

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



剤形	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	ゼルヤンツ錠 5 mg 1錠中 トファシチニブクエン酸塩8.078 mg（トファシチニブとして5 mg）含有
一般名	和名：トファシチニブクエン酸塩（JAN） 洋名：Tofacitinib Citrate（JAN）
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：2013年3月25日 薬価基準収載年月日：2013年5月24日 販売開始年月日：2013年7月30日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/front

本IFは2021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で確認してください。

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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 を利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	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMP の概要	4
II. 名称に関する項目	5
1. 販売名	5
2. 一般名	5
3. 構造式又は示性式	5
4. 分子式及び分子量	5
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	7
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	10
4. 力価	10
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
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	11
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	11
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
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	14
5. 臨床成績	20
VI. 薬効薬理に関する項目	66
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	66
2. 薬理作用	66
VII. 薬物動態に関する項目	72
1. 血中濃度の推移	72
2. 薬物速度論的パラメータ	77
3. 母集団（ポピュレーション）解析	78
4. 吸収	79
5. 分布	79
6. 代謝	80
7. 排泄	82
8. トランスポーターに関する情報	83
9. 透析等による除去率	84
10. 特定の背景を有する患者	84
11. その他	87

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	88
1. 警告内容とその理由	88
2. 禁忌内容とその理由	91
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	92
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	92
5. 重要な基本的注意とその理由	93
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	97
7. 相互作用	104
8. 副作用	109
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	142
10. 過量投与	142
11. 適用上の注意	142
12. その他の注意	143
IX. 非臨床試験に関する項目	147
1. 薬理試験	147
2. 毒性試験	148
X. 管理的事項に関する項目	153
1. 規制区分	153
2. 有効期間	153
3. 包装状態での貯法	153
4. 取扱い上の注意	153
5. 患者向け資材	153
6. 同一成分・同効薬	153
7. 国際誕生年月日	153
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	154
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	154
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	154
11. 再審査期間	154
12. 投薬期間制限に関する情報	154
13. 各種コード	154
14. 保険給付上の注意	154
XI. 文献	155
1. 引用文献	155
2. その他の参考文献	160
XII. 参考資料	161
1. 主な外国での発売状況	161
2. 海外における臨床支援情報	163
XIII. 備考	166
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	166
2. その他の関連資料	168

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ゼルヤンツ（一般名：トファシチニブクエン酸塩）は、米国ファイザー社にて創製されたヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）阻害剤である。

関節リウマチ患者（以下、RA 患者）を対象に海外では 2002 年から臨床試験が開始され、これまでに日本で実施された試験を含む 13 試験が実施された（2011 年 12 月承認申請時）。

日本では、日本人における RA 患者の臨床推奨用量を国内のブリッジング試験で確認し、外国データを外挿した。また、長期投与試験において、日本人の長期投与における安全性及び有効性について検討を行った。

これらの国内及び外国臨床試験成績から、「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」を効能又は効果として 2013 年 3 月に承認された。

また、潰瘍性大腸炎患者を対象に、第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相国際共同試験 4 試験が実施され、日本から第Ⅲ相国際共同試験 3 試験（寛解導入試験、寛解維持試験、非盲検継続投与試験の各 1 試験）へ参加することにより、全体集団と日本人部分集団の一貫性を検討した。

これらの試験の有効性及び安全性データに基づき、本剤が潰瘍性大腸炎治療薬として有用であることが示されたため、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」を効能又は効果として、2018 年 5 月に追加承認された。

2. 製品の治療学的特性

【関節リウマチ】

(1) 関節リウマチ領域における世界初のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

(2) 細胞内シグナル伝達に着目した新しい作用機序

JAK Pathway を利用するサイトカインによる、細胞内のシグナル伝達を阻害する。

「VI-2. 薬理作用」の項参照

(3) 低分子^{*1}の分子標的治療薬で、経口投与を実現

1 日 2 回の経口投与で、関節リウマチの症状・徴候の改善効果を示す。

※1：トファシチニブクエン酸塩の分子量 504.49

「IV-1. 剤形」、「V-5. 臨床成績」及び「VI-2. 薬理作用」の項参照

【潰瘍性大腸炎】

(1) 潰瘍性大腸炎治療薬^{*2}として世界初のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

※2：中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

(2) 細胞内シグナル伝達に着目した低分子の分子標的治療薬で、経口投与を実現

JAK Pathway を利用するサイトカインによる、細胞内のシグナル伝達を阻害する。1 日 2 回の経口投与で中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持効果を示した。

「IV-1. 剤形」、「V-5. 臨床成績」及び「VI-2. 薬理作用」の項参照

(3) 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法^{*2}において有効性が認められた。

ゼルヤンツは、TNF 阻害剤未治療^{*3}及び無効例に対しても治療効果が期待できる薬剤である。

※2：中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

※3：既存治療で無効例に限る

「V-5. (4) 1) ②比較試験」の項参照

【共通】

(4) 安全性に関する留意点

- 1) 国内外で実施した臨床試験において、本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染、真菌感染症を含む日和見感染症等の重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等や、悪性腫瘍の発現が報告されている。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に説明し、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、本剤の投与により、重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用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。

「VIII-1. 警告内容とその理由」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」

及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

- 2) 本剤は、RA 患者では本剤の治療を行う前に少なくとも 1 剤の抗 RA 薬等の使用を十分に勘案すること。また、本剤についての十分な知識と RA 治療の経験をもつ医師が使用すること。

「VIII-1. 警告内容とその理由」及び「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

- 3) 潰瘍性大腸炎患者では、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、免疫抑制剤又は生物製剤）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持つ医師が使用すること。

「VIII-1. 警告内容とその理由」及び「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照

(5) 副作用の概要

本剤は、重大な副作用として帯状疱疹（3.6%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎等を含む）（1.0%）、敗血症（0.1%）、結核（0.1%）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）、消化管穿孔（0.1%）、リンパ球減少（0.5%）、好中球減少（0.4%）、ヘモグロビン減少（0.3%）、ALT（1.2%）・AST（0.9%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）、間質性肺炎（0.1%）、静脈血栓塞栓症（頻度不明）、心筋梗塞等の心血管系事象（頻度不明）、悪性腫瘍（頻度不明）が報告されている。

「VIII-8. 副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

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、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「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	有	(「X III-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	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

2. 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

(設定理由)

本剤の安全性プロファイルは既存の生物製剤と類似していると考えられることから、本剤の臨床使用にあたっては既存の生物製剤と同様の十分な安全対策を講じる必要があり、製造販売後には、未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを早期に把握できるよう、長期投与時の重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現についても検討可能な長期の調査を実施する必要があるとの判断により、設定された。

〈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。

【承認条件】(解除済み)

2013年3月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付され、承認条件に基づき関節リウマチを対象とした「特定使用成績調査(全例調査)」を実施しておりますが、2019年9月2日付けで厚生労働省より、関節リウマチの適応に関する以下の承認条件を添付文書から削除して差支えないとの事務連絡を受領いたしました。

承認条件：「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

添付文書の警告に準じ、以下の施設要件、医師要件を満たす施設に対して、本剤の適正使用に関する情報提供を実施したのちに、納入している。

- 1) 本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、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
- 2) 本剤についての十分な知識とリウマチ治療（又は、潰瘍性大腸炎治療）の経験をもつ医師が使用すること

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要 （提出年月：2021年10月）

1. 1. 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 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少 肝機能障害 B型肝炎ウイルスの再活性化 消化管穿孔 間質性肺疾患 静脈血栓塞栓症 悪性腫瘍 心血管系事象	横紋筋融解症、ミオパチー	なし
1. 2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査（関節リウマチ）
特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）
製造販売後臨床試験（潰瘍性大腸炎）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（関節リウマチ、潰瘍性大腸炎）
患者向け資材（ゼルヤンツを服用される患者さんご家族の方へ）の作成と提供（関節リウマチ、潰瘍性大腸炎）
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で確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼルヤンツ錠 5 mg

