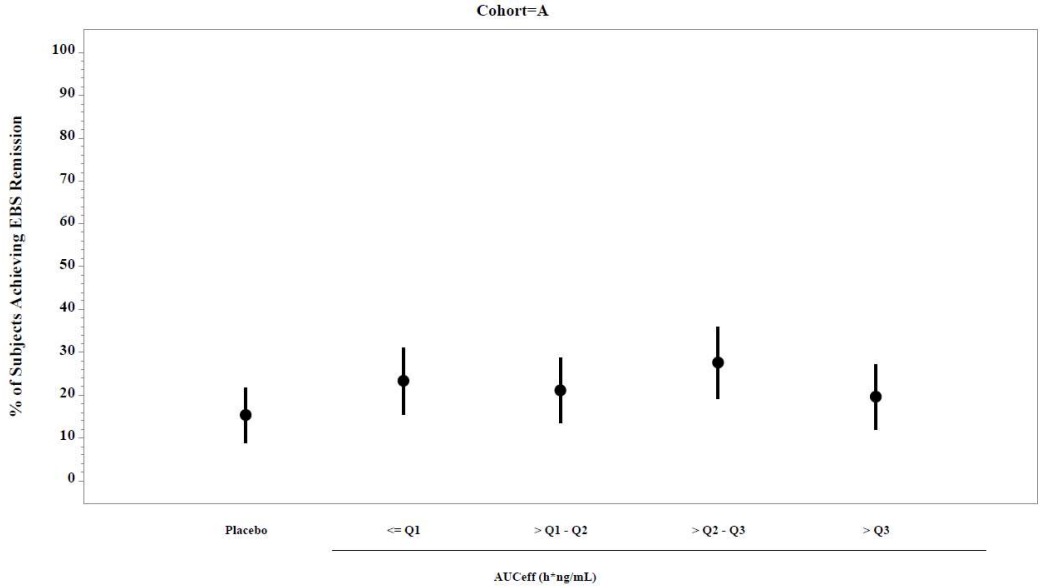
曝露-有効性関係は、10 週時で EBS 寛解を達成した患者と未達成の患者間で、用量別に AUC_{eff} を比較した結果、コホート A、コホート B 及びコホート A と B の併合集団のいずれにおいても、各用量での EBS 寛解を達成した患者と未達成の患者の AUC_{eff} はほぼ一致しており、いずれの用量においても曝露-有効性関係はないことを示した。また、本剤の 2 用量の併合データに基づいて曝露-有効性関係をグラフ化して解析した結果、EBS 寛解を達成した患者の割合と四分位で層別した AUC_{eff} の間に正の相関の傾向が認められた。

10 週時での EBS 寛解達成の有無別及びフィルゴチニブの用量別の
UC 患者における AUC_{eff}（PK/PD 解析対象集団、GS-US-418-3898）



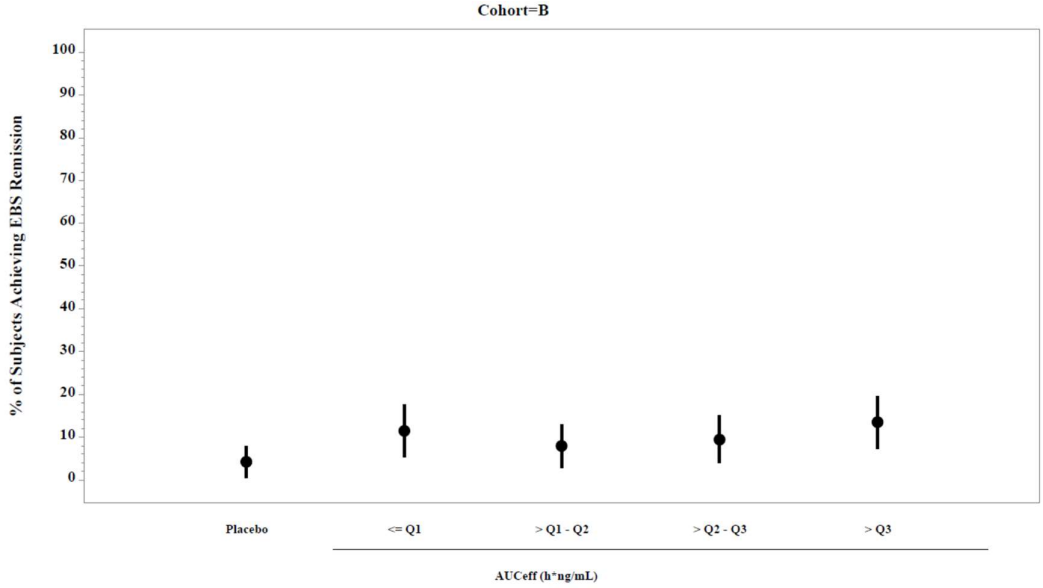
PK/PD 解析対象集団は、登録/無作為化され、GS-US-418-3898 の寛解導入試験で本剤を少なくとも 1 回投与され、対象の PK パラメータを少なくとも 1 つ評価した UC 患者が含まれる。
各箱の下端及び上端は、それぞれサンプルの 25 パーセント点（Q1）及び 75 パーセント点（Q3）に位置し、中央の水平線は 50 パーセント点（中央値）を描写し、外れ値（1.5×四分位範囲を超える）は小さな正方形として表した。
AUC_{eff}=フィルゴチニブの AUC_{tau}+GS-829845 の AUC_{tau}*1/10*（425.51/357.43）。

AUC_{eff} と 10 週時での EBS 寛解達成割合の曝露-反応関係（コホート A）
（PK/PD 解析対象集団及びプラセボ投与患者、GS-US-418-3898）



PK/PD 解析対象集団は、登録/無作為化され、GS-US-418-3898 の寛解導入試験で本剤を少なくとも 1 回投与され、対象の PK パラメータを少なくとも 1 つ評価した UC 患者が含まれる。
垂直線は、各グループ内の正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間を表す。
AUC_{eff}=フィルゴチニブの AUC_{tau}+GS-829845 の AUC_{tau}*1/10*（425.51/357.43）。

AUC_{eff}と 10 週時での EBS 寛解達成割合の曝露-反応関係（コホート B）
（PK/PD 解析対象集団及びプラセボ投与患者、GS-US-418-3898）

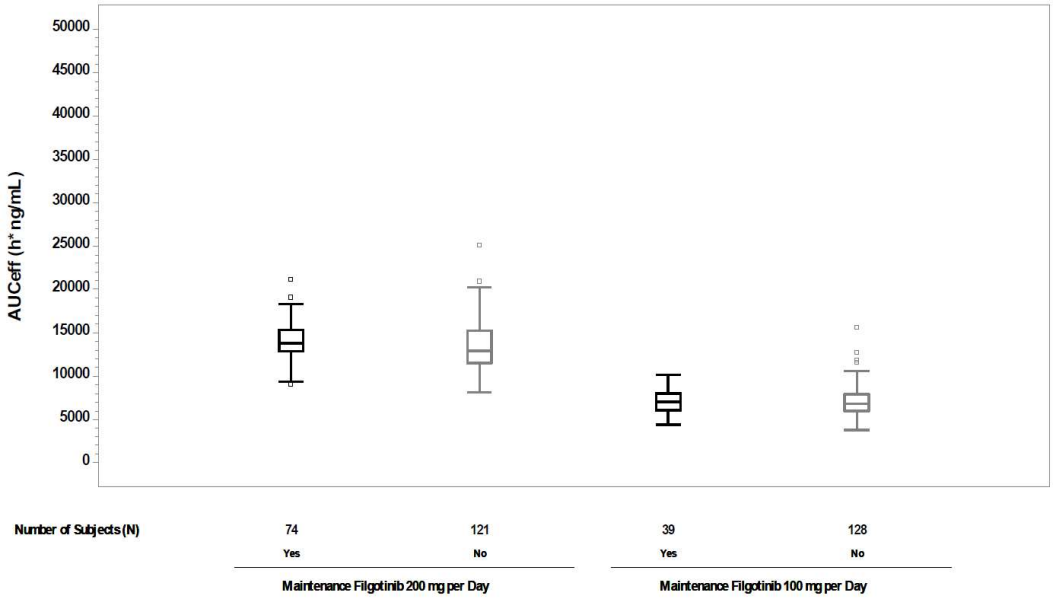


PK/PD 解析対象集団は、登録/無作為化され、GS-US-418-389 の寛解導入試験で本剤を少なくとも 1 回投与され、対象の PK パラメータを少なくとも 1 つ評価した UC 患者が含まれる。
垂直線は、各グループ内の正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間を表す。
AUC_{eff}=フィルゴチニブの AUC_{tau}+GS-829845 の AUC_{tau}*1/10*（425.51/357.43）。

＜国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（GS-US-418-3898）寛解維持試験＞
寛解維持試験では、寛解導入試験を完了し 10 週時で EBS 寛解又は MCS 改善のいずれかを達成したコホート A 及び B の患者を対象に、寛解導入試験で本剤 100mg 又は 200mg を 1 日 1 回投与した患者は寛解維持試験では本剤用量の継続又はプラセボへの切り替え、寛解導入試験でプラセボを 1 日 1 回投与した患者は継続してプラセボを投与した。フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態を評価した 362 例を PK-有効性関係に対する PK/PD 解析対象集団とし、フィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量（AUC_{eff}※）と有効性評価項目に対する曝露-有効性関係を評価した。
曝露-有効性関係は、58 週時で EBS 寛解を達成した患者と未達成の患者間で、用量別に AUC_{eff}を比較した結果、各用量での EBS 寛解を達成した患者と未達成の患者の AUC_{eff}はほぼ一致しており、いずれの用量においても曝露-有効性関係はないことを示した。また、本剤の 2 用量の併合データに基づいて曝露-有効性関係をグラフ化して解析した結果、EBS 寛解を達成した患者の割合と四分位で層別した AUC_{eff}の間に明確な相関関係が示された。

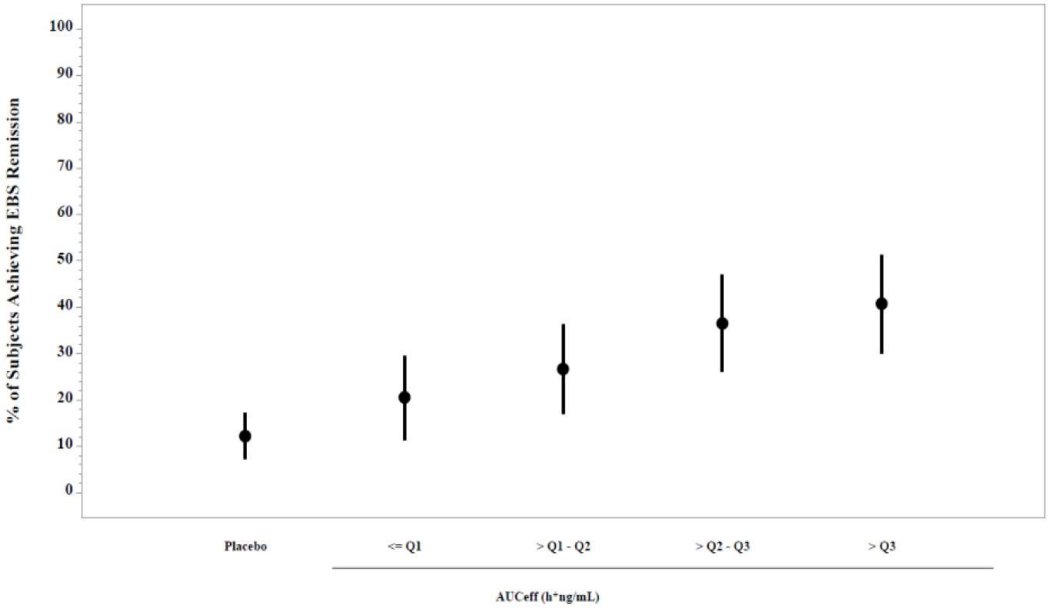
※：フィルゴチニブと GS-829845 の JAK1 阻害に対する相対的作用強度及び分子量の差に基づいて重み付けした定常状態における AUC_{tau}の合算値
AUC_{eff}=$AUC_{tau\text{-}FIL}$+$AUC_{tau\text{-}met}$×1/10×（425.51/357.43）
$AUC_{tau\text{-}FIL}$及び $AUC_{tau\text{-}met}$は、それぞれフィルゴチニブ及び GS-829845 の定常状態での AUC_{tau}とする。

58 週時での EBS 寛解達成の有無別及びフィルゴチニブの用量別の
UC 患者における AUC_{eff}（PK/PD 解析対象集団、GS-US-418-3898）



PK/PD 解析対象集団は、登録/無作為化され、GS-US-418-3898 の寛解維持試験で本剤を少なくとも 1 回投与され、対象の PK パラメータを少なくとも 1 つ評価した UC 患者が含まれる。
各箱の下端及び上端は、それぞれサンプルの 25 パーセント点（Q1）及び 75 パーセント点（Q3）に位置し、中央の水平線は 50 パーセント点（中央値）を描写し、外れ値（1.5×四分位範囲を超える）は小さな正方形として表した。
AUC_{eff}=フィルゴチニブの AUC_{tau}+GS-829845 の AUC_{tau}*1/10*（425.51/357.43）。

AUC_{eff} の四分位で層別した EBS 寛解を達成した UC 患者の割合
（PK/PD 解析対象集団及びプラセボ投与患者、GS-US-418-3898）



PK/PD 解析対象集団は、登録/無作為化され、GS-US-418-3898 の寛解維持試験で本剤を少なくとも 1 回投与され、対象の PK パラメータを少なくとも 1 つ評価した UC 患者が含まれる。
垂直線は、各グループ内の正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間を表す。
AUC_{eff}=フィルゴチニブの AUC_{tau}+GS-829845 の AUC_{tau}*1/10*（425.51/357.43）。

本剤の承認されている用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

③曝露-安全性解析[45)]

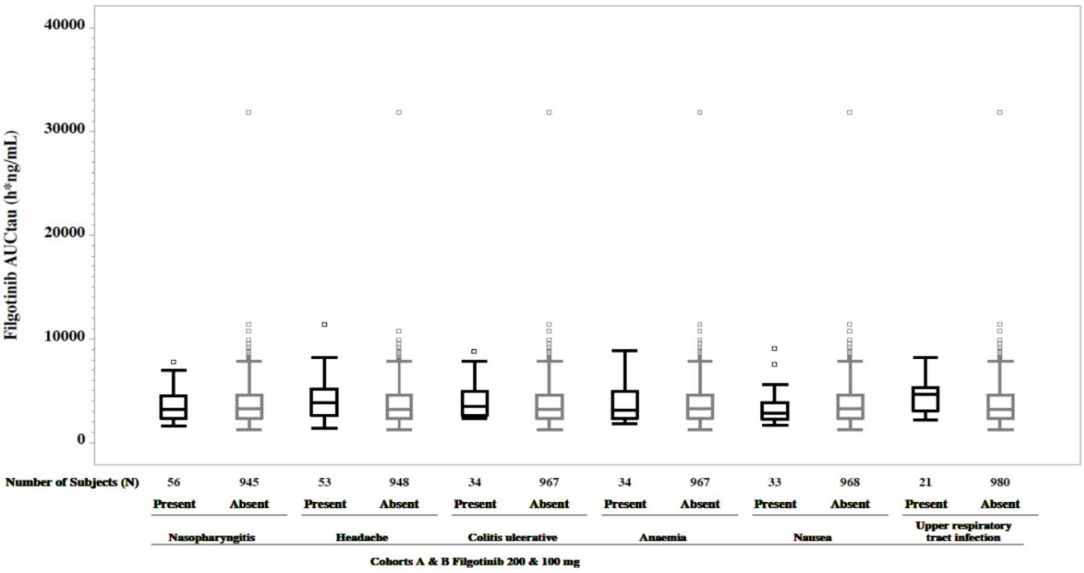
中等度から重度の活動性 UC 患者を対象に、本剤 100mg、200mg 又はプラセボを 1 日 1 回投与した GS-US-418-3898 の曝露-安全性解析を実施した。フィルゴチニブの投与を受け、かつ PopPK により推定した評価可能なフィルゴチニブ又は GS-829845 の曝露量（AUC_{tau} 及び C_{max}）を有する UC 患者を PK/PD 解析対象集団とした。フィルゴチニブの曝露量を有する UC 患者数は、寛解導入試験で 1001 例、寛解維持試験で 372 例、GS-829845 の曝露量を有する患者数は、寛解導入試験で 1010 例、寛解維持試験で 377 例であった。

曝露-安全性解析は、コホート A、コホート B の併合集団について、フィルゴチニブと GS-829845 それぞれの安全性プロファイルを特徴づけるため、化合物別に実施し、フィルゴチニブ 200mg の 1 日 1 回投与群で最もよくみられた有害事象※及び Grade3 又は Grade4 の臨床検査値異常※について解析対象とした。また、フィルゴチニブ 200mg 群とフィルゴチニブ 100mg 群の併合集団を対象に、フィルゴチニブ及び GS-829845 の AUC_{tau} について、特定の安全性の有害事象※を発現した患者と発現しなかった患者間で比較し、曝露-安全性解析を実施した。

その結果、寛解導入試験及び寛解維持試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 の AUC_{tau} と特定の安全性の有害事象の発現の有無には一貫した傾向は認められず、AUC_{tau} 及び C_{max} は、ほぼ一致しており、フィルゴチニブ及び GS-829845 の用量別（200mg 及び 100mg）での AUC_{tau} による曝露-安全性解析でも、曝露-安全性関係はみられなかった。

※：最もよくみられた 6 つの有害事象［寛解導入試験（併合）：頭痛、上咽頭炎、潰瘍性大腸炎、貧血、悪心、上気道感染、寛解維持試験：上咽頭炎、潰瘍性大腸炎、上気道感染、関節痛、腹痛、背部痛］及び最もよくみられた 6 つ（寛解維持試験では 5 つ）の Grade3 又は 4 の臨床検査値異常［寛解導入試験（併合）：リン濃度低下、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、クレアチンキナーゼ増加、好中球減少、白血球減少、寛解維持試験：クレアチンキナーゼ増加、リン濃度低下、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、血清カリウム増加］

寛解導入試験：UC 患者において最もよくみられた有害事象別のフィルゴチニブの AUC_{tau}
（PK/PD 解析対象集団、GS-US-418-3898）

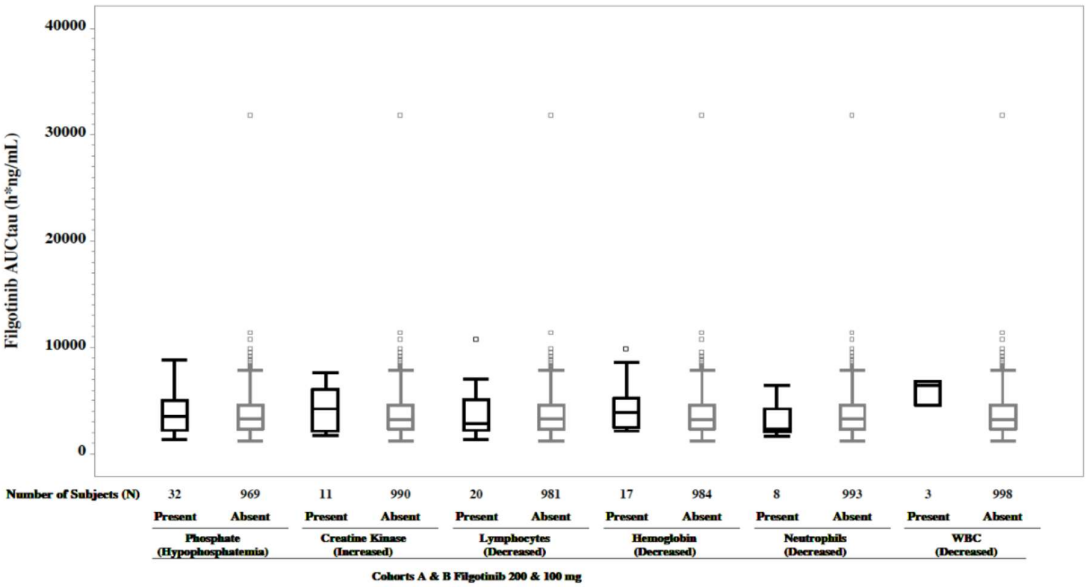


PK/PD 解析対象集団は、登録/無作為化され、GS-US-418-3898 の寛解導入試験で本剤を少なくとも 1 回投与され、対象の PK パラメータを少なくとも 1 つ評価した UC 患者が含まれる。

各箱の下端及び上端は、それぞれサンプルの 25 パーセント点（Q1）及び 75 パーセント点（Q3）に位置し、中央の水平線は 50 パーセント点（中央値）を描写し、外れ値（1.5×四分位範囲を超える）は小さな正方形として表した。

AUC_{tau} は、国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験の本剤を投与された UC 患者における母集団 PK 予測曝露量とした。

寛解導入試験：UC 患者において最もよくみられた
グレード 3 又はグレード 4 の臨床検査値異常別のフィルゴチニブの AUC_{tau}
（PK/PD 解析対象集団、GS-US-418-3898）

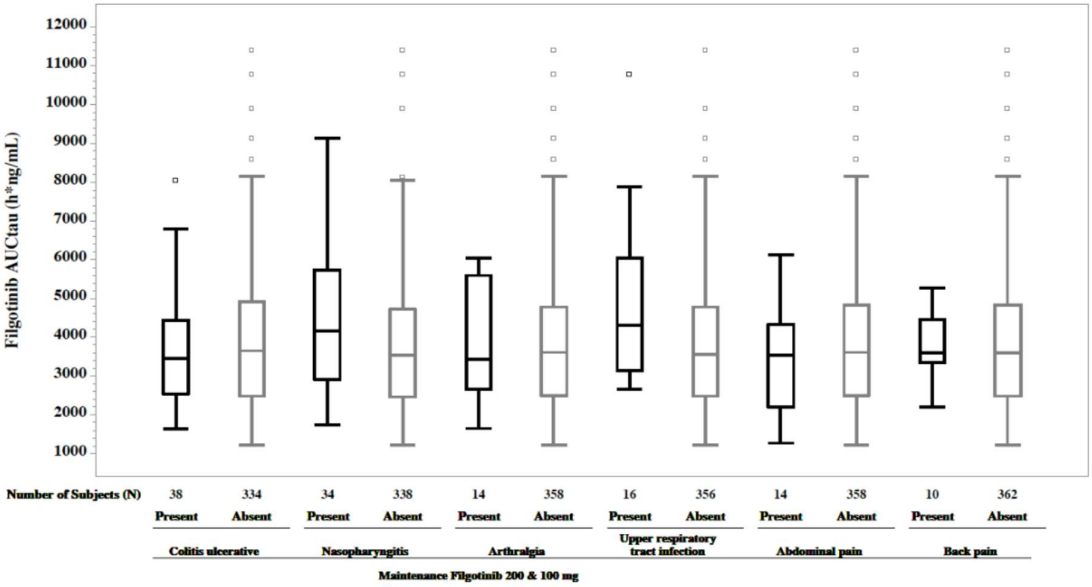


PK/PD 解析対象集団は、登録/無作為化され、GS-US-418-3898 の寛解導入試験で本剤を少なくとも 1 回投与され、対象の PK パラメータを少なくとも 1 つ評価した UC 患者が含まれる。

各箱の下端及び上端は、それぞれサンプルの 25 パーセント点（Q1）及び 75 パーセント点（Q3）に位置し、中央の水平線は 50 パーセント点（中央値）を描写し、外れ値（1.5×四分位範囲を超える）は小さな正方形として表した。

AUC_{tau} は、国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験の本剤を投与された UC 患者における母集団 PK 予測曝露量とした。

寛解維持試験：UC 患者において最もよくみられた有害事象別のフィルゴチニブの AUC_{tau}
（PK/PD 解析対象集団、GS-US-418-3898）

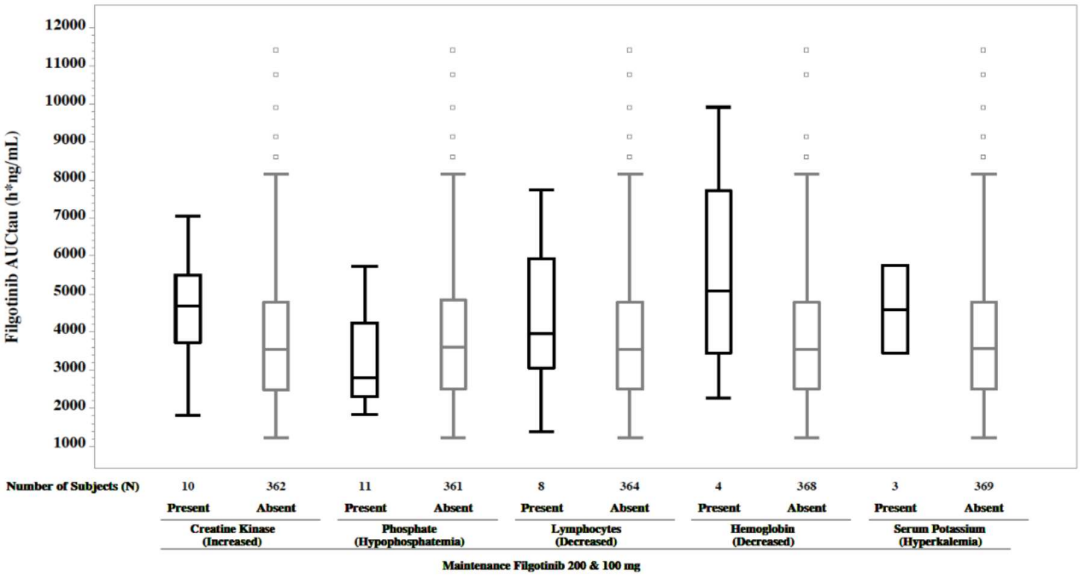


PK/PD 解析対象集団は、登録/無作為化され、GS-US-418-3898 の寛解維持試験で本剤を少なくとも 1 回投与され、対象の PK パラメータを少なくとも 1 つ評価した UC 患者が含まれる。

各箱の下端及び上端は、それぞれサンプルの 25 パーセント点（Q1）及び 75 パーセント点（Q3）に位置し、中央の水平線は 50 パーセント点（中央値）を描写し、外れ値（1.5×四分位範囲を超える）は小さな正方形として表した。

AUC_{tau} は、国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験の本剤を投与された UC 患者における母集団 PK 予測曝露量とした。

寛解維持試験：UC 患者において最もよくみられた
グレード 3 又はグレード 4 の臨床検査値異常別のフィルゴチニブの AUC_{tau}
（PK/PD 解析対象集団、GS-US-418-3898）



PK/PD 解析対象集団は、登録/無作為化され、GS-US-418-3898 の寛解維持試験で本剤を少なくとも 1 回投与され、対象の PK パラメータを少なくとも 1 つ評価した UC 患者が含まれる。
各箱の下端及び上端は、それぞれサンプルの 25 パーセント点（Q1）及び 75 パーセント点（Q3）に位置し、中央の水平線は 50 パーセント点（中央値）を描写し、外れ値（1.5×四分位範囲を超える）は小さな正方形として表した。
AUC_{tau} は、国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験の本剤を投与された UC 患者における母集団 PK 予測曝露量とした。

本剤の承認されている用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

３）QT/QTc 評価試験（健康成人）［GS-US-417-3911］[24)]

外国人健康成人 52 例に本剤 200mg、450mg、モキシフロキサシン 400mg（陽性対照）又はプラセボを部分盲検下で、4 期クロスオーバー法にて空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（モキシフロキサシンは投与 7 日目のみ投与）したところ、フィルゴチニブのいずれの用量でも臨床的に重要な ECG の変化は認められなかった。
本試験における本剤 450mg 投与時の C_{max}（フィルゴチニブ：4.420μg/mL、GS-829845：7.28μg/mL）は、RA 患者に本剤 200mg を投与したときの C_{max}（フィルゴチニブ：1.012μg/mL、GS-829845：3.49μg/mL）※と比較して、フィルゴチニブで約 4.4 倍、GS-829845 で約 2.1 倍であり、フィルゴチニブは臨床曝露量を超える用量においても QT/QTc 間隔に影響を及ぼさなかった。
なお、本試験において死亡例を含む重篤な有害事象は認められなかった。本剤 450mg 群の 1 例では、治験薬と関連ありと判断された発疹のため投与を中止した。ほとんどの有害事象は Grade 1 であり、Grade 3 又は 4 は認められなかった。臨床検査及びバイタルサインにおいても、治験薬と関連した臨床的に重要な傾向は認められなかった。
※：海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）を併合した RA 患者母集団薬物動態解析における、定常状態の薬物動態パラメータ

本剤の承認されている用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

（３）用量反応探索試験

＜関節リウマチ＞

①海外前期第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照用量探索試験（海外データ）[GLPG0634-CL-201][32)]

<table>
<tr><td>目的</td><td>MTX 単独療法で効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、MTX 併用下における本剤 2 用法・用量 4 週間投与の安全性と予備的有効性を評価する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>無作為化、二重盲検、プラセボ対照、探索的試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>MTX 単独療法で効果不十分な活動性 RA 患者 36 例</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>・ACR の 1987 年改訂 RA 分類基準で RA と診断された、18 歳以上 70 歳以下の男女
・腫脹関節数（66 関節）（SJC66）が 5 以上、疼痛関節数（68 関節）（TJC68）が 5 以上、血清 CRP が 1.0mg/dL 以上
・MTX を 6 ヵ月以上投与しており、かつ少なくともスクリーニング前の 4 週間は安定用量（7.5～25mg/週）で投与を継続中</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>対象を本剤 100mg1 日 2 回群、200mg1 日 1 回群又はプラセボ群に 1 : 1 : 1 の比率で無作為に割り付け、4 週間食後に経口投与した。なお、いずれの投与群もスクリーニング時の投与量及び投与方法で MTX を併用投与した。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>【有効性】
主要評価項目：投与 4 週時の ACR20 改善率
副次評価項目：投与 4 週時までの ACR50 改善率、ACR70 改善率、DAS28-CRP 変化量　等
【安全性】
安全性評価項目：有害事象　等</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>有効性解析対象集団は、無作為割り付け後、治験薬が少なくとも 1 回投与され、かつベースライン後に少なくとも 1 回有効性評価が実施された全ての患者［intent-to-treat（ITT）集団］とした。また、安全性解析対象集団は、割り付け後、治験薬が少なくとも 1 回投与された全ての患者とした。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td>【有効性】
<u>投与 4 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）</u>
投与 4 週時に、ACR20 を達成した患者割合（ACR20 改善率）は、以下のとおりであった。本剤 100mg1 日 2 回群とプラセボ群、全本剤群とプラセボ群との比較で、統計学的に有意に高いことが示されたが（それぞれ p＝0.0094、p＝0.0067、Pearson’s chi-square 検定）、本剤 200mg1 日 1 回群とプラセボ群、本剤 100mg1 日 2 回群と 200mg1 日 1 回群との比較において、各本剤群でプラセボ群に比べ有意差が認められなかった（いずれも p＞0.05、Pearson’s chi-square 検定）。

投与 4 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）（ITT）（海外データ）
<table>
<tr><td>投与群</td><td>本剤 200mg
1 日 1 回群
（n＝12）</td><td>本剤 100mg
1 日 2 回群
（n＝12）</td><td>全本剤群
（n＝24）</td><td>プラセボ群
（n＝12）</td></tr>
<tr><td>ACR20
改善率%
（95%CI）</td><td>75.0
（42.8, 94.5）</td><td>91.7**
（61.5, 99.8）</td><td>83.3**
（62.6, 95.3）</td><td>33.3
（9.9, 65.1）</td></tr>
</table>
** : p＜0.01（vs. プラセボ）

【安全性】
<u>有害事象（安全性解析対象集団）</u>
投与 4 週時までの有害事象は、本剤 100mg1 日 2 回群で 4/12 例（33.3%）、200mg1 日 1 回群で 6/12 例（50.0%）、プラセボ群で 6/12 例（50.0%）に認められた。主な有害事象（いずれかの群で 3 例以上）は、本剤 100mg1 日 2 回群で悪心が 2 例（16.7%）及び頭痛が 1 例（8.3%）、200mg1 日 1 回群で悪心及び頭痛が各 3 例（25.0%）、プラセボ群で頭痛が 2 例（16.7%）及び悪心が 1 例（8.3%）であった。重篤な有害事象は、プラセボ群で 1 例に節足動物刺傷アレルギーが認められた。なお本試験において、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。
本剤 1 日用量 200mg の経口投与は概ね安全であり、良好な忍容性を示した。</td></tr>
</table>

本剤の用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

メトトレキサートの国内で承認されている関節リウマチにおける用法及び用量は、「通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とする。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び反応等に応じて適宜増減するが、1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。」である。

②海外前期第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照用量探索試験（海外データ）[GLPG0634-CL-202][33]

目的	MTX 単独療法で効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、MTX 併用下における本剤 4 用量 4 週間投与の有効性と安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、探索的試験
対象	MTX 単独療法で効果不十分な活動性 RA 患者 91 例
主な選択基準	・ACR の 1987 年改訂 RA 分類基準で RA と診断された、18 歳以上 70 歳以下の男女 ・SJC66 が 5 以上、TJC68 が 5 以上、血清 CRP が 1.0mg/dL 以上 ・MTX を 12 週間にわたり経口投与し、かつスクリーニング前の少なくとも 4 週間は安定用量（7.5～25mg/週）で投与を継続中
試験方法	対象を本剤 30mg 群、75mg 群、150mg 群及び 300mg 群又はプラセボ群に無作為に割り付け、1 日 1 回、4 週間経口投与した。いずれの投与群も安定用量の MTX を併用投与した。
評価項目	【有効性】 主要評価項目：投与 4 週時の ACR20 改善率 副次評価項目：ACR20 改善までの期間、投与 4 週時までの ACR50 改善率、ACR70 改善率、DAS28-CRP 変化量　等 【安全性】 安全性評価項目：有害事象　等
解析計画	有効性の解析は ITT 集団、安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。有効性の評価項目では、群間比較は地域別に層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により行った。欠測データは Last Observation Carried Forward（LOCF）法により補完した。
結果	【有効性】 投与 4 週時の ACR20 改善率（主要評価項目） 投与 4 週時の ACR20 改善率は、以下のとおりであった。また、本剤 4 用量の ACR20 改善率は、150mg 群を除き、用量依存性が認められた。 投与 4 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）（ITT）（海外データ） [表参照] 【安全性】 有害事象（安全性解析対象集団） 投与 4 週時までの有害事象は、本剤 30mg 群で 7/17 例（41.2%）、75mg 群で 7/22 例（31.8%）、150mg 群で 4/15 例（26.7%）、300mg 群で 9/20 例（45.0%）、プラセボ群で 3/17 例（17.6%）に認められた。主な有害事象は、全本剤群で頭痛が 5 例（6.8%）、悪心が 3 例（4.1%）、消化不良 2 例及び味覚異常が各 2 例（2.7%）、プラセボ群で上腹部痛、高コレステロール血症及び RA が各 1 例（5.9%）であった。中等度の有害事象として本剤 300mg 群の 1 例に膀胱炎が認められた。本剤 30mg 群の 1 例が、本剤との関連が否定できない悪心により一時的に投与を中断（1 日間）した。なお本試験において、死亡例を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

投与群	本剤 30mg 群（n＝17）	本剤 75mg 群（n＝22）	本剤 150mg 群（n＝15）	本剤 300mg 群（n＝20）	プラセボ群（n＝17）
ACR20 改善率（%）	35.3	54.5	40.0	65.0	41.2

本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

メトトレキサートの国内で承認されている関節リウマチにおける用法及び用量は、「通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とする。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び反応等に応じて適宜増減するが、1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。」である。

③海外後期第Ⅱ相無作為化プラセボ対照用量設定試験（海外データ）
[GLPG0634-CL-203（DARWIN 1）][34~35)]

目的	MTX 単独療法で効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、MTX 併用下における本剤 6 用法・用量 24 週間投与の有効性と安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験
対象	MTX 単独療法で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者 594 例
主な選択基準	・ACR/EULAR の 2010 年 RA 分類基準で RA と診断され、ACR 機能分類Ⅰ～Ⅲに該当する 18 歳以上の男女 ・SJC66 が 6 以上及び TJC68 が 8 以上、血清 CRP が基準値上限（ULN）の 0.7 倍以上 ・MTX を 6 ヵ月以上投与し、かつスクリーニング前の少なくとも 4 週間は安定用量（15～25mg/週）で投与を継続中
主な除外基準	・MTX 以外の DMARD により現在治療中の患者 ・bDMARD により治療中又は治療歴を有する患者 ・スクリーニング前に MTX 以外の細胞傷害性薬物を使用した患者
試験方法	対象を本剤 50mg1 日 1 回群、100mg1 日 1 回群、200mg1 日 1 回群、25mg1 日 2 回群、50mg1 日 2 回群、100mg1 日 2 回群又はプラセボ群に無作為に割り付け、24 週間経口投与した。いずれの投与群も安定用量の MTX を併用投与した。 投与 12 週時に SJC 及び TJC がベースライン時と比較していずれも 20%以上改善しなかった場合、プラセボ群は本剤 100mg1 日 1 回群又は 50mg1 日 2 回群に盲検下で再無作為化し、本剤 50mg1 日 1 回群は 100mg1 日 1 回投与に、本剤 25mg1 日 2 回群は 50mg1 日 2 回投与に変更した。
評価項目	【有効性】 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 改善率 副次評価項目：投与 24 週時までの ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率、DAS28-CRP 変化量、ACR/EULAR 基準による寛解達成率　等 【安全性】 安全性評価項目：有害事象　等
解析計画	有効性の主要解析は ITT 集団、安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。有効性の主要解析は、投与群及び層別因子（地域、bDMARD 前治療歴）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて、p 値を示した。有効性の解析における多重性の調整には Hommel の閉検定手順を用い、欠測データはノンレスポンダー補完（NRI）として取り扱った。

（続き）

結果	【有効性】 投与 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目） 投与 12 週時の ACR20 改善率は、以下のとおりであった。本剤 100mg1 日 1 回群とプラセボ群、200mg1 日 1 回群とプラセボ群、100mg1 日 2 回群とプラセボ群の比較において、各本剤群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に高いことが示された（それぞれ p＜0.05、p＜0.01、p＜0.001、ロジスティック回帰モデル）。また、本剤 6 用法・用量の ACR20 改善率は用量反応性が認められた。 投与 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）（ITT、NRI）（海外データ）

投与群	本剤 1 日 1 回投与群			本剤 1 日 2 回投与群			プラセボ群（n＝86）
	本剤 50mg 群（n＝82）	本剤 100mg 群（n＝85）	本剤 200mg 群（n＝86）	本剤 25mg 群（n＝86）	本剤 50mg 群（n＝85）	本剤 100mg 群（n＝84）	
ACR20 改善率（%）	56.1	63.5	68.6	57.0	60.0	78.6	44.2
p 値※	0.1236	0.0435	0.0068	0.1236	0.1056	＜0.0001	-

※：投与群、地域、bDMARD 治療歴の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル。多重性の調整を実施（vs. プラセボ）

なお、投与 12 週時に SJC 及び TJC の 20%以上の改善がみられなかった、プラセボ群 30 例は本剤 100mg1 日 1 回又は 50mg1 日 2 回群に再無作為化し、本剤 50mg1 日 1 回群 19 例は 100mg1 日 1 回群に、25mg1 日 2 回群 17 例は 50mg1 日 2 回群に変更された。

【安全性】
有害事象（安全性解析対象集団）
投与 24 週時までの有害事象は、本剤併合群（13 週から本剤を投与した患者を含む）で 277/538 例（51.5%）、プラセボ併合群（12 週までプラセボを投与した患者を含む）で 44/86 例（51.2%）に認められた。主な有害事象は、本剤併合群では上咽頭炎が 23 例（4.3%）、高血圧が 21 例（3.9%）及び上気道感染が 20 例（3.7%）等であった。
重篤な有害事象は、本剤 50mg 群で 2 例、100mg 群で 4 例、200mg 群で 5 例、プラセボ群で 4 例に認められ、その主な事象（2 例以上）は、肺炎（100mg 群及び 200mg 群で各 1 例）及び自然流産（50mg 群及び 200mg 群で各 1 例）であった。
投与中止に至った有害事象は、本剤 50mg 群で 7 例、100mg 群で 8 例、200mg 群で 6 例、プラセボ群で 2 例に認められ、その主な事象（2 例以上）は、リンパ球数減少（50mg 群で 3 例、100mg 群で 1 例）、妊娠（50mg 群及び 200mg 群で各 1 例）、血中クレアチニン増加（200mg 群で 2 例）及び肺炎（100mg 群及び 200mg 群で各 1 例）であった。
死亡に至った有害事象は、本剤 200mg 群で 1 例（肺炎及び敗血症性ショック）に認められ、本剤との関連は否定できないと判断された。
本試験において、本剤 100mg1 日 1 回及び 200mg1 日 1 回投与したときの安全性データは、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団に組み込まれた。

本剤の用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

メトトレキサートの国内で承認されている関節リウマチにおける用法及び用量は、「通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とする。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び反応等に応じて適宜増減するが、1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。」である。

④海外後期第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照用量設定試験（海外データ）
[GLPG0634-CL-204（DARWIN 2）][36~37)]

目的	MTX 単独療法で効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、本剤 3 用量 24 週間単独投与時の有効性と安全性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験
対象	MTX 単独療法で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者 283 例
主な選択基準	・ACR/EULAR の 2010 年 RA 分類基準で RA と診断され、ACR 機能分類Ⅰ～Ⅲに該当する 18 歳以上の男女 ・SJC66 が 6 以上及び TJC68 が 8 以上、血清 CRP が ULN の 0.7 倍以上 ・本試験前の MTX ウォッシュアウト期間が 4 週間以上
主な除外基準	・DMARD により現在治療中の患者 ・bDMARD により治療中又は治療歴を有する患者 ・スクリーニング前に MTX 以外の細胞傷害性薬物を使用した患者
試験方法	対象を本剤 50mg 群、100mg 群、200mg 群又はプラセボ群に無作為に割り付け、1 日 1 回、24 週間経口投与した。 投与 12 週時に SJC 及び TJC がベースライン時と比較していずれも 20%以上改善しなかった、本剤 50mg1 日 1 回の患者及びプラセボ群の全患者は、盲検下で本剤 100mg1 日 1 回投与に変更した。
評価項目	【有効性】 主要評価項目：投与 12 週時の ACR20 改善率 副次評価項目：投与 24 週時までの ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率、DAS28-CRP 変化量、ACR/EULAR 基準による寛解達成率　等 【安全性】 安全性評価項目：有害事象　等
解析計画	有効性の解析は ITT 集団、安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。有効性の主要解析は、投与群及び層別因子（地域、bDMARD 前治療歴）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて、p 値を示した。有効性の解析における多重性の調整には Hommel の閉検定手順を用い、欠測データは NRI として取り扱った。

（続き）

<table>
<tr><td>結果</td><td>

【有効性】
<u>投与 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）</u>
投与 12 週時の ACR20 改善率は、以下のとおりであった。本剤 3 用量群とプラセボ群の比較において、本剤 3 用量群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に高いことが示された（いずれも p＜0.0001、ロジスティック回帰モデル）。

投与 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）（ITT、NRI）（海外データ）

<table>
<tr><th>投与群</th><th>本剤 50mg 群
（n＝72）</th><th>本剤 100mg 群
（n＝70）</th><th>本剤 200 群
（n＝69）</th><th>プラセボ群
（n＝72）</th></tr>
<tr><td>ACR20
改善率（%）</td><td>66.7</td><td>65.7</td><td>72.5</td><td>29.2</td></tr>
<tr><td>p 値※</td><td>＜0.0001</td><td>＜0.0001</td><td>＜0.0001</td><td>－</td></tr>
</table>

※：投与群、地域、bDMARD 治療歴の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル。多重性の調整を実施（vs. プラセボ）

なお、投与 12 週時に、プラセボ群全 72 例と、SJC 及び TJC の 20%以上の改善がみられなかった本剤 50mg1 日 1 回群 15 例は 100mg1 日 1 回投与に変更された。

【安全性】
<u>有害事象（安全性解析対象集団）</u>
投与 24 週時までの有害事象は、本剤併合群（13 週から本剤を投与した患者を含む）で 114/276 例（41.3%）、プラセボ群（プラセボ投与中）で 28/72 例（38.9%）に認められた。主な有害事象は、本剤併合群では尿路感染が 14 例（5.1%）、上気道感染が 10 例（3.6%）及び高コレステロール血症が 10 例（3.6%）等であった。重篤な有害事象は、本剤 50mg 群で 2 例、100mg 群で 3 例、200mg 群で 3 例、プラセボ群で 1 例に認められた。投与中止に至った有害事象は、本剤 50mg 群で 2 例、100mg 群で 3 例、200mg 群で 2 例、プラセボ群で 4 例に認められ、その主な事象（2 例以上）は、リンパ球減少症（50mg 群で 1 例、100mg 群で 2 例）、血中クレアチニン増加（50mg 群及び 200mg 群で各 1 例）及びリンパ球数減少（プラセボ群で 2 例）であった。なお本試験において、死亡は認められなかった。
本試験において、本剤 100mg1 日 1 回及び 200mg1 日 1 回投与したときの安全性データは、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団に組み込まれた。

</td></tr>
</table>

本剤の用法及び用量は、関節リウマチ「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」、潰瘍性大腸炎「通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。」である。

（4）検証的試験

1）有効性検証試験

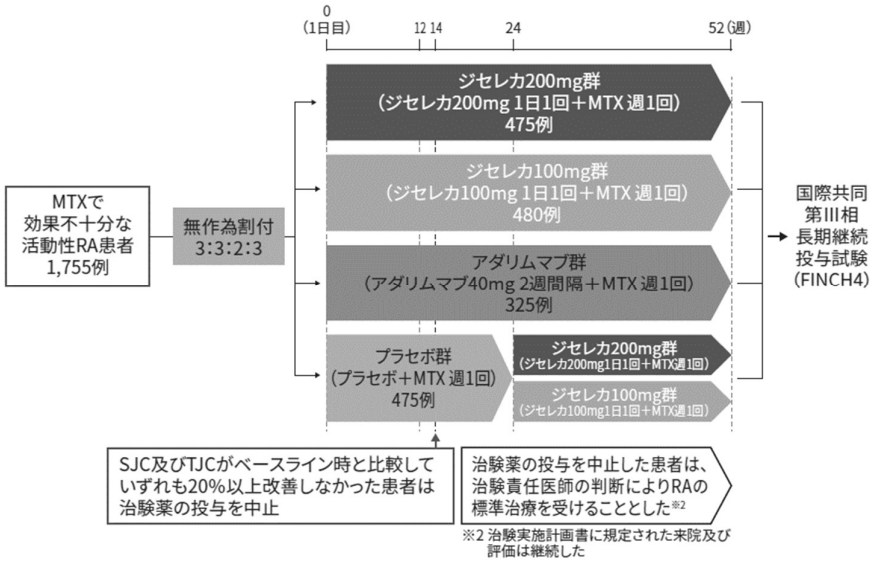
＜関節リウマチ＞

①MTX で効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験

［GS-US-417-0301（FINCH 1）］[9~10]

<table>
<tr><td>目的</td><td>MTX で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に、MTX 併用下における本剤 52 週間投与の有効性と安全性を検討する。</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>MTX で効果不十分な中等度から重度の活動性 RA 患者 1,755 例（うち日本人 147 例）</td></tr>
<tr><td>主な選択基準</td><td>・ACR/EULAR の 2010 年 RA 分類基準で RA と診断され、ACR 機能分類Ⅰ～Ⅲに該当する 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）の男性又は妊娠中ではない女性
・スクリーニング時及びベースライン時に、SJC66 が 6 以上及び TJC68 が 6 以上
・スクリーニング時に①～③のパラメータ（中央判定に基づく）の 1 つ以上に該当［①手、手首又は足の X 線画像での 1 つ以上の関節びらんの確認、かつリウマトイド因子（RF）又は抗環状シトルリン化ペプチド（CCP）抗体が陽性、②RF 及</td></tr>
</table>

（続き）

	び抗 CCP 抗体が陰性の場合は、手、手首又は足の X 線画像での 3 つ以上の関節びらんの確認、③血清 CRP が 6mg/L 以上］ ・MTX を 12 週間以上経口投与しており、ベースライン前の少なくとも 4 週間は安定用量（7.5～25mg/週）で投与を継続中
主な除外基準	・bDMARD で効果不十分［ただし、1 剤の bDMARD による前治療歴（3 ヵ月未満）を有する患者は登録可能］
試験方法	対象を本剤 200mg 群、100mg 群、アダリムマブ群又はプラセボ群に 3：3：2：3 の比率で無作為に割り付け、52 週間投与した（本剤は各用量を 1 日 1 回経口投与、アダリムマブは 40mg を 2 週間隔で皮下注射）。いずれの投与群も安定用量の MTX を週 1 回併用投与した。投与 14 週時に SJC 及び TJC がベースライン時と比較していずれも 20%以上改善しなかった患者は治験薬の投与を中止し、RA の標準治療を受けることとした。プラセボ群は投与 24 週時に、本剤 200mg 群又は 100mg 群に 1：1 の比率で再無作為化し、投与 52 週時まで試験を継続した。 試験デザイン 
有効性 評価項目	【主要評価項目】 投与 12 週時の ACR20 改善率、投与 24 週時の mTSS 変化量
有効性 評価項目	【副次評価項目】 投与 24 週時までの ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率、DAS28-CRP≦3.2 達成率、DAS28-CRP＜2.6 達成率、HAQ-DI スコア変化量、HAQ-DI スコア低下≧0.22 達成率　等 【追加された評価項目】 投与 24 週時までの SDAI≦3.3 達成率、CDAI≦2.8 達成率、Boolean 基準による寛解達成率　等
安全性評価項目	有害事象　等
解析計画	・全ての患者が投与 24 週時の来院を完了又は試験を早期に中止した後、計画されていた投与 24 週時の有効性の結果及び試験完了日（2019 年 6 月 20 日）までに得られた安全性の結果を評価した。有効性の解析は最大の解析対象集団［Full Analysis Set（FAS）］、安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。 ・主要評価項目及び下表の主な副次評価項目は、日本の統計解析計画書（JAPAN-SAP）に基づいた階層的検定を実施し、多重性を調整した。統計学的有意性（両側有意水準 0.05）が認められた場合にのみ、次の項目の仮説検定を開始した。帰無仮説が棄却されなかった場合は、正式な逐次検定を中止した。主な副次評価項目は投与 24 週時まで経時的に評価した。

（続き）

評価項目			評価時点	本剤群	対照群
1	ACR20 改善率	主要	12 週	200mg	プラセボ※1
2	ACR20 改善率	主要	12 週	100mg	プラセボ※1
3	mTSS 変化量	主要	24 週	200mg	プラセボ※1
4	mTSS 変化量	主要	24 週	100mg	プラセボ※1
5	DAS28-CRP≦3.2 達成率	副次	12 週	200mg	プラセボ※1
6	HAQ-DI 変化量	副次	12 週	200mg	プラセボ※1
7	DAS28-CRP＜2.6 達成率	副次	24 週	200mg	プラセボ※1
8	DAS28-CRP≦3.2 達成率	副次	12 週	100mg	プラセボ※1
9	HAQ-DI 変化量	副次	12 週	100mg	プラセボ※1
10	DAS28-CRP＜2.6 達成率	副次	24 週	100mg	プラセボ※1
11	DAS28-CRP≦3.2 達成率	副次	12 週	200mg	アダリムマブ※2
12	DAS28-CRP≦3.2 達成率	副次	12 週	100mg	アダリムマブ※2

※1：優越性検定、※2：非劣性検定（Liu JT, et al. Intl J Stat Med Res. 3（1）：11–20, 2014）

・二値変数による有効性評価項目では、投与群及び層別因子（地域、bDMARD 前治療歴、スクリーニング時の RF 及び抗 CCP 抗体の有無）を共変量としたロジスティック回帰モデルを行い、p 値及び正規近似（連続性補正）に基づく 95%CI を示した。欠測データはノンレスポンダーとして取り扱った（NRI）。
・連続データによる有効性評価項目では、ベースライン値、層別因子、投与群、来院及び投与群と来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とする反復測定混合効果モデル（MMRM）を用い、ベースラインからの平均変化量に関する差の最小二乗平均及び 95%CI を示した。欠測データは MMRM を用いて処理した。
・日本人集団における有効性についてサブグループ解析を実施した。

メトトレキサートの国内で承認されている関節リウマチにおける用法及び用量は、「通常、１週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とする。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び反応等に応じて適宜増減するが、１週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。」である。

【患者背景】

患者背景（安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg 群 (n＝475)	本剤 100mg 群 (n＝480)	アダリムマブ群 (n＝325)	プラセボ群 (n＝475)	本剤 200mg 群 (n＝40)	本剤 100mg 群 (n＝41)	アダリムマブ群 (n＝28)	プラセボ群 (n＝38)
年齢の平均値 [標準偏差(SD)], 歳	52 (12.8)	53 (12.6)	53 (12.9)	53 (12.8)	56 (11.7)	54 (11.6)	54 (10.5)	55 (11.6)
＜65 歳, n（%）	398 (83.8)	387 (80.6)	258 (79.4)	380 (80.0)	28 (70.0)	33 (80.5)	24 (85.7)	30 (78.9)
女性, n（%）	379 (79.8)	399 (83.1)	266 (81.8)	391 (82.3)	32 (80.0)	34 (82.9)	22 (78.6)	29 (76.3)
体重の平均値 (SD）, kg	70.6 (17.54)	69.9 (16.92)	71.5 (17.39)	70.6 (16.77)	57.2 (11.76)	54.6 (10.66)	56.8 (9.26)	56.5 (11.54)
BMI の平均値 (SD）, kg/m²	26.7 (5.67)	26.4 (5.80)	26.9 (5.97)	27.0 (5.91)	22.7 (3.84)	21.7 (4.09)	22.6 (3.64)	22.7 (4.48)
RA 罹病期間の 平均値（SD）, 年	7.3 (7.38)	8.5 (8.22)	8.0 (7.40)	7.3 (7.24)	8.2 (9.88)	6.3 (6.51)	5.4 (6.83)	6.9 (8.57)
RF 陽性率, n（%）	352 (74.1)	362 (75.4)	241 (74.2)	365 (76.8)	32 (80.0)	33 (80.5)	15 (53.6)	28 (73.7)
抗 CCP 抗体陽性, n (%)	380 (80.0)	381 (79.4)	253 (77.8)	378 (79.6)	37 (92.5)	37 (90.2)	25 (89.3)	35 (92.1)
経口コルチコステロイド併用率, n（%）	229 (48.2)	229 (47.7)	140 (43.1)	217 (45.7)	16 (40.0)	14 (34.1)	8 (28.6)	14 (36.8)
経口コルチコステロイド用量の平均値 (SD）, mg/日	6.2 (3.42)	6.1 (2.49)	5.9 (2.22)	5.9 (2.52)	4.4 (2.10)	4.0 (2.94)	4.2 (1.85)	2.6 (1.84)
MTX 用量の平均値 (SD）, mg/週	15.3 (4.94)	15.5 (4.81)	15.4 (4.79)	14.9 (4.52)	10.1 (3.39)	11.0 (2.61)	9.8 (3.00)	10.3 (2.50)
mTSS の平均値 (SD)	32.47 (47.939)	36.70 (53.065)	34.82 (55.013)	31.60 (53.217)	37.75 (47.210)	24.35 (33.767)	25.73 (35.806)	37.71 (69.240)
DAS28-CRP の 平均値（SD)	5.8 (0.88)	5.7 (0.95)	5.7 (0.88)	5.7 (0.91)	5.3 (1.00)	5.1 (0.89)	4.7 (0.95)	5.0 (0.91)
SDAI の平均値 (SD)	41.2 (12.26)	40.2 (12.79)	40.6 (11.88)	41.2 (12.37)	34.9 (12.68)	33.5 (10.79)	29.0 (9.11)	31.8 (11.34)
CDAI の 平均値（SD)	39.5 (11.85)	38.6 (12.23)	39.2 (11.51)	39.6 (11.66)	33.0 (12.21)	32.4 (10.28)	27.8 (8.42)	30.8 (11.02)
HAQ-DI の平均値 (SD)	1.59 (0.611)	1.55 (0.625)	1.59 (0.600)	1.63 (0.613)	1.10 (0.650)	1.06 (0.682)	0.88 (0.618)	0.92 (0.559)
SJC66 の平均値 (SD)	15 (8.5)	15 (8.5)	16 (8.4)	16 (8.5)	15 (7.5)	15 (8.3)	12 (6.1)	13 (5.6)
TJC68 の平均値 (SD)	25 (13.5)	25 (13.4)	24 (13.2)	24 (13.5)	17 (11.1)	20 (10.0)	12 (5.7)	17 (9.8)
高感度 CRP≧6mg/L, n（%）	298 (62.7)	295 (61.5)	197 (60.6)	274 (57.7)	28 (70.0)	19 (46.3)	11 (39.3)	16 (42.1)

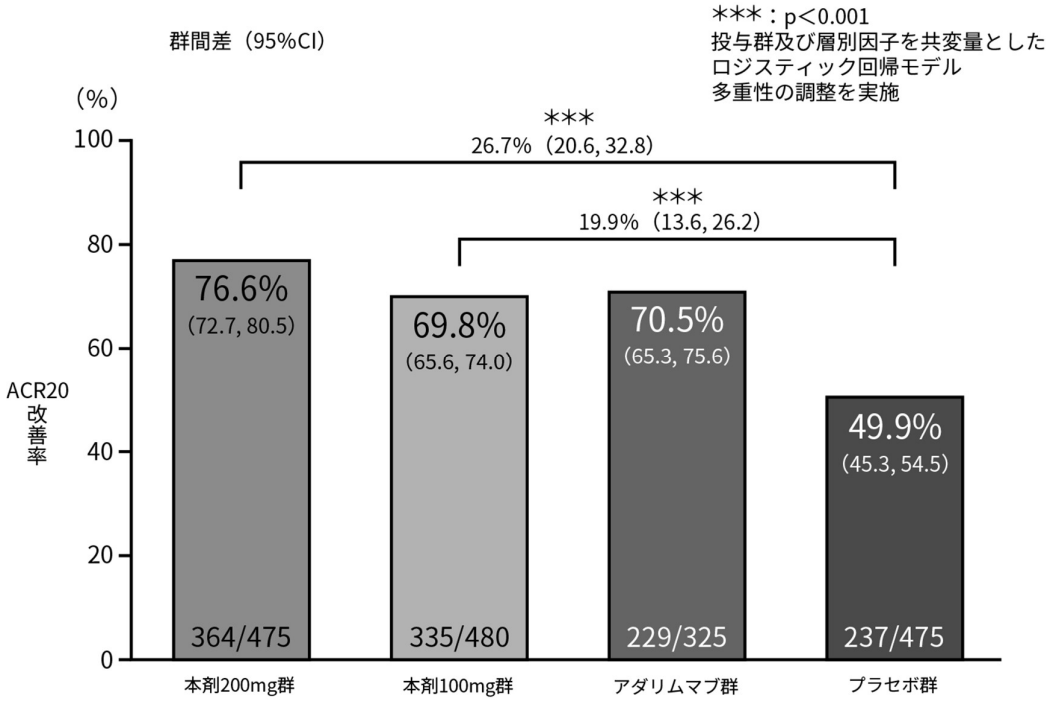
メトトレキサートの国内で承認されている関節リウマチにおける用法及び用量は、「通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とする。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び反応等に応じて適宜増減するが、1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。」である。

【有効性】

投与 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）

投与 12 週時に、ACR20 を達成した患者割合（ACR20 改善率）は、本剤 200mg 群で 76.6%、本剤 100mg 群で 69.8%、アダリムマブ群で 70.5%、プラセボ群で 49.9%であった。主要評価項目である本剤 2 用量群とプラセボ群の比較において、本剤 2 用量群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に高いことが検証された（いずれも p＜0.001、ロジスティック回帰モデル）。

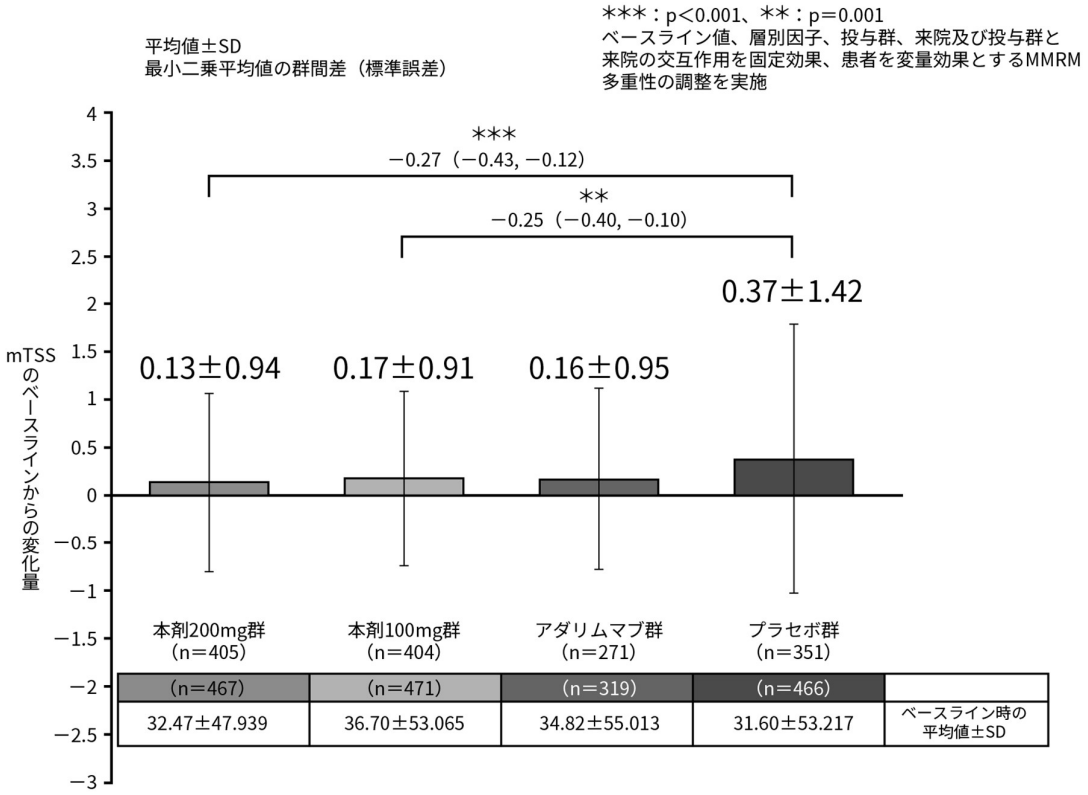
投与 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）（FAS、NRI）



投与 24 週時の mTSS 変化量（主要評価項目）

関節の構造的変化の抑制に対する効果の指標の 1 つである mTSS のベースラインからの変化量（平均値）は、投与 24 週時に、本剤 200mg 群で 0.13、本剤 100mg 群で 0.17、アダリムマブ群で 0.16、プラセボ群で 0.37 であった。主要評価項目である本剤 2 用量群とプラセボ群の比較において、本剤 2 用量群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に小さいことが検証された（200mg 群：p＜0.001、100mg 群：p＝0.001、MMRM）。

投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（主要評価項目）（FAS、MMRM）



投与 12 週時及び 24 週時の有効性評価項目（副次評価項目、追加された評価項目）

投与 12 週時及び 24 週時の有効性評価項目（FAS）

投与群		本剤 200mg 群 （n＝475）	本剤 100mg 群 （n＝480）	アダリムマブ群 （n＝325）	プラセボ群 （n＝475）
ACR20 改善率（%）（NRI）					
副次	投与 24 週時	78.1	77.7	74.5	59.2
ACR50 改善率（%）（NRI）					
副次	投与 12 週時	47.2	36.5	35.1	19.8
副次	投与 24 週時	57.9	52.7	52.3	33.3
ACR70 改善率（%）（NRI）					
副次	投与 12 週時	26.1	18.5	14.2	6.7
副次	投与 24 週時	36.2	29.6	29.5	14.9
DAS28-CRP≦3.2 達成率（%）（NRI）					
副次	投与 12 週時	49.7***###	38.8***	43.4	23.4
副次	投与 24 週時	60.6	53.1	50.5	33.7
DAS28-CRP＜2.6 達成率（%）（NRI）					
副次	投与 12 週時	34.1	23.8	23.7	9.3
副次	投与 24 週時	48.4***	35.2***	35.7	16.2
HAQ-DI スコア変化量［平均値±SD（例数）］（MMRM）					
副次	投与 12 週時	－0.69±0.613*** （457）	－0.56±0.564*** （459）	－0.61±0.560 （311）	－0.42±0.544 （435）
副次	投与 24 週時	－0.82±0.632 （418）	－0.75±0.597 （423）	－0.78±0.632 （283）	－0.62±0.598 （376）
SDAI≦3.3 達成率（%）（NRI）					
追加	投与 12 週時	12.8	9.4	6.8	2.9
追加	投与 24 週時	23.2	17.5	16.9	7.2
CDAI≦2.8 達成率（%）（NRI）					
追加	投与 12 週時	12.4	11.0	5.8	2.7
追加	投与 24 週時	21.3	18.5	16.9	8.4
Boolean 基準※による寛解達成率（%）（NRI）					
追加	投与 12 週時	9.5	6.5	5.2	1.9
追加	投与 24 週時	18.5	13.8	13.2	4.8
HAQ-DI スコア低下≧0.22 達成率［%（例数）］（NRI）					
副次	投与 12 週時	78.9 （362/459）	71.5 （334/467）	72.8 （230/316）	57.9 （268/463）
副次	投与 24 週時	76.0 （349/459）	73.4 （343/467）	71.2 （226/316）	59.4 （275/463）

***：p＜0.001（vs. プラセボ、多重性調整を行った統計学的有意差）

###：p＜0.001（vs. アダリムマブ、非劣性検定、多重性調整を行った統計学的有意差、一対比較のみ）

※：TJC28≦1、SJC28≦1、C 反応性蛋白（CRP）≦1mg/dL 及び主観的包括的評価（SGA）≦1; 0～10cm スケール

日本人集団における有効性評価項目（サブグループ解析）

投与 12 週時及び 24 週時の有効性評価項目（FAS；日本人集団）

投与群		本剤 200mg 群 （n＝40）	本剤 100mg 群 （n＝41）	アダリムマブ群 （n＝28）	プラセボ群 （n＝38）
ACR20 改善率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	77.5	65.9	53.6	36.8
	投与 24 週時	77.5	78.0	60.7	47.4
ACR50 改善率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	57.5	46.3	32.1	7.9
	投与 24 週時	57.5	53.7	39.3	21.1
ACR70 改善率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	35.0	26.8	10.7	2.6
	投与 24 週時	42.5	31.7	14.3	7.9
mTSS 変化量［平均値±SD（例数）］（MMRM）					
	投与 24 週時	0.72±2.43（36）	0.13±0.92（36）	0.20±0.50（22）	0.42±1.39（25）
DAS28-CRP≦3.2 達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	70.0	56.1	60.7	18.4
	投与 24 週時	70.0	68.3	57.1	26.3
DAS28-CRP＜2.6 達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	52.5	39.0	42.9	5.3
	投与 24 週時	65.0	51.2	42.9	5.3
HAQ-DI スコア変化量［平均値±SD（例数）］（MMRM）					
	投与 12 週時	－0.67±0.571 （39）	－0.48±0.491 （40）	－0.34±0.466 （27）	－0.17±0.270 （34）
	投与 24 週時	－0.71±0.620 （36）	－0.62±0.522 （35）	－0.38±0.484 （22）	－0.25±0.406 （25）
SDAI≦3.3 達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	25.0	4.9	10.7	2.6
	投与 24 週時	22.5	17.1	14.3	2.6
CDAI≦2.8 達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	22.5	4.9	10.7	2.6
	投与 24 週時	22.5	14.6	10.7	2.6
Boolean 基準による寛解達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	20.0	4.9	14.3	2.6
	投与 24 週時	30.0	9.8	14.3	2.6
HAQ-DI スコア低下≧0.22 達成率［%（例数）］（NRI）					
	投与 12 週時	83.3（30/36）	71.4（25/35）	56.5（13/23）	35.3（12/34）
	投与 24 週時	72.2（26/36）	74.3（26/35）	56.5（13/23）	32.4（11/34）

