

ペフィシチニブの薬物動態における
肝および腎機能障害の影響と他剤との差異分析

2021 年 1 月

宮武 大輔

ペフィシチニブの薬物動態における
肝および腎機能障害の影響と他剤との差異分析

筑波大学大学院

理工情報生命学術院

生命地球科学研究群

生命産業科学学位プログラム

博士（生物工学）学位論文

宮武 大輔

目次

1	緒言	1
1.1	関節リウマチ	1
1.2	関節リウマチ治療	2
1.3	JAK 阻害剤	4
1.4	ペフィシチニブ	7
1.5	肝機能障害および腎機能障害	9
1.5.1	肝機能障害	11
1.5.2	腎機能障害	13
1.6	本研究実施の背景	16
2	肝機能障害がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響	23
2.1	目的	23
2.2	試験方法	23
2.2.1	倫理	23
2.2.2	試験デザイン	23
2.2.3	対象被験者選定	24
2.2.4	被験者数設定根拠	25
2.2.5	治験薬投与	25
2.2.6	検体採取および測定	26
2.2.7	統計解析	27
2.2.7.1	薬物動態解析	27
2.2.7.2	安全性解析	28
2.3	試験結果	28
2.3.1	被験者背景	28
2.3.2	薬物動態	29
2.3.2.1	ペフィシチニブ	29
2.3.2.2	代謝物	29
2.3.3	安全性	30

2.4	考察	31
3	腎機能障害がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響	44
3.1	目的	44
3.2	試験方法	44
3.2.1	倫理	44
3.2.2	試験デザイン	44
3.2.3	対象被験者選定	45
3.2.4	被験者数設定根拠	46
3.2.5	治験薬投与	46
3.2.6	検体採取および測定	46
3.2.7	統計解析	48
3.2.7.1	薬物動態解析	48
3.2.7.2	安全性解析	48
3.3	試験結果	49
3.3.1	被験者背景	49
3.3.2	薬物動態	49
3.3.3	安全性	50
3.4	考察	51
4	JAK 阻害剤間で用量調節の差異を生じさせる要因の検討	63
4.1	背景	63
4.2	目的	65
4.3	調査方法	66
4.4	調査結果	66
4.4.1	肝および腎機能障害者試験	66
4.4.1.1	トファシチニブ	67
4.4.1.2	バリシチニブ	69
4.4.1.3	試験結果まとめ	71
4.4.2	ヒトマスバランス試験	72

4.5 考察	75
5 総括	90
6 謝辞	98
7 引用文献	100
8 発表論文目録	119

表

表 1-1	サイトカインおよび関連する JAK-STAT 分子	18
表 1-2	<i>In vitro</i> JAK アイソフォーム選択性	19
表 2-1	Child-Pugh 分類	36
表 2-2	被験者背景およびベースライン特性	37
表 2-3	肝機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ	38
表 2-4	ペフィシチニブ薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響評価	39
表 2-5	肝機能障害程度別有害事象一覧	40
表 3-1	被験者背景およびベースライン特性	56
表 3-2	腎機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ	57
表 3-3	ペフィシチニブ薬物動態パラメータに対する腎機能障害の影響評価	58
表 3-4	腎機能障害程度別有害事象一覧	59
表 4-1	JAK 阻害剤間での用量調節要否比較	78
表 4-2	肝機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ（トファシチニブ）	79
表 4-3	腎機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ（トファシチニブ）	80
表 4-4	肝機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ（バリシチニブ）	81
表 4-5	腎機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ（バリシチニブ）	82
表 4-6	JAK 阻害剤間での薬物動態に対する肝／腎機能障害の影響比較	83
表 4-7	JAK 阻害剤間での放射能排泄率比較	84

図

図 1-1	JAK-STAT シグナル伝達経路	20
図 1-2	ペフィシチニブ臭化水素酸塩（開発番号：ASP015K）の構造式	21
図 1-3	ヒトで推定される主要代謝経路（ペフィシチニブ）	22
図 2-1	試験デザインの概要	41
図 2-2	肝機能障害程度別血漿中ペフィシチニブ濃度プロファイル（上）linear scale および（下）semi-log scale	42
図 2-3	ペフィシチニブ AUC _{inf} と肝機能の測定値の関係（上）血清アルブミンおよび （下）プロトロンビン時間	43
図 3-1	試験デザインの概要	60
図 3-2	腎機能障害程度別血漿中ペフィシチニブ濃度プロファイル（上）linear scale および（下）semi-log scale	61
図 3-3	ペフィシチニブ AUC _{inf} と eGFR の関係	62
図 4-1	尿中および糞中放射能排泄率（ペフィシチニブ）	85
図 4-2	尿中および糞中放射能排泄率（トファシチニブ）	86
図 4-3	ヒトで推定される代謝経路（トファシチニブ）	87
図 4-4	尿中および糞中放射能排泄率（バリシチニブ）	88
図 4-5	ヒトで推定される代謝経路（バリシチニブ）	89

略語一覧

略語	定義
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome : 後天性免疫不全症候群
ALT	Alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve : 血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	AUC from the time of dosing extrapolated to time infinity (∞) : 時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積 (AUC _{0-∞})
AUC _{last}	AUC from the time of dosing to the last measurable concentration : 時間 0 から濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index : 体格指数
CI	Confidence interval : 信頼区間 90%信頼区間の下限, 上限を「(90% CI: 下限, 上限)」で示す
CL/F	Apparent total systemic clearance after single or multiple extra-vascular dosing : 経口クリアランス
C _{max}	Maximum concentration : 最高血漿中濃度
DMARD(s)	Disease modifying anti-rheumatic drug(s) : 疾患修飾性抗リウマチ薬
(e)GFR	(Estimated) glomerular filtration rate : (推算) 糸球体ろ過量 男性 : $eGFR(mL/min/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢(歳)}^{-0.287}$ 女性 : (男性のeGFR) $\times 0.739$ Cr : 血清クレアチニン濃度 (mg/dL)
EMA	European medicines agency : 欧州医薬品庁
EPO	Erythropoietin : エリスロポエチン
FDA	Food and drug administration : 米国食品医薬品局
Glu	Glucuronic acid : グルクロン酸
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
GMR	Geometric mean ratio : 幾何平均比
HIV	Human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
IC ₅₀	Concentration associated with 50% inhibition : 50%阻害濃度
ICH	The international council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use : 医薬品規制調和国際会議

略語	定義
IFN	Interferon : インターフェロン
IL	Interleukin : インターロイキン
JAK	Janus kinase : ヤヌスキナーゼ
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry : 液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析
MPR	Metabolite to parent ratio of AUC _{last} : 血漿中ペフィシチニブに対する代謝物の比
NASH	Non-alcoholic steatohepatitis : 非アルコール性脂肪肝炎
NK 細胞	Natural killer cell : ナチュラルキラー細胞
NNMT	Nicotinamide <i>N</i> -methyltransferase : ニコチンアミド <i>N</i> -メチル基転移酵素
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency : 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
STAT	Signal transducers and activator of transcription : シグナル伝達兼転写活性化因子
SULT	Sulfotransferase : 硫酸転移酵素
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life : 消失半減期
Th 細胞	T helper cell : ヘルパーT 細胞
t_{max}	Time of C _{max} : 最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor : 腫瘍壊死因子
TPO	Thrombopoietin : トロンボポエチン
TYK	Tyrosine kinase : チロシンキナーゼ
V_z/F	Apparent volume of distribution during the terminal elimination phase after single : 見かけの分布容積

1 緒言

1.1 関節リウマチ

関節リウマチは、関節滑膜の炎症を特徴とし、滑膜の炎症による関節の痛み、不可逆的な軟骨破壊や骨びらんによる関節の変形、機能障害による日常生活動作の障害やそれによる生活の質の低下をもたらす、全身性、進行性の慢性炎症性自己免疫疾患である [Jegatheeswaran et al., 2019; 厚生科学審議会 疾病対策部会, 2018; Firestein & McInnes, 2017]。

関節リウマチは、世界の人口の 0.3～1%に発症し、本邦では、推定約 70～80 万人が罹患していると報告されている [World Health Organization, 2020; 厚生労働省 健康局 がん・疾病対策課, 2018; Kunwar et al., 2016]。また、リウマチの中で最も患者数が多い疾患である関節リウマチを含めたリウマチの本邦における有病率は 0.6～1.0%、患者数は 60～100 万人と推定される報告もある [Yamanaka et al., 2014]。

関節リウマチの治療は、痛みなどの症状のコントロール、関節破壊の予防およびコントロール、機能喪失の予防を通じて生活の質を高めることを目的としており、臨床的寛解または低疾患活動性に導くことが重要である [Jegatheeswaran et al., 2019; Singh et al., 2016; Smolen et al., 2016b]。

関節リウマチなどの自己免疫疾患および炎症性疾患の病態生理において、TNF- α , IL-1, IL-6, IL-7, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21 などの幅広いサイトカ

インが重要な役割を果たしている [Smolen et al., 2016a; McInnes & Schett, 2011; O'Shea et al., 2002]。IL-1, IL-17, IL-18 などの阻害は、臨床的効果を示さない一方, TNF- α や IL-6 の阻害は、臨床的効果を示す [Jamilloux et al., 2019]など、関節リウマチの病因、病態は未だ十分に解明されておらず、発症の予防や根治的な治療法がないのが現状である [厚生科学審議会疾病対策部会, 2018]。その中においても、医学の進歩等により、臨床症状、血液検査および画像検査の結果から、関節リウマチ発症を早期に診断することが可能になり、また、メトトレキサートや生物学的製剤等の有効性の高い治療薬により、患者を早期にかつ積極的に治療することが可能になってきた [Jegatheeswaran et al., 2019; 厚生科学審議会疾病対策部会, 2018]。その結果、関節の損傷や障害を防ぎ、新規発症の患者での関節破壊や変形が減少し、低い疾患活動性を維持できるようになってきた [厚生科学審議会疾病対策部会, 2018; Bukhari et al., 2003]。

1.2 関節リウマチ治療

過去の関節リウマチ治療では、疼痛のコントロールを目的とした非ステロイド性抗炎症薬や炎症のコントロールのための副腎皮質ステロイドを中心とし、併せて抗リウマチ薬 (DMARDs) が用いられてきた [中島, 2009]。DMARDs には、合成抗リウマチ薬と生物学的製剤がある [Takeuchi et al., 2019]。

合成抗リウマチ薬であるメトトレキサートは、リンパ球の増殖と炎症性サイトカインの産生を阻害する [Verschueren et al., 2015] ことで、1980 年初頭の臨床応用以来、関節リウマチ治療において優れた効果を示し [Atzeni et al., 2016], 関節リウマチの標準的な第一選択薬として使用されている [Aletaha & Smolen, 2018; Taylor et al., 2016]。しかし、臨床的寛解を達成する割合は患者の 3 分の 1 で、同じくらい割合の患者が、非特異的に細胞増殖を阻害することに伴う消化器や骨髄等の他の増殖組織での副作用による不耐用を示すと言われている [Fatimah et al., 2016]。生物学的製剤には TNF 阻害剤が最初に関節リウマチに適応を取得した 2000 年以降 [Hamilton & Clair, 2000], 現在では、TNF 阻害剤以外にも IL-6 阻害剤, T 細胞共刺激阻害剤が上市されている [Luchetti et al., 2017]。メトトレキサートや生物学的製剤により関節リウマチの治療は飛躍的に向上し、当初の疼痛や炎症のコントロールから寛解の導入、維持に変化した。メトトレキサートに適切に反応しない患者では TNF 阻害剤などの生物学的製剤と併用されることで [Aletaha & Smolen, 2018; Taylor et al., 2016], 多くの場合に優れた治療効果を示すが、患者の約 20~40%が TNF 阻害剤による治療に十分に反応せず [Rubbert-Roth & Finckh, 2009], また併用した場合の臨床的寛解導入率は 3~5 割ほどと言われており [田中, 2009; 山岡 & 田中; 2008], 寛解の達成は十分ではない。さらに、抗薬物抗体産生による有効性の欠如または減弱 [Mok et al., 2016; Smolen et al., 2016a] も懸念され

ることから、新しい治療法が求められている [Rivellese et al., 2019; Storage et al., 2010]。また、生物学的製剤は高分子化合物のため経口投与ではなく静脈内投与もしくは皮下投与が必要であるという投与経路の不便さなどの課題がある。そのため、経口投与可能な低分子がこれらの課題を解決する可能性があり [Rivellese et al., 2019; Cheung & McInnes, 2017]、JAK 阻害剤などの新しい作用機序を持つ経口低分子 DMARDs の開発が注目されてきた [Jegatheeswaran et al., 2019; Smolen et al., 2010]。

1.3 JAK 阻害剤

JAK はシグナル伝達経路であるサイトカイン受容体の 2 つの受容体分子のそれぞれに通常 1 分子ずつ向きあうように会合している 4 つのメンバー (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) からなる非受容体型チロシンキナーゼである [Jegatheeswaran et al., 2019; Taylor, 2019]。

サイトカインは、リンパ球生成と免疫応答の重要な調節因子として機能し、特定のサイトカイン、特に IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-17 または IL-21 がそれらの受容体と結合すると、生成された信号は JAK および サイトカインのシグナル伝達に重要なシグナル伝達兼転写活性化因子 (STAT) からなる JAK-STAT シグナル伝達経路を介して伝達される [Alghasham & Rasheed, 2014]。サイトカインとそれに対応する JAK および STAT 分子を

表 1-1 に示した [You et al., 2020; 山岡, 2019; Morris et al., 2018]。サイトカインの受容体への結合により, JAK が自己リン酸化されると活性化され, JAK が受容体をリン酸化する。リン酸化された受容体に STAT が結合すると, STAT は JAK によりリン酸化される。活性化された STAT は二量体を形成し, 細胞核内へ移行し, 転写因子としてサイトカイン応答性遺伝子発現を促進する (図 1-1) [O'Shea & Plenge, 2012; Ghoreschi et al., 2009; O'Shea et al., 2004]。本経路において, JAK が STAT を動員して, 広範な下流の調節を行い [Villarino et al., 2015], 細胞の活性化, 増殖および生存を媒介する [You et al., 2020]。

JAK-STAT シグナル伝達経路は, サイトカイン受容体での細胞外化学信号からの情報伝達を担い, 関節リウマチの病因に関与する炎症性サイトカインのシグナル伝達経路に重要な役割を果たしていることから, 関節リウマチ治療の標的となっている [Jegatheeswaran et al., 2019; Winthrop, 2017; Alghasham & Rasheed, 2014; O'Shea et al., 2013]。すなわち, JAK-STAT シグナル伝達経路の活性化因子の活性化が, 関節リウマチの病因と進行に深く関わっている [Takeuchi et al., 2019]。多くの研究により, 滑膜組織および滑膜細胞において, JAK および STAT の発現が確認されている [Migita et al., 2013; Walker et al., 2006a; Walker et al., 2006b]。

JAK ファミリーのうち, JAK1, JAK2, TYK2 は遍在的に発現している一方

で、JAK3 は血球系細胞に限局的に発現している [Yamaoka et al., 2004; Johnston et al., 1994; Witthuhn et al., 1994]。JAK3 は、IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 および IL-21 などの T 細胞の分化, 増殖および生存において主要な役割を果たす共通の γ 鎖サイトカインと特異的に関連しており [O'Shea & Plenge, 2012; Ghoreschi et al., 2009; O'Shea et al., 2004; Shuai & Liu, 2003; Imada & Leonard, 2000; Leonard & Lin, 2000], JAK3 ノックアウトマウスは重度複合免疫不全を示す [Nosaka et al., 1995; Park et al., 1995]。JAK1 は同様に IL-2 受容体に結合し, JAK3 と協調して T 細胞増殖を調節し, 関節リウマチの炎症反応に対する IL-6 および IFN- γ のシグナル伝達経路に関連している [O'Shea & Plenge, 2012; Ghoreschi et al., 2009; O'Shea et al., 2004; Shuai & Liu, 2003; Imada & Leonard, 2000; Leonard & Lin, 2000]。JAK2 は, エリスロポエチンなどの造血成長因子のシグナル伝達を仲介し, JAK2 ノックアウトマウスは赤血球新生の欠陥により胚性致死となることから [Ghoreschi et al., 2009; Imada & Leonard, 2000], エリスロポエチンの関与する重要な機能に影響を与える可能性がある [Broxmeyer, 2013]。TYK2 は, IFN- α , IL-12, IL-23 を介したシグナルを調節している [Ishizaki et al., 2014; Liang et al., 2013]。

これまでにいくつかの異なる選択性をもった JAK 阻害剤が関節リウマチ治療薬として開発されている [Jegatheeswaran et al., 2019; Hamaguchi et al., 2018; Winthrop, 2017]。第 1 世代の JAK 阻害剤と第 2 世代の JAK 阻害剤があり, ト

ファシチニブ、バリシチニブおよびペフィシチニブは第 1 世代の JAK 阻害剤に分類される [Baker & Isaacs, 2018; Clark et al., 2014; Fridman et al., 2010]。最初に承認された JAK 阻害剤であるトファシチニブは、JAK2 阻害の程度がより低く、TYK2 阻害の程度が最も低い JAK1/JAK3 阻害剤である [Smolen et al., 2017; Singh et al., 2016; Clark et al., 2014]。バリシチニブは、TYK2 に対して中程度の阻害活性をもち、JAK3 に対して有意に低い阻害活性を持つ JAK1/JAK2 阻害剤である [Markham, 2017; Fridman et al., 2010]。ペフィシチニブは、JAK1, JAK2, JAK3 および TYK2 を阻害する汎 JAK 阻害剤である [Hamaguchi et al., 2018; Ito et al., 2017]。トファシチニブ、バリシチニブおよびペフィシチニブの各アイソフォームに対する選択性を表 1-2 に示した [Choy, 2019]。

1.4 ペフィシチニブ

ペフィシチニブ（開発番号：ASP015K）は、化学名：4-[[*(1R,2*s*,3*S*,5*s*,7*s*)-5-Hydroxyadamantan-2-yl*amino]-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide monohydrobromide, 分子式：C₁₈H₂₂N₄O₂・HBr, 分子量：407.30 の薬剤である (図 1-2) [アステラス製薬株式会社 スマイラフ[®]錠 50 mg・100 mg インタビューフォーム, 2020]。ペフィシチニブは、全ての JAK ファミリーメンバー (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) のキナーゼ活性を阻害する経口汎 JAK 阻害剤

で、*in vitro* 試験での JAK1, JAK2, JAK3 および TYK2 酵素活性阻害における 50%阻害濃度はそれぞれ 3.9, 5.0, 0.71 および 4.8 nmol/L であった [Ito et al., 2017]。さまざまな炎症性サイトカインシグナル伝達経路を阻害することにより、関節リウマチ患者の滑膜炎および関節破壊に関与する炎症細胞の活性化と増殖を抑制する [Markham & Keam, 2019]。 *In vivo* のラットアジュバント誘発関節炎モデルで、経口ペフィシチニブの予防的投与により、足の腫れと足首の骨破壊を用量依存的に有意に抑制し、最高用量 (30 mg/kg) ではほぼ完全に改善した [Tanaka & Izutsu, 2020; Ito et al., 2017]。

健康被験者を対象とした単回および反復投与を行う薬物動態試験において、空腹時の単回投与での最高血中濃度到達時間 (t_{max}) の中央値は 1.0~1.8 時間と速やかに吸収され、1 日 2 回の反復投与 3 日目までに血漿レベルが定常状態に達することが示された。ペフィシチニブの血漿中濃度は、単回および反復投与量の増加に比例して増加し、ペフィシチニブの薬物動態および薬力学において有意な性差は認められなかった。健康被験者を対象とした薬物動態試験において、ペフィシチニブの平均尿中排泄率は単回経口投与で 9~15%、2 週間の反復投与で 15~17%であった [Cao et al., 2016]。

ペフィシチニブは、主に硫酸抱合とメチル化によって肝臓で代謝される。投与量の約 57%が糞便を介して排泄され、約 37%が尿中に排泄される [アステラス製薬株式会社 スマイラフ[®]錠 添付文書, 2019]。生成される 3 つの抱合

代謝物 (H1, H2, H4) は, *in vitro* で薬理作用が非常に弱いことが確認された。H2 および H4 代謝物は, それぞれ硫酸抱合およびメチル化によって生成され, さらに H1 (硫酸抱合およびメチル化代謝物) へ代謝される (図 1-3)。ペフィシチニブは多くを肝代謝により除去されるが, 腎排泄の寄与も一定程度存在する薬剤である [Oda et al., 2015a]。

関節リウマチ患者を対象とした臨床試験において, 1 日 1 回 100 mg および 150 mg で有効性が示され, また 150 mg までの用量でプラセボと同等の有害事象発現率であり, 忍容性が確認された [Takeuchi et al., 2019; Tanaka et al., 2019; Takeuchi et al., 2016] ことから, 2019 年 3 月に効能・効果「既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」、用法・用量「通常, 成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお, 患者の状態に応じて 100 mg を 1 日 1 回投与できる。」にて世界で初めて本邦で承認を取得し, 2019 年 7 月に発売された [アステラス製薬株式会社 プレスリリース, 2019a; アステラス製薬株式会社 プレスリリース, 2019b]。

1.5 肝機能障害および腎機能障害

医薬品規制調和国際会議 (ICH) は, 医薬品規制当局と製薬業界の代表者が協働して, 医薬品規制に関するガイドラインを科学的・技術的な観点から作成する国際的な会議である。本会議は, グローバル化する医薬品開発・規制・

流通等に対応するなかで、限られた資源を有効に活用しつつ安全性、有効性および品質の高い医薬品が確実に開発され上市されるよう、より広範な規制調和を世界的に目指すことを目的としている [独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 ICH 医薬品規制調和国際会議]。そのもとで、ICH は各種のガイドラインを作成しており、その中の一つである ICH-E8「臨床試験の一般指針」において、「腎障害および肝障害の患者に対して薬物動態学的検討を行うことは、変化している可能性のある代謝または排泄の影響を評価するために重要であり、代謝・排泄障害（肝・腎疾患）を有する患者のような部分集団における薬物動態の情報を得ることも考慮しなければならない」と述べられている [独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 臨床試験の一般指針, 1998]。

米国、欧州の規制当局である FDA, EMA からは肝機能障害および腎機能障害に対する薬物動態試験に関するガイダンス [Food and Drug Administration Guidance, 2003; Food and Drug Administration Guidance, 1998] またはガイドライン [European Medicines Agency Guideline, 2016; European Medicines Agency Guideline, 2005] が発出されており、肝機能障害および腎機能障害のある被験者での薬物動態試験の実施の必要性について述べられている。しかしながら、日本の規制当局からは肝機能障害および腎機能障害に対する薬物動態試験に関するガイダンスまたはガイドラインは発出されていない。