(2) 洋名

XELJANZ Tablets 5 mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

トファシチニブクエン酸塩（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Tofacitinib Citrate (JAN)

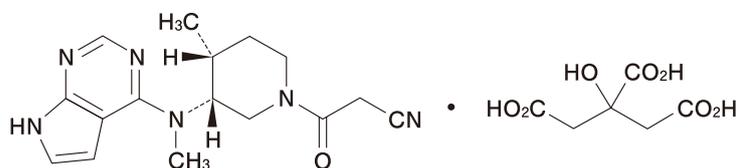
tofacitinib (INN)

(3) ステム

チロシンキナーゼ阻害薬：-tinib

ヤヌスキナーゼ阻害薬：-citinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₆H₂₀N₆O·C₆H₈O₇

分子量：504.49

5. 化学名（命名法）又は本質

3-[(3*R*,4*R*)-4-Methyl-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl]-3-oxopropanenitrile monocation (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬コード：CP-690, 550（遊離塩基コード）

CP-690, 550-10

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、水に溶けにくく、エタノール(99.5)に極めて溶けにくい。

(3) 吸湿性

25℃、相対湿度 0～95%の条件下で非吸湿性であった。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

pKa=5.07

(6) 分配係数

14.3 (1-オクタノール/0.05 mol/L リン酸緩衝液、pH7.3)

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_{546}^{20}$: +10.3° ジメチルスルホキシド溶液 (1→100)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	試験結果
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋 +ポリエチレン ドラム	36 ヶ月	規格内
加速試験	40℃/75%RH		6 ヶ月	
苛酷試験 (光)	白色蛍光ランプ及び 近紫外蛍光ランプ	シャーレ(曝光)	総照度：120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ²	

測定項目：性状（外観）、類縁物質、光学異性体、水分、含量等

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

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
ゼルヤンツ錠 5 mg				白色 フィルム コーティング錠
	直径：約 8.0 mm 厚さ：約 4.2 mm 質量：約 0.20g			

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、アルミ PTP 包装

表示内容：JKI 5

(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	ゼルヤンツ錠 5 mg
有効成分 (含量)	1 錠中 トファシチニブクエン酸塩 8.078 mg (トファシチニブとして 5 mg)
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール 4000、トリアセチン

(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

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分の製造工程不純物や分解生成物である。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	PTP 包装*	36 ヶ月	規格内
	30°C/75%RH		6 ヶ月	
加速試験	40°C/75%RH			
苛酷試験 (光)	白色蛍光灯及び 近紫外蛍光ランプ	無包装	総照度：120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー： 200 W・hr/m ²	
		PTP 包装*		

*両面アルミ PTP 包装

測定項目：性状（外観）、分解生成物、溶出性、含量等

<参考>

無包装状態の安定性

保存条件	保存形態	測定項目	保存期間			
			開始時	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月
40℃/75%RH	遮光密栓 ガラス瓶	外観	白色のフィルムコート錠	淡い黄色の光沢を伴ったクリスタル色のフィルムコート錠	淡い黄色の光沢を伴ったクリスタル色のフィルムコート錠	黄色の光沢を伴った黄白色のフィルムコート錠
		含量 (%) [対 開始時 (%)]	99.0 [100]	98.6 [99.6]	97.4 [98.4]	99.5 [100.5]
		溶出率 (%)	96	100	97	95
		崩壊時間	1 分	1 分	1 分	1 分未満
30℃/75%RH	遮光開栓 ガラス瓶	外観	白色のフィルムコート錠	白色のフィルムコート錠	淡い黄色の光沢を伴ったクリスタル色のフィルムコート錠	淡い黄色の光沢を伴ったクリスタル色のフィルムコート錠
		含量 (%) [対 開始時 (%)]	99.0 [100]	98.7 [99.7]	97.6 [98.6]	100.6 [101.6]
		溶出率 (%)	96	99	98	97
		崩壊時間	1 分	1 分未満	1 分	1 分未満

含量：n=3、外観・溶出率・崩壊時間：n=1

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（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

日局 溶出試験法（回転バスケット法）

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

28 錠 [14 錠 (PTP) ×2]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

両面アルミ PTP 包装

(表面) アルミ箔・プラスチック複合フィルム (内側：ポリ塩化ビニル)

(裏面) アルミ箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 既存治療で効果不十分な関節リウマチ
- 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）

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

〈効能共通〉

- 5.1 心血管系事象のリスク因子を有する患者に本剤を投与する際には、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがあるので、他の治療法を考慮すること。
[9.1.10、11.1.6、11.1.7、17.3.1 参照]

〈関節リウマチ〉

- 5.2 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〉

- 5.3 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）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。

〈解説〉

効能共通

- 5.1 製造販売後に集積した静脈血栓塞栓症関連の国内症例には本剤との因果関係が否定できない症例は認められていないものの、心血管系事象のリスク因子を1つ以上有する50歳以上の関節リウマチ（RA）患者を対象に実施された海外臨床試験（A3921133試験）において、静脈血栓塞栓症の発現頻度は本剤群で用量依存的に高くなる傾向が認められており、死亡の発現頻度は本剤10mg 1日2回群で高い傾向であったこと、また心筋梗塞等の心血管系事象の発現頻度はTNF阻害剤群に比較し、本剤群で高い傾向が認められていることを踏まえ、設定した。

「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.6、11.1.7」の項参照

関節リウマチ

- 5.2 既存治療については、原則として十分量のメトトレキサート（MTX）による治療を考慮すること*。
ゼルヤンツの国内で実施した3つの二重盲検試験では、88.3%の患者で前治療にメトトレキサートが使用されていた。

本剤の関節リウマチに関する臨床試験では、MTXをはじめとする疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の投与を受けたことがあり、圧痛／疼痛関節数、腫脹関節数、赤血球沈降速度及び／又はC反応性蛋白等によって活動性RAの徴候がみられる患者を組み入れた。そして、DMARD療法を終了し、本剤を単剤投与又はMTXを継続しながら本剤を併用投与した患者における臨床試験を実施した。したがって、臨床試験で有効性・安全性が確認された患者集団に対して本剤を投与すべきと考え、設定した。

*日本リウマチ学会「全例市販後調査のためのトファシチニブ適正使用ガイド（2020年2月1日改訂版）」を参照すること。

https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib.pdf

潰瘍性大腸炎

5.3 既存治療とは、ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤による治療を指している。第Ⅲ相寛解導入試験 2 試験では、既存治療として腫瘍壊死因子 (TNF) 阻害剤が 54.3%、ステロイドが 90.3%、免疫抑制剤が 74.0% の患者で使用されていた。

本剤の潰瘍性大腸炎 (UC) 患者に対する寛解導入療法に関する臨床試験で、ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤のうち、少なくとも 1 つに対し効果不十分、又は忍容性が認められない患者を組み入れた。したがって、これら患者集団に対して本剤を投与すべきと考え、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「V-5. (3) 用量反応探索試験」及び「V-5. (4) 1) ①無作為化並行用量反応試験」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

〈関節リウマチ〉

7.1 中等度又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。

[9.2、16.6.1 参照]

〈解説〉

本剤の腎クリアランスは、全身クリアランスの約 30% を占め (A3921010 試験)、腎クリアランスは、受動的ろ過 (全身クリアランスの 18%) 及び能動的過程 (全身クリアランスの約 11%) からなる。