【安全性】

有害事象（安全性解析対象集団）

試験完了日（2019 年 6 月 20 日）までの有害事象は、本剤 200mg 群で 352/475 例（74.1%）、本剤 100mg 群で 350/480 例（72.9%）、アダリムマブ群で 239/325 例（73.5%）、プラセボ群で 254/475 例（53.5%）に認められた。プラセボ群再無作為化後の有害事象は、プラセボ/本剤 200mg 群で 92/190 例（48.4%）、プラセボ/本剤 100mg 群で 97/191 例（50.8%）に認められた。

主な有害事象（5%以上※）は、本剤 200mg 群で上咽頭炎が 43 例（9.1%）、上気道感染が 41 例（8.6%）、悪心が 26 例（5.5%）、本剤 100mg 群で上気道感染が 49 例（10.2%）、上咽頭炎が 48 例（10.0%）、ALT 増加が 25 例（5.2%）、アダリムマブ群で上咽頭炎が 24 例（7.4%）、ALT 増加が 22 例（6.8%）、上気道感染が 21 例（6.5%）、AST 増加が 18 例（5.5%）、尿路感染が 17 例（5.2%）、プラセボ群で上咽頭炎が 25 例（5.3%）、プラセボ/本剤 200mg 群で尿路感染が 10 例（5.3%）、プラセボ/本剤 100mg

群で尿路感染が 8 例（4.2%）であった。
※プラセボ/本剤 100mg 群を除く

重篤な有害事象は、本剤 200mg 群で 35 例（肺炎 4 例、気管支炎、胆石症、急性呼吸不全、敗血症性ショック各 2 例等）、本剤 100mg 群で 40 例（肺炎 4 例、鼡径ヘルニア、一過性脳虚血発作各 2 例、胆石症 1 例等）、アダリムマブ群で 22 例（肺炎 3 例等）、プラセボ群で 21 例（肺炎、気管支炎各 1 例等）、プラセボ/本剤 200mg 群で 7 例（肺炎 1 例等）、プラセボ/本剤 100mg 群で 8 例（鼡径ヘルニア 1 例等）に認められた。

投与中止に至った有害事象は、本剤 200mg 群で 26 例（肺炎 3 例、ALT 増加 1 例等）、本剤 100mg 群で 15 例（肺炎 4 例、帯状疱疹 1 例等）、アダリムマブ群で 18 例（肺炎、ALT 増加、RA、AST 増加各 2 例等）、プラセボ群で 15 例（肺炎、RA 各 2 例、ALT 増加、AST 増加各 1 例等）、プラセボ/本剤 200mg 群で 6 例（帯状疱疹 2 例、肺炎 1 例等）、プラセボ/本剤 100mg 群で 2 例（B 型肝炎 DNA 測定陽性 1 例等）に認められた。

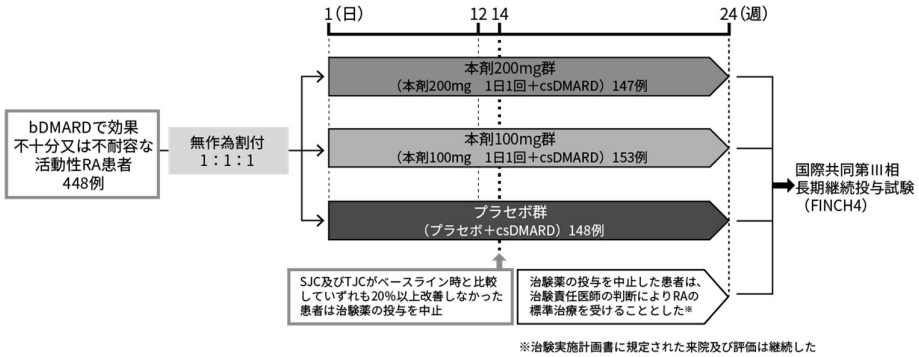
死亡に至った有害事象は、本剤 200mg 群で 3 例（多区域性肺炎に続発する敗血症性ショック、敗血症性ショック、胞隔炎各 1 例）、本剤 100mg 群で 1 例（心筋梗塞）、アダリムマブ群で 1 例（敗血症）、プラセボ群で 1 例（アモキシシリン/クラブラン酸に対するアレルギー反応）、プラセボ/本剤 200mg 群で 1 例（深部静脈血栓症）、プラセボ/本剤 100mg 群で 1 例（水痘）に認められた。試験治療下外では、プラセボ群で死亡が 1 例（敗血症性ショック）に認められた。

（MedDRA Ver.22.0）

②bDMARD で効果不十分又は不耐容な関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
［GS-US-417-0302（FINCH2）］[11~12]

目的	bDMARD で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に、csDMARD 併用下における本剤 24 週間投与の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	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 x
対象	bDMARD で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性 RA 患者 448 例（うち日本人 40 例）
主な選択基準	・ACR/EULAR の 2010 年 RA 分類基準で RA と診断された 18 歳以上（日本人は 20 歳以上）の男性又は妊娠中ではない女性 ・スクリーニング時及びベースライン時に、SJC66 が 6 以上及び TJC68 が 6 以上 ・スクリーニング時の臨床検査（中央測定）で、血清 CRP が 4mg/L 以上 ・csDMARD（MTX、ヒドロキシクロロキン、スルファサラジン又はレフルノミド）1 剤又は 2 剤を一定の用量で投与を継続中
試験方法	対象を本剤 200mg 群、100mg 群又はプラセボ群に 1：1：1 の比率で無作為に割り付け、1 日 1 回、24 週間経口投与した。いずれの投与群も一定の用量で、csDMARD を併用投与した。投与 14 週時に SJC 及び TJC がベースライン時と比較していずれも 20%以上改善しなかった患者は治験薬の投与を中止し、RA の標準治療を受けることとした。

（続き）

<table>
<tr><td>試験方法</td><td>試験デザイン
 
</td></tr>
<tr><td>有効性
評価項目</td><td>【主要評価項目】
投与 12 週時の ACR20 改善率
【副次評価項目】
投与 24 週時までの ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率、DAS28-CRP≦3.2 達成率、DAS28-CRP＜2.6 達成率、HAQ-DI スコア変化量、HAQ-DI スコア低下≧0.22 達成率　等
【追加された評価項目】
投与 24 週時までの SDAI≦3.3 達成率、CDAI≦2.8 達成率、Boolean 基準による寛解達成率　等</td></tr>
<tr><td>安全性評価項目</td><td>有害事象　等</td></tr>
<tr><td>解析計画</td><td>・有効性の解析は FAS、安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。
・主要評価項目及び下表の主な副次評価項目は、JAPAN-SAP に基づいた階層的検定を実施し、多重性を調整した。統計学的有意差（両側有意水準 0.05）が認められた場合にのみ、次の項目の仮説検定を開始した。帰無仮説が棄却されなかった場合は、正式な逐次検定を中止した。主な副次評価項目は投与 24 週時まで経時的に評価した。
<table>
<tr><th colspan="3">評価項目</th><th>評価時点</th><th>本剤群</th><th>対照群</th></tr>
<tr><td>1</td><td>ACR20 改善率</td><td>主要</td><td>12 週</td><td>200mg</td><td>プラセボ※1</td></tr>
<tr><td>2</td><td>ACR20 改善率</td><td>主要</td><td>12 週</td><td>100mg</td><td>プラセボ※1</td></tr>
<tr><td>3</td><td>DAS28-CRP≦3.2 達成率</td><td>副次</td><td>12 週</td><td>200mg</td><td>プラセボ※1</td></tr>
<tr><td>4</td><td>HAQ-DI 変化量</td><td>副次</td><td>12 週</td><td>200mg</td><td>プラセボ※1</td></tr>
<tr><td>5</td><td>DAS28-CRP≦3.2 達成率</td><td>副次</td><td>12 週</td><td>100mg</td><td>プラセボ※1</td></tr>
<tr><td>6</td><td>HAQ-DI 変化量</td><td>副次</td><td>12 週</td><td>100mg</td><td>プラセボ※1</td></tr>
</table>
※1：優越性検定

・二値変数による有効性評価項目では、投与群及び層別因子［地域、bDMARD 前治療数（3 剤未満、3 剤以上）、スクリーニング時の RF 及び抗 CCP 抗体の有無］を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて、p 値及び正規近似（連続性補正）に基づく 95%CI を示した。欠測データは NRI として取り扱った。
・連続データによる有効性評価項目では、ベースライン値、層別因子、投与群、来院及び投与群と来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とする MMRM を用い、ベースラインからの平均変化量に関する差の最小二乗平均及び 95%CI を示した。欠測データは MMRM を用いて処理した。
・日本人集団における有効性についてサブグループ解析を実施した。</td></tr>
</table>

メトトレキサートの国内で承認されている関節リウマチにおける用法及び用量は、「通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とする。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び反応等に応じて適宜増減するが、1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。」である。

【患者背景】

患者背景（安全性解析対象集団）

	全体集団			日本人集団		
	本剤 200mg 群 (n＝147)	本剤 100mg 群 (n＝153)	プラセボ群 (n＝148)	本剤 200mg 群 (n＝12)	本剤 100mg 群 (n＝15)	プラセボ群 (n＝13)
年齢の平均値［標準偏差（SD)］, 歳	56 (12.5)	55 (12.0)	56 (12.1)	52 (16.6)	58 (10.5)	60 (10.3)
＜65 歳, n（%）	112 (76.2)	117 (76.5)	106 (71.6)	10 (83.3)	10 (66.7)	9 (69.2)
女性, n（%）	120 (81.6)	119 (77.8)	121 (81.8)	10 (83.3)	11 (73.3)	12 (92.3)
体重の平均値（SD）, kg	81.1 (21.98)	81.0 (22.50)	78.0 (21.19)	57.7 (20.32)	64.5 (18.66)	55.2 (8.24)
BMI の平均値（SD）, kg/m²	30.5 (7.89)	30.3 (7.66)	29.8 (7.25)	23.0 (7.55)	25.1 (6.16)	23.2 (3.24)
RA 罹病期間の平均値（SD）, 年	12.6 (9.48)	12.0 (7.74)	12.6 (10.30)	13.1 (10.79)	7.6 (4.06)	10.5 (7.86)
RF 陽性率, n（%）	104 (70.7)	107 (69.9)	92 (62.2)	9 (75.0)	9 (60.0)	6 (46.2)
抗 CCP 抗体陽性率, n（%）	99 (67.3)	113 (73.9)	105 (70.9)	11 (91.7)	12 (80.0)	11 (84.6)
経口コルチコステロイド併用率, n（%）	68 (46.3)	68 (44.4)	71 (48.0)	7 (58.3)	7 (46.7)	9 (69.2)
経口コルチコステロイド用量の平均値（SD）, mg/日	6.4 (2.70)	6.3 (2.58)	6.2 (2.69)	4.3 (1.97)	4.9 (1.97)	4.4 (2.00)
3 剤以上の bDMARD 治療歴あり, n（%）	37 (25.2)	34 (22.2)	34 (23.0)	2 (16.7)	4 (26.7)	0
TNF 阻害剤治療歴あり, n（%）	121 (82.3)	134 (87.6)	124 (83.8)	11 (91.7)	15 (100.0)	9 (69.2)
TNF 阻害剤以外の bDMARD 治療歴あり, n（%）	73 (49.7)	62 (40.5)	75 (50.7)	8 (66.7)	5 (33.3)	7 (53.8)
MTX 併用率, n（%）	124 (84.4)	127 (83.0)	116 (78.4)	10 (83.3)	13 (86.7)	13 (100.0)
MTX 用量の平均値（SD）, mg/週	15.5 (5.12)	16.2 (5.58)	15.5 (5.02)	9.2 (1.93)	8.8 (2.52)	10.5 (4.33)
DAS28-CRP の平均値（SD）	5.9 (1.03)	5.9 (0.98)	5.9 (0.86)	5.3 (0.95)	5.5 (1.24)	5.7 (1.01)
SDAI の平均値（SD）	43.4 (14.64)	42.6 (14.16)	43.0 (12.33)	33.3 (12.27)	36.2 (16.55)	41.9 (14.06)
CDAI の平均値（SD）	41.7 (14.23)	40.4 (13.23)	41.4 (12.00)	31.6 (12.11)	34.3 (15.42)	40.0 (12.70)
HAQ-DI の平均値（SD）	1.70 (0.656)	1.64 (0.683)	1.65 (0.633)	1.34 (0.642)	1.01 (0.682)	1.25 (0.837)
SJC66 の平均値（SD）	18 (12.5)	17 (12.4)	17 (9.7)	11 (5.4)	15 (12.1)	15 (8.1)
TJC68 の平均値（SD）	28 (16.1)	26 (15.4)	27 (15.5)	18 (10.5)	22 (16.1)	29 (18.8)
高感度 CRP（mg/L）の平均値（SD）	17.21 (18.275)	21.49 (28.206)	16.42 (18.321)	17.35 (13.117)	18.63 (25.629)	18.67 (33.030)

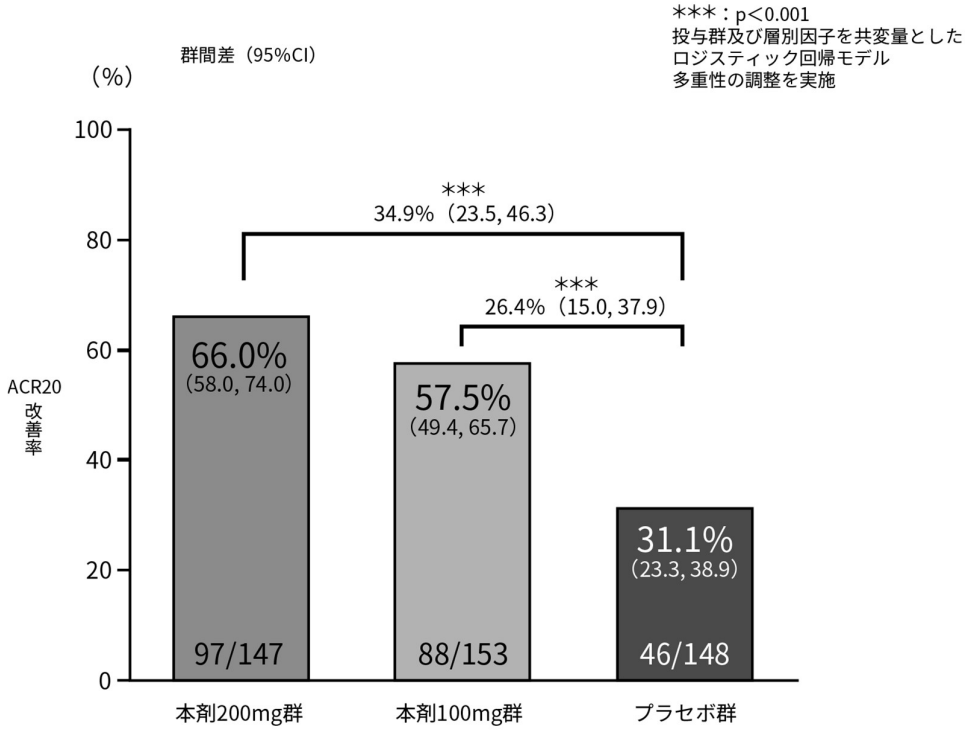
メトトレキサートの国内で承認されている関節リウマチにおける用法及び用量は、「通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とする。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び反応等に応じて適宜増減するが、1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。」である。

【有効性】

投与 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）

投与 12 週時に、ACR20 を達成した患者割合（ACR20 改善率）は、本剤 200mg 群で 66.0%、本剤 100mg 群で 57.5%、プラセボ群で 31.1%であった。主要評価項目である本剤 2 用量群とプラセボ群の比較において、本剤 2 用量群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に高いことが検証された（いずれも p＜0.001、ロジスティック回帰モデル）。

投与 12 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）（FAS、NRI）



投与 12 週時及び 24 週時の有効性評価項目（副次評価項目、追加された評価項目）

投与 12 週時及び 24 週時の有効性評価項目（FAS）

投与群		本剤 200mg 群 （n＝147）	本剤 100mg 群 （n＝153）	プラセボ群 （n＝148）
ACR20 改善率（%）（NRI）				
副次	投与 24 週時	69.4	54.9	34.5
ACR50 改善率（%）（NRI）				
副次	投与 12 週時	42.9	32.0	14.9
副次	投与 24 週時	45.6	35.3	18.9
ACR70 改善率（%）（NRI）				
副次	投与 12 週時	21.8	14.4	6.8
副次	投与 24 週時	32.0	20.3	8.1
DAS28-CRP≦3.2 達成率（%）（NRI）				
副次	投与 12 週時	40.8***	37.3***	15.5
副次	投与 24 週時	48.3	37.9	20.9
DAS28-CRP＜2.6 達成率（%）（NRI）				
副次	投与 12 週時	22.4	25.5	8.1
副次	投与 24 週時	30.6	26.1	12.2
HAQ-DI スコア変化量［平均値±SD（例数）］（MMRM）				
副次	投与 12 週時	－0.55±0.590*** （137）	－0.48±0.602*** （140）	－0.23±0.547 （129）
副次	投与 24 週時	－0.75±0.620 （123）	－0.60±0.660 （113）	－0.42±0.600 （92）
SDAI≦3.3 達成率（%）（NRI）				
追加	投与 12 週時	12.2	9.2	5.4
追加	投与 24 週時	16.3	17.0	4.7
CDAI≦2.8 達成率（%）（NRI）				
追加	投与 12 週時	12.2	11.1	5.4
追加	投与 24 週時	19.0	15.7	6.1
Boolean 基準による寛解達成率（%）（NRI）				
追加	投与 12 週時	9.5	6.5	2.7
追加	投与 24 週時	10.9	10.5	4.1
HAQ-DI スコア低下≧0.22 達成率［%（例数）］（NRI）				
副次	投与 12 週時	66.7 （96/144）	66.2 （98/148）	44.4 （64/144）
副次	投与 24 週時	68.8 （99/144）	54.1 （80/148）	35.4 （51/144）

***：p＜0.001（vs. プラセボ、多重性調整を行った統計学的有意差）

日本人集団における有効性評価項目（サブグループ解析）

投与 12 週時及び 24 週時の有効性評価項目（FAS；日本人集団）

投与群		本剤 200mg 群 （n＝12）	本剤 100mg 群 （n＝15）	プラセボ群 （n＝13）
ACR20 改善率（%）（NRI）				
	投与 12 週時	83.3	53.3	30.8
	投与 24 週時	91.7	60.0	15.4
ACR50 改善率（%）（NRI）				
	投与 12 週時	33.3	20.0	0
	投与 24 週時	58.3	26.7	0
ACR70 改善率（%）（NRI）				
	投与 12 週時	16.7	6.7	0
	投与 24 週時	25.0	26.7	0
DAS28-CRP≦3.2 達成率（%）（NRI）				
	投与 12 週時	66.7	46.7	0
	投与 24 週時	75.0	46.7	0
DAS28-CRP＜2.6 達成率（%）（NRI）				
	投与 12 週時	41.7	26.7	0
	投与 24 週時	50.0	26.7	0
HAQ-DI スコア変化量［平均値±SD（例数）］（MMRM）				
	投与 12 週時	－0.57±0.490（12）	－0.28±0.529（15）	0.07±0.326（12）
	投与 24 週時	－0.71±0.531（12）	－0.49±0.679（12）	－0.06±0.564（4）
SDAI≦3.3 達成率（%）（NRI）				
	投与 12 週時	16.7	6.7	0
	投与 24 週時	25.0	20.0	0
CDAI≦2.8 達成率（%）（NRI）				
	投与 12 週時	16.7	6.7	0
	投与 24 週時	25.0	13.3	0
Boolean 基準による寛解達成率（%）（NRI）				
	投与 12 週時	16.7	6.7	0
	投与 24 週時	8.3	13.3	0
HAQ-DI スコア低下≧0.22 達成率［%（例数）］（NRI）				
	投与 12 週時	81.8（9/11）	53.8（7/13）	18.2（2/11）
	投与 24 週時	81.8（9/11）	46.2（6/13）	9.1（1/11）

【安全性】

有害事象（安全性解析対象集団）

投与 24 週時までの有害事象は、本剤 200mg 群で 102/147 例（69.4%）、本剤 100mg 群で 97/153 例（63.4%）、プラセボ群で 100/148 例（67.6%）に認められた。

主な有害事象（5%以上）は、本剤 200mg 群で上咽頭炎が 15 例（10.2%）、気管支炎、頭痛及び上気道感染が各 8 例（5.4%）、本剤 100mg 群で頭痛、上咽頭炎及び上気道感染が各 9 例（5.9%）、悪心が 8 例（5.2%）、プラセボ群で関節リウマチが 9 例（6.1%）、気管支炎 8 例（5.4%）であった。

重篤な有害事象は、本剤 200mg 群で 6 例（脱水、滑液包炎、蜂巣炎、脳震盪、下痢、裂傷、乳酸アシドーシス、肺水腫、肋骨骨折、子宮出血、回転性めまい各 1 例）、本剤 100mg 群で 8 例（口腔膿瘍、貧血、気管支炎、うつ病、胆嚢蓄膿、腰部脊柱管狭窄症、心筋虚血、骨炎、外陰部膿瘍各 1 例）、プラセボ群で 5 例（胃腸炎 2 例、脱水、胸痛、呼吸困難、低ナトリウム血症、腰椎骨折、悪心、RA、くも膜下出血、全身性炎症反応症候群、嘔吐各 1 例）に認められた。

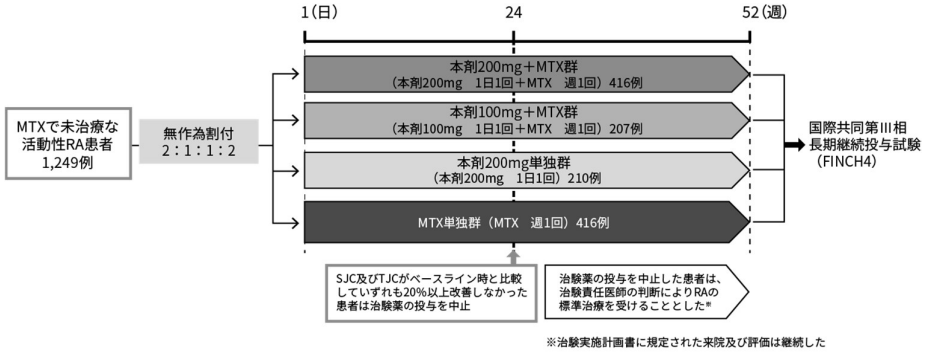
投与中止に至った有害事象は、本剤 200mg 群で 5 例（血中アルカリホスファターゼ異常、気管支炎、胃食道逆流性疾患、しゃっくり、限局性感染、片頭痛各 1 例）、本剤 100mg 群で 6 例（不安、うつ病、帯状疱疹、ほてり、心筋虚血、骨炎、根管感染各 1 例）、プラセボ群で 3 例（RA2 例、リンパ球数減少 1 例）に認められた。

なお、死亡は認められなかった。

（MedDRA Ver.21.0）

③MTX で未治療な関節リウマチ患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験
［GS-US-417-0303（FINCH3）］[13~14)]

一部承認外の成績が含まれるが、承認時評価資料のため紹介する。

目的	MTX 未治療の中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に、本剤単独及び MTX 併用下における本剤 52 週間投与の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照、並行群間比較試験
対象	MTX 未治療の中等度から重度の活動性 RA 患者 1,249 例（うち日本人 71 例）
主な選択基準	・ACR/EULAR の 2010 年 RA 分類基準で RA と診断され、ACR 機能分類Ⅰ～Ⅲに該当する 18 歳以上の男性又は女性 ・スクリーニング時及びベースライン時に、SJC66 が 6 以上かつ TJC68 が 6 以上 ・スクリーニング時に①～③のパラメータの 1 つ以上に該当［①手、手首又は足の X 線画像での 1 つ以上の関節びらんの確認、②RF 又は抗 CCP 抗体が陽性（中央判定に基づく）、③血清 CRP が 4mg/L 以上（中央判定に基づく）］ ・過去に受けた MTX 投与が 1 回 25mg 以下で 3 回以下、かつ最終投与がベースライン時の少なくとも 28 日前に行われ、治験責任医師により MTX 投与に適すると判断された
試験方法	対象を本剤 200mg＋MTX 群、100mg＋MTX 群、本剤 200mg 単独群又は MTX 単独群に 2：1：1：2 の比率で無作為に割り付け、52 週間投与した（本剤は各用量を 1 日 1 回経口投与、MTX は最大 20mg を週 1 回経口投与）。投与 24 週時に SJC 及び TJC がベースライン時と比較していずれも 20%以上改善しなかった患者は治験薬の投与を中止し、RA の標準治療を受けることとした。 試験デザイン 
有効性評価項目	【主要評価項目】 投与 24 週時の ACR20 改善率、投与 24 週時の mTSS 変化量 【副次評価項目】 投与 24 週時までの ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率、DAS28-CRP＜2.6 達成率、DAS28-CRP≦3.2 達成率、HAQ-DI スコア変化量、HAQ-DI スコア低下≧0.22 達成率　等 【追加された評価項目】 投与 24 週時までの SDAI≦3.3 達成率、CDAI≦2.8 達成率、Boolean 基準による寛解達成率　等
安全性評価項目	有害事象　等

（続き）

解析計画

・全ての患者が投与 24 週時の来院を完了又は試験を早期に中止した後、計画されていた投与 24 週時の有効性の結果及び試験完了日（2019 年 5 月 8 日）までに得られた安全性の結果を評価した。有効性の解析は最大の解析対象集団（FAS）、安全性の解析は安全性解析対象集団で実施した。

・主要評価項目及び下表の主な副次評価項目は、JAPAN-SAP に基づいた階層的検定を実施し、多重性を調整した。統計学的有意性（両側有意水準 0.05）が認められた場合にのみ、次の項目の仮説検定を開始した。帰無仮説が棄却されなかった場合は、正式な逐次検定を中止した。主な副次評価項目は投与 24 週時まで経時的に評価した。

評価項目			評価時点	本剤群	対照群
1	ACR20 改善率	主要	24 週	200mg＋MTX	MTX 単独※1
2	ACR20 改善率	主要	24 週	100mg＋MTX	MTX 単独※1
3	mTSS 変化量	主要	24 週	200mg＋MTX	MTX 単独※1
4	mTSS 変化量	主要	24 週	100mg＋MTX	MTX 単独※1
5	HAQ-DI 変化量	副次	24 週	200mg＋MTX	MTX 単独※1
6	DAS28-CRP＜2.6 達成率	副次	24 週	200mg＋MTX	MTX 単独※1
7	HAQ-DI 変化量	副次	24 週	100mg＋MTX	MTX 単独※1
8	DAS28-CRP＜2.6 達成率	副次	24 週	100mg＋MTX	MTX 単独※1
9	ACR20 改善率	副次	24 週	200mg 単独	MTX 単独※1
10	HAQ-DI 変化量	副次	24 週	200mg 単独	MTX 単独※1
11	DAS28-CRP＜2.6 達成率	副次	24 週	200mg 単独	MTX 単独※1
12	mTSS 変化量	副次	24 週	200mg 単独	MTX 単独※1

※1：優越性検定

・二値変数による有効性評価項目では、投与群及び層別因子（地域、スクリーニング時の RF 又は抗 CCP 抗体の有無）を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて、p 値及び正規近似（連続性補正）に基づく 95%CI を示した。欠測データは NRI として取り扱った。

・連続データによる有効性評価項目では、ベースライン値、層別因子、投与群、来院及び投与群と来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とする MMRM を用い、ベースラインからの平均変化量に関する差の最小二乗平均及び 95%CI を示した。欠測データは MMRM を用いて処理した。

・日本人集団における有効性についてサブグループ解析を実施した。

・ベースライン時に予後不良因子を有する RA 患者※2 における有効性（投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量、投与 12 週時、投与 24 週時の DAS28-CRP＜2.6 達成率、投与 12 週時、投与 24 週時の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量）について探索的サブグループ解析を実施した。

※2 ベースライン時に①～④の全ての基準に該当した患者［①骨びらんの存在（骨びらんスコア＞0）、②血清抗体陽性（RF 又は抗 CCP 抗体が陽性）、③高感度 CRP 高値（≧4mg/L）、④高疾患活動性（DAS28-CRP＞5.1）］。

本剤の効能又は効果は、「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）」、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。

本剤の効能又は効果に関連する注意は、関節リウマチ：「過去の治療において、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こと。」、潰瘍性大腸炎：「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」「本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］」である。

メトトレキサートの国内で承認されている関節リウマチにおける用法及び用量は、「通常、1 週間単位の投与量をメトトレキサートとして 6mg とする。なお、患者の年齢、症状、忍容性及び反応等に応じて適宜増減するが、1 週間単位の投与量として 16mg を超えないようにする。」である。

【患者背景】

患者背景（安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg ＋MTX 群 (n＝416)	本剤 100mg ＋MTX 群 (n＝207)	本剤 200mg 単独群 (n＝210)	MTX 単独群 (n＝416)	本剤 200mg ＋MTX 群 (n＝23)	本剤 100mg ＋MTX 群 (n＝11)	本剤 200mg 単独群 (n＝12)	MTX 単独群 (n＝25)
年齢の平均値［標準偏差（SD)］, 歳	53 (13.8)	54 (12.6)	52 (13.9)	53 (13.7)	51 (13.2)	60 (8.2)	55 (13.1)	55 (11.8)
＜65 歳, n（%）	329 (79.1)	168 (81.2)	170 (81.0)	329 (79.1)	20 (87.0)	7 (63.6)	8 (66.7)	19 (76.0)
女性, n（%）	325 (78.1)	158 (76.3)	166 (79.0)	312 (75.0)	15 (65.2)	5 (45.5)	7 (58.3)	13 (52.0)
体重の平均値（SD）, kg	73.7 (19.24)	73.9 (18.71)	72.5 (19.02)	74.8 (19.65)	56.1 (10.19)	62.7 (9.25)	58.9 (9.66)	62.5 (13.30)
BMI の平均値（SD）, kg/m²	27.6 (6.35)	27.8 (6.25)	27.5 (6.49)	27.9 (6.54)	22.2 (3.71)	23.6 (2.97)	22.5 (3.46)	23.1 (3.33)
RA 罹病期間の平均値（SD）, 年	1.9 (3.57)	2.3 (4.71)	2.6 (6.26)	2.3 (5.52)	0.7 (2.27)	1.7 (4.80)	0.7 (1.08)	0.4 (0.91)
RF 陽性率, n（%）	282 (67.8)	141 (68.1)	137 (65.2)	288 (69.2)	15 (65.2)	8 (72.7)	8 (66.7)	16 (64.0)
抗 CCP 抗体陽性率, n（%）	287 (69.0)	143 (69.1)	133 (63.3)	292 (70.2)	17 (73.9)	8 (72.7)	8 (66.7)	18 (72.0)
経口コルチコステロイド併用率, n（%）	143 (34.4)	88 (42.5)	89 (42.4)	174 (41.8)	4 (17.4)	0	2 (16.7)	8 (32.0)
経口コルチコステロイド用量の平均値（SD）, mg/日	6.6 (2.34)	7.2 (2.86)	6.6 (2.24)	6.5 (2.33)	5.8 (3.10)	0	3.8 (1.77)	5.1 (2.89)
DMARD 治療歴なし, n（%）	319 (76.7)	159 (76.8)	164 (78.1)	322 (77.4)	16 (69.6)	10 (90.9)	9 (75.0)	21 (84.0)
MTX 以外の csDMARD による治療歴あり, n（%）	73 (17.5)	38 (18.4)	35 (16.7)	76 (18.3)	5 (21.7)	1 (9.1)	2 (16.7)	3 (12.0)
MTX 治療歴あり, n（%）	29 (7.0)	14 (6.8)	15 (7.1)	24 (5.8)	2 (8.7)	0	2 (16.7)	1 (4.0)
mTSS の平均値（SD）	11.35 (19.922)	13.31 (26.980)	16.53 (32.372)	13.72 (29.168)	4.57 (6.605)	9.32 (13.350)	4.04 (5.483)	6.72 (8.435)
DAS28-CRP の平均値（SD）	5.7 (0.99)	5.7 (1.04)	5.8 (0.94)	5.7 (1.00)	5.6 (1.10)	5.3 (1.32)	5.6 (1.10)	5.8 (1.17)
SDAI の平均値（SD）	41.3 (13.41)	41.0 (13.53)	41.8 (13.09)	41.9 (13.39)	40.4 (15.46)	38.3 (17.19)	37.0 (15.42)	42.0 (15.25)
CDAI の平均値（SD）	39.5 (12.77)	39.2 (12.69)	40.0 (12.63)	40.2 (12.50)	37.4 (15.11)	36.0 (15.98)	32.4 (11.94)	39.3 (13.59)
HAQ-DI の平均値（SD）	1.52 (0.622)	1.56 (0.654)	1.56 (0.655)	1.60 (0.625)	1.34 (0.802)	1.11 (0.765)	1.50 (0.780)	1.37 (0.760)
SJC66 の平均値（SD）	16 (9.8)	16 (9.3)	16 (9.7)	16 (9.4)	16 (11.7)	17 (8.5)	16 (12.7)	18 (11.8)
TJC68 の平均値（SD）	26 (14.5)	25 (13.9)	26 (13.7)	26 (13.8)	22 (14.6)	19 (11.3)	19 (12.7)	23 (12.0)
高感度 CRP≧4mg/L, n（%）	285 (68.5)	137 (66.2)	150 (71.4)	277 (66.6)	19 (82.6)	7 (63.6)	11 (91.7)	20 (80.0)

本剤の効能又は効果は、「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)」、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る)」である。

本剤の効能又は効果に関連する注意は、関節リウマチ：「過去の治療において、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こと。」、潰瘍性大腸炎：「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」「本剤は

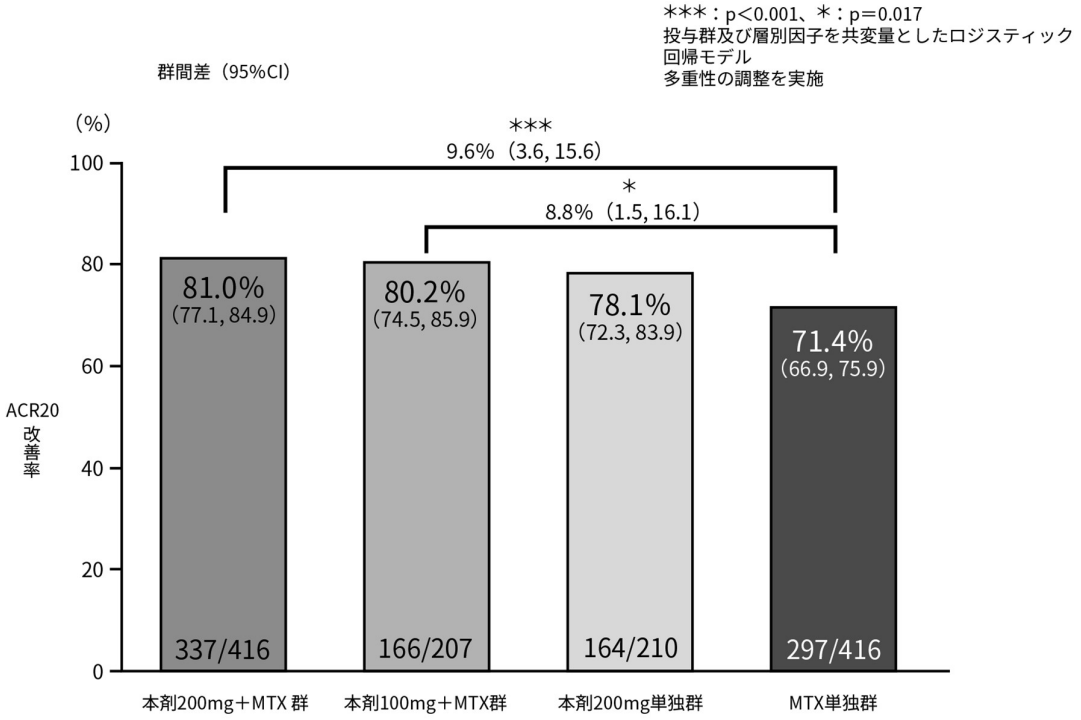
生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］」である。

【有効性】

投与 24 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）

投与 24 週時に、ACR20 を達成した患者割合（ACR20 改善率）は、本剤 200mg＋MTX 群で 81.0%、本剤 100mg＋MTX 群で 80.2%、本剤 200mg 単独群で 78.1%、MTX 単独群で 71.4%であった。主要評価項目である本剤 2 用量＋MTX 群と MTX 単独群の比較において、本剤 2 用量＋MTX 群で MTX 単独群に比べ統計学的に有意に高いことが検証された（200mg＋MTX 群：p＜0.001、100mg＋MTX 群：p＝0.017、ロジスティック回帰モデル）。

投与 24 週時の ACR20 改善率（主要評価項目）（FAS、NRI）



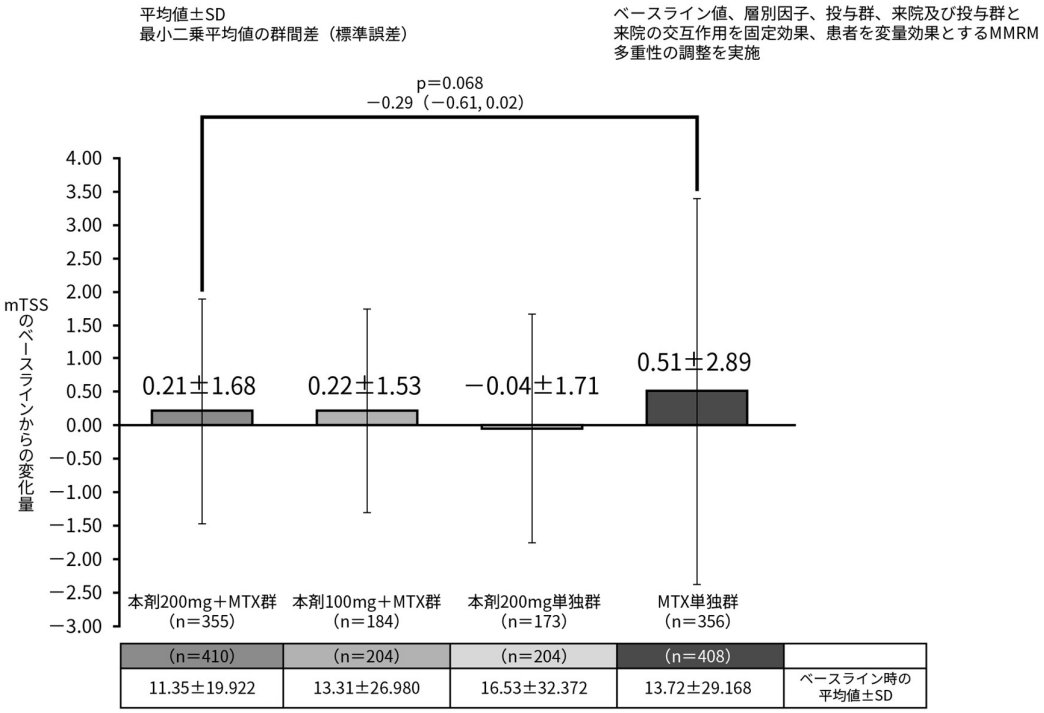
本剤の効能又は効果は、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。

本剤の効能又は効果に関連する注意は、関節リウマチ：「過去の治療において、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こと。」、潰瘍性大腸炎：「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」「本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］」である。

投与 24 週時の mTSS 変化量（主要評価項目）

投与 24 週時に、mTSS のベースラインからの変化量（平均値）は、本剤 200mg＋MTX 群で 0.21、本剤 100mg＋MTX 群で 0.22、本剤 200mg 単独群で－0.04、MTX 単独群で 0.51 であった。主要評価項目である本剤 200mg＋MTX 群と MTX 単独群の比較において、統計学的に有意な群間差は認められなかった（p＝0.068、MMRM）ことから、階層的解析が中止された。

投与 24 週時の mTSS のベースラインからの変化量（主要評価項目）（FAS、MMRM）



本剤の効能又は効果は、「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）」、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。

本剤の効能又は効果に関連する注意は、関節リウマチ：「過去の治療において、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こと。」、潰瘍性大腸炎：「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」「本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］」である。

投与 12 週時及び 24 週時の有効性評価項目（副次評価項目、追加された評価項目）

投与 12 週時及び 24 週時の有効性評価項目（FAS）

投与群		本剤 200mg ＋MTX 群 (n＝416)	本剤 100mg ＋MTX 群 (n＝207)	本剤 200mg 単独群 (n＝210)	MTX 単独群 (n＝416)
ACR20 改善率（%）（NRI）					
副次	投与 12 週時	76.7	72.0	71.4	59.4
ACR50 改善率（%）（NRI）					
副次	投与 12 週時	53.1	44.4	45.7	28.4
副次	投与 24 週時	61.5	57.0	58.1	45.7
ACR70 改善率（%）（NRI）					
副次	投与 12 週時	32.9	27.1	29.0	13.2
副次	投与 24 週時	43.8	40.1	40.0	26.0
DAS28-CRP≦3.2 達成率（%）（NRI）					
副次	投与 12 週時	55.8	50.2	48.1	28.6
副次	投与 24 週時	68.8	62.8	60.0	46.2
DAS28-CRP＜2.6 達成率（%）（NRI）					
副次	投与 12 週時	39.7	31.9	29.5	17.1
副次	投与 24 週時	54.1	42.5	42.4	29.1
HAQ-DI スコア変化量［平均値±SD（例数）］（MMRM）					
副次	投与 12 週時	－0.85±0.698 (389)	－0.77±0.670 (197)	－0.76±0.625 (193)	－0.61±0.582 (389)
副次	投与 24 週時	－0.94±0.722 (372)	－0.90±0.675 (190)	－0.89±0.631 (185)	－0.79±0.634 (370)
SDAI≦3.3 達成率（%）（NRI）					
追加	投与 12 週時	18.0	15.5	13.3	7.7
追加	投与 24 週時	28.6	28.0	22.9	12.0
CDAI≦2.8 達成率（%）（NRI）					
追加	投与 12 週時	17.8	15.0	14.8	7.0
追加	投与 24 週時	26.2	27.1	21.4	13.0
Boolean 基準による寛解達成率（%）（NRI）					
追加	投与 12 週時	15.4	11.1	11.4	5.8
追加	投与 24 週時	22.8	21.3	18.1	11.3
HAQ-DI スコア低下≧0.22 達成率［%（例数）］（NRI）					
副次	投与 12 週時	80.3 (323/402)	74.5 (149/200)	74.0 (151/204)	69.8 (286/410)
副次	投与 24 週時	76.6 (309/402)	78.5 (157/200)	77.0 (157/204)	73.9 (303/410)

本剤の効能又は効果は、「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）」、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。

本剤の効能又は効果に関連する注意は、関節リウマチ：「過去の治療において、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こと。」、潰瘍性大腸炎：「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」「本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］」である。

日本人集団における有効性評価（サブグループ解析）

投与 12 週時及び 24 週時の有効性評価項目（FAS；日本人集団）

投与群		本剤 200mg ＋MTX 群 (n＝23)	本剤 100mg ＋MTX 群 (n＝11)	本剤 200mg 単独群 (n＝12)	MTX 単独群 (n＝25)
ACR20 改善率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	73.9	81.8	83.3	72.0
	投与 24 週時	82.6	90.9	83.3	80.0
ACR50 改善率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	52.2	72.7	58.3	24.0
	投与 24 週時	73.9	90.9	66.7	64.0
ACR70 改善率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	47.8	54.5	16.7	8.0
	投与 24 週時	56.5	45.5	50.0	40.0
mTSS 変化量［平均値±SD（例数）］（MMRM）					
	投与 24 週時	0.28±0.786 (20)	0.11±1.197 (10)	1.18±3.311 (11)	−0.28±3.035 (25)
DAS28-CRP≦3.2 達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	73.9	72.7	50.0	48.0
	投与 24 週時	73.9	90.9	58.3	56.0
DAS28-CRP＜2.6 達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	56.5	72.7	41.7	20.0
	投与 24 週時	69.6	63.6	50.0	40.0
HAQ-DI スコア変化量［平均値±SD（例数）］（MMRM）					
	投与 12 週時	−0.98±0.628 (21)	−0.76±0.599 (10)	−0.98±0.833 (11)	−0.74±0.711 (24)
	投与 24 週時	−1.06±0.708 (20)	−0.90±0.640 (10)	−1.03±0.775 (11)	−1.01±0.805 (24)
SDAI≦3.3 達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	21.7	27.3	16.7	0
	投与 24 週時	34.8	36.4	33.3	8.0
CDAI≦2.8 達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	21.7	27.3	8.3	0
	投与 24 週時	30.4	36.4	33.3	8.0
Boolean 基準による寛解達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	21.7	27.3	8.3	0
	投与 24 週時	39.1	36.4	25.0	12.0
HAQ-DI スコア低下≧0.22 達成率［%（例数）］（NRI）					
	投与 12 週時	87.0（20/23）	80.0（8/10）	81.8（9/11）	76.0（19/25）
	投与 24 週時	87.0（20/23）	80.0（8/10）	90.9（10/11）	88.0（22/25）

本剤の効能又は効果は、「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）」、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。

本剤の効能又は効果に関連する注意は、関節リウマチ：「過去の治療において、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こと。」、潰瘍性大腸炎：「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」「本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］」である。

予後不良因子を有する RA 患者における有効性評価項目（探索的サブグループ解析）

投与 12 週時及び 24 週時の主な有効性評価項目（FAS；予後不良因子を有する RA 患者※）

投与群		本剤 200mg ＋MTX 群 (n＝416)	本剤 100mg ＋MTX 群 (n＝207)	本剤 200mg 単独群 (n＝210)	MTX 単独群 (n＝416)
予後不良因子を有する RA 患者［症例数（%）］		172 (41.3)	85 (41.1)	87 (41.4)	166 (39.9)
mTSS 変化量（平均値±SD）（MMRM）					
	投与 24 週時	0.26±2.283	0.43±1.646	－0.19±2.584	0.95±4.017
DAS28-CRP＜2.6 達成率（%）（NRI）					
	投与 12 週時	36.6	25.9	25.3	7.2
	投与 24 週時	53.5	31.8	40.2	21.1
HAQ-DI スコア変化量（平均値±SD）（MMRM）					
	投与 12 週時	－1.07±0.745	－0.89±0.716	－0.86±0.630	－0.65±0.597
	投与 24 週時	－1.19±0.729	－1.02±0.691	－1.00±0.630	－0.86±0.634

※:ベースライン時に①～④の全ての基準に該当［①血清抗体陽性（RF 又は抗 CCP 抗体が陽性）、②高感度 CRP 高値（≧4mg/L）、③高疾患活動性（DAS28-CRP＞5.1）、④骨びらんの存在（骨びらんスコア＞0）］

本剤の効能又は効果は、「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）」、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。

本剤の効能又は効果に関する注意は、関節リウマチ：「過去の治療において、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こと。」、潰瘍性大腸炎：「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」である。

【安全性】

有害事象（安全性解析集団）

試験完了日（2019 年 5 月 8 日）までの有害事象は、本剤 200mg＋MTX 群で 318/416 例（76.4%）、本剤 100mg＋MTX 群で 164/207 例（79.2%）、本剤 200mg 単独群で 143/210 例（68.1%）、MTX 単独群で 305/416 例（73.3%）に認められた。

主な有害事象（5%以上）は、本剤 200mg＋MTX 群で悪心が 51 例（12.3%）、上気道感染が 42 例（10.1%）、頭痛及び ALT 増加が各 23 例（5.5%）、高血圧が 22 例（5.3%）、上咽頭炎が 21 例（5.0%）、本剤 100mg＋MTX 群で悪心が 35 例（16.9%）、上咽頭炎が 17 例（8.2%）、脱毛症が 15 例（7.2%）、尿路感染が 13 例（6.3%）、下痢が 12 例（5.8%）、気管支炎が 11 例（5.3%）、本剤 200mg 単独群で上咽頭炎が 17 例（8.1%）、悪心及び高血圧が各 15 例（7.1%）、上気道感染が 14 例（6.7%）、尿路感染が 11 例（5.2%）、MTX 単独群で悪心が 50 例（12.0%）、上気道感染が 34 例（8.2%）、上咽頭炎及び頭痛が各 25 例（6.0%）、下痢が 21 例（5.0%）であった。

重篤な有害事象は、本剤 200mg＋MTX 群で 26 例（肺炎 4 例、上腹部痛 2 例等）、本剤 100mg＋MTX 群で 13 例（変形性関節症、変形性脊椎症各 2 例、肺炎 1 例等）、本剤 200mg 単独群で 17 例（気管支炎、気管気管支炎、変形性関節症、上腹部痛、変形性脊椎症各 1 例等）、MTX 単独群で 28 例（肺塞栓症 2 例、肺炎、変形性関節症、気管支炎各 1 例等）に認められた。

投与中止に至った有害事象は、本剤 200mg＋MTX 群で 28 例（上腹部痛、B 型肝炎 DNA 測定陽性各 3 例、悪心、肝機能検査異常、嘔吐各 2 例等）、本剤 100mg＋MTX 群で 13 例（上腹部痛 1 例等）、本剤 200mg 単独群で 5 例（悪心 1 例等）、MTX 単独群で 25 例（悪心 3 例、皮膚感染 2 例等）に認められた。

死亡に至った有害事象は、本剤 200mg＋MTX 群で 3 例（非定型間質性肺炎、ループス心筋炎、不明各 1 例）、本剤 100mg＋MTX 群で 1 例（左中大脳動脈のくも膜下出血）に認められた。

（MedDRA Ver.22.0）

本剤の効能又は効果は、「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）」、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。

本剤の効能又は効果に関連する注意は、関節リウマチ：「過去の治療において、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こと。」、潰瘍性大腸炎：「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」「本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］」である。

＜潰瘍性大腸炎＞
中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験
［GS-US-418-3898（SELECTION）］[20~21]

目的	中等症から重症の活動性UC患者を対象に寛解導入療法及び維持療法における本剤の有効性と安全性を検討する。
試験デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、統合第Ⅱb/Ⅲ試験
対象	中等症から重症の活動性UC患者 ・寛解導入試験：コホートA（生物製剤に未治療の患者） 659例（うち日本人37例）、コホートB（生物製剤に既治療の患者） 689例（うち日本人72例） ・寛解維持試験：664例（うち日本人54例）
主な選択基準	＜寛解導入試験（コホートA及びコホートB）の主な適格性基準＞ ・18歳以上75歳以下の男性又は女性（妊娠中及び授乳中を除く） ・UCと診断され、罹患から少なくとも6ヵ月間経過 ・肛門縁から少なくとも15cmに及ぶ病変が確認されている ・スクリーニング時の内視鏡検査でMayoスコアリングシステムに基づく内視鏡スコア（中央判定）2以上、直腸出血スコア1以上、排便回数スコア1以上及び医師による全般評価（PGA）スコア2以上（合計スコアが6以上12以下）の中等症から重症の活動性UCを有する患者 ・寛解導入試験の患者は、一定用量の経口5-ASA製剤、免疫調節剤［アザチオプリン、メルカプトプリン（6-MP）※1、MTX※1］及び経口ステロイド剤（プレドニゾン※2は30mg/日以下、ブデソニドは9mg/日以下の一定用量であること）を併用可 ・CD、鑑別困難な（indeterminate）大腸炎、虚血性大腸炎、劇症型大腸炎、孤発性のUC又は中毒性巨大結腸症を有していない患者 ・ 活動性結核又は未治療の潜在性結核を有していない患者 ・コホートA寛解導入試験に特有の適格性基準：過去にステロイド剤又は免疫調節剤で効果不十分若しくは無効又は不耐容であり、TNFα阻害剤又はベドリズマブによる前治療歴がなく現在も使用していない ・コホートB寛解導入試験に特有の適格性基準：過去にTNFα阻害剤又はベドリズマブで効果不十分若しくは無効又は不耐容 ＜寛解維持試験の主な適格性基準＞ ・コホートA及びコホートBの寛解導入試験を完了し、投与10週時の評価時点でMCS改善又はEBS寛解を達成した患者 ※1：UCに対しては国内未承認 ※2：国内未承認
主な除外基準	寛解導入試験： ・妊娠中または授乳中の女性 ・以下の基準により定義される急性重度UCを呈する患者 ・血便が1日6回以上、かつ以下のうち1つ以上を認める ・体温≧100.4°F（又は38℃） ・脈拍＞90/分 ・クローン病（CD）、不確定大腸炎、虚血性大腸炎、劇症大腸炎、孤立性潰瘍性直腸炎、または中毒性巨大結腸症のある患者 寛解維持試験： ・プロトコルに記載されている禁止されている併用薬を使用している患者
試験方法	＜寛解導入試験（投与1日～投与11週時）＞ 患者をコホートA又はコホートBに組み入れた後、盲検下で本剤200mg群、本剤100mg群又はプラセボ群のいずれかに2:2:1の比率でランダム割り付けした。米国及び韓国の男性患者で、dual refractory※1と判断されなかった患者については、本剤100mg群又はプラセボ群のいずれかに2:1の比率でランダム割り付けした。治験薬は、1日1回経口投与した。 コホートA 寛解導入試験において、生物製剤に未治療の患者を以下の因子により層別化した。

（続き）

・投与1日時での全身性経口ステロイド剤（プレドニゾン※2など）の併用の有無
・投与1日時での免疫調節剤（アザチオプリン、6-MP※3、MTX※3など）の併用の有無

コホートB 寛解導入試験において、生物製剤に既治療の患者を以下の因子により層別化した。
・生物製剤による前治療歴（1種類又は2種類以上）
・投与1日時での全身性経口ステロイド剤（プレドニゾン※2など）の併用の有無
・投与1日時での免疫調節剤（アザチオプリン、6-MP※3、MTX※3など）の併用の有無

投与10週時で、EBS寛解及びMCS改善に基づいて有効性を評価した。患者は、投与10週の終了時から投与11週の再ランダム化までの間、割り付けられた治療を盲検下で継続した。

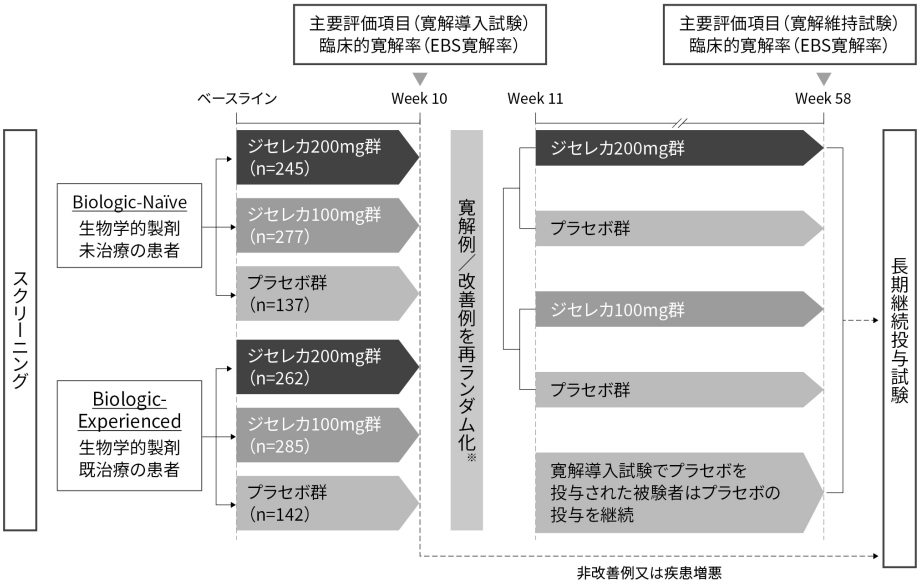
＜寛解維持試験（投与11週～投与58週）＞
生物製剤未治療例又は生物製剤既治療例の寛解導入試験を完了し、投与10週時でEBS寛解又はMCS改善のいずれかを達成した患者は、投与11週時で再ランダム割り付けされ、寛解維持試験に移行した。

寛解維持試験の患者は、以下の因子により層別化した。
・寛解導入試験での参加コホート（コホートA又はコホートB）
・投与1日時での全身性経口ステロイド剤（プレドニゾン※2など）の併用の有無
・投与1日時での免疫調節剤（アザチオプリン、6-MP※3、MTX※3など）の併用の有無

寛解導入試験で本剤200mg又は100mgのいずれかを投与された患者は、寛解維持試験では、寛解導入試験で割り付けられた本剤用量の継続又はプラセボへの切替えのいずれかに2:1の比率でランダム割り付けされた。寛解導入試験でプラセボを投与された患者は、プラセボの投与を継続した。ステロイド剤を併用していた患者では、投与14週からステロイド剤の漸減療法を開始した。

※1：TNFα阻害剤及びベドリズマブの両剤で治療不成功
※2：国内未承認
※3：UCに対しては国内未承認

試験デザイン



※寛解導入試験でジセレカ200mg又は100mgのいずれかを投与された患者は、寛解維持試験では、寛解導入試験で割り付けられたジセレカ用量の継続又はプラセボへの切替えのいずれかに2：1の比率でランダム割り付けされた。寛解導入試験でプラセボを投与された患者は、プラセボの投与を継続した。

（続き）

有効性 評価項目	寛解導入試験： 【主要評価項目】 投与10週時のEBS寛解※1を達成した患者の割合 【副次評価項目】 投与10週時のMCS寛解※2を達成した患者の割合・中央判定による内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合・Geboes組織学的寛解※3を達成した患者の割合・MCS寛解（別の定義）※4を達成した患者の割合 【探索的評価項目】 投与10週時の内視鏡的改善※5を達成した患者の割合・MCS改善※6を達成した患者の割合・EBS寛解（別の定義）※7を達成した患者の割合・健康関連QOLスコアのベースラインからの変化量※8・新規の組織学的転帰※9を達成した患者の割合、各来院時での部分MCSのベースラインからの変化量※10・バイオマーカーのベースラインからの変化量※11 ※1：中央判定によるMayoスコアの内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、及び排便回数サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少して0又は1を達成した場合 ※2：MCSの合計が2以下で、いずれのサブスコアも1を超えなかった場合 ※3：Geboesスケールに基づき以下の全てを満たした場合 Grade 0：≦0.3、Grade 1：≦1.1、Grade 2a：≦2A.3、Grade 2b：2B.0、Grade 3：3.0、Grade 4：4.0、Grade 5：5.0 ※4：直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、中央判定による内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合 ※5：中央判定による内視鏡サブスコアが0又は1であった場合 ※6：MCSがベースラインから3ポイント以上かつ30%以上減少し、うち直腸出血サブスコアが1ポイント以上減少又はそのサブスコアが0若しくは1であった場合 ※7：中央判定による内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合 ※8：SF-36、WPAI、EQ-5D及びIBDQ ※9：新規の組織学的転帰の評価には、Geboesによる基準及びGeboes以外の基準の両方を取り入れた。投与10週時で、Geboesスケールに基づく以下の全てを満たし、かつ、基底部での形質細胞浸潤の消失を認めた場合に新規の組織学的転帰を達成したとみなした。 Grade 0：≦0.3、Grade 1：≦1.1、Grade 2a：2A.0、Grade 2b：2B.0、Grade 3：3.0、Grade 4：4.0、Grade 5：5.0 ※10：直腸出血、排便回数及びPGAサブスコアの合計 ※11：血清中hs-CRP及び便中カルプロテクチン 寛解維持試験： 【主要評価項目】 投与58週時のEBS寛解※1を達成した患者の割合 【副次評価項目】 投与58週時のMCS寛解※2を達成した患者の割合・持続的EBS寛解※3を達成した患者の割合・6ヵ月間のステロイドフリーEBS寛解※4を達成した患者の割合・中央判定による内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合・Geboes組織学的寛解※5を達成した患者の割合・MCS寛解（別の定義）※6を達成した患者の割合 【探索的評価項目】 投与58週時の内視鏡的改善※7を達成した患者の割合・MCS改善※8を達成した患者の割合・EBS寛解（別の定義）※9を達成した患者の割合・持続的MCS寛解※10を達成した患者の割合・6ヵ月間のステロイドフリーMCS寛解※11を達成した患者の割合・新規の組織学的転帰※12を達成した患者の割合、各来院時での部分MCSのベースラインからの変化量※13・健康関連QOLスコアのベースラインからの変化量※14・バイオマーカーのベースラインからの変化量※15 ※1：中央判定によるMayoスコアの内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、及び排便回数サブスコアが寛解導入試験のベースラインから1ポイント以上減少して0又は1を達成した場合 ※2：MCSの合計が2以下で、いずれのサブスコアも1を超えなかった場合 ※3：投与10週及び投与58週の両時でEBS寛解を達成した場合 ※4：寛解維持試験のベースライン時点でステロイド剤を投与されていた患者が、投与58週時までの少なくとも6ヵ月間にわたって、UCに対するステロイド剤非併用下でEBS寛解を達成した場合（ステロイド剤を中止したが、投与58週の評価前の6ヵ月以内に投与を再開した患者については、本評価項目を達成したとはみなさなかった。）

（続き）

	※5：Geboesスケールに基づき以下の全てを満たした場合 Grade 0：≦0.3、Grade 1：≦1.1、Grade 2a：≦2A.0、Grade 2b：2B.0、Grade 3：3.0、Grade 4：4.0、Grade 5：5.0 ※6：直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、中央判定による内視鏡サブスコアが0又は1（中央判定による内視鏡サブスコア）で、MCSの合計が1以下であった場合 ※7：中央判定による内視鏡サブスコアが0又は1であった場合 ※8：MCSが寛解導入試験のベースラインから3ポイント以上かつ30%以上減少し、うち直腸出血サブスコアが1ポイント以上減少又はそのサブスコアが0若しくは1であった場合 ※9：中央判定による内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合 ※10：投与10週時及び投与58週時の両時点でMCS寛解であった場合 ※11：寛解維持試験のベースライン時点でステロイド剤を投与されていた患者が、投与58週時までの少なくとも6ヵ月間にわたって、UCに対するステロイド剤非併用下でMCS寛解を達成した場合 ※12：新規の組織学的転帰の評価には、Geboesによる基準及びGeboes以外の基準の両方を取り入れた。投与58週時で、Geboesスケールに基づく以下の全てを満たし、かつ、基底部での形質細胞浸潤の消失を認めた場合に新規の組織学的転帰を達成したとみなした。 Grade 0：≦0.3、Grade 1：≦1.1、Grade 2a：≦2A.0、Grade 2b：2B.0、Grade 3：3.0、Grade 4：4.0、Grade 5：5.0 ※13：直腸出血、排便回数及びPGAサブスコアの合計 ※14：SF-36、WPAI、EQ-5D及びIBDQ ※15：血清中hs-CRP及び便中カルプロテクチン
安全性評価項目	有害事象、臨床検査値、身体検査、バイタルサイン及び心電図（ECG）　等
薬物動態/薬力学	フィルゴチニブ及びその主要代謝物であるGS-829845の血漿中濃度、定常状態におけるPK　等
解析計画	＜解析対象集団＞ 有効性の主要解析は最大の解析対象集団（FAS）を対象として実施した。 なお、コホートB 寛解導入試験の日本国内での申請を目的とした主たる解析（Japan specific analysis）は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）からの助言に従って実施した。すなわち、本剤200mg群の有効性をプラセボ群と比較する主要解析は、プラセボ群に含まれる米国／韓国のdual refractory（TNFα阻害剤及びベドリズマブの両剤で治療不成功）ではない男性患者を除外したFASを対象として行った。 本剤200mg群の有効性に関する副次解析及び本剤100mg群の有効性に関する主要／副次解析は、全てのFASを対象として行った。（Global analysis） コホートA 寛解導入試験から652例、コホートB 寛解導入試験から689例、寛解維持試験から553例をバイオマーカー解析対象集団に含めた。 ＜寛解導入試験＞ 寛解導入試験のFASは、ランダム割り付けされ、治験薬を少なくとも1回投与された全ての患者とした。寛解導入試験での有効性の主要解析では、主要評価項目に関する本剤200mg及び100mgのプラセボに対する優越性の検定を行った。各寛解導入試験では、層別CMH（ICMH）検定※により、本剤200mg群とプラセボ群及び本剤100mg群とプラセボ群での治療効果を比較した。 ボンフェローニ法を用いて、本剤各群とプラセボ群の比較検定に有意水準（両側）0.025を等しく配分し、各試験内で全体での第一種の過誤確率を0.05に制御した。 各寛解導入試験において無益性判定のための盲検解除を伴う中間解析を実施したことから、寛解導入試験の完全性を維持するため、本剤各群とプラセボ群との比較で0.00001のαを消費した。その結果、寛解導入試験の最終的な主要解析で、本剤各群が統計学的に有意であることを示すためには、p値（両側）が0.02499未満である必要があった。 主要解析で、本剤200mg又は100mgのプラセボに対する優越性が検証された場合には、引き続き本剤の同用量群について、以下の順序により主な副次仮説（本剤群とプラセボ群で同等である）に関する検定を同じ有意水準で実施した。

（続き）

評価項目			評価時点
1	MCS 寛解率	副次	投与 10 週時
2	内視鏡的寛解率（内視鏡サブスコア 0 達成率）	副次	投与 10 週時
3	Geboes 組織学的寛解率	副次	投与 10 週時
4	MCS 寛解（別の定義）率	副次	投与 10 週時

一方の本剤群で全ての仮説が棄却された場合には、もう一方の用量群の仮説にもそれぞれ0.02499のαが適用され得る。すなわち、寛解導入試験では、もう一方の本剤群の全ての仮説が有意水準（両側）0.04998で検定されることとなる。一方の本剤群のある評価項目で統計学的に有意とならなかった場合には、逐次検定を中止した。
一方の本剤群で主要仮説及び主な副次仮説が一つでも棄却されなかった場合は、もう一方の用量群の全ての仮説を有意水準（両側）0.02499のままで検定することとした。

※：層別因子は、コホートA 寛解導入試験では投与1日時の全身性経口ステロイド剤の併用の有無及び投与1日時の免疫調節剤の併用の有無、コホートB 寛解導入試験では投与1日時の全身性経口ステロイド剤の併用の有無、投与1日時の免疫調節剤の併用の有無及び生物製剤による前治療歴（1種類又は2種類以上）とした。

＜寛解維持試験＞

寛解維持試験のFASは、寛解導入試験の本剤200mg群又は100mg群で投与10週時にEBS寛解又はMCS改善を達成し、再ランダム化後の寛解維持試験で治験薬を少なくとも1回投与された全ての患者とした。寛解維持試験では、本剤200mg群とプラセボ群及び本剤100mg群とプラセボ群での治療効果をCMH検定※により比較した。寛解維持試験では中間解析を設定しなかったため、最終的な主要解析での本剤各群とプラセボ群との比較検定は有意水準（両側）0.025で実施された。
寛解維持試験の主要解析で、本剤200mg又は100mgのプラセボに対する優越性が検証された場合には、引き続き本剤の同用量群について、以下の順序により主な副次仮説（本剤群とプラセボ群で同等である）に関する検定を同じ有意水準で実施した。

評価項目			評価時点
1	6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解率	副次	投与 58 週時
2	持続的 EBS 寛解率	副次	投与 58 週時
3	MCS 寛解率	副次	投与 58 週時
4	内視鏡サブスコア 0 の達成率	副次	投与 58 週時
5	Geboes 組織学的寛解率	副次	投与 58 週時
6	MCS 寛解（別の定義）率	副次	投与 58 週時

寛解維持試験では、寛解導入試験と同じ手法で有意水準（両側）0.025により本剤各群とプラセボ群を比較した。
また、寛解導入試験、寛解維持試験ともに日本人集団における有効性について、サブグループ解析を実施した。

※：層別因子は、寛解導入試験での参加コホート（コホートA又はコホートB）、寛解維持試験のベースライン時点の全身性経口ステロイド剤の併用の有無及び寛解維持試験のベースライン時点の免疫調節剤の併用の有無とした。