1.5.1 肝機能障害

肝臓は、薬物動態において重要な器官であり [European Medicines Agency Guideline, 2005]、さまざまな酸化および抱合代謝経路や未変化体薬物または代謝物の胆汁中排泄を通じて、多くの薬物のクリアランスに参与している [Food and Drug Administration Guidance, 2003]。肝疾患は薬物の薬物動態の変化の一般的な原因であることが知られており、肝機能は、さまざまな病態生理学的メカニズムを通じて低下する可能性がある [European Medicines Agency Guideline, 2005]。肝機能障害による排泄および代謝の変化は、薬物の体内での蓄積につながる可能性がある。肝疾患が薬物の吸収と薬物動態および薬物の有効性と安全性を変化させる可能性があることが報告されている。肝疾患は腎機能も変化させることがあり、肝臓が主に薬物除去を担っていない場合でも、薬物とその代謝物の蓄積につながる可能性がある [Food and Drug Administration Guidance, 2003]。

薬物動態試験は、有効性および安全性の観点から投与レジメの変更が必要となる集団を特定するために有用で、肝機能障害のある患者は、そのような特別な集団の1つである [European Medicines Agency Guideline, 2005]。肝代謝および/または排泄が親薬物または活性代謝物の薬物除去の多く（吸収された薬物の20%以上）を占める場合、肝機能障害のある患者を対象とした薬物動態試験が推奨されている。肝機能障害を有する患者での薬物動態試験の主

な目的は、肝疾患の存在下で投与量と投与間隔を適切に変更できるよう情報を得ることであり、また肝機能障害が薬物の薬物動態に影響しない場合は、その旨を述べることも重要である [Food and Drug Administration Guidance, 2003]。

薬物の薬物動態および薬力学は肝疾患により変化する可能性があり、多くの場合その影響は肝機能障害の重症度に依存する。肝機能障害の重症度を分類する評価法はいくつもあるが、現在、薬物除去能力の観点から、肝機能を評価するのに適切な指標は十分に確立されていない。Child-Pugh 分類は、薬物除去能力を予測する目的で開発されたものではないものの、最も広く使用されている肝機能分類法の 1 つである。肝機能障害で見られる肝細胞障害および門脈圧亢進症に関連する臨床症状で、最も重要なのは腹水、食道静脈瘤および脳症であり、肝不全の血清マーカーは、低血清アルブミンとプロトロンビン欠乏である。Child-Pugh 分類は、2 つの臨床症状（脳症と腹水）とアルブミン、プロトロンビンにビリルビンを加えた 3 つの臨床検査項目に基づいて評価される。肝機能障害は、Child-Pugh A（軽度）、B（中等度）、C（重度）の 3 つのグループに分類される [European Medicines Agency Guideline, 2005]。肝機能障害の全体的な傾向を評価するために、軽度、中等度および重度の 3 つのカテゴリ群とコントロール群で試験を実施し、各群の少なくとも 6 名の被験者で評価する必要がある [Food and Drug Administration Guidance, 2003]。

疫学的な観点では、世界中では、B型またはC型肝炎の慢性感染症が慢性肝疾患の最も一般的な原因である一方で、西洋諸国では、慢性的で過剰なアルコール摂取が肝疾患の主要な原因の1つとされている [European Medicines Agency Guideline, 2005]。その他に、非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) が増加しており、慢性肝疾患に進行する可能性があると言われている [Younossi et al., 2018]。NASHの世界的な有病率は24%であり、南アメリカと中東で最も高い率が報告されており、アジア、米国、ヨーロッパがそれに続いている [Younossi et al., 2018]。日本では約100万人がNASHに罹患していると推定されており、食事やライフスタイルの変化や肥満の世界的な傾向により、NASHは日本および世界中でますます重要な肝疾患の原因となる可能性がある [Kang & Matsui, 2018; 金 & 金, 2016; Michitaka et al., 2010]。非アルコール性の脂肪肝からNASHや肝硬変に進行した状態までを含む一連の肝臓病を非アルコール性脂肪性肝疾患と呼び、その有病率は欧米諸国で20~40%、アジア諸国で12~30%、日本で9~30%と言われており [日本消化器病学会, 2014]、本邦でも一定数の肝疾患を有する患者が存在する。

1.5.2 腎機能障害

体内に入った薬物の排出は、主に腎臓による未変化体薬物の排泄や肝臓での代謝によって除去されるが、腎排泄によって主に消失する薬物において、

腎機能障害は薬物動態や薬力学が変化する可能性がある。腎機能障害は、薬物およびその代謝物の腎排泄が減少するだけでなく、吸収、肝臓や腸などでの代謝および能動輸送、血漿タンパク結合、薬物分布の変化をもたらす [European Medicines Agency Guideline, 2016; Food and Drug Administration Guidance, 1998]。特に腎機能障害が著しい患者では顕著にこれらの変化が表れる可能性があり、また薬物の主要な排出経路が腎臓ではない場合にも観察されることがある。したがって、腎機能障害のある患者に投与される可能性が高い薬物では、薬物動態特性の評価を行う必要があり、そのため、腎機能障害のある被験者を用いた薬物動態試験の実施が推奨される。また、腎機能障害は薬物やその活性代謝物の薬物動態を変化させる可能性があり、そのような患者では用量調節が必要になる可能性がある。そのため、特に主に腎排泄により消失する薬物では試験実施が推奨される [Food and Drug Administration Guidance, 1998]。

試験実施の際には、将来的に投与される患者集団を反映した被験者を組み入れることが必要で、特にその患者集団が女性を含む高齢者の場合には、若年男性の被験者で構成されるべきではない。しかしながら、典型的な患者集団を反映し、様々な程度の腎機能障害を有する十分な被験者を組み入れることが困難な場合があり、その場合には、腎機能および他の要因（年齢、性別、体重など）を典型的な患者集団と同等な被験者を組み入れる。また、さまざま

まな程度の腎機能障害を適切に評価するために、各腎機能障害の程度のグループにはほぼ同数の被験者を組み入れることが推奨される [Food and Drug Administration Guidance, 1998]。

薬物の腎排泄には尿細管分泌と糸球体ろ過が関与する可能性があるが、腎機能は通常、GFRに基づいて評価され、薬物動態試験では、GFRを指標とすることで十分であると考えられている [European Medicines Agency Guideline, 2016]。腎機能評価に用いられるGFRには、外因性物質を使用して測定されるGFRと内因性マーカーから推定されるGFRがある。外因性物質をろ過マーカー（たとえば、イヌリン）として測定されるGFRがゴールドスタンダードであり、内因性マーカーから推定されるGFRは外因性物質を使用して測定されるGFRほど正確ではない面がある。例えば、クレアチニンクリアランスは、腎機能測定として医療現場で広く使用され、薬物の用量調節のための基準として実用的であるが [Food and Drug Administration Guidance, 1998]、クレアチニンはろ過のみならず分泌もされるため、GFRを過大評価する可能性がある。一般に、腎機能障害の程度は体表面積で標準化されたGFRに基づいて分類される [European Medicines Agency Guideline, 2016]。

疫学的な観点では、腎臓病は世界中で8億5,000万人以上が罹患し、糖尿病患者の約2倍、癌の有病率またはAIDS/HIVを有する人々の約20倍と言われている世界で最も一般的な病気の1つである。その一方で、明らかな初期症

状がなく、沈黙の病気とも言われている。また、世界の死因を見た時に 11 番目に多い疾患である。慢性腎臓病の最も一般的な原因は高血圧や糖尿病と言われており、世界中の有病率は、男性で 10.4%、女性で 11.8%と言われている [International Society of Nephrology, 2018]。別の報告では、世界的には、慢性腎臓病の推定平均有病率は 13.4%であり、北アメリカ (15.5%)、ヨーロッパ (18.4%)、日本 (13.7%) などの先進国では高い有病率であると言われており [Hill et al., 2016]、本邦でも一定数の腎疾患を有する患者が存在する。

1.6 本研究実施の背景

先に述べたとおり、本邦において慢性の肝疾患および腎疾患の有病率は低くないことから、関節リウマチ患者においても一定数の肝機能障害または腎機能障害を有することが想定される。ペフィシチニブは多くを肝代謝により除去されるものの、腎排泄の寄与も一定程度存在することから、薬物曝露が肝機能または腎機能の程度によってどの程度影響を受けるかを検討するために、肝機能障害または腎機能障害を有する被験者を対象に臨床用量のペフィシチニブを単回経口投与した時の薬物動態および安全性を評価する試験を実施した。肝臓および腎臓は薬剤の体外への除去において重要な臓器であり、それらの機能の障害が薬物動態に及ぼす影響は薬剤投与を行う上で重要な要素である。そのため、肝機能障害および腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響

の検討結果は、添付文書に反映され、関係者に広く周知されることで、薬剤の適正使用に貢献することとなり、臨床試験にてこれらの影響を検討することの意義は高い。

また、ペフィシチニブと JAK 阻害剤で先行他剤であるトファシチニブおよびバリシチニブとの添付文書での比較において、肝機能障害および腎機能障害に対する用量調節の必要性は各薬剤で異なっている。そのため、ペフィシチニブでの肝機能障害および腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響の評価結果および公知情報を用いて 3 剤間で用量調節の差異を生じさせる要因を薬物動態学的観点から検討を行った。本検討により、3 剤間で肝機能障害および腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響を比較し、またその差異を生じさせる要因を検討することで、各薬剤の肝機能障害および腎機能障害に対する特徴を明らかにし、臨床現場での薬剤選択の一助となることが期待された。

表 1-1 サイトカインおよび関連する JAK-STAT 分子

サイトカイン	主要な機能	関連する JAK	関連する STAT	生物学的活性
IL-2	免疫反応, T 細胞分化	JAK1, JAK3	STAT3, STAT5, STAT6	リンパ球の増殖/成熟, T 細胞・NK 細胞の分化/恒常性, B 細胞クラススイッチ, 炎症惹起
IL-4	Th2 細胞分化			
IL-7	T 細胞, B 細胞成長因子			
IL-9	T 細胞, B 細胞, NK 細胞刺激			
IL-15	T 細胞, NK 細胞刺激			
IL-21	T 細胞, B 細胞, NK 細胞刺激			
IFN-α	リンパ球, 線維芽細胞, 単球による抗ウイルス作用	JAK1, TYK2	STAT1, STAT2	抗ウイルス作用, 炎症, 抗腫瘍, 抗炎症作用
IFN-β	遍在的に発現する抗ウイルス作用			
IL-6	造血, 急性期反応, リンパ球分化	JAK1, JAK2, TYK2	STAT3	ナイーブ T 細胞分化, T 細胞恒常性の維持, 炎症, 顆粒球分化増殖
IFN-γ	T 細胞, NK 細胞, 活性化マクロファージ/単球による炎症	JAK1, JAK2	STAT1	抗ウイルス作用, 炎症惹起
IL-12	T 細胞, NK 細胞刺激	JAK2, TYK2	STAT4	自然免疫活性化, Th17 細胞分化/増殖, 炎症惹起
IL-23	炎症			
EPO	赤血球形成刺激	JAK2	STAT5	赤血球生成, 骨髄造血, 巨核球増殖, 血小板産生, 顆粒球・マクロファージ分化増殖, 細胞増殖, 乳房発育
TPO	巨核球/血小板形成刺激			
GM-CSF	多系統造血成長因子			

表 1-2 *In vitro* JAK アイソフォーム選択性

化合物	IC ₅₀ (nM)			
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
トファシチニブ	15.1	77.4	55.0	489
バリシチニブ	4.0	6.6	787	61
ペフィシチニブ	3.9	5.0	0.7	4.8

[Choy, 2019]より抜粋

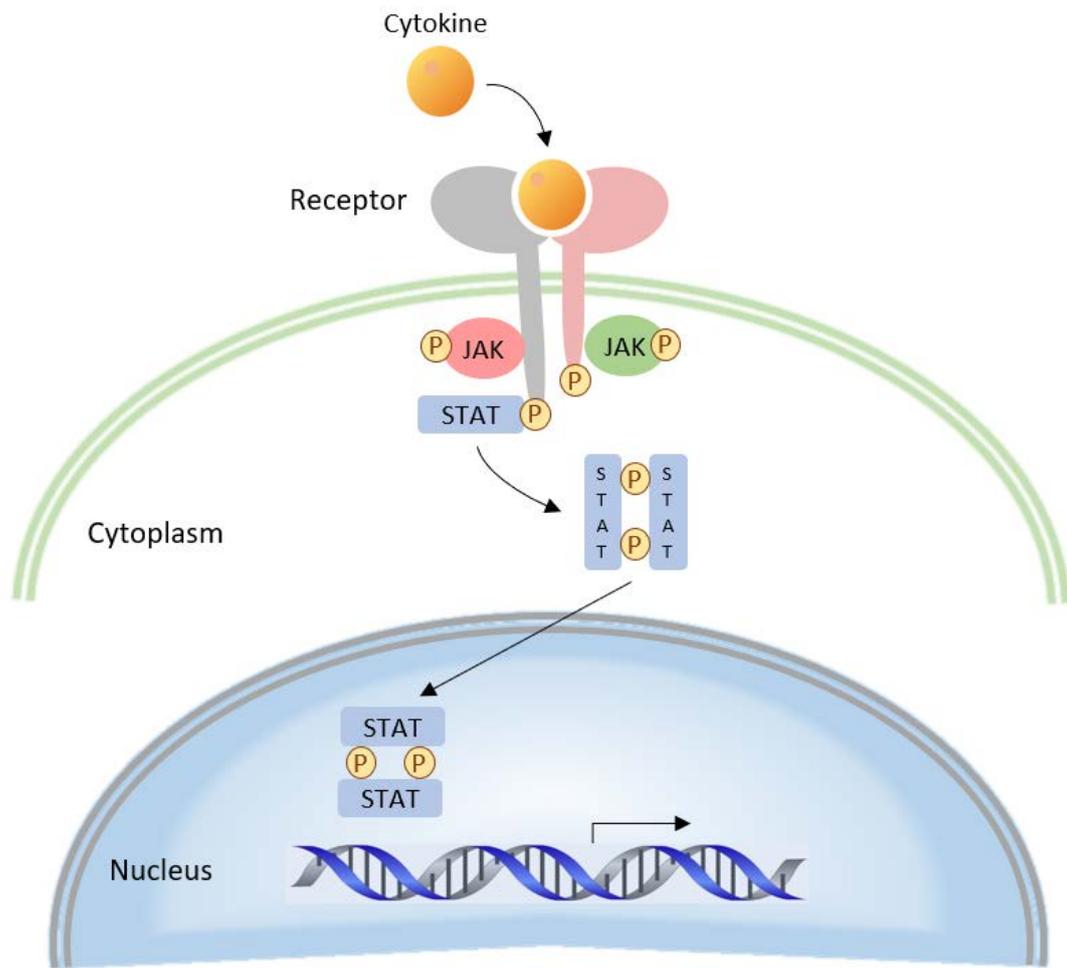


図 1-1 JAK-STAT シグナル伝達経路

関節リウマチの病因に関与する炎症性サイトカインのシグナル伝達に重要な役割を果たす JAK-STAT シグナル伝達経路の模式図を示した。

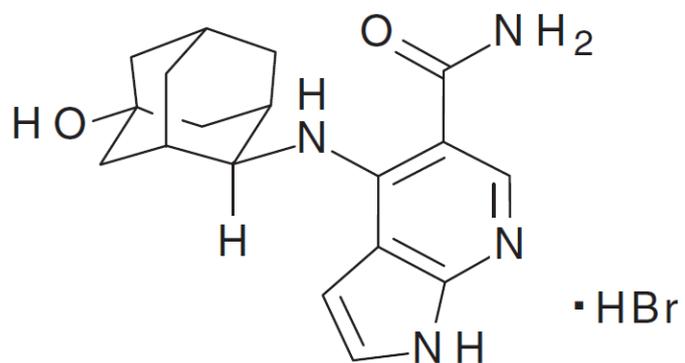


図 1-2 ペフィシチニブ臭化水素酸塩（開発番号：ASP015K）の構造式

[アステラス製薬株式会社スマイラフ[®]錠 50 mg・100 mg インタビューフォーム, 2020]より引用

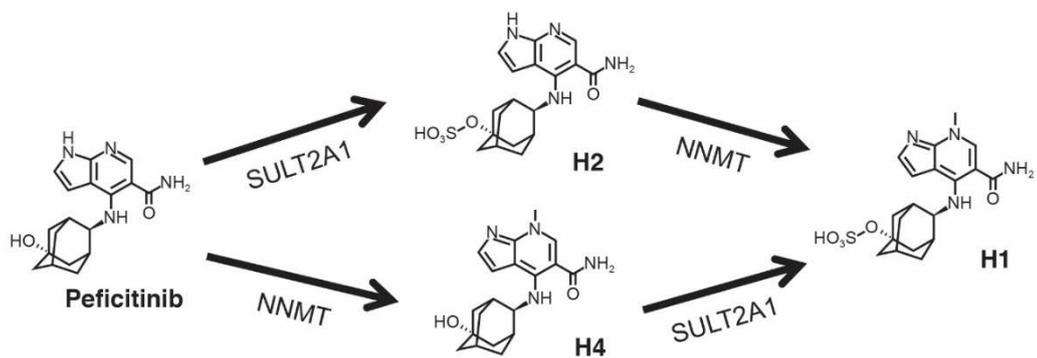


図 1-3 ヒトで推定される主要代謝経路（ペフィシチニブ）

ヒトマスバランス試験結果より推定されたペフィシチニブにおけるヒトでの主要代謝経路を示した。

2 肝機能障害がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響

2.1 目的

肝機能障害者および肝機能正常者を対象に，非盲検下でペフィシチニブを単回経口投与した時の，肝機能障害が薬物動態に与える影響および安全性について検討することを目的として本試験を実施した。

2.2 試験方法

2.2.1 倫理

本試験は，ヘルシンキ宣言，医薬品の臨床試験の実施の基準，ICH ガイドラインおよび適用される法律および規制に従って実施した。治験実施計画書，同意説明文書および治験審査委員会が要求する各種資料は，各治験実施施設の治験審査委員会により審議され，本試験の実施は承認された。全ての被験者から，治験の内容と目的およびその他治験に関する事項について同意説明文書を用いて説明し十分な理解を得た上で，自由意思による治験参加の同意を文書で取得した。

2.2.2 試験デザイン

本試験は，非盲検下で，肝機能正常者 8 例，軽度肝機能障害者 8 例，中等度肝機能障害者 8 例を対象として 3 群の並行群間で実施された。同意取得お

よびスクリーニング検査はペフィシチニブ投与 30 日前 (Day -30) から 3 日前 (Day -3) までに実施され、被験者は投与前日 (Day -1) に治験実施施設に入院した。投与当日 (Day 1) にペフィシチニブ 150 mg 錠 1 錠を単回経口投与し、投与 3 日後 (Day 4) まで入院した後、退院し、投与 6 日後 (Day 7) に最終観察を実施した (図 2-1)。

2.2.3 対象被験者選定

肝機能正常者および Child-Pugh 分類 (表 2-1) [国立研究開発法人 国立国際医療研究センター, 2020; Pugh et al., 1973]にて軽度および中等度と判定された肝機能障害者を対象とした。主な選択基準として、年齢が 20 歳以上 75 歳以下、体重が 40.0 kg 以上 90.0 kg 未満、BMI が 17.0 kg/m²以上 30.0 kg/m²未満を設定した。肝機能障害者に対しては、Child-Pugh 分類でクラス A (軽度, 5~6 点) またはクラス B (中等度, 7~9 点) の肝機能障害と判定された者と規定した。主な除外基準として、過去にペフィシチニブの投与を受けた者、薬物アレルギーの合併または既往を有する者、日常的な飲酒量または喫煙量が過度の者、入院日前 56 日以内に生ワクチンあるいは弱毒生ワクチンの接種を受けた者、入院日前 7 日以内に上部消化器症状を発現した者を設定した。肝機能正常者において、eGFR が 60 mL/min/1.73 m²未満の者、肝機能障害者において、45 mL/min/1.73 m²未満である者を除外した。また、Child-Pugh 分類で

クラス C（重度，10～15 点）の肝機能障害と判定された者を除外した。

2.2.4 被験者数設定根拠

過去の肝機能正常者および肝機能障害者での薬物動態試験を参考に，本試験における肝機能障害者の症例集積の可能性を考慮して設定した。そのため，本試験の症例数は統計学的検出力に基づくものではなかった。

2.2.5 治験薬投与

ペフィシチニブ投与当日（Day 1）の朝にペフィシチニブ 150 mg 錠 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。投与前日（Day -1）夜から投与 3 時間後まで絶食とし，ペフィシチニブ投与時を除いて投与前後 1 時間は絶水とした。

関節リウマチ患者を対象に実施中の第 III 相試験において 1 日用量は 100 mg および 150 mg であり，臨床常用量として 150 mg が考えられた。また，実施済みの健康成人を対象とした臨床試験において，450 mg までの単回投与経験があり，用量制限を必要とするような毒性やその他重大な安全性の所見は認められていなかった。本試験は，臨床常用量を投与した時の薬物動態を検討することが目的のため，用量を 150 mg 単回投与と設定した。

2.2.6 検体採取および測定

薬物動態解析用採血は、ペフィシチニブ投与前、投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60 および 72 時間まで実施した。

血漿中ペフィシチニブおよび代謝物 (H1, H2, H4) 濃度は、バリデーショ
ン試験にて確立された 3 つの異なる LC-MS/MS 法を用いて測定した。ペフィ
シチニブおよび H2, H1 ならびに H4 代謝物の定量下限はいずれも血漿 25 μ L
を用いた時に 0.25 ng/mL であった。ペフィシチニブおよび H2 は、それぞれ
の重水素標識体を内標準物質に用いて同時に測定した。血漿 25 μ L に
100 mmol/L リン酸緩衝液 (pH7) を 1 mL 添加後、Oasis[®] Hydrophilic-Lipophilic-
Balanced cartridge (30 mg/1 cc; Waters Co., Milford, Massachusetts) に添加した。
5%メタノール (1 mL) で 3 回洗浄後、メタノール (1 mL) で cartridge から薬
物を溶出させた。溶出液を濃縮乾固後、0.4 mL の再溶解液 (10 mmol/L 酢酸ア
ンモニウム-メタノール, 1:1, v/v) で再溶解した溶液 20 μ L を LC-MS/MS に
注入した [Oda et al., 2015b]。