外国第 I 相試験 (A3921006 試験) で、Cockcroft-Gault 式に基づく区分で軽度 (50 < CLcr ≤ 80 mL/min)、中等度 (30 < CLcr < 50 mL/min)、重度 (CLcr < 30 mL/min) の外国人腎機能障害被験者各 6 例、外国人腎機能正常被験者 6 例に本剤 10 mg を単回経口投与したとき、全被験者

で C_{max} の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及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 137% (90%信頼区間: 97~195%)、143% (90%信頼区間: 101~202%) 及び 223% (90%信頼区間: 157~316%) であった。消失相半減期 ($t_{1/2}$) の平均値は、腎機能正常被験者における 2.4 時間から重度の腎機能障害被験者における 3.8 時間まで延長した。

さらに、外国第 I 相試験 (A3921006 試験) の結果を FDA のガイダンス^{注)} に準じた腎機能の区分 [正常 ($90 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr}$)、軽度 ($60 \leq \text{CLcr} \leq 89 \text{ mL/min}$)、中等度 ($30 \leq \text{CLcr} \leq 59 \text{ mL/min}$) 及び重度 ($15 \leq \text{CLcr} \leq 29 \text{ mL/min}$)] で再評価した結果、中等度腎機能障害時の AUC の平均値は正常時の約 1.7 倍であった^{1)、2)}。

腎機能障害による本剤の薬物動態への影響
(FDA ガイダンスに基づく腎機能の区分による)

薬物動態パラメータ	正常な腎機能被験者に対する比 (比の 90%信頼区間)		
	軽度 ($60 \leq \text{CLcr} \leq 89$)	中等度 ($30 \leq \text{CLcr} \leq 59$)	重度 ($15 \leq \text{CLcr} \leq 29$)
$AUC_{0-\infty}$	1.41 (0.94, 2.12)	1.71 (1.13, 2.59)	2.50 (1.61, 3.87)
C_{max}	1.01 (0.68, 1.51)	1.02 (0.68, 1.53)	1.19 (0.78, 1.83)

CLcr : クレアチニンクリアランス (単位 : mL/min)

以上より、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者では、本剤の曝露量が増加するおそれがあることから、設定した。

「VIII-6. (2) 腎機能障害患者」の項参照

注) FDA. Draft Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling (2010)

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

〈関節リウマチ〉

7.2 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。[8.9、9.3、11.1.4、16.6.2 参照]

〈解説〉

本剤の全身クリアランスの約 70% は肝代謝によるものである。外国第 I 相試験 (A3921015 試験) で、軽度及び中等度の外国人肝機能障害被験者各 6 例、外国人肝機能正常被験者 6 例に本剤 10 mg を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害群の C_{max} の幾何平均値は肝機能正常群よりも 0.6% 低く、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 3.2% 高値であった。中等度肝機能障害群の C_{max} の幾何平均値は肝機能正常群よりも 49% 高く、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 65% 高値であった。 $t_{1/2}$ の平均値については、肝機能正常群の 4.1 時間から中等度肝機能障害群の 5.4 時間まで増加した。

以上より、中等度の肝機能障害を有する患者では、本剤の曝露量が増加するおそれがあることから、設定した³⁾。

「VIII-6. (3) 肝機能障害患者」の項参照

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

〈関節リウマチ〉

7.3 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 TNF 阻害剤、IL-6 阻害剤、T 細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

〈解説〉

これまでに TNF 阻害剤又は他の生物学的 DMARD と本剤との併用投与は検討されていない。また、RA 患者を対象とした強力な免疫抑制剤と本剤との併用投与についても検討されていない。しかし、本剤は免疫反応を減弱する作用を有するため、他の強力な免疫抑制剤との併用により過剰な免疫抑制及び感染リスク上昇の可能性があることから、設定した。

〈潰瘍性大腸炎〉

7.4 本剤の導入療法の開始後 16 週時点で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。

〈解説〉

本剤の導入療法の効果を判断する時点は、第Ⅲ相寛解導入試験（A3921094 試験及び A3921095 試験）で本剤 10 mg 1 日 2 回の投与を受けた患者の約 60%が 8 週時（主要評価項目の評価時点）までに臨床反応*1 を示したことから、一旦、この時点で臨床反応の有無を評価することは適切であると考えた。ただし、第Ⅲ相寛解導入試験で本剤 10 mg 1 日 2 回に割り付けられ、8 週時に臨床反応が認められず、長期非盲検試験*2（A3921139 試験）に移行して 10 mg 1 日 2 回を投与した患者にて、A3921139 試験の 2 ヶ月（8 週）時の寛解*3 率、粘膜治癒*4 率、臨床反応率は、それぞれ 14.3%（42/293 例）、23.1%（68/294 例）、52.9%（155/293 例）であった。また、これらの患者で A3921139 試験 2 ヶ月目での 10 mg 1 日 2 回の安全性プロファイルは、短期安全性プロファイルのための併合解析（コホート 1）と同様であった。以上のように、8 週間導入療法を継続することで臨床的ベネフィットを得られる患者が存在したことから、導入治療開始から 8 週時点で臨床症状の改善が認められない場合は、さらに 8 週治療の継続を検討することを設定した。なお、A3921139 試験の 2 ヶ月（8 週）時に臨床反応が認められなかった患者はその時点で中止し、それ以降のデータを収集していない。16 週を超える導入療法の有効性及び安全性に関する評価を実施していないことから、導入療法開始後 16 週時点までに臨床反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切り替えを考慮する必要があると考え、設定した^{4)~6)}。

*1：寛解導入試験（A3921094 又は A3921095）のベースラインから、Mayo スコアが 3 点以上かつ 30%以上低下するとともに、直腸出血サブスコアの 1 点以上の低下又は直腸出血サブスコアの絶対値が 0 又は 1 の場合

*2：カットオフ時点（2016 年 7 月 8 日）までのデータ

*3：Mayo スコアが 2 点以下で、個々のサブスコアが 1 点以下、直腸出血サブスコアが 0 点の場合

*4：内視鏡サブスコアが 0 又は 1 点の場合

〈潰瘍性大腸炎〉

7.5 本剤の維持療法中に本剤 1 回 10 mg を 1 日 2 回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。

<解説>

第Ⅲ相寛解維持試験 (A3921096 試験) にて本剤 5 mg 1 日 2 回又はプラセボに割り付けられ、治療不成功^{*1}のため A3921096 試験を中止した患者 (維持治療不成功集団) において、長期非盲検試験^{*2} (A3921139 試験) にて本剤 10 mg 1 日 2 回で再開あるいは 10 mg 1 日 2 回に増量した結果、2 ヶ月時でそれぞれ 69.4% (34/49 例) 及び 85.2% (75/88 例)、12 ヶ月時でそれぞれ 97.1% (33/34 例) 及び 93.3% (56/60 例) の患者で再度臨床反応^{*3}が得られた。(観測データ^{*4}) また、寛解^{*5}率については、2 ヶ月時でそれぞれ 40.8% (20/49 例) 及び 45.5% (40/88 例)、12 ヶ月時で、それぞれ 73.5% (25/34 例) 及び 60.0% (36/60 例) であった。(観測データ^{*4}) 本剤 5 mg 1 日 2 回で維持療法中又は寛解により本剤の投与を中断した患者に症状の再燃等の UC の悪化を認めた場合は、そのリスク・ベネフィットを考慮した上で、再度本剤 10 mg 1 日 2 回による導入療法を考慮することが可能であると考えた。また、本剤の継続投与の必要性については、導入療法に準じて慎重に検討し、漫然と投与しないことを注意喚起する必要があると考えた^{6), 7)}。

「V-4. 用法及び用量に関連する注意 7.4」の項参照

*1: Mayo スコアの合計がベースライン時から 3 点以上増加し、かつ直腸出血サブスコアが 1 点以上増加し、さらに内視鏡サブスコアが 1 点以上増加し、内視鏡サブスコアの絶対値が 2 点以上の場合