＜寛解導入試験及び寛解維持試験＞

二値変数による主な副次評価項目及び探索的評価項目については、本剤各群とプラセボ群での割合の差を層別CMH検定により比較した。評価項目の判定に十分な測定値が得られなかった患者はノンレスポンダーとして取り扱った［ノンレスポンダー補完（NRI）］。
MCS及び部分MCSについては、絶対値及びベースラインからの変化量を記述統計量により要約し、寛解導入試験のベースライン/寛解維持試験のベースラインからの平均変化量に関する本剤各群とプラセボ群の差を共分散分析（ANCOVA）モデル（層別因子及び寛解導入試験のベースライン値又は寛解維持試験のベースライン値で調整）を用いて検定した。欠測データはlast observation carried forward（LOCF）法により補完した。

（続き）

	＜安全性＞ 全ての安全性解析は、安全性解析対象集団を対象に実施した。 有害事象データは、記述統計量を用いて投与群別に要約した。臨床症状及び臨床検査に関する有害事象名はICH国際医薬用語集（MedDRA）Version 22.1を用いてコード化した。

本剤の効能又は効果は、「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）」、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」である。

本剤の効能又は効果に関連する注意は、関節リウマチ：「過去の治療において、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こと。」、潰瘍性大腸炎：「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」「本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］」である。

【患者背景】
コホートA 寛解導入試験：
症例数（安全性解析対象集団）

患者の内訳	全体集団*			日本人集団**		
	本剤 200mg 群	本剤 100mg 群	プラセボ群	本剤 200mg 群	本剤 100mg 群	プラセボ群
ランダム割り付けされ、治験薬を投与, n	245	278	137	15	16	6
投与 10 週時までの治験薬の投与を完了, n（%）	237 (96.7)	260 (93.9)	128 (93.4)	15 (100)	15 (93.8)	5 (83.3)

*:治験薬の投与中止に至った理由として最も多かったのは、患者の申し出[本剤 200mg 群:4 例(1.6%)、本剤 100mg 群:10 例(3.6%)、プラセボ群:4 例(2.9%)及び有害事象(本剤 200mg 群:3 例(1.2%)、本剤 100mg 群:5 例(1.8%)、プラセボ群:3 例(2.2%)]であった。

**:2 例(5.4%)の患者が治験薬の投与を早期に中止した。これらの患者のうち、本剤 100mg 群の 1 例(6.3%)は有害事象、プラセボ群の 1 例(16.7%)は治験実施計画書違反による投与中止であった。

人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg群 (n=245)	本剤 100mg群 (n=277)	プラセボ群 (n=137)	全体 (n=659)	本剤 200mg群 (n=15)	本剤 100mg群 (n=16)	プラセボ群 (n=6)	全体 (n=37)
年齢（歳）								
N	245	277	137	659	15	16	6	37
平均値 (標準偏差)	42 (13.1)	42 (13.3)	41 (12.9)	42 (13.1)	52 (12.0)	48 (13.3)	48 (11.3)	50 (12.3)
中央値	42	42	39	41	55	49	51	53
Q1,Q3	33, 53	31, 53	32, 52	32, 52	44, 60	42, 58	44, 56	43, 56
最小値,最大値	18, 72	18, 73	19, 72	18, 73	25, 71	22, 70	27, 57	22, 71
年齢区分								
65歳未満, n（%）	234 (95.5)	261 (94.2)	129 (94.2)	624 (94.7)	12 (80.0)	15 (93.8)	6 (100.0)	33 (89.2)
65歳以上, n（%）	11 (4.5)	16 (5.8)	8 (5.8)	35 (5.3)	3 (20.0)	1 (6.3)	0	4 (10.8)
出生時の性別								
男性, n（%）	123 (50.2)	157 (56.7)	87 (63.5)	367 (55.7)	7 (46.7)	11 (68.8)	6 (100.0)	24 (64.9)
女性, n（%）	122 (49.8)	120 (43.3)	50 (36.5)	292 (44.3)	8 (53.3)	5 (31.3)	0	13 (35.1)
人種								
アメリカインディアン又はアラスカ先住民, n（%）	1 (0.4)	0	0	1 (0.2)	–	–	–	–
アジア人, n（%）	77 (31.4)	79 (28.5)	38 (27.7)	194 (29.4)	–	–	–	–
黒人又はアフリカ系アメリカ人, n（%）	2 (0.8)	3 (1.1)	1 (0.7)	6 (0.9)	–	–	–	–
ハワイ先住民又は太平洋諸島島民, n（%）	0	0	0	0	–	–	–	–
白人, n（%）	165 (67.3)	192 (69.3)	95 (69.3)	452 (68.6)	–	–	–	–
その他人種, n（%）	0	2 (0.7)	2 (1.5)	4 (0.6)	–	–	–	–
Not Permitted, n（%）	0	1 (0.4)	1 (0.7)	2 (0.3)	–	–	–	–
民族								
非ヒスパニック又はラテン系, n（%）	238 (97.1)	269 (97.1)	134 (97.8)	641 (97.3)	–	–	–	–
ヒスパニック又はラテン系, n（%）	6 (2.4)	6 (2.2)	3 (2.2)	15 (2.3)	–	–	–	–
Not Permitted, n（%）	1 (0.4)	2 (0.7)	0	3 (0.5)	–	–	–	–

（続き）

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg群 （n＝245）	本剤 100mg群 （n＝277）	プラセボ群 （n＝137）	全体 （n＝659）	本剤 200mg群 （n＝15）	本剤 100mg群 （n＝16）	プラセボ群 （n＝6）	全体 （n＝37）
地域								
米国, n（%）	14 (5.7)	33 (11.9)	19 (13.9)	66 (10.0)	－	－	－	－
米国以外, n（%）	231 (94.3)	244 (88.1)	118 (86.1)	593 (90.0)	－	－	－	－
体重（kg）								
N	245	277	137	659	15	16	6	37
平均値 (標準偏差)	70.1 (17.89)	69.6 (17.69)	69.5 (15.89)	69.7 (17.39)	58.6 (9.07)	63.1 (12.67)	62.6 (3.13)	61.2 (10.25)
中央値	66.2	66.8	66.5	66.2	62.2	60.3	61.7	61.2
Q1,Q3	57.0, 81.0	56.9, 81.0	58.0, 80.5	57.0, 81.0	52.0, 64.2	57.0, 70.7	60.0, 64.4	57.0, 64.4
最小値,最大値	36.9, 140.1	36.2, 163.6	41.8, 123.7	36.2, 163.6	36.9, 72.6	40.1, 96.2	59.7, 67.9	36.9, 96.2
身長（cm）								
N	245	277	137	659	15	16	6	37
平均値 (標準偏差)	168.4 (10.08)	168.8 (9.73)	169.6 (9.88)	168.8 (9.89)	164.1 (8.78)	168.0 (8.54)	172.2 (9.14)	167.1 (8.96)
中央値	168.0	169.0	170.0	168.8	162.2	168.0	174.8	168.2
Q1,Q3	161.0, 176.0	162.0, 176.0	164.0, 178.0	162.0, 176.0	157.9, 170.0	160.1, 172.6	168.7, 178.7	159.8, 173.2
最小値,最大値	143.0, 200.0	140.0, 198.0	142.0, 190.0	140.0, 200.0	149.0, 178.9	156.5, 188.3	155.6, 180.5	149.0, 188.3
BMI（kg/m²）								
N	245	277	137	659	15	16	6	37
平均値 (標準偏差)	24.7 (5.82)	24.2 (4.91)	24.0 (4.31)	24.3 (5.16)	21.7 (2.91)	22.2 (3.36)	21.2 (1.90)	21.9 (2.94)
中央値	23.9	23.6	23.2	23.8	21.8	21.7	20.6	21.7
Q1,Q3	20.4, 27.9	20.6, 27.4	20.8, 26.8	20.5, 27.5	20.4, 23.3	20.3, 23.6	20.2, 21.9	20.4, 23.2
最小値,最大値	14.3, 53.0	13.7, 46.3	16.3, 37.7	13.7, 53.0	14.8, 28.4	16.4, 30.7	19.3, 24.7	14.8, 30.7
喫煙状況								
過去に喫煙, n（%）	55 (22.4)	54 (19.5)	22 (16.1)	131 (19.9)	8 (53.3)	9 (56.3)	3 (50.0)	20 (54.1)
現在も喫煙, n（%）	15 (6.1)	10 (3.6)	5 (3.6)	30 (4.6)	1 (6.7)	2 (12.5)	0	3 (8.1)
喫煙歴なし, n（%）	175 (71.4)	213 (76.9)	110 (80.3)	498 (75.6)	6 (40.0)	5 (31.3)	3 (50.0)	14 (37.8)

ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg群 （n＝245）	本剤 100mg群 （n＝277）	プラセボ群 （n＝137）	全体 （n＝659）	本剤 200mg群 （n＝15）	本剤 100mg群 （n＝16）	プラセボ群 （n＝6）	全体 （n＝37）
UCの罹病期間（年）								
N	245	277	137	659	15	16	6	37
平均値 (標準偏差)	7.2 (6.87)	6.7 (7.41)	6.4 (7.39)	6.8 (7.20)	7.2 (6.75)	8.2 (9.50)	11.8 (14.02)	8.4 (9.23)
中央値	4.2	3.9	3.6	4.0	4.1	5.5	8.5	5.2
Q1,Q3	1.8, 10.3	1.7, 9.5	1.5, 8.6	1.7, 9.7	2.2, 10.0	2.7, 11.6	1.5, 13.2	2.2, 11.8
最小値,最大値	0.5, 36.7	0.5, 48.9	0.5, 38.9	0.5, 48.9	0.9, 21.7	0.6, 39.3	0.7, 38.4	0.6, 39.3
Mayoスコア								
N	245	277	137	659	15	16	6	37
平均値 (標準偏差)	8.6 (1.31)	8.6 (1.43)	8.7 (1.32)	8.6 (1.36)	8.5 (1.13)	8.0 (1.32)	8.7 (2.07)	8.3 (1.38)
中央値	9.0	9.0	9.0	9.0	8.0	8.0	9.0	8.0
Q1,Q3	8.0, 10.0	8.0, 10.0	8.0, 10.0	8.0, 10.0	8.0, 10.0	7.0, 9.0	7.0, 9.0	7.0, 9.0
最小値,最大値	6.0, 12.0	6.0, 12.0	6.0, 12.0	6.0, 12.0	7.0, 10.0	6.0, 11.0	6.0, 12.0	6.0, 12.0
Mayoスコア分類								
8以下, n（%）	116 (47.3)	133 (48.0)	65 (47.4)	314 (47.6)	8 (53.3)	10 (62.5)	2 (33.3)	20 (54.1)
9以上, n（%）	129 (52.7)	144 (52.0)	72 (52.6)	345 (52.4)	7 (46.7)	6 (37.5)	4 (66.7)	17 (45.9)

（続き）

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg群 （n＝245）	本剤 100mg群 （n＝277）	プラセボ群 （n＝137）	全体 （n＝659）	本剤 200mg群 （n＝15）	本剤 100mg群 （n＝16）	プラセボ群 （n＝6）	全体 （n＝37）
部分Mayoスコア								
N	245	277	137	659	15	16	6	37
平均値 (標準偏差)	6.0 (1.24)	5.9 (1.31)	6.1 (1.29)	6.0 (1.28)	6.1 (1.10)	5.3 (1.08)	5.7 (2.50)	5.7 (1.40)
中央値	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	5.5	6.0
Q1,Q3	5.0, 7.0	5.0, 7.0	5.0, 7.0	5.0, 7.0	5.0, 7.0	4.5, 6.0	3.0, 8.0	5.0, 6.0
最小値,最大値	1.0, 9.0	2.0, 9.0	3.0, 9.0	1.0, 9.0	4.0, 8.0	3.0, 7.0	3.0, 9.0	3.0, 9.0
内視鏡サブスコア（中央判定）が3								
3, n（%）	133 (54.3)	159 (57.4)	76 (55.5)	368 (55.8)	10 (66.7)	9 (56.3)	5 (83.3)	24 (64.9)
3以外, n（%）	112 (45.7)	118 (42.6)	61 (44.5)	291 (44.2)	5 (33.3)	7 (43.8)	1 (16.7)	13 (35.1)
便中カルプロテクチン（μg/g）								
N	240	272	135	647	13	15	6	34
平均値 (標準偏差)	2,059 (2,639.1)	2,001 (3,447.8)	2,231 (2,916.9)	2,070 (3,055.5)	3,556 (3,347.9)	1,995 (1,448.2)	6,670 (8,294.5)	3,417 (4,270.8)
中央値	1,101	1,081	1,528	1,186	2,068	1,967	2,345	1,982
Q1,Q3	414, 2,522	357, 1,823	409, 2,901	389, 2,476	1018, 6,888	853, 2,611	923, 15,032	873, 3,940
最小値,最大値	29, 16,818	29, 28,788	29, 19,281	29, 28,788	41, 9,126	195, 4,550	93, 19,281	41, 19,281
便中カルプロテクチンによる分類								
250μg/g以下, n（%）	35 (14.3)	49 (17.7)	25 (18.2)	109 (16.5)	1 (6.7)	2 (12.5)	1 (16.7)	4 (10.8)
250μg/g超, n（%）	205 (83.7)	223 (80.5)	110 (80.3)	538 (81.6)	12 (80.0)	13 (81.3)	5 (83.3)	30 (81.1)
欠測, n（%）	5 (2.0)	5 (1.8)	2 (1.5)	12 (1.8)	2 (13.3)	1 (6.3)	0	3 (8.1)
C反応性タンパク（高感度、mg/L）								
N	245	277	137	659	15	16	6	37
平均値 (標準偏差)	8.63 (16.274)	7.75 (17.384)	5.82 (7.600)	7.67 (15.426)	4.07 (5.125)	4.10 (6.712)	6.17 (10.103)	4.42 (6.616)
中央値	3.57	2.43	2.78	3.03	2.64	1.45	2.21	1.94
Q1,Q3	1.42, 8.53	1.17, 7.02	1.05, 6.72	1.17, 7.71	1.15, 5.45	0.26, 3.37	0.88, 5.00	0.61, 4.59
最小値,最大値	0.19, 194.00	0.19, 141.00	0.19, 39.40	0.19, 194.00	0.19, 20.30	0.19, 21.00	0.19, 26.50	0.19, 26.50
C反応性タンパクによる分類								
3mg/L以下, n（%）	111 (45.3)	147 (53.1)	71 (51.8)	329 (49.9)	10 (66.7)	12 (75.0)	4 (66.7)	26 (70.3)
3mg/L超, n（%）	134 (54.7)	130 (46.9)	66 (48.2)	330 (50.1)	5 (33.3)	4 (25.0)	2 (33.3)	11 (29.7)
寛解導入試験ベースラインにおけるステロイド剤、免疫調節剤の併用状況								
全身性ステロイド剤と免疫調整薬の併用								
全身性ステロイド剤のみ, n（%）	54 (22.0)	67 (24.2)	34 (24.8)	155 (23.5)	6 (40.0)	4 (25.0)	2 (33.3)	12 (32.4)
免疫調節剤のみ, n（%）	53 (21.6)	63 (22.7)	33 (24.1)	149 (22.6)	4 (26.7)	6 (37.5)	2 (33.3)	12 (32.4)
全身性ステロイド剤と免疫調節剤の両方, n（%）	20 (8.2)	19 (6.9)	8 (5.8)	47 (7.1)	1 (6.7)	2 (12.5)	1 (16.7)	4 (10.8)
全身性ステロイド剤と免疫調節剤のいずれも併用なし, n（%）	118 (48.2)	128 (46.2)	62 (45.3)	308 (46.7)	4 (26.7)	4 (25.0)	1 (16.7)	9 (24.3)
全身性ステロイド剤								
投与あり, n（%）	74 (30.2)	86 (31.0)	42 (30.7)	202 (30.7)	7 (46.7)	6 (37.5)	3 (50.0)	16 (43.2)
プレドニゾン※換算（mg/日）								
N	74	86	42	202	7	6	3	16
平均値 (標準偏差)	18.4 (9.02)	16.9 (8.95)	20.3 (8.56)	18.2 (8.94)	6.8 (6.41)	12.9 (5.57)	5.8 (3.82)	8.9 (6.26)
中央値	20.0	15.0	20.0	20.0	5.0	10.0	5.0	8.8
Q1,Q3	10.0, 25.0	10.0, 25.0	15.0, 30.0	10.0, 25.0	2.5, 10.0	10.0, 20.0	2.5, 10.0	3.8, 10.0
最小値,最大値	2.5, 30.0	2.5, 30.0	2.5, 30.0	2.5, 30.0	2.5, 20.0	7.5, 20.0	2.5, 10.0	2.5, 20.0

（続き）

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg群 （n＝245）	本剤 100mg群 （n＝277）	プラセボ群 （n＝137）	全体 （n＝659）	本剤 200mg群 （n＝15）	本剤 100mg群 （n＝16）	プラセボ群 （n＝6）	全体 （n＝37）
プレドニゾン※換算による分類								
0超、10以下 （mg/日）, n（%）	25 （10.2）	36 （13.0）	10 （7.3）	71 （10.8）	6 （40.0）	4 （25.0）	3 （50.0）	13 （35.1）
10超、20以下 （mg/日）, n（%）	24 （9.8）	27 （9.7）	14 （10.2）	65 （9.9）	1 （6.7）	2 （12.5）	0	3 （8.1）
20超 （mg/日）,n（%）	25 （10.2）	23 （8.3）	18 （13.1）	66 （10.0）	0	0	0	0
投与なし, n（%）	171 （69.8）	191 （69.0）	95 （69.3）	457 （69.3）	8 （53.3）	10 （62.5）	3 （50.0）	21 （56.8）

Q1：第1四分位
Q3：第3四分位
Not Permitted：地域の規制当局が人種又は民族情報の収集を認めていない
BMI：[体重（kg）/身長（cm）^{2}]×10,000により計算
年齢：コホートA 寛解導入試験において、最初に治験薬を投与された時点での年齢
全身性ステロイド剤：投与経路が経口、静注、筋注の薬剤のみ集計
※：国内未承認

コホートB 寛解導入試験：
症例数（安全性解析対象集団）

患者の内訳	全体集団*			日本人集団**		
	本剤 200mg 群	本剤 100mg 群	プラセボ群	本剤 200mg 群	本剤 100mg 群	プラセボ群
ランダム割り付けされ、治験薬を投与, n	262	286	143	29	29	14
投与 10 週時までの治験薬の投与を完了, n（%）	242 (92.4)	265 (93.0)	128 (90.1)	28 (96.6)	28 (96.6)	11 (78.6)

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg群 (n=262)	本剤 100mg群 (n=285)	プラセボ群 (n=142)	全体 (n=689)	本剤 200mg群 (n=29)	本剤 100mg群 (n=29)	プラセボ群 (n=14)	全体 (n=72)
年齢（歳）								
N	262	285	142	689	29	29	14	72
平均値 (標準偏差)	43 (14.2)	43 (14.3)	44 (14.9)	43 (14.4)	45 (16.9)	39 (13.8)	49 (15.9)	44 (15.8)
中央値	44	42	45	43	48	35	50	45
Q1,Q3	31, 54	31, 54	32, 55	31, 54	33, 60	28, 48	42, 63	29, 55
最小値,最大値	18, 72	18, 73	18, 74	18, 74	18, 71	20, 71	19, 71	18, 71
年齢区分								
65歳未満, n（%）	243 (92.7)	264 (92.6)	128 (90.1)	635 (92.2)	24 (82.8)	28 (96.6)	11 (78.6)	63 (87.5)
65歳以上, n（%）	19 (7.3)	21 (7.4)	14 (9.9)	54 (7.8)	5 (17.2)	1 (3.4)	3 (21.4)	9 (12.5)
出生時の性別								
男性, n（%）	148 (56.5)	186 (65.3)	86 (60.6)	420 (61.0)	19 (65.5)	23 (79.3)	8 (57.1)	50 (69.4)
女性, n（%）	114 (43.5)	99 (34.7)	56 (39.4)	269 (39.0)	10 (34.5)	6 (20.7)	6 (42.9)	22 (30.6)
人種								
アメリカインディアン又はアラスカ先住民, n（%）	0	0	0	0	—	—	—	—
アジア人, n（%）	50 (19.1)	51 (17.9)	27 (19.0)	128 (18.6)	—	—	—	—
黒人又はアフリカ系アメリカ人, n（%）	4 (1.5)	6 (2.1)	3 (2.1)	13 (1.9)	—	—	—	—
ハワイ先住民又は太平洋諸島島民, n（%）	0	0	0	0	—	—	—	—
白人, n（%）	190 (72.5)	212 (74.4)	98 (69.0)	500 (72.6)	—	—	—	—
その他人種, n（%）	0	0	1 (0.7)	1 (0.1)	—	—	—	—
Not Permitted, n（%）	18 (6.9)	16 (5.6)	13 (9.2)	47 (6.8)	—	—	—	—
民族								
非ヒスパニック又はラテン系, n（%）	249 (95.0)	273 (95.8)	134 (94.4)	656 (95.2)	—	—	—	—
ヒスパニック又はラテン系, n（%）	8 (3.1)	8 (2.8)	4 (2.8)	20 (2.9)	—	—	—	—
Not Permitted, n（%）	5 (1.9)	4 (1.4)	4 (2.8)	13 (1.9)	—	—	—	—
地域								
米国, n（%）	36 (13.7)	58 (20.4)	21 (14.8)	115 (16.7)	—	—	—	—
米国以外, n（%）	226 (86.3)	227 (79.6)	121 (85.2)	574 (83.3)	—	—	—	—
体重（kg）								
N	262	285	142	689	29	29	14	72
平均値	73.1	74.7	73.1	73.8	57.8	61.6	57.5	59.3

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg群 (n=262)	本剤 100mg群 (n=285)	プラセボ群 (n=142)	全体 (n=689)	本剤 200mg群 (n=29)	本剤 100mg群 (n=29)	プラセボ群 (n=14)	全体 (n=72)
(標準偏差)	(18.68)	(17.01)	(16.74)	(17.61)	(9.47)	(9.42)	(11.08)	(9.83)
中央値	70.9	72.5	71.3	72.0	56.7	59.2	58.0	58.6
Q1,Q3	60.3, 84.1	62.5, 84.0	60.0, 85.0	61.3, 84.5	51.8, 65.0	56.6, 67.5	47.5, 63.5	52.7, 66.0
最小値,最大値	37.7, 156.8	42.0, 147.3	39.8, 139.0	37.7, 156.8	37.7, 73.0	44.3, 81.4	39.8, 76.0	37.7, 81.4
身長 (cm)								
N	262	284	142	688	29	29	14	72
平均値 (標準偏差)	170.1 (9.78)	172.3 (8.41)	171.8 (9.62)	171.3 (9.25)	163.4 (6.78)	170.3 (7.67)	165.5 (8.88)	166.6 (8.11)
中央値	169.9	173.0	172.0	171.0	165.0	171.2	166.5	168.0
Q1,Q3	164.0, 177.0	167.3, 178.0	166.0, 178.0	165.0, 178.0	158.7, 169.9	166.5, 175.9	158.0, 172.3	161.8, 171.8
最小値,最大値	130.0, 195.0	148.3, 195.6	139.0, 198.0	130.0, 198.0	150.5, 171.1	151.9, 183.5	148.7, 178.2	148.7, 183.5
BMI (kg/m^2)								
N	262	284	142	688	29	29	14	72
平均値 (標準偏差)	25.1 (5.70)	25.0 (4.90)	24.7 (5.28)	25.0 (5.29)	21.5 (2.55)	21.3 (3.00)	20.9 (3.12)	21.3 (2.82)
中央値	24.3	24.4	24.0	24.4	21.5	20.6	21.2	21.3
Q1,Q3	21.2, 28.0	21.9, 27.5	21.1, 28.3	21.3, 27.7	20.3, 22.9	18.5, 23.9	19.7, 23.2	19.6, 23.2
最小値,最大値	14.1, 57.6	16.4, 44.7	13.8, 48.2	13.8, 57.6	16.4, 26.0	16.4, 26.9	14.8, 25.4	14.8, 26.9
喫煙状況								
過去に喫煙, n (%)	73 (27.9)	93 (32.6)	43 (30.3)	209 (30.3)	10 (34.5)	12 (41.4)	7 (50.0)	29 (40.3)
現在も喫煙, n (%)	8 (3.1)	21 (7.4)	5 (3.5)	34 (4.9)	1 (3.4)	4 (13.8)	0	5 (6.9)
喫煙歴なし, n (%)	181 (69.1)	171 (60.0)	94 (66.2)	446 (64.7)	18 (62.1)	13 (44.8)	7 (50.0)	38 (52.8)

ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg群 (n=262)	本剤 100mg群 (n=285)	プラセボ群 (n=142)	全体 (n=689)	本剤 200mg群 (n=29)	本剤 100mg群 (n=29)	プラセボ群 (n=14)	全体 (n=72)
UCの罹病期間（年）								
N	262	284	142	688	29	29	14	72
平均値 (標準偏差)	9.8 (7.64)	9.7 (7.15)	10.2 (8.22)	9.8 (7.56)	9.2 (7.65)	9.4 (7.36)	9.5 (8.30)	9.3 (7.56)
中央値	7.2	7.5	7.2	7.4	6.3	6.2	8.2	6.6
Q1,Q3	4.0, 14.1	4.3, 13.2	4.1, 13.8	4.1, 13.7	3.9, 12.5	4.3, 13.0	2.9, 11.7	4.0, 12.8
最小値,最大値	0.8, 34.7	0.6, 36.0	0.6, 39.7	0.6, 39.7	1.0, 28.5	1.8, 29.8	1.9, 33.2	1.0, 33.2
Mayoスコア								
N	262	285	142	689	29	29	14	72
平均値 (標準偏差)	9.2 (1.39)	9.3 (1.27)	9.3 (1.42)	9.3 (1.35)	8.5 (1.38)	9.2 (1.04)	8.9 (1.44)	8.9 (1.28)
中央値	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	8.5	9.0
Q1,Q3	8.0, 10.0	9.0, 10.0	8.0, 10.0	8.0, 10.0	7.0, 9.0	9.0, 10.0	8.0, 10.0	8.0, 10.0
最小値,最大値	6.0, 12.0	6.0, 12.0	6.0, 12.0	6.0, 12.0	6.0, 11.0	7.0, 11.0	7.0, 12.0	6.0, 12.0
Mayoスコア分類								
8以下, n (%)	71 (27.1)	68 (23.9)	42 (29.6)	181 (26.3)	13 (44.8)	7 (24.1)	7 (50.0)	27 (37.5)

（続き）

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg群 （n＝262）	本剤 100mg群 （n＝285）	プラセボ群 （n＝142）	全体 （n＝689）	本剤 200mg群 （n＝29）	本剤 100mg群 （n＝29）	プラセボ群 （n＝14）	全体 （n＝72）
9以上, n（%）	191 (72.9)	217 (76.1)	100 (70.4)	508 (73.7)	16 (55.2)	22 (75.9)	7 (50.0)	45 (62.5)
部分Mayoスコア								
N	262	285	142	689	29	29	14	72
平均値 （標準偏差）	6.5 (1.38)	6.4 (1.26)	6.4 (1.40)	6.4 (1.33)	5.8 (1.50)	6.1 (1.00)	5.7 (1.68)	5.9 (1.35)
中央値	7.0	6.0	6.5	7.0	6.0	6.0	6.0	6.0
Q1,Q3	6.0, 7.0	6.0, 7.0	5.0, 7.0	6.0, 7.0	5.0, 7.0	5.0, 7.0	5.0, 7.0	5.0, 7.0
最小値,最大値	2.0, 9.0	2.0, 9.0	2.0, 9.0	2.0, 9.0	2.0, 9.0	4.0, 8.0	3.0, 9.0	2.0, 9.0
内視鏡サブスコア（中央判定）が3								
3, n（%）	203 (77.5)	222 (77.9)	111 (78.2)	536 (77.8)	25 (86.2)	23 (79.3)	13 (92.9)	61 (84.7)
3以外, n（%）	59 (22.5)	63 (22.1)	31 (21.8)	153 (22.2)	4 (13.8)	6 (20.7)	1 (7.1)	11 (15.3)
便中カルプロテクチン（μg/g）								
N	254	278	139	671	28	27	14	69
平均値 （標準偏差）	2,845 (4,076.5)	2,236 (3,094.9)	2,479 (3,571.4)	2,517 (3,596.7)	2,352 (2,484.1)	1,399 (1,218.3)	1,685 (1,331.6)	1,844 (1,883.3)
中央値	1,513	1,378	1,534	1,461	1,255	1,026	1,341	1,247
Q1,Q3	584, 3,217	553, 2,477	685, 2,866	591, 2,884	432, 3,970	526, 1,735	555, 2,395	525, 2,787
最小値,最大値	29, 28,801	29, 21,690	40, 28,801	29, 28,801	29, 8,162	56, 4,981	136, 4,308	29, 8,162
便中カルプロテクチンによる分類								
250μg/g以下, n（%）	32 (12.2)	35 (12.3)	14 (9.9)	81 (11.8)	5 (17.2)	3 (10.3)	1 (7.1)	9 (12.5)
250μg/g超, n（%）	222 (84.7)	243 (85.3)	125 (88.0)	590 (85.6)	23 (79.3)	24 (82.8)	13 (92.9)	60 (83.3)
欠測, n（%）	8 (3.1)	7 (2.5)	3 (2.1)	18 (2.6)	1 (3.4)	2 (6.9)	0	3 (4.2)
C反応性タンパク（高感度、mg/L）								
N	262	285	142	689	29	29	14	72
平均値 （標準偏差）	12.21 (14.850)	11.72 (17.986)	13.98 (24.280)	12.37 (18.405)	6.99 (11.372)	6.87 (10.841)	3.36 (4.330)	6.24 (10.140)
中央値	5.91	5.92	6.57	5.94	3.27	2.81	2.12	2.83
Q1,Q3	2.37, 17.40	2.38, 14.10	2.73, 17.40	2.54, 16.00	1.33, 6.78	0.69, 5.99	0.47, 3.66	0.71, 6.30
最小値,最大値	0.19, 78.80	0.19, 147.00	0.19, 239.00	0.19, 239.00	0.19, 56.30	0.19, 46.40	0.19, 15.20	0.19, 56.30
C反応性タンパクによる分類								
3mg/L以下, n（%）	77 (29.4)	86 (30.2)	41 (28.9)	204 (29.6)	13 (44.8)	15 (51.7)	9 (64.3)	37 (51.4)
3mg/L超, n（%）	185 (70.6)	199 (69.8)	101 (71.1)	485 (70.4)	16 (55.2)	14 (48.3)	5 (35.7)	35 (48.6)
寛解導入試験ベースラインまでの前治療歴								
使用した生物製剤の数								
0, n（%）	3 (1.1)	2 (0.7)	3 (2.1)	8 (1.2)	0	0	0	0
1種類, n（%）	80 (30.5)	98 (34.4)	46 (32.4)	224 (32.5)	13 (44.8)	13 (44.8)	7 (50.0)	33 (45.8)
2種類, n（%）	90 (34.4)	109 (38.2)	45 (31.7)	244 (35.4)	10 (34.5)	15 (51.7)	4 (28.6)	29 (40.3)
3種類以上, n（%）	89 (34.0)	76 (26.7)	48 (33.8)	213 (30.9)	6 (20.7)	1 (3.4)	3 (21.4)	10 (13.9)
TNFα阻害剤の前治療歴								
あり, n（%）	242 (92.4)	266 (93.3)	130 (91.5)	638 (92.6)	29 (100.0)	28 (96.6)	13 (92.9)	70 (97.2)
使用したTNFα阻害剤の数								
1種類, n（%）	126 (48.1)	136 (47.7)	66 (46.5)	328 (47.6)	13 (44.8)	15 (51.7)	6 (42.9)	34 (47.2)

（続き）

	全体集団				日本人集団			
	本剤200mg群（n＝262）	本剤100mg群（n＝285）	プラセボ群（n＝142）	全体（n＝689）	本剤200mg群（n＝29）	本剤100mg群（n＝29）	プラセボ群（n＝14）	全体（n＝72）
2種類, n（%）	90 (34.4)	117 (41.1)	54 (38.0)	261 (37.9)	11 (37.9)	13 (44.8)	6 (42.9)	30 (41.7)
3種類以上, n（%）	26 (9.9)	13 (4.6)	10 (7.0)	49 (7.1)	5 (17.2)	0	1 (7.1)	6 (8.3)
TNFα阻害剤使用による最も悪い転帰								
治療失敗, n（%）	218 (83.2)	251 (88.1)	120 (84.5)	589 (85.5)	25 (86.2)	25 (86.2)	13 (92.9)	63 (87.5)
忍容性不良（アレルギー性及び非アレルギー性）, n（%）	16 (6.1)	12 (4.2)	9 (6.3)	37 (5.4)	4 (13.8)	3 (10.3)	0	7 (9.7)
その他, n（%）	8 (3.1)	3 (1.1)	1 (0.7)	12 (1.7)	0	0	0	0
なし, n（%）	20 (7.6)	19 (6.7)	12 (8.5)	51 (7.4)	0	1 (3.4)	1 (7.1)	2 (2.8)
ベドリズマブによる前治療歴								
あり, n（%）	164 (62.6)	145 (50.9)	85 (59.9)	394 (57.2)	3 (10.3)	5 (17.2)	4 (28.6)	12 (16.7)
ベドリズマブ使用によるの最も悪い転帰								
治療失敗, n（%）	148 (56.5)	132 (46.3)	76 (53.5)	356 (51.7)	1 (3.4)	2 (6.9)	1 (7.1)	4 (5.6)
忍容性不良（アレルギー性及び非アレルギー性）, n（%）	11 (4.2)	9 (3.2)	2 (1.4)	22 (3.2)	0	1 (3.4)	0	1 (1.4)
その他, n（%）	5 (1.9)	4 (1.4)	7 (4.9)	16 (2.3)	2 (6.9)	2 (6.9)	3 (21.4)	7 (9.7)
なし, n（%）	98 (37.4)	140 (49.1)	57 (40.1)	295 (42.8)	26 (89.7)	24 (82.8)	10 (71.4)	60 (83.3)
TNFα阻害剤とベドリズマブ両方の治療歴								
あり, n（%）	147 (56.1)	128 (44.9)	76 (53.5)	351 (50.9)	3 (10.3)	4 (13.8)	3 (21.4)	10 (13.9)
なし, n（%）	115 (43.9)	157 (55.1)	66 (46.5)	338 (49.1)	26 (89.7)	25 (86.2)	11 (78.6)	62 (86.1)
TNFα阻害剤とベドリズマブ両方の治療失敗歴								
あり（Dual Refractory）, n（%）	120 (45.8)	113 (39.6)	64 (45.1)	297 (43.1)	1 (3.4)	1 (3.4)	0	2 (2.8)
米国/韓国人男性, n（%）	15 (5.7)	10 (3.5)	5 (3.5)	30 (4.4)	－	－	－	－
米国/韓国人男性以外の患者, n（%）	105 (40.1)	103 (36.1)	59 (41.5)	267 (38.8)	－	－	－	－
なし, n（%）	142 (54.2)	172 (60.4)	78 (54.9)	392 (56.9)	28 (96.6)	28 (96.6)	14 (100.0)	70 (97.2)
米国/韓国人男性, n（%）	1 (0.4)	30 (10.5)	14 (9.9)	45 (6.5)	－	－	－	－
米国/韓国人男性以外の患者, n（%）	141 (53.8)	142 (49.8)	64 (45.1)	347 (50.4)	－	－	－	－
寛解導入試験ベースラインにおけるステロイド剤、免疫調節剤の併用状況								
全身性ステロイド剤と免疫調整剤の併用状況								
全身性ステロイド剤のみ, n（%）	94 (35.9)	103 (36.1)	51 (35.9)	248 (36.0)	6 (20.7)	5 (17.2)	4 (28.6)	15 (20.8)
免疫調節剤のみ, n（%）	34 (13.0)	34 (11.9)	21 (14.8)	89 (12.9)	7 (24.1)	7 (24.1)	3 (21.4)	17 (23.6)
全身性ステロイド剤と免疫調節剤の両方, n（%）	28 (10.7)	28 (9.8)	11 (7.7)	67 (9.7)	5 (17.2)	5 (17.2)	2 (14.3)	12 (16.7)

（続き）

	全体集団				日本人集団			
	本剤 200mg群 （n＝262）	本剤 100mg群 （n＝285）	プラセボ群 （n＝142）	全体 （n＝689）	本剤 200mg群 （n＝29）	本剤 100mg群 （n＝29）	プラセボ群 （n＝14）	全体 （n＝72）
全身性ステロイド剤と免疫調節剤のいずれも併用なし, n（%）	106 （40.5）	120 （42.1）	59 （41.5）	285 （41.4）	11 （37.9）	12 （41.4）	5 （35.7）	28 （38.9）
全身性ステロイド剤								
投与あり, n（%）	122 （46.6）	131 （46.0）	62 （43.7）	315 （45.7）	11 （37.9）	10 （34.5）	6 （42.9）	27 （37.5）
プレドニゾン※換算（mg/日）								
N	122	131	62	315	11	10	6	27
平均値 （標準偏差）	16.0 （8.16）	17.3 （7.60）	16.7 （8.48）	16.7 （7.99）	11.1 （5.99）	10.7 （8.08）	6.0 （3.46）	9.8 （6.56）
中央値	15.0	20.0	20.0	20.0	10.0	7.5	5.0	10.0
Q1,Q3	10.0, 20.0	10.0, 20.0	10.0, 20.0	10.0, 20.0	5.0, 15.0	5.0, 20.0	5.0, 10.0	5.0, 15.0
最小値,最大値	1.0, 40.0	2.0, 30.0	1.0, 30.0	1.0, 40.0	1.0, 20.0	2.5, 25.0	1.0, 10.0	1.0, 25.0
プレドニゾン※換算による分類								
0超、10以下 （mg/日）, n（%）	48 （18.3）	40 （14.0）	23 （16.2）	111 （16.1）	6 （20.7）	7 （24.1）	6 （42.9）	19 （26.4）
10超、20以下 （mg/日）, n（%）	53 （20.2）	68 （23.9）	26 （18.3）	147 （21.3）	5 （17.2）	2 （6.9）	0	7 （9.7）
20超 （mg/日）, n（%）	21 （8.0）	23 （8.1）	13 （9.2）	57 （8.3）	0	1 （3.4）	0	1 （1.4）
投与なし, n（%）	140 （53.4）	154 （54.0）	80 （56.3）	374 （54.3）	18 （62.1）	19 （65.5）	8 （57.1）	45 （62.5）

Q1：第1四分位
Q3：第3四分位
Not Permitted：地域の規制当局が人種又は民族情報の収集を認めていない
BMI：[体重（kg）/身長（cm）^{2}]×10,000により計算
年齢：コホートB 寛解導入試験において、最初に治験薬を投与された時点での年齢
生物製剤の治療歴：UCに対し承認されている薬剤のみ集計
全身性ステロイド剤：投与経路が経口、静注、筋注の薬剤のみ集計
※：国内未承認

寛解維持試験（全体集団）：

	寛解導入試験：本剤200mg群			寛解導入試験：本剤100mg群			寛解導入試験：プラセボ群	全体（n=664）
	寛解維持試験：本剤200mg群（n=202）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n=99）	全体（n=301）	寛解維持試験：本剤100mg群（n=179）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n=91）	全体（n=270）	寛解維持試験：プラセボ群（n=93）	
年齢（歳）								
N	202	99	301	179	91	270	93	664
平均値（標準偏差）	43 (13.8)	42 (13.0)	43 (13.5)	42 (12.6)	43 (15.1)	42 (13.5)	43 (13.0)	43 (13.4)
中央値	42	42	42	42	42	42	41	42
Q1,Q3	32, 54	32, 53	32, 53	31, 53	29, 57	30, 54	32, 53	32, 53
最小値,最大値	18, 72	18, 71	18, 72	18, 68	19, 73	18, 73	21, 72	18, 73
年齢区分								
65歳未満, n（%）	187 (92.6)	95 (96.0)	282 (93.7)	175 (97.8)	83 (91.2)	258 (95.6)	87 (93.5)	627 (94.4)
65歳以上, n（%）	15 (7.4)	4 (4.0)	19 (6.3)	4 (2.2)	8 (8.8)	12 (4.4)	6 (6.5)	37 (5.6)
出生時の性別								
男性, n（%）	95 (47.0)	48 (48.5)	143 (47.5)	101 (56.4)	49 (53.8)	150 (55.6)	49 (52.7)	342 (51.5)
女性, n（%）	107 (53.0)	51 (51.5)	158 (52.5)	78 (43.6)	42 (46.2)	120 (44.4)	44 (47.3)	322 (48.5)
人種								
アメリカインディアン又はアラスカ先住民, n（%）	0	0	0	0	0	0	0	0
アジア人, n（%）	56 (27.7)	29 (29.3)	85 (28.2)	41 (22.9)	19 (20.9)	60 (22.2)	28 (30.1)	173 (26.1)
黒人又はアフリカ系アメリカ人, n（%）	4 (2.0)	0	4 (1.3)	4 (2.2)	0	4 (1.5)	0	8 (1.2)
ハワイ先住民又は太平洋諸島島民, n（%）	0	0	0	0	0	0	0	0
白人, n（%）	138 (68.3)	68 (68.7)	206 (68.4)	130 (72.6)	71 (78.0)	201 (74.4)	63 (67.7)	470 (70.8)
その他人種, n（%）	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.4)	1 (1.1)	2 (0.3)
Not Permitted, n（%）	4 (2.0)	2 (2.0)	6 (2.0)	3 (1.7)	1 (1.1)	4 (1.5)	1 (1.1)	11 (1.7)
民族								
非ヒスパニック又はラテン系, n（%）	198 (98.0)	95 (96.0)	293 (97.3)	171 (95.5)	90 (98.9)	261 (96.7)	93 (100.0)	647 (97.4)
ヒスパニック又はラテン系, n（%）	4 (2.0)	4 (4.0)	8 (2.7)	8 (4.5)	1 (1.1)	9 (3.3)	0	17 (2.6)
Not Permitted,n（%）	0	0	0	0	0	0	0	0
地域								
米国, n（%）	19 (9.4)	12 (12.1)	31 (10.3)	29 (16.2)	12 (13.2)	41 (15.2)	8 (8.6)	80 (12.0)
米国以外, n（%）	183 (90.6)	87 (87.9)	270 (89.7)	150 (83.8)	79 (86.8)	229 (84.8)	85 (91.4)	584 (88.0)
体重（kg）								
N	202	99	301	179	91	270	93	664
平均値（標準偏差）	71.2 (18.31)	73.0 (18.12)	71.8 (18.24)	72.3 (19.97)	73.7 (18.06)	72.8 (19.32)	69.2 (16.03)	71.8 (18.41)
中央値	69.0	72.0	69.5	69.0	71.6	70.0	66.0	69.1
Q1,Q3	58.0, 82.0	58.2, 85.2	58.2, 83.3	58.1, 84.0	60.0, 85.8	59.0, 85.2	57.2, 80.9	58.2, 83.9
最小値,最大値	38.0, 131.1	41.0, 122.4	38.0, 131.1	39.1, 156.1	41.6, 139.2	39.1, 156.1	40.5, 128.0	38.0, 156.1

（続き）

	寛解導入試験：本剤200mg群			寛解導入試験：本剤100mg群			寛解導入試験：プラセボ群	全体（n＝664）
	寛解維持試験：本剤200mg群（n＝202）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝99）	全体（n＝301）	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝179）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝91）	全体（n＝270）	寛解維持試験：プラセボ群（n＝93）	
身長（cm）								
N	202	99	301	179	90	269	93	663
平均値（標準偏差）	169.2（9.95）	168.1（8.98）	168.9（9.64）	169.8（9.93）	170.5（8.70）	170.1（9.52）	169.1（9.50）	169.4（9.58）
中央値	169.0	167.0	168.2	170.0	171.1	170.0	168.0	169.8
Q1,Q3	163.0, 176.0	162.8, 173.9	163.0, 175.0	164.0, 176.0	165.0, 177.0	164.0, 176.5	162.5, 175.0	163.0, 176.0
最小値,最大値	143.8, 197.0	149.0, 187.0	143.8, 197.0	140.0, 198.0	151.6, 195.0	140.0, 198.0	149.0, 190.0	140.0, 198.0
BMI（kg/m²）								
N	202	99	301	179	90	269	93	663
平均値（標準偏差）	24.8（5.66）	25.7（5.54）	25.1（5.63）	24.9（5.39）	25.2（5.51）	25.0（5.42）	24.0（4.17）	24.9（5.37）
中央値	23.7	25.3	24.2	24.1	23.8	24.0	23.6	24.0
Q1,Q3	20.7, 28.1	21.7, 28.5	21.3, 28.3	20.7, 28.0	21.5, 27.8	21.0, 28.0	20.6, 26.4	21.0, 28.0
最小値,最大値	14.8, 45.9	16.0, 47.8	14.8, 47.8	15.1, 44.2	17.3, 46.2	15.1, 46.2	17.2, 35.5	14.8, 47.8
喫煙状況								
過去に喫煙, n（%）	53（26.2）	26（26.3）	79（26.2）	42（23.5）	22（24.2）	64（23.7）	15（16.1）	158（23.8）
現在も喫煙, n（%）	13（6.4）	1（1.0）	14（4.7）	10（5.6）	3（3.3）	13（4.8）	2（2.2）	29（4.4）
喫煙歴なし, n（%）	136（67.3）	72（72.7）	208（69.1）	127（70.9）	66（72.5）	193（71.5）	76（81.7）	477（71.8）

ベースラインの疾患特性（安全性解析対象集団）

	寛解導入試験：本剤200mg群			寛解導入試験：本剤100mg群			寛解導入試験：プラセボ群	全体（n＝664）
	寛解維持試験：本剤200mg群（n＝202）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝99）	全体（n＝301）	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝179）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝91）	全体（n＝270）	寛解維持試験：プラセボ群（n＝93）	
UCの罹病期間（年）								
N	202	99	301	178	91	269	93	663
平均値（標準偏差）	8.4（7.37）	8.9（7.61）	8.6（7.44）	8.9（8.40）	7.5（7.45）	8.4（8.10）	7.0（6.78）	8.3（7.64）
中央値	6.2	6.7	6.2	6.8	4.9	5.9	5.5	5.8
Q1,Q3	2.5, 12.9	3.1, 13.0	2.7, 12.9	2.6, 12.7	2.4, 9.5	2.4, 12.2	2.0, 9.6	2.5, 12.0
最小値,最大値	0.5, 36.7	1.0, 29.3	0.5, 36.7	0.5, 48.9	0.6, 39.3	0.5, 48.9	0.6, 38.4	0.5, 48.9
便中カルプロテクチン（μg/g）［寛解維持試験ベースライン時点］								
N	202	99	301	179	91	270	92	663
平均値（標準偏差）	627（944.9）	934（2,621.7）	728（1,692.4）	662（1,291.2）	760（1,474.7）	695（1,353.9）	1,043（1,545.9）	758（1,544.3）
中央値	206	167	198	217	277	219	437	222
Q1,Q3	68, 828	73, 537	68, 733	74, 598	52, 923	72, 721	96, 1310	72, 810
最小値,最大値	29, 5,209	29, 22,465	29, 22,465	29, 10,701	29, 11,832	29, 11,832	29, 7,913	29, 22,465
C反応性タンパク（高感度、mg/L）［寛解維持試験ベースライン時点］								
N	202	99	301	179	91	270	93	664
平均値（標準偏差）	3.74（10.131）	2.72（4.443）	3.41（8.686）	3.04（5.721）	3.53（5.392）	3.21（5.607）	3.30（5.299）	3.31（7.127）
中央値	1.04	1.10	1.05	0.98	1.40	1.12	1.34	1.12
Q1,Q3	0.36, 3.66	0.36, 3.07	0.36, 3.51	0.42, 2.50	0.39, 4.31	0.42, 3.32	0.59, 3.17	0.39, 3.41
最小値,最大値	0.19, 127.00	0.19, 27.80	0.19, 127.00	0.19, 40.80	0.19, 28.60	0.19, 40.80	0.19, 33.20	0.19, 127.00

（続き）

	寛解導入試験：本剤200mg群			寛解導入試験：本剤100mg群			寛解導入試験：プラセボ群	全体（n＝664）
	寛解維持試験：本剤200mg群（n＝202）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝99）	全体（n＝301）	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝179）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝91）	全体（n＝270）	寛解維持試験：プラセボ群（n＝93）	
寛解導入試験での患者集団								
生物製剤未治療, n（%）	109 (54.0)	54 (54.5)	163 (54.2)	107 (59.8)	54 (59.3)	161 (59.6)	67 (72.0)	391 (58.9)
生物製剤既治療, n（%）	93 (46.0)	45 (45.5)	138 (45.8)	72 (40.2)	37 (40.7)	109 (40.4)	26 (28.0)	273 (41.1)
寛解導入試験ベースラインまでの前治療歴								
使用した生物製剤の数								
0, n（%）	110 (54.5)	55 (55.6)	165 (54.8)	106 (59.2)	56 (61.5)	162 (60.0)	68 (73.1)	395 (59.5)
1種類, n（%）	36 (17.8)	16 (16.2)	52 (17.3)	32 (17.9)	9 (9.9)	41 (15.2)	12 (12.9)	105 (15.8)
2種類, n（%）	31 (15.3)	10 (10.1)	41 (13.6)	22 (12.3)	15 (16.5)	37 (13.7)	4 (4.3)	82 (12.3)
3種類以上, n（%）	25 (12.4)	18 (18.2)	43 (14.3)	19 (10.6)	11 (12.1)	30 (11.1)	9 (9.7)	82 (12.3)
TNFα阻害剤の前治療歴								
あり, n（%）	84 (41.6)	43 (43.4)	127 (42.2)	68 (38.0)	32 (35.2)	100 (37.0)	21 (22.6)	248 (37.3)
使用したTNFα阻害剤の数								
1種類, n（%）	47 (23.3)	21 (21.2)	68 (22.6)	37 (20.7)	9 (9.9)	46 (17.0)	10 (10.8)	124 (18.7)
2種類, n（%）	29 (14.4)	19 (19.2)	48 (15.9)	26 (14.5)	21 (23.1)	47 (17.4)	9 (9.7)	104 (15.7)
3種類以上, n（%）	8 (4.0)	3 (3.0)	11 (3.7)	5 (2.8)	2 (2.2)	7 (2.6)	2 (2.2)	20 (3.0)
TNFα阻害剤使用による最も悪い転帰								
治療失敗, n（%）	76 (37.6)	39 (39.4)	115 (38.2)	62 (34.6)	29 (31.9)	91 (33.7)	18 (19.4)	224 (33.7)
忍容性不良（アレルギー性及び非アレルギー性）, n（%）	8 (4.0)	3 (3.0)	11 (3.7)	4 (2.2)	3 (3.3)	7 (2.6)	3 (3.2)	21 (3.2)
その他, n（%）	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (1.1)	0	2 (0.7)	0	3 (0.5)
ベドリズマブの前治療歴								
あり, n（%）	49 (24.3)	24 (24.2)	73 (24.3)	32 (17.9)	16 (17.6)	48 (17.8)	15 (16.1)	136 (20.5)
ベドリズマブ使用による最も悪い転帰								
治療失敗, n（%）	40 (19.8)	21 (21.2)	61 (20.3)	28 (15.6)	14 (15.4)	42 (15.6)	12 (12.9)	115 (17.3)
忍容性不良（アレルギー性及び非アレルギー性）, n（%）	5 (2.5)	3 (3.0)	8 (2.7)	3 (1.7)	1 (1.1)	4 (1.5)	2 (2.2)	14 (2.1)
その他, n（%）	4 (2.0)	0	4 (1.3)	1 (0.6)	1 (1.1)	2 (0.7)	1 (1.1)	7 (1.1)
TNFα阻害剤及びベドリズマブによる前治療歴								
あり, n（%）	41 (20.3)	23 (23.2)	64 (21.3)	27 (15.1)	13 (14.3)	40 (14.8)	11 (11.8)	115 (17.3)
寛解維持試験ベースライン時における全身性ステロイド剤と免疫調節剤の併用状況								
全身性ステロイド剤のみ, n（%）	61 (30.2)	31 (31.3)	92 (30.6)	62 (34.6)	28 (30.8)	90 (33.3)	25 (26.9)	207 (31.2)
免疫調節剤のみ, n（%）	35 (17.3)	18 (18.2)	53 (17.6)	27 (15.1)	15 (16.5)	42 (15.6)	23 (24.7)	118 (17.8)

（続き）

	寛解導入試験：本剤200mg群			寛解導入試験：本剤100mg群			寛解導入試験：プラセボ群	全体（n＝664）
	寛解維持試験：本剤200mg群（n＝202）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝99）	全体（n＝301）	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝179）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝91）	全体（n＝270）	寛解維持試験：プラセボ群（n＝93）	
全身性ステロイド剤と免疫調節剤の両方, n（%）	19（9.4）	9（9.1）	28（9.3）	17（9.5）	9（9.9）	26（9.6）	7（7.5）	61（9.2）
全身性ステロイド剤と免疫調節剤のいずれも併用なし, n（%）	87（43.1）	41（41.4）	128（42.5）	73（40.8）	39（42.9）	112（41.5）	38（40.9）	278（41.9）
全身性ステロイド剤								
投与あり, n（%）	80（39.6）	40（40.4）	120（39.9）	79（44.1）	37（40.7）	116（43.0）	32（34.4）	268（40.4）
プレドニゾン※換算（mg /日）								
N	80	40	120	79	37	116	32	268
平均値（標準偏差）	17.0（8.44）	19.9（9.43）	17.9（8.85）	18.1（8.70）	16.3（6.43）	17.5（8.06）	22.0（8.05）	18.2（8.50）
中央値	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	22.5	20.0
Q1,Q3	10.0, 20.0	10.0, 30.0	10.0, 25.0	10.0, 25.0	10.0, 20.0	10.0, 20.0	20.0, 30.0	10.0, 25.0
最小値,最大値	2.5, 40.0	1.0, 30.0	1.0, 40.0	2.5, 30.0	5.0, 30.0	2.5, 30.0	5.0, 30.0	1.0, 40.0
プレドニゾン※換算による分類								
0超、10以下（mg/日）, n（%）	28（13.9）	12（12.1）	40（13.3）	29（16.2）	10（11.0）	39（14.4）	6（6.5）	85（12.8）
10超、20以下（mg/日）, n（%）	35（17.3）	10（10.1）	45（15.0）	27（15.1）	24（26.4）	51（18.9）	10（10.8）	106（16.0）
20超（mg/日）, n（%）	17（8.4）	18（18.2）	35（11.6）	23（12.8）	3（3.3）	26（9.6）	16（17.2）	77（11.6）
投与なし, n（%）	122（60.4）	59（59.6）	181（60.1）	100（55.9）	54（59.3）	154（57.0）	61（65.6）	396（59.6）

Q1：第1四分位
Q3：第3四分位
Not Permitted：地域の規制当局が人種又は民族情報の収集を認めていない
年齢：寛解導入試験において最初に治験薬を投与された時点での年齢
BMI：[体重（kg）/身長（cm）^{2}]×10,000により計算（寛解維持試験で最初に治験薬を投与された日に計測された体重に基づく）
UCの罹患期間：寛解導入試験ベースライン時点までの期間
生物製剤の治療歴：UCに対し承認されている薬剤のみ集計
全身性ステロイド剤：投与経路が経口、静注、筋注の薬剤のみ集計
※：国内未承認

寛解維持試験（日本人集団）

	寛解導入試験：本剤200mg群			寛解導入試験：本剤100mg群			寛解導入試験：プラセボ群	全体（n＝54）
	寛解維持試験：本剤200mg群（n＝20）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝9）	全体（n＝29）	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝14）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝6）	全体（n＝20）	寛解維持試験：プラセボ群（n＝5）	
年齢（歳）								
N	20	9	29	14	6	20	5	54
平均値（標準偏差）	50（15.8）	46（15.9）	49（15.7）	39（13.3）	45（12.5）	41（13.0）	51（15.0）	46（14.9）
中央値	53	48	52	34	46	42	56	48
Q1,Q3	39, 64	37, 56	37, 61	29, 53	40, 49	29, 51	47, 59	32, 56
最小値,最大値	23, 71	25, 71	23, 71	22, 64	25, 63	22, 64	27, 66	22, 71
年齢区分								
65歳未満, n（%）	15（75.0）	8（88.9）	23（79.3）	14（100.0）	6（100.0）	20（100.0）	4（80.0）	47（87.0）
65歳以上, n（%）	5（25.0）	1（11.1）	6（20.7）	0	0	0	1（20.0）	7（13.0）
出生時の性別								
男性, n（%）	11（55.0）	4（44.4）	15（51.7）	9（64.3）	4（66.7）	13（65.0）	3（60.0）	31（57.4）
女性, n（%）	9（45.0）	5（55.6）	14（48.3）	5（35.7）	2（33.3）	7（35.0）	2（40.0）	23（42.6）
体重（kg）								
N	20	9	29	14	6	20	5	54
平均値（標準偏差）	57.1（9.31）	55.6（7.94）	56.6（8.80）	62.4（13.51）	60.5（9.69）	61.8（12.26）	61.1（6.23）	59.0（10.20）
中央値	60.2	55.9	57.0	58.2	60.8	59.1	58.8	58.7
Q1,Q3	48.2, 63.2	52.2, 58.2	50.8, 62.7	54.9, 70.6	58.0, 67.5	56.0, 69.1	58.6, 62.5	53.2, 63.0
最小値,最大値	39.5, 75.6	41.0, 70.5	39.5, 75.6	47.1, 98.5	43.9, 72.0	43.9, 98.5	54.5, 71.0	39.5, 98.5
身長（cm）								
N	20	9	29	14	6	20	5	54
平均値（標準偏差）	162.8（6.42）	159.1（7.29）	161.6（6.78）	167.7（7.38）	166.5（9.76）	167.4（7.91）	168.6（10.38）	164.4（8.01）
中央値	163.5	159.2	162.2	168.3	166.3	168.2	173.0	164.7
Q1,Q3	156.7, 168.8	153.5, 163.2	155.4, 168.0	164.3, 172.0	156.8, 176.8	161.9, 173.0	158.0, 176.5	157.9, 170.0
最小値,最大値	151.8, 170.6	149.0, 170.7	149.0, 170.7	151.9, 180.0	155.0, 178.0	151.9, 180.0	157.0, 178.7	149.0, 180.0
BMI（kg/m²）								
N	20	9	29	14	6	20	5	54
平均値（標準偏差）	21.4（2.37）	21.9（2.52）	21.6（2.38）	22.1（3.80）	21.8（2.79）	22.0（3.46）	21.5（1.74）	21.7（2.75）
中央値	22.2	22.5	22.4	20.7	22.3	21.1	22.1	22.1
Q1,Q3	19.3, 22.9	20.0, 23.5	19.5, 23.1	20.1, 24.8	18.9, 23.6	19.5, 24.2	20.9, 22.2	19.5, 23.5
最小値,最大値	17.1, 26.2	18.1, 25.4	17.1, 26.2	17.6, 31.4	18.3, 25.3	17.6, 31.4	18.9, 23.5	17.1, 31.4
喫煙状況								
過去に喫煙, n（%）	10（50.0）	3（33.3）	13（44.8）	6（42.9）	3（50.0）	9（45.0）	3（60.0）	25（46.3）
現在も喫煙, n（%）	1（5.0）	0	1（3.4）	3（21.4）	1（16.7）	4（20.0）	0	5（9.3）
喫煙歴なし, n（%）	9（45.0）	6（66.7）	15（51.7）	5（35.7）	2（33.3）	7（35.0）	2（40.0）	24（44.4）

ベースラインの疾患特性（FAS）

	寛解導入試験：本剤200mg群			寛解導入試験：本剤100mg群			全体（n＝49）
	寛解維持試験：本剤200mg群（n＝20）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝9）	全体（n＝29）	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝14）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝6）	全体（n＝20）	
UCの罹病期間（年）							
N	20	9	29	14	6	20	49
平均値（標準偏差）	7.5（6.50）	9.8（9.01）	8.2（7.28）	6.9（4.93）	15.2（14.01）	9.4（9.13）	8.7（8.02）
中央値	6.0	7.7	6.1	5.2	9.5	6.0	6.1
Q1,Q3	1.9, 10.8	3.6, 10.0	3.1, 10.0	3.8, 12.5	4.8, 24.2	4.0, 12.8	3.5, 12.5
最小値,最大値	0.9, 23.4	1.0, 28.5	0.9, 28.5	0.6, 15.2	3.8, 39.3	0.6, 39.3	0.6, 39.3
便中カルプロテクチン（μg/g）［寛解維持試験ベースライン時点］							
N	20	9	29	14	6	20	49
平均値（標準偏差）	830（1527.5）	1008（2632.0）	885（1889.4）	1111（1938.9）	489（812.7）	924（1682.8）	901（1789.9）
中央値	118	140	120	281	123	197	145
Q1,Q3	65, 580	51, 252	63, 442	98, 998	29, 524	86, 967	66, 524
最小値,最大値	29, 4819	29, 8022	29, 8022	29, 7144	29, 2104	29, 7144	29, 8022
C反応性タンパク（高感度、mg/L）［寛解維持試験ベースライン時点］							
N	20	9	29	14	6	20	49
平均値（標準偏差）	0.76（1.188）	0.64（0.688）	0.72（1.047）	4.34（9.574）	0.29（0.170）	3.13（8.146）	1.70（5.323）
中央値	0.28	0.19	0.24	0.43	0.22	0.26	0.25
Q1,Q3	0.19, 0.48	0.19, 1.19	0.19, 0.56	0.19, 2.08	0.21, 0.27	0.19, 1.31	0.19, 0.76
最小値,最大値	0.19, 4.90	0.19, 2.06	0.19, 4.90	0.19, 33.30	0.19, 0.63	0.19, 33.30	0.19, 33.30
寛解導入試験での患者集団							
生物製剤未治療, n（%）	7（35.0）	4（44.4）	11（37.9）	7（50.0）	2（33.3）	9（45.0）	20（40.8）
生物製剤既治療, n（%）	13（65.0）	5（55.6）	18（62.1）	7（50.0）	4（66.7）	11（55.0）	29（59.2）
寛解導入試験ベースラインまでの前治療歴							
使用した生物製剤の数							
0, n（%）	7（35.0）	4（44.4）	11（37.9）	7（50.0）	2（33.3）	9（45.0）	20（40.8）
1種類, n（%）	6（30.0）	2（22.2）	8（27.6）	2（14.3）	1（16.7）	3（15.0）	11（22.4）
2種類, n（%）	4（20.0）	2（22.2）	6（20.7）	5（35.7）	3（50.0）	8（40.0）	14（28.6）
3種類以上, n（%）	3（15.0）	1（11.1）	4（13.8）	0	0	0	4（8.2）
TNFα阻害剤による前治療歴							
あり, n（%）	13（65.0）	5（55.6）	18（62.1）	7（50.0）	4（66.7）	11（55.0）	29（59.2）
使用したTNFα阻害剤の数							
1種類, n（%）	6（30.0）	2（22.2）	8（27.6）	4（28.6）	1（16.7）	5（25.0）	13（26.5）
2種類, n（%）	4（20.0）	2（22.2）	6（20.7）	3（21.4）	3（50.0）	6（30.0）	12（24.5）
3種類以上, n（%）	3（15.0）	1（11.1）	4（13.8）	0	0	0	4（8.2）
TNFα阻害剤使用による最も悪い転帰							
治療失敗, n（%）	11（55.0）	4（44.4）	15（51.7）	7（50.0）	3（50.0）	10（50.0）	25（51.0）
忍容性不良（アレルギー性及び非アレルギー性）, n（%）	2（10.0）	1（11.1）	3（10.3）	0	1（16.7）	1（5.0）	4（8.2）
その他, n（%）	0	0	0	0	0	0	0

（続き）

	寛解導入試験：本剤200mg群			寛解導入試験：本剤100mg群			全体（n＝49）
	寛解維持試験：本剤200mg群（n＝20）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝9）	全体（n＝29）	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝14）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝6）	全体（n＝20）	
なし, n（%）	7 (35.0)	4 (44.4)	11 (37.9)	7 (50.0)	2 (33.3)	9 (45.0)	20 (40.8)
ベドリズマブによる前治療歴							
あり, n（%）	1 (5.0)	0	1 (3.4)	2 (14.3)	0	2 (10.0)	3 (6.1)
ベドリズマブ使用による最も悪い転帰							
治療失敗, n（%）	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (5.0)	1 (2.0)
忍容性不良（アレルギー性及び非アレルギー性）, n（%）	0	0	0	0	0	0	0
その他, n（%）	1 (5.0)	0	1 (3.4)	1 (7.1)	0	1 (5.0)	2 (4.1)
なし, n（%）	19 (95.0)	9 (100.0)	28 (96.6)	12 (85.7)	6 (100.0)	18 (90.0)	46 (93.9)
TNFα阻害剤及びベドリズマブによる前治療歴							
あり, n（%）	1 (5.0)	0	1 (3.4)	2 (14.3)	0	2 (10.0)	3 (6.1)
なし, n（%）	19 (95.0)	9 (100.0)	28 (96.6)	12 (85.7)	6 (100.0)	18 (90.0)	46 (93.9)
寛解維持試験ベースライン時における全身性ステロイド剤と免疫調節剤の併用状況							
全身性ステロイド剤のみ, n（%）	7 (35.0)	3 (33.3)	10 (34.5)	5 (35.7)	1 (16.7)	6 (30.0)	16 (32.7)
免疫調節剤のみ, n（%）	4 (20.0)	2 (22.2)	6 (20.7)	5 (35.7)	2 (33.3)	7 (35.0)	13 (26.5)
全身性ステロイド剤と免疫調節剤の両方, n（%）	2 (10.0)	1 (11.1)	3 (10.3)	1 (7.1)	0	1 (5.0)	4 (8.2)
全身性ステロイド剤と免疫調節剤のいずれも併用なし, n（%）	7 (35.0)	3 (33.3)	10 (34.5)	3 (21.4)	3 (50.0)	6 (30.0)	16 (32.7)
全身性ステロイド剤							
投与あり, n（%）	9 (45.0)	4 (44.4)	13 (44.8)	6 (42.9)	1 (16.7)	7 (35.0)	20 (40.8)
プレドニゾン※換算（mg/日）							
N	9	4	13	6	1	7	20
平均値（標準偏差）	9.9 (6.36)	9.0 (8.21)	9.6 (6.63)	11.7 (5.16)	17.5	12.5 (5.20)	10.6 (6.19)
中央値	10.0	7.5	10.0	10.0	17.5	10.0	10.0
Q1,Q3	5.0, 15.0	3.0, 15.0	5.0, 15.0	10.0, 15.0	17.5, 17.5	10.0, 17.5	5.0, 16.3
最小値,最大値	2.5, 20.0	1.0, 20.0	1.0, 20.0	5.0, 20.0	17.5, 17.5	5.0, 20.0	1.0, 20.0
プレドニゾン※換算による分類							
0超、10以下（mg/日）, n（%）	6 (30.0)	3 (33.3)	9 (31.0)	4 (28.6)	0	4 (20.0)	13 (26.5)
10超、20以下（mg/日）, n（%）	3 (15.0)	1 (11.1)	4 (13.8)	2 (14.3)	1 (16.7)	3 (15.0)	7 (14.3)
20超（mg/日）,n（%）	0	0	0	0	0	0	0
投与なし, n（%）	11 (55.0)	5 (55.6)	16 (55.2)	8 (57.1)	5 (83.3)	13 (65.0)	29 (59.2)

Q1：第1四分位
Q3：第3四分位
年齢：寛解導入試験において最初に治験薬を投与された時点での年齢
BMI：[体重（kg）/身長（cm）^{2}]×10,000により計算（寛解維持試験で最初に治験薬を投与された日に計測された体重に基づく）
UCの罹患期間：寛解導入試験ベースライン時点までの期間
生物製剤の治療歴：UCに対し承認されている薬剤のみ集計

（続き）

	寛解導入試験：本剤200mg群			寛解導入試験：本剤100mg群			全体 （n＝49）
	寛解維持試験：本剤200mg群 （n＝20）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群 （n＝9）	全体 （n＝29）	寛解維持試験：本剤100mg群 （n＝14）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群 （n＝6）	全体 （n＝20）	