H1 および H4 はそれぞれ単独に測定し、その内標準物質には H1 の重水素
標識体およびペフィシチニブの立体異性体をそれぞれ用いた。H1 の血漿から
の抽出はペフィシチニブおよび H2 と同様に実施した。濃縮乾固後に 0.5 mL
の再溶解液 (10 mmol/L 酢酸アンモニウム-メタノール, 65:35, v/v) で再溶解
した溶液 10 μ L を LC-MS/MS に注入した。H4 の血漿からの抽出方法もペフ

イシチニブおよび H2 と同様であるが、cartridge に血漿を添加後、25%メタノール (1 mL) で 3 回洗浄後、1 mL の抽出液 (メタノールーギ酸 [100:0.1, v/v]) で cartridge から H4 を溶出させた。濃縮乾固後に 0.5 mL の再溶解液 (10 mmol/L 酢酸アンモニウムーメタノール, 60:40, v/v) で再溶解した溶液 20 μ L を LC-MS/MS に注入した。

2.2.7 統計解析

2.2.7.1 薬物動態解析

薬物動態解析対象集団は、ペフィシチニブ投与例で薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な症例を対象とした。薬物動態解析対象集団に対して、WinNonlin[®] version 6.2 (Certara) を使用したノンコンパートメント解析により、血漿中ペフィシチニブ濃度および血漿中代謝物 (H1, H2, H4) の薬物動態パラメータ (AUC_{inf} , AUC_{last} , C_{max} , $t_{1/2}$, t_{max} 等) を算出した。対数変換された AUC および C_{max} は、肝機能障害の程度を固定効果として分散分析に用いられ、肝機能正常者に対する肝機能障害者の幾何平均比 (GMR) ならびにその 90% 信頼区間 (90% CI) を算出した。また、ペフィシチニブの AUC_{inf} と肝機能の関係を評価するため、血清アルブミンおよびプロトロンビン時間を固定効果として線形モデルを用いて、探索的に解析を行った。

2.2.7.2 安全性解析

安全性解析対象集団は、ペフィシチニブの投与を受けた症例を対象とした。安全性解析対象集団に対して、有害事象、臨床検査値、バイタルサインおよび心電図の解析を行った。

2.3 試験結果

2.3.1 被験者背景

計 24 例の被験者が登録され、ペフィシチニブの投与を受け、全例が試験を完了した。肝機能障害者は 16 例（軽度障害者：8 例，中等度障害者：8 例），肝機能正常者は 8 例であった。

被験者の平均年齢は 62.3 歳，平均体重は 65.5 kg であった。軽度および中等度肝機能障害群では，平均プロトロンビン時間 (%) はそれぞれ 95.9% および 69.7%，平均アルブミン濃度はそれぞれ 40.6 g/L および 32.1 g/L であった。その他の人口統計学的特性およびベースライン特性はいずれも，肝機能正常，軽度および中等度の肝機能障害群間で同様であった（表 2-2）。平均年齢（正常群：60.0 歳，軽度障害群：67.4 歳，中等度障害群：59.4 歳）および平均体重（正常群：66.3 kg，軽度障害群：65.2 kg，中等度障害群：65.0 kg）を群間で同程度になるように調整し，各群の中央値は他の 2 群の中央値の±10%以内であった。大部分の被験者（70.8%）は男性（正常群：75.0%，軽度障害群：

62.5%, 中等度障害群 : 75.0%) であった。

2.3.2 薬物動態

2.3.2.1 ペフィシチニブ

肝機能障害の程度別のペフィシチニブ投与から 72 時間までの平均血漿中ペフィシチニブ濃度を図 2-2 に、肝機能障害の程度別の血漿中薬物動態パラメータの概要を表 2-3 に示した。

軽度肝機能障害者と肝機能正常者との比較では、ペフィシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の GMR は、それぞれ 1.19 (90% CI: 0.86, 1.64) および 1.04 (90% CI: 0.71, 1.53) であった (表 2-4)。中等度肝機能障害者と肝機能正常者との比較では、ペフィシチニブの AUC_{inf} および C_{max} の GMR はそれぞれ 1.92 (90% CI: 1.39, 2.66) および 1.82 (90% CI: 1.24, 2.69) であった (表 2-4)。肝機能パラメータ (血清アルブミンおよびプロトロンビン時間) の測定値に対する AUC_{inf} の散布図を図 2-3 に示した。

2.3.2.2 代謝物

ペフィシチニブ, H2 (主代謝物), H1 および H4 (副代謝物) の 3 つの抱合代謝物を分析した [Oda et al., 2015a]。肝機能正常者の測定値と比較して、軽度および中等度肝機能障害者では H1 および H4 代謝物の曝露量が大きい傾向

が認められたが、H2 代謝物の曝露量に明確な傾向は認められなかった（表 2-3）。MPR は肝機能正常者で 0.25 (H1), 1.88 (H2) および 0.29 (H4), 軽度肝機能障害者で 0.52 (H1), 2.56 (H2) および 0.37 (H4), 中等度肝機能障害者で 0.32 (H1), 0.75 (H2) および 0.51 (H4) であった（表 2-3）。

2.3.3 安全性

各群 1 例を含む 3 例の被験者に 5 件の有害事象が報告された（表 2-5）。有害事象は、下痢、尿中血陽性、背部痛、低血圧および悪心であった。全ての有害事象は背部痛を除き、ペフィシチニブとの因果関係ありと判定された。重症度が中等度と判定された悪心を除き、全ての有害事象は軽度であった。重篤な有害事象は認められず、死亡例もなく、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。

バイタルサイン、心電図および臨床検査項目について、ベースラインからの臨床的に重要な変化は認められなかった。軽度肝機能障害群の 1 例でペフィシチニブ投与 8 日目に尿中血陽性が認められたが、治験責任医師により、重症度は軽度、ペフィシチニブとの因果関係は可能性あり、と判断された。

2.4 考察

本試験は、軽度および中等度肝機能障害者ならびに肝機能正常者を対象に、ペフィシチニブ 150 mg を単回経口投与した時の、肝機能障害が薬物動態に与える影響および安全性について検討することを目的として実施した。

肝機能正常者における単回投与のペフィシチニブの薬物動態プロファイルは、健常な被験者を対象に実施済みの薬物動態試験で認められた薬物動態プロファイルと一致していた。実施済みの試験では、 t_{max} の中央値はペフィシチニブ 3 mg および 300 mg を投与した被験者でそれぞれ 1.0 および 1.8 時間であり、 $t_{1/2}$ の平均値は 2.8~13 時間であった [Cao et al., 2016]。本試験で肝機能正常者において、ペフィシチニブの t_{max} の中央値は 1.3 時間で速やかに吸収され、 $t_{1/2}$ の平均値は 3.3~18.4 時間であった。 t_{max} の中央値および $t_{1/2}$ の平均値は、肝機能正常者と軽度および中等度肝機能障害者で同等であった。

血漿中ペフィシチニブの AUC_{inf} および C_{max} については、肝機能正常者と軽度肝機能障害者との間に顕著な差は認められなかった。しかし、肝機能正常者と比較して、中等度肝機能障害者は血漿中ペフィシチニブの曝露量が高かった。これらの所見は、米国の非アジア人被験者を対象に実施されたトファシチニブの薬物動態試験で見られた結果と一致している。トファシチニブの AUC_{inf} および C_{max} は、軽度肝機能障害者では変化しなかったが、中等度肝機能障害者では、幾何平均での AUC_{inf} および C_{max} がそれぞれ約 65%および 49%

上昇した [Lawendy et al., 2014]。本試験では、中等度肝機能障害者では肝機能正常者と比較して、ペフィシチニブの幾何平均での AUC_{inf} および C_{max} の上昇がそれぞれ 92% および 82% とわずかに大きかった。しかし、トファシチニブの安全性の所見と一致して、肝機能にかかわらず、全ての被験者の忍容性は概ね良好であった。

ペフィシチニブの3つの代謝物 (H1, H2, H4) は、2つの経路を介して生成される (図 1-3) [Oda et al., 2015a]。H1, H2 および H4 代謝物の AUC_{inf} および C_{max} について、肝機能正常者と軽度肝機能障害者との間に顕著な差異は認められなかった。しかし、中等度肝機能障害者では、H1 および H4 代謝物の曝露量が高く、H2 代謝物の曝露量はやや低かった。中等度肝機能障害者における H2 代謝物の MPR の中央値は 0.56 であったのに対し、肝機能正常者および軽度肝機能障害者ではそれぞれ 1.83 および 2.70 であったことから、中等度肝機能障害者では H2 代謝物への代謝クリアランスが低下しており、血漿中ペフィシチニブの曝露量が増加した可能性が示唆された。

H2 代謝物の形成を担う硫酸転移酵素 (SULT) アイソザイムは SULT2A1 である (図 1-3) [Oda et al., 2015a]。肝障害患者における SULT2A1 活性に関する情報は限られているが、Pacifici らは肝障害患者の肝サンプルを用いて *in vitro* 硫酸化活性を検討した。肝障害患者の肝臓から調製したサイトゾルにおける SULT2A1 の基質であるエチニルーエストラジオールの硫酸化活性は、

健常ドナーのそれよりも低いことが試験で示された [Pacifici et al., 1990]。したがって、中等度肝機能障害者における抱合能の低下が、観察された H2 代謝物への代謝クリアランスの低下の原因である可能性がある。

中等度肝機能障害群では、ペフィシチニブのみならず、H1 および H4 代謝物も肝機能正常群および軽度肝機能障害群の曝露量と比較して高い曝露量を示した。両代謝物の生成に関与するメチル基転移酵素アイソザイムはニコチンアミド *N*-メチル基転移酵素 (NNMT) である (図 1-3) [Oda et al., 2015a]。

中等度肝機能障害群でメチル化代謝物の上昇が認められた理由は依然として不明であるが、これらの被験者では NNMT 活性の亢進と関連していた可能性がある。重度の肝障害のマウスモデルでは NNMT 遺伝子発現の増加が検出されており [Dong et al., 2002]、肝硬変患者では NNMT 活性の亢進が認められている [Pumpo et al., 2001; Cuomo et al., 1994]。実際、肝機能正常群と比較して中等度肝機能障害群で H4 代謝物の AUC_{inf} と MPR が増加したことは、NNMT によるペフィシチニブの代謝が増加していることを示唆している。

ペフィシチニブから H2 代謝物への代謝に関与する硫酸抱合が、H4 代謝物への代謝に関与するメチル化よりペフィシチニブの肝代謝クリアランスにおいて優位なため、中等度肝機能障害者では硫酸抱合の低下の影響を大きく受け、血漿中ペフィシチニブの曝露量に影響を及ぼしたと考えられた。

肝機能パラメータ（血清アルブミンおよびプロトロンビン時間）の測定値

とペフィシチニブの薬物動態パラメータとの間に明らかな関係は認められなかった。

3 例の被験者で 5 件の有害事象が報告され、いずれの事象も軽度または中等度と判断された。有害事象のうち 4 件（悪心、下痢、血中尿陽性、低血圧）は、ペフィシチニブとの因果関係ありと判定された。また、試験期間中に測定された臨床検査項目のいずれにおいても、ベースラインからの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

本試験は、被験者数が少なかったこと（各群 8 例）から、所見の一般化可能性には限界が存在する。さらに、本試験には重度肝機能障害者は含まれなかったため、本障害群におけるペフィシチニブの薬物動態プロファイルおよび安全性に関する情報は限られている。また、本試験は関節リウマチではない被験者を対象とした単回投与試験であり、関節リウマチ患者に長期使用した場合のペフィシチニブに対する忍容性に関する情報は得られていないことに留意する必要がある。

結論として、本試験では、ペフィシチニブ 150 mg を単回投与した後、軽度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 クラス A）では、肝機能正常者と比較してペフィシチニブの曝露量に顕著な差は認められなかった。対照的に、中等度肝機能障害者（Child-Pugh 分類 クラス B）では、肝機能正常者と比較してペフィシチニブの曝露量が約 2 倍になった。ペフィシチニブは、軽度および中等

度肝機能障害者ならびに肝機能正常者において、単回経口投与後に良好な忍容性を示した。軽度肝機能障害を有する患者にペフィシチニブを投与する際に用量調節は必要ないと考えられたが、中等度肝機能障害を有する患者では、添付文書に従い、ペフィシチニブの用量は肝機能障害を有さない患者で 사용되는用量と比較して減量する必要があると考えられた。

表 2-1 Child-Pugh 分類

判定基準	1 点	2 点	3 点
アルブミン (g/dL)	3.5 超	2.8 以上 3.5 未満	2.8 未満
ビリルビン (mg/dL) (原発性胆汁性肝硬変の場合)	2.0 未満 (4.0 未満)	2.0 以上 3.0 以下 (4.0 以上 10 以下)	3.0 超 (10 超)
腹水	なし	軽度 コントロール可能	中等度以上 コントロール困難
肝性脳症 (度)	なし	1~2	3~4
プロトロンビン時間	(秒, 延長)	4 未満	4 以上 6 以下
	(%)	70 超	40 以上 70 以下
			6 超 40 未満

表 2-2 被験者背景およびベースライン特性

パラメータ	肝機能			合計 (N=24)
	正常群 (n=8)	軽度障害群 (n=8)	中等度障害群 (n=8)	
性別, n (%)				
男性	6 (75.0)	5 (62.5)	6 (75.0)	17 (70.8)
女性	2 (25.0)	3 (37.5)	2 (25.0)	7 (29.2)
年齢, 歳				
平均値 (標準偏差)	60.0 (4.7)	67.4 (8.2)	59.4 (6.7)	62.3 (7.4)
体重, kg				
平均値 (標準偏差)	66.3 (9.8)	65.2 (11.5)	65.0 (13.4)	65.5 (11.2)
BMI, kg/m²				
平均値 (標準偏差)	24.0 (2.6)	26.0 (3.5)	23.3 (3.7)	24.4 (3.4)
プロトロンビン時間, %				
N	0	8	8	16
平均値 (標準偏差)	–	95.9 (14.1)	69.7 (16.5)	82.8 (20.1)
アルブミン, g/L				
N	8	8	8	NA
平均値 (標準偏差)	40.4 (1.8)	40.6 (2.3)	32.1 (3.9)	NA

表 2-3 肝機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	化合物	肝機能		
		正常群 (n=8)	軽度障害群 (n=8)	中等度障害群 (n=8)
AUC_{inf}, ng·h/mL	Peficitinib	1149 (231.1)	1435 (525.1)	2332 (895.6)
	H1	372.1 (111.8)	887.9 (453.0)	1138 (1259)
	H2	2707 (557.4)	4393 (2075)	2489 (2358)
	H4	357.2 (143.1)	571.8 (281.1)	1346 (1011)
AUC_{last}, ng·h/mL	Peficitinib	1298 (528.8)	1413 (525.1)	2316 (899.4)
	H1	412.1 (182.6)	876.1 (454.5)	1131 (1260)
	H2	2920 (910.1)	4369 (2089)	2480 (2361)
	H4	402.0 (211.5)	563.4 (283.3)	1331 (1012)
C_{max}, ng/mL	Peficitinib	350.4 (129.1)	371.6 (146.5)	673.8 (331.6)
	H1	44.79 (23.87)	90.64 (50.46)	110.3 (107.2)
	H2	641.3 (174.0)	808.9 (247.1)	485.0 (426.3)
	H4	35.57 (26.23)	53.46 (34.03)	110.5 (80.01)
t_{max}, h 中央値 (最小値, 最大値)	Peficitinib	1.25 (1.00-3.00)	1.47 (0.50-2.00)	1.50 (1.00-2.83)
	H1	3.00 (3.00-4.00)	3.00 (1.93-4.00)	3.00 (2.00-4.00)
	H2	1.50 (1.00-3.00)	1.75 (1.00-3.00)	1.50 (1.50-2.83)
	H4	3.50 (3.00-4.00)	4.00 (1.00-6.00)	4.00 (3.00-4.02)
t_{1/2}, h	Peficitinib	10.43 (6.22)	13.70 (9.93)	11.16 (8.88)
	H1	12.50 (7.98)	9.94 (5.50)	14.11 (7.02)
	H2	10.77 (6.10)	7.74 (5.09)	12.24 (9.03)
	H4	12.24 (6.96)	10.71 (4.77)	15.13 (7.50)
CL/F, L/h	Peficitinib	134.9 (25.77)	121.3 (54.89)	74.51 (32.28)
	H1	–	–	–
	H2	–	–	–
	H4	–	–	–
MPR	Peficitinib	–	–	–
	H1	0.25 (0.06)	0.52 (0.28)	0.32 (0.31)
	H2	1.88 (0.42)	2.56 (0.76)	0.75 (0.53)
	H4	0.29 (0.06)	0.37 (0.09)	0.51 (0.24)

注) 特に記載のない限り, データは平均値 (標準偏差) で表示

表 2-4 ペフィシチニブ薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響評価

パラメータ	肝機能	n	GMR ^a (90% CI)
AUC_{inf}, ng·h/mL	正常群	7	
	軽度障害群	8	1.19 (0.86, 1.64)
	中等度障害群	8	1.92 (1.39, 2.66)
AUC_{last}, ng·h/mL	正常群	8	
	軽度障害群	8	1.07 (0.76, 1.51)
	中等度障害群	8	1.76 (1.25, 2.47)
C_{max}, ng/mL	正常群	8	
	軽度障害群	8	1.04 (0.71, 1.53)
	中等度障害群	8	1.82 (1.24, 2.69)

a: 障害群 / 正常群

表 2-5 肝機能障害程度別有害事象一覽

n (%)	正常群 (n=8)	軽度障害群 (n=8)	中等度障害群 (n=8)	合計 (N=24)
全体	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	3 (12.5)
下痢	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
悪心	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
尿中血陽性	0	1 (12.5)	0	1 (4.2)
背部痛	1 (12.5)	0	0	1 (4.2)
低血圧	0	0	1 (12.5)	1 (4.2)

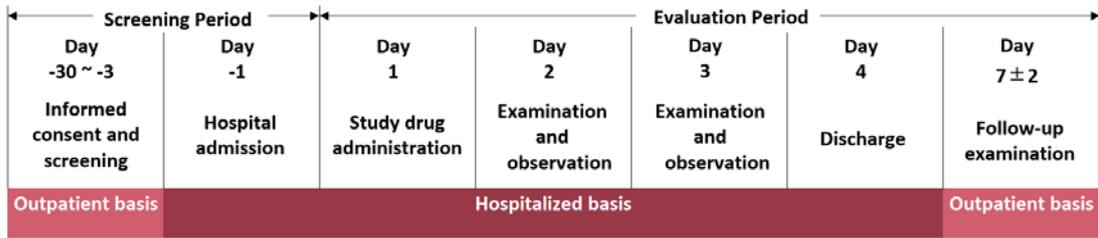


図 2-1 試験デザインの概要

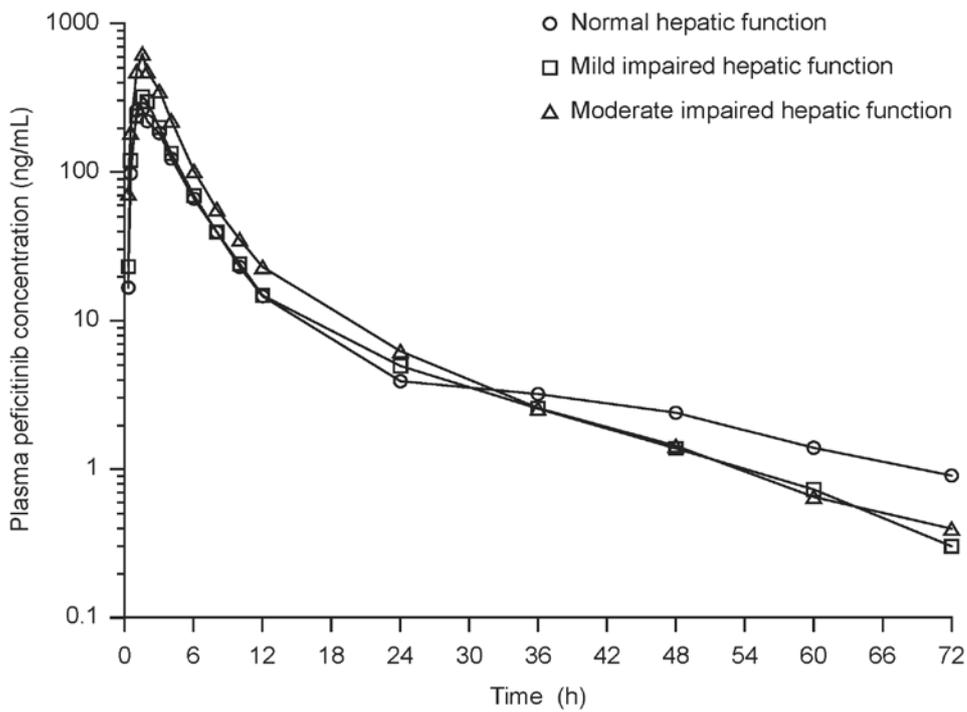
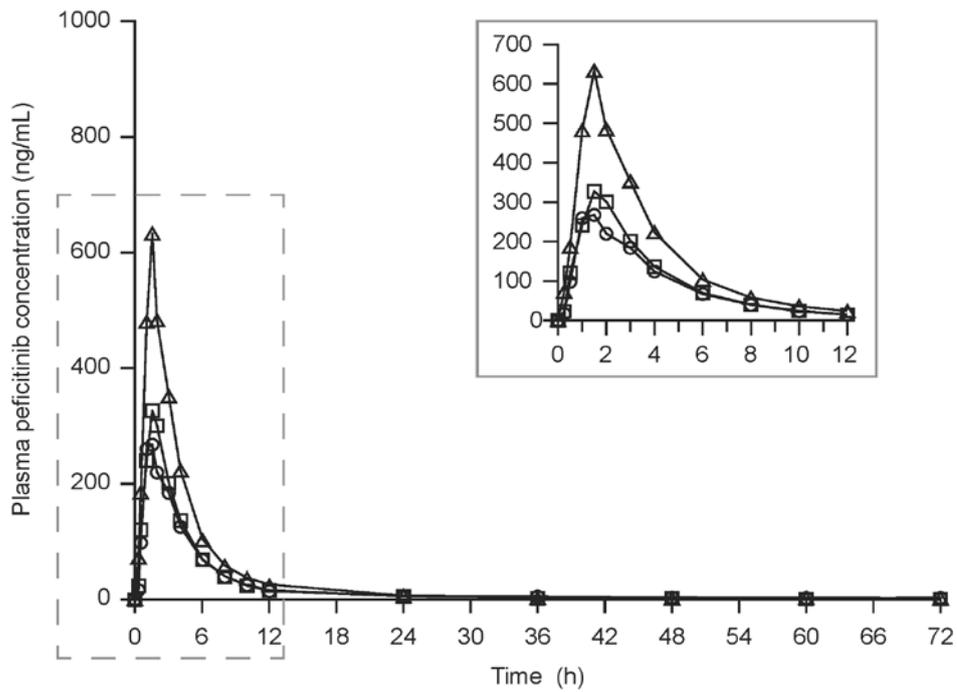