*2: カットオフ時点 (2016 年 7 月 8 日) までのデータ

*3: 寛解導入試験 (A3921094 又は A3921095) のベースラインから、Mayo スコアが 3 点以上かつ 30% 以上低下するとともに、直腸出血サブスコアの 1 点以上の低下又は直腸出血サブスコアの絶対値が 0 又は 1 の場合

*4: 解析時に欠測値を除外した observed-case 解析

*5: Mayo スコアが 2 点以下で、個々のサブスコアが 1 点以下、直腸出血サブスコアが 0 点の場合

〈潰瘍性大腸炎〉

7.6 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）、本剤を慎重に投与すること。[2.4、8.9、9.2、9.3、11.1.4、16.6 参照]

<解説>

本剤の腎クリアランスは、全身クリアランスの約 30%を占め（A3921010 試験）、腎クリアランスは、受動的ろ過（全身クリアランスの 18%）及び能動的過程（全身クリアランスの約 11%）からなる。

外国第 I 相試験（A3921006 試験）で、Cockcroft-Gault 式に基づく区分で軽度（ $50 < \text{CLcr} \leq 80 \text{ mL/min}$ ）、中等度（ $30 < \text{CLcr} < 50 \text{ mL/min}$ ）、重度（ $\text{CLcr} < 30 \text{ mL/min}$ ）の外国人腎機能障害被験者各 6 例、外国人腎機能正常被験者 6 例に本剤 10 mg を単回経口投与したとき、全被験者で C_{max} の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者における $\text{AUC}_{0-\infty}$ の平均値の比は、それぞれ 137%（90%信頼区間：97~195%）、143%（90%信頼区間：101~202%）及び 223%（90%信頼区間：157~316%）であった。消失相半減期（ $t_{1/2}$ ）の平均値は、腎機能正常被験者における 2.4 時間から重度の腎機能障害被験者における 3.8 時間まで延長した。

さらに、外国第 I 相試験（A3921006 試験）の結果を FDA のガイダンス^{注)} に準じた腎機能の区分 [正常（ $90 \text{ mL/min} \leq \text{CLcr}$ ）、軽度（ $60 \leq \text{CLcr} \leq 89 \text{ mL/min}$ ）、中等度（ $30 \leq \text{CLcr} \leq 59 \text{ mL/min}$ ）及び重度（ $15 \leq \text{CLcr} \leq 29 \text{ mL/min}$ ）] で再評価した結果、中等度腎機能障害時の AUC の平均値は正常時の約 1.7 倍であった^{1)、2)}。

腎機能障害による本剤の薬物動態への影響 (FDA ガイダンスに基づく腎機能の区分による)

薬物動態パラメータ	正常な腎機能被験者に対する比（比の 90%信頼区間）		
	軽度 ($60 \leq \text{CLcr} \leq 89$)	中等度 ($30 \leq \text{CLcr} \leq 59$)	重度 ($15 \leq \text{CLcr} \leq 29$)
$\text{AUC}_{0-\infty}$	1.41 (0.94, 2.12)	1.71 (1.13, 2.59)	2.50 (1.61, 3.87)
C_{max}	1.01 (0.68, 1.51)	1.02 (0.68, 1.53)	1.19 (0.78, 1.83)

CLcr：クレアチニンクリアランス（単位：mL/min）

以上より、中等度又は重度の腎機能障害を有する患者では、本剤の曝露量が増加するおそれがあることから、1回投与量を減量、1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らすことを設定した。

注) FDA. Draft Guidance for Industry: Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function – Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling (2010)

本剤の全身クリアランスの約 70%は肝代謝によるものである。外国第 I 相試験 (A3921015 試験) で、軽度及び中等度の外国人肝機能障害被験者各 6 例、外国人肝機能正常被験者 6 例に本剤 10 mg を単回経口投与したとき、軽度肝機能障害群の C_{max} の幾何平均値は肝機能正常群よりも 0.6% 低く、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 3.2% 高値であった。中等度肝機能障害群の C_{max} の幾何平均値は肝機能正常群よりも 49% 高く、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 65% 高値であった。 $t_{1/2}$ の平均値については、肝機能正常群の 4.1 時間から中等度肝機能障害群の 5.4 時間まで増加した。以上より、中等度の肝機能障害を有する患者では、本剤の曝露量が増加するおそれがあることから、1 回投与量を減量、1 回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らすことを設定した³⁾。

「VIII-6. (2) 腎機能障害患者及び (3) 肝機能障害」の項参照

〈潰瘍性大腸炎〉

7.7 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 TNF 阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

<解説>

UC 患者に対する治療において、これまでに免疫抑制剤及び TNF 阻害剤等の生物製剤と本剤との併用投与は検討されていない。しかし、本剤は免疫反応を減弱する作用を有するため、他の強力な免疫抑制剤との併用により過剰な免疫抑制及び感染リスク上昇の可能性があることから、設定した。

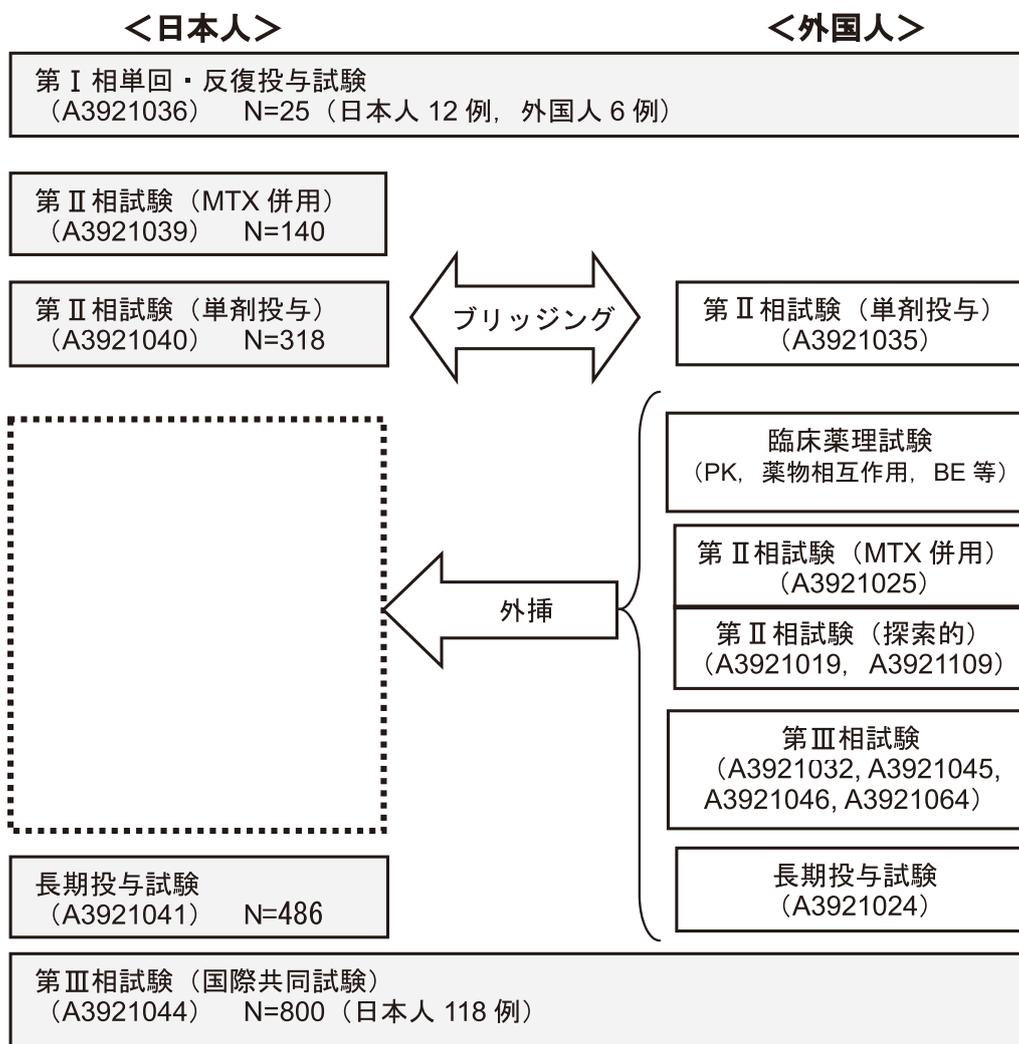
5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