全身性ステロイド剤：投与経路が経口、静注、筋注の薬剤のみ集計
※：国内未承認

コホートA 寛解導入試験

【有効性】

投与10週時にEBS寛解を達成した患者の割合（主要評価項目）

投与10週時にEBS寛解を達成した患者の割合は、本剤200mg群で26.1%（64/245例）、プラセボ群で15.3%（21/137例）であり、本剤200mg群でプラセボ群に比べ統計学的に有意に高く、本剤200mg群のプラセボ群に対する優越性が検証された（p=0.0157、初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたCMH検定）。一方、本剤100mg群は19.1%（53/277例）であり、プラセボ群との比較において、統計学的な有意差は認められず、優越性は検証されなかった（p=0.3379、初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたCMH検定）。

投与10週時での本剤200mg群のEBS寛解率（%）（主要評価項目）（FAS、NRI）

本剤200mg群	プラセボ群	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p値 b) c)
26.1 （64/245例）	15.3 （21/137例）	10.8 （2.1, 19.5）0.0157

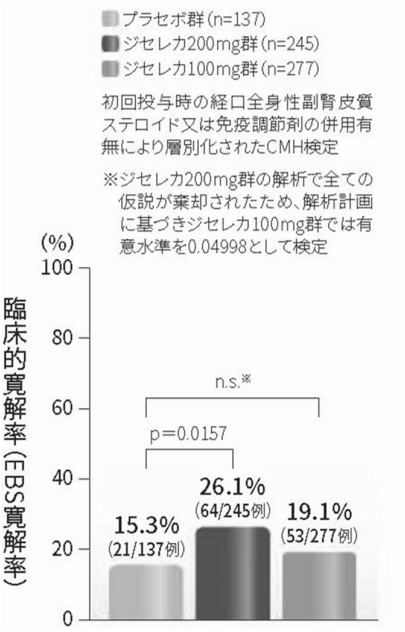
データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたCMH検定
c）有意水準は、検定の多重性を調整しα＜0.02499であった。

投与10週時での本剤100mg群のEBS寛解率（%）（主要評価項目）（FAS、NRI）

本剤100mg群	プラセボ群	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p値 b)
19.1 （53/277例）	15.3 （21/137例）	3.8 （−4.3, 12.0）0.3379

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたCMH検定

投与10週時でのEBS寛解率（%）（主要評価項目）（FAS、NRI）
コホートA



投与10週時でのEBS寛解：内視鏡サブスコアが0又は1（中央判定）、直腸出血サブスコアが0、及び排便回数サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少して0又は1を達成した場合
Japan specific analysis：前治療としての2種類以上の生物製剤（TNFα阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性患者は、本剤100mg群又はプラセボ群に割り付けされたため、本剤200mg群とプラセボ群との比較はプラセボ群からこれらの患者を除外して行った。

評価項目の判定に十分な測定値が得られなかった患者はノンレスポンダーとして取り扱った（ノンレスポンダー補完［NRI］）。

投与 10 週時に MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（主な副次評価項目）

主な副次評価項目である投与 10 週時の MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合は、以下の通りであり、いずれの評価項目も本剤 200mg 群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった。

投与 10 週時での本剤 200mg 群の有効性評価項目（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤 200mg 群（n＝245）	プラセボ群（n＝137）	プラセボ群との差（95%信頼区間）a) p 値 b)
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	24.5（60/245例）	12.4（17/137例）	12.1（3.8, 20.4）0.0053
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	12.2（30/245例）	3.6（5/137例）	8.6（2.9, 14.3）0.0047
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	35.1（86/245例）	16.1（22/137例）	19.0（9.9, 28.2）＜0.0001
MCS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	12.2（30/245例）	4.4（6/137例）	7.9（1.9, 13.8）0.0105

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。

※：10週時で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合

a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間

b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたCMH検定

投与 10 週時での本剤 100mg 群の有効性評価項目（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤 100mg 群（n＝277）	プラセボ群（n＝137）	プラセボ群との差（95%信頼区間）a) p 値 b)
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	17.0（47/277例）	12.4（17/137例）	4.6（−3.1, 12.2）0.2295
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	5.8（16/277例）	3.6（5/137例）	2.1（−2.6, 6.8）0.3495
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	23.8（66/277例）	16.1（22/137例）	7.8（−0.7, 16.2）0.0672
MCS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	8.7（24/277例）	4.4（6/137例）	4.3（−1.0, 9.6）0.1062

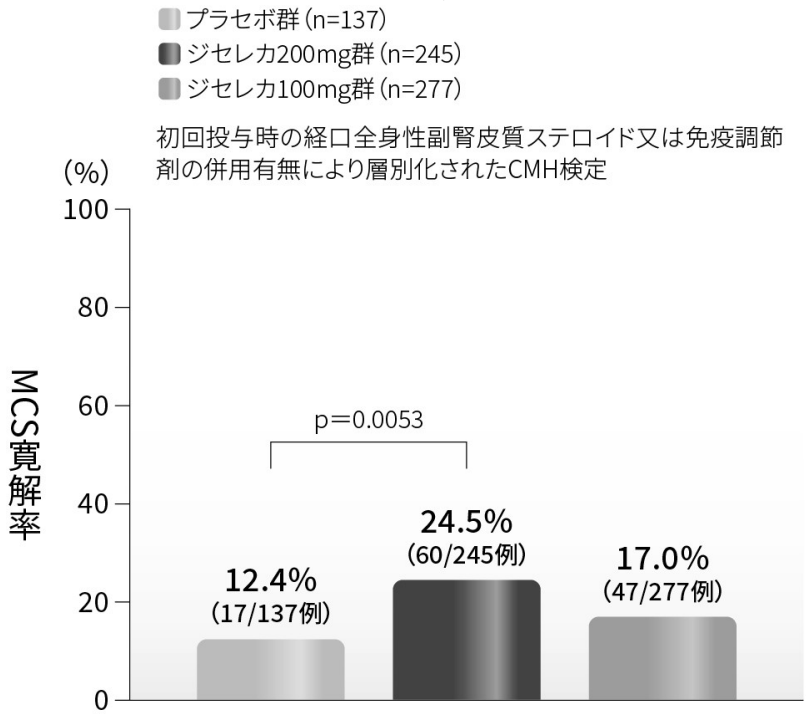
データは評価項目を達成した患者の割合を示す。

※：10週時で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合

a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間

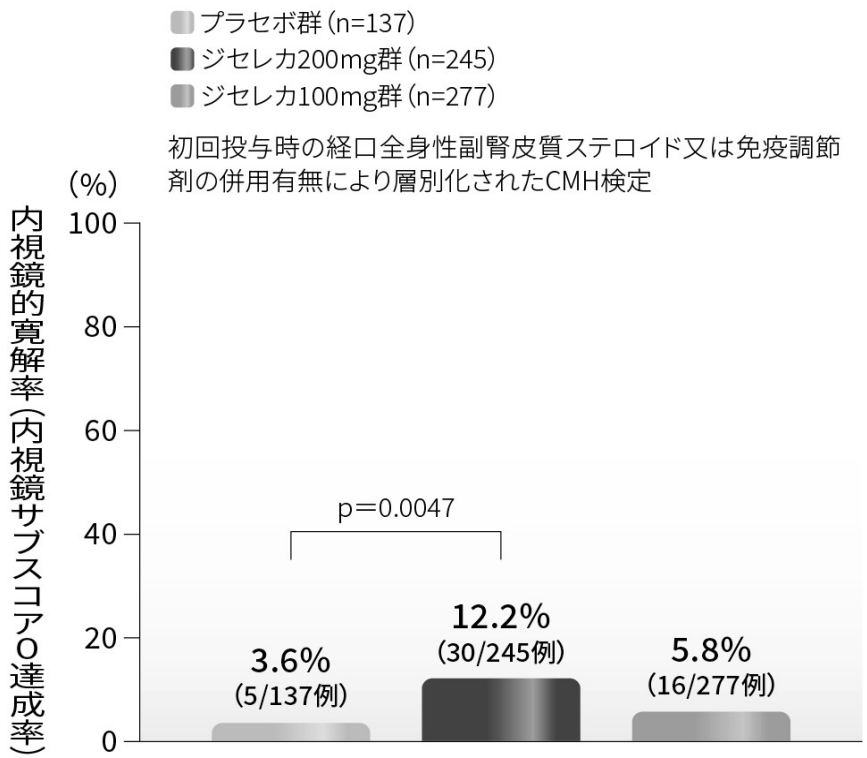
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたCMH検定

投与 10 週時での MCS 寛解を達成した患者の割合（%）（主な副次評価項目）（FAS、NRI）
コホート A



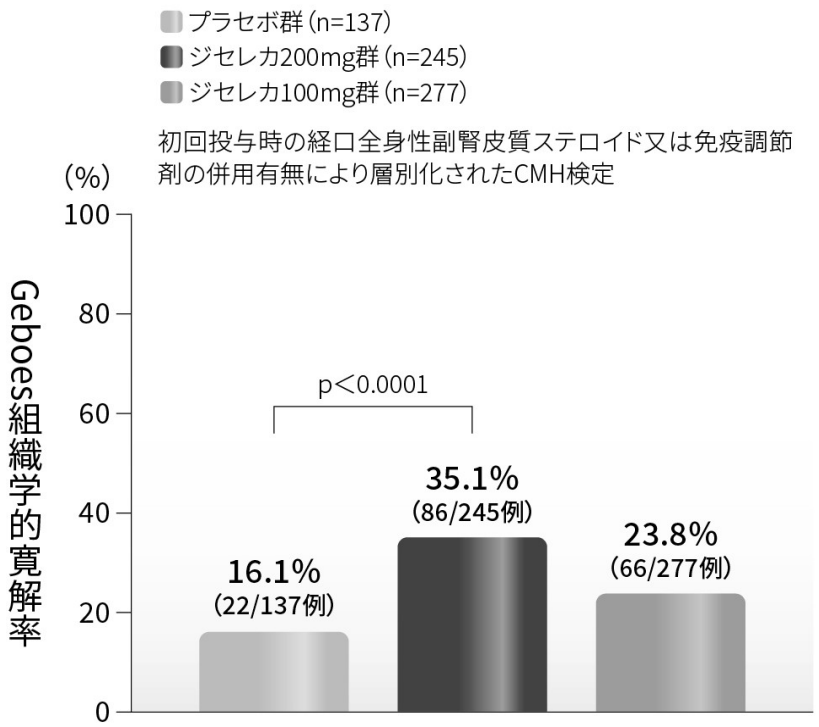
投与 10 週時での MCS 寛解： MCS の合計が 2 以下で、いずれのサブスコアも 1 を超えなかった場合

投与 10 週時での内視鏡サブスコア 0 を達成した患者の割合（%）
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）
コホート A



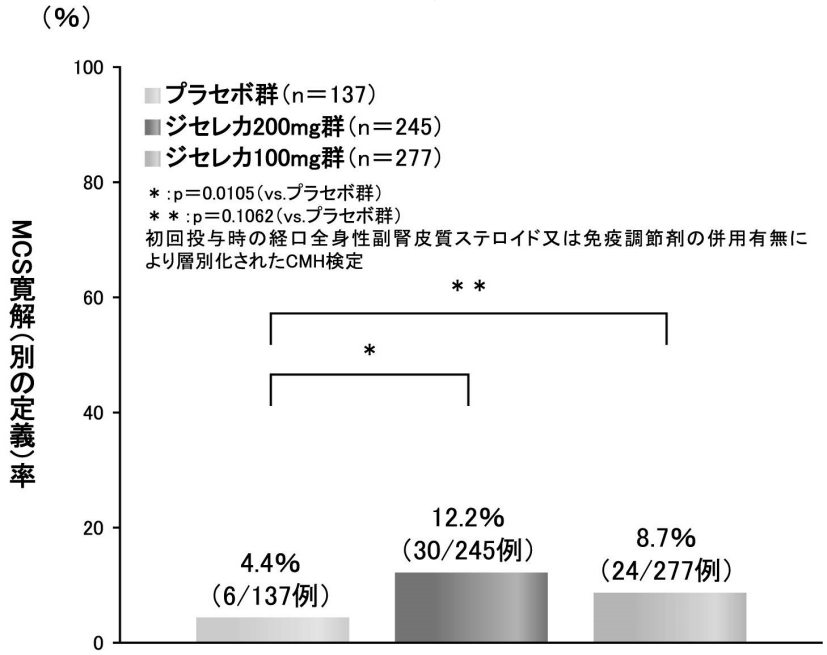
投与 10 週時での内視鏡的寛解： 内視鏡サブスコアが 0（中央判定）であった場合

投与 10 週時での Geboes 組織学的寛解を達成した患者の割合（%）
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）
コホート A



投与 10 週時での Geboes 組織学的寛解：Geboes スケールに基づき以下の全てを満たした場合と定義
粘膜固有層の慢性炎症細胞浸潤が増加なし/軽度増加、粘膜固有層の好中球浸潤が増加なし、上皮への好中球浸潤なし、陰窩破壊なし、びらん・潰瘍なし
（Grade 0：≦0.3、Grade 1：≦1.1、Grade 2a：≦2A.3、Grade 2b：2B.0、Grade 3：3.0、Grade 4：4.0、Grade 5：5.0）

投与 10 週時での MCS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）
コホート A



※：投与 10 週での MCS 寛解（別の定義）：直腸出血、排便回数及び PGA サブスコアが 0、かつ、内視鏡サブスコアが 0 又は 1（中央判定）で、MCS の合計が 1 以下であった場合

投与 10 週時の内視鏡的改善、MCS 改善及び EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合、部分 MCS のベースラインからの変化量、健康関連 QOL スコアのベースラインからの変化量、バイオマーカーのベースラインからの変化量（探索的評価項目）

投与 10 週時の内視鏡的改善、MCS 改善及び EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合、部分 MCS のベースラインからの変化量、健康関連 QOL スコアのベースラインからの変化量、バイオマーカーのベースラインからの変化量は、以下の通りであり、本剤 200mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

投与10週時での2値変数による本剤200mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤200mg群 （n＝245）	プラセボ群 （n＝137）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	33.9 （83/245例）	20.4 （28/137例）	13.4（3.9, 23.0） 0.0055
MCS改善を達成した患者の割合（%）	66.5 （163/245例）	46.7 （64/137例）	19.8（9.0, 30.6） 0.0002
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	27.8 （68/245例）	15.3 （21/137例）	12.4（3.6, 21.2） 0.0063

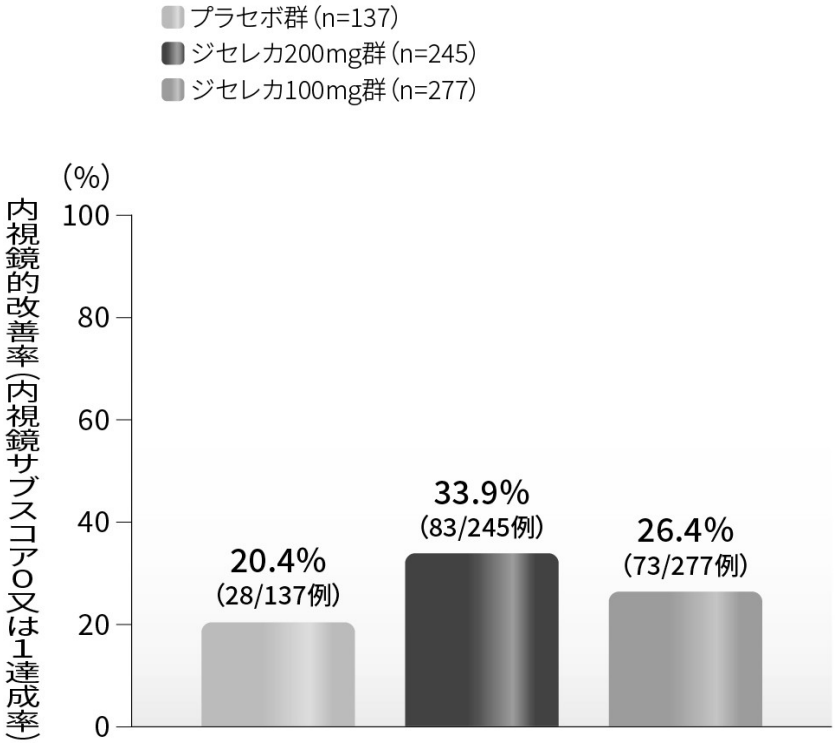
※：10週時で、中央判定による内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたCMH検定

投与10週時での2値変数による本剤100mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤100mg群 （n＝277）	プラセボ群 （n＝137）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	26.4 （73/277例）	20.4 （28/137例）	5.9（−3.1, 15.0） 0.1760
MCS改善を達成した患者の割合（%）	59.2 （164/277例）	46.7 （64/137例）	12.5（1.8, 23.2） 0.0173
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	20.9 （58/277例）	15.3 （21/137例）	5.6（−2.6, 13.9） 0.1694

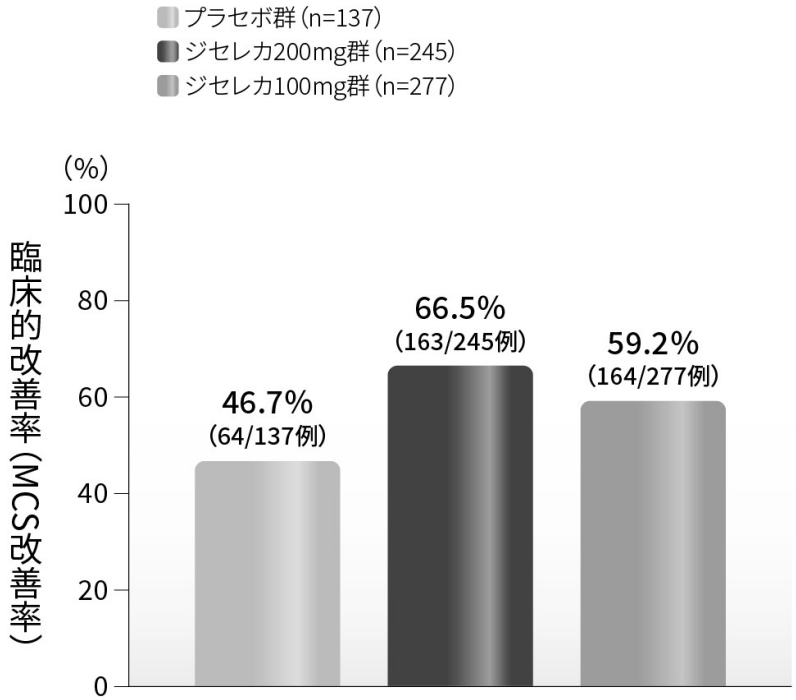
※：10週時で、中央判定による内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたCMH検定

投与 10 週時での内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）（探索的評価項目）（FAS、NRI）
コホート A



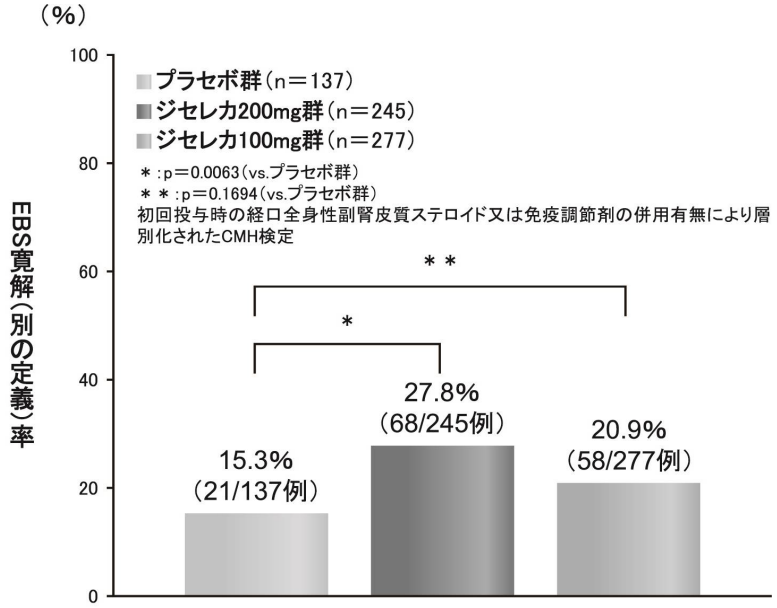
投与 10 週時での内視鏡的改善：内視鏡サブスコアが 0 又は 1（中央判定）であった場合

投与 10 週時での MCS 改善を達成した患者の割合（%）（探索的評価項目）（FAS、NRI）
コホート A



投与 10 週時での臨床的改善（MCS 改善）：MCS がベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少し、うち直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上減少又はそのサブスコアが 0 若しくは 1 であった場合

投与 10 週時での EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）
（探索的評価項目）（FAS、NRI）
コホート A

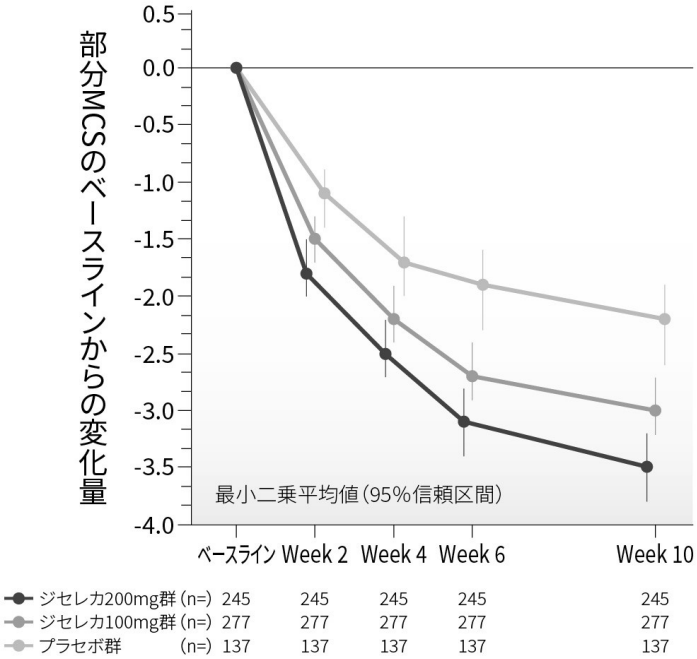


※：投与 10 週時での EBS 寛解（別の定義）：内視鏡サブスコアが 0 又は 1（中央判定）、直腸出血サブスコアが 0、かつ排便回数サブスコアが 0 又は 1 であった場合

部分 MCS のベースラインからの変化量（探索的評価項目）

投与 2 週時から投与 10 週時までの各評価時点での部分 MCS のベースラインからの平均減少量（改善幅）は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった（観測値及び LOCF 法による補完に基づく）。また、排便回数及び直腸出血サブスコアのベースラインからの平均減少量（改善幅）は、早期の投与 2 週時から本剤 200mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に大きく、投与 10 週時まで持続した。

部分 MCS のベースラインからの変化量（探索的評価項目）（LOCF）
コホート A



欠測データは last observation carried forward（LOCF）法により補完

健康関連 QOL スコアのベースラインからの変化量（探索的評価項目）

投与 10 週時での SF-36 身体的側面及び精神的側面の QOL サマリースコアのベースラインからの増加量（改善幅）は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

ベースラインから投与 10 週時までの期間に EQ-5D の移動の程度、ふだんの活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込みについて、改善が報告された患者の割合は、本剤 200mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

ベースラインから投与 10 週時までの期間に EQ-5D の各質問項目について改善が報告された患者の割合は、本剤 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。投与 10 週時での EuroQOL の視覚的アナログ尺度（EQ-VAS）スコアのベースラインからの増加量（改善幅）は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

投与 10 週時での IBDQ の 4 つのドメインスコア（腹部症状、全身症状、精神状態、社会活動）及び IBDQ 総スコアのベースラインからの増加量（改善幅）は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

投与 10 週時での WPAI の出勤時の障害、労働生産性の損失及び活動障害に関する各ドメインスコアのベースラインからの減少量（改善幅）は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。一方、投与 10 週時での欠勤に関するドメインスコアのベースラインからの減少量（改善幅）は、本剤 200mg 群及びプラセボ群で類似していたものの、LOCF 法による補完を用いて評価した場合、本剤 200mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

バイオマーカーのベースラインからの変化量（探索的評価項目）

本剤 200mg 群及び 100mg 群では、本剤の投与開始後 2 週間経過時の早期から hs-CRP 値のベースラインからの減少が認められた。また、ベースラインから投与 10 週時までの便中カルプロテクチンの減少量は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも高かった。

日本人集団における有効性（サブグループ解析）

投与 10 週時に EBS 寛解を達成した患者の割合（主要評価項目）

日本人集団における投与 10 週時に EBS 寛解を達成した患者の割合は、プラセボ群では認められず、本剤 200mg 群で 26.7%（4/15 例）、本剤 100mg 群で 6.3%（1/16 例）であり、いずれの投与群も統計学的に有意差は認められなかった。日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた。

日本人集団における投与 10 週時での本剤 200mg 群の EBS 寛解率（%）
（主要評価項目）（FAS、NRI）

本剤 200mg 群	プラセボ群	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p 値 b)
26.7 （4/15 例）	0	26.7 （−7.4, 60.7）0.2807

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisher の正確確率検定

日本人集団における投与 10 週時での本剤 100mg 群の EBS 寛解率（%）
（主要評価項目）（FAS、NRI）

本剤 100mg 群	プラセボ群	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p 値 b)
6.3 （1/16 例）	0	6.3 （−17.1, 29.6）1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisher の正確確率検定

投与 10 週時の MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（主な副次評価項目）

日本人集団における投与 10 週時の MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合は、以下の通りであり、日本人集団の結果は全体集団の結果と概ね一致していた。

日本人集団における投与 10 週時での本剤 200mg 群の有効性評価項目
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤200mg群 （n＝15）	プラセボ群 （n＝6）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p 値 b)
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	26.7 （4/15例）	0	26.7（−7.4, 60.7） 0.2807
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	13.3 （2/15例）	0	13.3（−15.5, 42.2） 1.0000
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	46.7 （7/15例）	0	46.7（9.8, 83.6） 0.0609
MCS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	13.3 （2/15例）	0	13.3（−15.5, 42.2） 1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：投与10週時で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

日本人集団における投与10週時での本剤100mg群の有効性評価項目
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤100mg群 （n＝16）	プラセボ群 （n＝6）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p 値 b)
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	6.3 （1/16例）	0	6.3（−17.1, 29.6） 1.0000
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	0	0	NA
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	25.0 （4/16例）	0	25.0（−7.7, 57.7） 0.5407
MCS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	6.3 （1/16例）	0	6.3（−17.1, 29.6） 1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

投与 10 週時の内視鏡的改善、MCS 改善、EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（探索的評価項目）

日本人集団における内視鏡的改善、MCS 改善、EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合は以下の通りであり、全体集団での結果との一貫性を示した。

日本人集団における投与10週時での2値変数による本剤200mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤200mg群 （n＝15）	プラセボ群 （n＝6）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	33.3 （5/15例）	0	33.3（−2.2, 68.9） 0.2621
MCS改善を達成した患者の割合（%）	73.3 （11/15例）	33.3 （2/6例）	40.0（−15.5, 95.5） 0.1462
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	26.7 （4/15例）	0	26.7（−7.4, 60.7） 0.2807

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、中央判定による内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

日本人集団における投与10週時での2値変数による本剤100mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤100mg群 （n＝16）	プラセボ群 （n＝6）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	6.3 （1/16例）	0	6.3（−17.1, 29.6） 1.0000
MCS改善を達成した患者の割合（%）	56.3 （9/16例）	33.3 （2/6例）	22.9（−33.4, 79.2） 0.6351
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	6.3 （1/16例）	0	6.3（−17.1, 29.6） 1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、中央判定による内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

【安全性】

曝露期間

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で11.0（1.05）週、本剤100mg群で10.8（2.03）週間、プラセボ群で10.8（1.56）週であった。

有害事象（安全性解析集団）

完了日（2020年3月31日）までの有害事象は、本剤200mg群で103/245例（42.0%）、本剤100mg群で122/277例（44.0%）、プラセボ群で57/137例（41.6%）に認められた。

最もよくみられた有害事象は、本剤200mg群で頭痛が11例（4.5%）、悪心が8例（3.3%）、上咽頭炎7例（2.9%）、本剤100mg群で頭痛が12例（4.3%）、貧血が11例（4.0%）、上咽頭炎9例（3.2%）、プラセボ群で潰瘍性大腸炎が7例（5.1%）、頭痛が6例（4.4%）、貧血が5例（3.6%）であった。

重篤な有害事象は、本剤200mg群で3/245例（1.2%：デング熱、胃腸出血、心膜炎各1例）、本剤100mg群で13/277例（4.7%：潰瘍性大腸炎3例、貧血、虫垂炎、胃腸炎、高血圧、鉄欠乏性貧血、卵巣嚢胞破裂、汎血球減少症、交通事故、1型過敏症、嘔吐各1例）、プラセボ群で4/137例（2.9%：潰瘍性大腸炎3例、貧血、蜂巣炎、骨髄炎、処置による腸管穿孔各1例）に認められた。

投与中止に至った有害事象は、本剤200mg群で5/245例（2.0%：小水疱性皮疹、潰瘍性大腸炎、胃腸出血、結腸異形成各1例、1例2件のデング熱、癜風）、本剤100mg群で6/277例（2.2%：潰瘍性大腸炎2例、B型肝炎DNA測定陽性、胃腸炎、虫垂炎、汎血球減少症各1例）、プラセボ群で4/137例（2.9%：潰瘍性大腸炎、蜂巣炎、処置による腸管穿孔各1例、1例2件の潰瘍性大腸炎及び貧血）に認められた。

死亡に至った有害事象は、認められなかった。

（MedDRA Ver.22.1）

【薬物動態/薬力学】

「Ⅴ-5-（2）-2）薬力学試験＜潰瘍性大腸炎＞、Ⅶ-1-（2）-4）反復投与（潰瘍性大腸炎患者）」の項参照

コホートB 寛解導入試験

【有効性】

投与10週時にEBS寛解を達成した患者の割合（主要評価項目）

全体集団に関するJapan specific analysisとして実施した投与10週時にEBS寛解を達成した患者の割合は、本剤200mg群で11.5%（30/262例）、本剤100mg群で9.5%（27/285例）、プラセボ群※1で4.7%（6/128例）であり、本剤200mg群とプラセボ群※1との群間差は統計学的に有意ではなかった［p=0.0261、初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定］。

全体集団に関するglobal analysisとして実施した投与10週時にEBS寛解を達成した患者の割合は、本剤200mg群で11.5%（30/262例）、本剤100mg群※2で9.5%（27/285例）、プラセボ群で4.2%（6/142例）であり、本剤200mg群の方がプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった［p=0.0103、初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定］。本剤100mgは主要評価項目を達成しなかった（p=0.0645、初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定）。

※1：前治療としての2種類以上の生物製剤（TNFα阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性患者は、本剤100mg群又はプラセボ群に割り付けされたため、Japan specific analysisでは、本剤200mg群とプラセボ群との比較はプラセボ群からこれらの患者を除外して行った。

※2：有効性主要解析に関する本剤100mg群のプラセボ群との比較は、国内申請用を含め、全てのFASで行った。

投与10週時での本剤200mg群のEBS寛解率（%）
（主要評価項目）（Japan specific analysis、FAS、NRI）

本剤200mg群	プラセボ群 a)	プラセボ群との差 （95%信頼区間）b)p値 c) d)
11.5 （30/262例）	4.7 （6/128例）	6.8 （0.9, 12.7）0.0261

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。

a）前治療としての2種類以上の生物製剤（TNFα阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性患者は、本剤100mg群又はプラセボ群に割り付けされたため、本剤200mg群とプラセボ群との比較はプラセボ群からこれらの患者を除外して行った。

b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間

c）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定

d）有意水準は、検定の多重性を調整しα＜0.02499であった。

投与10週時での本剤200mg群のEBS寛解率（%）
（主要評価項目）（Global Analysis、FAS、NRI）

本剤200mg群	プラセボ群	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a)p値 b)
11.5 （30/262例）	4.2 （6/142例）	7.2 （1.6, 12.8）0.0103

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。

a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間

b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定

投与10週時での本剤100mg群のEBS寛解率（%）
（主要評価項目）（Global Analysis、FAS、NRI）

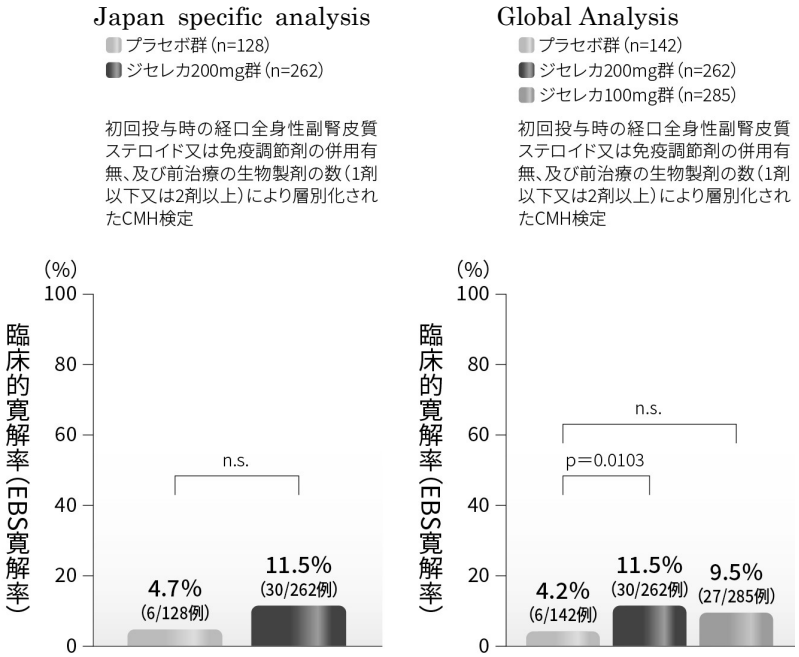
本剤100mg群	プラセボ群	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a)p値 b)
9.5 （27/285例）	4.2 （6/142例）	5.2 （−0.0, 10.5）0.0645

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。

a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間

b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定

投与 10 週時での EBS 寛解率（%）（主要評価項目）（FAS、NRI）
コホート B



投与 10 週時での EBS 寛解：内視鏡サブスコアが 0 又は 1（中央判定）、直腸出血サブスコアが 0、及び排便回数サブスコアがベースラインから 1 ポイント以上減少して 0 又は 1 を達成した場合
Japan specific analysis：前治療としての 2 種類以上の生物製剤（TNFα 阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性患者は、本剤 100mg 群又はプラセボ群に割り付けされたため、本剤 200mg 群とプラセボ群との比較はプラセボ群からこれらの患者を除外して行った。
評価項目の判定に十分な測定値が得られなかった患者はノンレスポンダーとして取り扱った（ノンレスポンダー補完［NRI］）。

投与 10 週時の MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（主な副次評価項目）

投与 10 週時の MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合は以下の通りであり、本剤 200mg 群及び本剤 100mg 群のいずれの投与群もプラセボ群との群間差は統計学的に有意ではなかった。

投与10週時での本剤200mg群の有効性評価項目（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤200mg群（n＝262）	プラセボ群（n＝142）	プラセボ群との差（95%信頼区間）a) p 値 b)
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	9.5（25/262例）	4.2（6/142例）	5.3（−0.1, 10.7）0.0393
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	3.4（9/262例）	2.1（3/142例）	1.3（−2.5, 5.1）0.4269
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	19.8（52/262例）	8.5（12/142例）	11.4（4.2, 18.6）0.0019
MCS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	3.8（10/262例）	2.1（3/142例）	1.7（−2.2, 5.6）0.3084

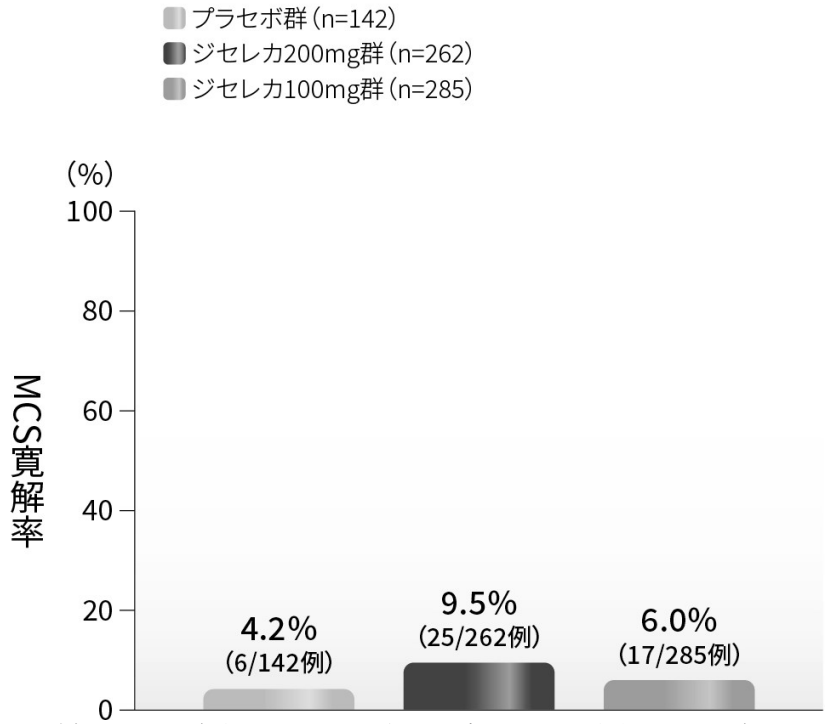
データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定

投与10週時での本剤100mg群の有効性評価項目（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤100mg群 （n＝285）	プラセボ群 （n＝142）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p 値 b)
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	6.0 （17/285例）	4.2 （6/142例）	1.7（−3.1, 6.6） 0.5308
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	2.1 （6/285例）	2.1 （3/142例）	−0.0（−3.4, 3.4） 0.9987
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	13.7 （39/285例）	8.5 （12/142例）	5.2（−1.4, 11.8） 0.1286
MCS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	2.1 （6/285例）	2.1 （3/142例）	−0.0（−3.4, 3.4） 0.9109

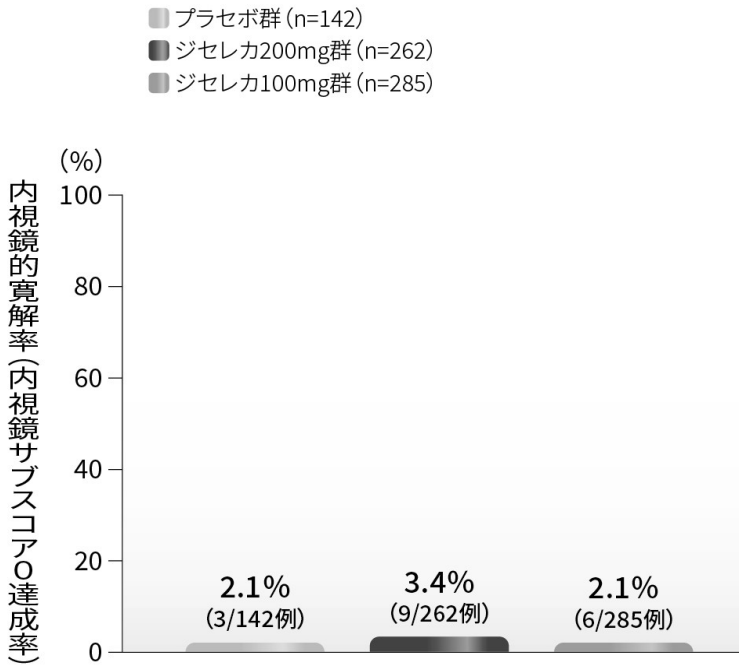
データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定

投与 10 週時での MCS 寛解を達成した患者の割合（%）（主な副次評価項目）（FAS、NRI）
コホート B



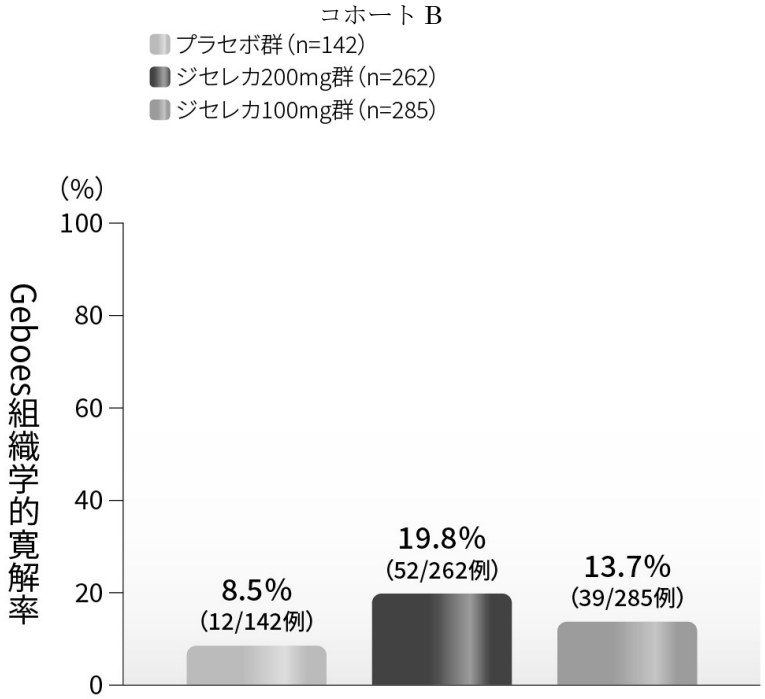
投与 10 週時での MCS 寛解： MCS の合計が 2 以下で、いずれのサブスコアも 1 を超えなかった場合

投与 10 週時での内視鏡サブスコア 0 を達成した患者の割合（%）
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）
コホート B



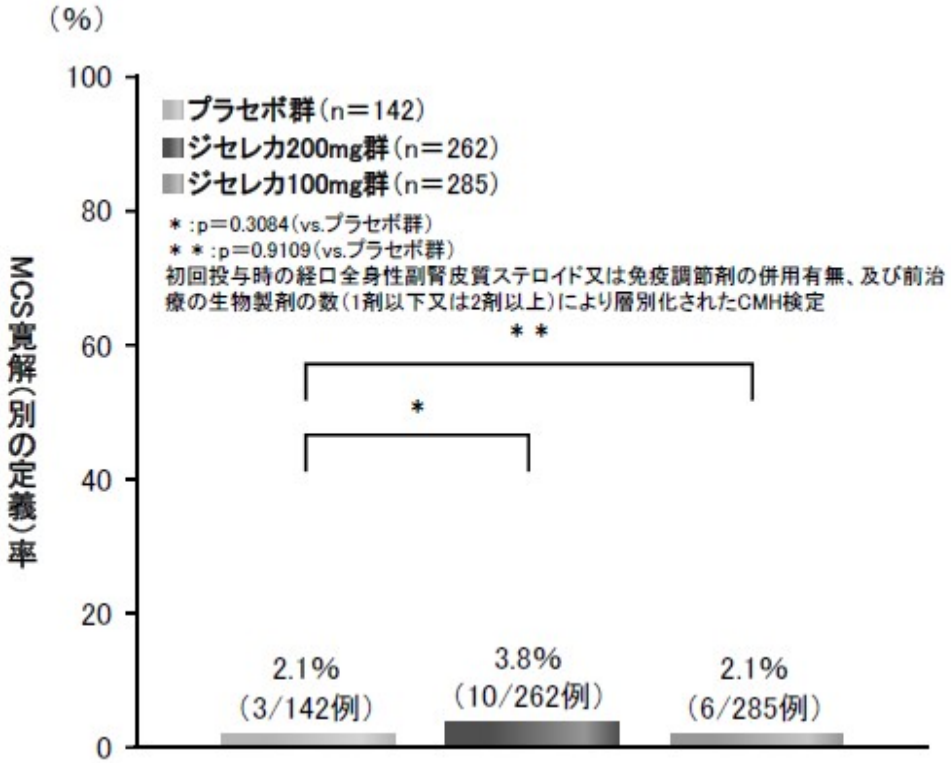
投与 10 週時での内視鏡的寛解： 内視鏡サブスコアが 0（中央判定）であった場合

投与 10 週時での Geboes 組織学的寛解を達成した患者の割合（%）
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）
コホート B



投与 10 週時での Geboes 組織学的寛解：Geboes スケールに基づき以下の全てを満たした場合と定義
粘膜固有層の慢性炎症細胞浸潤が増加なし/軽度増加、粘膜固有層の好中球浸潤が増加なし、上皮への好中球浸潤なし、陰窩破壊なし、びらん・潰瘍なし
（Grade 0：≦0.3、Grade 1：≦1.1、Grade 2a：≦2A.3、Grade 2b：2B.0、Grade 3：3.0、Grade 4：4.0、Grade 5：5.0）

投与 10 週時での MCS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）
コホート B



※：投与 10 週での MCS 寛解（別の定義）：直腸出血、排便回数及び PGA サブスコアが 0、かつ、内視鏡サブスコアが 0 又は 1（中央判定）で、MCS の合計が 1 以下であった場合

投与 10 週時の内視鏡的改善、MCS 改善、EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合、部分 MCS のベースラインからの変化量、健康関連 QOL スコアのベースラインからの変化量、バイオマーカーのベースラインからの変化量（探索的評価項目）

投与 10 週時の内視鏡的改善、MCS 改善及び EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合は、本剤 200mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。主要評価項目に関する国内申請用の解析（Japan specific analysis）同様、全体集団のプラセボ群から米国/韓国の dual refractory ではない男性患者を除外した FAS を対象として追加解析を実施した結果、投与 10 週時の MCS 改善率及び内視鏡的改善率のいずれにおいても、本剤 200mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高く、global analysis との一貫性を示した。

投与10週時での2値変数による本剤200mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤200mg群 （n＝262）	プラセボ群 （n＝142）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	17.2 （45/262例）	7.7 （11/142例）	9.4（2.5, 16.3） 0.0053
MCS改善を達成した患者の割合（%）	53.1 （139/262例）	17.6 （25/142例）	35.4（26.2, 44.7） ＜0.0001
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	13.0 （34/262例）	4.9 （7/142例）	8.0（2.1, 14.0） 0.0062

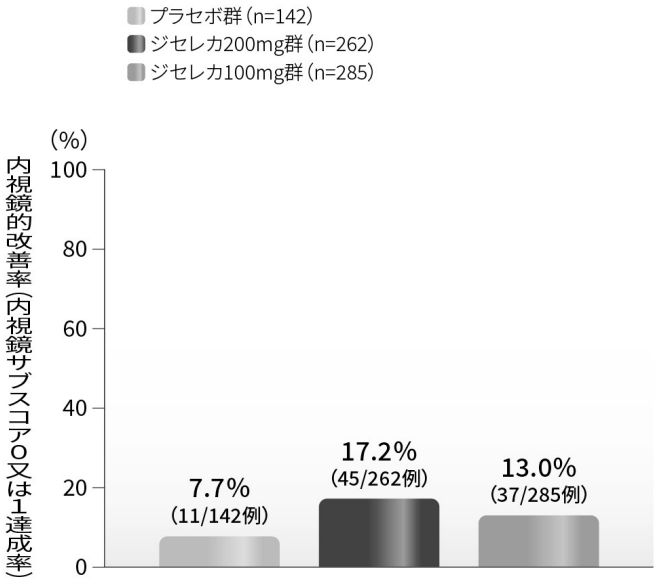
データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定

投与10週時での2値変数による本剤100mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤100mg群 （n＝285）	プラセボ群 （n＝142）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	13.0 （37/285例）	7.7 （11/142例）	5.2（−1.2, 11.6） 0.1138
MCS改善を達成した患者の割合（%）	35.8 （102/285例）	17.6 （25/142例）	18.2（9.3, 27.1） 0.0001
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	9.5 （27/285例）	4.9 （7/142例）	4.5（−0.9, 10.0） 0.1174

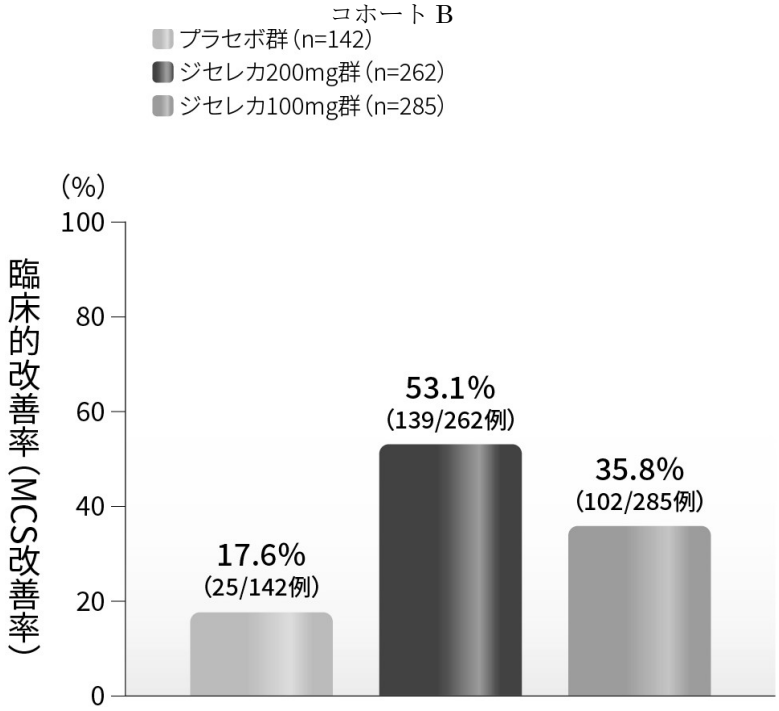
データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたCMH検定

投与 10 週時での内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）（探索的評価項目）（FAS、NRI）
コホート B



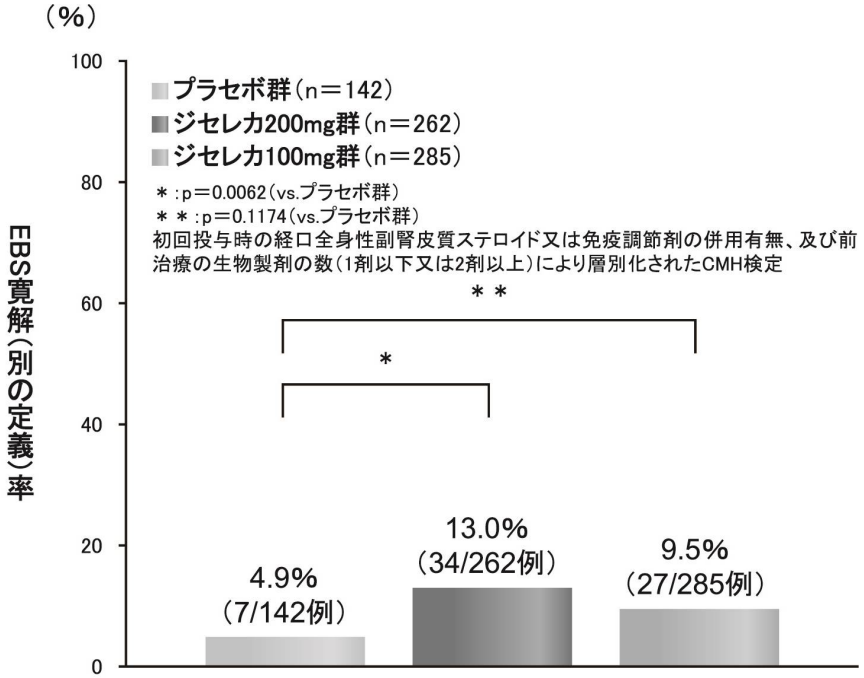
投与 10 週時での内視鏡的改善：内視鏡サブスコアが 0 又は 1（中央判定）であった場合

投与 10 週時での MCS 改善を達成した患者の割合（%）（探索的評価項目）（FAS、NRI）
コホート B



投与 10 週時での臨床的改善（MCS 改善）：MCS がベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少し、うち直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上減少又はそのサブスコアが 0 若しくは 1 であった場合

投与 10 週時での EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）
（探索的評価項目）（FAS、NRI）
コホート B

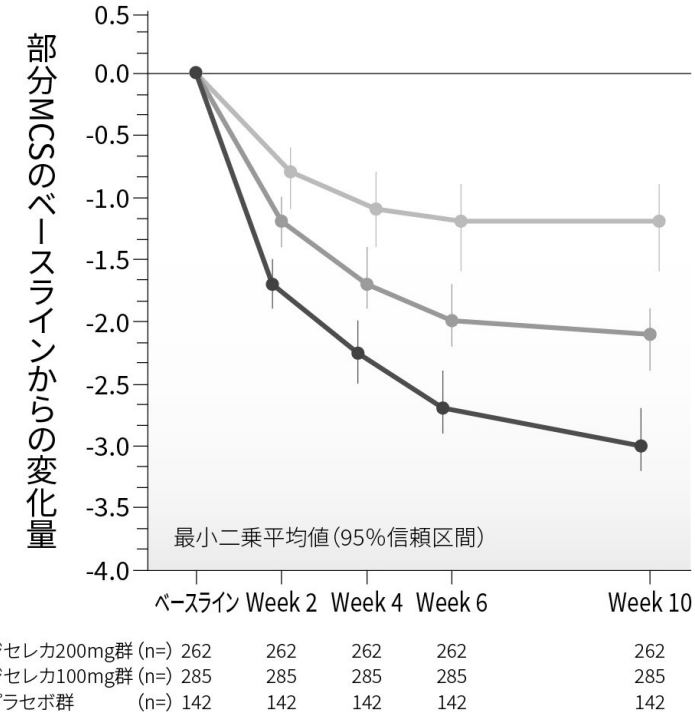


※：投与 10 週時での EBS 寛解（別の定義）：内視鏡サブスコアが 0 又は 1（中央判定）、直腸出血サブスコアが 0、かつ排便回数サブスコアが 0 又は 1 であった場合

部分 MCS のベースラインからの変化量（探索的評価項目）

投与 2 週時から投与 10 週時までの各評価時点での部分 MCS のベースラインからの平均減少量（改善幅）は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった（観測値及び LOCF 法による補完に基づく）。また、排便回数及び直腸出血サブスコアのベースラインからの平均減少量（改善幅）は、早期の投与 2 週時時点から本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に大きく、投与 10 週時点まで持続した。

部分 MCS のベースラインからの変化量（探索的評価項目）（LOCF）
コホート B



欠測データは last observation carried forward（LOCF）法により補完

健康関連 QOL スコアのベースラインからの変化量（探索的評価項目）

投与 10 週時での SF-36 身体的側面及び精神的側面の QOL サマリースコアのベースラインからの増加量（改善幅）は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

ベースラインから投与 10 週時までの期間に EQ-5D の各質問項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込み）について改善が報告された患者の割合は、本剤 200mg 群の方がプラセボ群と比較して数値的に高かった。

ベースラインから投与 10 週時までの期間にふだんの活動、痛み／不快感及び不安／ふさぎ込みについて改善が報告された患者の割合は本剤 100mg 群の方がプラセボ群と比較して数値的に高かったものの、移動の程度及び身の回りの管理に関して改善が報告された患者の割合は高くはなかった。

投与 10 週時での EQ-VAS スコアのベースラインからの増加量（改善幅）は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

投与 10 週時での IBDQ の 4 つのドメインスコア（腹部症状、全身症状、精神状態、社会活動）及び IBDQ 総スコアのベースラインからの増加量（改善幅）は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

投与 10 週時での WPAI の 4 つのドメインスコア（欠勤、出勤時の障害、労働生産性の損失及び活動障害）のいずれについても、ベースラインからの減少量（改善幅）は本剤 200mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。一方、投与 10 週時での WPAI の出勤時の障害、労働生産性の損失及び活動障害に関する各ドメインスコアのベースラインからの減少量（改善幅）は本剤 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かったものの、欠勤では高くなかった。しかしながら、LOCF 法による補完を用いて評価した場合、欠勤に関するドメインスコアのベースラインからの減少量（改善幅）は本剤 100mg 群の方がプラセボ群よりも数値的に高かった。

バイオマーカーのベースラインからの変化量（探索的評価項目）

本剤 200mg 群及び 100mg 群では、本剤の投与開始後 2 週間経過時の早期から hs-CRP 値のベースラインからの減少が認められた。ベースラインから投与 10 週時までの期間で、便中カルプロテクチンは本剤 200mg 群及び 100mg 群の両群で減少した。

日本人集団における有効性

投与 10 週時に EBS 寛解を達成した患者の割合（主要評価項目）

投与 10 週時に EBS 寛解を達成した患者の割合は、以下の通りであり、いずれの投与群でも少なかった。

日本人集団における投与 10 週時での本剤 200mg 群の EBS 寛解率（%）
（主要評価項目）（FAS、NRI）

本剤 200mg 群	プラセボ群	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a)p 値 b)
3.4 （1/29 例）	7.1 （1/14 例）	−3.7 （−24.0, 16.6）1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisher の正確確率検定

日本人集団における投与 10 週時での本剤 100mg 群の EBS 寛解率（%）
（主要評価項目）（FAS、NRI）

本剤 100mg 群	プラセボ群	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a)p 値 b)
6.9 （2/29 例）	7.1 （1/14 例）	−0.2 （−21.9, 21.4）1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisher の正確確率検定

投与 10 週時の MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（主な副次評価項目）

投与 10 週時の MCS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合は、以下の通りであり、Geboes 組織学的寛解を除き、いずれの投与群でも少なかった。Geboes 組織学的寛解を達成した患者の割合はプラセボ投与と比較して数値的に高く、全体集団の結果との一貫性を示した。

日本人集団における投与10週時での本剤200mg群の有効性評価項目
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤200mg群 （n＝29）	プラセボ群 （n＝14）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p 値 b)
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	3.4 （1/29例）	7.1 （1/14例）	−3.7（−24.0, 16.6） 1.0000
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	0	0	NA
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	27.6 （8/29例）	7.1 （1/14例）	20.4（−6.0, 46.9） 0.2307
MCS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	3.4 （1/29例）	7.1 （1/14例）	−3.7（−24.0, 16.6） 1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

日本人集団における投与 10 週時での本剤 100mg 群の有効性評価項目
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤100mg群 （n＝29）	プラセボ群 （n＝14）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p 値 b)
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	6.9 （2/29例）	7.1 （1/14例）	−0.2（−21.9, 21.4） 1.0000
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	3.4 （1/29例）	0	3.4（−8.5, 15.4） 1.0000
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）（%）	17.2 （5/29例）	7.1 （1/14例）	10.1（−14.5, 34.7） 0.6455
MCS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	0	7.1 （1/14例）	−7.1（−25.9, 11.6） 0.3256

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

投与 10 週時の内視鏡的改善、MCS 改善、EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（探索的評価項目）

投与 10 週時の内視鏡的改善、MCS 改善、EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合は、以下の通りであり、MCS 改善の結果は、全体集団での結果との一貫性を示したが他の探索的評価項目［内視鏡的改善及び EBS 寛解（別の定義）※］については、日本人集団でそれぞれの基準を達成した患者の数はいずれの投与群でも少なかった。

日本人集団における投与10週時での2値変数による本剤200mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤200mg群 （n＝29）	プラセボ群 （n＝14）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	3.4 （1/29例）	7.1 （1/14例）	−3.7（−24.0, 16.6） 1.0000
MCS改善を達成した患者の割合（%）	62.1 （18/29例）	14.3 （2/14例）	47.8（17.0, 78.5） 0.0040
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	3.4 （1/29例）	7.1 （1/14例）	−3.7（−24.0, 16.6） 1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

日本人集団における投与10週時での2値変数による本剤100mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	本剤100mg群 （n＝29）	プラセボ群 （n＝14）	プラセボ群との差 （95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	10.3 （3/29例）	7.1 （1/14例）	3.2（−19.6, 26.0） 1.0000
MCS改善を達成した患者の割合（%）	37.9 （11/29例）	14.3 （2/14例）	23.6（−7.1, 54.4） 0.1635
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割（%）合	6.9 （2/29例）	7.1 （1/14例）	−0.2（−21.9, 21.4） 1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：10週時で、内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

【安全性】

曝露期間

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で10.6（1.93）週、本剤100mg群で10.7（1.80）週、プラセボ群で10.5（2.22）週であった。

有害事象（安全性解析集団）

完了日（2020年3月31日）までの有害事象は、本剤200mg群で169/262例（64.5%）、本剤100mg群で161/285例（56.5%）、プラセボ群で100/142例（70.4%）に認められた。

最もよくみられた有害事象は、本剤200mg群で潰瘍性大腸炎が21例（8.0%）、上咽頭炎が20例（7.6%）、頭痛19例（7.3%）、本剤100mg群で上咽頭炎が20例（7.0%）、悪心が16例（5.6%）、潰瘍性大腸炎15例（5.3%）、プラセボ群で潰瘍性大腸炎が11例（7.7%）、上咽頭炎が11例（7.7%）、貧血が10例（7.0%）、腹痛及び頭痛が各9例（6.3%）であった。

重篤な有害事象は、本剤200mg群で19/262例（7.3%：潰瘍性大腸炎6例、椎間板突出2例、ウイルス性胃腸炎、裂肛、虫垂粘液嚢胞、乳癌、出血性十二指腸潰瘍、鉄欠乏性貧血、大腸出血、腎結石症、肺塞栓症各1例、1例2件の貧血及びクロストリジウム・ディフィシレ感染、1例2件の潰瘍性大腸炎及び腹痛）、本剤100mg群で15/285例（5.3%：潰瘍性大腸炎5例、敗血症2例、貧血、肛門膿瘍、胸痛、異所性妊娠、大腿骨骨折、胃炎、ブドウ球菌感染、各1例、1例4件の悪心、嘔吐、筋肉痛及び頭痛）、プラセボ群で9/142例（6.3%：潰瘍性大腸炎3例、カンピロバクター胃腸炎、脳血管発作、喀血、急性膵炎各1例、1例2件の潰瘍性大腸炎及びウイルス性胃腸炎、1例2件の潰瘍性大腸炎及び腎仙痛）に認められた。

投与中止に至った有害事象は、本剤200mg群で18/262例（6.9%：潰瘍性大腸炎9例、腹痛、ヘモグロビン減少、ウイルス性胃腸炎、大腸出血、貧血、乳癌、トランスアミナーゼ上昇、肺塞栓症、クロストリジウム・ディフィシレ感染各1例）、本剤100mg群で14/285例（4.9%：潰瘍性大腸炎7例、敗血症2例、ジアルジア症、結腸異形成、ブドウ球菌感染、肛門膿瘍各1例、1例2件の肝機能検査値上昇、白血球数増加）、プラセボ群で10/142例（7.0%：潰瘍性大腸炎4例、急性膵炎、好中球減少症、カンピロバクター胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、脳血管発作各1例、1例4件の体重減少、発熱、腹痛及び潰瘍性大腸炎）に認められた。

死亡に至った有害事象は、認められなかった。

（MedDRA Ver.22.1）

【薬物動態/薬力学】

「Ⅴ-5-（2）-2）薬力学試験＜潰瘍性大腸炎＞、Ⅶ-1-（2）-4）反復投与（潰瘍性大腸炎患者）」の項参照

寛解維持試験

【有効性】

投与 58 週時に EBS 寛解を達成した患者の割合（主要評価項目）

投与 58 週時に EBS 寛解を達成した患者の割合は、本剤 200mg 群で 37.2%（74/199 例）、本剤 200mg からのプラセボへの切り替え群で 11.2%（11/98 例）であり、本剤 200mg からのプラセボ切替え群に比べ統計学的に有意に高く、本剤 200mg 群のプラセボ切替え群に対する優越性が検証された（p＜0.0001、寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化された CMH 検定）。本剤 100mg 群においても、本剤 100mg 群で 23.8%（41/172 例）、本剤 100mg からのプラセボへの切り替え群で 13.5%（12/89 例）であり、本剤 100mg からのプラセボ切替え群に比べ統計学的に有意に高く、本剤 100mg 群のプラセボ切替え群に対する優越性が検証された（p=0.0420、寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化された CMH 検定）。

投与 58 週時での本剤 200mg 群の EBS 寛解を達成した患者の割合（%）
（主要評価項目）（FAS、NRI）

寛解導入試験：本剤 200mg 群			
寛解維持試験投与群 （投与 11～58 週）	本剤 200mg 群	プラセボへの 切り替え群	プラセボへの切り替え群との差 （95%信頼区間）[a] p 値 [b]
生物製剤未治療 及び既治療 [c]	37.2 （74/199 例）	11.2 （11/98 例）	26.0 （16.0, 35.9）＜0.0001
生物製剤未治療	48.6 （52/107 例）	16.7 （9/54 例）	–
生物製剤既治療 [c]	23.9 （22/92 例）	4.5 （2/44 例）	–

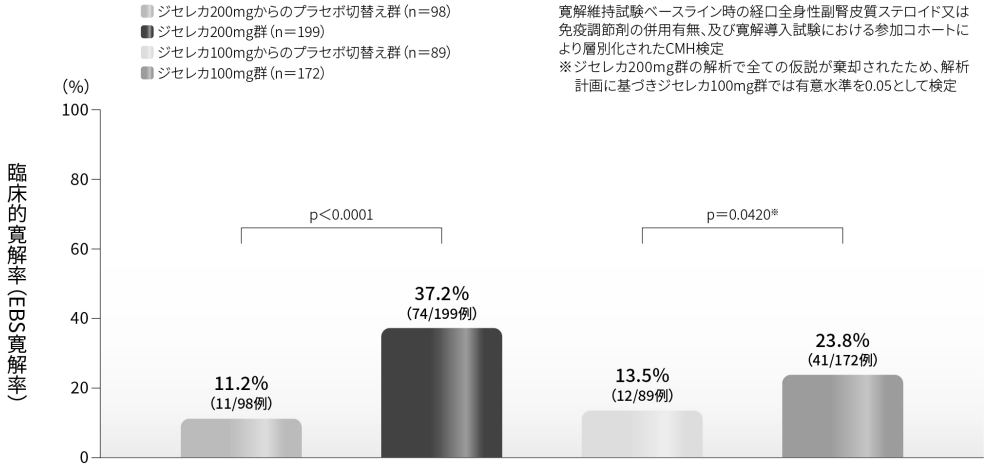
データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化された CMH 検定
c）生物製剤に効果不十分又は不耐容な中等症又は重症の活動性 UC 患者

投与 58 週時での本剤 100mg 群の EBS 寛解を達成した患者の割合（%）
（主要評価項目）（FAS、NRI）

寛解導入試験：本剤 100mg 群			
寛解維持試験投与群 （投与 11～58 週）	本剤 100mg 群	プラセボへの 切り替え群	プラセボへの切り替え群との差 （95%信頼区間）[a] p 値 [b]
生物製剤未治療 及び既治療 [c]	23.8 （41/172 例）	13.5 （12/89 例）	10.4 （−0.0, 20.7）0.0420
生物製剤未治療	26.7 （28/105）	16.7 （9/54）	–
生物製剤既治療 [c]	19.4 （13/67）	8.6 （3/35）	–

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化された CMH 検定
c）生物製剤に効果不十分又は不耐容な中等症又は重症の活動性 UC 患者

投与 58 週時での EBS 寛解を達成した患者の割合（%）（主要評価項目）（FAS、NRI）



投与 58 週時での EBS 寛解：内視鏡サブスコアが 0 又は 1（中央判定）、直腸出血サブスコアが 0、及び排便回数サブスコアが寛解導入試験のベースラインから 1 ポイント以上減少して 0 又は 1 を達成した場合

投与 58 週時の MCS 寛解、持続的 EBS、6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）※1 を達成した患者の割合（主な副次評価項目）

投与 58 週時の MCS 寛解、持続的 EBS、6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）※1 を達成した患者の割合は、本剤 200m g 群と本剤 200mg からのプラセボ切替え群との間に統計学的に有意な群間差（p<0.025）が認められた。一方、投与 58 週時の本剤 100mg 群と本剤 100mg からのプラセボ切替え群との群間差は、統計学的に有意ではなかった。

投与58週時での本剤200mg群の有効性評価項目（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	寛解導入試験：本剤200mg群		
	寛解維持試験：本剤200mg群（n＝199）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝98）	プラセボ切り替え群との差（95%信頼区間）a) p値b)
6ヵ月間のステロイドフリーEBS寛解を達成した患者の割合※1（%）	27.2（25/92例）	6.4（3/47例）	20.8（7.7, 33.9）0.0055
持続的EBS寛解を達成した患者の割合（%）	18.1（36/199例）	5.1（5/98例）	13.0（5.3, 20.6）0.0024
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	34.7（69/199例）	9.2（9/98例）	25.5（16.0, 35.0）＜0.0001
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	15.6（31/199例）	6.1（6/98例）	9.5（1.8, 17.1）0.0157
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	38.2（76/199例）	13.3（13/98例）	24.9（14.6, 35.2）＜0.0001
MCS寛解（別の定義）※2を達成した患者の割合（%）	22.1（44/199例）	6.1（6/98例）	16.0（7.8, 24.2）0.0005