図 2-2 肝機能障害程度別血漿中ペフィシチニブ濃度プロファイル（上）linear scale および（下）semi-log scale

肝機能障害の程度別の投与後 0 から 72 時間までのペフィシチニブの平均血漿中濃度推移を linear scale および semi-log scale で示した。

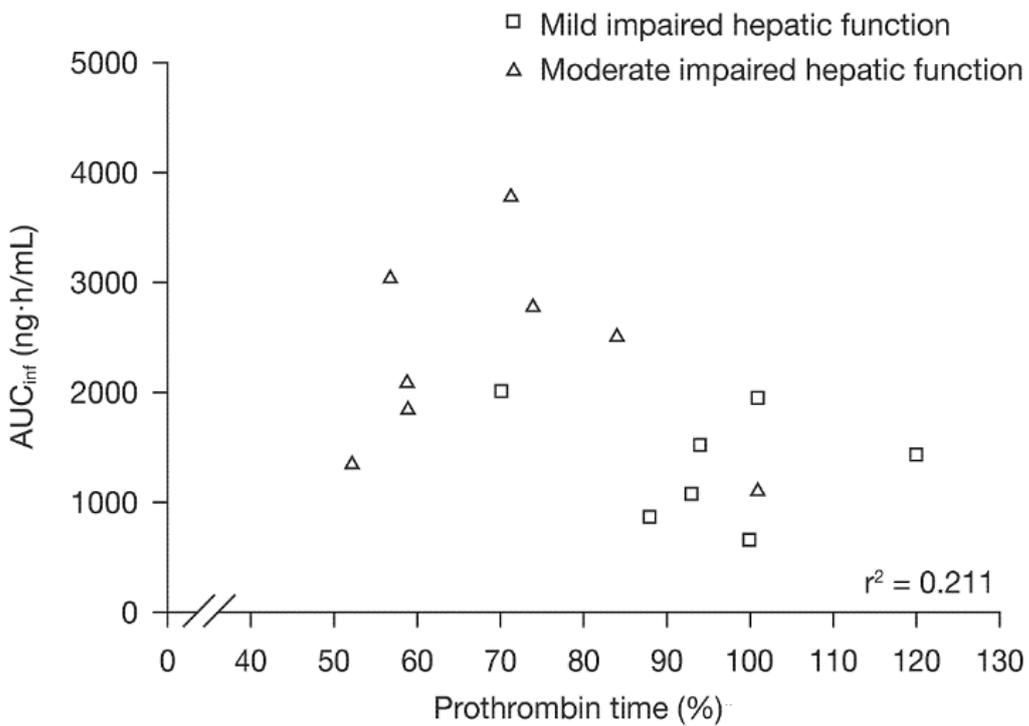
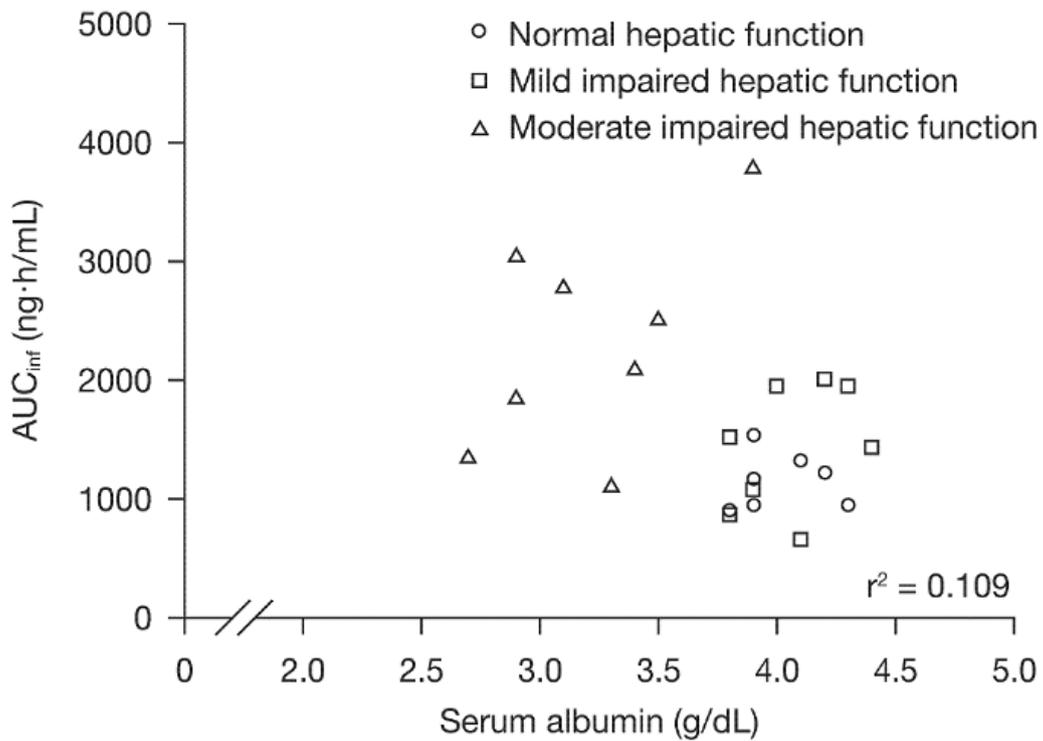


図 2-3 ペフィシチニブ AUC_{inf}と肝機能の測定値の関係（上）血清アルブミンおよび（下）プロトロンビン時間

血清アルブミンおよびプロトロンビン時間の測定値に対するペフィシチニブ AUC_{inf}の散布図を示した。

3 腎機能障害がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響

3.1 目的

腎機能障害者および腎機能正常者を対象に、非盲検下でペフィシチニブを単回経口投与した時の、腎機能障害が薬物動態に与える影響および安全性について検討することを目的として本試験を実施した。

3.2 試験方法

3.2.1 倫理

本試験は、ヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準、ICH ガイドラインおよび適用される法律および規制に従って実施した。治験実施計画書、同意説明文書および治験審査委員会が要求する各種資料は、各治験実施施設の治験審査委員会により審議され、本試験の実施は承認された。全ての被験者から、治験の内容と目的およびその他治験に関する事項について同意説明文書を用いて説明し十分な理解を得た上で、自由意思による治験参加の同意を文書で取得した。

3.2.2 試験デザイン

本試験は、非盲検下で、腎機能正常者 8 例、軽度腎機能障害者 8 例、中等度腎機能障害者 8 例、重度腎機能障害者 8 例を対象として 4 群の並行群間で

実施された。同意取得およびスクリーニング検査はペフィシチニブ投与 30 日前 (Day -30) から 3 日前 (Day -3) までに実施され、被験者は投与前日 (Day -1) に治験実施施設に入院した。投与当日 (Day 1) にペフィシチニブ 150 mg 錠 1 錠を単回経口投与し、投与 3 日後 (Day 4) まで入院した後、退院し、投与 6 日後 (Day 7) に最終観察を実施した (図 3-1)。

3.2.3 対象被験者選定

腎機能正常者および eGFR にて軽度、中等度および重度と判定された腎機能障害者を対象とした。主な選択基準として、年齢が 20 歳以上 75 歳以下、体重が 40.0 kg 以上 90.0 kg 未満、BMI が 17.6 kg/m²以上 30.0 kg/m²未満を設定した。腎機能正常者に対して eGFR が 90 mL/min/1.73 m²以上、腎機能障害者に対して eGFR で軽度 (60 mL/min/1.73 m²以上, 90 mL/min/1.73 m²未満)、中等度 (30 mL/min/1.73 m²以上, 60 mL/min/1.73 m²未満)、重度 (15 mL/min/1.73 m²以上, 30 mL/min/1.73 m²未満) の範囲内かつ透析を実施していない者とした。主な除外基準として、過去にペフィシチニブの投与を受けた者、薬物アレルギーの合併または既往を有する者、日常的な飲酒量または喫煙量が過度の者、入院日前 56 日以内に生ワクチンあるいは弱毒生ワクチンの接種を受けた者、入院日前 7 日以内に上部消化器症状を発現した者を設定した。

3.2.4 被験者数設定根拠

過去の腎機能正常者および腎機能障害者での薬物動態試験を参考に、本試験における腎機能障害者の症例集積の可能性を考慮して設定した。そのため、本試験の症例数は統計学的検出力に基づくものではなかった。

3.2.5 治験薬投与

ペフィシチニブ投与当日（Day 1）の朝にペフィシチニブ 150 mg 錠 1 錠を 150 mL の水とともに単回経口投与した。投与前日（Day -1）夜から投与 3 時間後まで絶食とし、ペフィシチニブ投与時を除いて投与前後 1 時間は絶水とした。

関節リウマチ患者を対象に実施中の第 III 相試験において 1 日用量は 100 mg および 150 mg であり、臨床常用量として 150 mg が考えられた。また、実施済みの健康成人を対象とした臨床試験において、450 mg までの単回投与経験があり、用量制限を必要とするような毒性やその他重大な安全性の所見は認められていなかった。本試験は、臨床常用量を投与した時の薬物動態を検討することが目的のため、用量を 150 mg 単回投与と設定した。

3.2.6 検体採取および測定

薬物動態解析用採血は、ペフィシチニブ投与前、投与後 0.25, 0.5, 1, 1.5,

2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60 および 72 時間まで実施した。

血漿中ペフィシチニブおよび代謝物 (H1, H2, H4) 濃度は、バリデーショ
ン試験にて確立された 3 つの異なる LC-MS/MS 法を用いて測定した。ペフィ
シチニブおよび H2, H1 ならびに H4 代謝物の定量下限はいずれも血漿 25 μ L
を用いた時に 0.25 ng/mL であった。ペフィシチニブおよび H2 は、それぞ
れの重水素標識体を内標準物質に用いて同時に測定した。血漿 25 μ L に
100 mmol/L リン酸緩衝液 (pH7) を 1 mL 添加後、Oasis[®] Hydrophilic-Lipophilic-
Balanced cartridge (30 mg/1 cc; Waters Co., Milford, Massachusetts) に添加した。
5%メタノール (1 mL) で 3 回洗浄後、メタノール (1 mL) で cartridge から薬
物を溶出させた。溶出液を濃縮乾固後、0.4 mL の再溶解液 (10 mmol/L 酢酸ア
ンモニウム-メタノール, 1:1, v/v) で再溶解した溶液 20 μ L を LC-MS/MS に
注入した [Oda et al., 2015b]。

H1 および H4 はそれぞれ単独に測定し、その内標準物質には H1 の重水素
標識体およびペフィシチニブの立体異性体をそれぞれ用いた。H1 の血漿から
の抽出はペフィシチニブおよび H2 と同様に実施した。濃縮乾固後に 0.5 mL
の再溶解液 (10 mmol/L 酢酸アンモニウム-メタノール, 65:35, v/v) で再溶解
した溶液 10 μ L を LC-MS/MS に注入した。H4 の血漿からの抽出方法もペフ
ィシチニブおよび H2 と同様であるが、cartridge に血漿を添加後、25%メタ
ノール (1 mL) で 3 回洗浄後、1 mL の抽出液 (メタノール-ギ酸 [100:0.1, v/v])

で cartridge から H4 を溶出させた。濃縮乾固後に 0.5 mL の再溶解液 (10 mmol/L 酢酸アンモニウム-メタノール, 60:40, v/v) で再溶解した溶液 20 μ L を LC-MS/MS に注入した。

3.2.7 統計解析

3.2.7.1 薬物動態解析

薬物動態解析対象集団は、ペフィシチニブ投与例で薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能な症例を対象とした。薬物動態解析対象集団に対して、WinNonlin[®] version 6.2 (Certara) を使用したノンコンパートメント解析により、血漿中ペフィシチニブ濃度および血漿中代謝物 (H1, H2, H4) の薬物動態パラメータ (AUC_{inf} , AUC_{last} , C_{max} , $t_{1/2}$, t_{max} 等) を算出した。対数変換された AUC および C_{max} は、腎機能障害の程度を固定効果として分散分析に用いられ、腎機能正常者に対する腎機能障害者の幾何平均比 (GMR) ならびにその 90% 信頼区間 (90% CI) を算出した。また、ペフィシチニブの AUC_{inf} と腎機能の関係を評価するため、eGFR を固定効果として線形モデルを用いて、探索的に解析を行った。

3.2.7.2 安全性解析

安全性解析対象集団は、ペフィシチニブの投与を受けた症例を対象とした。

安全性解析対象集団に対して、有害事象、臨床検査値、バイタルサインおよび心電図の解析を行った。

3.3 試験結果

3.3.1 被験者背景

合計 31 例の被験者が登録され、ペフィシチニブの投与を受け、全例が試験を完了した。腎機能障害者は 23 例（軽度障害者：8 例，中等度障害者：8 例，重度障害者：7 例），腎機能正常者は 8 例であった。

腎機能群間でベースライン特性に顕著な差は認められなかった（表 3-1）。大部分の被験者は男性であり，平均年齢は 57.8 歳であった。eGFR の平均値は，軽度腎機能障害群で 77.5 mL/min/1.73 m²，中等度腎機能障害群で 48.5 mL/min/1.73 m²，重度腎機能障害群で 23.6 mL/min/1.73 m²であった。

3.3.2 薬物動態

ペフィシチニブは速やかに吸収され、 t_{max} の中央値は腎機能障害群で 1.50 時間，腎機能正常群で 1.75 時間であった（表 3-2）。経時的な血漿中ペフィシチニブ濃度プロファイル（0～72 時間）は，腎機能群間で類似していた（図 3-2）。ペフィシチニブの薬物動態パラメータについて，腎機能障害群間で明らかな差は認められず（表 3-2）， AUC_{inf} ， AUC_{last} および C_{max} の GMR

(表 3-3) から、いずれの腎機能障害群と腎機能正常群との間にも顕著な差は認められなかった。また、ペフィシチニブの AUC_{inf} および eGFR について、腎機能群間で線形回帰分析を行った結果、統計学的に有意な傾きは認められず、薬物動態パラメータと eGFR との間に関連性は認められなかった (図 3-3)。

3 つの抱合代謝物 (H1, H2, H4) のうち、H1 および H2 代謝物については腎機能障害の悪化に伴い MPR が増加する傾向が認められたが、H4 代謝物については明確な傾向は認められなかった (表 3-2)。

3.3.3 安全性

腎機能正常群の 1 例および軽度腎機能障害群の 1 例に、ペフィシチニブを単回経口投与したときにそれぞれ 1 件の有害事象 (頭痛および ALT 増加) が認められた (表 3-4)。これらの有害事象のうち、腎機能正常群の被験者の頭痛はペフィシチニブとの因果関係ありと判定された。死亡、重篤な有害事象または投与中止に至った有害事象は報告されなかった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

軽度の ALT 増加を除き、臨床的に重要なベースラインからの変化は、試験期間中に評価した臨床検査項目のいずれについても観察されなかった。

試験期間中に評価したいずれのバイタルサイン測定値についても、ベース

ラインからの臨床的に重要な変化は観察されなかった。

入院日およびペフィシチニブ投与後の規定の評価時点の心電図検査結果では、全ての被験者において治験責任医師により正常と判断された。試験期間中に評価したいずれの心電図検査結果についても、ベースラインからの臨床的に重要な変化は観察されなかった。

3.4 考察

本試験は、軽度、中等度および重度腎機能障害者ならびに腎機能正常者を対象に、ペフィシチニブ 150 mg を単回経口投与した時の、腎機能障害が薬物動態に与える影響および安全性について検討することを目的として実施した。

日本人 31 例を対象とした本試験では、ペフィシチニブの血漿中濃度は腎機能障害の影響を大きく受けないことが確認された。重度腎機能障害群と腎機能正常群の AUC_{inf} の GMR は 1.09 であり、最も重度な腎機能障害者においても、ペフィシチニブの曝露量は顕著に増加しないことが示された。さらに、線形回帰により、腎機能群間でペフィシチニブの薬物動態パラメータと eGFR の間に明確な関係は認められなかった。

実施済みの健常被験者を対象とした試験では、ペフィシチニブは速やかに吸収され、絶食条件下では t_{max} の中央値は 1.5 時間であり、摂食条件下では 4.0 時間まで延長することが示された [Cao et al., 2016]。同様に、絶食条件下での

本試験では、腎機能群間でのペフィシチニブの t_{max} の中央値は 1.50~1.75 時間であった。実施済みの健常被験者を対象とした試験における $t_{1/2}$ の平均値は、ペフィシチニブを 100 mg 以上で単回投与した場合に 7.7~12.9 時間であった [Cao et al., 2016]。本試験で腎機能正常者において、 $t_{1/2}$ の平均値は 6.80 時間であり、腎機能障害者ではより長かった。しかし、障害の重症度の悪化にともなった $t_{1/2}$ の観察可能な延長傾向は認められなかった（それぞれ、軽度 14.96 時間、中等度 14.36 時間、重度 10.80 時間）。

ペフィシチニブの曝露は、腎機能障害の程度に関係なく、概ね一貫していたが、*in vitro* で薬理作用が非常に弱いことが示された抱合代謝物（H1, H2, H4）の MPR に若干の変化が認められた。H1 および H2 代謝物の MPR は、H4 代謝物よりも腎機能障害の程度に応じて増加した。これは、H1 および H2 代謝物の排泄遅延によるものと考えられ、これらの代謝物の両方ともに、尿中より糞中に多く排泄される H4 代謝物と比較して、尿中排泄の影響を受けやすいためと考えられた [Oda et al., 2015a]。重度腎機能障害において、AUC では H1, H2 および H4 代謝物で、 C_{max} では H1 および H2 代謝物で上昇し、 t_{max} では H1 代謝物で延長したのは、いずれも排泄遅延によるものと考えられた。H4 代謝物でも AUC の上昇が認められたのは、H4 代謝物は糞中排泄の寄与が大きい代謝物ではあるものの、尿中にもある程度排泄されるため、影響を受けたと考えられた。また、H1 代謝物で t_{max} の延長が認められたのは、H1 代謝

物はヒトマスバランス試験で糞中に検出されていない [Oda et al., 2015a]ことから、他の代謝物と比べて尿中排泄の割合が高く、腎機能障害の影響が大きく出たと考えられた。

ペフィシチニブ 150 mg を単回経口投与した時の忍容性は、日本人の腎機能正常者および重度腎機能障害者を含む腎機能障害者において良好であった。ペフィシチニブとの因果関係ありと判定された有害事象は、腎機能正常群の1例に認められた軽度の頭痛のみであった。

後期第 II 相試験および第 III 相試験データを用いた関節リウマチ患者におけるペフィシチニブの薬物動態に影響を及ぼす要因の検討結果から、eGFR はペフィシチニブの薬物動態モデルを記述する際の CL/F に対する共変量として選択された。eGFR の CL/F への影響は、モデル構築に用いられたデータにおける共変量の分布範囲 (36.4~188 mL/min/1.73 m²) において、母集団平均値に対して-17.8~16.7%の範囲であり、推定される CL/F の個体間変動(25.7%)と同程度であった。以上より、ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす腎機能の影響は顕著なものではないと考えられ [アステラス製薬株式会社 スマイラフ錠 申請資料概要, 2018], 用量調節の必要がないことが示唆された [Toyoshima et al., 2020]。

他方、今回のペフィシチニブの結果は、すでに市販されているトファシチニブやバリシチニブの腎機能障害者試験の結果とは対照的である。トファシ

チニブ 10 mg を単回投与した試験では、軽度、中等度および重度の腎機能障害患者において、 AUC_{inf} は腎機能正常患者と比較してそれぞれ 1.37 倍、1.43 倍および 2.23 倍に増加した [Krishnaswami et al., 2014]。したがって、中等度および重度の腎機能障害患者に使用する場合には、トファシチニブの用量調節が推奨されている [ファイザー株式会社 ゼルヤンツ[®]錠 添付文書, 2019; Pfizer Inc. XELJANZ[®] (tofacitinib) tablet: prescribing information, 2018]。同様に、バリシチニブの AUC は、腎機能正常者と比較して、軽度、中等度、重度の腎機能障害サブグループでそれぞれ 1.41 倍、2.22 倍、4.05 倍に増加した。 C_{max} もこれらのサブグループごとにそれぞれ 1.16 倍、1.46 倍、1.40 倍に増加した [Eli Lilly and Company Limited. OLUMIANT (baricitinib) tablets: prescribing information, 2018]。したがって、腎機能障害患者に使用する場合にはバリシチニブの用量調節が推奨され、日本では eGFR が 30 mL/min/1.73 m²未満の患者への使用は推奨されていない [日本イーライリリー株式会社 オルミエント[®]錠 添付文書, 2019]。

本試験は、被験者数が比較的少なかったことから、所見の一般化可能性には限界が存在する。また、被験者はほとんどが男性であったが、腎機能群間で性別に顕著な差は認められなかった。健康な男性および女性の被験者を対象とした実施済みの薬物動態試験では、性別が薬物動態パラメータに大きな影響を及ぼさないことが確認されている [Cao et al., 2016]。また、この試験に

は末期腎疾患患者は含まれていなかったため、末期腎疾患患者におけるペフィシチニブの薬物動態に関する情報は依然として不足している。しかし、本試験は腎機能障害がペフィシチニブの薬物動態や安全性に及ぼす影響を検討した最初の試験であり、臨床現場に情報提供し、患者に適切な投与量を確保する上で価値のあるものである。

結論として、腎機能が正常や腎機能障害の程度が様々な関節リウマチを有しない被験者を対象とした試験では、ペフィシチニブ 150 mg を絶食下で単回経口投与した時の薬物動態パラメータは類似しており、腎機能にかかわらず忍容性は良好であった。腎機能障害の有無によりペフィシチニブの曝露量に顕著な差は認められなかった。ペフィシチニブ投与時の曝露量は腎機能の影響を受けにくいことから、薬物動態学的観点からは腎機能障害の程度に応じたペフィシチニブの用量調節は不要と考えられた。