関節リウマチ⁸⁾

本剤の臨床データパッケージの各試験の位置付けを下図に示す。

本邦では日本人と外国人を対象とした第Ⅰ相試験（A3921036）の他、国際共同試験参加に先立ち関節リウマチ（RA）患者に対し本剤とメトトレキサート（MTX）併用時の有効性、安全性を確認した第Ⅱ相試験（A3921039）、1剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による治療において十分な治療効果が得られない活動性 RA 患者における本剤の単剤投与によるブリッジング試験（A3921040）を実施し、また、X線スコア（van der Heijde Modified Total Sharp Score; mTSS）を用いた関節破壊の進展防止をエンドポイントとして実施した国際共同試験（A3921044）に参加した。さらに、日本人における長期投与の安全性と有効性の検討を目的とし、第Ⅱ相試験 2 試験（A3921039 及び A3921040）のいずれかにおいて 12 週間の服用を完了又は国際共同試験（A3921044）において 2 年間の服用を完了した関節リウマチ患者 486 例を対象とした長期投与試験（A3921041）を 2008 年より実施し、2013 年 12 月に完了している⁹⁾。



臨床データパッケージの概略（関節リウマチ）

国内での承認申請に用いた第 I 相試験及び臨床薬理試験（評価資料）
 （「関節リウマチ」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験）

日本人/ 外国人	治験No.	対象	治験の種類	試験方法	用法	投与量	投与期間 又は回数	登録 症例数
外国人	A3921002	健康成人	単回投与	二重盲検	単回	P, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 60, 100 mg	1回	95
外国人	A3921003	乾癬患者	反復投与	二重盲検	反復	P, 5, 10, 20, 30, 50 mg BID, 60 mg QD	14日	59
外国人	A3921004	血液透析患者	特別な集団	非盲検	単回 (透析有り無し)	10 mg	2回	12
外国人 (参考資料)	A3921005	健康成人	相対的BA 食事の影響	非盲検	単回 クロスオーバー	50 mg	3回	12
外国人	A3921006	腎疾患患者	特別な集団	非盲検	単回	10 mg	1回	24
外国人	A3921010	健康成人	マスバランス	非盲検	単回	50 mg	1回	6
外国人	A3921013	RA患者	相互作用 (MTX)	非盲検	反復	30 mg BID	5日	12
外国人	A3921014	健康成人	相互作用 (フルコナゾール)	非盲検	単回 固定順序	30 mg	2回	12
外国人	A3921015	肝機能障害	特別な集団	非盲検	単回	10 mg	1回	18
外国人	A3921020	健康成人	相互作用 (タク ロリムス、シク ロスボリン)	非盲検	単回 固定順序	10 mg	2回	24
外国人	A3921028	健康成人	QT延長	二重盲検	単回 クロスオーバー	P, 100 mg	1回	60
外国人	A3921033	健康成人	糸球体ろ過率への 影響	二重盲検	反復	P, 15 mg BID	14日	34
外国人 日本人	A3921036	健康成人	日本人と外国人の 比較	二重盲検	単回、反復	P, 1, 5, 15, 30 mg 15 mg BID	1回 5日	25
外国人	A3921054	健康成人	相互作用 (ケトコナゾール)	非盲検	単回 固定順序	10 mg	2回	12
外国人	A3921056	健康成人	相互作用 (リファンピシン)	非盲検	単回 固定順序	30 mg	2回	12
外国人	A3921059	健康成人	相互作用 (ミダゾラム)	非盲検	反復 クロスオーバー	30 mg BID	7日	25
外国人 (参考資料)	A3921065	健康成人	中国人PK	非盲検	単回、反復	10 mg 10 mg BID	1回 5日	12
外国人	A3921071	健康成人	相互作用 (経口避妊薬)	非盲検	反復 クロスオーバー	30 mg BID	11日	20
外国人	A3921075	健康成人	生物学的同等性	非盲検	単回 クロスオーバー	10 mg	3回	26
外国人	A3921076	健康成人	食事の影響	非盲検	単回 クロスオーバー	10 mg	2回	16
外国人	A3921077	健康成人	絶対的BA	非盲検	単回 クロスオーバー	10 mg	2回	12
外国人	A3921135	健康成人	生物学的同等性	非盲検	単回 クロスオーバー	5 mg	2回	24

P：プラセボ、BID：1日2回投与、QD：1日1回投与、BA：バイオアベイラビリティ、MTX：メトトレキサート、RA：関節リウマチ、PK：薬物動態

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

国内での承認申請に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（評価資料）
（「関節リウマチ」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験）

＜第Ⅱ相試験＞

日本人/ 外国人	治験No.	対象 ^{a)}	治験の種類・ 方法	用法	投与量	投与期間	登録数 ^{b)}
外国人	A3921019	TNFi/MTX効果不十分RA、単剤	プラセボ対照 (POC)・二重盲検	1日2回	P, 5, 15, 30 mg BID	6週	264
外国人	A3921025	MTX効果不十分RA (MTX併用)	プラセボ対照・ 二重盲検	1日1回 又は 2回	P, 1, 3, 5, 10, 15 mg BID 20 mg QD	6ヵ月	509
外国人	A3921035	DMARD効果不十分 RA、単剤	プラセボ、実薬 対照・二重盲検	1日2回	P, 1, 3, 5, 10, 15 mg BID (アダリムマブ)	6ヵ月	386
日本人	A3921039	MTX効果不十分RA (MTX併用)	プラセボ対照・ 二重盲検	1日2回	P, 1, 3, 5, 10 mg BID	12週	140
日本人	A3921040	DMARD効果不十分 RA、単剤	プラセボ対照・ 二重盲検	1日2回	P, 1, 3, 5, 10, 15 mg BID	12週	318
外国人	A3921109	活動性RA	探索的（脂質への 影響）非盲検・ 二重盲検	1日2回	10 mg BID + (P又は アトルバスタチン)	12週	98

＜第Ⅲ相試験＞

日本人/ 外国人	治験No.	対象 ^{a)}	治験の種類・ 方法	用法	投与量	投与期間	登録数 ^{b)}
外国人	A3921032	TNFi効果不十分 RA (MTX併用)	プラセボ対照・ 二重盲検	1日2回	P, 5, 10 mg BID	6ヵ月	397
外国人 日本人	A3921044	MTX効果不十分RA (MTX併用)	プラセボ対照・ 二重盲検	1日2回	P, 5, 10 mg BID	2年	800
外国人	A3921045	DMARD効果不十分 RA、単剤	プラセボ対照・ 二重盲検	1日2回	P, 5, 10 mg BID	6ヵ月	611
外国人	A3921046	DMARD効果不十分 RA (DMARD併用)	プラセボ対照・ 二重盲検	1日2回	P, 5, 10 mg BID	1年	796
外国人	A3921064	MTX効果不十分RA (MTX併用)	プラセボ、実薬 対照・二重盲検	1日2回	P, 5, 10 mg BID (アダリムマブ)	1年	717
外国人	A3921024	MTXを含むDMARD 併用又は単剤	長期（継続）・ 非盲検	1日2回	5, 10 mg BID	承認まで ^{c)}	1713
日本人	A3921041	MTXを含むDMARD 併用又は単剤	長期（継続）・ 非盲検	1日2回	5, 10 mg BID	承認まで ^{c)}	427 ^{d)}