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。

※1：割合の分母は、寛解維持試験のベースライン時でステロイド剤を使用していたFASの患者数とした。（本剤200mg群：92例、本剤200mgからのプラセボへの切り替え群：47例）

※2：58週時で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合

a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間

b）寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化されたCMH検定

投与58週時での本剤100mg群の有効性評価項目（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	寛解導入試験：本剤100mg群		
	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝172）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝89）	プラセボ切り替え群との差（95%信頼区間）[a] p値[b]
6ヵ月間のステロイドフリーEBS寛解を達成した患者の割合※1（%）	13.6（11/81例）	5.4（2/37例）	8.2（−4.2, 20.6）0.1265
持続的EBS寛解を達成した患者の割合（%）	8.7（15/172例）	7.9（7/89例）	0.9（−7.0, 8.7）0.7951
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	22.7（39/172例）	13.5（12/89例）	9.2（−1.1, 19.5）0.0658
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	13.4（23/172例）	7.9（7/89例）	5.5（−2.9, 13.9）0.1808
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	27.9（48/172例）	18.0（16/89例）	9.9（−1.3, 21.2）0.0521
MCS寛解（別の定義）※2を達成した患者の割合（%）	12.2（21/172例）	7.9（7/89例）	4.3（−3.9, 12.6）0.2946

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。

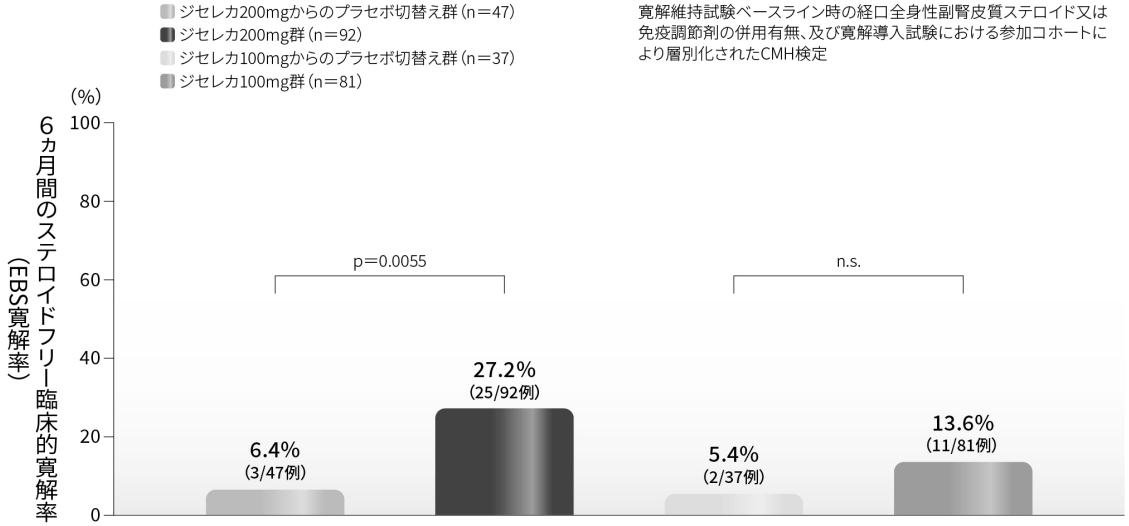
※1：割合の分母は、寛解維持試験のベースライン時でステロイド剤を使用していたFASの患者数とした。（本剤100mg群：81例、本剤100mgからのプラセボへの切り替え群：37例）

※2：58週時で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合

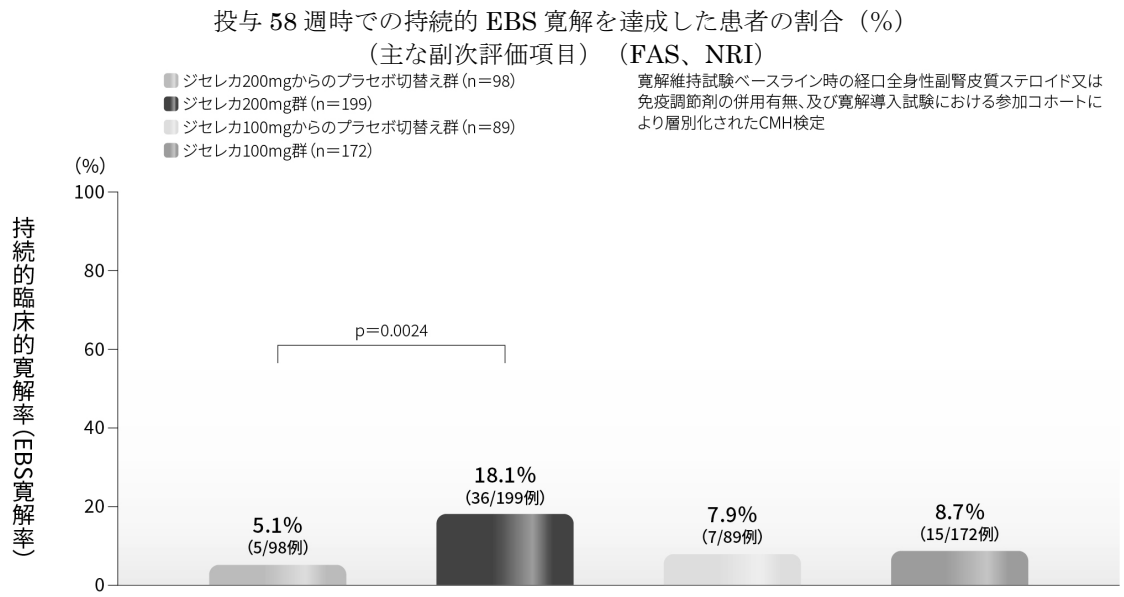
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間

b）寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化されたCMH検定

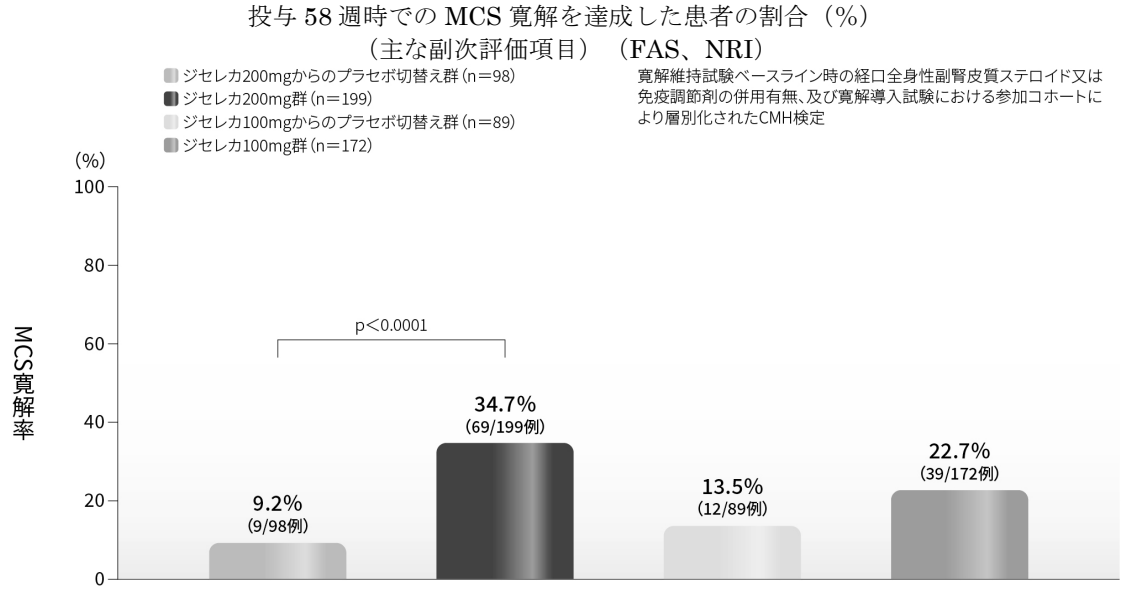
投与 58 週時での 6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解を達成した患者の割合（%）
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）



投与 58 週時での 6 ヵ月間のステロイドフリー臨床的寛解（EBS 寛解）：寛解維持試験のベースライン時点でステロイド剤を投与されていた患者が投与 58 週までの少なくとも 6 ヵ月間にわたって、UC に対するステロイド剤非併用下で EBS 寛解を達成した場合

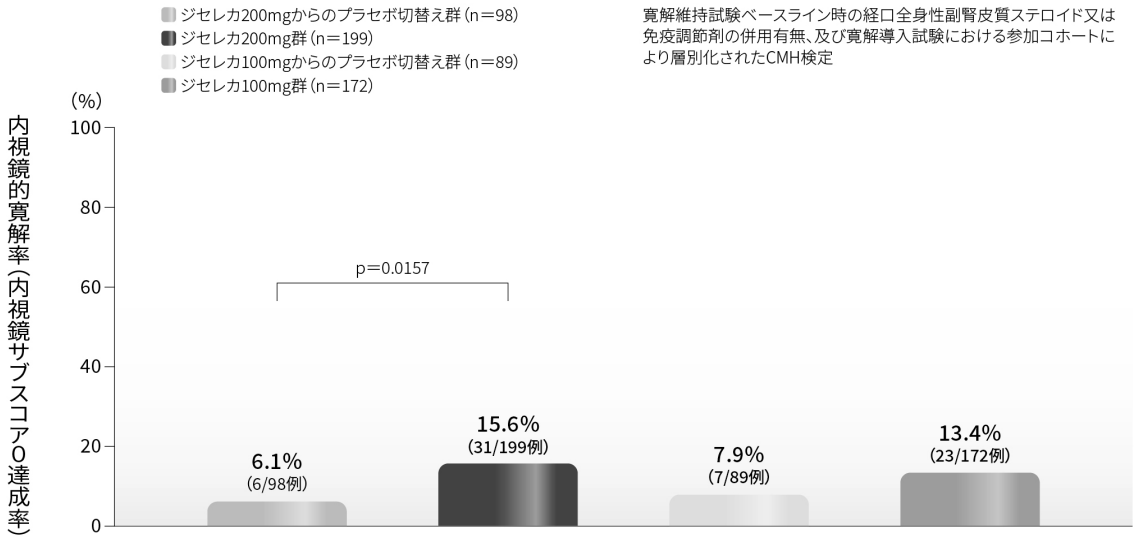


投与 58 週時での持続的 EBS 寛解：投与 10 週及び投与 58 週の両時点で EBS 寛解を達成した場合



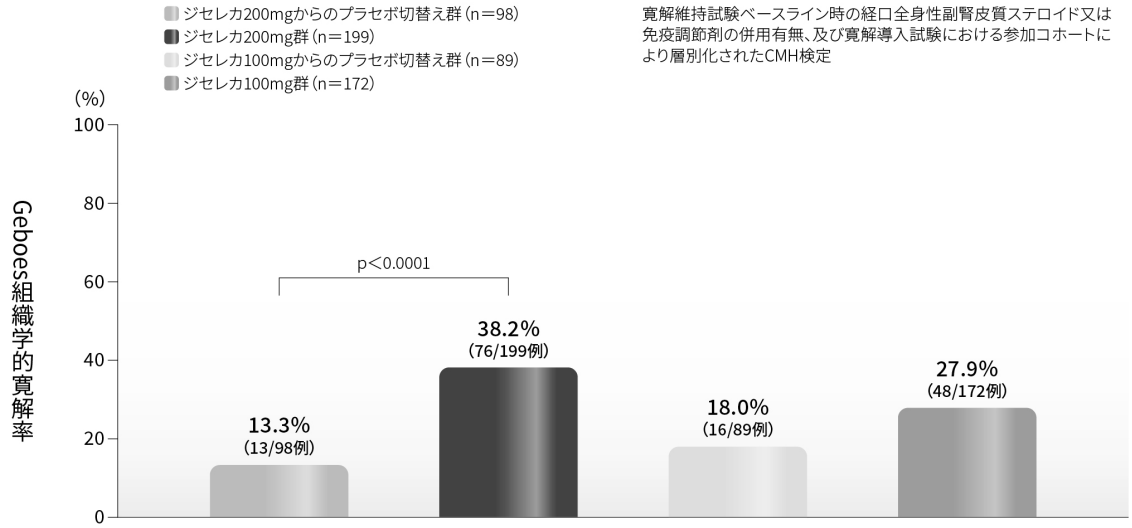
投与 58 週時での MCS 寛解：MCS の合計が 2 以下で、いずれのサブスコアも 1 を超えなかった場合

投与 58 週時での内視鏡サブスコア 0 を達成した患者の割合（%）
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）



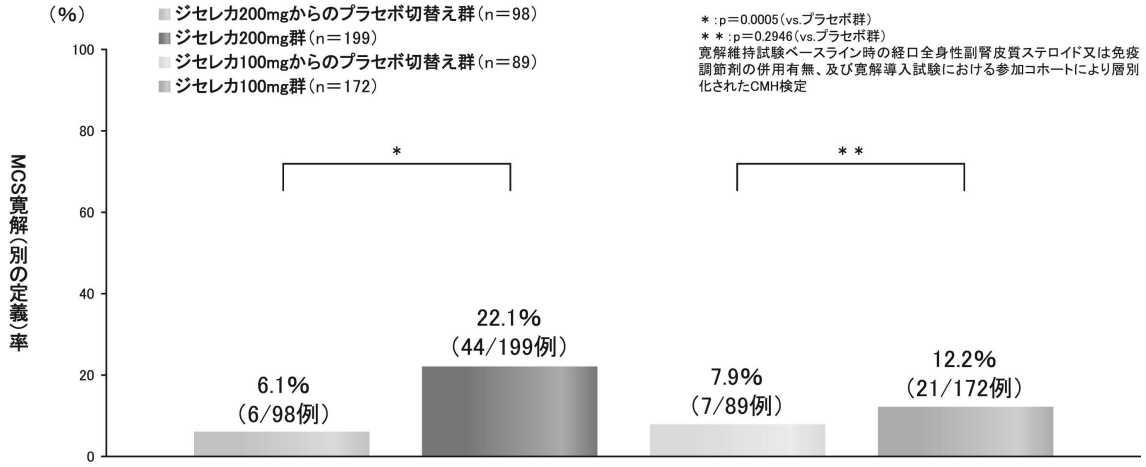
投与 58 週時での内視鏡的寛解：内視鏡サブスコアが 0（中央判定）であった場合

投与 58 週時での Geboes 組織学的寛解を達成した患者の割合（%）
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）



投与 58 週時での Geboes 組織学的寛解：Geboes スケールに基づき以下の全てを満たした場合
粘膜固有層の慢性炎症細胞浸潤が増加なし/軽度増加、粘膜固有層の好中球浸潤が増加なし、上皮への好中球浸潤なし、陰窩破壊なし、びらん・潰瘍なし
（Grade 0：≦0.3、Grade 1：≦1.1、Grade 2a：≦2A.3、Grade 2b：2B.0、Grade 3：3.0、Grade 4：4.0、Grade 5：5.0）

投与 58 週時での MCS 寛解（別の定義）を達成した患者の割合（%）
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）



投与58週時の内視鏡的改善、MCS改善、EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合、部分MCSのベースラインからの変化量、健康関連QOLスコアのベースラインからの変化量、バイオマーカーのベースラインからの変化量（探索的評価項目）

内視鏡的改善、MCS 改善及び EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合は、本剤 200mg 群の方がプラセボ切り替え群よりも数値的に高かった。

投与58週時での2値変数による本剤200mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	寛解導入試験：本剤200mg群		
	寛解維持試験：本剤200mg群（n＝199）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝98）	プラセボ切り替え群との差（95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	40.7（81/199例）	15.3（15/98例）	25.4（14.8, 36.0）＜0.0001
MCS改善を達成した患者の割合（%）	66.8（133/199例）	32.7（32/98例）	34.2（22.1, 46.3）＜0.0001
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	37.2（74/199例）	12.2（12/98例）	24.9（14.8, 35.0）＜0.0001

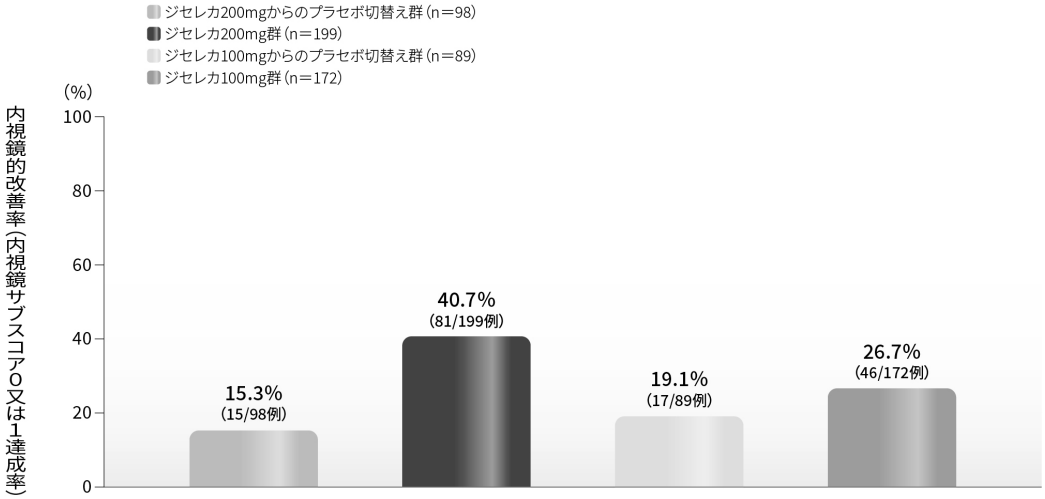
データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：58週時で、内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化されたCMH検定

投与58週時での2値変数による本剤100mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	寛解導入試験：本剤100mg群		
	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝172）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝89）	プラセボ切り替え群との差（95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	26.7（46/172例）	19.1（17/89例）	7.6（−3.7, 19.0）0.1625
MCS改善を達成した患者の割合（%）	50.6（87/172例）	39.3（35/89例）	11.3（−2.2, 24.7）0.0703
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	24.4（42/172例）	13.5（12/89例）	10.9（0.5, 21.4）0.0331

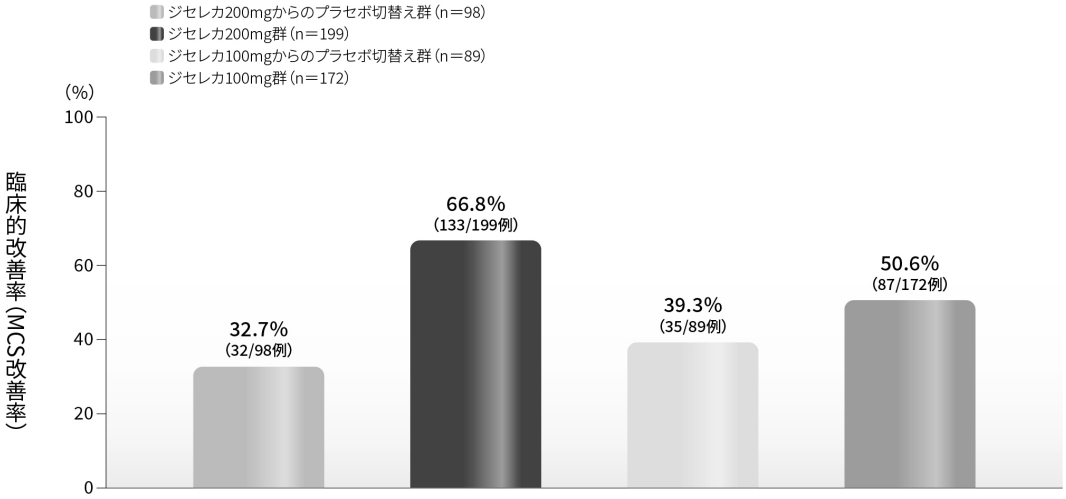
データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：58週時で、内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化されたCMH検定

投与 58 週時での内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）（探索的評価項目）（FAS、NRI）



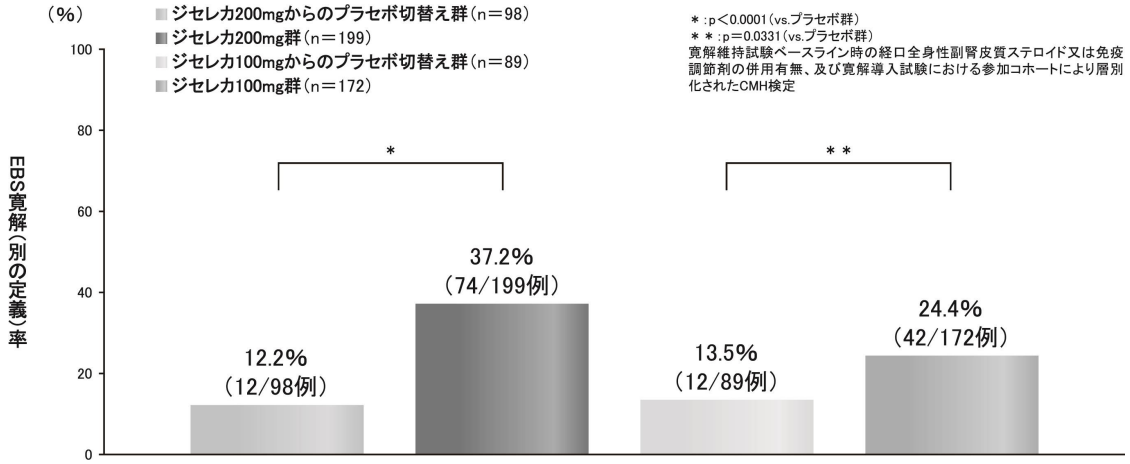
投与 58 週時での内視鏡的改善：内視鏡サブスコアが 0 又は 1（中央判定）であった場合

投与 58 週時での MCS 改善を達成した患者の割合（%）（探索的評価項目）（FAS、NRI）



投与 58 週時での臨床的改善（MCS 改善）：MCS が寛解導入試験のベースラインから 3 ポイント以上かつ 30%以上減少し、うち直腸出血サブスコアが 1 ポイント以上減少又はそのサブスコアが 0 若しくは 1 であった場合

投与 58 週時での EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

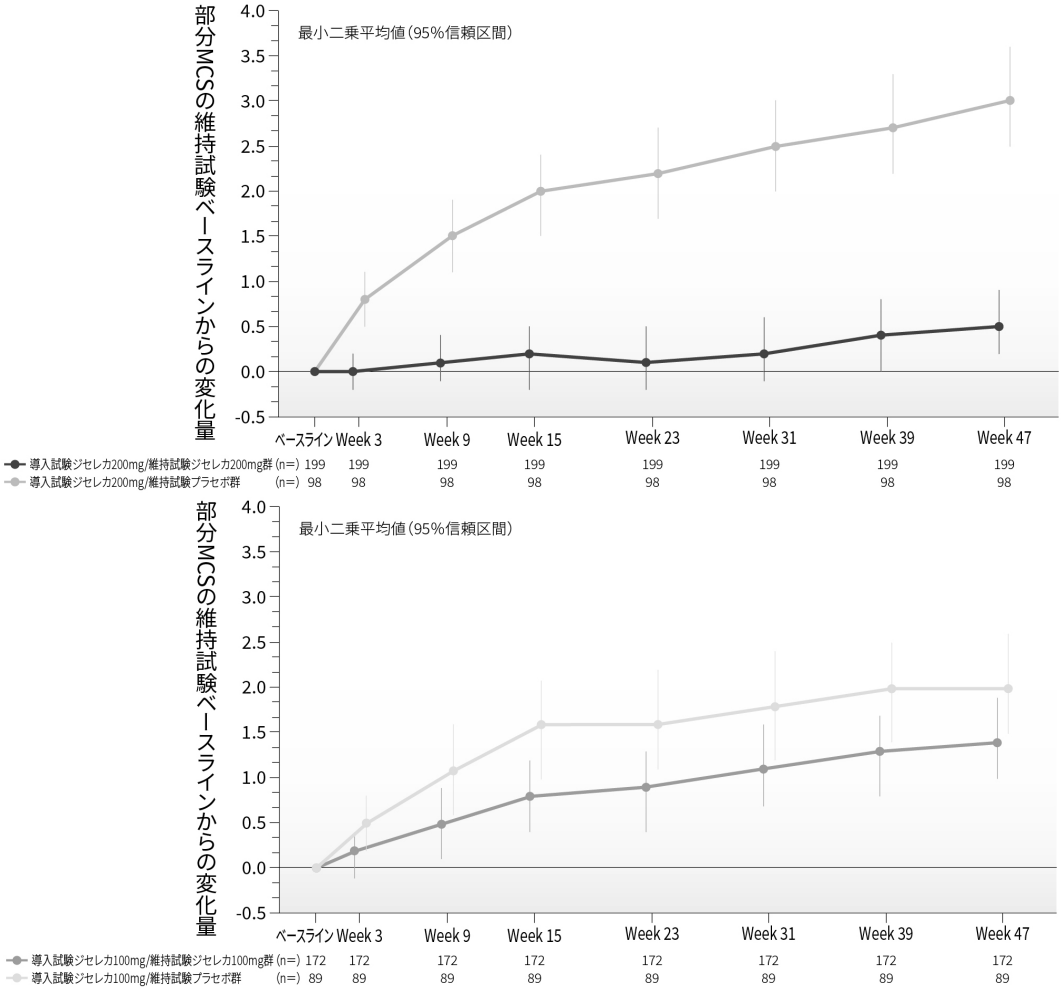


※：投与 58 週時での EBS 寛解（別の定義）：内視鏡サブスコアが 0 又は 1（中央判定）、直腸出血サブスコアが 0、かつ排便回数サブスコアが 0 又は 1 であった場合

部分 MCS のベースラインからの変化量（探索的評価項目）

本剤 200mg 群では、寛解維持試験のベースラインから寛解維持試験の投与 47 週時までの期間で、部分 MCS は概ね変化しなかった。一方、本剤 200mg からのプラセボ切替え群では、全期間を通して、部分 MCS は寛解維持試験のベースラインと比べ増加した。排便回数及び直腸出血サブスコアは、本剤 200mg 群及び 100mg 群のいずれにおいても寛解維持試験期間を通して概ね変化しなかった。

部分 MCS のベースラインからの変化量（探索的評価項目）（LOCF）



健康関連 QOL スコアのベースラインからの変化量（探索的評価項目）

寛解維持試験の投与 15 及び投与 47 週時で、本剤 200mg 群では、SF-36 身体的側面及び精神的側面の QOL サマリースコアがベースラインからわずかに増加（改善）した。

寛解維持試験の投与 15 及び投与 47 週時で、EQ-5D の各質問項目について改善が報告された患者の割合は、本剤 200mg 群及び 100mg 群の方がそれぞれのプラセボ切替え群よりも数値的に高かった。

寛解維持試験の投与 15 及び投与 47 週時で、本剤 200mg 群では、EQ-VAS スコアがベースラインからわずかに増加（改善）した。一方、本剤 100mg 群では、寛解維持試験の投与 15 週時でのみ、EQ-VAS スコアの改善幅が本剤 100mg からのプラセボ切替え群と比較して高かった。

寛解維持試験の投与 15 及び投与 47 週時で、本剤 200mg 群及び 100mg 群では、IBDQ の 4 つのドメインスコア（腹部症状、全身症状、精神状態、社会活動）及び IBDQ 総スコアがベースラインからわずかに増加（改善）した。

寛解維持試験の投与 15 及び投与 47 週時で、本剤 200mg 群及び 100mg 群では、WPAI の欠勤を除く出勤時の障害、労働生産性の損失及び活動障害に関する各ドメインスコアがベースラインからわずかに減少（改善）した。欠勤に関するドメインスコアのベースラインからの変化量を LOCF 法による補完を用いて評価した場合、寛解維持試験の投与 15 及び投与 47 の両時点で、ベースラインからの減少量（改善幅）は本剤 200mg 群の方が本剤 200mg からのプラセボ切替え群よりも数値的に高かった。

バイオマーカーのベースラインからの変化量（探索的評価項目）

寛解導入試験で認められた hs-CRP 値の減少は、寛解維持試験期間を通して、本剤 200mg 群及び 100mg 群で概ね維持された。便中カルプロテクチン値は本剤 200mg 群及び 100mg 群のいずれにおいても寛解維持試験期間を通して概ね変化しなかった。

日本人集団における有効性（サブグループ解析）

投与 58 週時に EBS 寛解を達成した患者の割合（主要評価項目）

投与 58 週時に EBS 寛解を達成した患者の割合は、本剤 200mg 群の方が本剤 200mg 群からのプラセボ切替え群よりも高く、コホート A 寛解導入試験から移行した生物製剤に未治療の患者では、フィルゴチニブ 200mg 群で 28.6%、プラセボ切替え群で 0%、また、コホート B 寛解導入試験から移行した生物製剤に既治療の患者では、本剤 200mg 群で 23.1%、プラセボ切替え群で 0%であった。

日本人集団における投与 58 週時での本剤 200mg 群の EBS 寛解率（%）
（主要評価項目）（FAS、NRI）

寛解導入試験：本剤 200mg 群		
寛解維持試験： 本剤 200mg 群	寛解維持試験： プラセボ切り替え群	プラセボ切り替え群との差 （95%信頼区間）a)p 値 b)
25.0 （5/20 例）	0	25.0 （−2.0, 52.0）0.1528

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisher の正確確率検定

日本人集団における投与 58 週時での本剤 100mg 群の EBS 寛解率（%）
（主要評価項目）（FAS、NRI）

寛解導入試験：本剤 100mg 群		
寛解維持試験： 本剤 100mg 群	寛解維持試験： プラセボ切り替え群	プラセボ切り替え群との差 （95%信頼区間）a)p 値 b)
21.4 （3/14 例）	16.7 （1/6 例）	4.8 （−43.9, 53.4）1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合（患者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく 95%信頼区間
b）Fisher の正確確率検定

投与 58 週時の MCS 寛解、持続的 EBS 寛解、6 ヵ月間のステロイドフリーEBS 寛解、内視鏡サブスコア 0、Geboes 組織学的寛解、MCS 寛解（別の定義）を達成した患者の割合（主な副次評価項目）

日本人集団における投与58週時での本剤200mg群の有効性評価項目
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	寛解導入試験：本剤200mg群		
	寛解維持試験： 本剤200mg群 （n＝20）	寛解維持試験： プラセボ 切り替え群 （n＝9）	プラセボ切り替え群との差（95%信頼区間）a) p値b)
6ヵ月間のステロイドフリーEBS寛解を達成した患者の割合※1（%）	11.1 （1/9例）	0	11.1（−27.5,49.7） 1.0000
持続的EBS寛解を達成した患者の割合（%）	0	0	NA
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	20.0 （4/20例）	0	20.0（−5.6,45.6） 0.2800
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	5.0 （1/20例）	0	5.0（−12.6,22.6） 1.0000
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	30.0 （6/20例）	0	30.0（1.9,58.1） 0.1375
MCS寛解（別の定義）※2を達成した患者の割合（%）	20.0 （4/20例）	0	20.0（−5.6,45.6） 0.2800

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※1：割合の分母は、寛解維持試験のベースライン時でステロイド剤を使用していたFASの患者数とした。（本剤200mg群：9例、本剤200mgからのプラセボへの切り替え群：4例）
※2：58週時点で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

日本人集団における投与58週時での本剤100mg群の有効性評価項目
（主な副次評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	寛解導入試験：本剤100mg群		
	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝14）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝6）	プラセボ切り替え群との差（95%信頼区間）a) p値b)
6ヵ月間のステロイドフリーEBS寛解を達成した患者の割合※1（%）	33.3（2/6例）	0	33.3（−62.7, 100.0）1.0000
持続的EBS寛解を達成した患者の割合（%）	0	0	NA
MCS寛解を達成した患者の割合（%）	21.4（3/14例）	16.7（1/6例）	4.8（−43.9, 53.4）1.0000
内視鏡サブスコア0を達成した患者の割合（%）	14.3（2/14例）	0	14.3（−15.9, 44.5）1.0000
Geboes組織学的寛解を達成した患者の割合（%）	21.4（3/14例）	16.7（1/6例）	4.8（−43.9, 53.4）1.0000
MCS寛解（別の定義）※2を達成した患者の割合（%）	7.1（1/14例）	0	7.1（−18.3, 32.5）1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※1：割合の分母は、寛解維持試験のベースライン時でステロイド剤を使用していたFASの患者数とした。（本剤100mg群：6例、本剤100mgからのプラセボへの切り替え群：1例）
※2：58週時点で、直腸出血サブスコア、排便回数サブスコア及びPGAサブスコアが0、かつ、内視鏡サブスコアが0又は1で、MCSの合計が1以下であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

投与 58 週時の内視鏡的改善、MCS 改善、EBS 寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（探索的評価項目）

日本人集団における投与58週時での2値変数による本剤200mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	寛解導入試験：本剤200mg群		
	寛解維持試験：本剤200mg群（n＝20）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝9）	プラセボ切り替え群との差（95%信頼区間）a) p値b)
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	25.0（5/20例）	11.1（1/9例）	13.9（−22.1, 49.9）0.6328
MCS改善を達成した患者の割合（%）	65.0（13/20例）	11.1（1/9例）	53.9（16.5, 91.2）0.0142
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	25.0（5/20例）	0	25.0（−2.0, 52.0）0.1528

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：58週時で、内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

日本人集団における投与58週時での2値変数による本剤100mg群の有効性評価項目
（探索的評価項目）（FAS、NRI）

評価項目	寛解導入試験：本剤100mg		
	寛解維持試験：本剤100mg群（n＝14）	寛解維持試験：プラセボ切り替え群（n＝6）	プラセボ切り替え群との差（95%信頼区間）[a] p値[b]
内視鏡的改善を達成した患者の割合（%）	21.4（3/14例）	16.7（1/6例）	4.8（−43.9, 53.4）1.0000
MCS改善を達成した患者の割合（%）	50.0（7/14例）	50.0（3/6例）	0.0（−59.7, 59.7）1.0000
EBS寛解（別の定義）※を達成した患者の割合（%）	21.4（3/14例）	16.7（1/6例）	4.8（−43.9, 53.4）1.0000

データは評価項目を達成した患者の割合を示す。
※：58週時で、内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、かつ排便回数サブスコアが0又は1であった場合
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）Fisherの正確確率検定

【安全性】

曝露期間

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で39.4（14.33）週、本剤200mgからプラセボへの切替え群で28.8（17.68）週、本剤100mg群で34.5（16.84）週、本剤100mgからプラセボへの切替え群で29.2（18.57）週であった。

有害事象（安全性解析集団）

完了日（2020年3月31日）までの有害事象は、本剤200mg群で135/202例（66.8%）、本剤200mgからのプラセボ切替え群で59/99例（59.6%）、本剤100mg群で108/179例（60.3%）、本剤100mgからのプラセボ群で60/91例（65.9%）、プラセボ継続群で57/93例（61.3%）に認められた。

最もよくみられた有害事象は、本剤200mg群で上咽頭炎が22例（10.9%）、潰瘍性大腸炎が21例（10.4%）、上気道感染が11例（5.4%）、本剤200mgからのプラセボ切替え群で潰瘍性大腸炎が20例（20.2%）、関節痛が7例（7.1%）、腹痛が6例（6.1%）及び上咽頭炎が6例（6.1%）、本剤100mg群で潰瘍性大腸炎が19例（10.6%）、上咽頭炎が12例（6.7%）、頭痛が11例（6.1%）、本剤100mgからのプラセボ群で潰瘍性大腸炎が16例（17.6%）、上咽頭炎が6例（6.6%）、頭痛が5例（5.5%）、プラセボ継続群で潰瘍性大腸炎が11例（11.8%）、上咽頭炎が5例（5.4%）、頭痛が5例（5.4%）であった。

重篤な有害事象は、本剤200mg群で9/202例（4.5%：虫垂炎、発熱、喘息、尿路結石、胸痛、憩室炎、左室不全、悪性黒色腫、腱断裂各1例）、本剤200mgからのプラセボ切替え群で0例、本剤100mg群で8/179例（4.5%：虫垂炎、潰瘍性大腸炎、発熱、結腸癌、一過性脳虚血発作各1例、1例4件の肺腫瘤、非心臓性胸痛、呼吸困難、無気肺、1例4件の腹痛、胆石症、虫垂炎、急性膵炎、1例2件の蜂巣炎、爪囲炎）、本剤100mgからのプラセボ切替え群で7/91例（7.7%：潰瘍性大腸炎、急性Ｂ型肝炎、自己免疫性肝炎、冠動脈狭窄、ウイルス性胃腸炎、鉄欠乏性貧血、半月板損傷各1例）、プラセボ継続群で4/93例（4.3%：急性腎障害、深部静脈血栓症、歯嚢胞、出血性梗塞、肺炎、過剰歯各1例）に認められた。

投与中止に至った有害事象は、本剤200mg群で7/202例（3.5%：潰瘍性大腸炎2例、虫垂炎、ヘモグロビン減少、悪性黒色腫、憩室炎各1例、1例2件のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）、本剤200mgからのプラセボ切替え群で2/99例（2.0%：潰瘍性大腸炎、小球性貧血各1例）、本剤100mg群で10/179例（5.6%：潰瘍性大腸炎4例、結腸癌、胆石症、虫垂炎、発熱、各1例、1例2件の蜂巣炎、爪囲炎、1例2件の胸痛、呼吸困難）、本剤100mgからのプラセボ切替え群で4/91例（4.4%：潰瘍性大腸炎、ウイルス性胃腸炎、自己免疫性肝炎、急性Ｂ型肝炎各1例）、プラセボ継続群で3/93例（3.2%：大脳静脈洞血栓症、出血性梗塞、静脈血栓症、肺炎、急性腎障害各1例）に認められた。

死亡に至った有害事象は、本剤200mg群で2/202例（1.0%：左室不全、喘息各1例）に認められた。

（MedDRA Ver.22.1）

【薬物動態/薬力学】

「Ⅴ-5-（2）-2）薬力学試験＜潰瘍性大腸炎＞、Ⅶ-1-（2）-4）反復投与（潰瘍性大腸炎患者）」の項参照

２）安全性試験

＜関節リウマチ＞

①海外第Ⅱ相長期継続投与試験（海外データ）[GLPG0634-CL-205（DARWIN 3）][38~39)]

目的	中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に、本剤長期投与の安全性と有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期継続投与試験
対象	本剤の海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203 及び GLPG0634- CL-204）のいずれかを完了した患者 739 例
試験期間	非盲検期間（約 96 ヵ月間）又は居住国における製造販売承認申請の承認まで 中間解析（データカットオフ日）：2018 年 5 月 30 日 本試験： 2023 年 1 月 19 日完了
試験方法	本剤の海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203 及び GLPG0634-CL-204）のいずれかを完了した RA 患者に、本剤 200mg/日を先行 2 試験と同じ服用頻度（本剤 200mg1 日 1 回または 100mg1 日 2 回）で投与した（米国男性患者は本剤 100mg1 日 1 回投与）。 GLPG0634-CL-203 のプラセボ群（試験完了時）は、本剤 200mg1 日 1 回群又は 100mg1 日 2 回群に 1:1 の比率で再無作為化した。また、GLPG0634-CL-204 の患者は、治験責任医師の判断により MTX による治療を開始可能とした。
評価項目	【安全性】 安全性評価項目：有害事象　等 【有効性】 有効性評価項目：ACR20/50/70 改善率、ACR/EULAR 基準による寛解達成率、DAS28-CRP 変化量　等
結果 （中間解析）	【安全性】 曝露期間 本剤の曝露期間の中央値は、本剤＋MTX 群で 185.3 週間、本剤単独群で 181.3 週間であった。 有害事象（MedDRA Ver.21.0） 投与 156 週時までの有害事象は、本剤＋MTX 群で 419/497 例（84.3%）、本剤単独群で 203/242 例（83.9%）に認められた。主な有害事象は、本剤＋MTX 群で尿路感染が 53 例（10.7%）、上咽頭炎が 50 例（10.1%）及び結核菌群検査陽性が 48 例（9.7%）、本剤単独群で結核菌群検査陽性が 33 例（13.6%）、上気道感染が 32 例（13.2%）及び高コレステロール血症が 26 例（10.7%）であった。 重篤な有害事象は、本剤＋MTX 群では 45 例（9.1%）、本剤単独群で 33 例（13.6%）に認められた。 投与中止に至った有害事象は、本剤＋MTX 群で 122 例（24.5%）、本剤単独群で 74 例（30.6%）に認められ、その主な事象はいずれの投与群でも結核菌群検査陽性[本剤＋MTX 群で 47 例（9.5%）、本剤単独群で 33 例（13.6%）]であった。 死亡に至った有害事象は、本剤＋MTX 群で 2 例（髄膜炎菌性髄膜炎 1 例、肺塞栓症及び深部静脈血栓症 1 例）、本剤単独群で 3 例（非ホジキンリンパ腫 2 例、肺炎 1 例）に認められた。 Grade 3 以上の臨床検査値異常は、本剤＋MTX 群 28.4%、本剤単独群 24.8%で報告された。 本試験中、妊娠が 3 例あり、健康児の出産が 1 例、先天異常（ファロー五徴）を有する児の出産が 1 例及び自然流産が 1 例であった。 本試験の安全性データは、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団に組み込まれた。

②国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験［GS-US-417-0304（FINCH 4）］[16)]

目的	中等度から重度の活動性 RA 患者を対象に、本剤長期投与の安全性と有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、二重盲検、長期継続投与試験 実施機関：日本を含めた28の国と地域の215施設
対象	本剤の国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）のうち1つを完了した患者 中間解析（安全性解析対象集団）：1,230例（日本人72例を含む）
試験期間	調査実施予定期間：最長 6 年間 中間解析（データカットオフ日）：2018 年 10 月 8 日 本試験：進行中（2023 年 10 月時点）
試験方法	本剤の国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）のいずれかを完了した RA 患者に、下記の用量で 1 日 1 回経口投与した。 ・先行試験の最終来院時に本剤を投与されていた患者は、先行試験と同用量を継続投与した。 ・本剤以外を投与されていた患者（GS-US-417-0302 で有効性の欠如により治験薬の投与を中止された患者を含む）は、本試験の 1 日目に本剤 100mg 群又は 200mg 群に盲検下で 1:1 の比率で再無作為化した。 なお、先行試験において投与されていたcsDMARDは継続し、治験責任医師又は臨床医が管理するものとした。 GS-US-417-0301 及び GS-US-417-0303 で、標準治療を受けて試験を完了した患者は、不適合とした。
評価項目	【主要目的】 安全性評価項目：有害事象　等 【有効性】 中間解析では有効性の評価は実施しなかった
結果 （中間解析）	【安全性】 曝露期間 本剤の平均曝露期間（SD）は、全体集団では、本剤200mg群が21.7（16.9）週間、100mg群が21.7（17.2）週間であった。日本人集団では、本剤200mg群が19.9（11.6）週間、100mg群が20.0（13.9）週間であった。 有害事象（MedDRA Ver.21.0） 全体集団における有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 200mg 群で 267/660 例（40.5%）100mg 群で 214/570 例（37.5%）に認められた。主な有害事象は、本剤 200mg 群で尿路感染が 23 例（3.5%）、上咽頭炎が 20 例（3.0%）及び上気道感染が 16 例（2.4%）、100mg 群で RA が 21 例（3.7%）、上咽頭炎が 14 例（2.5%）及び高血圧が 12 例（2.1%）等であった。 重篤な有害事象は、本剤 200mg 群で 30 例（4.5%）、本剤 100mg 群で 17 例（3.0%）に認められ、主な事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は本剤 200mg 群で心房細動が 3 例、急性腎障害、急性呼吸不全及び細菌性関節炎が各 2 例、100mg 群で呼吸困難、肺炎及び気管支炎が各 2 例であった。 投与中止に至った有害事象は、本剤 200mg 群で 14 例（2.1%）、100mg 群で 11 例（1.9%）に認められ、主な事象（2 例以上）は、本剤 200mg 群で急性腎障害、ALT 増加、細菌性関節炎及び AST 増加が各 2 例、100mg 群で RA が 2 例であった。 死亡に至った有害事象は、本剤 200mg 群で 1 例（肺腺癌）に認められた。 日本人集団における有害事象は、本剤 200mg 群で 16/38 例（42.1%）、本剤 100mg 群で 17/34 例（50.0%）に認められた。主な有害事象（2 例以上）は、本剤 200mg 群で上咽頭炎が 4 例（10.5%）、RA、転倒、腹部不快感及び筋肉痛が各 2 例（5.3%）、100mg 群で上咽頭炎が 5 例（14.7%）、体重増加が 2 例（5.9%）であった。重篤な有害事象は、本剤 100mg 群の 1 例（自然流産）に認められた。日本人集団では、投与中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

＜潰瘍性大腸炎＞

国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験[GS-US-418-3899（SELECTION LTE）][40]

目的	中等度から重度の活動性 UC 患者を対象に、本剤長期投与の安全性を検討する。
試験デザイン	非盲検（一部は二重盲検、プラセボ対照）、長期継続投与試験 実施機関：日本を含めた 39 の国と地域の 324 施設
対象	GS-US-418-3898 を完了した、又は GS-US-418-3898 の治験実施計画書に規定された有効性に関する中止基準に基づき試験を中止した UC 患者 1161 例（安全性解析対象集団）
試験期間	最長 336 週間又は本剤の市販が開始されるまでのいずれか早い方の期間※ 中間解析（カットオフ日）：2020 年 2 月 28 日 本試験：進行中（2023 年 10 月時点） ※：UC の承認取得日より製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。
試験方法	非盲検下、または本試験の盲検解除（GS-US-418-3898 の盲検解除後に実施）まで盲検下で、下記の用量で 1 日 1 回経口投与した。 ・GS-US-418-3898 を完了した患者 同治療を用量の変更なく盲検下で継続した（本剤 200mg、100mg 又はプラセボを投与）。 盲検解除後、盲検下でプラセボを投与されていた患者は投与を中止した。盲検下で本剤を投与されていた患者は非盲検下で同用量の本剤の投与を継続した。 ・原疾患増悪又は 10 週時での改善又は寛解基準を達成せず GS-US-418-3898 を終了した患者 本剤 200mg を非盲検下で投与された。 ただし、dual refractory※と判断されなかった米国及び韓国の男性患者で、GS-US-418-3898 において原疾患増悪を認めた、又は改善基準を達成しなかった患者は例外とし、それらの患者に対しては、非盲検下で本剤 100mg が投与された。 ※：TNFα 阻害剤及びベドリズマブの両剤で治療不成功
評価項目	【安全性】 安全性評価項目：有害事象 等 【有効性】 有効性評価項目：部分 MCS のベースラインからの変化量 等 【薬物動態/薬力学】 中間解析では、PK/薬力学（PD）の評価は実施しなかった。
結果 （中間解析）	【安全性】 <u>曝露期間</u> 治験薬の平均曝露期間（SD）は、本剤 200mg 群が 56.8（34.01）週間、100mg 群が 41.7（30.72）週間、プラセボ群が 34.2（21.70）週間であった。 <u>有害事象（MedDRA Ver.22.1）</u> 有害事象（臨床検査値異常を含む）は、本剤 200mg 群で 617/871 例（70.8%）、100mg 群で 97/157 例（61.8%）、プラセボ群で 68/133（51.1%）に認められた。最もよくみられた有害事象は、本剤 200mg 群で潰瘍性大腸炎が 131 例（15.0%）、上咽頭炎が 99 例（11.4%）、関節痛が 49 例（5.6%）、100mg 群で潰瘍性大腸炎が 36 例（22.9%）、頭痛が 9 例（5.7%）、上咽頭炎が 8 例（5.1%）、プラセボ群で潰瘍性大腸炎が 16 例（12.0%）、結核菌群検査陽性が 6 例（4.5%）、上咽頭炎及び嘔吐が各 5 例（3.8%）であった。 重篤な有害事象は、本剤 200mg 群で 85 例（9.8%）、本剤 100mg 群で 11 例（7.0%）、プラセボ群で 7 例（5.3%）に認められ、主な事象（いずれかの投与群で 2 例以上）は本剤 200mg 群で潰瘍性大腸炎が 24 例、肺炎が 4 例、腹痛、貧血、蜂巣炎、変形性関節症、急性腎障害、結腸腺癌、痔瘻、胆石症、腰椎骨折、心筋梗塞、腎結石症、手首関節骨折が各 2 例、100mg 群で潰瘍性大腸炎が 2 例、腹痛、貧血、蜂巣炎、変形性関節症が各 1 例、プラセボ群で潰瘍性大腸炎が 5 例であった。 投与中止に至った有害事象は、本剤 200mg 群で 127 例（14.6%）、100mg 群で 34 例（21.7%）、プラセボ群で 14 例（10.5%）に認められた。

（続き）

	死亡に至った有害事象は、本剤 200mg 群で 1 例（心筋梗塞に続いて虚血性脳卒中が発現）に認められた。両事象とも、治験薬と関連なしと判断された。

（５）患者・病態別試験

１）腎機能障害のある被験者（外国人データ）[17)]

腎機能正常被験者（eGFR≧90mL/min/1.73m²）（9 例）及び軽度（60≦eGFR＜90mL/min/1.73m²）（6 例）、中等度（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）（6 例）又は重度（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²）（3 例）の腎機能障害のある被験者に、本剤 100mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したとき、有害事象は腎機能正常被験者で 3 例 3 件（頭痛、上咽頭炎、下痢各 1 件）、軽度の腎機能障害のある被験者で 1 例 5 件（頭痛、悪心各 2 件、嘔吐 1 件）に認められ、いずれも試験終了時までに回復した。臨床検査、身体検査、バイタルサイン及び ECG パラメータに、臨床的に重要な安全性に関連する変化は認められなかった。なお本試験において、死亡例を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験において、本剤の忍容性は概ね良好であった。

（「Ⅶ-１０-（４）-１）腎機能障害のある被験者における薬物動態（外国人データ）」の項参照）

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

7.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mg を 1 日 1 回経口投与する。［2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1 参照］

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 （eGFR：mL/min/1.73m²）	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	200mg を 1 日 1 回 （患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回）
中等度	30≦eGFR＜60	100mg を 1 日 1 回
重度（※）	15≦eGFR＜30	100mg を 1 日 1 回
末期腎不全	eGFR＜15	投与しないこと

※投与の適否を慎重に判断すること。

２）肝機能障害のある被験者（外国人データ）[28)]

肝機能正常被験者（10例）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害のある被験者（10例）に、本剤100mgを空腹時に単回経口投与したとき、有害事象は肝機能正常被験者で1例（鼻炎）、中等度の肝機能障害のある被験者で3例5件（下痢、胸部不快感、咳嗽、呼吸困難及び丘疹性皮疹各1件）に認められた。本試験では、Grade 3の臨床検査値異常が、中等度の肝機能障害のある被験者の6例7件（リンパ球減少3件、血小板減少2件、空腹時高血糖及び高ビリルビン血症各1件）に認められた。バイタルサイン及びECGパラメータ、臨床的に重要な安全性に関連する変化は認められなかった。なお、本試験において、死亡例を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験において、本剤の忍容性は概ね良好であった。

（MedDRA Ver.21.1）

（「Ⅶ-１０-（２）肝機能障害のある被験者における薬物動態（外国人データ）」の項参照）

３）高齢者（健康成人、外国人データ）[27)]

40～50歳（10例）、65～74歳（10例）、75歳以上（10例）の健康成人に、本剤100mgを1日1回10日間経口投与したとき、有害事象は40～50歳で8例、65～74歳で1例、75歳以上で6例に認められた。主な事象（いずれかで2例以上）は、40～50歳で頭痛、下痢及び疲労が各3例、65～74歳で頭痛が1例、75歳以上で頭痛が2例、下痢が1例であった。なお本試験において、死亡例を含む重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

本試験において、本剤は年齢に関係なく、概して良好な忍容性を示した。また、安全性に関して年齢群間での差は認められなかった。

（「Ⅶ-１０-（３）-１）高齢者における薬物動態（健康成人、外国人データ）」の項参照）

（６）治療的使用

１）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

＜関節リウマチ＞

①**製造販売後臨床試験**[GS-US-417-0304（FINCH 4）][16]（**実施中**）

本剤承認後、国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験［GS-US-417-0304（FINCH 4）]より製造販売後臨床試験へと移行する。

節目となる症例数/目標症例数：日本人症例として最大 192 例（製造販売後臨床試験移行時点）

（「Ⅴ-５-（４）-２）＜関節リウマチ＞②国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験[GS-US-417-0304（FINCH 4）]」の項参照）

＜潰瘍性大腸炎＞

①**製造販売後臨床試験**[GS-US-418-3899（SELECTION LTE）][40]（**実施中**）

本剤承認後、国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験［GS-US-418-3899（SELECTION LTE）]より製造販売後臨床試験へと移行する。

（「Ⅴ-５-（４）-２）＜潰瘍性大腸炎＞国際共同第Ⅲ相長期継続投与試験[GS-US-418-3899（SELECTION LTE）]」の項参照）

２）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

＜関節リウマチ＞

承認条件：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。

①**特定使用成績調査**[GS-JP-417-5642]（**実施中**）

調査目的	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
対象	既存治療で効果不十分な RA 患者
調査方式	中央登録方式（全例調査）
症例数	1,000 例（安全性解析対象症例として）
主な評価項目	【主要目的】 注目すべき有害事象（重篤な有害事象、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、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー及び低リン血症）について、投与開始後 3 年間の発現状況を把握する 【副次目的】 投与開始後 24 週間の本剤の有効性を把握する
観察期間	安全性の観察期間： ・悪性腫瘍及び死亡：本剤の投与状況に関わらず投与開始後 3 年間 ・注目すべき有害事象（悪性腫瘍及び死亡以外）及び特殊状況報告：投与開始後 3 年間 ・上記以外の有害事象：投与開始後 24 週間 有効性の観察期間：投与開始後 24 週間

＜潰瘍性大腸炎＞

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。

①特定使用成績調査[GS-JP-418-6118]

目的	日常診療下で UC 患者に本薬を 60 週間投与した場合の安全性及び有効性について検討する。
調査方法	中央登録方式（全例調査）
対象患者	UC 患者
登録期間	本薬の潰瘍性大腸炎効能追加承認から 1.5 年間とするが、患者登録状況に応じて検討する。
予定症例数	470 例（安全性解析対象例数として）
観察期間	本剤投与開始日から 60 週間とする。ただし、本剤投与開始後 60 週の時点で本剤の投与を継続している症例については、本剤投与期間中の悪性腫瘍、心血管系事象および死亡の発現有無について、調査期間終了時（調査票回収を伴う登録症例のうち、投与開始日が最も遅い症例の最終観察日）まで継続して観察を行う。
主な調査項目	・本薬投与状況 ・対象患者の確認（投与禁忌の確認、年齢、性、本薬投与開始日、結核及び HBV 検査状況等） ・患者背景 ・病歴 ・ベースラインの UC の状態 ・UC に対する前治療薬及び手術・治療歴 ・UC に対する併用薬及び併用療法 ・UC 以外に対する併用薬 ・部分 Mayo スコア ・臨床検査及び画像診断 ・特殊状況報告（妊娠を含む）、注目すべき有害事象、その他の有害事象

（7）その他

該当資料なし

Ⅵ．薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤：トファシチニブクエン酸塩、バリシチニブ、ペフィシチニブ臭化水素酸塩、ウパダシチニブ水和物、ルキソリチニブリン酸塩、デルゴシチニブ

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

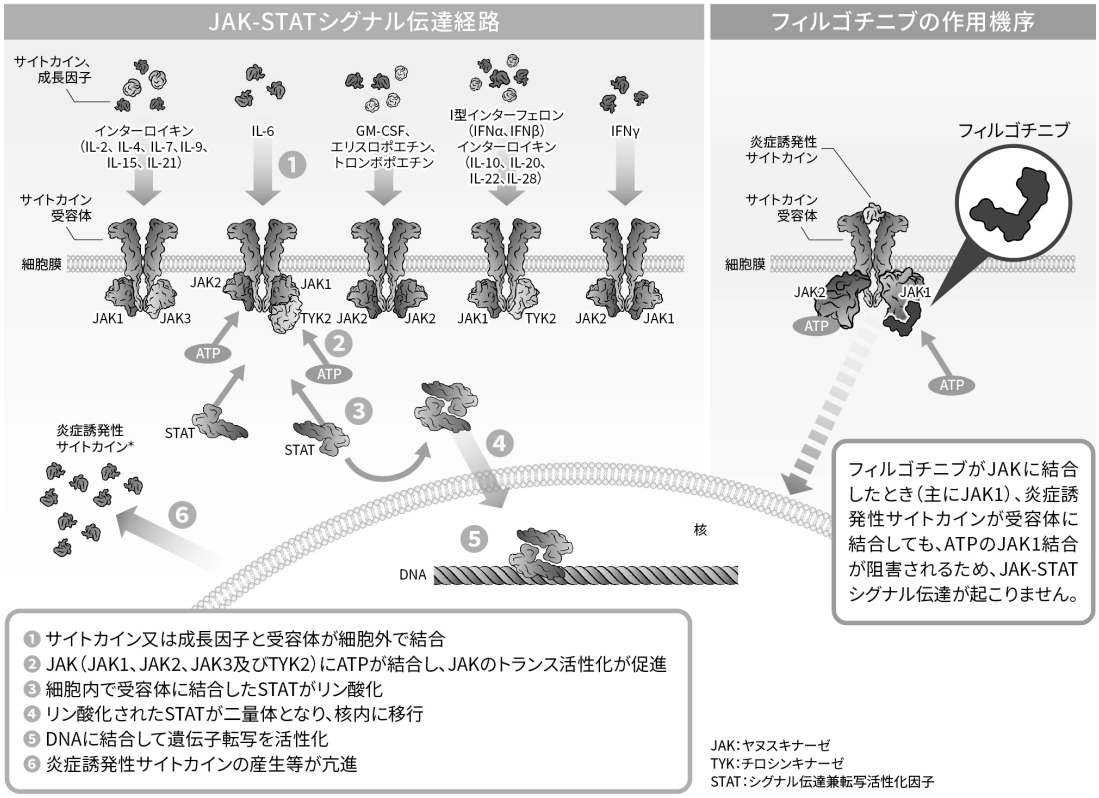
２．薬理作用

（１）作用部位・作用機序

フィルゴチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）に対する選択的かつ可逆的なアデノシン三リン酸（ATP）競合的阻害剤である[46~47]。JAK は、サイトカイン又は成長因子･受容体相互作用から生じるシグナルを細胞膜に伝達し、造血、サイトカインシグナル伝達、及び免疫細胞機能の細胞プロセスに影響を及ぼす細胞内酵素である。シグナル伝達経路内で、JAK は遺伝子発現を含む細胞内活性を調節するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）をリン酸化し、活性化する。フィルゴチニブは STAT のリン酸化と活性化を阻害することによってシグナル伝達経路を調節する[48]。

生化学アッセイにおいて、フィルゴチニブは JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 10～53nmol/L、28～70nmol/L、311～810nmol/L 及び 116～177nmol/L であった[49]。細胞アッセイにおいて、フィルゴチニブは JAK1 を介した種々の STAT のリン酸化を阻害し、IC_{50} は 179～3,364nmol/L であった[47]。サイトカイン及び成長因子刺激全血アッセイにおいて、フィルゴチニブは JAK1 依存性の STAT1 のリン酸化及び JAK2 依存性の STAT3 又は STAT5 のリン酸化を阻害し、IC50 はそれぞれ 506～1,180nmol/L 及び 7,118～17,453nmol/L であった[46]。フィルゴチニブの主要代謝物である GS-829845 の活性は、*in vitro* でフィルゴチニブの約 1/10 であったが、同様の JAK 選択性を示した[49]。

JAK-STAT シグナル伝達経路の概略[50~51]とフィルゴチニブの作用機序



（２）薬効を裏付ける試験成績

１）JAK ファミリーに対する阻害活性（*in vitro*）[49)]

生化学的試験において、JAK ファミリー（JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2）に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の阻害活性について検討した。フィルゴチニブの 50%阻害濃度［IC_{50}（平均値）］は、それぞれ 10～53nmol/L、28～70nmol/L、311～810nmol/L 及び 116～177nmol/L であった。JAK1 及び JAK3 に対する阻害定数（K_i）はそれぞれ 39nmol/L 及び 353nmol/L で、JAK2 及び TYK2 に対する解離定数（K_d）はそれぞれ 205nmol/L 及び 376nmol/L であった。
また、GS-829845 の JAK1 に対する阻害活性はフィルゴチニブの約 0.1 倍であった。

フィルゴチニブ及び GS-829845 の各種ヒト JAK ファミリーに対する IC_{50}

JAK ファミリー	IC_{50}±SD（nmol/L）			
	フィルゴチニブ			GS-829845
	Radioactive Assay※1	TR-FRET Assay	Fluorescent Assay※2	Radioactive Assay※1
JAK1	53±5.4 （n＝14）	16±2.3 （n＝23）	10±0.8 （n＝2～4）	546±59 （n＝5）
JAK2	69±17 （n＝15）	70±9 （n＝23）	28±5.4 （n＝2～4）	624±149 （n＝5）
JAK3	311±41 （n＝14）	実施なし	810±180 （n＝2～4）	＞3,606±150 （n＝11）
TYK2	177±50 （n＝14）	実施なし	116±39 （n＝2～4）	＞2,996±273 （n＝8）

TR-FRET（time-resolved fluorescence resonance energy transfer）：時間分解蛍光-蛍光共鳴エネルギー移動
※1：[33P]-γ-ATP filter plate assay　　※2：ULight™ assay；[ATP]＝10μmol/L

２）JAK を介した STAT リン酸化の阻害作用（*in vitro*）[47)]

各種ヒト細胞を用いて、サイトカイン［IL-4（JAK1/JAK3）、IL-2（JAK1/JAK3）、IL-3（JAK2）、EPO（JAK2）、IFNαB2（JAK1/TYK2）及び IFNγ（JAK1/JAK2）］誘発性の STAT リン酸化に対するフィルゴチニブの阻害作用について検討した。JAK1 を介した各種 STAT リン酸化に対する IC_{50} は 179～3,364nmol/L であった。

各種ヒト細胞株におけるフィルゴチニブの JAK を介した STAT リン酸化に対する IC_{50}

サイトカイン	JAK	細胞	活性パラメータ	試験回数（測定回数）	IC_{50}±SD（nmol/L）
OSM	JAK1/JAK2	HeLa（transfected）	STAT1 ルシフェラーゼ活性	5	1,045±194
IL-4	JAK1/JAK3	THP-1	STAT6 リン酸化	2（2）	179±35
IL-2	JAK1/JAK3	NK-92	STAT5 リン酸化	3（3）	424±308
IL-3	JAK2	TF1	STAT5 リン酸化	1（4）	3,524
EPO	JAK2	UT-7-EPO	STAT5 リン酸化	2（4）	＞10,000
IFNαB2	JAK2/TYK2	U2OS	STAT1 リン酸化	2（3）	465±308
IFNγ	JAK1/JAK2	U2OS	STAT1 リン酸化	1（3）	3,364

IL（interleukin）：インターロイキン、EPO（erythropoietin）：エリスロポエチン、IFN（interferon）：インターフェロン

３）ヒト WBA における STAT リン酸化及び IFNγ 産生の阻害作用（*in vitro*）[46)]

ヒト全血アッセイ（WBA）において、健康成人から採血した血液をフィルゴチニブとプレインキュベートし、各種サイトカイン誘発性の STAT リン酸化及び IFNγ 産生に対するフィルゴチニブの阻害作用について検討した。フィルゴチニブはJAK1依存性のSTAT1のリン酸化及びJAK2依存性のSTAT3又は STAT5 のリン酸化を阻害し、IC_{50} はそれぞれ 506～1,180nmol/L 及び 7,118～17,453nmol/L であった。

ヒト WBA におけるフィルゴチニブの STAT リン酸化及び IFNγ 産生に対する IC_{50}

サイトカイン	活性パラメータ	JAK	例数（測定回数）	IC_{50}±SD（nmol/L）	JAK1 vs JAK2
IL-6	STAT1 リン酸化	JAK1	6-7	629※1	—
			11	1,180±160※1	—
IL-2	STAT5 リン酸化	JAK1/JAK3	5	1,789	—
IFNα	STAT1 リン酸化	JAK1/TYK2	6	1,127	—
IL-6	STAT3 リン酸化	JAK1/JAK2/TYK2	11	3,410±0.76	—
IFNα	STAT1 リン酸化	JAK1/TYK2	4	506	—
IL-2	IFNγ 産生	JAK1/JAK3	3（3）	316±134	—
IL-6	STAT3 リン酸化	JAK1/JAK2/TYK2	2（3）	2,632±1,273	—
GM-CSF	STAT5 リン酸化	JAK2	7	17,453	27.7※2
TPO	STAT3 リン酸化	JAK2	2（2）	7,118±3,748	14.1※3

IL（interleukin）：インターロイキン、IFN（interferon）：インターフェロン、GM-CSF（granulocyte-macrophage colony-stimulating factor）：顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子、TPO（thrombopoietin）：トロンボポエチン
※1 実験方法の違いによる
※2 実験方法の違いを踏まえ、IL-6 を用いた JAK1 の IC_{50}（629nmol/L）と GM-CSF を用いた JAK2 の IC_{50}（17,453nmol/L）より算出
※3 実験方法の違いを踏まえ、IFNα を用いた JAK1/TYK2 の IC_{50}（506nmol/L）と TPO を用いた JAK2 の IC_{50}（7,118nmol/L）より算出

４）赤血球前駆細胞、NK 細胞及び肝細胞株における各種 JAK 阻害剤の活性阻害作用（*in vitro*）[52)]

特異的活性に対する各種 JAK 阻害剤（フィルゴチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ及びウパダシチニブ）の阻害作用について検討した。初期及び成熟赤血球前駆細胞増殖にはヒト臍帯血 $CD34^+$細胞、IL-15 誘発 NK 細胞増殖には CFSE 追跡用色素、LXR アゴニスト誘発 CETP 発現には肝細胞株（HepG2）を用いた。

フィルゴチニブの初期及び成熟赤血球前駆細胞増殖並びに NK 細胞増殖に対する阻害活性は弱く、IC_{50} はそれぞれ 1.96μmol/L、1.14μmol/L 及び 0.315μmol/L であった。また、コレステロールの HDL から LDL への変換に関与する CETP 発現に対するフィルゴチニブの IC_{50} は 15.3μmol/L であったが、他の JAK 阻害剤では本試験の濃度範囲で阻害活性を示さなかった。

各種 JAK 阻害剤の特異的活性に対する IC_{50}

特異的活性	IC_{50}（μmol/L）			
	フィルゴチニブ	バリシチニブ	トファシチニブ	ウパダシチニブ
初期赤血球前駆細胞増殖	1.96	0.039	0.210	0.042
成熟赤血球前駆細胞増殖	1.14	0.026	0.110	0.025
IL-15 誘発 NK 細胞増殖	0.315	0.0066	0.012	0.0041
LXR アゴニスト誘発 CETP 発現	15.3	阻害活性を示さなかった（10μmol/L までの濃度）		