表 3-1 被験者背景およびベースライン特性

パラメータ	腎機能				合計 (N=31)
	正常群 (n=8)	軽度障害群 (n=8)	中等度障害群 (n=8)	重度障害群 (n=7)	
性別, n (%)					
男性	6 (75.0)	7 (87.5)	7 (87.5)	7 (100.0)	27 (87.1)
女性	2 (25.0)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	4 (12.9)
年齢, 歳					
平均値 (標準偏差)	48.0 (17.6)	57.8 (10.7)	61.0 (12.3)	65.4 (4.4)	57.8 (13.4)
体重, kg					
平均値 (標準偏差)	65.0 (6.8)	63.9 (9.3)	67.4 (7.3)	69.3 (5.1)	66.3 (7.3)
BMI, kg/m²					
平均値 (標準偏差)	23.6 (2.2)	22.3 (2.5)	23.9 (1.8)	25.2 (2.0)	23.7 (2.3)
eGFR, mL/min/1.73 m²					
平均値 (標準偏差)	96.4 (4.7)	77.5 (6.2)	48.5 (7.2)	23.6 (3.4)	62.7 (28.3)

表 3-2 腎機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ	化合物	腎機能			
		正常群 (n=8)	軽度障害群 (n=8)	中等度障害群 (n=8)	重度障害群 (n=7)
AUC_{inf}, ng·h/mL	Peficitinib	1595 (360.2)	1419 (385.0)	1427 (562.7)	1933 (984.6)
	H1	404.4 (168.1)	593.9 (223.6)	771.7 (618.1)	3034 (1569)
	H2	3652 (1099)	4117 (1562)	4107 (1755)	13260 (5188)
	H4	340.7 (117.7)	429.1 (92.88)	379.8 (172.3)	738.3 (316.0)
AUC_{last}, ng·h/mL	Peficitinib	1589 (356.3)	1407 (386.2)	1390 (553.8)	1825 (936.0)
	H1	399.5 (166.9)	581.9 (228.1)	729.7 (546.4)	2653 (1431)
	H2	3645 (1097)	4093 (1558)	4017 (1683)	12110 (5453)
	H4	336.6 (115.9)	421.7 (95.11)	362.5 (156.4)	686.1 (305.1)
C_{max}, ng/mL	Peficitinib	426.4 (156.8)	376.7 (119.6)	342.1 (134.9)	387.2 (260.4)
	H1	48.82 (23.20)	71.74 (33.12)	71.65 (55.54)	123.30 (57.89)
	H2	855.4 (342.2)	945.3 (414.9)	734.7 (299.5)	1207 (612.4)
	H4	34.09 (17.50)	40.84 (14.58)	31.62 (17.74)	48.33 (23.17)
t_{max}, h 中央値 (最小値, 最大値)	Peficitinib	1.75 (1.50-3.00)	1.50 (1.00-3.00)	1.50 (0.50-2.00)	1.50 (0.50-2.00)
	H1	3.00 (3.00-4.00)	3.50 (2.00-4.00)	3.00 (2.00-6.00)	6.00 (4.00-8.00)
	H2	2.00 (1.50-3.00)	2.00 (1.00-4.00)	1.75 (1.00-3.00)	2.00 (1.00-3.00)
	H4	4.00 (3.00-6.00)	4.00 (3.00-6.00)	3.02 (2.00-4.00)	4.00 (2.00-4.00)
t_{1/2}, h	Peficitinib	6.80 (4.34)	14.96 (8.33)	14.36 (14.33)	10.80 (5.13)
	H1	7.20 (3.77)	13.90 (10.29)	14.94 (12.40)	13.28 (5.48)
	H2	7.19 (3.69)	14.90 (8.76)	12.58 (11.55)	11.98 (6.21)
	H4	7.53 (4.05)	12.12 (4.70)	13.85 (9.35)	14.15 (7.08)
CL/F, L/h	Peficitinib	98.18 (21.38)	115.60 (42.26)	131.90 (83.91)	102.40 (62.31)
Vz/F, L	Peficitinib	890.0 (410.7)	2428 (1510)	2408 (2024)	1705 (1358)
MPR	Peficitinib	–	–	–	–
	H1	0.19 (0.06)	0.34 (0.13)	0.47 (0.33)	1.51 (1.41)
	H2	1.84 (0.44)	2.33 (0.56)	2.50 (0.78)	5.87 (2.33)
	H4	0.20 (0.03)	0.30 (0.06)	0.26 (0.10)	0.39 (0.13)

注) 特に記載のない限り, データは平均値 (標準偏差) で表示

表 3-3 ペフィシチニブ薬物動態パラメータに対する腎機能障害の影響評価

パラメータ	腎機能	n	GMR ^a (90% CI)
AUC_{inf}, ng·h/mL	正常群	8	
	軽度障害群	8	0.87 (0.61, 1.25)
	中等度障害群	8	0.83 (0.58, 1.19)
	重度障害群	6	1.09 (0.74, 1.60)
AUC_{last}, ng·h/mL	正常群	8	
	軽度障害群	8	0.87 (0.61, 1.24)
	中等度障害群	8	0.81 (0.57, 1.61)
	重度障害群	7	1.04 (0.72, 1.50)
C_{max}, ng/mL	正常群	8	
	軽度障害群	8	0.90 (0.60, 1.35)
	中等度障害群	8	0.78 (0.52, 1.18)
	重度障害群	7	0.78 (0.51, 1.20)

a: 障害群／正常群

表 3-4 腎機能障害程度別有害事象一覽

n (%)	正常群 (n=8)	軽度障害群 (n=8)	中等度障害群 (n=8)	重度障害群 (n=7)	合計 (N=31)
全体	1 (12.5)	1 (12.5)	0	0	2 (6.5)
ALT 増加	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.2)
頭痛	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.2)

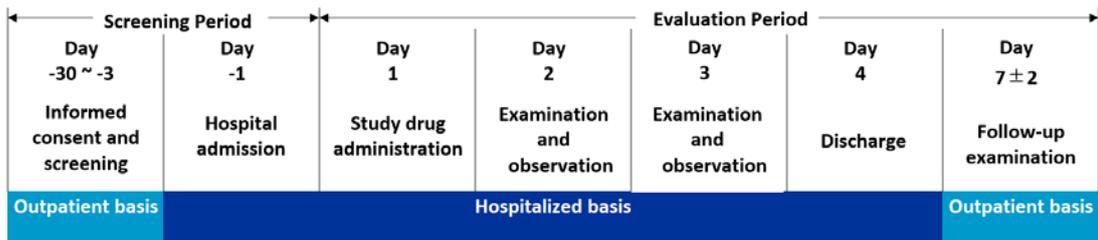


図 3-1 試験デザインの概要

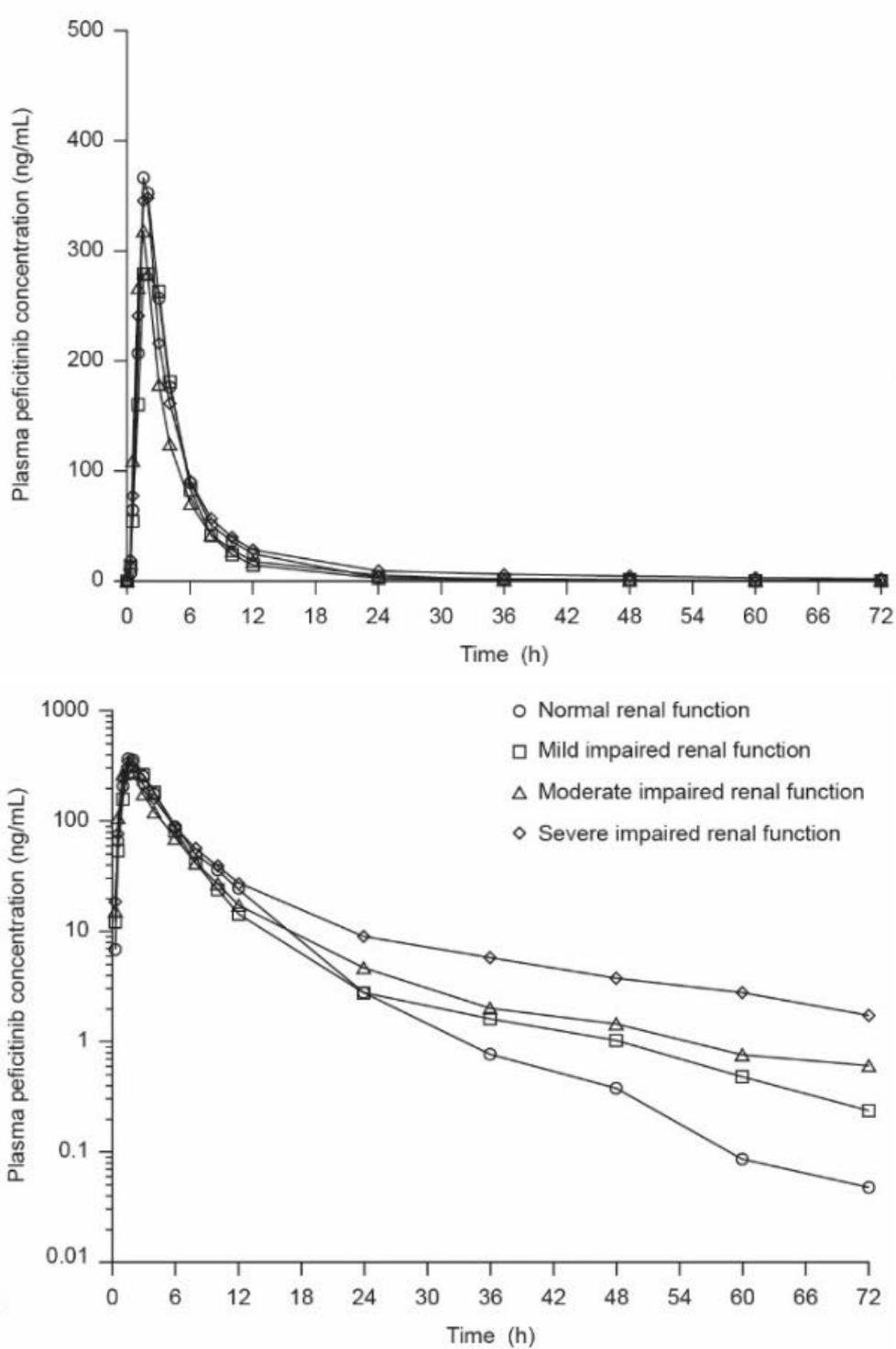


図 3-2 腎機能障害程度別血漿中ペフィシチニブ濃度プロファイル（上）linear scale および（下）semi-log scale

腎機能障害の程度別の投与後 0 から 72 時間までのペフィシチニブの平均血漿中濃度推移を linear scale および semi-log scale で示した。

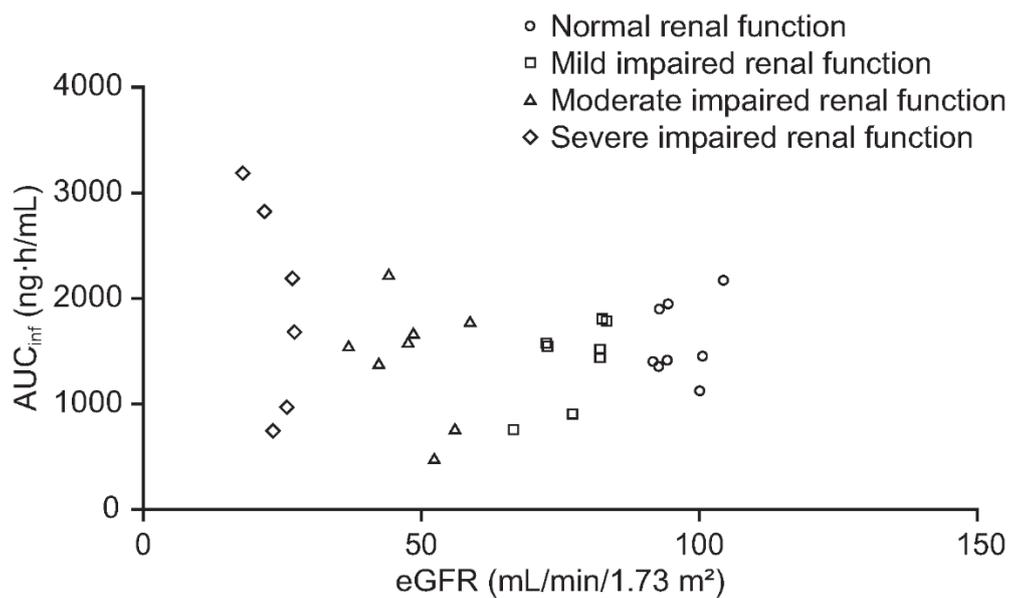


図 3-3 ペフィシチニブ AUC_{inf}と eGFR の関係

eGFR 値に対するペフィシチニブ AUC_{inf}の散布図を示した。

4 JAK 阻害剤間で用量調節の差異を生じさせる要因の検討

4.1 背景

本邦において、関節リウマチに対する適応症を有する JAK 阻害剤としてペフィシチニブに先行してトファシチニブおよびバリシチニブが上市されている。トファシチニブは 2013 年 3 月に製造販売承認、同年 7 月に発売され [ファイザー株式会社 ゼルヤンツ[®]錠 5 mg インタビューフォーム, 2020], バリシチニブは 2017 年 7 月に製造販売承認、同年 9 月に発売された [日本イーライリリー株式会社 プレスリリース, 2017a; 日本イーライリリー株式会社 プレスリリース, 2017b]。

ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブの 3 剤の添付文書の比較において、肝機能障害および腎機能障害に対する用量調節の必要性は以下のように各薬剤で異なっている。

ペフィシチニブ

「禁忌（次の患者には投与しないこと）」の項に、「重度の肝機能障害を有する患者」と記載されている。「用法・用量に関連する使用上の注意」の項には「中等度の肝機能障害を有する患者に投与する場合には、血中濃度が高くなり、副作用が強くあらわれるおそれがある。これらの患者に投与する場合は、本剤の有効性および安全性を十分に理解し、本剤投与の必要性を慎重に検討した上で、本剤 50 mg 1 日 1 回投与とすること。なお、十分な治療反応が

得られない場合は、本剤の投与継続の必要性を検討すること。」と記載され、通常の用法および用量である「通常、成人にはペフィシチニブとして 150 mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。」より減量することが規定されている [アステラス製薬株式会社 スマイラフ[®]錠 添付文書, 2019]。

トファシチニブ

「禁忌（次の患者には投与しないこと）」の項に、「重度の肝機能障害を有する患者」と記載されている。「用法および用量に関連する注意」の項には、「中等度または重度の腎機能障害を有する患者には、5 mg を 1 日 1 回経口投与すること。」「中等度の肝機能障害を有する患者には、5 mg を 1 日 1 回経口投与すること。」と記載され、通常の用法および用量である「通常、トファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。」より減量することが規定されている。「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、「中等度または重度の腎機能障害患者：減量し、慎重に投与すること。」「重度の肝機能障害患者：投与しないこと。」「中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 クラス B）：減量し、慎重に投与すること。」と記載されている [ファイザー株式会社 ゼルヤンツ[®]錠 添付文書, 2019]。

バリシチニブ

「禁忌（次の患者には投与しないこと）」の項に、「重度の腎機能障害を有する患者」と記載されている。「用法および用量に関連する注意」の項には、

「中等度の腎機能障害のある患者には、2 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と記載され、通常の用法および用量である「通常、成人にはバリシチニブとして 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。」より減量することが規定されている。「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に、「重度の腎機能障害患者：投与しないこと。」「中等度の腎機能障害患者：2 mg 1 日 1 回投与に減量し、慎重に投与すること。」と記載されている [日本イーライリリー株式会社 オルミエント[®]錠 添付文書, 2019]。

以上より、ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブの 3 剤の添付文書における肝機能障害および腎機能障害の程度ごとの用量調節の要否の比較を表 4-1 に示した。なお、ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブともに臨床試験にて重度肝機能障害の検討を行っておらず、バリシチニブにおいても、重度の肝機能障害を有する関節リウマチ患者での影響は検討していないため、当該患者にはバリシチニブを投与しない [日本イーライリリー株式会社 オルミエント錠 申請資料概要, 2016]旨が述べられていることから、重度肝機能障害は検討から除外した。

4.2 目的

ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブの 3 剤間での添付文書における肝機能障害および腎機能障害に対する用量調節の必要性に差異を

生じさせる要因を検討することを目的として、3 剤の肝および腎機能障害者試験ならびにヒトマスバランス試験結果を比較分析した。

4.3 調査方法

ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブの 3 剤の肝および腎機能障害者試験ならびにヒトマスバランス試験結果を公開された情報（論文、添付文書、インタビューフォーム、審議結果報告書および申請資料概要）を用いて調査し、そのデータを基に 3 剤での比較分析を行った。公知情報の検索には、論文の検索は PubMed [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>], 添付文書、インタビューフォーム、審議結果報告書および申請資料概要の検索は PMDA 医療用医薬品情報検索ページ [<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>] を用いた。

4.4 調査結果

4.4.1 肝および腎機能障害者試験

トファシチニブおよびバリシチニブにおいてもペフィシチニブと同様に肝および腎機能障害者試験が実施されており、添付文書における肝機能障害および腎機能障害に対する記載はそれらの結果に基づいて記載されている。以下に、トファシチニブおよびバリシチニブで実施された肝および腎機能障害

者試験結果およびそれに対する製造販売承認申請者の見解を示した。

4.4.1.1 トファシチニブ

肝機能障害

肝機能正常な被験者 6 例，軽度および中等度の肝機能障害患者各 6 例にトファシチニブ 10 mg を単回経口投与したとき，肝機能正常群に対する軽度肝機能障害群の C_{max} の幾何平均値の比は 0.99 (90% CI: 0.75, 1.32)， $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 1.03 (90% CI: 0.78, 1.36) であった。肝機能正常群に対する中等度肝機能障害群の C_{max} の幾何平均値の比は 1.49 (90% CI: 1.12, 1.97)， $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は 1.65 (90% CI: 1.25, 2.17) であった。 $t_{1/2}$ の平均値は，肝機能障害の重症度が上がるにつれて，肝機能正常群の 4.1 時間，軽度の肝機能障害群の 4.4 時間，中等度の肝機能障害群の 5.4 時間まで延長した (表 4-2) [ファイザー株式会社 ゼルヤンツ[®]錠 添付文書, 2019; Lawendy et al., 2014]。

肝機能正常群と比較して軽度肝障害群でトファシチニブの血漿中曝露量 (AUC_{inf} および C_{max}) は変化しなかった。中等度の肝機能障害を有する患者ではトファシチニブの曝露量が増加する可能性があることから，トファシチニブ 5 mg 1 日 2 回を超えた用量の投与は避けるべきであり [厚生労働省 医薬食品局審査管理課 審議結果報告書 (ゼルヤンツ錠 5 mg) , 2013], 最大用量

として 5 mg 1 日 1 回が推奨される [ファイザー株式会社 ゼルヤンツ錠 申請資料概要, 2011]。

腎機能障害

腎機能正常な被験者 6 例, 軽度, 中等度, 重度の腎機能障害患者各 6 例にトファシチニブ 10 mg を単回経口投与したとき, 腎機能群間で C_{max} の平均値は類似していた。腎機能正常な被験者に対する, 軽度, 中等度および重度の腎機能障害被験者における $AUC_{0-\infty}$ の平均値の比は, それぞれ 1.37 (90% CI: 0.97, 1.95), 1.43 (90% CI: 1.01, 2.02) および 2.23 (90% CI: 1.57, 3.16) であった。 $t_{1/2}$ の平均値は, 腎機能正常な被験者における 2.4 時間から重度の腎機能障害被験者における 3.8 時間まで延長し, 軽度および中等度の腎機能障害群間では類似していた (表 4-3) [ファイザー株式会社 ゼルヤンツ[®]錠 添付文書, 2019; Krishnaswami et al., 2014]。

腎機能障害の重症度が上がるにつれて, トファシチニブの AUC は増大し, 終末相半減期は延長した。中等度および重度の腎機能障害被験者では, 腎機能正常被験者と比べてトファシチニブの AUC が統計的に有意に大きかった。以上の結果から, 中等度および重度の腎機能障害を有する被験者では, トファシチニブの曝露量が増加したことを考慮し, これらの患者に推奨される最大用量は 5 mg 1 日 1 回であると考えられた [ファイザー株式会社 ゼルヤンツ錠 申請資料概要, 2011]。

4.4.1.2 バリシチニブ

肝機能障害

正常な肝機能を有する被験者 8 例および Child-Pugh 分類 B の中等度肝機能障害を有する被験者 8 例にバリシチニブ 4 mg を単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者に比べ、中等度の肝機能障害を有する被験者でバリシチニブの $AUC_{0-\infty}$ は 2% 低下し、 C_{max} は 8% 増加した (表 4-4) [日本イーライリリー株式会社 オルミエント[®]錠 添付文書, 2019; 厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 審議結果報告書(オルミエント錠 2 mg, 同錠 4 mg), 2017]。

肝機能が正常な被験者および中等度の肝機能障害を有する被験者にバリシチニブ 4 mg を単回経口投与したとき、バリシチニブの $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} に肝機能障害による影響は認められなかった。軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対するバリシチニブの用量調節は不要である [日本イーライリリー株式会社 オルミエント錠 申請資料概要, 2016]。

腎機能障害

正常な腎機能を有する被験者 (10 例)、軽度 (10 例) および中等度 (10 例) の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ 10 mg を、重度の腎機能障害を有する被験者 (8 例) にバリシチニブ 5 mg を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴い $AUC_{0-\infty}$ は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正した $AUC_{0-\infty}$ は正常な腎機能を有

する被験者に比べ、軽度、中等度および重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 41%、122%、305%増加し、 C_{max} はそれぞれ 16%、46%、40%増加し [日本イーライリリー株式会社 オルミエント[®]錠 添付文書, 2019], 腎機能障害の重症化に伴い、AUCが増加する傾向にあった (表 4-5) [厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 審議結果報告書 (オルミエント錠 2 mg, 同錠 4 mg) , 2017]。