P：プラセボ、BID：1日2回投与、QD：1日1回投与、TNFi：腫瘍壊死因子阻害剤、MTX：メトトレキサート、RA：関節リウマチ、DMARD：抗リウマチ薬

a) RAの基礎療法として、NSAIDs及びコルチコステロイド（10 mg/日以内）の安定投与可

b) 2010年9月30日時点での登録数

c) 日本は本剤のRAの適応取得後最長6ヵ月まで、外国は国ごとに規定

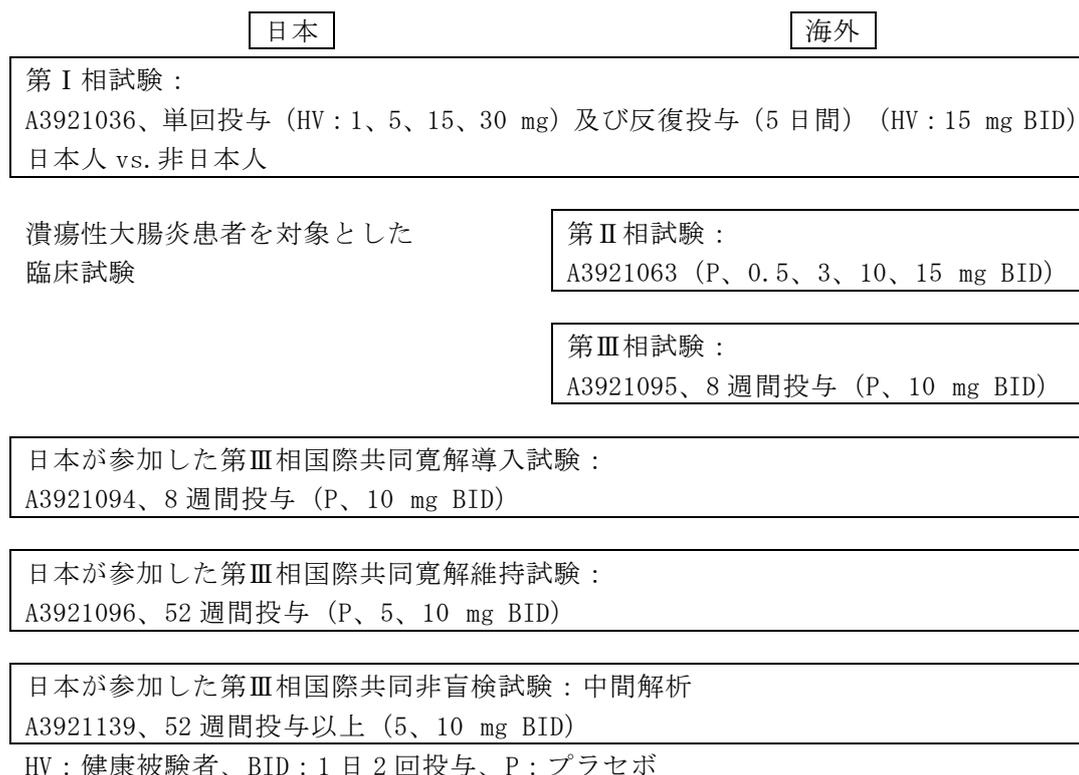
d) 2011年9月16日時点での登録数

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

潰瘍性大腸炎¹⁰⁾

本剤の臨床データパッケージの各試験の位置付けを下図に示す。

本邦における潰瘍性大腸炎（UC）を適応症とした開発に関しては、第Ⅲ相国際共同試験3試験（A3921094、A3921096 及び A3921139）に参加し、全集団と日本人集団の一貫性を検討することにより、当該試験成績に加え外国試験（第Ⅰ相、第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験）成績を利用することとした。さらに、日本人と外国人における長期投与の安全性と有効性の検討を目的とし、2012年より長期投与試験（A3921139）を実施し、現在も継続中である。



臨床データパッケージの概略（潰瘍性大腸炎）

国内での承認申請に用いた第Ⅰ～Ⅲ相試験及び臨床薬理試験（評価資料）
 （「潰瘍性大腸炎」を効能又は効果とする承認申請時に提示した試験）

<第Ⅰ相試験>

日本人/ 外国人	治験No.	対象	治験の種類	試験方法 用法	投与量	投与期間 又は回数	登録 症例数 ^{a)}
外国人 日本人	A3921036	健康成人	PK	二重盲検 単回、反復	P, 1, 5, 15, 30 mg 単回 15 mg BID反復	1回 5日	25 (16)
外国人	A3921143	健康成人	相互作用 (メトホルミン)	非盲検、固定順序	30 mg BID	4日	24
外国人	A3921152	活動性RA患者	糸球体ろ過速度 への影響	無作為化、 プラセボ対照、 2期、固定順序	P, 10 mg BID	第1期： 最大50日 第2期： 最大36日	148

<第Ⅱ相試験>

日本人/ 外国人	治験No.	対象	治験の種類・ 方法	用法	投与量	投与期間	登録数 ^{a)}
外国人	A3921063	中等症～重症の活動 期にあるUC	プラセボ対照・ 二重盲検	1日2回	P, 0.5, 3, 10, 15 mg BID	8週	195 ^{b)}

<第Ⅲ相試験>

日本人/ 外国人	治験No.	対象	治験の種類・ 方法	用法	投与量	投与期間	登録数 ^{a)}
外国人 日本人	A3921094	中等症～重症の活動 期にあるUC	プラセボ対照・ 二重盲検	1日2回	P, 10 mg BID	最長9週	598 (62)
外国人	A3921095	中等症～重症の活動 期にあるUC	プラセボ対照・ 二重盲検	1日2回	P, 10 mg BID	最長9週	541
外国人 日本人	A3921096	A3921094/1095を 完了した被験者	プラセボ対照・ 二重盲検	1日2回	P, 5, 10 mg BID	最長53週	593 ^{c)} (39)
外国人 日本人	A3921139	A3921094/1095/1096 を完了もしくは 中止した被験者	長期（継続）・ 非盲検	1日2回	5, 10 mg BID	承認まで ^{d)}	914 (50) ^{e)}

PK：薬物動態、BID：1日2回投与、P：プラセボ、UC：潰瘍性大腸炎

- a) 無作為化された例数（日本人症例数）
- b) 1例は治験薬の投与を受けずに試験を中止した。
- c) 1例は治験薬の投与を受けずに試験を中止した。
- d) 世界で最初の潰瘍性大腸炎を適応症とした製造販売承認まで。
- e) データカットオフ（2016年7月8日）時点

注) 本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10mgを1日2回投与することができる。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験¹¹⁾

i) 健康成人を対象とした第 I 相試験 (外国人データを含む、A3921036 試験)

日本人及び外国人健康成人各 8 例 (プラセボ投与 2 例を含む) を対象に、本剤 1 mg、5 mg 及び 30 mg、あるいはプラセボを用量漸増法にて単回経口投与した。

また、日本人健康成人 8 例 (プラセボ投与 2 例を含む) を対象に、第 1 日に本剤 15 mg あるいはプラセボを単回経口投与した後、第 4~8 日目に本剤 1 回 15 mg あるいはプラセボを 1 日 2 回 (BID) 5 日間反復経口投与した。

単回投与及び反復投与後いずれにおいても、死亡又は重篤な有害事象は認められなかった。本剤単回投与の日本人 1 例に 3 件、欧米人 1 例に 12 件の副作用 (本剤との因果関係を否定できない有害事象) が認められた。内訳は、日本人では便秘 2 件及び皮膚乾燥 1 件、欧米人では腹部膨満感、疲労及び頭痛各 3 件、倦怠感 2 件、無力症 1 件であった。