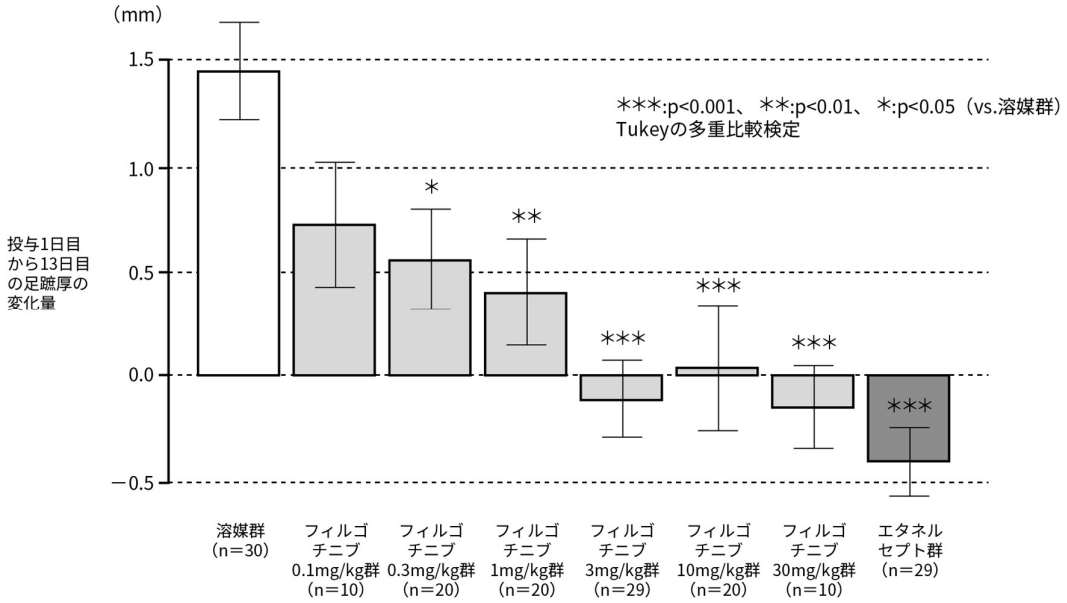
IL（interleukin）：インターロイキン、NK（natural killer）：ナチュラルキラー、CFSE：5-（6-）-カルボキシフルオレセインジアセタートサクシニミジルエステル、LXR（liver X receptor）：肝臓 X 受容体、CETP（cholesteryl ester transfer protein）：コレステリルエステル転送タンパク質

５）関節炎モデルにおける作用（ラット）[53)]

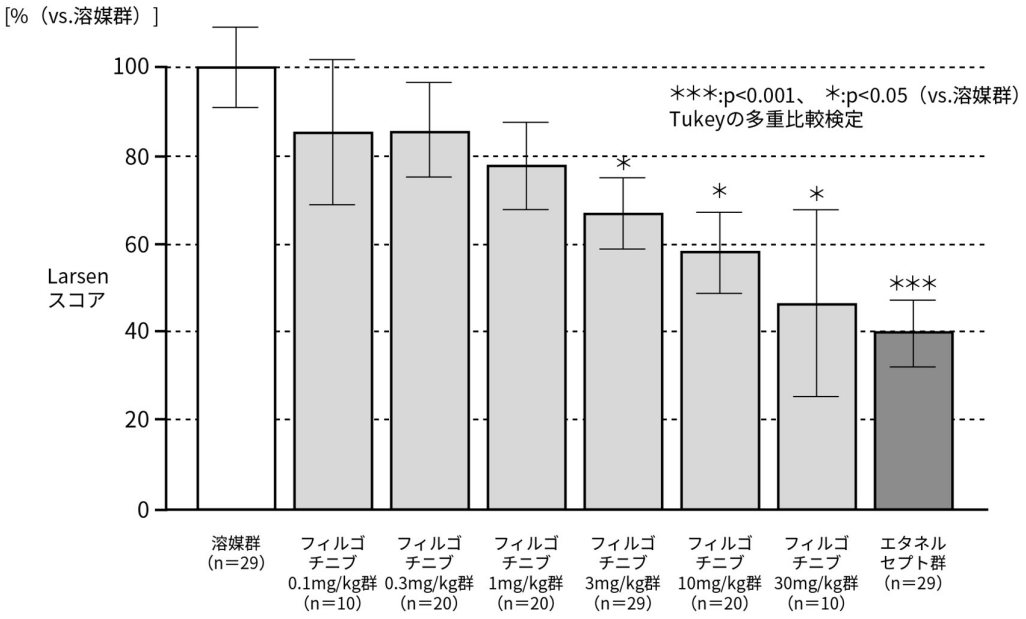
6 週齢の雄 Dark Agouti ラットにタイプⅡコラーゲン溶液を腹腔内投与し、CIA モデル（関節炎レベル：平均臨床スコア≧2.8）を作製した。対象に、フィルゴチニブ 0.1～30mg/kg 及び溶媒を 2 週間経口投与したときの炎症及び関節の病理組織変化への影響について検討した。なお、陽性対照としてエタネルセプト 10mg/kg を週 3 回腹腔内投与した。足蹠浮腫は足蹠厚の変化量、骨浸潤は Larsen スコア、踵骨における骨浸潤に対する保護作用は X 線マイクロトモグラフィー（μCT）による分析を用いて評価した。

足蹠浮腫は、フィルゴチニブ 0.3mg/kg 以上の群で用量依存的に、かつ溶媒群に比べ有意に抑制された（p＜0.05、Tukey の多重比較検定）。Larsen スコア（平均値）は、フィルゴチニブ 1mg/kg 以上の群で用量依存的に、フィルゴチニブ 3mg/kg 以上の群で溶媒群に比べ有意に減少した（p＜0.05、Tukey の多重比較検定）。骨浸潤に対する保護作用は、フィルゴチニブ 10mg/kg 及び 30mg/kg 群に認められた（p＜0.05、ANOVA、t 検定）。

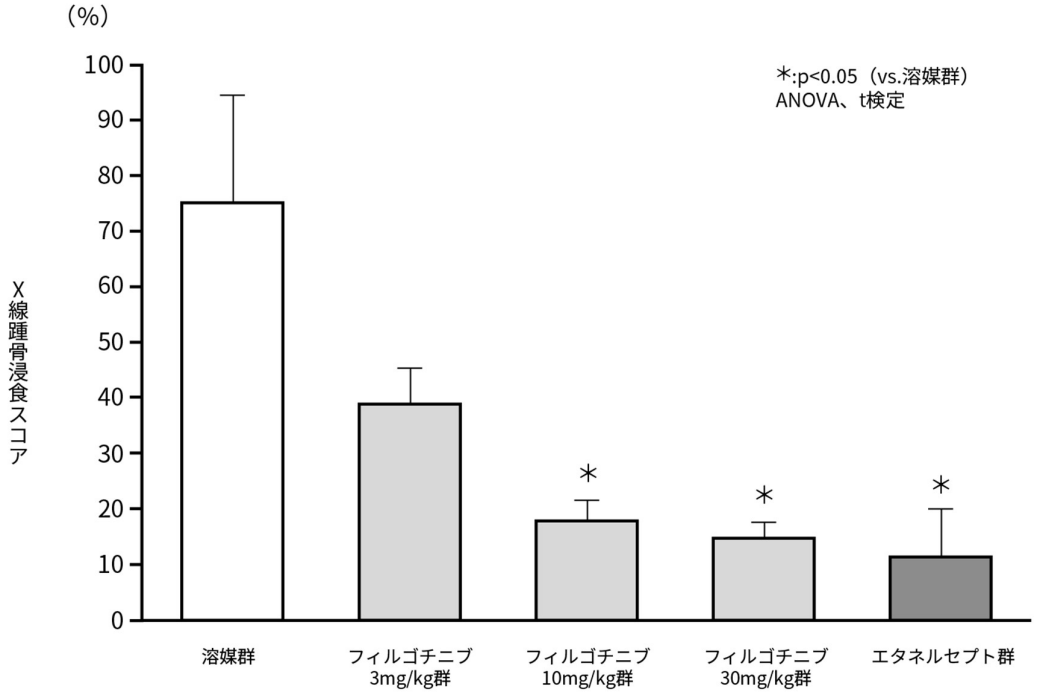
ラット CIA モデルにおけるフィルゴチニブの足蹠浮腫抑制作用



ラット CIA モデルにおけるフィルゴチニブの骨浸食抑制作用



ラット CIA モデルにおけるフィルゴチニブの踵骨浸食抑制作用



６）大腸炎動物モデルにおける作用（マウス）[54)]

①急性 DSS 腸管炎症モデル

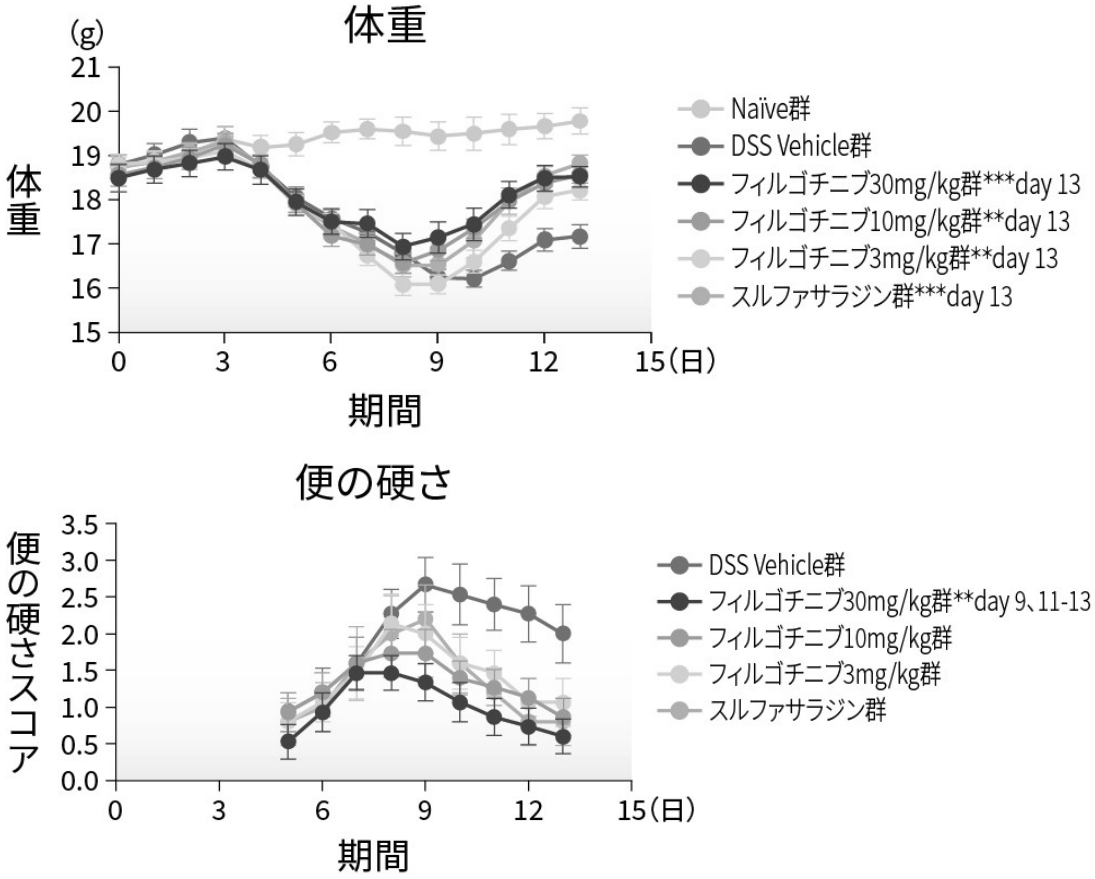
雌の C57BL/6 マウスに、飲水に混じた 4%DSS を 7 日間自由摂取させ、その後、さらに 7 日間ろ過水を摂取させ、急性 DSS 腸管炎症モデルを作製した。対象（15 例/群）に、フィルゴチニブ 3、10、30mg/kg/日又はスルファサラジン 0.5mg/kg/日（陽性対照）を DSS 処置開始 5 日から 1 日 1 回経口投与し、開始 14 日に剖検するまで投与を継続したときのフィルゴチニブの作用を、体重、便の硬さ、潜血陽性（腸出血）を指標とする疾患活動性指数（DAI）、結腸の病理組織学的指標［腺消失、びらん、粘膜肥厚、過形成、多形核白血球（PMN）の割合、好中球スコアリング、浮腫］、腸管関連リンパ組織（GALT）及びパイエル板におけるリンパ球集簇巣の数と大きさにより評価した。

フィルゴチニブ 30mg/kg 投与群では、溶媒対照群と比較して体重、便の硬さ及び潜血陽性の有意な改善が認められ、DAI の改善傾向がみられた［体重：p<0.001（投与 13 日目）、便の硬さ：p<0.01（投与 9、11～13 日目）、潜血陽性：p<0.01（投与 9～13 日目）、ウィルコクソンの順位和検定］。また、リンパ球集簇巣の数と大きさを除き、全ての病理組織学的指標の有意な改善が認められた［浮腫、炎症、腺消失、好中球スコアリング、粘膜肥厚、炎症スコアの合計：p<0.001、PMN の割合、びらん、過形成：p<0.01、リンパ球集簇巣の大きさ（最大）：p<0.05、ウィルコクソンの順位和検定］。いずれの指標についても、フィルゴチニブ 30mg/kg の投与により、スルファサラジンと同等かそれ以上の改善がみられた。

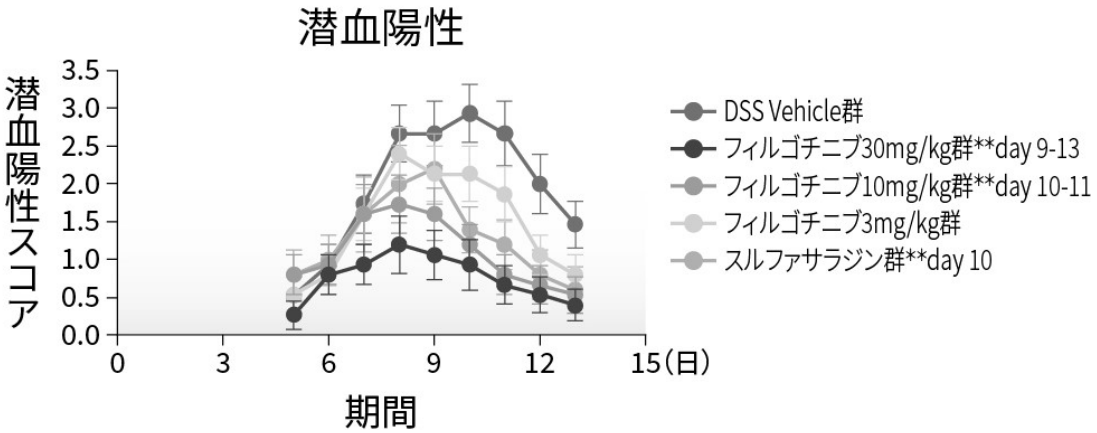
フィルゴチニブ 10mg/kg 投与群では、溶媒対照群と比較して体重、潜血陽性の有意な改善が認められ［体重：p<0.01（投与 13 日目）、潜血陽性：p<0.01（投与 10～11 日目）、ウィルコクソンの順位和検定］、病理組織学的指標の炎症及び腺消失のスコアの改善がみられた。

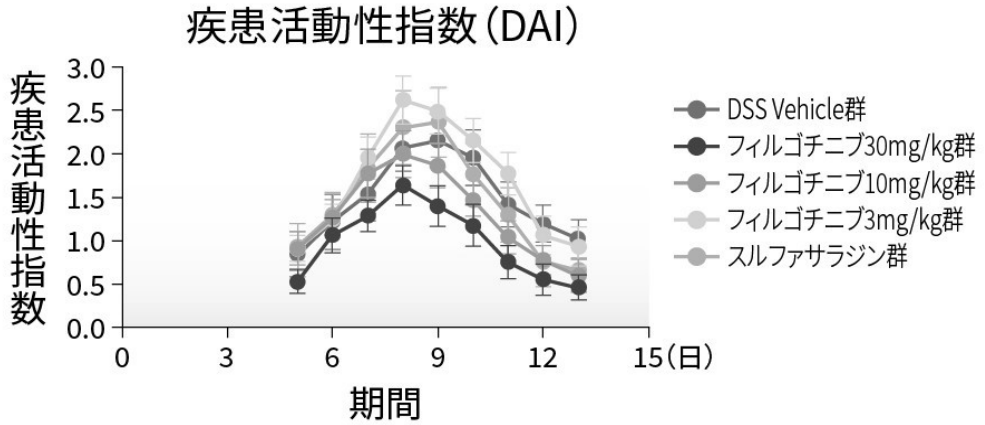
フィルゴチニブ 3mg/kg 投与群では、溶媒対照群と比較して体重の有意な改善［p<0.01（投与 13 日目）、ウィルコクソンの順位和検定］、病理組織学的指標の炎症、腺消失及びびらんの軽微な改善少がみられた。

便の硬さ及び潜血陽性（腸出血）への作用及び体重への影響



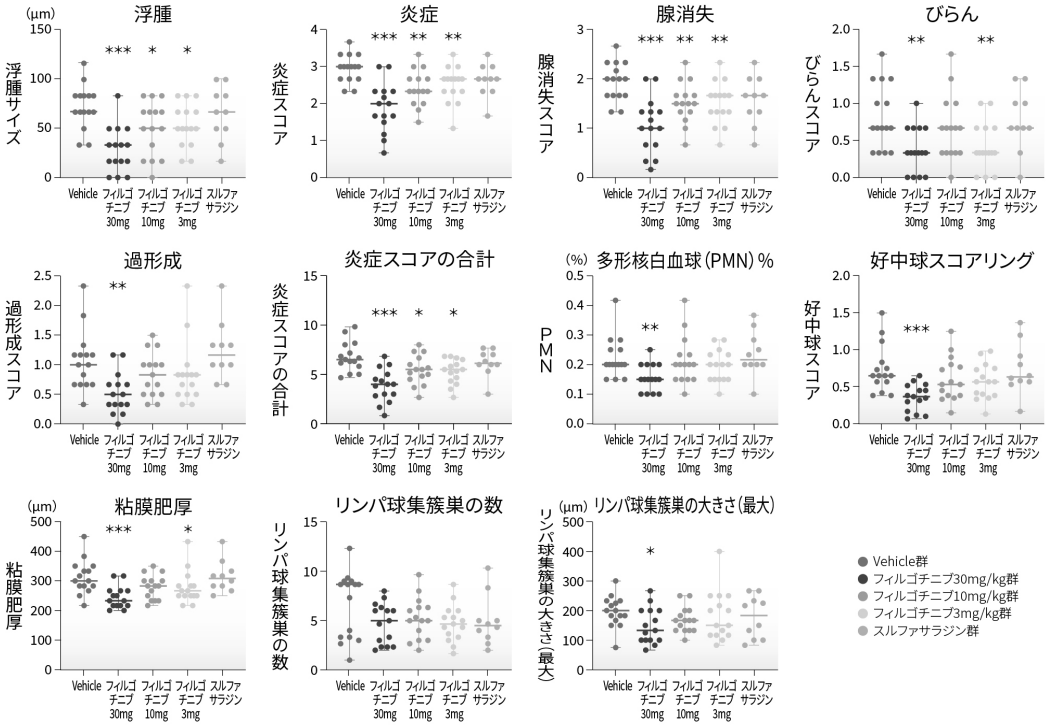
便の硬さ及び潜血陽性（腸出血）への作用及び体重への影響





***p＜0.001、**p＜0.01［vs 溶媒対照（Vehicle）群、ウィルコクソンの順位和検定］

病理組織学的検査における結腸炎症への作用



中央値±範囲　***p＜0.001、**p＜0.01、*p＜0.05〔vs 溶媒対照（Vehicle）群、ウィルコクソンの順位和検定〕

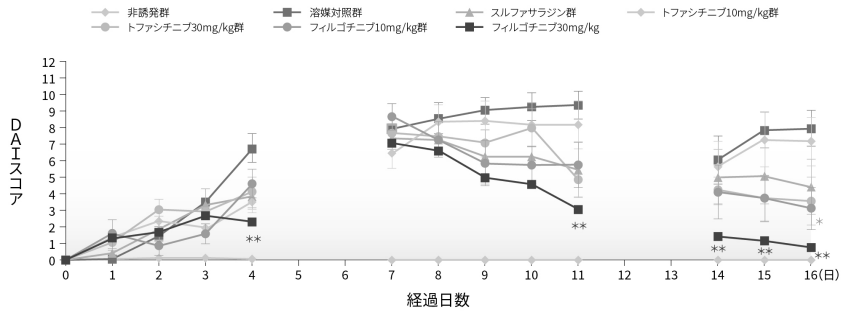
＊＊p＜0.001、＊＊p＜0.01、＊p＜0.05［vs 溶媒対照（Vehicle）群、ウィルコクソンの順位和検定］

②慢性 DSS 腸管炎症モデル

雌の BALB/c マウスに、4%DSS を飲水に混じて 4 日間投与し、その後 3 日間は通常の飲水を与え、試験 18 日に剖検するまでこの DSS 投与サイクルを繰り返して、慢性 DSS 腸管炎症モデルを作製した。対象（10 例/群）に、DSS 処置開始 1 日からフィルゴチニブ 10、30mg/kg/日、JAK 阻害剤の比較対照薬としてトファシチニブを 10、30mg/kg/日、対照薬としてスルファサラジンを 20mg/kg/日を 1 日 1 回経口投与したときの有効性として体重、便の硬さ及び潜血陽性（腸出血）を指標とする DAI により評価した。

DAI スコアは、フィルゴチニブ 30mg/kg 投与群では試験 4 日、11 日、14 日、15 日及び 16 日に有意に低下した（p<0.01）※が、トファシチニブ及びスルファサラジンは DAI スコアに有意な影響を及ぼさなかった。フィルゴチニブ 30mg/kg 投与群では結腸病変スコアは 43%の減少傾向を示した。

フィルゴチニブによる DAI スコアの改善



＊p＜0.05、＊＊p＜0.01［vs 溶媒対照（Vehicle）群］※

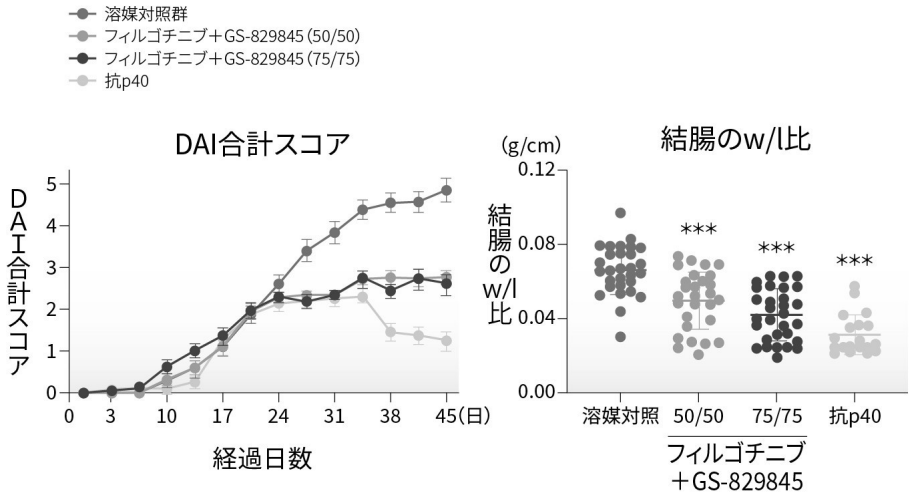
※統計解析は GraphPad Prism 5.03 を使用して、データ分布に応じてパラメトリック解析（ANOVA、ボンフェローニ多重比較検定）又はノンパラメトリック解析（クラスカル・ウォリス ダン検定の多重比較検定、又はマン・ホイットニー検定）を用いて行った。

③T 細胞養子移入モデル

無処置 BALB/c マウスから脾臓を摘出して CD4+CD45RB^{hi} 細胞を単離し、雌の重症複合免疫不全症（SCID）マウスに腹腔内注射して大腸炎を誘発し、T 細胞養子移入モデルを作製した。対象（30 例/群）に、フィルゴチニブとフィルゴチニブの代謝物である GS-829845 を 50/50mg/kg/日又は 75/75mg/kg/日（フィルゴチニブ/GS-829845）を大腸炎の発症が明らかとなった誘発 22 日から 1 日 1 回併用経口投与し、溶媒を陰性対照として 1 日 1 回経口投与、抗 p40（抗 IL-12/23）を陽性対照として週 1 回腹腔内投与したときのフィルゴチニブの作用を体重、便の硬さ及び潜血陽性（腸出血）を指標とする DAI、結腸の w/l 比、結腸の病理組織学的指標（腺消失、びらん、粘膜肥厚、過形成、PMN の割合、好中球スコアリング、浮腫）、GALT 及びパイエル板におけるリンパ球集簇巣の数と大きさにより評価した。

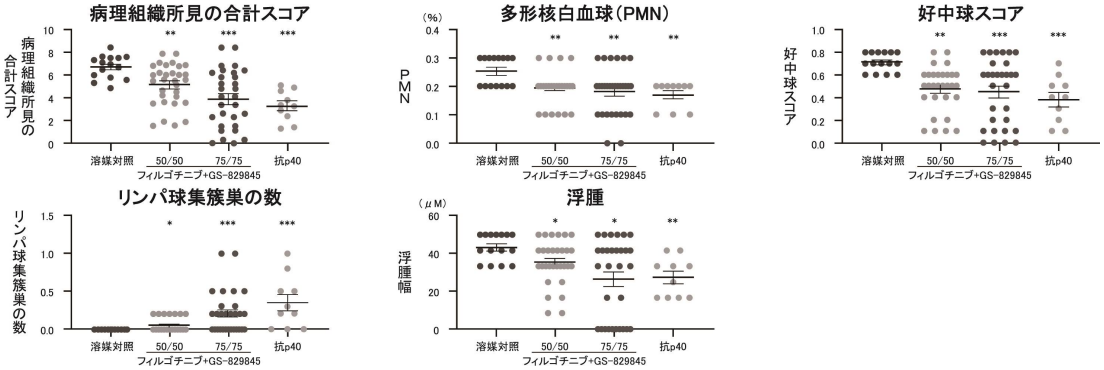
フィルゴチニブ/GS-829845 併用投与群の両用量とも、溶媒対照群と比べ DAI の全ての指標［体重減少、便の硬さ、潜血陽性（腸出血）］及び結腸の w/l 比の有意な改善が認められた［DAI 合計スコア：p<0.00015（投与 45 日目、50/50mg/kg/日投与群及び 75/75mg/kg/日投与群）、結腸の w/l 比：p<0.005（50/50mg/kg/日投与群及び 75/75mg/kg/日投与群）、ウィルコクソン順位和検定）。また、病理組織所見の合計スコア、PMN の割合、好中球スコア、リンパ球集簇巣の数及び浮腫の有意な改善が認められた［病理組織所見の合計スコア：p<0.001（75/75mg/kg/日投与群）、p<0.01（50/50mg/kg/日投与群）、PMN の割合：p<0.01（50/50mg/kg/日投与群及び 75/75mg/kg/日投与群）、好中球スコア：p<0.001（75/75mg/kg/日投与群）、p<0.01（50/50mg/kg/日投与群）、リンパ球集簇巣の数：p<0.001（75/75mg/kg/日投与群）、p<0.05（50/50mg/kg/日投与群）、浮腫：p<0.05（50/50mg/kg/日投与群及び 75/75mg/kg/日投与群）］。

DAI 及び結腸 w/l 比への作用



50/50：フィルゴチニブ 50mg/kg＋GS-829845 50mg/kg
75/75：フィルゴチニブ 75mg/kg＋GS-829845 75mg/kg
***p＜0.005、**p＜0.01［vs 溶媒対照（Vehicle）群、ウィルコクソンの順位和検定］

結腸の病理組織学的指標の変化



50/50：フィルゴチニブ 50mg/kg＋GS-829845 50mg/kg
75/75：フィルゴチニブ 75mg/kg＋GS-829845 75mg/kg
＊＊＊p＜0.001、＊＊p＜0.01、＊p＜0.05〔vs 溶媒対照（Vehicle）群、ウィルコクソンの順位和検定〕

（３）作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

（１）治療上有効な血中濃度

該当資料なし

（２）臨床試験で確認された血中濃度

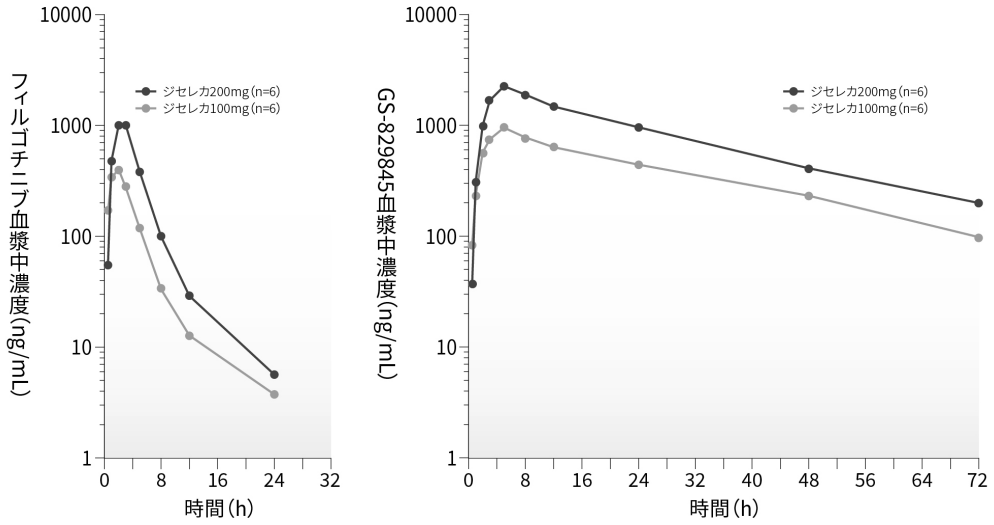
フィルゴチニブは大部分が代謝され、血漿中には約 90%が主要代謝物である GS-829845 として存在すること [26]、*in vitro* 試験において GS-829845 の活性が報告されていること [49]、外国人健康成人男性を対象に反復投与時の薬物動態や薬力学を検討した海外第 I 相試験（GLPG0634-CL-102）において、GS-829845 による JAK の阻害及びフィルゴチニブの全体的な活性への寄与が示唆されたことから、薬物動態解析ではフィルゴチニブ及び GS-829845 を評価した。

１）単回投与（健康成人、外国人データ）[25]

外国人健康成人男性（6 例/群）に本剤 100mg 及び 200mg を食後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、以下のとおりであった。

フィルゴチニブ及び GS-829845 は、本剤 100mg 投与時はそれぞれ投与後 2 時間及び 5 時間で C_{max} に到達し、$T_{1/2}$ は 4.91 時間及び 22.5 時間であった。また本剤 200mg 投与時はそれぞれ投与後 3 時間及び 5 時間で C_{max} に到達し、$T_{1/2}$ は 5.68 時間及び 20 時間であった。

ジセレカ 1 日 1 回経口投与時の血中濃度推移



本剤を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
（健康成人、外国人データ）

薬物動態パラメータ		本剤 100mg（n=6）	本剤 200mg（n=6）
フィルゴチニブ			
	C_{max}（μg/mL）	0.565（33.9）	1.16（24.3）
	T_{max}（h）※1	2.0（0.5-3.0）	3.0（1.0-3.0）
	$T_{1/2,\lambda z}$（h）	4.91（11.5）※2	5.68（39.6）※2
	$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	1.743（14.3）※2	4.844（12.3）※2
GS-829845			
	C_{max}（μg/mL）	0.957（10.0）	2.29（18.7）
	T_{max}（h）※1	5.0（5.0-5.0）	5.0（3.0-8.0）
	$T_{1/2,\lambda z}$（h）	22.5（13.0）	20.0（19.6）

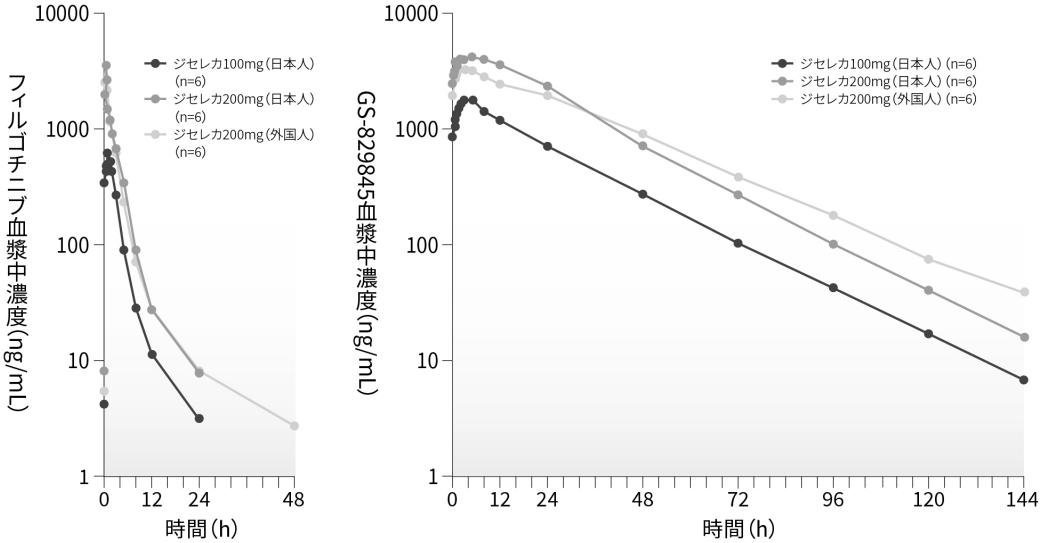
	$AUC_{0-\infty}$（μg・h/mL）	30.2（17.2）	63.8（22.2）

平均値（変動係数 %）　※1：中央値（範囲）　※2：n＝4

２）反復投与（健康成人）[23)]

日本人健康成人男性（6 例/群）に本剤 100mg 又は 200mg、外国人健康成人男性（6 例）に本剤 200mg を食後に 1 日 1 回 10 日間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、以下のとおりであった。

ジセレカ反復投与時の血中濃度推移（10 日目）



本剤を反復経口投与したときのフィルゴチニブ及び GS-829845 の定常状態における
薬物動態パラメータ（健康成人）

薬物動態パラメータ		日本人		外国人
		本剤 100mg（n＝6）	本剤 200mg（n＝6）	本剤 200mg（n＝6）
フィルゴチニブ				
	C_{max}（μg/mL）	0.855（35.8）	3.77（53.2）	3.06（51.0）
	T_{max}（h）※	1.0（0.3-3.0）	0.5（0.3-5.0）	0.4（0.3-0.8）
	$T_{1/2}$（h）	5.17（17.3）	6.35（35.4）	10.7（67.9）
	AUC_{0-24h}（μg・h/mL）	1.90（19.1）	6.08（27.8）	5.58（21.3）
GS-829845				
	C_{max}（μg/mL）	1.87（22.2）	5.09（8.99）	3.87（36.4）
	T_{max}（h）※	3.0（2.0-5.0）	1.5（0.8-12.0）	3.0（0.5-3.0）
	$T_{1/2}$（h）	16.4（22.3）	16.7（14.6）	19.6（23.7）
	AUC_{0-24h}（μg・h/mL）	29.1（21.8）	81.4（12.5）	62.1（27.0）

平均値（変動係数 %）　※：中央値（範囲）

３）反復投与（関節リウマチ患者）[55)]

中等度から重度の活動性RA患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）の併合データを用いて、RA患者における母集団薬物動態解析を実施した。RA患者に本剤200mg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の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

RA患者に本剤を反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ（RA患者母集団薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ		日本人	全体集団
フィルゴチニブ		（n＝152）	（n＝1,363）
	C_{max}（μg/mL）	1.029（42.4）	1.012（60.0）
	AUC_{tau}（μg･h/mL）	4.453（25.0）	4.455（42.6）
	C_{tau}（μg/mL）	0.0126（42.1）	0.0142（136）
GS-829845		（n＝153）	（n＝1,374）
	C_{max}（μg/mL）	3.55（16.6）	3.49（21.4）
	AUC_{tau}（μg･h/mL）	74.1（19.1）	72.6（24.3）
	C_{tau}（μg/mL）	2.51（25.0）	2.47（32.8）

平均値（変動係数 %）

４）反復投与（潰瘍性大腸炎患者）[56)]

中等度から重度の活動性UC患者を対象とした国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（GS-US-418-3898）のデータを用いて、UC患者における母集団薬物動態解析を実施した。UC患者に本剤200mg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の薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

UC患者に本剤を反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ（UC患者母集団薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ		日本人	母集団
フィルゴチニブ			
	患者数（%）	88（9）	1,001
	C_{max}（μg/mL）	1.598（43.5）	1.360（43.2）
	AUC_{tau}（μg･h/mL）	5.481（20.7）	4.933（34.0）
	C_{tau}（μg/mL）	0.0082（42.3）	0.00920（266）
GS-829845			
	患者数（%）	89（9）	1,001
	C_{max}（μg/mL）	3.92（19.1）	3.93（18.1）
	AUC_{tau}（μg･h/mL）	75.3（23.1）	75.8（21.2）
	C_{tau}（μg/mL）	2.20（31.9）	2.23（29.0）

平均値（変動係数 %）

（３）中毒域

該当資料なし

（４）食事・併用薬の影響

１）食事の影響（健康成人、外国人データ）[22)]

外国人健康成人（13 例）に本剤 200mg を空腹時、低脂肪食後（約 400kcal 及び脂肪 20%）及び高脂肪食後（約 800kcal 及び脂肪 50%）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について検討したところ、フィルゴチニブの血漿曝露量（AUC_{inf}）は食事の影響を受けなかったが、C_{max} は高脂肪食で 19.9%低下した。GS-829845 の薬物動態パラメータは食事の影響を受けなかった。

本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータに対する食事の影響（健康成人、外国人データ）

食事	薬物動態パラメータ	フィルゴチニブ	GS-829845
低脂肪食	C_{max}	⟷	⟷
	AUC_{inf}	⟷	⟷
高脂肪食	C_{max}	19.9%↓	⟷
	AUC_{inf}	⟷	⟷

空腹時と比較した幾何平均比

⟷：空腹時薬物動態パラメータとの幾何最小二乗平均比の 90%CI が無影響の範囲（70～143%）内

↓：空腹時薬物動態パラメータとの幾何最小二乗平均比の 90%CI が無影響の範囲（70～143%）以下

２）併用薬の影響

①併用薬がフィルゴチニブの薬物動態に及ぼす影響（健康成人、外国人データ）[22,31,57]

in vitro 試験においてフィルゴチニブ及び GS-829845 は P-gp の基質であったことから[57]、臨床薬理試験において、本剤とイトラコナゾール[22]又はリファンピシン[31]とを併用投与したところ、フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態に、臨床的に意味のある影響は認められなかった。また、本剤とファモチジン又はオメプラゾール等の胃酸分泌抑制薬とを併用投与したところ、フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態に影響は認められなかった[22]。

併用薬存在下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の変化
（健康成人、外国人データ）

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	薬物動態パラメータの平均比率 （90%CI）※		
				C_{max}	AUC
イトラコナゾール （強力な P-gp 阻害薬）	200mg 単回	100mg 単回	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 （強力な P-gp 誘導薬）	600mg 1 日 1 回	200mg 単回	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 （H_2 受容体拮抗薬）	40mg 1 日 2 回	200mg 単回	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 （プロトンポンプ阻害薬）	40mg 1 日 1 回	200mg 単回	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）

※：無影響の範囲を 0.7～1.43 とした

②フィルゴチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響（健康成人、外国人データ）[29~31,58~59]

in vitro 試験においてフィルゴチニブは OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 を、GS-829845 は OCT2、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害する可能性が示唆されたことから[58~59]、臨床薬理試験において、本剤とミダゾラム[29]、メトホルミン[31]、エチニルエストラジオール・レボノルゲストレル[30]、プラバスタチン[59]、ロスバスタチン[59]又はアトルバスタチン[59]とを併用投与したところ、併用薬の薬物動態は下表の通りであった。

本剤存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化（健康成人、外国人データ）

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	薬物動態パラメータの平均比率 （90%CI）※	
			C_{max}	AUC
ミダゾラム（CYP3A の基質）	2mg 単回	200mg 1 日 1 回	0.99 （0.88,1.13）	1.05 （0.95,1.17）
1'OH-ミダゾラム	2mg 単回	200mg 1 日 1 回	1.09 （0.96,1.24）	1.11 （0.98,1.25）
メトホルミン （OCT2、MATE1 及び MATE2-K の基質）	850mg 単回	200mg 1 日 1 回	1.02 （0.85,1.21）	1.02 （0.85,1.22）
エチニルエストラジオール （経口避妊薬）	0.03mg 単回	200mg 1 日 1 回	1.14 （1.06,1.22）	1.14 （1.09,1.18）
レボノルゲストレル （経口避妊薬）	0.15mg 単回	200mg 1 日 1 回	1.05 （0.95,1.17）	0.95 （0.90,1.00）
プラバスタチン （OATP の基質）	40mg 単回	200mg 1 日 1 回	1.25 （1.01,1.54）	1.22 （1.05,1.41）
ロスバスタチン （OATP 及び BCRP の基質）	10mg 単回	200mg 1 日 1 回	1.68 （1.43,1.97）	1.42 （1.30,1.57）
アトルバスタチン （OATP 及び CYP3A の基質）	40mg 単回	200mg 1 日 1 回	0.82 （0.69,0.99）	0.91 （0.84,0.99）

※：メトホルミン、エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの無影響の範囲を 0.7～1.43、ミダゾラム及び 1'OH-ミダゾラムの生物学的同等の範囲を 0.8～1.25 とした

２．薬物速度論的パラメータ

（１）解析方法

該当資料なし

＜参考：第Ⅰ相/第Ⅱ相/第Ⅲ相母集団薬物動態解析＞[55]

健康被験者及び RA 患者を対象とした本剤の第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験の 14 試験※の母集団薬物動態解析（以下、第Ⅰ相/第Ⅱ相/第Ⅲ相母集団薬物動態解析）を実施した。

※：第Ⅰ相試験（GS-US-417-3900、GS-US-417-3916、GS-US-417-3911、GLPG0634-CL-101、GLPG0634-CL-102、GLPG0634-CL-104、GLPG0634-CL-110）、第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）

（「Ⅶ-３．母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

（２）吸収速度定数

該当資料なし

＜参考：第Ⅰ相/第Ⅱ相/第Ⅲ相母集団薬物動態解析＞[55]

第Ⅰ相/第Ⅱ相/第Ⅲ相母集団薬物動態解析より推定された、フィルゴチニブモデルにおける一次吸収速度定数（ka）は 0.345/h であり、GS-829845 モデルにおける ka は 0.566/h であった。

（３）消失速度定数

該当資料なし

（４）クリアランス

該当資料なし

＜参考：第Ⅰ相/第Ⅱ相/第Ⅲ相母集団薬物動態解析＞[55)]

第Ⅰ相/第Ⅱ相/第Ⅲ相母集団薬物動態解析より推定された、フィルゴチニブモデルにおける典型的なRA患者（食後及びベースラインのCRP＝7.17mg/L）及び健康被験者の見かけのクリアランス（CL/F）は、それぞれ43.6L/h及び50.5L/hであった。GS-829845モデルにおける典型的なRA患者（ベースラインのCL_{cr}＝109.8mL/min）のCL/Fは2.86L/hであった。

（５）分布容積

該当資料なし

＜参考：第Ⅰ相/第Ⅱ相/第Ⅲ相母集団薬物動態解析＞[55)]

第Ⅰ相/第Ⅱ相/第Ⅲ相母集団薬物動態解析より推定された、フィルゴチニブモデルにおける典型的なRA患者（食後及びベースラインのCRP＝7.17mg/L）の見かけの中心分布容積（Vc/F）は25Lであった。GS-829845モデルにおける典型的なRA患者（ベースラインのCL_{cr}＝109.8mL/min）及び健康被験者のVc/Fは、それぞれ165L及び91Lであった。

（６）その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

（１）解析方法[55)]

＜関節リウマチ＞

・フィルゴチニブ：CL/F、Vc/F及びラグタイムについての個体間変動を考慮したラグタイムのある1次吸収過程を含む2-コンパートメントモデル

・GS-829845：CL/F及びVc/Fについての個体間変動を考慮した0次吸収過程と1次吸収モデルを伴う1-コンパートメントモデル

＜潰瘍性大腸炎＞

・フィルゴチニブ：2-コンパートメントモデル（吸収過程及び線形消失過程のある混合モデル）

・GS-829845：1次吸収過程及び1次消失過程のある1-コンパートメントモデル

（２）パラメータ変動要因

＜関節リウマチ＞[55)]

本剤の薬物動態パラメータに年齢、性別及びその他の共変量が与える影響を検討するために、第Ⅰ相、第Ⅱ相、第Ⅲ相試験の14試験※におけるフィルゴチニブの薬物動態データ（3,176例：14,060点）及びGS-829845の薬物動態データ（3,202例：16,000点）を用いて第Ⅰ相/第Ⅱ相/第Ⅲ相母集団薬物動態解析を実施し、健康被験者及びRA患者における薬物動態パラメータの代表値及び個体間変動を推定した。

・フィルゴチニブモデル：

典型的なRA患者（食後及びベースラインのCRP＝7.17mg/L）のCL/Fは43.6L/h、Vc/Fの代表値は25L、見かけのコンパートメント間クリアランス（Q/F）が3.34L/h、見かけの末梢分布容積（Vp/F）が156Lであった。見かけの半減期は3.55時間であった。kaは0.345/h、吸収ラグタイムは0.202時間であった。個体間変動は、CL/Fが42.5%、Vc/Fが196%、ラグタイムが70.9%であった。CL/Fに対する共変量として関節リウマチ疾患状態（RA患者/健康被験者）及びCRPが、kaに対する共変量として食事条件が特定されたが、共変量に関連した曝露量の変化は臨床的に重要ではないと考えられた。

・GS-829845：

典型的なRA患者（ベースラインのCL_{cr}＝109.8mL/min）のCL/Fは2.86L/h、Vc/Fは165L、消失半減期は40.0時間であった。個体間変動は、CL/Fが31.5%、Vc/Fが75.7%であった。CL/Fに対する共変量としてクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が、Vc/Fに対する共変量として関節リウマチ疾患状態が特定されたが、共変量に関連した曝露量の変化は臨床的に重要ではないと考えられた。

※：第Ⅰ相試験（GS-US-417-3900、GS-US-417-3916、GS-US-417-3911、GLPG0634-CL-101、GLPG0634-CL-102、GLPG0634-CL-104、GLPG0634-CL-110）、第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）

＜潰瘍性大腸炎＞[60)]

国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（GS-US-418-3898）におけるフィルゴチニブの薬物動態データ（1,001 例：2,361 点）及び GS-829845 薬物動態データ（1,010 例：2,461 点）を用いて、母集団薬物動態（PopPK）解析を実施し、UC 患者における薬物動態パラメータの母集団平均値及び個体間変動を推定した。また、UC 患者におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の PK に影響を及ぼす共変量の影響を PopPK 解析により評価した。

・フィルゴチニブモデル：

最終モデル（RA 患者及び健康被験者のモデルからパラメータの再推定と RA 疾患関連の共変量を調整）でのパラメータの推定値は、先の RA 患者及び健康被験者のモデルでの推定値と同程度だった。

UC 患者に本剤 200mg を 1 日 1 回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並びに UC 患者と RA 患者における曝露量の比較

薬物動態パラメータ		平均（変動係数%）	%GMR（90%CI） UC 患者 vs RA 患者
フィルゴチニブ		N＝1,001（UC 患者）	N＝1,987（RA 患者）
	AUC_{tau}（ng･h/mL）	4,933（34.0）	91.7（90.1, 93.3）
	C_{max}（ng/mL）	1,360（43.2）	102.7（99.7, 105.8）
	C_{tau}（ng/mL）	9.20（266）	70.3（67.9, 72.9）
GS-829845		N＝1,010（UC 患者）	N＝2,009（RA 患者）
	AUC_{tau}（μg･h/mL）	75.8（21.2）	94.7（93.4, 96.1）
	C_{max}（μg/mL）	3.93（18.1）	96.5（95.4, 97.7）
	C_{tau}（μg/mL）	2.23（29.0）	92.0（90.1, 93.8）

GMR：幾何平均比
UC 患者（GS-US-418-3898）と関節リウマチ患者（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302 及び GS-US-417-0303）におけるフィルゴチニブ及び GS-829845 の曝露量を比較した。

ポストホック解析により推定した UC 患者での個体別のフィルゴチニブ曝露量は、RA 患者と類似しており、AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の幾何平均比（%GMR）は、それぞれ 109.1%、97.4%及び 142.2%であった。

PopPK 解析の結果、ベースラインの体重は、クリアランス（CL/F 及び Q/F）、分布容積（Vc/F 及び Vp/F）に対する共変量であった。最終 PopPK モデルにおいて、人種は、Vc/F、性別は、CL/F に対する統計学的に有意な共変量であった。これらの共変量に関連した曝露量の変化について、体重及び性別では臨床的な意味は無いと考えられ、人種では、RA の適応症申請時の第Ⅰ相試験（GLPG0634-CL-110 試験）の結果であるフィルゴチニブの PK が日本人と白人健康被験者の間で類似していたことと一致した。これらのデータ全体を考慮した結果、人種に基づくフィルゴチニブの用量調節は不要である。

・GS-829845：

GS-829845 については、RA 患者及び健康被験者のモデルにより UC 患者での血漿中 GS-829845 濃度の実測値は適切に記述されたため、パラメータの再推定は行わなかった。ポストホック解析により推定した UC 患者での個体別の GS-829845 曝露量は、RA 患者と類似しており、AUC_{tau}、C_{max} 及び C_{tau} の%GMR は、それぞれ 105.6%、103.6%及び 108.7%であった。

GS-829845 モデル（RA 患者及び健康被験者のモデルから RA 罹患期間及び製剤について固定した）による PopPK 解析の結果、ベースラインの体重は、クリアランス（CL/F 及び Q/F）、分布容積（Vc/F）に対する共変量であった。最終 PopPK モデルにおいて、人種は V/F、性別は CL/F に対する統計学的に有意な共変量であった。これらの共変量に関連した曝露量の変化について、GS-829845 においてもフィルゴチニブのそれと同様であった。

４．吸収

１）吸収率（健康成人、外国人データ）[22,26,31,61)]

外国人健康成人男性被験者（6 例）に ^{14}C-フィルゴチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したマスバランス試験[26)]、外国人健康成人被験者（104 例）に本剤 100mg 又は 200mg を単回経口投与し、食事の影響、制酸薬の影響及び P-gp 阻害薬の影響を検討した薬物相互作用試験[22)]、並びに外国人健康成

人女性被験者（14 例）に本剤 200mg を単回経口投与し、P-gp 誘導薬の影響を検討した薬物相互作用試験[31]において、フィルゴチニブ及びGS-829845の吸収に臨床的に重要な影響は認められなかった。以上の結果より、フィルゴチニブのヒトでの吸収率は 80%以上と推測された[61]。

2）バイオアベイラビリティ

フィルゴチニブの絶対的バイオアベイラビリティは、ヒトでは検討されていない。

＜参考：マウス、ラット、イヌ、ブタ、サル＞[61]

CD-1 マウス（雄 21 例／群）[62]、Sprague-Dawley ラット（雄 3 例／群）[63]、ビーグル犬（雄 2 例）[64]、Göttingen ミニブタ（雄 3 例）[65]及びカニクイザル（雄 3 例）[66]に、フィルゴチニブを静脈内及び経口で単回投与したところ、フィルゴチニブ 5mg/kg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、マウス及びイヌでは、それぞれ 82～110%及び 67%、ラット、ミニブタ及びサルでは、それぞれ 41%、36%及び 25%※であった。また、全ての動物種で主要代謝物である GS-829845 が生成され、血漿中に検出された。

※：フィルゴチニブ 30mg/kg 投与時

5．分布

（1）血液－脳関門通過性

フィルゴチニブの脳関門通過性は、ヒトでは検討されていない。

＜参考：ラット＞[67]

白色 Sprague-Dawley ラット（雄 6 例）及び有色 Long Evans ラット（雄 4 例）に ^{14}C-フィルゴチニブ及び標識位置の異なる ^{14}C-カルボキシ-フィルゴチニブをそれぞれ 60mg/kg で単回経口投与し、投与 1、3、5、8、24 及び 48 時間後の放射能の組織分布について検討した。脳の放射能濃度は血液中放射能濃度に比べて、投与 1 時間後は 0.05 倍、3 及び 5 時間後は 0.07 倍であり、8 時間後以降の脳の放射能濃度は定量限界以下であった※。

※^{14}C-フィルゴチニブ投与時

（2）血液－胎盤関門通過性

フィルゴチニブの胎盤関門通過性は、ヒトでは検討されていない。

＜参考：ラット、ウサギ＞[68~69]

妊娠Sprague-Dawleyラット（雌22例/群）にフィルゴチニブ25、50又は100mg/kg/日を交配後6日から17日まで経口投与した胚・胎児発生に関する試験[68]、及び妊娠NZWウサギ（雌22例/群）にフィルゴチニブ10、25又は60mg/kg/日を交配後7日から20日まで経口投与した胚・胎児発生に関する試験[69]において、胚致死作用及び催奇形性が認められたことから、フィルゴチニブの胎盤通過性が示唆された。

（3）乳汁への移行性

フィルゴチニブの乳汁への移行性は、ヒトでは検討されていない。

＜参考：ラット＞[70]

妊娠Sprague-Dawleyラット（雌25例/群）にフィルゴチニブ2、5又は15mg/kg/日を妊娠6日から哺育20日まで経口投与し、哺育10日の母動物及び生後10日の出生児の血漿曝露量について検討した、出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験において、母動物及び出生児でフィルゴチニブ及びGS-829845のC_{max}及び$AUC_{0\text{-}24h}$の増加が認められ、フィルゴチニブの乳汁を介した移行が示唆された。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

1）血球移行性（健康成人、外国人データ）[26]

外国人健康成人男性被験者（6例）に^{14}C-フィルゴチニブ100mgを空腹時に単回経口投与したマスバランス試験において、投与放射能の血液/血漿比は0.85～1.1であった。

２）組織への移行性

フィルゴチニブのその他の組織への移行性（血球移行性を除く）は、ヒトでは検討されていない。

＜参考：ラット＞[67]

白色 Sprague-Dawley ラット（雄 6 例）及び有色 Long Evans ラット（雄 4 例）に、^{14}C-フィルゴチニブ及び標識位置の異なる ^{14}C-カルボキシ-フィルゴチニブをそれぞれ 60mg/kg で単回経口投与し、投与 1、3、5、8、24 及び 48 時間後の放射能の組織分布について検討した。フィルゴチニブは、各組織に広く分布し、組織内の放射能は投与後 1 時間までに最高濃度に達した。組織内の放射能は各組織又は臓器において経時的に減少し、投与後 24～48 時間までには検出限界以下となった（眼、皮膚、膀胱壁、消化管を除く）。

全ての時点で消化管内容物及び膀胱内に高濃度の放射能が確認されたことから、尿中及び糞中への排出が示唆された。

精巣中の放射能濃度は、投与後1～8時間において血液中濃度より低く、投与後48時間までに定量下限（白色ラット：＜0.319μg相当/g、有色ラット：＜0.342μg相当/g）を下回った。

メラニン非含有組織では、白色ラットと有色ラットでほぼ同程度の放射能濃度を示した。有色ラットの眼のブドウ膜内では高い放射能が検出されたが、投与後5時間で減少した。白色及び有色ラットの皮膚では、放射能濃度は概して同程度であり、標識位置の違いによる組織内濃度の差は2～3倍以内であった。脂溶性の弱塩基性薬物がメラニン含有組織に結合することは知られているが、あまり重要な意味はなく、眼毒性を予測させるものではないと考えられた。

（６）血漿蛋白結合率（健康成人、外国人データ）[71]

健康成人男性被験者（10例）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する被験者（10例）に本剤100mgを空腹時に単回経口投与したとき[28]の蛋白結合率は、フィルゴチニブが55～59%、GS-829845が39～44%であった。

６．代謝

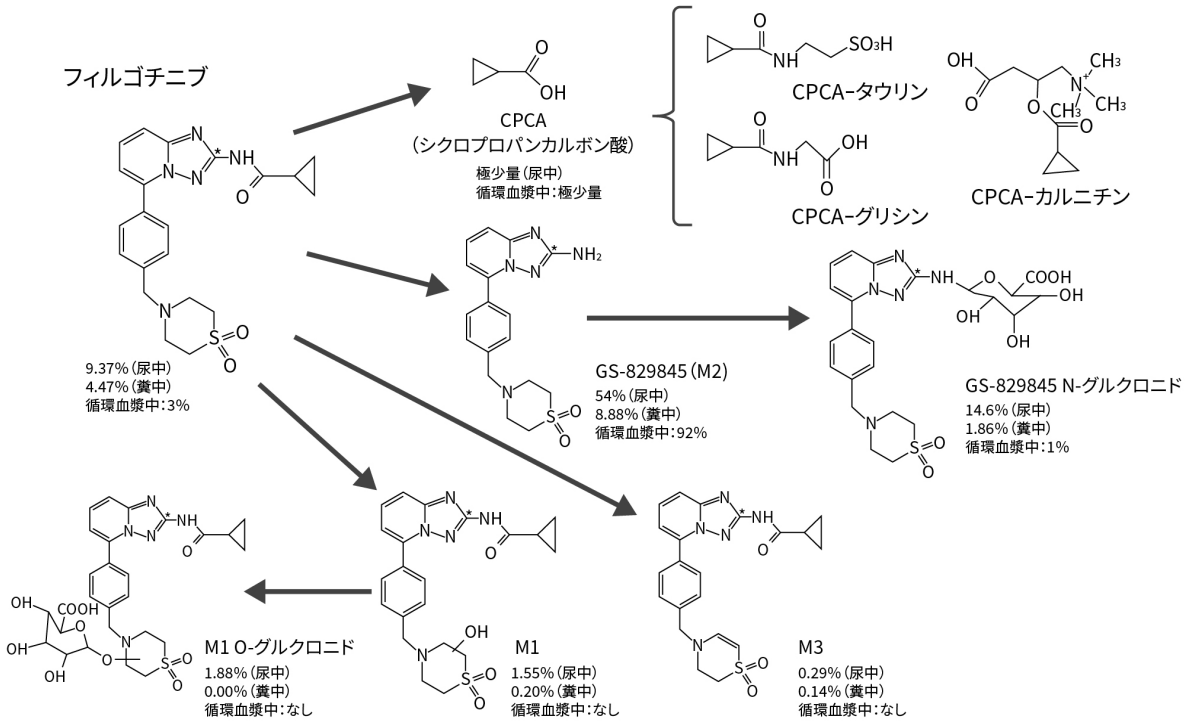
（１）代謝部位及び代謝経路（*in vitro*、健康成人、外国人データ）[26,72]

外国人健康成人男性被験者（6 例）に ^{14}C-フィルゴチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したマスバランス試験[26]において、フィルゴチニブは大部分が代謝され、未変化体として投与放射能の 9.4%が尿中、4.5%が糞中で回収された。また、循環血漿中の放射能の 92%を主な活性代謝物である GS-829845 が、2.9%を未変化体が占めた。

in vitro 試験[72]において、フィルゴチニブは、主としてカルボキシルエステラーゼ（CES）2 によって、また程度は低いものの CES1 によっても代謝されることが示された。また、CES1 及び CES2 によって、主な活性循環代謝物である GS-829845 が形成された。

ヒトにおけるフィルゴチニブの推定主要代謝経路を以下に示す。

ヒトにおける推定主要代謝及び排泄経路



（２）代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

１）CYP に対する阻害作用（*in vitro*、健康成人、外国人データ）[29,73]

代謝酵素に対する作用を検討した *in vitro* 試験[73]において、フィルゴチニブ及び GS-829845 は、臨床的に意味のある濃度で CYP3A、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対して、阻害作用は弱いか、阻害作用を示さなかった。

外国人健康成人男性（20 例）に本剤 200mg と CYP3A の基質であるミダゾラムとを併用投与した薬物相互作用試験[29]において、フィルゴチニブ及び GS-829845 は、ミダゾラム及びその代謝物の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

以上の結果より、フィルゴチニブ及びGS-829845がCYPを阻害することによって臨床的な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた。

２）UGT に対する阻害作用（*in vitro*）[73]

代謝酵素に対する作用を検討した *in vitro* 試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 は、臨床的に意味のある濃度で UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7 に対して、阻害作用を示さなかった。

３）CYP 誘導作用（*in vitro*）[73]

代謝酵素に対する作用を検討した *in vitro* 試験において、フィルゴチニブ及び GS-829845 は、臨床的に意味のある濃度で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して、誘導作用を示さなかった。

（３）初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

＜参考：ラット＞[63]

Sprague-Dawleyラットにおけるフィルゴチニブ5mg/kg経口投与時の経口バイオアベイラビリティは41％であり、肝初回通過効果が存在することが示唆された。

（４）代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

１）代謝物の活性の有無及び活性比（*in vitro*）[49]

in vitro 試験において、JAK1 に対する 50％阻害濃度［IC_{50}（平均値）］は、フィルゴチニブで 10～53nmol/L、フィルゴチニブの主要代謝物である GS-829845 で 546nmol/L であり、GS-829845 の JAK1 阻害作用はフィルゴチニブの約 0.1 倍であった。

２）代謝物の存在比率（健康成人、外国人データ）[26]

フィルゴチニブは経口投与後に代謝され、循環血漿中では大部分（92％）が GS-829845 として存在する。

７．排泄

１）排泄（健康成人、外国人データ）[26]

外国人健康成人男性被験者（6 例）に ^{14}C-フィルゴチニブ 100mg を空腹時に単回経口投与したマスバランス試験において、投与放射能の 86.9％が尿中、15.4％が糞中に排泄された。フィルゴチニブ未変化体は尿中及び糞中に回収された放射能量のそれぞれ 9.4％及び 4.5％、GS-829845 はそれぞれ 54.0％及び 8.9％を占めた。

フィルゴチニブ及び GS-829845 の終末相における半減期の平均値は、それぞれ 6.56 時間及び 18.7 時間であった。

８．トランスポーターに関する情報

１）トランスポーターに関する情報（*in vitro*、健康成人、外国人データ）[22,31,59]

フィルゴチニブ及び GS-829845 は、P-gp の基質で、BCRP の基質ではない。

トランスポーターとの相互作用を検討した *in vitro* 試験[59]において、P-gp、BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、BSEP、OAT1、OAT3、OAT4、OCT2、OCT3、MATE1 及び MATE2-K に対するフィルゴチニブ及び GS-829845 の相互作用を評価したところ、フィルゴチニブは臨床的に意味のある濃度で、OCT2（IC_{50} 値：8.70μmol/L）、MATE1（IC_{50} 値：8.63μmol/L）及び MATE2-K（IC_{50}

値：5.21μmol/L）に対して阻害作用を示したが、その他のトランスポーターでは阻害作用はみられなかった。GS-829845 は臨床的に意味のある濃度で、OCT2（IC_{50}値：14.9μmol/L）及び MATE2-K（IC_{50}値：10.9μmol/L）に対して阻害作用を示した。
フィルゴチニブによる OCT2、MATE1 及び MATE2-K への影響を検討した臨床薬理試験[31]において、外国人健康成人女性（12 例）に本剤 200mg とメトホルミンとを併用投与したところ、臨床用量ではフィルゴチニブによる OCT2、MATE1 及び MATE2-K への阻害作用は認められなかった。
また、外国人健康成人（13 例）に本剤 100mg と P-gp 阻害薬であるイトラコナゾールとを併用投与した臨床薬理試験[22]、外国人健康成人女性（14 例）に本剤 200mg と P-gp 誘導薬であるリファンピシンとを併用投与した臨床薬理試験[31]において、フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態に、臨床的に意味のある影響は認められなかった。

９．透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

（１）腎機能障害のある被験者における薬物動態

１）腎機能障害のある被験者における薬物動態（外国人データ）[17]

腎機能正常被験者（eGFR≧90mL/min/1.73m²）（9 例）及び軽度（60≦eGFR＜90mL/min/1.73m²）（6 例）、中等度（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）（6 例）又は重度（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²）（3 例）の腎機能障害を有する被験者に、本剤 100mg を 1 日 1 回 10 日間経口投与したときの投与 10 日目フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。
腎機能が正常な被験者に比べ、軽度の腎機能障害を有する被験者ではフィルゴチニブ及び GS-829845 の $AUC_{0\text{-}24h}$ は 1.1 倍及び 1.2 倍に、中等度の腎機能障害を有する被験者で 1.4 倍及び 1.7 倍に増加した。重度の腎機能障害を有する被験者では、腎機能正常被験者に比べフィルゴチニブの $AUC_{0\text{-}24h}$ が 1.5 倍、GS-829845 の $AUC_{0\text{-}24h}$ が 2.7 倍増加した。なお、フィルゴチニブの薬物動態は末期腎不全の被験者（eGFR＜15mL/min/1.73m²）では検討されていない。

腎機能正常被験者及び腎機能障害を有する被験者に本剤 100mg を反復経口投与したときの
10 日目の定常状態における薬物動態パラメータ（外国人データ）

薬物動態パラメータ		腎機能正常被験者（eGFR≧90mL/min/1.73m²）（n＝9）	軽度腎機能障害を有する被験者（60≦eGFR＜90mL/min/1.73m²）（n＝6）	中等度腎機能障害を有する被験者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）（n＝6）	重度腎機能障害を有する被験者（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²）（n＝3）
フィルゴチニブ					
	C_{max}（μg/mL）	0.882（58.2）	0.78（60.3）	0.936（47.7）	0.921（12.1）
	T_{max}（h）※1	0.8（0.3-1）	0.5（0.3-2）	0.6（0.3-4）	1（1-1）
	$T_{1/2}$（h）	5.42（30.2）※2	10.9（47.1）	10.6（75.4）	9.03（51.3）
	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg・h/mL）	1.82（51.4）※2	1.89（29.0）	2.69（42.5）※3	2.64（34.2）
GS-829845					
	C_{max}（μg/mL）	1.63（31.9）	1.54（31.3）	2.35（35.4）	3.43（14.6）
	T_{max}（h）※1	3（2-4）	3.3（1.5-5）	2.3（0.5-5）	4（3-4）
	$T_{1/2}$（h）	20.8（17.1）	25.4（24.9）	31.7（24.9）	43.6（12.6）
	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg・h/mL）	24.9（31.7）	30.1（29.3）	42.7（38.4）	66.6（18.5）

平均値（変動係数 %）　※1：中央値（範囲）　※2：n＝8　※3：n＝5

7. 用法及び用量に関連する注意
＜効能共通＞

7.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mg を 1 日 1 回経口投与する。［2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1 参照］

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 （eGFR：mL/min/1.73m²）	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	200mg を 1 日 1 回 （患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回）
中等度	30≦eGFR＜60	100mg を 1 日 1 回
重度（※）	15≦eGFR＜30	100mg を 1 日 1 回
末期腎不全	eGFR＜15	投与しないこと

※投与の適否を慎重に判断すること。

2）腎機能障害患者における薬物動態（RA 患者母集団薬物動態解析対象集団）[55)]

中等度から重度の活動性RA患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）の併合データを用いて、RA患者における母集団薬物動態解析を実施したときの腎機能正常患者（CL_{cr}≧90mL/min）及び軽度（60≦CL_{cr}≦89mL/min）又は中等度（30≦CL_{cr}≦59mL/min）の腎機能障害患者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以下のとおりであった。

フィルゴチニブの薬物動態は、腎機能の程度にかかわらず同程度であった。中等度の腎機能障害患者では、腎機能正常患者に比べてGS-829845のAUC_{tau}が約25％増加した。なお、重度の腎機能障害患者は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で除外されているため、検討していない。

腎機能正常又は腎機能障害を有する RA 患者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（RA 患者母集団薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ	腎機能正常患者（CL_{cr}≧90mL/min）	軽度腎機能障害患者（60≦CL_{cr}≦89mL/min）		中等度腎機能障害患者（30≦CL_{cr}≦59mL/min）	
		薬物動態パラメータ	幾何平均比 %（90%CI）	薬物動態パラメータ	幾何平均比 %（90%CI）
フィルゴチニブ					
症例数（%）	2,118（73）	677（23）		95（3）	
C_{max}（μg/mL）	1.027（61.3）	1.074（55.6）	106.0（101.2,111.1）	1.162（45.6）	115.0（102.9,128.6）
C_{tau}（μg/mL）	0.0153（121）	0.0156（92.6）	106.2（102.2,110.3）	0.0161（46.7）	116.8（106.6,127.9）
AUC_{tau}（μg・h/mL）	4.546（42.9）	4.698（37.5）	104.1（101.7,106.7）	4.860（29.4）	108.5（102.4,114.9）
GS-829845					
症例数（%）	2,141（73）	680（23）		98（3）	
C_{max}（μg/mL）	3.36（22.9）	3.85（22.4）	114.7（112.9,116.5）	4.29（27.0）	123.5（118.8,128.5）
C_{tau}（μg/mL）	2.31（33.2）	2.80（29.8）	124.7（120.7,128.9）	3.27（38.1）	125.0（114.4,136.6）
AUC_{tau}（μg・h/mL）	69.1（24.2）	81.1（22.8）	118.0（115.9,120.2）	91.5（30.6）	126.0（120.3,132.0）