第 II 相試験および第 III 相試験の試験成績を用いて構築した母集団薬物動態モデルにより推定した結果 [厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 審議結果報告書 (オルミエント錠 2 mg, 同錠 4 mg) , 2017], 腎機能が正常な患者に対する軽度および中等度の腎機能障害を有する関節リウマチ患者の AUC の幾何平均値の比は、それぞれ 1.30 および 1.62 であった。バリシチニブ 4 mg を 1 日 1 回投与したとき、 C_{max} は腎機能障害 (正常、軽度および中等度) の程度にかかわらず同程度であり、AUC の範囲は、腎機能が正常および軽度の腎機能障害を有する関節リウマチ患者で大きく重なっていたことから、軽度の腎機能障害を有する関節リウマチ患者に対するバリシチニブの用量調節は不要であると判断された [日本イーライリリー株式会社 オルミエント錠 申請資料概要, 2016]。中等度の腎機能障害を有する関節リウマチ患者にバリシチニブ 2 mg を 1 日 1 回投与した時の AUC は、腎機能正常の関節リウマチ患者に 4 mg を 1 日 1 回投与した時の AUC を超えなかった。中等度の腎機

能障害を有する関節リウマチ患者における用法・用量を2 mg 1日1回投与に調節することは適切と考えられた [厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 審議結果報告書 (オルミエント錠 2 mg, 同錠 4 mg) ,2017]。また, 重度の腎機能障害患者については, 正常腎機能患者と比較して CL/F が約 1/4 であり, バリシチニブの曝露量増加が認められたこと, これらの患者に対するバリシチニブ投与時の有効性および安全性は検討されていないことから, バリシチニブを投与しないよう注意喚起することが適切と考え [厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 審議結果報告書 (オルミエント錠 2 mg, 同錠 4 mg) , 2017], 重度の腎機能障害を有する患者には投与しないこととされた [日本イーライリリー株式会社 オルミエント錠 申請資料概要, 2016]。

4.4.1.3 試験結果まとめ

ペフィシチニブ, トファシチニブおよびバリシチニブの肝機能障害および腎機能障害における, 機能正常者に対する機能障害者の AUC_{inf} および C_{max} の GMR を表 4-6 にまとめた。

ペフィシチニブにおいては, 中等度肝機能障害者で薬物曝露の上昇が認められた一方, 腎機能障害においては薬物曝露の上昇は認められなかった。トファシチニブにおいては, 中等度肝機能障害者で薬物曝露の上昇が認められ, 腎機能障害においては障害の程度に応じて薬物曝露の上昇が認められた。バ

リシチニブにおいては、腎機能障害において障害の程度に応じて薬物曝露の上昇が認められた一方、肝機能障害においては薬物曝露の上昇は認められなかった。

4.4.2 ヒトマスバランス試験

ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブにおいて、肝機能障害および腎機能障害による薬物動態への影響は異なっていた。そこで、肝機能障害および腎機能障害による薬物動態への影響の差異が肝代謝および腎排泄の寄与割合から生じていると仮定し、ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブでのヒトマスバランス試験結果を検討した。ヒトマスバランス試験は、放射能標識体でラベルされた薬剤を投与することで、ヒトでの主に吸収、代謝および排泄を評価する試験であるが、本項では必要な排泄結果について検討した。

ペフィシチニブ

健康被験者 6 例に ^{14}C で標識したペフィシチニブ 100 mg を単回経口投与した時の投与後 216 時間までの総放射能回収率は 93.4% で、尿中に 36.8%、糞中に 56.6% が排泄された (図 4-1)。糞中に未変化体として 29.8%、代謝物として 26.8% が排泄されたと考えられた。尿中総放射能に占める未変化体の割合は 35.9% であった。代謝物検索において、尿中 (投与後 24 時間まで) に、M1 (H1,

硫酸抱合およびメチル化体), M2 (H2, 硫酸抱合体) および M4 (H4, メチル化体) が検出され, 投与量に対する割合はそれぞれ 2.6, 13.7 および 4.1%であった。糞中 (投与後 96 時間まで) に, M2 および M4 が検出され, 投与量に対する割合はそれぞれ 5.8 および 10.7%であった。その他, 2 種類の構造未同定の代謝物 (1.0%未満) が認められた [厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課 審議結果報告書 (スマイラフ錠 50 mg, 同錠 100 mg), 2019; アステラス製薬株式会社 スマイラフ錠 申請資料概要, 2018; Oda et al., 2015a]。

トファシチニブ

健康被験者 6 例に ^{14}C で標識したトファシチニブ 50 mg を単回投与した時の投与後 192 時間までの総放射能回収率は 93.9%で, 尿中に 80.1%, 糞中に 13.8%が排泄された (図 4-2)。尿中に未変化体として 28.8%, 代謝物として約 51%が排泄された。糞中に未変化体として 0.9%, 代謝物として約 13%が排泄された。トファシチニブの未変化体のクリアランス経路は肝代謝が約 70%, 腎排泄が約 30%と考えられた。代謝物検索において, 尿中 (投与後 24 時間まで) に, M1 (*N*-脱メチル化体) /M2 (酸化体), M4 (酸化体), M8 (酸化体), M9 (酸化体), M11 (酸化体) /M29 (グルクロン酸抱合体), M14 (酸化体), M20 (グルクロン酸抱合体), M31 (酸化体) が検出され, 投与量に対する割合はそれぞれ 3.6, 8.2, 1.4, 19.6, 10.6, 3.5, 2.2 および 1.4%であった。糞中 (投与後 144 時間まで) に, M2 (酸化体), M4 (酸化体) /M18 (酸化体),

M9 (酸化体), M11 (酸化体), M14 (酸化体), M22 (酸化体) が検出され、投与量に対する割合はそれぞれ 0.5, 3.4, 1.6, 1.5, 1.9 および 1.8%であった。

その他, 1 種類の構造未同定の代謝物 (2.2%) が認められた。推定された代謝経路を図 4-3 に示した [Dowty et al., 2014; 厚生労働省 医薬食品局審査管理課 審議結果報告書 (ゼルヤンツ錠 5 mg), 2013; ファイザー株式会社 ゼルヤンツ錠 申請資料概要, 2011]。

バリシチニブ

健康被験者 6 例に ^{14}C で標識したバリシチニブ 10 mg を単回投与した時の投与後 120 時間までの総放射能回収率は 95.1% で, 尿中に 75.2%, 糞中に 19.9% が排泄された (図 4-4)。尿中に未変化体として 69%, 代謝物として約 6% が排泄され, 糞中に未変化体として 15%, 代謝物として約 5% が排泄されたと考えられた。バリシチニブの主な排泄経路は腎排泄であることが示された。代謝物検索において, 尿中 (投与後 48 時間まで) に, M3 (酸化的開環体), M10 (モノ酸化体) および M22 (ビス酸化体) が検出され, 投与量に対する割合はそれぞれ 0.9, 1.0 および 3.2% であった。糞中 (投与後 72 時間まで) に, M12 (酸化的開環体) が検出され, 投与量に対する割合は 0.9% であった。推定された代謝経路を図 4-5 に示した [日本イーライリリー株式会社 オルミエント錠 申請資料概要, 2016]。

ペフィシチニブ, トファシチニブおよびバリシチニブの尿中および糞中へ

の未変化体および代謝物の排泄率を表 4-7 にまとめた。

4.5 考察

本研究は、ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブの 3 剤間での添付文書における肝機能障害および腎機能障害に対する用量調節の必要性に差異を生じさせる要因を検討することを目的として実施した。

ペフィシチニブにおける肝および腎機能障害者試験結果、公知情報を用いたトファシチニブおよびバリシチニブにおける肝および腎機能障害者試験ならびにペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブにおけるヒトマスバランス試験結果の比較分析より、JAK 阻害剤間で肝および腎機能障害者において用量調節の必要性に差異を生じさせる要因を肝代謝および腎排泄の寄与割合の観点から検討し、次のように考察した。

ペフィシチニブは、尿中および糞中に一定の代謝物の排泄が認められたことから、一定の肝代謝の寄与があり、肝機能障害による薬物曝露の上昇が認められたと考えられた。一方、尿中への未変化体の排泄率が約 10% と高くないことから、腎排泄の寄与は大きくなく、腎機能障害による薬物曝露への影響を認めなかったと考えられた。

トファシチニブは、尿中および糞中に代謝物が多く認められ、主たるクリアランスは肝代謝であり、また尿中への未変化体排泄が約 30% を占め一定の

腎排泄の寄与があることから、肝機能障害および腎機能障害ともに薬物曝露の上昇につながったものと考えられた。

バリシチニブは、尿中および糞中に排泄された代謝物の割合が高くないことから、肝代謝の寄与は小さくなく、肝機能障害による薬物曝露への影響を認めなかったと考えられた。一方、尿中への未変化体排泄率が約 70%と高い割合を占め、主な排泄経路が腎排泄であることから、腎機能障害による薬物曝露の上昇が認められたと考えられた。

その結果、ペフィシチニブでは肝機能障害において、トファシチニブでは肝機能障害および腎機能障害のいずれにおいても、バリシチニブでは腎機能障害において用量調節が必要になったと考えられた。

ペフィシチニブおよびトファシチニブの肝機能障害者試験において、肝機能正常群と軽度肝機能障害群には薬物曝露に大きな違いが認められない一方で、中等度肝機能障害群では上昇が認められた。そこで、軽度肝機能障害と中等度肝機能障害の間に肝機能障害の程度に応じて薬物曝露が上昇しない要因が存在する可能性が考えられた。要因としては、主には肝機能障害による肝代謝能の低下が線形関係にないことによるものと考えられるが、側副血行路の影響も加わっている可能性が考えられた。慢性肝疾患の進行に伴い側副血行路が出現することがあると言われており、門脈系と全身性静脈系との間に門脈体静脈短絡路が形成されると、静脈血が肝臓を経由せず直接体循環に

入る。その結果、門脈血行動態に変化が生じ、門脈血流量の減少や肝初回通過効果の減少が生じる可能性がある [林ら, 2012; Farthing et al., 1994]。その場合には、肝臓で代謝される薬物量が減少することになる。これらのことが、軽度肝機能障害と中等度肝機能障害に薬物動態での差を生じさせる要因になった可能性が考えられた。

バリシチニブでの軽度肝機能障害者でのデータが存在しないのは、肝機能正常者と中等度肝機能障害者で試験を実施し、中等度肝機能障害者において薬物曝露の上昇が認められた時に軽度肝機能障害者を追加で試験に組み入れる予定であったためと推察され、結果として中等度肝機能障害者で薬物曝露の上昇が認められなかったため、軽度肝機能障害者では試験を実施しなかったと考えられた。

結論として、JAK 阻害剤間で肝および腎機能障害者において用量調節の必要性に差異を生じさせた要因は各薬剤における肝代謝および腎排泄の寄与割合から説明可能であった。すなわち、肝代謝および腎排泄の寄与の大小により肝機能障害および腎機能障害が薬物動態に及ぼす影響に違いが生じ、その結果、用量調節の必要性に差異を生じさせていると考えられた。また、肝機能障害において、軽度肝機能障害と中等度肝機能障害の間に薬物動態の違いを生じさせる要因が存在する可能性が示唆された。

表 4-1 JAK 阻害剤間での用量調節要否比較

		ペフィシチニブ	トファシチニブ	バリシチニブ
肝機能障害	中等度	減量	減量	不要
	軽度	不要	不要	不要
腎機能障害	重度	不要	減量	禁忌
	中等度	不要	減量	減量
	軽度	不要	不要	不要

表 4-2 肝機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ（トファシチニブ）

パラメータ	肝機能		
	正常群 (n=6)	軽度障害群 (n=6)	中等度障害群 (n=6)
AUC _{0-∞} , ng·h/mL	362.3 (82.6)	369.5 (55.9)	625.3 (280.0)
C _{max} , ng/mL	62.0 (14.2)	62.0 (16.9)	93.7 (30.6)
t _{max} , h 中央値 (最小値, 最大値)	3.0 (1.0-6.0)	2.5 (0.5-4.0)	0.8 (0.5-2.0)
t _{1/2} , h	4.1 (0.9)	4.4 (0.4)	5.4 (1.1)

注) 特に記載のない限り, データは平均値 (標準偏差) で表示

表 4-3 腎機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ（トファシチニブ）

パラメータ	腎機能			
	正常群 (n=6)	軽度障害群 (n=6)	中等度障害群 (n=6)	重度障害群 (n=6)
AUC _{0-∞} , ng·h/mL	268 (71.5)	370 (109)	396 (154)	615 (214)
C _{max} , ng/mL	94.2 (25.3)	87.3 (23.2)	104 (47.5)	111 (28.6)
t _{max} , h 中央値(最小値, 最大値)	0.75 (0.50-1.50)	1.00 (0.50-1.50)	0.75 (0.50-2.00)	0.75 (0.50-1.50)
t _{1/2} , h	2.4 (0.4)	2.8 (0.86)	2.9 (0.7)	3.8 (0.5)

注) 特に記載のない限り, データは平均値 (標準偏差) で表示

表 4-4 肝機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ（バリシチニブ）

パラメータ	肝機能	
	正常群 (n=8)	中等度障害群 (n=8)
AUC_{0-∞}, ng·h/mL	303 (80.2)	361 (88.6)
C_{max}, ng/mL	36.2 (8.48)	39.1 (8.82)
t_{max}, h 中央値（最小値, 最大値）	0.75 (0.5-3.0)	1.25 (0.5-3.0)
t_{1/2}, h	9.07 (0.93)	8.39 (1.52)

注) 特に記載のない限り, データは平均値 (標準偏差) で表示

表 4-5 腎機能障害程度別血漿中薬物動態パラメータ（バリシチニブ）

パラメータ	腎機能			
	正常群 (n=10)	軽度障害群 (n=10)	中等度障害群 (n=10)	重度障害群 (n=8)
投与量	10 mg	10 mg	10 mg	5 mg
AUC _{0-∞} , ng·h/mL	579 (121)	828 (208)	1330 (472)	1170 (241)
C _{max} , ng/mL	85.8 (20.2)	102 (39.4)	123 (21.6)	60.9 (18.8)
t _{max} , h 中央値 (最小値, 最大値)	1.0 (1.0-3.0)	1.5 (1.0-4.0)	1.3 (1.0-1.5)	1.5 (1.0-2.0)
t _{1/2} , h	8.4 (2.4)	10 (3.5)	12 (3.7)	19 (4.6)

注) 特に記載のない限り，データは平均値（標準偏差）で表示

表 4-6 JAK 阻害剤間での薬物動態に対する肝／腎機能障害の影響比較

		GMR		
		障害群／正常群		
		ペフィシチニブ	トファシチニブ	バリシチニブ
AUC_{inf}				
肝機能障害	正常			
	軽度	1.19	1.03	ND
	中等度	1.92	1.65	0.98
腎機能障害	正常			
	軽度	0.87	1.37	1.41
	中等度	0.83	1.43	2.22
	重度	1.09	2.23	4.05
C_{max}				
肝機能障害	正常			
	軽度	1.04	0.99	ND
	中等度	1.82	1.49	1.08
腎機能障害	正常			
	軽度	0.90	0.93	1.16
	中等度	0.78	1.04	1.46
	重度	0.78	1.18	1.40

表 4-7 JAK 阻害剤間での放射能排泄率比較

		ペフィシチニブ	トファシチニブ	バリシチニブ
総放射能回収率 (%)		93.4	93.9	95.1
尿中排泄率 (%)	トータル	36.8	80.1	75.2
	未変化体	13.2	28.8	6.9
	代謝物	23.6 ^a	51.3 ^a	6.2 ^a
糞中排泄率 (%)	トータル	56.6	13.8	19.9
	未変化体	29.8	0.9	1.5
	代謝物	26.8	12.9 ^a	4.9 ^a