日本人の反復投与試験では、本剤 15 mg 単回投与後の 1 例に 1 件 (頭痛)、反復投与後に 4 例に 5 件の副作用 (空腹 2 件、霧視、便秘及び浮動性めまい各 1 件) が認められた。

本試験の結果、安全性上特に問題となるものは認められず、試験を行った投与量・投与方法における忍容性が示された。

ii) 健康成人を対象とした外国第 I 相試験 (外国人データ、A3921002 試験)

健康成人を対象とし、本剤 0.1~100 mg あるいはプラセボを単回経口投与した (各用量群内に本剤投与 8 例、プラセボ投与 4 例)。死亡、重篤な有害事象、有害事象による投与中止はみられず、本剤 100 mg までの単回投与における安全性、忍容性は良好であった。3 mg 以上の本剤投与群 13 例に 19 件の副作用が認められ、最も発現頻度が高かったのは 30 mg 以上で悪心 9 件、頭痛 5 件であった。プラセボ群で報告された 7 例 17 件の副作用のうち、最も発現頻度が高かったのは頭痛 3 件であった。臨床検査値及びバイタルサインには臨床的に重要な変動は認められなかった。

<参考>

健康成人における日本人と外国人の薬物動態 (PK) の類似性、関節リウマチ患者における日本人と外国人の PK 及び用量反応性の類似性が確認され、第 III 相試験 (A3921094、A3921095 及び A3921096) においても日本人と外国人の潰瘍性大腸炎患者におけるトファシチニブの PK の類似性を確認可能であったことから、日本での潰瘍性大腸炎適応追加のための新たな臨床薬理試験は実施していない。

「VII-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析」の項参照

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

(3) 用量反応探索試験

関節リウマチ

1) 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (A3921039 試験)^{12)、13)}

MTX で効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、本剤 (1~10 mg BID) 又はプラセボを 12 週間投与したときの臨床症状に対する用量反応性をプラセボとの比較により確認した。

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																														
対象	MTX 単剤ではコントロール不十分な活動性 RA 患者 136 例 (本剤：108 例、プラセボ：28 例)																														
主な選択基準	1) ACR 基準 ^{注1)} により RA と診断された 20~70 歳の患者で、スクリーニング時及びベースライン時に活動性 RA (労作時の圧痛/疼痛関節数が 6 以上かつ腫脹関節数が 6 以上と定義) が認められる者。 2) スクリーニング時に、赤血球沈降速度 (ESR) (Westergren 法) が各検査施設の基準範囲上限 (ULN) を超える、あるいは C-反応性蛋白 (CRP) が 7 mg/L (中央測定) を超える者。 3) 少なくとも 4 ヶ月間連続して MTX を服用し、ベースラインの少なくとも 6 週間前から 6 mg/週以上の用量を服用している者。 等																														
主な除外基準	1) 血液疾患を有する患者。 2) 推定糸球体濾過量 50 mL/分以下の患者。 3) 総ビリルビン量、AST 値、ALT 値が ULN の 1.5 倍を超える患者。 等																														
試験方法	被験者を本剤 4 用量 (1、3、5 又は 10 mg BID) もしくはプラセボのいずれかに無作為に割り付け、それぞれ 1 日 2 回経口投与した。いずれも MTX による基礎療法を併用した。 投与期間：12 週間																														
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> ・第 12 週の ACR20 ^{注2)} 改善率 <副次的評価項目> ・第 12 週を除くすべての来院時の ACR20 改善率 ・すべての来院時の ACR50 ^{注2)} 改善率 ・すべての来院時の ACR70 ^{注2)} 改善率 ・DAS28-3 (CRP) 及び DAS28-4 (ESR) を用いた疾患活動性スコア (DAS) ^{注3)} ・HAQ-DI ^{注4)} 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン (坐位血圧、脈拍数、腋窩体温)、標準 12 誘導心電図																														
結果 1) 有効性	<主要評価項目> 主要評価項目である第 12 週の ACR20 改善率は、1、3、5 及び 10 mg BID 群並びにプラセボ群でそれぞれ 64.3%、77.8%、96.3%、80.8%、14.3%であった。本剤 5 mg 群はプラセボ群と比較して、ACR20 改善率について統計的な有意差が認められた (p<0.05、二項正規近似)。 第 12 週の ACR20 改善率について全投与群 (プラセボを含む) で有意な用量反応性が認められた (p<0.0001、Cochran-Armitage 傾向検定)。 第 12 週の ACR20 改善率 (FAS、LOCF) <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>評価対象例</th> <th>改善例</th> <th>改善率 (%)</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mg BID</td> <td>28</td> <td>18</td> <td>64.3</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>3 mg BID</td> <td>27</td> <td>21</td> <td>77.8</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5 mg BID</td> <td>27</td> <td>26</td> <td>96.3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>10 mg BID</td> <td>26</td> <td>21</td> <td>80.8</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>28</td> <td>4</td> <td>14.3</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	投与群	評価対象例	改善例	改善率 (%)	p 値	1 mg BID	28	18	64.3	<0.0001	3 mg BID	27	21	77.8	-	5 mg BID	27	26	96.3	-	10 mg BID	26	21	80.8	-	プラセボ	28	4	14.3	-
投与群	評価対象例	改善例	改善率 (%)	p 値																											
1 mg BID	28	18	64.3	<0.0001																											
3 mg BID	27	21	77.8	-																											
5 mg BID	27	26	96.3	-																											
10 mg BID	26	21	80.8	-																											
プラセボ	28	4	14.3	-																											

	<p>第12週の、ACR50改善率（ACR50）及びACR70改善率（ACR70）は以下のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>ACR50</th> <th>ACR70</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>14.3 (4/28)</td> <td>3.6 (1/28)</td> </tr> <tr> <td>1 mg BID</td> <td>32.1 (9/28)</td> <td>7.1 (2/28)</td> </tr> <tr> <td>3 mg BID</td> <td>44.4 (12/27)</td> <td>14.8 (4/27)</td> </tr> <tr> <td>5 mg BID</td> <td>81.5 (22/27)</td> <td>33.3 (9/27)</td> </tr> <tr> <td>10 mg BID</td> <td>57.7 (15/26)</td> <td>34.6 (9/26)</td> </tr> </tbody> </table> <p>%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与</p>	投与群	ACR50	ACR70	プラセボ	14.3 (4/28)	3.6 (1/28)	1 mg BID	32.1 (9/28)	7.1 (2/28)	3 mg BID	44.4 (12/27)	14.8 (4/27)	5 mg BID	81.5 (22/27)	33.3 (9/27)	10 mg BID	57.7 (15/26)	34.6 (9/26)
投与群	ACR50	ACR70																	
プラセボ	14.3 (4/28)	3.6 (1/28)																	
1 mg BID	32.1 (9/28)	7.1 (2/28)																	
3 mg BID	44.4 (12/27)	14.8 (4/27)																	
5 mg BID	81.5 (22/27)	33.3 (9/27)																	
10 mg BID	57.7 (15/26)	34.6 (9/26)																	
<p>結果 2) 安全性</p>	<p>安全性解析対象136例において、少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、1 mg BID群：15/28例（53.6%）、3 mg BID群：16/27例（59.3%）、5 mg BID群：19/27例（70.4%）、10 mg BID群：20/26例（76.9%）、プラセボ群：11/28例（39.3%）で、そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ12例（42.9%）、11例（40.7%）、17例（63.0%）、19例（73.1%）、8例（28.6%）であった。</p> <p>本剤群において高頻度で発現した有害事象は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、鼻咽頭炎、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中コレステロール増加、血中トリグリセリド増加、低比重リポ蛋白増加で、ほとんどが軽度又は中等度であった。</p> <p>有害事象による中止例12例中10例（3 mg BID群1例、5 mg BID群3例、10 mg BID群4例、プラセボ群2例）は、因果関係が否定できないと判断された。</p> <p>重篤な副作用は、10 mg BID群の2例（心不全、呼吸困難）に認められたが、いずれも投与中止後に回復した。また、本試験期間中、死亡は認められなかった。</p>																		