7. 用法及び用量に関連する注意
＜効能共通＞

7.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mg を 1 日 1 回経口投与する。［2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1 参照］

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 （eGFR：mL/min/1.73m²）	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	200mg を 1 日 1 回 （患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回）
中等度	30≦eGFR＜60	100mg を 1 日 1 回
重度（※）	15≦eGFR＜30	100mg を 1 日 1 回
末期腎不全	eGFR＜15	投与しないこと

※投与の適否を慎重に判断すること。

（２）肝機能障害のある被験者における薬物動態（外国人データ）[28)]

肝機能正常被験者（10例）及び中等度（Child-Pugh分類B）の肝機能障害を有する被験者（10例）に、本剤100mg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以下のとおりであった。

肝機能が正常な被験者に対して、中等度の肝機能障害を有する被験者では、フィルゴチニブ及び GS-829845 の AUC_{inf} は 1.59 倍及び 1.22 倍だった。なお、フィルゴチニブの薬物動態は重度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 C）では検討されていない。

肝機能正常被験者及び肝機能障害のある被験者に本剤 100mg を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（外国人データ）

薬物動態パラメータ		肝機能正常被験者 （n＝10）	中等度肝機能障害を有する被験者 （Child-Pugh 分類 B） （n＝10）	幾何最小二乗平均比（90%CI） （肝機能障害／肝機能正常）
フィルゴチニブ				
	C_{max}（μg/mL）	0.802（60.6）	0.723（40.6）	1.16（0.59, 2.29）
	T_{max}（h）※	1.00（0.50, 2.00）	1.50（0.50, 2.00）	－
	$T_{1/2}$（h）※	5.49（4.17, 5.96）	7.37（6.21, 8.93）	－
	AUC_{inf}（μg・h/mL）	2.00（50.0）	2.42（22.1）	1.59（0.82, 3.08）
GS-829845				
	C_{max}（μg/mL）	1.12（39.9）	0.973（26.3）	1.03（0.60, 1.76）
	T_{max}（h）※	3.50（3.00, 4.00）	4.00（3.00, 5.00）	－
	$T_{1/2}$（h）※	19.1（15.4, 22.8）	17.2（15.6, 22.4）	－
	AUC_{inf}（μg・h/mL）	32.1（44.7）	33.3（34.7）	1.22（0.70, 2.14）

平均値（変動係数 %）　※：中央値（第 1 四分位数, 第 3 四分位数）
中等度肝機能障害：Child-Pugh分類B（Child-Pughスコア7～9）
重度肝機能障害：Child-Pugh分類C（Child-Pughスコア10～15）

（３）高齢者における薬物動態

１）高齢者における薬物動態（健康成人、外国人データ）[27)]

40～50 歳（10 例）、65～74 歳（10 例）、75 歳以上（10 例）の外国人健康成人被験者に、本剤 100mg を 1 日 1 回 10 日間反復投与したときの投与 10 日目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。高齢者では、フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態に臨床的に重要な変化は認められなかった。

高齢者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
（健康成人、外国人データ）

薬物動態パラメータ		40～50 歳 （n＝10）	65～74 歳 （n＝10）	75 歳以上 （n＝10）
フィルゴチニブ				
	C_{max}（μg/mL）	0.435（32.4）	0.584（39.3）	0.629（32.1）
	T_{max}（h）※1	2.0（1.0-5.0）	2.0（0.5-3.0）	2.0（0.5-3.0）
	$T_{1/2,\lambda z}$（h）	6.07（58.2）※2	5.83（23.3）※3	6.90（36.3）※2
	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg・h/mL）	1.60（32.0）	1.79（24.0）	2.22（20.6）
GS-829845				
	C_{max}（μg/mL）	1.69（26.5）	1.90（15.5）	2.20（19.4）
	T_{max}（h）※1	4.0（2.0-5.0）	3.0（3.0-5.0）	5.0（3.0-5.0）
	$T_{1/2,\lambda z}$（h）	17.8（17.9）	24.7（23.3）	23.5（21.2）
	$AUC_{0\text{-}24h}$（μg・h/mL）	29.4（27.3）	34.2（17.3）	40.9（21.9）

平均値（変動係数 %）　※1：中央値（範囲）　※2：n＝7　※3：n＝8

2）高齢の関節リウマチ患者における薬物動態（RA 患者母集団薬物動態解析対象集団）[55)]

中等度から重度の活動性RA患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）の併合データを用いて、RA患者における母集団薬物動態解析を実施したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の年齢別薬物動態パラメータは以下のとおりであった。高齢者では、フィルゴチニブ及び GS-829845 の薬物動態に臨床的に重要な変化は認められなかった。

高齢のRA患者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
（RA患者母集団薬物動態解析対象集団）

薬物動態パラメータ		65 歳以上	65 歳未満	幾何平均比 %（90%CI）
フィルゴチニブ				
	症例数（%）	525（18）	2,365（82）	
	C_{max}（μg/mL）	1.096（53.9）	1.031（60.7）	110.2（104.7, 116.0）
	C_{tau}（μg/mL）	0.0154（108.2）	0.0154（114）	103.0（98.8, 107.3）
	AUC_{tau}（μg・h/mL）	4.726（38.5）	4.562（41.9）	104.7（102.0, 107.5）
GS-829845				
	症例数（%）	532（18）	2,387（82）	
	C_{max}（μg/mL）	3.86（21.8）	3.43（24.1）	112.5（110.5, 114.6）
	C_{tau}（μg/mL）	2.87（32.0）	2.37（33.8）	120.2（115.7, 124.9）
	AUC_{tau}（μg・h/mL）	81.9（25.0）	70.6（24.9）	115.5（113.1, 118.0）

平均値（変動係数 %）

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1．警告内容とその理由

1. 警告

＜効能共通＞

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2、15.1.4-15.1.6 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5 参照]

1.2.2 結核

肺外結核（結核性髄膜炎）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

＜関節リウマチ＞

1.3 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

＜潰瘍性大腸炎＞

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

（解説）

1.1

本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があるため、感染症の発現や増悪のリスクを伴う。本剤の臨床試験において、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症や、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されていること、本剤による重篤な副作用は致死的な経過をたどるおそれがあることから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとした。さらに緊急時の適切な対応がとれるように設定した。

1.2.1

本剤の臨床試験において、肺炎、敗血症、日和見感染症等の致死的な経過をたどるおそれのある感染症が報告されていることから、注意喚起のために設定した。

1.2.2

本剤の臨床試験において、肺外結核（結核性髄膜炎）を含む結核が報告されており、十分な結核スクリーニング検査を実施すべきであることから設定した。結核の既感染者では、本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがある。なお、本剤の臨床試験では、ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例が報告されている。

1.3

本剤の効能又は効果として設定した「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）」に基づき、本剤の投与にあたっては、少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬を使用するなど、他の

治療を勘案した後に、本剤のリスクとベネフィットを十分に検討した上で、リウマチ治療の経験をもつ医師が使用することが適切と考えられる。

1.4
本剤の効能又は効果として設定した「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」に基づき、本剤による治療の前に、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による治療を勘案し、本剤のリスクとベネフィットを十分に検討した上で、潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用することが適切と考えられる。

２．禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5 参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照］
2.4 末期腎不全患者［7.1、9.2.1、16.6.1 参照］
2.5 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、11.1.4、16.6.2 参照］
2.6 好中球数が 1000/mm³ 未満の患者［8.6、9.1.9、11.1.3 参照］
2.7 リンパ球数が 500/mm³ 未満の患者［8.6、9.1.10、11.1.3 参照］
2.8 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者［8.6、9.1.11、11.1.3 参照］
2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

（解説）
2.1
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤なアレルギー反応をおこす可能性があることから、一般的な注意として設定した。

2.2
本剤の臨床試験において、敗血症等の重篤な感染症が報告されている。本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があり、感染症の症状が悪化するおそれがあるため、設定した。

2.3
本剤の臨床試験において、本剤投与開始前のスクリーニング検査が陰性の患者で、活動性結核が報告されている。本剤投与後に、結核の症状が悪化するおそれがあるため、設定した。

2.4
本剤の臨床試験において、末期腎不全患者（eGFR＜15mL/min/1.73m²）は除外されており、使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。腎機能障害患者では、腎機能が正常な患者に比べて、主要代謝物である GS-829845 の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

2.5
本剤の臨床試験において、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）は除外されており、使用経験がないため、安全性についての十分なデータが蓄積されていない。肝機能障害患者では、肝機能が正常な患者に比べて、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。

2.6-2.7
本剤の臨床試験において、好中球減少、リンパ球減少が報告されており、本剤はこれらの血球減少を更に悪化させるおそれがあること、これらの血球減少により感染症の発現リスクが増加するおそれがあることから設定した。

2.8
本剤の臨床試験において、ヘモグロビン値減少が報告されている。安全性についての十分なデータが蓄積されていないものの、本剤はヘモグロビン値減少を更に悪化させるおそれがあるため設定した。

2.9
本剤の動物試験[68~69]において、ヒトに本剤 200mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性が認められたことから、設定した。
(「Ⅸ-2-（5）-2）胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）」の項参照)

3．効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること

4．用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること

5．重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.2、7.4、9.1.1、9.1.3、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1 参照]

8.3 本剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.4 参照]

8.4 播種性を含む帯状疱疹が報告されている。ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1 参照]

8.5 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.6 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.6-2.8、9.1.9-9.1.11、11.1.3 参照]

8.7 本剤との因果関係は確認されていないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。[1.1、15.1.2、15.1.4、15.1.6 参照]

8.8 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.9 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

（解説）

8.1
本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があるため、感染症の発現や増悪のリスクを考慮し、設定した。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、感染症の発現や増悪に注意すること。患者に対しては、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。

8.2
本剤の臨床試験において、肺外結核（結核性髄膜炎）を含む結核が報告されており、本剤は結核を活動化させるおそれがある。本剤投与開始前に、結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査を定期的に行うなど、結核の発現には十分に注意すること。患者に対しては、結核を疑う症状（持続する咳、発熱等）があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう説明すること。

8.3
本剤の臨床試験において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていること、bDMARD を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者や既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）で、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから設定した。本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。

8.4
本剤の臨床試験において、播種性を含む帯状疱疹が報告されており、本剤はヘルペスウイルス等を再活性化させるおそれがある。ヘルペスウイルス等のウイルスの再活性化の徴候や症状が認められた場合は、本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。患者に対しては、帯状疱疹の徴候や症状（痛みを伴う皮疹や水疱、しびれ、そう痒等）等があらわれた場合には、速やかに受診するよう説明すること。

8.5
感染症の発現リスクを否定できないため、生ワクチン接種による感染症の発現リスクを考慮し、本剤投与開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。また、必要な予防接種は、本剤投与開始前の接種を検討すること。

8.6
本剤の臨床試験において、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少が報告されており、これらの血球減少により感染症や貧血の発現リスクが増加するおそれがあることから設定した。本剤投与開始前の検査値を測定するとともに、投与開始後は定期的に血液検査を行いながら観察すること。

8.7
本剤の臨床試験において、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。

8.8
本剤の臨床試験において、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常が報告されていることから設定した。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.9
本剤の臨床試験において、トランスアミナーゼ値（ALT、AST）の上昇が報告されていることから設定した。本剤投与開始前の検査値を測定するとともに、本剤投与中は肝機能障害の発現に注意して十分な観察を行うこと。

６．特定の背景を有する患者に関する注意

（１）合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照］

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）又は結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。［1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1 参照］

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。［1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1 参照］

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン-γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者
感染症を発現するリスクが増加する。［1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1 参照］
9.1.4 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）
肝機能検査値や HBV DNA モニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、活動性 B 型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。［8.3 参照］
9.1.5 C 型肝炎患者
活動性 C 型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。
9.1.6 腸管憩室のある患者
消化管穿孔があらわれるおそれがある。［11.1.2 参照］
9.1.7 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者
［11.1.6 参照］
9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者
定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。［11.1.5 参照］
9.1.9 好中球減少（好中球数 1000/mm³未満を除く）のある患者
好中球減少が更に悪化するおそれがある。［2.6、8.6、11.1.3 参照］
9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数 500/mm³未満を除く）のある患者
リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。［2.7、8.6、11.1.3 参照］
9.1.11 ヘモグロビン値減少（ヘモグロビン値 8g/dL 未満を除く）のある患者
ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。［2.8、8.6、11.1.3 参照］

（解説）

9.1.1

本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があるため、感染症の発現や増悪のリスクを考慮し、設定した。
感染症の患者や感染症が疑われる患者では、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、感染症の発現や増悪に注意すること。患者に対しては、発熱、倦怠感等があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤による重篤な感染症は致死的な経過をたどるおそれがあるため、重篤な感染症の発現が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで投与を中止すること。高齢者、既存の肺疾患を有する患者、ステロイド治療を併用している患者等、重篤な感染症発症のリスク因子を有する患者には注意すること。

9.1.2

本剤の臨床試験において、肺外結核（結核性髄膜炎）を含む結核が報告されていることから設定した。結核の既感染者では、本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがあるため、結核の既往歴を有する患者や結核感染が疑われる患者では、結核の診療経験がある医師に相談すること。また必要に応じて、本剤投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。本剤投与中は適切な検査を定期的に行うなど、結核の発現には十分に注意すること。患者に対しては、結核を疑う症状（持続する咳、発熱等）があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう説明すること。

9.1.3

本剤は、免疫反応を減弱する作用を有し、易感染性の状態にある患者では感染症の発現リスクがより増加するおそれがあることから、設定した。
易感染性の状態にある患者では、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、感染症の発現や増悪に注意すること。患者に対しては、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導すること。また、本剤による重篤な感染症は致死的な経過をたどるおそれがあるため、重篤な感染症の発現が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで投与を中止すること。

9.1.4

本剤の臨床試験において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから設定した。
B 型肝炎ウイルスキャリアの患者や既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）では、本剤投与中は肝機能検査値や HBV DNA モニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、本剤の臨床試験では、活動性 B 型肝炎の患者は除外されている。

9.1.5
本剤の臨床試験において、活動性 C 型肝炎の患者は除外されており、使用経験がないため、安全性についての十分なデータが蓄積されていない。

9.1.6
本剤の臨床試験において、消化管穿孔が報告されており、腸管憩室のある患者では憩室炎が悪化して穿孔に至るおそれがある。また、RA 患者において頻用される NSAIDs 及びステロイドは消化管穿孔のリスクを有することが知られており、これらの薬剤との併用により消化管穿孔があらわれるおそれがあるため、類薬の JAK 阻害剤と同様に設定した。
腸管憩室のある患者では、憩室炎が悪化して穿孔に至るおそれがあるため、十分に注意すること。消化管穿孔が疑われる症状（急に出現した持続性の腹痛、激しい腹痛、下血等）が認められた場合には、投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

9.1.7
類薬の JAK 阻害剤で静脈血栓塞栓症の発現リスクが上昇する可能性が知られており、本剤の臨床試験において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症が報告されたことから、本剤においても類薬と同様に設定した。
一般に、RA 等の慢性炎症性疾患を有する患者では、炎症性サイトカインの産生により血液凝固能が亢進した状態にあり、静脈血栓塞栓症のリスクが高まると考えられている。
肥満、肺塞栓症や深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症の既往歴、手術歴等の、静脈血栓塞栓症のリスク因子を有する患者では、本剤投与中は十分な観察を行い、慎重に投与すること。肺塞栓症が疑われる症状（突然の呼吸困難、胸痛等）や深部静脈血栓症が疑われる症状（下肢の腫脹、疼痛、色調変化等）が認められた場合には、投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。

9.1.8
間質性肺炎は、RA 患者で観察される、致死的な経過をたどるおそれのある事象であること、また本剤の臨床試験において、間質性肺炎が報告されていることから設定した。
間質性肺炎の既往歴のある患者では、定期的な問診を行うなど注意すること。間質性肺炎が疑われる症状（発熱、咳、呼吸困難等）が認められた場合には、胸部X線検査や胸部CT検査、血液ガス検査等を速やかに実施し、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ、適切な処置を行うこと。

9.1.9-9.1.10
本剤は、好中球減少及びリンパ球減少を悪化させるおそれがあること、これらの血球減少により感染症の発現リスクが増加するおそれがあることから設定した。
本剤投与開始前の検査値を測定するとともに、投与開始後は定期的に血液検査を行いながら観察すること。それぞれ規定の検査値に回復するまでは本剤の投与を中断すること。

9.1.11
本剤は、ヘモグロビン減少を悪化させるおそれがあること、ヘモグロビン減少により貧血の発現リスクが増加するおそれがあることから設定した。
本剤投与開始前の検査値を測定するとともに、投与開始後は定期的に血液検査を行いながら観察すること。規定の検査値に回復するまでは本剤の投与を中断すること。

（２）腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 末期腎不全患者（eGFR＜15mL/min/1.73m^2）
投与しないこと。末期腎不全患者は臨床試験で除外されている。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物である GS-829845 の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.1、16.6.1 参照]
9.2.2 重度の腎機能障害患者（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m^2）
本剤投与の適否を慎重に検討した上で、100mg を 1 日 1 回投与すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、副作用の発現に注意すること。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物である GS-829845 の曝露量が有意に増加するため、副作用が強くあらわれるお

それがある。［7.1、16.6.1 参照］

9.2.3 中等度の腎機能障害患者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）

100mg を 1 日 1 回投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物である GS-829845 の曝露量が有意に増加する。［7.1、16.6.1 参照］

（解説）

9.2.1

本剤の臨床試験において、末期腎不全患者（eGFR＜15mL/min/1.73m²）は除外されており、使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定した。本剤は主に腎臓から尿中に排泄されるため、腎機能が障害されるとクリアランスが低下し、主要代謝物である GS-829845 の曝露量が増加して、副作用が強くあらわれるおそれがある。末期腎不全患者には、本剤を投与しないこと。

9.2.2

重度の腎機能障害患者（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²）では、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。腎機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験[17]において、重度の腎機能障害のある被験者（15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²）では、腎機能正常被験者に比べ、フィルゴチニブの曝露量が1.5倍、GS-829845の曝露量が2.7倍増加した。重度の腎機能障害患者には、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、本剤100mgを1日1回投与すること。

9.2.3

中等度の腎機能障害患者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）では、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。腎機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験[17]において、中等度の腎機能障害のある被験者（30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²）では、腎機能正常被験者に比べ、フィルゴチニブの曝露量が1.4倍、GS-829845の曝露量が1.7倍増加した。中等度の腎機能障害患者には、本剤100mgを1日1回投与すること。

（「Ⅶ-１０-（１）腎機能障害のある被験者における薬物動態」、「Ⅴ-３-（２）用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照）

（３）肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者は臨床試験で除外されている。肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。［2.5、11.1.4、16.6.2 参照］

（解説）

本剤の臨床試験において、重度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類C）は除外されており、使用経験がないため、安全性についての十分なデータが蓄積されていない。重度の肝機能障害患者では、肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加して副作用が強くあらわれるおそれがあるため、重度の肝機能障害患者には、本剤を投与しないこと。

なお、肝機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験[28]において、中等度の肝機能障害のある被験者（Child-Pugh分類B）では、フィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められなかった。

（「Ⅶ-１０-（２）肝機能障害のある被験者における薬物動態（外国人データ）」の項参照）

（４）生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］

9.4.2 生殖可能な男性には、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について説明した上で、投与を開始すること。動物試験において、ラットではヒトにフィルゴチニブ 200mg を 1 日 1 回投与したときの約 7.3 倍の曝露量（AUC）で精子形成障害及び受胎能の低下が認められ、イヌではヒトにフィルゴチニブ 200mg を 1 日 1 回投与したときの約 5.1 倍の曝露量（AUC）で精子形成障害が認められている[74]。

（解説）

9.4.1

本剤の動物試験[75]において、生存胎児数の減少が認められたことから設定した。妊娠可能な女性に対しては、本剤投与中及び本剤投与終了後、少なくとも 1 月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。

（「Ⅸ-２-（５）-１）受胎能及び初期胚発生に関する試験（マウス、ラット、イヌ）」の項参照）

9.4.2

本剤の動物試験[74~75]において、雄生殖器に精子形成障害及び病理組織学的変化が認められ、受胎能への影響が示唆されたことから設定した。生殖可能な男性に対しては、本剤の投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性を説明した上で、投与を開始すること。

（「Ⅸ-２-（５）-１）受胎能及び初期胚発生に関する試験（マウス、ラット、イヌ）」の項参照）

（５）妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギにおいて、ヒトにフィルゴチニブ 200mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性（内臓及び骨格奇形）が認められている[68),69)]。［2.9、9.4.1 参照］

（解説）

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤の動物試験[68~69]では、胚致死作用及び催奇形性が認められている。本剤を投与した場合に胎児に悪影響を及ぼすおそれがあるため、妊婦又は妊娠の可能性のある女性には、本剤を投与しないこと。なお、本剤の臨床試験への登録に際しては、妊娠中の女性は除外されているが、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団※において、試験期間中に 8 例の妊娠が報告された。いずれも本剤の投与を中止したが、その転帰は、4 例が自然流産（うち日本人 1 例）、1 例が先天異常（ファロー五徴）、2 例が健康児の出産、1 例が不明であった。

（「Ⅸ-２-（５）-２）胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）」の項参照）

※：中等度から重度の RA 患者を対象とした、本剤の海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204、GLPG0634-CL-205）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303、GS-US-417-0304）の併合解析における安全性解析対象集団。

（６）授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。動物実験では授乳中の仔ラットの血漿中に、乳汁由来と考えられるフィルゴチニブが検出された。ヒト母乳中への移行は不明である[70]。

（解説）

ヒトでの本剤の母乳中への移行に関する試験は実施していないため不明であるが、本剤の動物試験[70]において、授乳中の仔ラットの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、乳汁を介した移行が示唆された。そのため、本剤投与中は授乳しないことが望ましい。

（「Ⅶ-５-（３）乳汁への移行性」の項参照）

（７）小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
国内外において小児等を対象とした臨床試験は実施していないため、設定した。

（８）高齢者

9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。［15.1.2 参照］

（解説）
高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられ、医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから、注意喚起のために設定した。

７．相互作用

10. 相互作用 フィルゴチニブは主にカルボキシルエステラーゼ（CES）2 及び CES1 により代謝される。［16.4 参照］

（解説）
in vitro 試験 [72]において、フィルゴチニブは、主として CES2 及び CES1 によって代謝され、主な活性循環代謝物である GS-829845 が形成されることが示された。
（「Ⅶ-６-（１）代謝部位及び代謝経路（*in vitro*、健康成人、外国人データ）」の項参照）

（１）併用禁忌とその理由

設定されていない

（２）併用注意とその理由

設定されていない

８．副作用

11. 副作用 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

（解説）
中等度から重度の RA 患者を対象とした、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団※1 又は第Ⅱ相/第Ⅲ相 4 試験併合の安全性解析対象集団※2 の成績に基づき記載した。なお、第Ⅱ相試験におけるプラセボ投与期間は投与 12 週時までであり、プラセボ群の患者は投与 12 週時に本剤に切り替えたため、投与開始から投与 12 週時までの期間について設定した。
中等症から重症の活動性 UC 患者を対象とした、第Ⅱb/Ⅲ相試験として実施した GS-US-418-3898 試験の安全性解析対象集団の成績に基づき記載した。なお、本安全性データセットには、GS-US-418-3898 試験で得られた全てのデータが含まれる。

※1：中等度から重度の RA 患者を対象とした、本剤の海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204、GLPG0634-CL-205）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303、GS-US-417-0304）の併合解析における安全性解析対象集団。
※2：中等度から重度の RA 患者を対象とした、本剤の海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302）の併合解析における安全性解析対象集団。

（1）重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹（0.2%）及び肺炎（0.3%）等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。［1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、15.1.1、15.1.5 参照］

11.1.2 消化管穿孔（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。［9.1.6 参照］

11.1.3 好中球減少（0.1%未満）、**リンパ球減少**（0.1%未満）、**ヘモグロビン減少**（0.1%未満）

好中球数：本剤投与開始後、1000/mm³未満になった場合には、1000/mm³以上となるまでは本剤の投与を中断すること。［2.6、8.6、9.1.9 参照］

リンパ球数：本剤投与開始後、500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで本剤の投与を中断すること。［2.7、8.6、9.1.10 参照］

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、8g/dL 未満になった場合には、8g/dL 以上となるまで本剤の投与を中断すること。［2.8、8.6、9.1.11 参照］

11.1.4 肝機能障害

ALT 上昇（0.6%）、AST 上昇（0.5%）等の肝機能障害があらわれるおそれがある。［2.5、8.9、9.3.1 参照］

11.1.5 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部 X 線検査、胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。［9.1.8 参照］

11.1.6 静脈血栓塞栓症（0.1%未満）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。［9.1.7 参照］

（解説）

11.1.1

本剤の臨床試験において、帯状疱疹や肺炎等の感染症（日和見感染症を含む）の発現が認められている。本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤による重篤な感染症は致死的な経過をたどるおそれがあるため、重篤な感染症の発現が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで投与を中止すること。

11.1.2

本剤の臨床試験において、消化管穿孔の発現が認められている。また、RA 患者において頻用される NSAIDs 及びステロイドは消化管穿孔のリスクを有することが知られており、これらの薬剤との併用により消化管穿孔があらわれるおそれがある。消化管穿孔が疑われる症状（急に出現した持続性の腹痛、激しい腹痛、下血等）が認められた場合には、投与を中止するとともに、腹部 X 線、CT 等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

11.1.3

本剤の臨床試験において、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少の発現が認められている。本剤投与開始後は定期的に血液検査を行いながら観察し、それぞれ規定の検査値に回復するまでは本剤の投与を中断すること。

11.1.4

本剤の臨床試験において、ALT 上昇や AST 上昇等の肝機能障害の発現が認められている。本剤投与中は肝機能障害の発現に注意して十分な観察を行うこと。

11.1.5

本剤の臨床試験において、間質性肺炎の発現が認められている。なお、間質性肺炎は RA 患者で観察される、致死的な経過をたどるおそれのある事象である。間質性肺炎が疑われる症状（発熱、咳、呼吸困難等）が認められた場合には、胸部 X 線検査や胸部 CT 検査、血液ガス検査等を速やかに実施し、本剤

の投与を中止するとともに、ニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-D グルカンの測定等）を考慮に入れ、適切な処置を行うこと。

11.1.6
本剤の臨床試験において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現が認められている。一般に、RA 又は UC 等の慢性炎症性疾患を有する患者では、炎症性サイトカインの産生により血液凝固能が亢進した状態にあり、静脈血栓塞栓症のリスクが高まると考えられている。肺塞栓症が疑われる症状（突然の呼吸困難、胸痛等）や深部静脈血栓症が疑われる症状（下肢の腫脹、疼痛、色調変化等）が認められた場合には、投与を中止するとともに、適切な処置を行うこと。

（２）その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上 10%未満	0.1%以上 1%未満
感染症及び寄生虫症	尿路感染、上気道感染	
血液およびリンパ系障害		好中球減少症
神経系障害	浮動性めまい	
胃腸障害	悪心	
臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加

（解説）
本剤の中等度から重度の RA 患者を対象とした第Ⅱ相/第Ⅲ相 4 試験併合の安全性解析対象集団※で特定され、本剤の CCDS で Adverse Drug Reaction として選択された副作用を記載した。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、異常が認められた場合には、本剤の減量や投与中止等、適切な処置を行うこと。

※：中等度から重度の RA 患者を対象とした、本剤の海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302）の併合解析における安全性解析対象集団。

◆副作用発現頻度一覧表等

＜関節リウマチ＞

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象（投与 12 週時）

第Ⅱ/Ⅲ相試験※（全体集団）	合計
安全性解析集団（無作為化別患者）ジセレカ群例数	2,398
治験医師が最初の12週間に因果関係ありと判断した有害事象発現例数（%）	457（19.1）

※第Ⅱ相試験（DARWIN 1、DARWIN 2、DARWIN 3 試験）、第Ⅲ相試験（FINCH 1、FINCH 2、FINCH 3、FINCH 4 試験）

治験医師がジセレカ投与との因果関係ありと判断した有害事象（12 週時）

治験医師が最初の 12 週間に因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝2,398）		日本人集団（n＝154）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害				
白血球減少症	17（0.7）	0	2（1.3）	0
リンパ球減少症	15（0.6）	1（＜0.1）	0	0
好中球減少症	14（0.6）	3（0.1）	1（0.6）	1（0.6）
貧血	4（0.2）	0	1（0.6）	0
血小板減少症	3（0.1）	0	1（0.6）	0
骨髄機能不全	1（＜0.1）	1（＜0.1）	1（0.6）	1（0.6）
心臓障害				
動悸	1（＜0.1）	0	0	0
洞性徐脈	1（＜0.1）	0	0	0
耳および迷路障害				
回転性めまい	2（＜0.1）	0	1（0.6）	0
耳鳴	1（＜0.1）	0	0	0
眼障害				
アレルギー性結膜炎	1（＜0.1）	0	0	0
眼乾燥	1（＜0.1）	0	0	0
角膜炎	1（＜0.1）	0	0	0
胃腸障害				
悪心	79（3.3）	1（＜0.1）	3（1.9）	0
上腹部痛	20（0.8）	2（＜0.1）	1（0.6）	0
下痢	15（0.6）	1（＜0.1）	1（0.6）	0
消化不良	17（0.7）	0	1（0.6）	0
腹部不快感	10（0.4）	0	3（1.9）	0
口腔内潰瘍形成	9（0.4）	1（＜0.1）	0	0
口内炎	6（0.3）	0	1（0.6）	0
腹痛	7（0.3）	0	0	0
便秘	8（0.3）	0	0	0
嘔吐	6（0.3）	0	0	0
心窩部不快感	6（0.3）	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5（0.2）	0	1（0.6）	0
アフタ性潰瘍	5（0.2）	0	1（0.6）	0
胃炎	4（0.2）	0	0	0
口内乾燥	3（0.1）	0	1（0.6）	0
鼓腸	3（0.1）	0	0	0
酸消化性障害	1（＜0.1）	0	0	0
慢性胃炎	1（＜0.1）	0	1（0.6）	0
齲歯	1（＜0.1）	0	1（0.6）	0
おくび	1（＜0.1）	0	0	0
排便回数増加	1（＜0.1）	0	0	0
胃腸障害	1（＜0.1）	0	0	0
歯肉出血	1（＜0.1）	0	0	0
口唇びらん	1（＜0.1）	0	0	0
巨大結腸	1（＜0.1）	0	0	0
口腔粘膜びらん	1（＜0.1）	0	0	0
逆流性胃炎	1（＜0.1）	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	9（0.4）	0	0	0
倦怠感	3（0.1）	0	2（1.3）	0
末梢性浮腫	3（0.1）	0	0	0

（続き）

治験医師が最初の 12 週間に因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝2,398）		日本人集団（n=154）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
薬物不耐性	3（0.1）	1（＜0.1）	0	0
インフルエンザ様疾患	3（0.1）	0	0	0
注射部位内出血	2（＜0.1）	0	1（0.6）	0
発熱	2（＜0.1）	0	0	0
無力症	2（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
胸部不快感	1（＜0.1）	0	0	0
顔面浮腫	1（＜0.1）	0	0	0
熱感	1（＜0.1）	0	0	0
治癒不良	1（＜0.1）	0	0	0
炎症	1（＜0.1）	0	0	0
注射部位疼痛	1（＜0.1）	0	0	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	5（0.2）	0	3（1.9）	0
胆汁うっ滞性肝炎	1（＜0.1）	0	0	0
肝毒性	1（＜0.1）	0	0	0
高トランスアミナーゼ血症	1（＜0.1）	0	0	0
免疫系障害				
過敏症	1（＜0.1）	0	0	0
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	20（0.8）	0	7（4.5）	0
上気道感染	15（0.6）	0	3（1.9）	0
尿路感染	9（0.4）	0	0	0
気管支炎	7（0.3）	0	1（0.6）	0
肺炎	8（0.3）	5（0.2）	1（0.6）	1（0.6）
胃腸炎	7（0.3）	0	1（0.6）	0
咽頭炎	6（0.3）	1（＜0.1）	2（1.3）	1（0.6）
帯状疱疹	4（0.2）	0	0	0
副鼻腔炎	5（0.2）	0	0	0
膀胱炎	5（0.2）	0	2（1.3）	0
インフルエンザ	3（0.1）	0	2（1.3）	0
口腔ヘルペス	3（0.1）	0	0	0
爪囲炎	4（0.2）	1（＜0.1）	0	0
蜂巣炎	3（0.1）	0	0	0
結膜炎	2（＜0.1）	0	0	0
歯膿瘍	2（＜0.1）	0	0	0
ウイルス性上気道感染	2（＜0.1）	0	0	0
皮膚真菌感染	2（＜0.1）	0	0	0
単純ヘルペス	1（＜0.1）	0	0	0
扁桃炎	2（＜0.1）	0	0	0
カンジダ感染	1（＜0.1）	0	0	0
爪真菌症	1（＜0.1）	0	0	0
精巣上体炎	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
丹毒	1（＜0.1）	0	0	0
歯肉炎	1（＜0.1）	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	1（＜0.1）	0	0	0
喉頭炎	1（＜0.1）	0	0	0
限局性感染	1（＜0.1）	0	0	0
下気道感染	1（＜0.1）	0	0	0
眼部単純ヘルペス	1（＜0.1）	0	0	0
中耳炎	1（＜0.1）	0	0	0
レンサ球菌咽頭炎	1（＜0.1）	0	0	0
咽頭扁桃炎	1（＜0.1）	0	0	0
気道感染	1（＜0.1）	0	0	0
敗血症性ショック	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
尿道炎	1（＜0.1）	0	0	0
膣感染	1（＜0.1）	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
過量投与	2（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
偶発的過量投与	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0

（続き）

治験医師が最初の 12 週間に因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝2,398）		日本人集団（n＝154）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
大腿骨頸部骨折	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
舌損傷	1（＜0.1）	0	0	0
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18（0.8）	3（0.1）	1（0.6）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16（0.7）	0	0	0
肝酵素上昇	8（0.3）	1（＜0.1）	2（1.3）	1（0.6）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7（0.3）	2（＜0.1）	3（1.9）	1（0.6）
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4（0.2）	0	0	0
リパーゼ増加	4（0.2）	3（0.1）	0	0
好中球数減少	3（0.1）	0	0	0
リンパ球数減少	1（＜0.1）	1（＜0.1）	1（0.6）	1（0.6）
腎クレアチニンクリアランス減少	2（＜0.1）	0	0	0
白血球数減少	2（＜0.1）	0	1（0.6）	0
血中コレステロール増加	2（＜0.1）	0	0	0
血中トリグリセリド増加	2（＜0.1）	0	0	0
肝機能検査値異常	2（＜0.1）	0	1（0.6）	0
肝機能検査値上昇	2（＜0.1）	0	2（1.3）	0
血圧上昇	1（＜0.1）	0	0	0
心電図 QT 延長	1（＜0.1）	0	0	0
好中球数増加	1（＜0.1）	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
体重増加	1（＜0.1）	0	0	0
アミラーゼ増加	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
血中アルカリホスファターゼ異常	1（＜0.1）	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1（＜0.1）	0	0	0
血中ビリルビン増加	1（＜0.1）	0	1（0.6）	0
血中カルシウム増加	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
細胞マーカー増加	1（＜0.1）	0	1（0.6）	0
心電図 PR 短縮	1（＜0.1）	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1（＜0.1）	0	1（0.6）	0
後骨髄球数増加	1（＜0.1）	0	0	0
血小板数減少	1（＜0.1）	0	0	0
血小板数増加	1（＜0.1）	0	0	0
代謝および栄養障害				
高コレステロール血症	10（0.4）	0	0	0
高トリグリセリド血症	9（0.4）	0	0	0
食欲減退	8（0.3）	0	0	0
脂質異常症	4（0.2）	0	2（1.3）	0
高脂血症	2（＜0.1）	0	0	0
食欲亢進	1（＜0.1）	0	0	0
体液貯留	1（＜0.1）	0	0	0
筋骨格系および結合組織				
関節リウマチ	2（＜0.1）	1（＜0.1）	1（0.6）	0
関節痛	2（＜0.1）	0	0	0
滑液包炎	1（＜0.1）	0	0	0
指炎	1（＜0.1）	0	0	0
関節腫脹	1（＜0.1）	0	0	0
筋骨格痛	1（＜0.1）	0	0	0
筋肉痛	1（＜0.1）	0	0	0
四肢痛	1（＜0.1）	0	0	0
リウマチ障害	1（＜0.1）	0	0	0
神経系障害				
頭痛	26（1.1）	1（＜0.1）	2（1.3）	0
浮動性めまい	10（0.4）	0	2（1.3）	0
傾眠	6（0.3）	0	1（0.6）	0
味覚異常	4（0.2）	0	0	0
錯感覚	2（＜0.1）	0	0	0
注意力障害	1（＜0.1）	0	0	0
体位性めまい	1（＜0.1）	0	0	0

（続き）

治験医師が最初の 12 週間に因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝2,398）		日本人集団（n=154）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
片頭痛	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
味覚障害	1（＜0.1）	0	0	0
精神障害				
不安	3（0.1）	0	0	0
不眠症	1（＜0.1）	0	0	0
うつ病	1（＜0.1）	0	0	0
リビドー亢進	1（＜0.1）	0	0	0
腎および尿路障害				
非感染性膀胱炎	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
排尿困難	1（＜0.1）	0	0	0
頻尿	1（＜0.1）	0	0	0
腎機能障害	1（＜0.1）	0	1（0.6）	0
腎臓痛	1（＜0.1）	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
口腔咽頭痛	3（0.1）	0	2（1.3）	0
咳嗽	1（＜0.1）	0	0	0
呼吸困難	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0	0
カタル	1（＜0.1）	0	1（0.6）	0
しゃっくり	1（＜0.1）	0	0	0
咽頭潰瘍	1（＜0.1）	0	0	0
胸水	1（＜0.1）	0	0	0
上気道咳嗽症候群	1（＜0.1）	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	26（1.1）	0	1（0.6）	0
発疹	3（0.1）	0	0	0
ざ瘡	4（0.2）	0	2（1.3）	0
そう痒症	1（＜0.1）	0	0	0
皮膚乾燥	2（＜0.1）	0	0	0
多汗症	2（＜0.1）	0	0	0
皮膚嚢腫	1（＜0.1）	0	0	0
皮膚炎	1（＜0.1）	0	0	0
水泡性皮膚炎	1（＜0.1）	0	0	0
毛髪成長異常	1（＜0.1）	0	0	0
色素沈着障害	1（＜0.1）	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1（＜0.1）	0	0	0
皮膚刺激	1（＜0.1）	0	0	0
顔面腫脹	1（＜0.1）	0	0	0
血管障害				
高血圧	3（0.1）	1（＜0.1）	0	0
ほてり	1（＜0.1）	0	0	0
静脈炎	1（＜0.1）	0	0	0

MedDRA Ver.22.0

第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析：GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204、GLPG0634-CL-205、GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303、GS-US-417-0304 の併合解析（無作為化別患者）

データカットオフ日　GLPG0634-CL-205：2019 年 7 月 16 日、GS-US-417-0304：2019 年 12 月 18 日

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象（全投与期間）

第Ⅱ/Ⅲ相試験※（全体集団）	合計
安全性解析集団（治療別患者）ジセレカ群例数	3,691
治験医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数（%）	1,289（34.9）

※第Ⅱ相試験（DARWIN 1、DARWIN 2、DARWIN 3 試験）、第Ⅲ相試験（FINCH 1、FINCH 2、FINCH 3、FINCH 4 試験）

治験医師がジセレカ投与との因果関係ありと判断した有害事象（全投与期間）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝3,691）		日本人集団（n=229）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血液およびリンパ系障害				
リンパ球減少症	66（1.8）	11（0.3）	1（0.4）	0
白血球減少症	57（1.5）	3（<0.1）	3（1.3）	0
好中球減少症	34（0.9）	7（0.2）	2（0.9）	2（0.9）
貧血	33（0.9）	2（<0.1）	3（1.3）	0
血小板減少症	8（0.2）	2（<0.1）	1（0.4）	0
白血球増加症	2（<0.1）	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2（<0.1）	0	2（0.9）	0
汎血球減少症	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
無顆粒球症	1（<0.1）	0	0	0
大球性貧血	1（<0.1）	0	0	0
骨髄機能不全	1（<0.1）	1（<0.1）	1（0.4）	1（0.4）
リンパ節症	1（<0.1）	0	0	0
大赤血球症	1（<0.1）	0	0	0
白血球障害	1（<0.1）	0	0	0
心臓障害				
洞性徐脈	9（0.2）	0	0	0
急性心筋梗塞	3（<0.1）	3（<0.1）	0	0
心室性期外収縮	2（<0.1）	0	1（0.4）	0
第一度房室ブロック	2（<0.1）	0	0	0
左室肥大	2（<0.1）	0	0	0
心筋虚血	2（<0.1）	0	0	0
動悸	1（<0.1）	0	0	0
狭心症	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
不安定狭心症	1（<0.1）	0	0	0
冠動脈硬化症	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
徐脈	1（<0.1）	0	0	0
両脚ブロック	1（<0.1）	0	0	0
左脚ブロック	1（<0.1）	0	0	0
冠動脈疾患	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
冠動脈狭窄	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
期外収縮	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
心筋梗塞	1（<0.1）	0	0	0
ストレス心筋症	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
上室性期外収縮	1（<0.1）	0	0	0
上室性頻拍	1（<0.1）	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性疾患				
V 型高脂血症	2（<0.1）	0	0	0
耳および迷路障害				
回転性めまい	5（0.1）	0	1（0.4）	0
耳痛	1（<0.1）	0	0	0
耳鳴	1（<0.1）	0	0	0
内分泌障害				
甲状腺腫瘤	1（<0.1）	0	0	0
眼障害				
白内障	2（<0.1）	0	0	0
眼乾燥	2（<0.1）	0	0	0
眼瞼炎	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
結膜下出血	1（<0.1）	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1（<0.1）	0	0	0
眼そう痒症	1（<0.1）	0	0	0

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝3,691）		日本人集団（n＝229）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
虹彩炎	1（<0.1）	0	0	0
角膜炎	1（<0.1）	0	0	0
近視	1（<0.1）	0	0	0
眼瞼腫脹	1（<0.1）	0	0	0
視力低下	1（<0.1）	0	0	0
胃腸障害				
悪心	111（3.0）	1（<0.1）	8（3.5）	0
上腹部痛	34（0.9）	2（<0.1）	2（0.9）	0
下痢	27（0.7）	1（<0.1）	2（0.9）	0
消化不良	24（0.7）	0	1（0.4）	0
嘔吐	18（0.5）	1（<0.1）	0	0
腹痛	18（0.5）	1（<0.1）	1（0.4）	0
腹部不快感	15（0.4）	0	6（2.6）	0
口内炎	14（0.4）	0	7（3.1）	0
口腔内潰瘍形成	12（0.3）	1（<0.1）	0	0
便秘	13（0.4）	0	1（0.4）	0
胃炎	11（0.3）	0	0	0
アフタ性潰瘍	11（0.3）	0	1（0.4）	0
胃食道逆流性疾患	9（0.2）	0	1（0.4）	0
心窩部不快感	8（0.2）	0	0	0
口内乾燥	7（0.2）	0	1（0.4）	0
慢性胃炎	5（0.1）	0	1（0.4）	0
鼓腸	5（0.1）	0	0	0
齲歯	3（<0.1）	0	2（0.9）	0
胃腸障害	2（<0.1）	0	0	0
口唇水疱	2（<0.1）	0	0	0
胃潰瘍	2（<0.1）	0	0	0
びらん性胃炎	2（<0.1）	0	0	0
過敏性腸症候群	2（<0.1）	0	0	0
膵炎	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
急性膵炎	2（<0.1）	2（<0.1）	0	0
消化性潰瘍	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
腹部膨満	1（<0.1）	0	0	0
口角口唇炎	1（<0.1）	0	0	0
胃障害	1（<0.1）	0	0	0
酸消化性障害	1（<0.1）	0	0	0
歯髄障害	1（<0.1）	0	0	0
腸憩室	1（<0.1）	0	0	0
穿孔性十二指腸潰瘍	1（<0.1）	1（<0.1）	1（0.4）	1（0.4）
腸炎	1（<0.1）	0	0	0
おくび	1（<0.1）	0	0	0
排便回数増加	1（<0.1）	0	0	0
胃穿孔	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
胃ポリープ	1（<0.1）	0	0	0
胃腸の炎症	1（<0.1）	0	0	0
歯肉出血	1（<0.1）	0	0	0
血便排泄	1（<0.1）	0	0	0
出血性びらん性胃炎	1（<0.1）	0	0	0
口唇障害	1（<0.1）	0	0	0
口唇びらん	1（<0.1）	0	0	0
口唇潰瘍	1（<0.1）	0	0	0
巨大結腸	1（<0.1）	0	0	0
口唇腫脹	1（<0.1）	0	0	0
嚥下痛	1（<0.1）	0	0	0
潰瘍性食道炎	1（<0.1）	0	0	0
口腔粘膜びらん	1（<0.1）	0	0	0
慢性膵炎	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
逆流性胃炎	1（<0.1）	0	0	0
歯痛	1（<0.1）	0	0	0

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝3,691）		日本人集団（n＝229）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
上部消化管出血	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	22（0.6）	0	0	0
発熱	10（0.3）	0	0	0
薬物不耐性	8（0.2）	2（<0.1）	0	0
無力症	4（0.1）	1（<0.1）	0	0
末梢性浮腫	5（0.1）	0	0	0
インフルエンザ様疾患	5（0.1）	0	0	0
注射部位内出血	4（0.1）	0	2（0.9）	0
倦怠感	4（0.1）	0	2（0.9）	0
治癒不良	2（<0.1）	0	0	0
非心臓性胸痛	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
注射部位紅斑	1（<0.1）	0	0	0
注射部位疼痛	1（<0.1）	0	0	0
浮腫	1（<0.1）	0	0	0
胸部不快感	1（<0.1）	0	0	0
嚢胞	1（<0.1）	0	0	0
顔面浮腫	1（<0.1）	0	0	0
熱感	1（<0.1）	0	0	0
異常高熱	1（<0.1）	0	0	0
炎症	1（<0.1）	0	0	0
異物感	1（<0.1）	0	0	0
口渇	1（<0.1）	0	0	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	14（0.4）	2（<0.1）	7（3.1）	1（0.4）
高トランスアミナーゼ血症	4（0.1）	0	0	0
脂肪肝	4（0.1）	0	2（0.9）	0
肝炎	3（<0.1）	2（<0.1）	0	0
胆石症	3（<0.1）	0	0	0
肝毒性	3（<0.1）	1（<0.1）	0	0
急性胆嚢炎	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
薬物性肝障害	2（<0.1）	0	0	0
肝障害	2（<0.1）	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝疾患	2（<0.1）	0	0	0
胆道ジスキネジア	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
胆嚢炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	1（<0.1）	0	0	0
免疫系障害				
過敏症	3（<0.1）	1（<0.1）	0	0
オーバーラップ症候群	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
季節性アレルギー	1（<0.1）	0	0	0
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	94（2.5）	0	35（15.3）	0
上気道感染	88（2.4）	4（0.1）	8（3.5）	0
尿路感染	75（2.0）	1（<0.1）	0	0
気管支炎	72（2.0）	5（0.1）	5（2.2）	0
帯状疱疹	65（1.8）	2（<0.1）	8（3.5）	1（0.4）
肺炎	36（1.0）	17（0.5）	7（3.1）	3（1.3）
副鼻腔炎	34（0.9）	0	3（1.3）	0
咽頭炎	28（0.8）	1（<0.1）	6（2.6）	1（0.4）
潜伏結核	29（0.8）	0	2（0.9）	0
インフルエンザ	23（0.6）	1（<0.1）	7（3.1）	0
胃腸炎	22（0.6）	1（<0.1）	3（1.3）	0
膀胱炎	22（0.6）	0	7（3.1）	0
口腔ヘルペス	15（0.4）	0	1（0.4）	0
気道感染	16（0.4）	0	0	0
蜂巣炎	13（0.4）	6（0.2）	1（0.4）	0
ウイルス性上気道感染	11（0.3）	0	0	0
爪囲炎	9（0.2）	1（<0.1）	1（0.4）	0

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝3,691）		日本人集団（n＝229）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
結膜炎	8（0.2）	0	0	0
咽頭扁桃炎	9（0.2）	0	0	0
単純ヘルペス	7（0.2）	1（<0.1）	1（0.4）	0
扁桃炎	6（0.2）	1（<0.1）	1（0.4）	1（0.4）
ウイルス性気道感染	7（0.2）	0	0	0
鼻炎	6（0.2）	0	1（0.4）	0
丹毒	6（0.2）	0	0	0
ウイルス感染	6（0.2）	0	0	0
急性副鼻腔炎	6（0.2）	0	1（0.4）	0
皮膚真菌感染	5（0.1）	0	0	0
中耳炎	6（0.2）	0	2（0.9）	0
耳感染	5（0.1）	0	0	0
歯肉炎	5（0.1）	0	4（1.7）	0
喉頭炎	5（0.1）	0	0	0
下気道感染	5（0.1）	2（<0.1）	0	0
口腔カンジダ症	5（0.1）	0	0	0
細菌性気管支炎	5（0.1）	0	2（0.9）	0
せつ	3（<0.1）	0	0	0
限局性感染	5（0.1）	1（<0.1）	0	0
歯周炎	5（0.1）	0	1（0.4）	0
急性腎盂腎炎	5（0.1）	2（<0.1）	0	0
歯膿瘍	4（0.1）	0	0	0
歯感染	4（0.1）	0	0	0
気管炎	5（0.1）	0	0	0
膿痂疹	3（<0.1）	0	0	0
レンサ球菌咽頭炎	3（<0.1）	0	0	0
膣感染	3（<0.1）	0	0	0
毛包炎	3（<0.1）	0	1（0.4）	0
麦粒腫	3（<0.1）	0	0	0
爪真菌症	2（<0.1）	0	0	0
外耳炎	3（<0.1）	0	0	0
腎盂腎炎	3（<0.1）	2（<0.1）	2（0.9）	2（0.9）
足部白癬	3（<0.1）	0	2（0.9）	0
カンジダ感染	2（<0.1）	0	0	0
憩室炎	2（<0.1）	1（<0.1）	1（0.4）	1（0.4）
ウイルス性胃腸炎	2（<0.1）	0	0	0
クリプトコッカス性肺炎	2（<0.1）	0	1（0.4）	0
皮膚感染	2（<0.1）	0	0	0
外陰膣炎	2（<0.1）	0	0	0
四肢膿瘍	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
体部白癬	2（<0.1）	0	1（0.4）	0
慢性扁桃炎	2（<0.1）	0	0	0
陰部ヘルペス	2（<0.1）	0	0	0
咬傷感染	2（<0.1）	0	0	0
食道カンジダ症	2（<0.1）	1（<0.1）	1（0.4）	0
眼部単純ヘルペス	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
細菌性肺炎	2（<0.1）	1（<0.1）	2（0.9）	0
敗血症	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
敗血症性ショック	2（<0.1）	2（<0.1）	0	0
水痘	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
感染性関節炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
ウイルス性気管支炎	1（<0.1）	0	0	0
消化管感染	1（<0.1）	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
結核	1（<0.1）	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	1（<0.1）	0	0	0
腹部感染	1（<0.1）	0	0	0
顎膿瘍	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
細菌性関節炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝3,691）		日本人集団（n＝229）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
細菌感染	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
細菌尿	1（<0.1）	0	0	0
バルトリン腺炎	1（<0.1）	0	0	0
感染性滑液包炎	1（<0.1）	0	0	0
よう	1（<0.1）	0	0	0
細菌性結膜炎	1（<0.1）	0	0	0
ウイルス性耳感染	1（<0.1）	0	0	0
精巣上体炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
大腸菌性尿路感染	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
硬膜外膿瘍	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
眼瞼感染	1（<0.1）	0	0	0
ヘリコバクター感染	1（<0.1）	0	0	0
播種性帯状疱疹	1（<0.1）	1（<0.1）	1（0.4）	1（0.4）
感染性皮膚嚢腫	1（<0.1）	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	1（<0.1）	0	0	0
感染感受性増加	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
リンパ節感染	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
リンパ節結核	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
リンパ管炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
乳腺炎	1（<0.1）	0	0	0
乳様突起炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
結核性髄膜炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
爪感染	1（<0.1）	0	0	0
眼帯状疱疹	1（<0.1）	0	0	0
口腔真菌感染	1（<0.1）	0	0	0
口腔感染	1（<0.1）	0	0	0
中咽頭カンジダ症	1（<0.1）	0	0	0
骨髄炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
脊髄傍膿瘍	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
ウイルス性肺炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
肺結核	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
歯髄炎	1（<0.1）	0	0	0
慢性腎盂腎炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
RS ウイルス細気管支炎	1（<0.1）	0	0	0
細菌性気道感染	1（<0.1）	0	0	0
根管感染	1（<0.1）	0	0	0
ブドウ球菌性膿瘍	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
皮下組織膿瘍	1（<0.1）	0	0	0
硬膜下蓄膿症	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
頭部白癬	1（<0.1）	0	0	0
顔面白癬	1（<0.1）	0	0	0
白癬感染	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
舌真菌感染	1（<0.1）	0	0	0
レンサ球菌性扁桃炎	1（<0.1）	0	0	0
気管支炎	1（<0.1）	0	0	0
尿道炎	1（<0.1）	0	0	0
ウイルス性尿路感染症	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
ウイルス性咽頭炎	1（<0.1）	0	0	0
ウイルス性発疹	1（<0.1）	0	0	0
外陰膣真菌感染	1（<0.1）	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
過量投与	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
腹部創傷離開	1（<0.1）	0	0	0
偶発的過量投与	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
内臓の熱傷	1（<0.1）	0	0	0
大腿骨頸部骨折	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
足骨折	1（<0.1）	0	0	0

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝3,691）		日本人集団（n＝229）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
インフュージョンリアクション	1（<0.1）	0	0	0
関節損傷	1（<0.1）	0	0	0
四肢損傷	1（<0.1）	0	0	0
爪剥離	1（<0.1）	0	0	0
術後創傷合併症	1（<0.1）	0	0	0
処置合併症	1（<0.1）	0	0	0
胸骨骨折	1（<0.1）	0	0	0
舌損傷	1（<0.1）	0	0	0
歯牙破折	1（<0.1）	0	0	0
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	79（2.1）	14（0.4）	2（0.9）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65（1.8）	3（<0.1）	1（0.4）	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	28（0.8）	4（0.1）	0	0
結核菌群検査陽性	31（0.8）	0	0	0
肝酵素上昇	22（0.6）	1（<0.1）	7（3.1）	1（0.4）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21（0.6）	3（<0.1）	4（1.7）	1（0.4）
血中コレステロール増加	21（0.6）	0	0	0
リンパ球数減少	18（0.5）	5（0.1）	4（1.7）	3（1.3）
血中クレアチニン増加	16（0.4）	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	14（0.4）	4（0.1）	2（0.9）	1（0.4）
低比重リポ蛋白増加	13（0.4）	0	1（0.4）	0
リパーゼ増加	11（0.3）	6（0.2）	0	0
白血球数減少	11（0.3）	0	2（0.9）	0
体重増加	9（0.2）	1（<0.1）	2（0.9）	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8（0.2）	0	0	0
肝機能検査値上昇	7（0.2）	1（<0.1）	3（1.3）	0
好中球数減少	7（0.2）	1（<0.1）	0	0
アミラーゼ増加	6（0.2）	2（<0.1）	0	0
血中テストステロン減少	6（0.2）	0	0	0
血中遊離テストステロン減少	5（0.1）	0	0	0
B リンパ球数減少	4（0.1）	0	0	0
血中ブドウ糖増加	4（0.1）	0	0	0
T リンパ球数減少	4（0.1）	0	0	0
腎クレアチニンクリアランス減少	3（<0.1）	0	0	0
B 型肝炎 DNA 測定陽性	3（<0.1）	1（<0.1）	0	0
肝機能検査異常	3（<0.1）	1（<0.1）	1（0.4）	0
好中球数増加	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
卵胞刺激ホルモン増加	3（<0.1）	0	0	0
血中トリグリセリド増加	3（<0.1）	0	0	0
CD4 リンパ球減少	3（<0.1）	0	0	0
CD8 リンパ球減少	3（<0.1）	0	0	0
心電図 QT 延長	2（<0.1）	0	0	0
ヘモグロビン減少	2（<0.1）	0	0	0
血中ビリルビン増加	2（<0.1）	0	1（0.4）	0
血中カルシウム増加	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
細胞マーカー増加	2（<0.1）	0	2（0.9）	0
血小板数減少	2（<0.1）	0	0	0
評価不能な事象	2（<0.1）	0	0	0
血圧上昇	1（<0.1）	0	0	0
血小板数増加	1（<0.1）	0	0	0
B リンパ球数増加	1（<0.1）	0	0	0
細菌検査陽性	1（<0.1）	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1（<0.1）	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ異常	1（<0.1）	0	0	0
血中 β-D グルカン増加	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
血中抱合ビリルビン増加	1（<0.1）	0	0	0
血中黄体形成ホルモン減少	1（<0.1）	0	0	0
血中黄体形成ホルモン増加	1（<0.1）	0	0	0
拡張期血圧上昇	1（<0.1）	0	0	0

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝3,691）		日本人集団（n＝229）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1（<0.1）	0	0	0
C 反応性蛋白増加	1（<0.1）	0	0	0
コンピュータ断層撮影異常	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
心電図 P 波逆転	1（<0.1）	0	0	0
心電図 PR 短縮	1（<0.1）	0	0	0
心電図 QRS 複合異常	1（<0.1）	0	0	0
心電図 QT 短縮	1（<0.1）	0	0	0
心電図 T 波振幅増大	1（<0.1）	0	0	0
ヘマトクリット減少	1（<0.1）	0	0	0
高密度リポ蛋白質(HDL)増加	1（<0.1）	0	0	0
脂質増加	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
後骨髄球数増加	1（<0.1）	0	0	0
単球数減少	1（<0.1）	0	0	0
NK 細胞数減少	1（<0.1）	0	0	0
白血球数減少	1（<0.1）	0	0	0
尿沈渣	1（<0.1）	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1（<0.1）	0	0	0
体重減少	1（<0.1）	0	0	0
白血球数増加	1（<0.1）	0	0	0
代謝および栄養障害				
脂質異常症	48（1.3）	0	8（3.5）	0
高コレステロール血症	47（1.3）	0	1（0.4）	0
高トリグリセリド血症	23（0.6）	0	0	0
高脂血症	15（0.4）	0	2（0.9）	0
食欲減退	13（0.4）	0	0	0
食欲亢進	3（<0.1）	0	0	0
後天性混合型高脂血症	2（<0.1）	0	0	0
耐糖能障害	2（<0.1）	0	1（0.4）	0
高リパーゼ血症	2（<0.1）	2（<0.1）	0	0
低ナトリウム血症	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
低リン酸血症	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
2 型糖尿病	2（<0.1）	0	0	0
糖尿病	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
異常体重増加	1（<0.1）	0	0	0
体液貯留	1（<0.1）	0	0	0
高アミラーゼ血症	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
高カリウム血症	1（<0.1）	0	0	0
高リン酸塩血症	1（<0.1）	0	0	0
乳糖不耐症	1（<0.1）	0	0	0
ビタミン D 欠乏	1（<0.1）	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節リウマチ	24（0.7）	3（<0.1）	7（3.1）	0
関節痛	5（0.1）	0	0	0
背部痛	3（<0.1）	0	0	0
関節炎	2（<0.1）	0	0	0
滑液包炎	2（<0.1）	0	0	0
筋骨格痛	2（<0.1）	0	0	0
筋肉痛	2（<0.1）	0	0	0
関節硬直	1（<0.1）	0	0	0
肋軟骨炎	1（<0.1）	0	0	0
指炎	1（<0.1）	0	0	0
関節腫脹	1（<0.1）	0	0	0
筋力低下	1（<0.1）	0	0	0
筋骨格筋系胸痛	1（<0.1）	0	0	0
骨壊死	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
四肢痛	1（<0.1）	0	0	0
足底筋膜症	1（<0.1）	0	0	0
リウマチ障害	1（<0.1）	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝3,691）		日本人集団（n＝229）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚乳頭腫	3（<0.1）	0	0	0
非ホジキンリンパ腫	2（<0.1）	2（<0.1）	0	0
脂肪腫	1（<0.1）	0	0	0
膵臓腺癌	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
肛門性器疣贅	1（<0.1）	0	0	0
胆管癌	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
膀胱癌	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
膀胱腫瘍	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
子宮頸部癌	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
結膜黒色腫	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
子宮内膜癌	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
限局性結節性過形成	1（<0.1）	0	0	0
胃癌	1（<0.1）	1（<0.1）	1（0.4）	1（0.4）
肝臓血管腫	1（<0.1）	0	0	0
腎血管筋脂肪腫	1（<0.1）	0	0	0
原発不明癌	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
メラノサイト性母斑	1（<0.1）	0	0	0
髄膜腫	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
肝転移	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
肺転移	1（<0.1）	0	0	0
リンパ節転移	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
新生物	1（<0.1）	0	0	0
食道癌	1（<0.1）	1（<0.1）	1（0.4）	1（0.4）
転移性食道扁平上皮癌	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
膵癌	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
扁平上皮癌	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
子宮平滑筋腫	1（<0.1）	0	0	0
神経系障害				
頭痛	37（1.0）	2（<0.1）	3（1.3）	0
浮動性めまい	12（0.3）	0	2（0.9）	0
傾眠	7（0.2）	0	1（0.4）	0
味覚異常	6（0.2）	0	0	0
錯感覚	4（0.1）	0	0	0
ヘルペス後神経痛	3（<0.1）	0	0	0
片頭痛	2（<0.1）	1（<0.1）	1（0.4）	0
失神	1（<0.1）	0	0	0
注意力障害	1（<0.1）	0	0	0
体位性めまい	1（<0.1）	0	0	0
異常感覚	1（<0.1）	0	0	0
感覚鈍麻	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
虚血性脳卒中	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
精神障害	1（<0.1）	0	0	0
神経痛	1（<0.1）	0	0	0
神経根障害	1（<0.1）	0	0	0
くも膜下出血	1（<0.1）	0	0	0
味覚障害	1（<0.1）	0	0	0
一過性脳虚血発作	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
振戦	1（<0.1）	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態				
自然流産	3（<0.1）	2（<0.1）	1（0.4）	0
不全流産	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
精神障害				
不安	4（0.1）	0	0	0
うつ病	4（0.1）	0	0	0
不眠症	2（<0.1）	0	0	0
リビドー亢進	1（<0.1）	0	0	0
腎および尿路障害				
腎結石	4（0.1）	0	0	0

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝3,691）		日本人集団（n＝229）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
腎機能障害	3（<0.1）	0	2（0.9）	0
腎不全	2（<0.1）	0	0	0
慢性腎臓病	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
排尿困難	2（<0.1）	0	0	0
腎嚢胞	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
非感染性膀胱炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
急速進行性糸球体腎炎	1（<0.1）	0	0	0
血尿	1（<0.1）	0	0	0
水腎症	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
白血球尿	1（<0.1）	0	0	0
頻尿	1（<0.1）	0	0	0
腎臓痛	1（<0.1）	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1（<0.1）	0	0	0
生殖系および乳房障害				
前立腺炎	3（<0.1）	0	0	0
乳房腫瘤	2（<0.1）	0	0	0
子宮腺筋症	1（<0.1）	0	0	0
無月経	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
遅発月経	1（<0.1）	0	0	0
閉経後出血	1（<0.1）	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	14（0.4）	0	2（0.9）	0
口腔咽頭痛	10（0.3）	0	3（1.3）	0
呼吸器障害	9（0.2）	0	0	0
上気道の炎症	6（0.2）	4（0.1）	3（1.3）	0
呼吸困難	5（0.1）	3（<0.1）	0	0
肺塞栓症	5（0.1）	4（0.1）	0	0
肺腫瘤	4（0.1）	0	3（1.3）	0
気管支障害	2（<0.1）	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	2（<0.1）	0	0	0
労作性呼吸困難	2（<0.1）	0	0	0
間質性肺疾患	2（<0.1）	2（<0.1）	0	0
肺臓炎	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
急性呼吸不全	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
アレルギー性気管支炎	1（<0.1）	0	0	0
カタル	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
鼻出血	1（<0.1）	0	0	0
しゃっくり	1（<0.1）	0	0	0
上気道分泌増加	1（<0.1）	0	0	0
肺硬化	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
鼻閉	1（<0.1）	0	0	0
咽頭潰瘍	1（<0.1）	0	0	0
胸水	1（<0.1）	0	0	0
肺線維症	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
肺結節性リンパ過形成	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
アレルギー性鼻炎	1（<0.1）	0	0	0
鼻漏	1（<0.1）	0	0	0
副鼻腔うっ血	1（<0.1）	0	0	0
上気道咳症候群	1（<0.1）	0	0	0
喘鳴	1（<0.1）	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	39（1.1）	0	1（0.4）	0
発疹	11（0.3）	0	2（0.9）	0
ざ瘡	5（0.1）	0	2（0.9）	0
そう痒症	2（<0.1）	0	0	0
光線過敏性反応	3（<0.1）	0	0	0
皮膚潰瘍	3（<0.1）	2（<0.1）	0	0
皮膚炎	2（<0.1）	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1（<0.1）	0	0	0

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	全体集団（n＝3,691）		日本人集団（n＝229）	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
皮膚乾燥	2（<0.1）	0	0	0
湿疹	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
紅斑	2（<0.1）	0	0	0
多汗症	2（<0.1）	0	0	0
色素沈着障害	2（<0.1）	0	0	0
皮膚病変	1（<0.1）	0	0	0
皮膚嚢腫	1（<0.1）	0	0	0
水疱性皮膚炎	1（<0.1）	0	0	0
接触性皮膚炎	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
薬疹	1（<0.1）	0	1（0.4）	0
発毛異常	1（<0.1）	0	0	0
多毛症	1（<0.1）	0	0	0
爪甲脱落症	1（<0.1）	0	0	0
バラ色ひこう疹	1（<0.1）	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1（<0.1）	0	0	0
そう痒性皮疹	1（<0.1）	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
皮膚亀裂	1（<0.1）	0	0	0
皮膚刺激	1（<0.1）	0	0	0
皮膚壊死	1（<0.1）	0	0	0
顔面腫脹	1（<0.1）	0	0	0
血管障害				
高血圧	19（0.5）	1（<0.1）	2（0.9）	0
深部静脈血栓症	3（<0.1）	1（<0.1）	0	0
ほてり	2（<0.1）	0	0	0
大動脈硬化症	2（<0.1）	1（<0.1）	0	0
静脈炎	2（<0.1）	0	0	0
表在性静脈炎	1（<0.1）	0	0	0
大動脈瘤	1（<0.1）	1（<0.1）	0	0
本態性高血圧	1（<0.1）	0	0	0
起立性低血圧	1（<0.1）	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1（<0.1）	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1（<0.1）	0	0	0

MedDRA Ver.22.0
第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析：GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204、GLPG0634-CL-205、GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303、GS-US-417-0304 の併合解析（治療別患者）
データカットオフ日　GLPG0634-CL-205：2019 年 7 月 16 日、GS-US-417-0304：2019 年 12 月 18 日

＜潰瘍性大腸炎＞

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象（コホート A 寛解導入試験）

国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験	合計
安全性解析対象集団（コホートA 寛解導入試験）：ジセレカ200mg群例数	245
治験医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数（%）	24（9.8）

治験医師がジセレカ投与との因果関係ありと判断した有害事象

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	ジセレカ 200mg		
	全体集団（n＝245）		日本人集団（n＝15）
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade
血液およびリンパ系障害	5（2. 0）	0	0
貧血	2（0.8）	0	0
リンパ球減少症	1（0.4）	0	0
白血球減少症	2（0.8）	0	0
好中球減少症	2（0.8）	0	0
単球減少症	1（0.4）	0	0
胃腸障害	7（2. 9）	0	0
潰瘍性大腸炎	2（0.8）	0	0
便秘	1（0.4）	0	0
消化不良	1（0.4）	0	0
悪心	2（0.8）	0	0
下腹部痛	1（0.4）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1（0. 4）	0	0
疲労	1（0.4）	0	0
感染症および寄生虫症	4（1. 6）	0	1（6. 7）
咽頭炎	1（0.4）	0	0
帯状疱疹	1（0.4）	0	1（6.7）
爪真菌症	1（0.4）	0	0
肺炎	1（0.4）	0	0
代謝および栄養障害	1（0.4）	0	1（6.7）
高コレステロール血症	1（0.4）	0	1（6.7）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（0.4）	0	0
皮膚乳頭腫	1（0.4）	0	0
神経系障害	5（2. 0）	0	0
頭痛	2（0.8）	0	0
浮動性めまい	1（0.4）	0	0
片頭痛	1（0.4）	0	0
傾眠	1（0.4）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（0.4）	0	1（6.7）
喉頭不快感	1（0.4）	0	1（6.7）
皮膚および皮下組織障害	4（1. 6）	0	1（6. 7）
脱毛症	1（0.4）	0	1（6.7）
皮膚乾燥	1（0.4）	0	0
汗腺炎	1（0.4）	0	0
小水疱性皮疹	1（0.4）	0	0

MedDRA Version.22.1.