a: トータル排泄率と未変化体排泄率の差分より算出

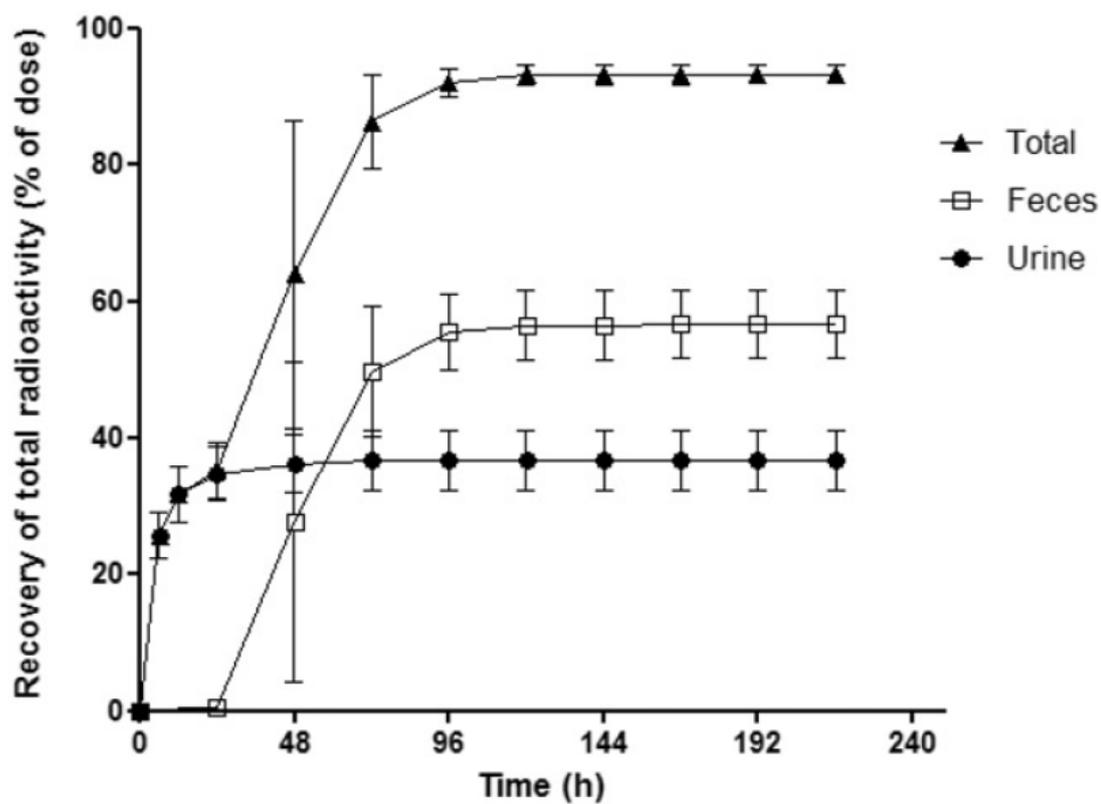


図 4-1 尿中および糞中放射能排泄率（ペフィシチニブ）

ペフィシチニブのヒトマスバランス試験における尿中および糞中放射能排泄率の推移を示した。

[Oda et al., 2015a]より引用

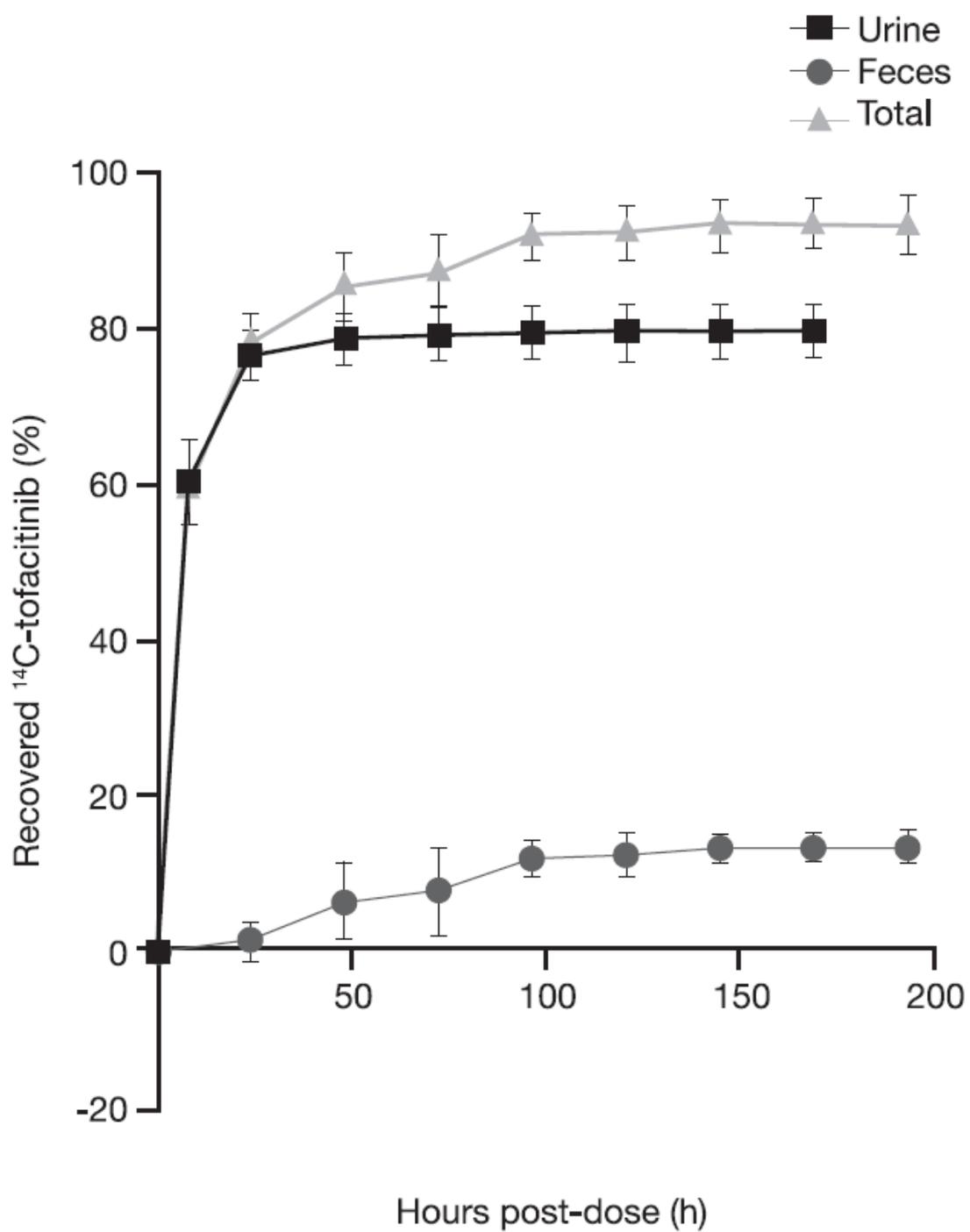


図 4-2 尿中および糞中放射能排泄率（トファシチニブ）

トファシチニブのヒトマスバランス試験における尿中および糞中放射能排泄率の推移を示した。

[Dowty et al., 2014]より引用

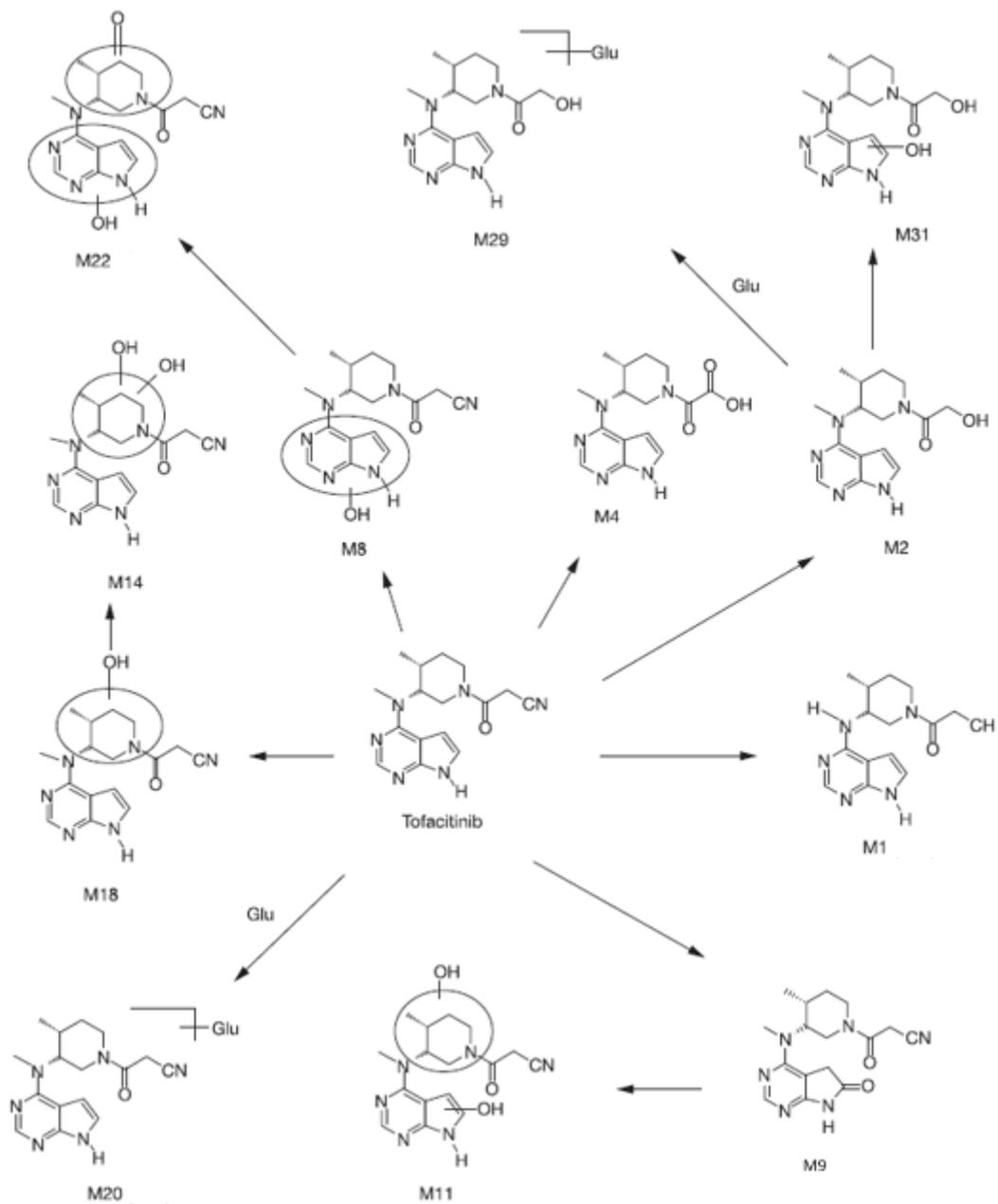


図 4-3 ヒトで推定される代謝経路（トファシチニブ）

Glu: グルクロン酸

ヒトマスバランス試験結果より推定されたトファシチニブにおけるヒトでの代謝経路を示した。

[Dowty et al., 2014]より引用，一部改変

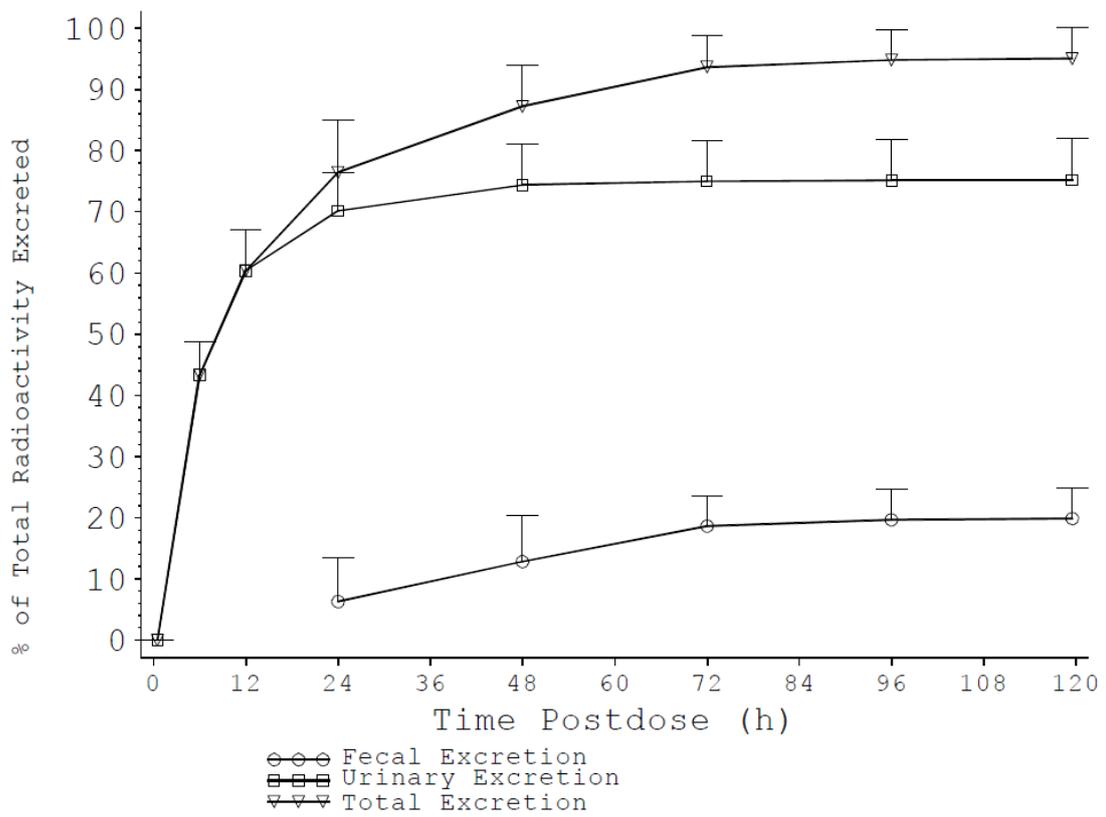


図 4-4 尿中および糞中放射能排泄率（バリシチニブ）

バリシチニブのヒトマスバランス試験における尿中および糞中放射能排泄率の推移を示した。

[日本イーライリリー株式会社オルミエント錠 申請資料概要, 2016]より引用

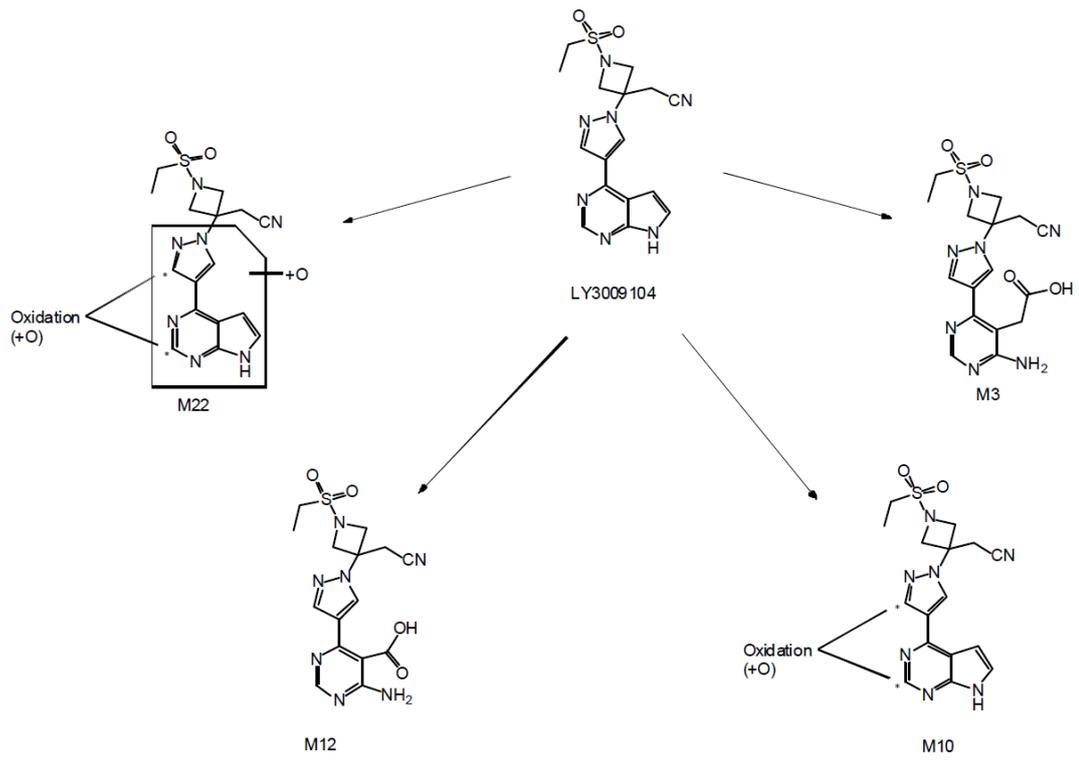


図 4-5 ヒトで推定される代謝経路（バリシチニブ）

LY3009104: バリシチニブ

ヒトマスバランス試験結果より推定されたバリシチニブにおけるヒトでの代謝経路を示した。

[日本イーライリリー株式会社オルミエント錠 申請資料概要, 2016]より引用

5 総括

関節リウマチは、世界の人口の 0.3~1%に発症し、本邦では推定約 70~80 万人が罹患していると言われており、決してまれな疾患ではない。関節リウマチの治療は、メトトレキサート、生物学的製剤またはそれらの併用を中心に行われているが、臨床的寛解導入率が 5 割程度と言われており、十分とは言えない状況である。また、メトトレキサートでは忍容性、生物学的製剤では抗薬物抗体産生による有効性の欠如または減弱、経口投与できない投与経路の不便さなどの課題があり、新しい作用機序を持つ経口投与可能な JAK 阻害剤が注目されてきた。JAK 阻害剤は、関節リウマチの病因に関与する炎症性サイトカインのシグナル伝達経路を阻害することで、関節リウマチ患者の滑膜炎および関節破壊に関与する炎症細胞の活性化と増殖を抑制する薬剤である。ペフィシチニブは、全ての JAK ファミリーメンバー (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2) のキナーゼ活性を阻害する経口汎 JAK 阻害剤である。体内に入った薬物の排出は、主に腎臓による未変化体薬物の排泄と肝臓での代謝によって除去されるが、ペフィシチニブは多くを肝代謝により除去され、腎排泄の寄与も一定程度存在する薬剤である。ICH-E8 において、腎障害および肝障害の患者に対して薬物動態学的検討を行うことの重要性が述べられており、また FDA ガイダンスおよび EMA ガイドラインにおいても、肝機能障害および腎機能障害のある被験者での薬物動態試験の実施の必要性について述べら

れている。本邦において、慢性の肝疾患および腎疾患の有病率は低いことから、肝機能障害または腎機能障害を有する関節リウマチ患者が一定数存在することが想定される。そのため、肝機能障害または腎機能障害がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価するため薬物動態試験を実施した。

肝機能障害者試験において、軽度肝機能障害者では肝機能正常者に比べ C_{max} は 3.9%、 AUC_{inf} は 18.5% 高かった。中等度肝機能障害者では肝機能正常者に比べ C_{max} は 82.4%、 AUC_{inf} は 92.3% 高かった。軽度肝機能障害者では、肝機能正常者と比較してペフィシチニブの曝露量に顕著な差は認められなかった一方、中等度肝機能障害者では、肝機能正常者と比較してペフィシチニブの曝露量が約 2 倍高かった。中等度肝機能障害者では H2 代謝物の代謝クリアランスが低下したことにより血漿中ペフィシチニブの曝露量が増加した可能性が考えられ、硫酸抱合能の低下が、H2 代謝物の代謝クリアランスの低下の原因であると考えられた。また、中等度肝機能障害群では、肝機能正常群および軽度肝機能障害群と比較して H1 および H4 代謝物で高い曝露量を示した。これは、両代謝物の生成に関与する NNMT 活性の亢進と関連していた可能性が考えられた。肝機能正常群と比較して中等度肝機能障害群で H4 代謝物の AUC_{inf} と MPR が増加したことは、NNMT によるペフィシチニブの代謝が増加していることを示唆している。ペフィシチニブから H2 代謝物への代謝に関与する硫酸抱合が、H4 代謝物への代謝に関与するメチル化よりペフィ

シチニブの肝代謝クリアランスにおいて優位なため、中等度肝機能障害者では硫酸抱合の低下の影響を大きく受け、血漿中ペフィシチニブの曝露量に影響を及ぼしたと考えられた。ペフィシチニブ 150 mg を単回経口投与したとき、肝機能正常者および肝機能障害者ともに良好な忍容性を示した。これらのことから、良好な忍容性を示したものの、中等度肝機能障害を有する関節リウマチ患者におけるペフィシチニブの用量については、添付文書に従い、肝機能障害を有さない関節リウマチ患者で使用される用量と比較して減量する必要があると考えられた。

腎機能障害者試験において、軽度腎機能障害者では腎機能正常者に比べ C_{max} は 10.4%、 AUC_{inf} は 12.7% 低かった。中等度腎機能障害者では腎機能正常者に比べ C_{max} は 21.7%、 AUC_{inf} は 16.9% 低かった。重度腎機能障害者では腎機能正常者に比べ C_{max} は 21.7% 低く、 AUC_{inf} は 8.7% 高かった。ペフィシチニブの血漿中濃度は腎機能障害の影響を大きく受けないことが確認された。H1 および H2 代謝物の MPR は、H4 代謝物よりも腎機能障害の程度に応じて増加した。これは、H1 および H2 代謝物の排泄遅延によるものと考えられ、これらの代謝物の両方ともに、尿中より糞中に多く排泄される H4 代謝物と比較して、尿中排泄の影響を受けやすいためであると考えられた。重度腎機能障害において、AUC では H1、H2 および H4 代謝物で、 C_{max} では H1 および H2 代謝物で上昇し、 t_{max} では H1 代謝物で延長したのは、いずれも排泄遅延に

よるものと考えられた。H4 代謝物でも AUC の上昇が認められたのは、H4 代謝物は糞中排泄の寄与が大きい代謝物ではあるものの、尿中にもある程度排泄されるため、影響を受けたと考えられた。また、H1 代謝物で t_{max} の延長が認められたのは、H1 代謝物はヒトマスバランス試験で糞中に検出されていないことから、他の代謝物と比べて尿中排泄の割合が高く、腎機能障害の影響が大きく出たと考えられた。ペフィシチニブ 150 mg を単回経口投与した時の忍容性は、腎機能正常者および腎機能障害者ともに良好であった。後期第 II 相試験および第 III 相試験データを用いた関節リウマチ患者におけるペフィシチニブの薬物動態に影響を及ぼす要因の検討結果から、ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす腎機能の影響は顕著ではないと考えられた。これらのことから、薬物動態学的観点からは腎機能障害の程度に応じたペフィシチニブの用量調節は不要と考えられ、添付文書上も必要とはされていない。

また、ペフィシチニブと JAK 阻害剤での先行他剤であるトファシチニブおよびバリシチニブでの肝機能障害および腎機能障害に対する添付文書上の用量調節に関する記載において、ペフィシチニブでは、中等度肝機能障害に対して減量する旨、トファシチニブでは、中等度肝機能障害、中等度および重度腎機能障害に対して減量する旨、バリシチニブでは、重度腎機能障害で禁忌、中等度腎機能障害で減量する旨が記載され、3 剤間で肝機能障害および腎機能障害に対する用量調節の必要性は異なっていた。

添付文書における肝機能障害および腎機能障害に対する記載は、肝および腎機能障害者試験結果に基づいて記載されており、トファシチニブおよびバリシチニブにおいてもペフィシチニブと同様に、肝および腎機能障害者試験が実施されている。

トファシチニブにおいて、肝機能障害者試験では肝機能正常群と比較して軽度肝障害群でトファシチニブの曝露量は変化しなかった一方で、中等度肝障害群では肝機能正常群と比較してトファシチニブの曝露量は増大した。そのため、中等度肝機能障害を有する患者では用量の減量が推奨された。腎機能障害者試験では、トファシチニブの $AUC_{0-\infty}$ は腎機能障害の重症度が上がるにつれて増大した。中等度および重度腎機能障害を有する患者では、トファシチニブの AUC が統計的に有意に大きかったことから、用量の減量が推奨された。

バリシチニブにおいて、肝機能障害者試験ではバリシチニブの曝露量に肝機能障害による影響は認められなかったことから、軽度から中等度の肝機能障害を有する患者に対するバリシチニブの用量調節は不要とされた。腎機能障害者試験では、腎機能障害の重症度の悪化に伴い $AUC_{0-\infty}$ は増加し、腎機能障害の影響が認められた。第 II 相試験および第 III 相試験の試験成績を用いて構築した母集団薬物動態モデルにより推定した結果から、軽度の腎機能障害を有する関節リウマチ患者に対するバリシチニブの用量調節は不要と判断

された。腎機能障害を有する関節リウマチ患者にバリシチニブを投与した試験結果から、中等度の腎機能障害を有する関節リウマチ患者では減量することが適切と考えられた。また、重度の腎機能障害患者については、正常腎機能患者と比較してCL/Fが約1/4であり、バリシチニブ投与時の有効性および安全性は検討されていないことから、投与しないこととされた。

そこで、肝機能障害および腎機能障害による薬物動態への影響のJAK阻害剤間での差異が肝代謝および腎排泄の寄与割合から生じていると仮定し、ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブのヒトマスバランス試験結果を検討した。ペフィシチニブでは尿中および糞中代謝物排泄率が約50%、尿中未変化体排泄率が約15%、トファシチニブでは尿中および糞中代謝物排泄率が約65%、尿中未変化体排泄率が約30%、バリシチニブでは尿中および糞中代謝物排泄率が約10%、尿中未変化体排泄率が約70%であった。そのことから、ペフィシチニブでは一定の肝代謝の寄与が認められ、一方で腎排泄の寄与は大きくないことより、肝機能障害による薬物曝露の上昇が認められた。トファシチニブでは、主たるクリアランスが肝代謝であり、かつ一定の腎排泄の寄与が認められることより、肝機能障害および腎機能障害ともに薬物曝露の上昇が認められた。バリシチニブでは肝代謝の寄与が小さくない一方で、主な排泄経路が腎排泄であることより、腎機能障害による薬物曝露の上昇が認められたと考えられた。

肝および腎機能障害者試験ならびにヒトマスバランス試験結果より、JAK阻害剤間で用量調節の必要性の差異を生じさせた要因は肝代謝および腎排泄の寄与割合の差で説明可能であった。

このように、ペフィシチニブは一定の肝代謝および腎排泄の寄与が認められることから、肝機能障害者または腎機能障害者に臨床常用量である 150 mg を単回投与することにより、肝機能障害または腎機能障害がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響を評価し、中等度肝機能障害ではペフィシチニブの薬物曝露を上昇させること、また軽度肝機能障害および程度によらず腎機能障害では薬物曝露を上昇させないことを明らかにした。その結果を踏まえ、添付文書には中等度肝機能障害を有する患者においては、用量を減量する旨が記載され、関係者に広く周知することで、医薬品の適正使用に貢献している。また、ペフィシチニブ、トファシチニブおよびバリシチニブの 3 剤の添付文書の比較において、肝機能障害および腎機能障害に対する用量調節の必要性は各薬剤で異なっていることから、3 剤での肝および腎機能障害者試験ならびにヒトマスバランス試験結果を調査し比較分析した。その結果、3 剤間に薬剤の肝代謝および腎排泄の寄与割合に差があることを明らかにし、その差により薬物動態に及ぼす影響に違いが生じ、添付文書において肝機能障害および腎機能障害に対する用量調節の必要性に差異が生じたと考察した。そして、薬物動態学的観点からは、肝機能障害を有する関節リウマチ患者では、

バリシチニブが薬物動態に及ぼす影響が小さく、腎機能障害を有する関節リウマチ患者では、ペフィシチニブが薬物動態に及ぼす影響が小さく、投与しやすいと考えられた。ただし、臨床現場では、薬物動態のみならず薬剤の有効性、患者の合併症および併用薬等の状況を含めた総合的な判断に基づいて薬剤が決定されることに留意する必要がある。

6 謝辞

本学位論文の作成にあたり、懇切丁寧なご指導、ご高閲を賜りました国立大学法人筑波大学 生命環境系 繁森 英幸教授、臼井 健郎教授、山田 小須弥准教授、宮前 友策准教授に謹んで深い感謝の意を表します。

臨床薬理試験の実施ならびに試験結果の論文投稿にあたり多大なるご指導とご支援をいただきました昭和大学医学部 内科学講座 消化器内科学部門 坂木 理先生、前 昭和大学藤が丘病院（現 国際医療福祉大学成田病院） 消化器内科 井上 和明先生、昭和大学江東豊洲病院 消化器センター 伊藤 敬義先生、昭和大学医学部 薬理学講座 内田 直樹先生、医療法人社団邦英会 関野臨床薬理クリニック 関野 久邦先生、医療法人社団慶幸会 ピーワンクリニック 降旗 謙一先生、株式会社メディサイエンスプランニング 浦江 明憲先生に謹んで深く感謝いたします。

本研究の機会を与えて下さいました、アステラス製薬株式会社 研究本部 研究プログラム推進部 澤本 泰治部長に心から感謝申し上げます。本研究は、アステラス製薬 開発本部 臨床薬理部 加山 誠部長、柴田 智久博士、豊島 純子氏、データサイエンス部 金子 裕一朗氏、西村 徹也氏、研究本部 薬物動態研究所 織田 和生博士、研究プログラム推進部 柴田 茉衣氏、元アステラス製薬株式会社 村上 学博士、片島 正貴博士の終始ご懇篤なご指導ご助言のもとに遂行したものであり、厚く御礼申し上げます。

最後に，日常の議論を通じ，多くの知識や示唆をいただきましたペフィシ
チニブのプロジェクトにかかわった皆様に深く感謝いたします。

7 参考文献

Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. 2018; 320(13): 1360-1372.