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象（コホートB 寛解導入試験）

国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験	合計
安全性解析対象集団（コホートB 寛解導入試験）：ジセレカ200mg群例数	262
治験医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数（%）	62（23.7）

治験医師がジセレカ投与との因果関係ありと判断した有害事象

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	ジセレカ 200mg		
	全体集団（n=262）		日本人集団（n=29）
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade
血液およびリンパ系障害	8（3.1）	2（0.8）	0
リンパ球減少症	3（1.1）	1（0.4）	0
好中球減少症	1（0.4）	0	0
貧血	2（0.8）	1（0.4）	0
白血球減少症	2（0.8）	0	0
リンパ節症	1（0.4）	0	0
耳および迷路障害	3（1.1）	0	0
聴力低下	1（0.4）	0	0
耳鳴	1（0.4）	0	0
回転性めまい	1（0.4）	0	0
眼障害	1（0.4）	0	0
高眼圧症	1（0.4）	0	0
胃腸障害	22（8.4）	4（1.5）	2（6.9）
悪心	4（1.5）	0	0
潰瘍性大腸炎	6（2.3）	3（1.1）	1（3.4）
鼓腸	1（0.4）	0	0
腹痛	3（1.1）	0	0
腹部膨満	2（0.8）	0	1（3.4）
下痢	3（1.1）	0	0
消化不良	2（0.8）	0	0
嘔吐	2（0.8）	0	0
空気嚥下	1（0.4）	0	0
便秘	1（0.4）	0	0
大腸出血	1（0.4）	1（0.4）	0
直腸出血	1（0.4）	0	0
吐き戻し	1（0.4）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9（3.4）	0	0
無力症	3（1.1）	0	0
発熱	2（0.8）	0	0
疲労	3（1.1）	0	0
胸痛	1（0.4）	0	0
感染症および寄生虫症	13（5.0）	1（0.4）	2（6.9）
上咽頭炎	3（1.1）	0	0
せつ	1（0.4）	0	0
ウイルス性胃腸炎	1（0.4）	1（0.4）	0
歯周炎	1（0.4）	0	1（3.4）
咽頭炎	1（0.4）	0	1（3.4）
上気道感染	1（0.4）	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1（0.4）	0	0
インフルエンザ	1（0.4）	0	0
限局性感染	1（0.4）	0	0
口腔真菌感染	1（0.4）	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1（0.4）	0	0
肺炎	1（0.4）	0	0
外陰部腟カンジダ症	1（0.4）	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1（0.4）	0	0
挫傷	1（0.4）	0	0
臨床検査	4（1.5）	2（0.8）	0
血中コレステロール増加	1（0.4）	0	0
血中リン減少	1（0.4）	0	0
ヘモグロビン減少	1（0.4）	1（0.4）	0

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	ジセレカ 200mg		
	全体集団（n＝262）		日本人集団（n＝29）
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade
低比重リポ蛋白増加	1（0.4）	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1（0.4）	1（0.4）	0
代謝および栄養障害	6（2. 3）	1（0. 4）	1（3. 4）
低リン酸血症	3（1.1）	1（0.4）	0
脂質異常症	1（0.4）	0	1（3.4）
食欲減退	1（0.4）	0	0
高コレステロール血症	1（0.4）	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3（1. 1）	0	0
関節痛	1（0.4）	0	0
骨痛	1（0.4）	0	0
四肢不快感	1（0.4）	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1（0.4）	0	0
ボーエン病	1（0.4）	0	0
神経系障害	8（3. 1）	0	0
頭痛	7（2.7）	0	0
失神	1（0.4）	0	0
腎および尿路障害	2（0. 8）	0	1（3. 4）
蛋白尿	1（0.4）	0	1（3.4）
無菌性膿尿	1（0.4）	0	0
生殖系および乳房障害	1（0.4）	0	0
不正子宮出血	1（0.4）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2（0. 8）	1（0.4）	0
鼻乾燥	1（0.4）	0	0
肺塞栓症	1（0.4）	1（0.4）	0
皮膚および皮下組織障害	7（2. 7）	0	0
脱毛症	3（1.1）	0	0
発疹	2（0.8）	0	0
多汗症	2（0.8）	0	0
白斑	1（0.4）	0	0
血管障害	2（0.8）	0	0
ほてり	1（0.4）	0	0
静脈炎	1（0.4）	0	0

MedDRA Version 22.1.

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象（寛解維持試験）

国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験	合計
安全性解析対象集団（寛解維持試験）：ジセレカ200mg群例数	202
治験医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数（%）	34（16.8）

治験医師がジセレカ投与との因果関係ありと判断した有害事象

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	寛解導入試験：ジセレカ200mg、寛解維持試験：ジセレカ200mg		
	全体集団（n＝202）		日本人集団（n＝20）
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
血液およびリンパ系障害	4（2.0）	0	0
好中球減少症	4（2.0）	0	0
白血球減少症	1（0.5）	0	0
耳および迷路障害	1（0.5）	0	0
回転性めまい	1（0.5）	0	0
胃腸障害	7（3. 5）	0	1（5.0）
潰瘍性大腸炎	4（2.0）	0	0
便秘	1（0.5）	0	1（5.0）
肛門の炎症	1（0.5）	0	0
胃食道逆流性疾患	1（0.5）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1（0.5）	0	0
末梢性浮腫	1（0.5）	0	0
肝胆道系障害	1（0.5）	0	1（5.0）
脂肪肝	1（0.5）	0	1（5.0）
感染症および寄生虫症	11（5. 4）	1（0. 5）	2（10. 0）
上咽頭炎	2（1.0）	0	0
咽頭炎	1（0.5）	0	0
上気道感染	2（1.0）	0	0
帯状疱疹	1（0.5）	0	1（5.0）
乳頭腫ウイルス感染	1（0.5）	0	0
爪囲炎	1（0.5）	0	0
歯周炎	1（0.5）	0	1（5.0）
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1（0.5）	1（0.5）	0
インフルエンザ	1（0.5）	0	0
扁桃炎	1（0.5）	0	0
歯膿瘍	1（0.5）	0	0
臨床検査	6（3. 0）	1（0. 5）	0
血中コレステロール増加	2（1.0）	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2（1.0）	1（0.5）	0
体重増加	1（0.5）	0	0
ヘモグロビン減少	1（0.5）	0	0
代謝および栄養障害	3（1. 5）	0	1（5.0）
高リン酸塩血症	1（0.5）	0	1（5.0）
脂質異常症	1（0.5）	0	0
低リン酸血症	1（0.5）	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4（2. 0）	0	0
関節痛	1（0.5）	0	0
関節炎	1（0.5）	0	0
鼡径部痛	1（0.5）	0	0
頚部痛	1（0.5）	0	0
神経系障害	1（0.5）	0	1（5.0）
異常感覚	1（0.5）	0	1（5.0）
味覚不全	1（0.5）	0	1（5.0）
神経痛	1（0.5）	0	1（5.0）
精神障害	1（0.5）	0	0
睡眠障害	1（0.5）	0	0
生殖系および乳房障害	2（1. 0）	0	0
勃起不全	1（0.5）	0	0
乳頭痛	1（0.5）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1（0.5）	0	0
咳嗽	1（0.5）	0	0
口腔咽頭痛	1（0.5）	0	0

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	寛解導入試験：ジセレカ200mg、寛解維持試験：ジセレカ200mg		
	全体集団（n＝202）		日本人集団（n＝20）
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
皮膚および皮下組織障害	3（1. 5）	0	0
脱毛症	1（0.5）	0	0
光線過敏性反応	1（0.5）	0	0
斑状丘疹状皮疹	1（0.5）	0	0
血管障害	1（0.5）	0	0
高血圧	1（0.5）	0	0

MedDRA Version 22.1.

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象（長期継続投与試験）

第Ⅲ相長期継続投与試験	合計
安全性解析対象集団（長期継続投与試験）：ジセレカ200mg群例数	871
治験医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数（%）	171（19.6）

治験医師がジセレカ投与との因果関係ありと判断した有害事象

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	ジセレカ200mg		
	全体集団（n＝871）		日本人集団（n＝86）
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
血液およびリンパ系障害	15（1.7）	3（0.3）	1（1.2）
リンパ球減少症	7（0.8）	1（0.1）	0
白血球減少症	4（0.5）	0	0
好中球減少症	2（0.2）	1（0.1）	0
貧血	2（0.2）	0	0
発熱性好中球減少症	1（0.1）	1（0.1）	1（1.2）
小球性貧血	1（0.1）	0	0
血小板増加症	1（0.1）	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2（0.2）	0	0
陰嚢水瘤	2（0.2）	0	0
耳および迷路障害	1（0.1）	0	0
耳痛	1（0.1）	0	0
眼障害	4（0.5）	0	0
眼瞼炎	1（0.1）	0	0
眼の炎症	1（0.1）	0	0
眼瞼嚢胞	1（0.1）	0	0
眼瞼腫脹	1（0.1）	0	0
胃腸障害	46（5.3）	4（0.5）	4（4.7）
潰瘍性大腸炎	15（1.7）	3（0.3）	2（2.3）
悪心	10（1.1）	0	2（2.3）
上腹部痛	3（0.3）	0	1（1.2）
腹痛	3（0.3）	0	0
便秘	3（0.3）	0	0
下痢	1（0.1）	0	0
鼓腸	3（0.3）	0	0
腹部膨満	2（0.2）	0	0
胃食道逆流性疾患	2（0.2）	0	0
痔瘻	1（0.1）	1（0.1）	0
肛門そう痒症	1（0.1）	0	0
大腸炎	1（0.1）	0	0
便意切迫	1（0.1）	0	0
齲歯	1（0.1）	0	0
口内乾燥	1（0.1）	0	0
排便回数増加	1（0.1）	0	0
血便排泄	1（0.1）	0	0
直腸出血	1（0.1）	0	0
直腸ポリープ	1（0.1）	0	0
歯痛	1（0.1）	0	0
嘔吐	1（0.1）	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11（1.3）	1（0.1）	0
発熱	4（0.5）	1（0.1）	0
無力症	4（0.5）	0	0
疲労	1（0.1）	0	0
治癒不良	1（0.1）	0	0
インフルエンザ様疾患	1（0.1）	0	0
肝胆道系障害	2（0.2）	0	0
胆汁うっ滞	1（0.1）	0	0
脂肪性肝炎	1（0.1）	0	0
感染症および寄生虫症	86（9.9）	9（1.0）	11（12.8）
帯状疱疹	12（1.4）	1（0.1）	4（4.7）
上咽頭炎	12（1.4）	0	2（2.3）

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	ジセレカ200mg		
	全体集団（n＝871）		日本人集団（n＝86）
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
咽頭炎	6（0.7）	0	2（2.3）
尿路感染	6（0.7）	0	0
口腔ヘルペス	5（0.6）	0	0
上気道感染	5（0.6）	0	0
胃腸炎	3（0.3）	0	1（1.2）
インフルエンザ	2（0.2）	0	0
副鼻腔炎	3（0.3）	0	0
気管支炎	3（0.3）	0	0
結膜炎	3（0.3）	0	0
肺炎	3（0.3）	3（0.3）	0
鼻炎	3（0.3）	0	0
皮膚感染	3（0.3）	0	0
肛門膿瘍	2（0.2）	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1（0.1）	0	1（1.2）
サイトメガロウイルス性小腸炎	1（0.1）	0	1（1.2）
サイトメガロウイルス感染	1（0.1）	0	0
憩室炎	1（0.1）	1（0.1）	1（1.2）
耳感染	2（0.2）	0	0
せつ	1（0.1）	0	1（1.2）
麦粒腫	2（0.2）	0	0
潜伏結核	1（0.1）	0	0
爪真菌症	2（0.2）	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1（0.1）	0	0
気道感染	1（0.1）	0	1（1.2）
歯膿瘍	2（0.2）	0	0
肛門直腸ヒト乳頭腫ウイルス感染	1（0.1）	0	0
細菌性気管炎	1（0.1）	0	0
感染性滑液包炎	1（0.1）	1（0.1）	0
蜂巣炎	1（0.1）	1（0.1）	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1（0.1）	0	0
眼感染	1（0.1）	0	0
消化管内細菌過剰増殖	1（0.1）	0	0
陰部単純ヘルペス	1（0.1）	0	0
歯肉炎	1（0.1）	0	0
Ｅ型肝炎	1（0.1）	0	0
単純ヘルペス	1（0.1）	0	0
感染性胸水	1（0.1）	1（0.1）	0
下気道感染	1（0.1）	0	0
肺膿瘍	1（0.1）	1（0.1）	0
眼部単純ヘルペス	1（0.1）	0	0
爪囲炎	1（0.1）	0	0
扁桃周囲膿瘍	1（0.1）	1（0.1）	0
細菌性咽頭炎	1（0.1）	0	0
急性腎盂腎炎	1（0.1）	1（0.1）	0
膿疱性皮疹	1（0.1）	0	0
腎膿瘍	1（0.1）	1（0.1）	0
敗血症性肺塞栓症	1（0.1）	1（0.1）	0
細菌性副鼻腔炎	1（0.1）	0	0
扁桃炎	1（0.1）	0	0
歯感染	1（0.1）	0	0
気管炎	1（0.1）	0	0
外陰部腟カンジダ症	1（0.1）	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1（0.1）	0	0
皮膚裂傷	1（0.1）	0	0
臨床検査	21（2.4）	1（0.1）	3（3.5）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4（0.5）	0	0
好中球数減少	2（0.2）	0	2（2.3）
白血球数減少	2（0.2）	0	2（2.3）

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	ジセレカ200mg		
	全体集団（n＝871）		日本人集団（n＝86）
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.1）	1（0.1）	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.1）	1（0.1）	0
リンパ球数減少	1（0.1）	0	1（1.2）
評価不能の検査	2（0.2）	0	0
体重増加	2（0.2）	0	0
血中ビリルビン増加	1（0.1）	0	0
血中リン増加	1（0.1）	0	0
クロストリジウム検査陽性	1（0.1）	0	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	1（0.1）	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1（0.1）	0	0
高比重リポ蛋白増加	1（0.1）	0	0
肝機能検査異常	1（0.1）	0	0
低比重リポ蛋白増加	1（0.1）	0	0
結核菌群検査陽性	1（0.1）	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1（0.1）	0	0
代謝および栄養障害	16（1.8）	4（0.5）	0
低リン酸血症	10（1.1）	4（0.5）	0
高コレステロール血症	3（0.3）	0	0
高脂血症	2（0.2）	0	0
食欲減退	1（0.1）	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7（0.8）	0	0
関節痛	5（0.6）	0	0
関節障害	1（0.1）	0	0
関節腫脹	1（0.1）	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4（0.5）	1（0.1）	0
基底細胞癌	2（0.2）	0	0
結腸癌	1（0.1）	1（0.1）	0
皮膚乳頭腫	1（0.1）	0	0
神経系障害	10（1.1）	0	1（1.2）
頭痛	6（0.7）	0	1（1.2）
片頭痛	2（0.2）	0	0
灼熱感	1（0.1）	0	0
浮動性めまい	1（0.1）	0	0
知覚過敏	1（0.1）	0	0
神経痛	1（0.1）	0	0
錯感覚	1（0.1）	0	0
感覚障害	1（0.1）	0	0
精神障害	1（0.1）	0	0
不安	1（0.1）	0	0
腎および尿路障害	3（0.3）	0	1（1.2）
緊張性膀胱	1（0.1）	0	1（1.2）
黄疸尿	1（0.1）	0	0
排尿困難	1（0.1）	0	0
血尿	1（0.1）	0	0
生殖系および乳房障害	1（0.1）	0	0
勃起不全	1（0.1）	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7（0.8）	0	3（3.5）
咳嗽	3（0.3）	0	1（1.2）
上気道の炎症	2（0.2）	0	2（2.3）
口腔咽頭不快感	1（0.1）	0	1（1.2）
呼吸困難	1（0.1）	0	0
鼻出血	1（0.1）	0	0
皮膚および皮下組織障害	23（2.6）	0	1（1.2）
ざ瘡	4（0.5）	0	0
脱毛症	3（0.3）	0	0
発疹	2（0.2）	0	0
皮膚嚢腫	1（0.1）	0	1（1.2）

（続き）

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数（%）	ジセレカ200mg		
	全体集団（n＝871）		日本人集団（n＝86）
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
皮膚乾燥	2（0.2）	0	0
点状出血	2（0.2）	0	0
斑状皮疹	2（0.2）	0	0
皮膚亀裂	1（0.1）	0	0
皮膚病変	2（0.2）	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1（0.1）	0	0
湿疹	1（0.1）	0	0
固定疹	1（0.1）	0	0
白斑	1（0.1）	0	0
神経皮膚炎	1（0.1）	0	0
そう痒症	1（0.1）	0	0
血管障害	5（0.6）	0	1（1.2）
高血圧	3（0.3）	0	1（1.2）
血腫	1（0.1）	0	0
表在性血栓性静脈炎	1（0.1）	0	0

MedDRA Ver.22.1

９．臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されていることから、PTP包装の薬剤に共通する注意喚起として設定した。

12. その他の注意

（１）臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

＜関節リウマチ＞

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験 2 試験、二重盲検第Ⅲ相試験 3 試験及び長期継続試験 2 試験の併合解析において、重篤な感染症の 100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤 200mg 投与群で 1.7（1.3、2.1）、本剤 100mg 投与群で 2.5（1.9、3.3）であった。［1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照］

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験 2 試験、二重盲検第Ⅲ相試験 3 試験及び長期継続試験 2 試験の併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の 100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤 200mg 投与群で 0.5（0.3、0.8）、本剤 100mg 投与群で 0.5（0.3、1.0）であった。また投与期間別の 100 人・年あたりの発現率は下表のとおりであった。［1.1、8.7 参照］

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の投与期間別の発現率

投与期間 （例数/曝露期間）	本剤 200mgQD 投与群及び 100mgQD 投与群	
	%（例数）	発現率（/100 人・年） （95%信頼区間）
全期間 （3691/6168.9 人・年）	0.9（33）	0.5（0.4, 0.8）
0～6 ヵ月 （3691/1756.3 人・年）	＜0.1（3）	0.2（0.0, 0.5）
7～12 ヵ月 （3326/1476.2 人・年）	0.4（13）	0.9（0.5, 1.5）
13～18 ヵ月 （2768/1213.2 人・年）	0.2（6）	0.5（0.2, 1.1）
19 ヵ月以上 （2131/1723.2 人・年）	0.5（11）	0.6（0.3, 1.1）

QD：1 日 1 回投与

上記の長期継続試験 2 試験の追加データを用いた併合解析において、長期投与された 65 歳以上の患者集団における非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の 100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤 200mg 投与群で 2.0（1.3, 3.0）、本剤 100mg 投与群で 1.0（0.5, 2.0）であった。［1.1、8.7、9.8 参照］

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験 2 試験、二重盲検第Ⅲ相試験 3 試験及び長期継続試験 2 試験の併合解析において、血清リン濃度が 2.0mg/dL 未満（CTCAE による定義で Grade3 以上）に低下した患者の割合は、本剤 200mg 投与群で 2.2%、本剤 100mg 投与群で 1.6%、

プラセボ/MTX 投与群で 0.5%であった。

15.1.4 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events : MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91、1.94）及び 1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。［1.1、8.7 参照］

＜潰瘍性大腸炎＞

15.1.5 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、重篤な感染症の 100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤 200mg 投与群で 2.8（0.6、8.1）、本剤 100mg 投与群で 5.0（1.8、10.9）、プラセボ投与群で 5.1（1.0、14.9）であった。また同寛解維持試験では本剤 200mg 投与群で 1.3（0.2、4.7）、本剤 200mg からプラセボへの切替え投与群で 0.0（0.0、6.7）、本剤 100mg 投与群で 2.5（0.5、7.3）、本剤 100mg からプラセボへの切替え投与群で 3.8（0.5、13.9）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.6 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の 100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤 200mg 投与群で 0.9（0.0、5.1）、本剤 100mg 投与群で 0.8（0.0、4.6）、プラセボ投与群で 0.0（0.0、6.2）であった。また、同寛解維持試験では、本剤 200mg 投与群で 0.6（0.0、3.6）、本剤 200mg からプラセボへの切替え投与群で 0.0（0.0、6.7）、本剤 100mg 投与群で 0.8（0.0、4.6）、本剤 100mg からプラセボへの切替え投与群で 0.0（0.0、7.1）であった。［1.1、8.7 参照］

15.1.7 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、血清リン濃度が 2.0mg/dL 未満（CTCAE による定義で Grade 3 以上）に低下した患者の割合は、本剤 200mg 投与群で 3.6%、本剤 100mg 投与群で 3.4%、プラセボ投与群で 2.2%であった。また、同寛解維持試験では、本剤 200mg 投与群で 2.5%、本剤 200mg からプラセボへの切替え投与群で 3.1%、本剤 100mg 投与群で 3.4%、本剤 100mg からプラセボへの切替え投与群で 3.4%であった。

（解説）

15.1.1

臨床使用に基づく情報として、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団（治療別患者）の全投与期間に発現した、有害事象としての重篤な感染症の発現状況を設定した。

15.1.2

臨床使用に基づく情報として、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団（治療別患者）の全投与期間に発現した、有害事象としての悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を設定した。

15.1.3

臨床使用に基づく情報として、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団（治療別患者）の全投与期間に発現した、有害事象としての、血清リン濃度低下の臨床検査値異常（Grade3 以上）の発現状況を設定した。

15.1.4

関節リウマチに対するトファシチニブクエン酸塩の海外安全性試験結果に基づき設定した。本試験において、トファシチニブクエン酸塩が TNF 阻害剤と比較して、重篤な心臓関連の事象（心臓発作や脳卒中）、悪性腫瘍、血栓及び死亡のリスクが増加したことが示された。また、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、トファシチニブクエン酸塩の TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ 1.33（0.91、1.94）及び 1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性は検証されなかった。
参考情報：FDA Drug Safety Communication（2021 年 9 月 1 日）

15.1.5

国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験及び寛解維持試験における、有害事象としての重篤な感染症の発現状況を記載した。

15.1.6

国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験及び寛解維持試験における、有害事象としての悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現状況を記載した。

15.1.7

国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験及び寛解維持試験における、有害事象としての血清リン濃度低下の臨床検査値異常（Grade3 以上）の発現状況を記載した。

（２）非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性

ラットを用いた 2 年間がん原性試験において、ヒトにフィルゴチニブ 200mg を 1 日 1 回投与したときの約 4.2 倍の曝露量（AUC）で良性ライディッヒ細胞腫瘍の発生率の増加及び発生時期の早期化が認められた[76]。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 カ月間がん原性試験では、ヒトにフィルゴチニブ 200mg を 1 日 1 回投与したときの約 12 倍の曝露量（AUC）までがん原性は認められなかった[77]。

（解説）

本剤の動物試験[76]において、雄生殖器にがん原性が示唆されたことから設定した。

（「Ⅸ-２-（４）がん原性試験」の項参照）

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

（１）薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」を参照すること

（２）安全性薬理試験（*in vitro*、ラット、イヌ）[78)]

評価対象となる組織	試験系	評価項目・方法等	投与方法	投与量又は濃度	性別及び例数/群	特記すべき所見
中枢神経系	ラット（SD）	Irwin 法	経口	0、20、60、180mg/kg	雄 6	なし 無影響量：180mg/kg
心血管系	HEK293 細胞	hERG 電流（パッチクランプ法）	*in vitro*	0、10、30μmol/L	6	10 及び 30μmol/L の濃度で、hERG テール電流振幅を 14.3%及び 15.7%阻害した。IC_{50} は求められなかった。
	イヌ（ビーグル）	テレメトリー法	経口	0、10、30、100mg/kg	雌雄各 3※	フィルゴチニブの全用量で、軽度（約 10mmHg）に血圧を上昇させた（投与後 3、4 及び 6 時間） 無毒性量：100mg/kg
呼吸系	ラット（SD）	呼吸数、1 回換気量及び分時換気量等	経口	0、20、60、180mg/kg	雄 8	なし 無影響量：180mg/kg

※：各用量投与の間に 2 日以上のウォッシュアウト期間を設けたクロスオーバー法

（３）その他の薬理試験

１）【参考情報】キナーゼ選択性（*in vitro*）[79)]

in vitro 試験において、450 種類を超えるプロテインキナーゼを用いて、フィルゴチニブのヒトキナーゼ結合活性スクリーニング試験及びキナーゼ活性プロファイリングを行ったところ、フィルゴチニブによる阻害活性が JAK1 に対する選択性の 10 倍未満であったキナーゼは FLT3（6.4 倍）、FLT4（5.2 倍）及び FMS（9.4 倍）の 3 種類のみであったが、フィルゴチニブは臨床曝露量において、これらのターゲットに対しては意味のある影響はないものと考えられた。

また GS-829845 は、評価を行った 30μmol/L までの濃度において、キナーゼに対して意味のある阻害作用を示さなかった。

２）【参考情報】受容体及び非キナーゼ酵素結合（*in vitro*）[79)]

in vitro 試験において、フィルゴチニブの G-タンパク質結合受容体、イオンチャネル、受容体チロシンキナーゼ、ステロイド受容体、トランスポーター等を含む 70 種類の受容体並びに 22 種類の酵素に対する特異性を検討したところ、フィルゴチニブによる阻害活性（IC_{50}）は JAK1 の 26 倍以上であった。

また GS-829845 は、評価を行った 30μmol/L までの濃度において、受容体及び酵素に対して意味のある阻害作用を示さなかった。

２．毒性試験

（１）単回投与毒性試験（イヌ）[80)]

動物種（系統）	投与経路	投与量（mg/kg）、性別及び例数/群	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見
イヌ（ビーグル）	経口	10、30、100 雌雄各 1	＞100	100mg/kg 群で嘔吐及び流涎がみられた

（２）反復投与毒性試験（マウス、ラット、イヌ）[81,82,83]

動物種（系統）	投与期間、投与経路、投与量（mg/kg/日）、性別及び例数/群	無毒性量（mg/kg/日）	特記すべき所見
マウス（rasH2 野生型）	4 週間、経口 0、150、500、1,500/1,000※1 雌雄各 10	雄：150 雌：500	・1,500/1,000mg/kg/日群：死亡 2 例（消化管の病変） ・1,500/1,000mg/kg/日群：体重増加量の減少、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）の減少、消化管のびらん/潰瘍 ・500mg/kg/日以上の群（雄）：精細管の重度までの萎縮/変性、精巣上体の二次的な精子量の減少、生殖細胞の脱落
ラット（SD）	4 週間（回復性試験：2 週間）、経口 0、5、15、45 5、15：雌雄各 10 0、45：雌雄各 15 回復性試験：0，45 の雌雄各 5	45	・45mg/kg/日群（雄）及び 15mg/kg/日以上の群（雌）：胸腺及び脾臓の重量減少、骨髄の細胞密度の低下、脾臓のリンパ球集簇形成の低下
ラット（SD）	3 ヵ月間（回復性試験：8 週間）、経口 0、20、60、180 20、60：雌雄各 10 0、180：雌雄各 16 回復性試験：0，180 の雌雄各 6	雄：20 雌：60	・180mg/kg/日群：中等度から重度の白血球数減少（リンパ球に起因し、好酸球減少と関連）、細胞傷害性 T 細胞数、総 T リンパ球数及び NK 細胞数の減少、リンパ組織の萎縮/リンパ組織の細胞密度低下の増加（脾臓、胸腺、腸間膜・下顎リンパ節、パイエル板、骨髄）の発現頻度及び重症度の増強、骨髄脂肪細胞増加、ヘモジデリン沈着増加（脾臓）、体重及び体重増加量の減少（雄） ・60mg/kg/日以上の群（雄）：用量依存的な雄生殖器への影響（精巣及び精巣上体の萎縮、小型化及び重量減少）、用量依存的な精子形成障害（精子数及び精子の運動性の減少）
ラット（SD）	6 ヵ月間、経口 0、20、45、100 雌雄各 20	雄：20 雌：45	・100mg/kg/日群：切歯の白色調化、エナメル質形成不全を伴うエナメル芽細胞の変性/喪失/崩壊、血小板数の増加を伴う赤血球パラメータの変化（赤血球数、Hb 濃度及び Ht 値の減少、MCV 及び MCH の増加）、リンパ球枯渇（胸腺及び腸間膜リンパ節のリンパ組織萎縮、GALT 及びリンパ節の胚中心の減少、動脈周囲リンパ球鞘の減少）、摂餌量の減少（雄）、テストステロン及びインヒビン B の減少（雄）、FSH 及び LH の増加（雄）、精巣精子数の減少（雄）、精巣重量の減少（雄） ・45mg/kg/日以上の群（雄）：軽度から重度の NK 細胞数の減少、用量依存的な精子形成への影響（運動性又は形態学的に正常な精巣上体精子の欠如又は減少、精巣上体精子数の減少）、用量依存的な精巣の精細管の萎縮/変性、精巣上体の精子の欠如又は減少及び生殖細胞の脱落、精巣上体重量の減少、下垂体細胞の肥大/空胞化、LH 陽性細胞の増加、FSH 陽性細胞の増加 ・45mg/kg/日群（雄）：FSH 及び LH の増加傾向、精巣精子数の減少傾向 ・全用量群：流涎、体重増加量の減少、中等度から重度の白血球数（リンパ球数、好酸球数、好塩基球数）及びリンパ球サブセットの用量依存的な減少 ・軽度から重度の NK 細胞数の減少（雌）
イヌ（ビーグル）	4 週間（回復性試験：2 週間）、経口 0、5、15、30 5、15：雌雄各 3 0、30：雌雄各 5 回復性試験：0，5，15，30 の雌雄各 2	5	・30mg/kg/日群：死亡 2 例［網赤血球数及び白血球数減少、消化管及び下顎リンパ節の限局性の出血、リンパ組織及び造血組織への影響、骨の骨芽細胞の萎縮（雌）、精巣及び精巣上体の病理組織所見（雄）等］ ・15mg/kg/日以上の群：網赤血球数の減少、赤血球パラメータ（赤血球数、Hb 濃度、Ht 値）の減少、白血球数の減少、APTT の延長、無機リンの減少、精巣の精細管上皮変性及び多核精子細胞（雄）、精巣上体の生殖細胞変性及び

（続き）

			精子細胞密度の低下（雄）
イヌ （ビーグル）	3 ヵ月間（回復性試験：8 週間）、経口 0、2.5、6、15 2.5、6：雌雄各 4 0、15：雌雄各 6 回復性試験：0，15 の雌雄各 2	雄：6 雌：15	・15mg/kg/日群（雄）：重量減少を伴う精巣及び精巣上体の小型化、生存精子の欠如、精巣の重度な生殖細胞の変性及び枯渇、精巣上体の精液減少及び細胞片
イヌ （ビーグル）	6 ヵ月間、経口 0、2.5、6/5※2、15/7.5/10※3 雌雄各 5	雄：2.5 雌：10	・15mg/kg/日群（雌）：死亡（安楽死）1 例［口腔及び消化管の病変、リンパ組織の萎縮（胸腺、脾臓、GALT、腸間膜リンパ節）］ ・15/7.5/10mg/kg/日群：好酸球数及び T リンパ球数の減少（ヘルパーT 細胞数、活性化 T 細胞数）、B リンパ球数の減少（雄）、精巣重量の減少（雄）、歯肉出血（雌）、片側性の卵巣の黄体嚢胞（嚢胞状の黄体）（雌） ・6/5mg/kg/日以上の群：腸間膜リンパ節（時にリンパ組織萎縮を伴う）及び GALT のリンパ組織における胚中心の発達の用量依存的な抑制、脾臓の髄外造血（主に赤血球造血）の亢進、いぼ状の結節（雄）、精巣及び精巣上体の生殖細胞の変性の増加（雄）、精巣の生殖細胞枯渇（雄）、精巣上体の二次的な精子数減少及び細胞片の増加（雄）、好塩基球数減少（6/5mg では雄のみ）、APTT の延長（6/5mg では雄のみ）、リンパ球数、赤血球パラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）及び細胞傷害性 T 細胞数の減少（6/5mg では雌のみ） ・6/5mg/kg/日群及び 2.5mg/kg/日群：好酸球数の減少傾向、足の病変（6/5mg では雌、2.5mg では雄のみ） ・2.5mg/kg/日群（雌）：死亡（安楽死）1 例［急性肺病変］ ・全用量群：流涎
イヌ （ビーグル）	9 ヵ月間、経口 0、2.5、5、10/7.5/10※4 雌雄各 5	雄：5 雌：10	・10/7.5/10mg/kg/日群（雄）：精子形成障害、精巣重量の減少、生殖細胞の枯渇/変性の増加、精巣上体の細胞片の増加、二次的な精子数減少、リンパ組織萎縮を伴う胚中心の発達の低下（腸間膜リンパ節、GALT、脾臓）、リンパ球数、好酸球数及び好塩基球数の減少、APTT の延長、リンパ球サブセットの減少に伴う T リンパ球数の減少、B 細胞数の減少、毛包虫に関連した皮膚病変（紅斑、落屑、脱毛、肥厚、腫脹、創傷、痂疲）、重度の肉芽腫性炎症 ・10/7.5/10mg/kg/日群（雄）及び 2.5mg/kg/日群（雄）：毛包虫（*Demodex* spp.）
イヌ （ビーグル）	39 週間、経口 0、3.7※5 3.7：雄 8 0：雄 6	—	なし

※1：投与 3 日に死亡例が認められたことから、1,000mg/kg/日に減量
※2：投与 78 日から 5mg/kg/日に減量
※3：雄は投与 38 日、雌は 45 日から 7.5mg/kg/日に減量し、雌雄とも 78 日から 10mg/kg/日に増量
※4：雄は投与 31 日、雌は 36 日から 7.5mg/kg/日に減量し、雌雄とも 78 日から 10mg/kg/日に増量
※5：3.7mg/kg/日で投与を開始し、曝露量（$AUC_{0\text{-}24h}$）を 9～11μg･h/mL に維持するよう調整

（３）遺伝毒性試験（*in vitro*、ラット）[84)]

細菌を用いた復帰突然変異試験（*in vitro*）、マウスリンフォーマ細胞（L5178Y）を用いた染色体異常試験（*in vitro*）及びラット小核試験（*in vivo*）を実施したところ、フィルゴチニブには突然変異誘発性や遺伝毒性を示す所見は観察されなかった。

（４）がん原性試験

１）マウス 26 週間経口投与がん原性試験（マウス）[77)]

rasH2 トランスジェニックマウスの 26 週間経口投与がん原性試験において、フィルゴチニブは 150mg/kg/日までの投与でがん原性を示さなかった。

本試験の雄マウスにおいて、フィルゴチニブ 150mg/kg/日投与時（$AUC_{0\text{-}24h}$：55.3μg･h/mL）のヒトに対する曝露量比※は約 12.4 倍であった。

※：海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）を併合した RA 患者母集団薬物動態解析における、RA 患者にフィルゴチニブ 200mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態の AUC_{tau}（4.455μg･h/mL）との比較

２）ラット 2 年間経口投与がん原性試験（ラット）[76)]

Sprague-Dawley ラットの 2 年間経口投与がん原性試験において、フィルゴチニブ 45mg/kg/日群の雄で精巣での良性ライディッヒ細胞腫（腺腫）の発生頻度の増加及び初発までの期間の短縮がみられ、フィルゴチニブは雄でがん原性を有するものと考えられた。

※：海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）を併合した RA 患者母集団薬物動態解析における、RA 患者にフィルゴチニブ 200mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態の AUC_{tau}（4.455μg･h/mL）との比較

（５）生殖発生毒性試験

動物種（系統）	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）、性別及び例数/群	無毒性量（mg/kg/日）
受胎能及び初期胚発生に関する試験 [75)]				
ラット（SD）	交配 2 週間前～交配後 7 日 1 日 1 回	経口	0、15、30、60 雌 20	一般毒性・受胎能：60 初期胚発生※：30
ラット（SD）	交配 62 日前～交配後 3 日 1 日 1 回 回復性試験：5～6 週間又は 9 週間	経口	0、15、30、60 雄 20 回復性試験：0、15、30、60 の雄 10	30
胚・胎児発生に関する試験				
ラット（SD）[68)]	交配後 6 日～17 日 1 日 1 回	経口	0、25、50、100 雌 22	母動物：100 胎児：＜25 （25 は最小毒性量）
ウサギ（NZW）[69)]	交配後 7 日～20 日 1 日 1 回	経口	0、10、25、60 雌 22	母動物：10 胎児：＜10 （10 は最小毒性量）
出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 [70)]				
ラット（SD）	妊娠 6 日～哺育 20 日 1 日 1 回	経口	0、2、5、15 雌 25	15
幼若動物を用いた試験[85)]				
ラット（SD）	生後 22 日～45 日 1 日 1 回	経口	0、20、60、180 雌雄各 9※2	雄：20 雌：60
ラット（SD）	生後 14 日～91 日 1 日 1 回	経口	0、2、6、20 雌雄各 10	20
	生後 14 日～91 日 1 日 1 回 回復性試験：13 週間		0、2、6、20 雌雄各 20	
	生後 14 日～106 日 1 日 1 回			

※1：無影響量

※2：0mg/kg/日群は雌雄各 3 例／群。

1）受胎能及び初期胚発生に関する試験（マウス、ラット、イヌ）[74~75]

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験[75]において、雌では、フィルゴチニブ 60mg/kg/日群で生存胎児数の減少が認められ、雌ラットの一般毒性及び受胎能に関する無毒性量は 60mg/kg/日、初期胚発生に関する無影響量は 30mg/kg/日であった。
また雄では、フィルゴチニブ 60mg/kg/日群で精子形成障害及び受胎率の低下（運動性又は形態学的正常さが欠如又はほぼ欠如した精巣上体及び精巣の精子数の重度の減少等）がみられ、雄ラットの一般毒性及び受胎能並びに初期胚発生に関する無毒性量は 30mg/kg/日であった。
雄ラットにおいて、雄生殖器における毒性変化を示した最小毒性量であるフィルゴチニブ 60mg/kg/日投与時（$AUC_{0\text{-}24h}$：32.5μg･h/mL）のヒトに対する曝露量比※は約 7.3 倍であった。

参考：反復投与毒性試験における雄生殖器への影響（マウス、ラット、イヌ）[74]
フィルゴチニブの雄生殖器への影響としては、反復投与毒性試験［マウス 4 週間投与試験[81]、ラットの最長 6 ヵ月間投与試験[82]及びイヌの最長 39 週間投与試験[82]］の全試験に共通する病理組織所見として、低曝露量（ヒト曝露量の約 2～3 倍）では、精巣での生殖細胞の枯渇、生殖細胞の変性及び精細管の空胞化、並びに精巣上体での精子量減少及び細胞片の増加がみられました。一方で、所見の重症度は用量の増加とともに増強した。フィルゴチニブの雄生殖器への影響は、低曝露量（ヒト曝露量の約 2～3 倍）では可逆性であり、ヒト曝露量の約 7～9 倍では不可逆性であった。
イヌ（最も敏感な種）9 ヵ月間投与試験において、雄生殖器における毒性変化を示した最小毒性量であるフィルゴチニブ 10mg/kg/日投与時（$AUC_{0\text{-}24h}$：22.5μg･h/mL）のヒトに対する曝露量比※は約 5.1 倍であった。

※：海外第Ⅱ相試験（GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204）及び国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303）を併合した RA 患者母集団薬物動態解析における、RA 患者にフィルゴチニブ 200mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態の AUC_{tau}（4.455μg･h/mL）との比較

2）胚・胎児発生に関する試験（ラット、ウサギ）[68~69]

妊娠ラットの胚・胎児発生に関する試験[68]において、フィルゴチニブの全用量で胎児の奇形又は変異が認められ、内水頭症、尿管拡張及び多発性椎体異常の発生率の用量依存的な増加がみられた。フィルゴチニブによる母動物に関する無毒性量は 100mg/kg/日、胎児発生に関する無毒性量は胎児の発生毒性が全投与用量で認められたことから得られなかった。
妊娠ウサギの胚・胎児発生に関する試験[69]において、フィルゴチニブの全用量で胎児における内臓及び骨格の奇形と変異が用量依存的にみられた。25mg/kg/日群及び 60mg/kg/日群の母動物に毒性変化が認められたことから、フィルゴチニブによる母動物に関する無毒性量は 10mg/kg/日、胎児発生に関する無毒性量は胎児の発生毒性が全投与用量で認められたことから得られなかった。

3）出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（ラット）[70]

妊娠ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験において、フィルゴチニブは 15mg/kg/日までの投与で、受胎能、出生前及び出生後の発生への影響を示さなかった。母動物の一般毒性及び生殖並びに次世代の生存能力及び成長に関する無毒性量は 15mg/kg/日であった。

4）幼若動物を用いた試験（ラット）[85]

幼若ラットの経口投与用予備試験において、フィルゴチニブ 180mg/kg/日群の雌雄で切歯及び血液学的検査に、雄で体重及び精巣に、60mg/kg/日群の雄で精巣に毒性変化が認められ無毒性量は雄で 20mg/kg/日、雌で 60mg/kg/日であった。
幼若ラットの 13 週間経口投与及び 13 週間回復性試験において、フィルゴチニブは 20mg/kg/日までの投与で、毒性変化を示さず、無毒性量は 20mg/kg/日であった。

（6）局所刺激性試験

1）皮膚刺激性試験（*in vitro*）[86]

マウス局所リンパ節アッセイ及び EpiSkin®再構築ヒト表皮モデルで評価した皮膚刺激性試験（*in vitro*）において、フィルゴチニブに刺激性及び皮膚感作性はなく、腐食性も認められなかった。

２）眼刺激性試験（*in vitro*）[87)]

ウシ角膜を用いた混濁度及び透過性（BCOP）アッセイで評価した眼刺激性試験（*in vitro*）において、フィルゴチニブに BCOP 試験の国連 GHS 区分では「予測不可」に分類される軽度の刺激性が認められた。

（７）その他の毒性試験

１）光毒性試験（*in vitro*、ラット）[88)]

マウス線維芽細胞 3T3 を用いた NRU アッセイで評価した光毒性試験（*in vitro*）において、フィルゴチニブの光毒性係数（PIF）は 2.9、平均光作用（MPE）は 0.12 で、OECD ガイドライン 432 の分類では「光毒性の可能性あり」と判定された。また、有色 Long Evans ラットに 3 日間経口投与した光毒性試験において、フィルゴチニブは 180mg/kg/日までの投与で光毒性を示さなかった。

２）抗原性試験（マウス）[89)]

マウス局所リンパ節アッセイで評価したところ、フィルゴチニブは感作物質でないことが示された。

３）免疫毒性試験（ラット、イヌ）[82~82)]

フィルゴチニブを用いた免疫毒性試験は実施されていないが、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 ヵ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。

X. 管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：ジセレカ®錠 200mg・100mg　　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：フィルゴチニブマレイン酸塩　　劇薬

２．有効期間

36 箇月

３．包装状態での貯法

室温保存

４．取扱い上の注意

該当しない

５．患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり　：あり

その他の患者向け資材：ジセレカ錠 服用ガイドブック

（ＲＭＰのリスク最小化活動のために作成された資材）

（「Ⅰ-４．適正使用に関して周知すべき特性」、「ⅩⅢ-２．その他の関連資料」の項参照）

６．同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同　効　薬：

＜関節リウマチ＞

トファシチニブクエン酸塩、バリシチニブ、ペフィシチニブ臭化水素酸塩、ウパダシチニブ水和物、アダリムマブ（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）等

＜潰瘍性大腸炎＞

ウステキヌマブ（遺伝子組換え）、ベドリズマブ（遺伝子組換え）、トファシチニブクエン酸塩、ゴリムマブ（遺伝子組換え）、インリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）

７．国際誕生年月日

2020 年 9 月 24 日（欧州）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ジセレカ®錠 200mg	2020 年 9 月 25 日	30200AMX00940000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 11 月 18 日
ジセレカ®錠 100mg	2020 年 9 月 25 日	30200AMX00939000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 11 月 18 日

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2022 年 3 月 28 日：効能又は効果、用法及び用量追加

追加された効能又は効果

中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

追加された用法及び用量

通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

関節リウマチ：8 年間（2020 年 9 月 25 日～2028 年 9 月 24 日）
潰瘍性大腸炎：残余期間（2028 年 9 月 24 日まで）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード （YJ コード）	HOT（13 桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ジセレカ®錠 200mg	3999053F2020	3999053F2020	1283075010101	622830701
ジセレカ®錠 100mg	3999053F1023	3999053F1023	1283068010101	622830601

14. 保険給付上の注意

＜関節リウマチ＞
保医発 1117 第 3 号（令和 2 年 11 月 17 日）より：
本製剤の効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、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こと。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

＜潰瘍性大腸炎＞
保医発 0328 第 1 号（令和 4 年 3 月 28 日）より：
本製剤の効能又は効果に関連する注意において「過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。」及び「本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI. 文献

1．引用文献

1）Smolen JS, et al. Lancet. 388（10055）：2023-2038, 2016（PMID：27156434） L08659/ IMMU-0100
2）Aletaha D, et al. JAMA. 320（13）：1360-72, 2018（PMID：30285183） L08657/IMMU-0055
3）Murakami Y, et al. J Gastroenterol. 54（12）：1070-1077, 2019（PMID：31309327） JYS-0223
4）日本消化器病学会編　炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン2020 改訂第2版, 2020　JYS-0224
5）Fukunaga K, et al. J Gastroenterol. Hepatol. 27（6）：997-1003, 2012（PMID：22414250） L11539/JYS-0225
6）Feagan BG, et al. N Engl J Med. 369（8）：699-710, 2013（PMID：23964932）
7）Sands BE, et al.　N Engl J Med. 381（13）：1201-1214, 2019（PMID：31553833）
8）Singh S, et al. Aliment Pharmacol Ther. 47（2）：162-175, 2018（PMID：29205406）
9）社内資料：FINCH 1（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.19）［GS-US-417-0301］〔承認時評価資料〕 JYS-0001
10）Combe B, et al. Ann Rheum Dis. 80（7）：848-858, 2021（PMID：33504485）L10207/JYS-0186
11）社内資料：FINCH 2（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.20）［GS-US-417-0302］〔承認時評価資料〕 JYS-0002
12）Genovese MC, et al. JAMA. 322（4）：315-325, 2019（PMID：31334793） JYS-0061/L08260
13）社内資料：FINCH 3（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.21）［GS-US-417-0303］〔承認時評価資料〕 JYS-0003
14）Westhovens R, et al. Ann Rheum Dis. 80（6）：727-738, 2021（PMID：33452004）L10274/JYS-0187
15）社内資料：用量選択を裏付ける曝露－有効性解析（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.3.1） JYS-0004
16）社内資料：FINCH 4（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.22）［GS-US-417-0304］〔承認時評価資料〕 JYS-0005
17）社内資料: 腎機能障害のある被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.2、2.7.2.3.4.5）［GLPG0634-CL-106］〔承認時参考資料〕 JYS-0006
18）Vermeire S, et al. Lancet. 389（10066）：266-275, 2017（PMID：27988142） L08270/JYS-0062
19）社内資料：用量選択を裏付ける曝露－反応性解析（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.3.1） JYS-0229
20）社内資料：SELECTION（2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.1） JYS-0221
21）Feagan B G, et al. Lancet. 397（10292）：2372-2384, 2021（PMID：34090625） L10259/ JYS-0195
22）社内資料：食事の影響並びにイトラコナゾール、ファモチジン及びオメプラゾールとの薬物相互作用を評価した第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.4、2.7.2.3.4.6）［GS-US-417-3900］〔承認時参考資料〕 JYS-0007
23）社内資料：日本人及び外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.2.2.3.4）［GLPG0634-CL-110］〔承認時評価資料〕JYS-0008
24）社内資料：QT/QTc間隔に及ぼす影響を評価した第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.5、2.7.2.3.3.3.2）［GS-US-417-3911］〔承認時評価資料〕 JYS-0009
25）社内資料：外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.1）［GLPG0634-CL-101］〔承認時参考資料〕 JYS-0010
26）社内資料：男性健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.3、2.7.2.3.4.4）［GLPG0634-CL-105］〔承認時参考資料〕 JYS-0011
27）社内資料：高齢の外国人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.1）［GLPG0634-CL-104］〔承認時参考資料〕 JYS-0012
28）社内資料：肝機能障害のある被験者を対象とした第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.3、2.7.2.3.2.2.2）［GS-US-417-4048］〔承認時参考資料〕 JYS-0013
29）社内資料：薬物相互作用；ミダゾラム（2020 年 9 月 25 日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）［GLPG0634-CL-103］〔承認時参考資料〕 JYS-0014
30）社内資料：薬物相互作用；エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）［GS-US-417-3916］〔承認時参考資料〕 JYS-0015
31）社内資料：薬物相互作用；リファンピシン及びメトホルミン（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.3）［GS-US-417-4107］〔承認時参考資料〕 JYS-0016
32）社内資料：外国人関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱa相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.14）［GLPG0634-CL-201］〔承認時参考資料〕 JYS-0017
33）社内資料：外国人関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱa相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.15）［GLPG0634-CL-202］〔承認時参考資料〕 JYS-0018
34）社内資料：DARWIN 1（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.16）［GLPG0634-CL-203］〔承認時参考資料〕 JYS-0019

35）R Westhovens, et al. Ann Rheum Dis. 76（6）：998-1008, 2017（PMID：27993829）L08207/JYS-0068
36）社内資料：DARWIN 2（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.17）［GLPG0634-CL-204］〔承認時参考資料〕JYS-0020
37）A Kavanaugh, et al. Ann Rheum Dis. 76（6）：1009-1019, 2017（PMID：27993828）L08208/JYS-0069
38）社内資料：DARWIN 3（2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.23）［GLPG0634-CL-205］〔承認時参考資料〕JYS-0021
39）Arthur Kavanaugh et al. J Rheumatol. 48（8）：1230-1238, 2021（PMID：33526618） L10510
40）社内資料：SELECTION LTE（2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.2） JYS-0233
41）社内資料：用量確認のための曝露－有効性解析（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.3.2） JYS-0022
42）社内資料：曝露－安全性解析（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.3.3） JYS-0023
43）社内資料：用量選択を裏付ける曝露－有効性解析（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.3.1） JYS-230
44）社内資料：用量確認のための曝露－有効性解析（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.3.2） JYS-0231
45）社内資料：曝露－安全性解析（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.3.3.3） JYS-232
46）社内資料：非臨床薬理－全血アッセイ（2020年9月25日承認、CTD2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.3） JYS-0025
47）社内資料：非臨床薬理－細胞アッセイ（2020年9月25日承認、CTD2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.2） JYS-0026
48）Banerjee S, et al. Drugs. 77（5）：521-546, 2017（PMID：28255960）L11533/JYS-0146
49）社内資料：非臨床薬理－*In vitro* 生化学アッセイ（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.1） JYS-0024
50）O'Shea JJ, et al. Annu Rev Med. 66：311-328, 2015（PMID：25587654） L08656/IMMU-0099
51）Rawlings JS, et al. J Cell Sci. 117（Pt 8）：1281-1283, 2004（PMID：15020666） L08658/IMMU-0057
52）社内資料：非臨床薬理－既存のJAK阻害剤の特異的活性（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.4）JYS-0027
53）社内資料：非臨床薬理－ラットCIAモデル（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.2、2.6.2.2.2） JYS-0028
54）社内資料：非臨床薬理－マウスDSS誘発性腸管炎症モデル及びT細胞養子移入モデル（2022年3月28日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1） JYS-0222
55）社内資料：母集団薬物動態解析（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.5） JYS-0029
56）社内資料：母集団薬物動態解析－UC（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.6.2.1） JYS-0220
57）社内資料：外因性要因；P－gp（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.3.1、2.7.2.3.4.6） JYS-0030
58）社内資料：薬物相互作用；トランスポーター（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.7.5） JYS-0031
59）Anderson K. et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 11（2）：235-245, 2022（PMID：34468080） L11431/JYS-0263
60）社内資料：母集団薬物動態解析－UC；GS-US-418-3898試験（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.2.3） JYS-234
61）社内資料：バイオアベイラビリティ（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1.1） JYS-0032
62）社内資料：単回投与薬物動態（マウス）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.3.2.2） JYS-0033
63）社内資料：単回投与薬物動態（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.3.2.3） JYS-0034
64）社内資料：単回投与薬物動態（イヌ）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.3.2.5） JYS-0035
65）社内資料：単回投与薬物動態（ブタ）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.3.2.7） JYS-0036
66）社内資料：単回投与薬物動態（サル）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.3.2.6） JYS-0037
67）社内資料：組織内分布（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.4.2） JYS-0038
68）社内資料：胚・胎児発生に関する試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.2） JYS-0039
69）社内資料：胚・胎児発生に関する試験（ウサギ）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.2） JYS-0040
70）社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.4.5.1、2.6.6.6.3.1） JYS-0041
71）社内資料：血漿蛋白結合率（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1.2） JYS-0042
72）社内資料：*In vitro* 代謝酵素の検討（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.5.1、2.7.2.3.4.3） JYS-0043
73）社内資料：薬物相互作用；CYP P450s及びUGTs（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.7.1、2.6.4.7.2、2.6.4.7.4）JYS-0044
74）社内資料：雄生殖毒性（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.9.2.2） JYS-0048
75）社内資料：受胎能及び初期胚発生に関する試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.1）JYS-0045
76）社内資料：がん原性試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.5、2.4.4.9.2、2.6.6.5.2） JYS-0047
77）社内資料：がん原性試験（マウス）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.5、2.4.4.9.2、2.6.6.5.1） JYS-0046
78）社内資料：安全性薬理試験（2020年9月25日承認、CTD 2.6.2.4.2.1、2.6.2.4.2.2、2.6.2.4.2.3） JYS-0049
79）社内資料：副次的薬理試験（2020年9月25日承認、CTD 2.6.2.3） JYS-0050
80）社内資料：単回投与毒性試験（イヌ）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.2） JYS-0051
81）社内資料：反復投与毒性試験（マウス）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.3.1.2） JYS-0052
82）社内資料：反復投与毒性試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.3.2.3、2.6.6.3.2.4、2.6.6.3.2.5）JYS-0053

83）社内資料：反復投与毒性試験（イヌ）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.3.4.3、2.6.6.3.4.4、2.6.6.3.4.5、2.6.6.3.4.6、2.6.6.3.4.7）　JYS-0054
84）社内資料：遺伝毒性試験（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.4、2.6.6.4）　JYS-0055
85）社内資料：幼若動物を用いた試験（ラット）（2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.4）　JYS-0056
86）社内資料：皮膚刺激性試験（*in vitro*）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.7.2）　JYS-0057
87）社内資料：眼刺激性試験（*in vitro*）（2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.7.3）　JYS-0058
88）社内資料：光毒性試験（2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.7.4）　JYS-0059
89）社内資料：抗原性試験（2020年9月25日承認、CTD 2.6.6.8.1）　JYS-0060

IMMU-○○○○、JYS-○○○○：エーザイ株式会社管理番号
L○○○○○：ギリアド・サイエンシズ株式会社管理番号

２．その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

2023 年 10 月現在、関節リウマチの治療薬として EU 加盟国等世界 32 ヵ国で承認を取得しており、また大腸性潰瘍炎の治療薬として EU 加盟国等世界 32 ヵ国で承認を取得している。
なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国における承認状況とは異なる。

4. 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）
○中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

5. 効能又は効果に関連する注意

＜関節リウマチ＞

5.1 過去の治療において、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こと。

＜潰瘍性大腸炎＞

5.2 過去の治療において、少なくとも 1 剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

5.3 本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与 10 週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17.臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。［17.1.4 参照］

6. 用法及び用量

＜関節リウマチ＞

通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。

＜潰瘍性大腸炎＞

通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意

＜効能共通＞

7.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mg を 1 日 1 回経口投与する。［2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1 参照］

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/min/1.73m^2)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	200mg を 1 日 1 回 （患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回）
中等度	30≦eGFR＜60	100mg を 1 日 1 回
重度（※）	15≦eGFR＜30	100mg を 1 日 1 回
末期腎不全	eGFR＜15	投与しないこと

※投与の適否を慎重に判断すること。

＜関節リウマチ＞

7.2 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。［8.1 参照］

＜潰瘍性大腸炎＞

7.3 本剤の投与開始後 10 週を目安として効果の有無を判断し、臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.4 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と TNFα 阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物製剤や他の JAK 阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。［8.1 参照］

EU 加盟国における承認状況（2023 年 10 月時点）

国名 承認年月	販売名	適応症、用法・用量
EU 加盟国 2020 年 9 月	Jyseleca 100mg フィルムコーティング錠 Jyseleca 200mg フィルムコーティング錠	**効能・効果** 関節リウマチ 本剤は、1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に効果不十分又は不耐性の中等度から重度の活動性関節リウマチ成人患者に対する治療を適応とする。本剤は単剤療法として、またメトトレキサート（MTX）と併用して投与することができる。 潰瘍性大腸炎 本剤は、従来の治療法又は生物製剤のいずれかで効果不十分、効果減弱、又は不耐容の中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎成人患者に対する治療を適応とする。 **用法・用量** 関節リウマチ又は潰瘍性大腸炎治療の経験が豊富な医師が本剤の投与を開始すること。 用量 関節リウマチ 成人患者に対する本剤の推奨用量は 200mg 1 日 1 回である。静脈血栓塞栓症（VTE）、心血管系事象（MACE）、悪性腫瘍のリスクが高い成人（4.4 項参照）における推奨用量は 100mg 1 日 1 回だが、疾患管理が不十分な場合は 200mg 1 日 1 回に増量してもよい。長期投与する場合には、最小有効量を用いること。 潰瘍性大腸炎 *寛解導入療法* 推奨用量は 200mg 1 日 1 回である。 投与開始後 10 週間以内に十分な治療効果が認められない潰瘍性大腸炎患者では、さらに 12 週間の本剤 200mg 1 日 1 回による寛解導入療法を行うことで、症状の更なる軽減が得られる可能性がある（5.1 項参照）。22 週投与後に治療効果が認められない患者は、本剤の投与を中止すること。 *維持療法* 推奨用量は 200mg 1 日 1 回である。 静脈血栓塞栓症（VTE）、心血管系事象（MACE）、悪性腫瘍のリスクが高い成人（4.4 項参照）における推奨用量は 100mg 1 日 1 回だが、再燃した場合は 200mg 1 日 1 回に増量してもよい。長期投与する場合には、最小有効量を用いること。

２．海外における臨床支援情報

（１）妊婦等への投与に関する情報

本邦における添付文書の記載は以下の通りである。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

9.4 生殖能を有する者
9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5 参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。ラット及びウサギにおいて、ヒトにフィルゴチニブ 200mg を 1 日 1 回投与したときと同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性（内臓及び骨格奇形）が認められている[68),69)]。［2.9、9.4.1 参照］
9.6 授乳婦
本剤投与中は授乳しないことが望ましい。動物実験では授乳中の仔ラットの血漿中に、乳汁由来と考えられるフィルゴチニブが検出された。ヒト母乳中への移行は不明である[70)]。

出典	記載内容
欧州の添付文書（2023 年 5 月）	**4.6 Fertility, pregnancy and lactation** <u>Women of childbearing potential / Contraception</u> Women of childbearing potential have to use effective contraception during and for at least 1 week after cessation of filgotinib treatment. <u>Pregnancy</u> There are no or limited amount of data from the use of filgotinib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Based on findings in animals, filgotinib may cause foetal harm and is therefore contraindicated during pregnancy (see section 4.3). <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether filgotinib is excreted in human milk. A risk to breastfed newborns/infants cannot be excluded. Therefore, Jyseleca should not be used during breast-feeding. <u>Fertility</u> In animal studies, decreased fertility, impaired spermatogenesis, and histopathological effects on male reproductive organs were observed (see section 5.3). The data from two dedicated Phase 2 clinical studies (MANTA and MANTA RAy, n=240) to evaluate the human testicular safety in men with inflammatory arthritis diseases and inflammatory bowel diseases did not reveal a difference between treatment groups in the proportion of patients who had a 50% or more decrease from baseline in semen parameters at week 13 (pooled primary endpoint: filgotinib 6.7%, placebo 8.3%) and at week 26. Further, the data did not show any relevant changes in sex hormone levels or change from baseline in semen parameters across treatment groups. Overall, these clinical data were not suggestive of filgotinib-related effects on testicular function. Animal studies did not indicate effects with respect to fertility in females. **4.3 Contraindications** Pregnancy (see section 4.6)

	5.3 Preclinical safety data Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology. The carcinogenic potential of filgotinib was evaluated in a 6-month rasH2 transgenic mouse study and a 2-year rat study. Filgotinib was not carcinogenic in mice at up to 150 mg/kg/day, which resulted in exposures of approximately 25 and 12 times the exposures in humans at the 100 mg and 200 mg once daily doses, respectively. In the 2-year rat study, filgotinib treatment resulted in an increase in incidence and decrease in latency of benign Leydig cell tumours at the highest dose of 45 mg/kg/day (exposures of approximately 4.2 times exposures in humans at the 200 mg once daily dose); the clinical relevance of this finding is low. Filgotinib was not mutagenic or clastogenic in the *in vitro* bacterial reverse mutation assay, *in vitro* chromosome aberration assay, and *in vivo* rat micronucleus assay. Adverse findings of degeneration/necrosis of incisor ameloblasts were observed in rats at exposures 21- to 28-fold greater than clinical exposures at the 200 mg filgotinib dose, with exposure margins at the no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) ranging from 3.5- to 8-fold. The human relevance of these dental findings is considered low since in contrast to adult patients, ameloblasts in rats persist into adulthood to support lifelong continuous incisor growth. Impaired spermatogenesis and histopathological effects on male reproductive organs (testes and epididymis) were observed with filgotinib in rats and dogs. At the NOAELs in dogs (the most sensitive species), the exposure margin is 2.7-fold at the 200 mg once daily dose in humans. The severity of the histological effects was dose-dependent. Spermatogenic and histopathological effects were not fully reversible at exposure margins of approximately 7- to 9-fold the exposure at the 200 mg once daily dose in humans. Embryo-foetal development studies in rats and rabbits demonstrated embryolethality and teratogenicity at exposures comparable to 200 mg filgotinib once daily dosing in humans. Visceral and skeletal malformations and/or variations were observed at all dose levels of filgotinib. Filgotinib was administered to pregnant rats at doses of 25, 50, and 100 mg/kg/day. Dose-related increases in the incidence of internal hydrocephaly, dilated ureters, and multiple vertebral anomalies were seen at all dose levels. At 100 mg/kg/day, an increased number of early and late resorptions were noted together with a decreased number of viable foetuses. In addition, foetal body weights were decreased. In rabbits, filgotinib caused visceral malformations mainly in the lungs and cardiovascular system, at a dose level of 60 mg/kg/day. Filgotinib caused skeletal malformations affecting the vertebral column region at dose levels of 25 and 60 mg/kg/day, mainly in vertebra, ribs and sternebrae. Fused sternebrae also occurred at 10 mg/kg/day filgotinib. Retarded skeletal ossification was evidenced at 60 mg/kg/day. No adverse effects on pre-/postnatal development were observed in rats in a pre- and postnatal development study of filgotinib and GS-829845. Filgotinib and GS-829845 were detected in nursing rat pups after administration of filgotinib to lactating female rats from gestation day 6 through 10 days post-partum at dose levels of 2, 5, and 15 mg/kg/day, likely due to the presence of filgotinib in milk. At the highest tested dose, maternal systemic exposure (AUC) to filgotinib in rats was approximately 2 times the exposure in humans at the 200 mg once daily dose; exposures in nursing pups were less than 6% that of maternal exposure on day 10 post-partum. Due to the low exposure of

	the animals, the pre-/postnatal development study was considered inconclusive.

（２）小児等への投与に関する情報

本邦における添付文書の記載は以下の通りである。

9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
欧州の添付文書 （2023 年 5 月）	**4.2 Posology and method of administration** Special populations *Paediatric population* The safety and efficacy of filgotinib in children under the age of 18 years have not yet been established. No data are available.

XIII. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

（掲載根拠:「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する QA について（その 3）」令和元年 9 月 6 日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡）

（１）粉砕

ジセレカ錠 200mg の粉砕後の安定性は、以下のとおりであった。

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
ジセレカ錠 200mg 粉砕後安定性	30℃/75%RH	開始時、1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、8 週間	薬包紙（セロファン紙）	保存期間を通じて水分増加が認められたが、いずれも規格範囲内であった。

試験項目：外観、水分、含量、類縁物質（分解生成物）

（２）崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

簡易懸濁法による錠剤の崩壊性の確認及び経管栄養チューブを用いた通過性試験を実施し、ジセレカ錠 100mg およびジセレカ錠 200mg の経管投与を評価した。また経管投与中の薬剤の安定性を定量法と類縁物質試験法で評価した。

ジセレカ錠 100mg

試験	調整及び評価方法	結果
懸濁性試験	1 錠を約 55ºC に加温した 20 mL の温水で 5 分間静置した。その後、15 往復横転してから崩壊懸濁の状況を観察した。	錠剤は 5 分で完全に崩壊し、懸濁液になっていることを確認した。
経管栄養チューブを用いた通過性試験	上記懸濁液をシリンジより 8 Fr.の経管栄養チューブに注入し、通過性を確認した。その後、20 mL の水で洗浄したときの残余懸濁液の有無を確認した。	懸濁液は吐出時に若干抵抗が認められたが、経管栄養チューブを通過し、経管栄養チューブ内に残余懸濁液が認められないことを確認した。
懸濁液の品質評価	60 分静置した懸濁液の経管前及び経管後について、類縁物質及び含量を測定した。	両項目において規格に適合した。

ジセレカ錠 200mg

試験	調整及び評価方法	結果
懸濁性試験	1 錠を約 55ºC に加温した 20 mL の温水で 5 分間静置した。その後、15 往復横転してから崩壊懸濁の状況を観察した。	錠剤は 5 分で完全に崩壊し、懸濁液になっていることを確認した。
経管栄養チューブを用いた通過性試験	上記懸濁液をシリンジより 8 Fr.の経管栄養チューブに注入し、通過性を確認した。その後、20 mL の水で洗浄したときの残余懸濁液の有無を確認した。	懸濁液は吐出時に若干抵抗が認められたが、経管栄養チューブを通過し、経管栄養チューブ内に残余懸濁液が認められないことを確認した。
懸濁液の品質評価	60 分静置した懸濁液の経管前及び経管後について、類縁物質及び含量を測定した。	両項目において規格に適合した。

注：本資料は、粉砕品、簡易懸濁品の有効性、安全性、品質の保証及び使用を推奨するものではありません。実施の条件等により結果が異なる可能性もあります。これらの点をご理解の上、本データをご参照ください。また、本剤の粉砕、簡易懸濁の必要性については、関係者各位と検討の上ご施設のご判断でお願い致します。

２．その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資材

医療従事者向け資材：適正使用ガイド
患者向け資材：ジセレカ錠 服用ガイドブック

関連資料掲載ページ

ギリアド・サイエンシズ株式会社：医療関係者向けホームページ
https://www.jyseleca.jp

エーザイ株式会社：医療関係者向けホームページ
https://www.jyseleca.jp

製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

販売元

エーザイ株式会社

提携

EAファーマ株式会社

JYS23PI0774IF
DI-I-JYS107
IF-JYS-2310