Alghasham A, Rasheed Z. Therapeutic targets for rheumatoid arthritis: Progress and promises. *Autoimmunity*. 2014; 47(2): 77-94.

Atzeni F, Benucci M, Talotta R, Masala IF, Sarzi-Puttini P, Govoni M. What are the dangers of biological therapy discontinuation or dose reduction strategies when treating rheumatoid arthritis?. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2016; 9(11): 1403-1411.

Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis?. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018; 77(2): 175-187.

Broxmeyer HE. Erythropoietin: multiple targets, actions, and modifying influences for biological and clinical consideration. *Journal of Experimental Medicine*. 2013; 210(2): 205-208.

Bukhari MA, Wiles NJ, Lunt M, Harrison BJ, Scott DG, Symmons DP, Silman AJ. Influence of disease-modifying therapy on radiographic outcome in inflammatory polyarthritis at five years: results from a large observational inception study. *Arthritis & Rheumatism*. 2003; 48(1): 46-53.

Cao YJ, Sawamoto T, Valluri U, Cho K, Lewand M, Swan S, Lasseter K, Matson M, Holman J Jr, Keirns J, Zhu T. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of ASP015K (Peficitinib), a new Janus kinase inhibitor, in healthy subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2016; 5(6): 435-449.

Cheung TT, McInnes IB. Future therapeutic targets in rheumatoid arthritis?. *Seminars in Immunopathology*. 2017; 39(4): 487-500.

Choy EH. Clinical significance of Janus kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology*. 2019; 58(6): 953-962.

Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2014; 57(12): 5023-5038.

Cuomo R, Dattilo M, Pumpo R, Capuano G, Boselli L, Budillon G. Nicotinamide methylation in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 1994; 20(1): 138-142.

Dong H, Toyoda N, Yoneyama H, Kurachi M, Kasahara T, Kobayashi Y, Inadera H, Hashimoto S, Matsushima K. Gene expression profile analysis of the mouse liver during bacteria-induced fulminant hepatitis by a cDNA microarray system. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2002; 298(5): 675-686.

Dowty ME, Lin J, Ryder TF, Wang W, Walker GS, Vaz A, Chan GL, Krishnaswami S, Prakash C. The pharmacokinetics, metabolism, and clearance mechanisms of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 2014; 42(4): 759-773.

Eli Lilly and Company Limited. OLUMIANT (baricitinib) tablets: prescribing information; 2018.

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/207924s000lbl.pdf

European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with decreased renal function. 2016.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-decreased-renal-function_en.pdf

European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function. 2005.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-pharmacokinetics-medicinal-products-patients-impaired-hepatic-function_en.pdf

Farthing MJ, Alstead EM, Abrams SM, Haug G, Johnston A, Hermann R, Niebch G, Ruus P, Molz KH, Turner P. Pharmacokinetics of naftopidil, a novel anti-hypertensive drug, in patients with hepatic dysfunction. *Postgraduate Medical Journal*. 1994; 70(823): 363-366.

Fatimah N, Salim B, Nasim A, Hussain K, Gul H, Niazi S. Frequency of methotrexate intolerance in rheumatoid arthritis patients using methotrexate intolerance severity score (MISS questionnaire). *Clinical Rheumatology*. 2016; 35(5): 1341-1345.

Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017; 46(2): 183-196.

Food and Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. 2003.

<https://www.fda.gov/media/71311/download>

Food and Drug Administration. Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. 1998.

<https://www.fda.gov/media/71334/download>

Fridman JS, Scherle PA, Collins R, Burn TC, Li Y, Li J, Covington MB, Thomas B, Collier P, Favata MF, Wen X, Shi J, McGee R, Haley PJ, Shepard S, Rodgers JD, Yeleswaram S, Hollis G, Newton RC, Metcalf B, Friedman SM, Vaddi K. Selective inhibition of JAK1 and JAK2 is efficacious in rodent models of arthritis: preclinical characterization of INCB028050. *Journal of Immunology*. 2010; 184(9): 5298-5307.

Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunological Reviews*. 2009; 228(1): 273-287.

Hamaguchi H, Amano Y, Moritomo A, Shirakami S, Nakajima Y, Nakai K, Nomura N, Ito M, Higashi Y, Inoue T. Discovery and structural characterization of peficitinib (ASP015K) as a novel and potent JAK inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2018; 26(18): 4971-4983.

Hamilton K, Clair EW. Tumour necrosis factor-alpha blockade: a new era for effective management of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2000; 1(5): 1041-1052.

Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765.

Imada K, Leonard WJ. The Jak-STAT pathway. *Molecular Immunology*. 2000; 37(1-2): 1-11.

International Society of Nephrology. Statement of Concern - Political Declaration, Third UN High Level Meeting on NCDs. 2018.

<https://www.theisn.org/blog/2018/08/09/statement-of-concern-political-declaration-third-un-high-level-meeting-on-ncds/>

Ishizaki M, Muromoto R, Akimoto T, Sekine Y, Kon S, Diwan M, Maeda H, Togi S, Shimoda K, Oritani K, Matsuda T. Tyk2 is a therapeutic target for psoriasis-like skin inflammation. *International Immunology*. 2014; 26(5): 257-267.

Ito M, Yamazaki S, Yamagami K, Kuno M, Morita Y, Okuma K, Nakamura K, Chida N, Inami M, Inoue T, Shirakami S, Higashi Y. A novel JAK inhibitor, peficitinib, demonstrates potent efficacy in a rat adjuvant-induced arthritis model. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2017; 133(1): 25-33.

Jamilloux Y, El Jammal T, Vuitton L, Gerfaud-Valentin M, Kerever S, Sève P. JAK inhibitors for the treatment of autoimmune and inflammatory diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2019; 18(11): 102390.

Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a systemic literature review. *Immunotherapy*. 2019; 11(8): 737-754.

Johnston JA, Kawamura M, Kirken RA, Chen YQ, Blake TB, Shibuya K, Ortaldo JR, McVicar DW, O'Shea JJ. Phosphorylation and activation of the Jak-3 Janus kinase in response to interleukin-2. *Nature*. 1994; 370(6485): 151-153.

Kang JH, Matsui T. Changing etiology in liver cirrhosis in Sapporo, Japan. *Euroasian Journal Hepato-Gastroenterology*. 2018; 8(1): 77-80.

Krishnaswami S, Chow V, Boy M, Wang C, Chan G. Pharmacokinetics of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, in patients with impaired renal function and end-stage renal disease. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2014; 54(1): 46-52.

Kunwar S, Dahal K, Sharma S. Anti-IL-17 therapy in treatment of rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology International*. 2016; 36(8): 1065-1075.

Lawendy N, Lamba M, Chan G, Wang R, Alvey CW, Krishnaswami S. The effect of mild and moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of tofacitinib, an orally active Janus kinase inhibitor. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2014; 3(6): 421-427.

Leonard WJ, Lin JX. Cytokine receptor signaling pathways. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2000; 105(5): 877-888.

Liang J, Tsui V, Van Abbema A, Bao L, Barrett K, Beresini M, Berezhkovskiy L, Blair WS, Chang C, Driscoll J, Eigenbrot C, Ghilardi N, Gibbons P, Halladay J, Johnson A, Kohli PB, Lai Y, Liimatta M, Mantik P, Menghrajani K, Murray J, Sambrone A, Xiao Y, Shia S, Shin Y, Smith J, Sohn S, Stanley M, Ultsch M, Zhang B,

Wu LC, Magnuson S. Lead identification of novel and selective TYK2 inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2013; 67: 175-187.

Luchetti MM, Benfaremo D, Gabrielli A. Biologics in inflammatory and immunomediated arthritis. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2017; 18(12): 989-1007.

Markham A. Baricitinib: First global approval. *Drugs*. 2017; 77(6): 697-704.

Markham A, Keam SJ. Peficitinib: First global approval. *Drugs*. 2019; 79(8): 887-891.

McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2011; 365(23): 2205-2219.

Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M & The Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *Journal of Gastroenterology*. 2010; 45(1): 86-94.

Migita K, Izumi Y, Torigoshi T, Satomura K, Izumi M, Nishino Y, Jiuchi Y, Nakamura M, Kozuru H, Nonaka F, Eguchi K, Kawakami A, Motokawa S. Inhibition of Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) signalling pathway in rheumatoid synovial fibroblasts using small molecule compounds. *Clinical & Experimental Immunology*. 2013; 174(3): 356-363.

Mok CC, Tsai WC, Chen DY, Wei JC. Immunogenicity of anti-TNF biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2016; 16(2): 201-211.

Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Science*. 2018; 27(12): 1984-2009.

Nosaka T, van Deursen JM, Tripp RA, Thierfelder WE, Witthuhn BA, McMickle AP, Doherty PC, Grosveld GC, Ihle JN. Defective lymphoid development in mice lacking Jak3. *Science*. 1995; 270(5237): 800-802.

Oda K, Cao YJ, Sawamoto T, Nakada N, Fisniku O, Nagasaka Y, Sohda KY. Human mass balance, metabolite profile and identification of metabolic enzymes of [¹⁴C]ASP015K, a novel oral janus kinase inhibitor. *Xenobiotica*. 2015; 45(10): 887-902.

Oda K, Mera K, Nagasaka Y, Tokoro K. Simultaneous determination of a novel oral Janus kinase inhibitor ASP015K and its sulfated metabolite in rat plasma using LC-MS/MS. *Biomedical Chromatography*. 2015; 29(7): 967-969.

O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 72 Suppl 2(0 2): ii111-115.

O'Shea JJ, Ma A, Lipsky P. Cytokines and autoimmunity. *Nature Reviews Immunology*. 2002; 2(1): 37-45.

O'Shea JJ, Pesu M, Borie DC, Changelian PS. A new modality for immunosuppression: targeting the JAK/STAT pathway. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004; 3(7): 555-564.

O'Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT signaling molecules in immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity*. 2012; 36(4): 542-550.

Pacifici GM, Viani A, Franchi M, Santerini S, Temellini A, Giuliani L, Carrai M. Conjugation pathways in liver disease. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1990; 30(3): 427-435.

Park SY, Saijo K, Takahashi T, Osawa M, Arase H, Hirayama N, Miyake K, Nakauchi H, Shirasawa T, Saito T. Developmental defects of lymphoid cells in Jak3 kinase-deficient mice. *Immunity*. 1995; 3(6): 771-782.

Pfizer Inc. XELJANZ[®] (tofacitinib) tablet: prescribing information. 2018.

<https://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=959>

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*. 1973; 60(8): 646-649.

Pumpo R, Sarnelli G, Spinella A, Budillon G, Cuomo R. The metabolism of nicotinamide in human liver cirrhosis: a study on *N*-methylnicotinamide and 2-pyridone-5-carboxamide production. *American Journal of Gastroenterology*. 2001; 96(4): 1183-1187.

Rivellese F, Lobasso A, Barbieri L, Liccardo B, de Paulis A, Rossi FW. Novel therapeutic approaches in rheumatoid arthritis: Role of Janus kinases inhibitors. *Current Medicinal Chemistry*. 2019; 26(16): 2823-2843.

Rubbert-Roth A, Finckh A. Treatment options in patients with rheumatoid arthritis failing initial TNF inhibitor therapy: a critical review. *Arthritis Research & Therapy*. 2009; 11(Suppl 1): S1.

Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nature Reviews Immunology*. 2003; 3(11): 900-911.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2016; 68(1): 1-26.

Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, de Wit M, Dougados M, Emery P, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Haraoui B, Kalden J, Keystone EC, Kvien TK, McInnes I, Martin-Mola E, Montecucco C, Schoels M, van der Heijde D, T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010; 69(4): 631-637.

Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet*. 2016; 388(10055): 2023-2038.

Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, Kvien TK, Navarro-Compán MV, Oliver S, Schoels M, Scholte-Voshaar M, Stamm T, Stoffer M, Takeuchi T, Aletaha D, Andreu JL, Aringer M, Bergman M, Betteridge N, Bijlsma H,

Burkhardt H, Cardiel M, Combe B, Durez P, Fonseca JE, Gibofsky A, Gomez-Reino JJ, Graninger W, Hannonen P, Haraoui B, Kouloumas M, Landewe R, Martin-Mola E, Nash P, Ostergaard M, Östör A, Richards P, Sokka-Isler T, Thorne C, Tzioufas AG, van Vollenhoven R, de Wit M, van der Heijde D. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75(1): 3-15.

Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgereit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017; 76(6): 960-977.

Storage SS, Agrawal H, Furst DE. Description of the efficacy and safety of three new biologics in the treatment of rheumatoid arthritis. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2010; 25(1): 1-17.

Takeuchi T, Tanaka Y, Iwasaki M, Ishikura H, Saeki S, Kaneko Y. Efficacy and safety of the oral Janus kinase inhibitor peficitinib (ASP015K) monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Japan: a 12-week, randomised, double-blind,

placebo-controlled phase IIb study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016; 75(6): 1057-1064.

Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, Kawakami A, Iwasaki M, Katayama K, Rokuda M, Izutsu H, Ushijima S, Kaneko Y, Shiomi T, Yamada E, van der Heijde D. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; 78(10): 1305-1319.

Tanaka Y, Izutsu H. Peficitinib for the treatment of rheumatoid arthritis: an overview from clinical trials. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020; 21(9): 1015-1025.

Tanaka Y, Takeuchi T, Tanaka S, Kawakami A, Iwasaki M, Song YW, Chen YH, Wei JC, Lee SH, Rokuda M, Izutsu H, Ushijima S, Kaneko Y, Akazawa R, Shiomi T, Yamada E. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional DMARDs: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trial (RAJ3). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019; 78(10): 1320-1332.

Taylor PC. Clinical efficacy of launched JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2019; 58(Suppl 1): i17-i26.

Taylor PC, Moore A, Vasilescu R, Alvir J, Tarallo M. A structured literature review of the burden of illness and unmet needs in patients with rheumatoid arthritis: a current perspective. *Rheumatology International*. 2016; 36(5): 685-695.

Toyoshima J, Shibata M, Kaibara A, Kaneko Y, Izutsu H, Nishimura T. Population pharmacokinetic analysis of peficitinib in patients with rheumatoid arthritis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020 Oct 17. doi:10.1111/bcp.14605. Online ahead of print.

Verschueren P, De Cock D, Corluy L, Joos R, Langenaken C, Taelman V, Raeman F, Ravelingien I, Vandevyvere K, Lenaerts J, Geens E, Geusens P, Vanhoof J, Durnez A, Remans J, Vander Cruyssen B, Van Essche E, Sileghem A, De Brabanter G, Joly J, Meyfroidt S, Van der Elst K, Westhovens R. Methotrexate in combination with other DMARDs is not superior to methotrexate alone for remission induction with moderate-to-high-dose glucocorticoid bridging in early rheumatoid arthritis after 16 weeks of treatment: the CareRA trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015; 74(1): 27-34.

Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT signaling in immunity and disease. *Journal of Immunology*. 2015; 194(1): 21-27.

Walker JG, Ahern MJ, Coleman M, Weedon H, Papangelis V, Beroukas D, Roberts-Thomson PJ, Smith MD. Changes in synovial tissue Jak-STAT expression in rheumatoid arthritis in response to successful DMARD treatment. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(12): 1558-1564.

Walker JG, Ahern MJ, Coleman M, Weedon H, Papangelis V, Beroukas D, Roberts-Thomson PJ, Smith MD. Expression of Jak3, STAT1, STAT4, and STAT6 in inflammatory arthritis: unique Jak3 and STAT4 expression in dendritic cells in seropositive rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65(2): 149-156.

Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017; 13(4): 234-243.

Witthuhn BA, Silvennoinen O, Miura O, Lai KS, Cwik C, Liu ET, Ihle JN. Involvement of the Jak-3 Janus kinase in signalling by interleukins 2 and 4 in lymphoid and myeloid cells. *Nature*. 1994; 370(6485): 153-157.

World Health Organization. Chronic rheumatic conditions. 2020.
<https://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/>

Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Modern Rheumatology*. 2014; 24(1): 33-40.

Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VE 3rd, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biology*. 2004; 5(12): 253.

You H, Xu D, Zhao J, Li J, Wang Q, Tian X, Li M, Zeng X. JAK inhibitors: Prospects in connective tissue diseases. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2020; 59(3): 334-351.

Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, George J, Bugianesi E. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018; 15(1): 11-20.

アステラス製薬株式会社. 経口 JAK 阻害剤「スマイラフ[®]錠」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）治療薬として日本で製造販売承認取得（2019年3月26日プレスリリース）.

https://www.astellas.com/jp/system/files/news/2019-03/190326_jp_pefi_approval_final_0.pdf

アステラス製薬株式会社. 経口 JAK 阻害剤「スマイラフ[®]錠」新発売 – 既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者さんに新たな治療選択肢を提供 –（2019年7月10日プレスリリース）.

https://www.astellas.com/jp/system/files/news/2019-07/20190710_J_final_Smyraf_launch_2.pdf

アステラス製薬株式会社. スマイラフ[®]錠 50 mg・100 mg インタビューフォーム. 2020年1月改訂（第5版）.

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999046F1023_1_03/?view=frame&style=SGML&lang=ja

アステラス製薬株式会社. スマイラフ錠 申請資料概要 平成30年5月31日申請.

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190419003/index.html>

アステラス製薬株式会社. スマイラフ[®]錠 添付文書 2019年9月改訂（第3版）.

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800126_3999046F1023_1_03

林星舟, 今村潤, 木村公則, 佐伯俊一. 門脈血行動態から見た下行性側副血行路の形成過程とその経年的変化. 日本門脈圧亢進症学会雑誌. 2012; 18: 119-126.

金守良, 金啓二. わが国における NAFLD/NASH の展望. 薬学雑誌. 2016; 136(4): 565-572.

厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ等対策委員会. 厚生科学審議会疾病対策部会 リウマチ等対策委員会報告書 平成 30 年 11 月.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10901000/000377563.pdf>

厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 審議結果報告書 (オルミエント錠 2 mg, 同錠 4 mg) 平成 29 年 6 月 7 日.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170724002/530471000_22900AMX00582_A100_1.pdf

厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 審議結果報告書 (スマイラフ錠 50 mg, 同錠 100 mg) 平成 31 年 2 月 28 日.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190419003/800126000_23100AMX00285_A100_1.pdf

厚生労働省 医薬食品局審査管理課. 審議結果報告書 (ゼルヤンツ錠 5 mg) 平成 25 年 3 月 15 日.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300041/671450000_22500AMX00869_A100_1.pdf

厚生労働省 健康局 がん・疾病対策課. リウマチ対策の現状について. 平成 30 年 3 月 26 日.

<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000199523.pdf>

中島敦夫. 関節リウマチの治療薬の適応と禁忌, 使い方 抗リウマチ薬 (DMARDs). 内科. 2009; 103(4): 655-659.

国立研究開発法人 国立国際医療研究センター. 肝硬変 3.肝硬変の程度の種類. 2020 年 7 月 7 日改訂.

<http://www.kanen.ncgm.go.jp/cont/010/kankouhen.html>

日本イーライリリー株式会社. 関節リウマチ治療薬 新発売のお知らせ 選択的 JAK 1 /JAK2 阻害剤「オルミエント[®]錠 4 mg, 同 2 mg」(2017 年 9 月 1 日プレスリリース) .

<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000112.000005823.html>

日本イーライリリー株式会社. オルミエント錠 申請資料概要 平成 28 年 3 月 11 日申請.

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2017/P20170724002/index.html>

日本イーライリリー株式会社. オルミエント[®]錠 添付文書 2019 年 9 月改訂 (第 2 版) .

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/530471_3999043F1020_1_06

日本イーライリリー株式会社. 選択的 JAK 1 /JAK2 阻害剤 「オルミエント[®]錠 4 mg, 同 2 mg」既存治療で効果不十分な関節リウマチを適応として, 日本にて製造販売承認を取得 (2017 年 7 月 3 日プレスリリース) .

<https://prtimes.jp/main/html/rd/p/000000109.000005823.html>

日本消化器病学会. NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2014. 2014.

https://www.jsge.or.jp/guideline/guideline/pdf/NAFLD_NASHGL2_re.pdf

ファイザー株式会社. ゼルヤンツ[®]錠 5 mg インタビューフォーム. 2020 年 4 月改訂 (第 11 版) .

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999034F1020_1_13/?view=frame&style=XML&lang=ja

ファイザー株式会社. ゼルヤンツ錠 申請資料概要 平成 23 年 12 月 1 日申請.

<https://www.pmda.go.jp/drugs/2013/P201300041/index.html>

ファイザー株式会社. ゼルヤンツ[®]錠 添付文書 2019 年 9 月改訂 (第 3 版) .

https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/671450_3999034F1020_1_13

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. ICH 医薬品規制調和国際会議.

<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. 臨床試験の一般指針. 1998.

<https://www.pmda.go.jp/files/000156372.pdf>

田中良哉. 関節リウマチ治療における新しい標的分子—シグナル阻害低分子化合物は生物学的製剤を超えるか?—. 炎症と免疫. 2009; 17(2): 214-218.

山岡邦宏. 炎症と免疫の制御療法. 北里医学. 2019; 49: 1-7.

山岡邦宏, 田中良哉. Jak3 阻害剤による関節リウマチ治療. リウマチ科. 2008; 40(5): 526-530.

8 発表論文目録

Miyatake D, Shibata T, Toyoshima J, Kaneko Y, Oda K, Nishimura T, Katashima M, Sakaki M, Inoue K, Ito T, Uchida N, Furihata K, Urae A. Pharmacokinetics and Safety of a Single Oral Dose of Peficitinib (ASP015K) in Japanese Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2020; 9(6): 699-708.

Miyatake D, Shibata T, Shibata M, Kaneko Y, Oda K, Nishimura T, Katashima M, Sekino H, Furihata K, Urae A. Pharmacokinetics and Safety of a Single Oral Dose of Peficitinib (ASP015K) in Japanese Subjects with Normal and Impaired Renal Function. *Clinical Drug Investigation*. 2020; 40(2): 149-159.