注1) 米国リウマチ学会（ACR）の関節リウマチ分類基準（1987）

注2) <参考：評価基準>

ACR20：米国リウマチ学会（ACR）の改善基準に従い、ACRコアセット項目のうち、圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数が20%以上改善し、かつ残り5項目中3項目で20%以上の改善が認められた被験者の割合

ACR50/ACR70：同じく50%/70%以上の改善が認められた被験者の割合

注3) 疾患活動性を測る複合指標で、DAS28には、圧痛/疼痛関節数、腫脹関節数、CRP又はESR、VAS（患者の関節炎の全般的評価：DAS28-4のみ）が含まれる。

注4) 8つのカテゴリー（衣服の着脱と身支度、起立、食事、歩行、衛生、とどく範囲、握力、家事や雑用）に分類した日常生活における行動の難易度を評価する。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

2) 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (A3921040 試験) ^{14), 15)}

DMARD に対し効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、本剤 5 用量又はプラセボを 1 日 2 回 (BID)、12 週間投与したときの用量反応性をプラセボとの比較により確認した。

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																																																											
対象	少なくとも 1 剤の DMARD に対し効果が不十分な活動性 RA 患者 317 例 (本剤: 265 例、プラセボ: 52 例)																																																											
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) ACR 基準により RA と診断された 20~70 歳の患者で、クラス分類のクラス I、II 又は III を満たし、RA 活動性を有する者。 2) スクリーニング時及びベースライン時に活動性 RA (労作時の圧痛/疼痛関節数が 6 以上かつ腫脹関節数が 6 以上と定義) が認められる者。 3) スクリーニング時に、赤血球沈降速度 (ESR) (Westergren 法) が各検査施設の基準範囲上限 (ULN) を超える、あるいは C-反応性蛋白 (CRP) が 7 mg/L (中央測定) を超える者。 4) 少なくとも 1 種類の DMARD の治療 (8 週間以上投与) で効果不十分、もしくは安全性の理由のために薬剤が変更されている者。 																																																											
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1) 血球減少症患者。 2) 推定糸球体濾過量 50 mL/分未満の患者。 3) 総ビリルビン量、AST 値、ALT 値が ULN の 2 倍を超える患者。 4) 潜伏性の結核を含む感染症を有する患者。 <p style="text-align: right;">等</p>																																																											
試験方法	被験者を本剤 5 用量 (1、3、5、10 又は 15 mg BID) 又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、それぞれ 12 時間間隔 (12±2 時間) で 1 日 2 回経口投与した。投与期間: 12 週間																																																											
評価項目	<p>有効性</p> <p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・第 12 週の ACR20 改善率 <p><副次的評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・第 12 週を除くすべての来院時の ACR20 改善率 ・すべての来院時の ACR50、ACR70、ACR90 改善率 ・ACR コアセット^{注 1)}7 項目の実測値及びベースラインからの変化量 ・ACR-n 曲線下面積 ・DAS28-3 (CRP) 及び DAS28-4 (ESR) を用いた疾患活動性スコア (DAS) ・QOL (HAQ-DI、SF-36^{注 2)}、EuroQol EQ-5D^{注 3)}) <p>安全性</p> <p>有害事象、臨床検査値、バイタルサイン (坐位血圧、脈拍数及び腋窩体温)、12 誘導心電図</p>																																																											
結果 1) 有効性	<p><主要評価項目></p> <p>主要評価項目である第 12 週の ACR20 改善率は、プラセボと比較してすべての本剤用量群で統計学的に有意に高かった (p<0.05)。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="7">第 12 週の ACR20 改善率 (FAS、LOCF)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">改善率 (%)</th> <th colspan="3">プラセボとの比較</th> </tr> <tr> <th>差 (%)</th> <th>カイ二乗</th> <th>p 値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mg BID</td> <td>53</td> <td>20</td> <td>37.74</td> <td>22.35</td> <td>6.71</td> <td>0.0096</td> </tr> <tr> <td>3 mg BID</td> <td>53</td> <td>36</td> <td>67.92</td> <td>52.54</td> <td>29.76</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>5 mg BID</td> <td>52</td> <td>38</td> <td>73.08</td> <td>57.69</td> <td>35.08</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10 mg BID</td> <td>53</td> <td>45</td> <td>84.91</td> <td>69.52</td> <td>50.75</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>15 mg BID</td> <td>54</td> <td>49</td> <td>90.74</td> <td>75.36</td> <td>60.52</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>52</td> <td>8</td> <td>15.38</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: 評価対象例、n: 改善例 a) p 値は両側検定。有意水準 5%</p> <p>ACR20 改善率は全ての用量群で第 2 週の早期からプラセボに対し統計学的有意差を示し、さらに 12 週間の試験期間を通して有意差は維持された。10 mg BID 群及び 15 mg BID 群の改善率は 12 週間を通して他の用量よりも高く、これらの結果から、12 週の ACR20 改善率について、本剤の用量反応性が示された。</p>	第 12 週の ACR20 改善率 (FAS、LOCF)							投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの比較			差 (%)	カイ二乗	p 値 ^{a)}	1 mg BID	53	20	37.74	22.35	6.71	0.0096	3 mg BID	53	36	67.92	52.54	29.76	<0.0001	5 mg BID	52	38	73.08	57.69	35.08	<0.0001	10 mg BID	53	45	84.91	69.52	50.75	<0.0001	15 mg BID	54	49	90.74	75.36	60.52	<0.0001	プラセボ	52	8	15.38	-	-	-
第 12 週の ACR20 改善率 (FAS、LOCF)																																																												
投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの比較																																																								
				差 (%)	カイ二乗	p 値 ^{a)}																																																						
1 mg BID	53	20	37.74	22.35	6.71	0.0096																																																						
3 mg BID	53	36	67.92	52.54	29.76	<0.0001																																																						
5 mg BID	52	38	73.08	57.69	35.08	<0.0001																																																						
10 mg BID	53	45	84.91	69.52	50.75	<0.0001																																																						
15 mg BID	54	49	90.74	75.36	60.52	<0.0001																																																						
プラセボ	52	8	15.38	-	-	-																																																						

	<p>また、第 12 週の ACR50 改善率及び ACR70 改善率は以下のとおりであった。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>ACR50</th> <th>ACR70</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>7.7 (4/52)</td> <td>1.9 (1/52)</td> </tr> <tr> <td>1 mg BID</td> <td>13.2 (7/53)</td> <td>7.5 (4/53)</td> </tr> <tr> <td>3 mg BID</td> <td>26.4 (14/53)</td> <td>13.2 (7/53)</td> </tr> <tr> <td>5 mg BID</td> <td>46.2 (24/52)</td> <td>26.9 (14/52)</td> </tr> <tr> <td>10 mg BID</td> <td>69.8 (37/53)</td> <td>49.1 (26/53)</td> </tr> <tr> <td>15 mg BID</td> <td>72.2 (39/54)</td> <td>51.9 (28/54)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数/評価対象例数)、BID : 1 日 2 回投与</p>	投与群	ACR50	ACR70	プラセボ	7.7 (4/52)	1.9 (1/52)	1 mg BID	13.2 (7/53)	7.5 (4/53)	3 mg BID	26.4 (14/53)	13.2 (7/53)	5 mg BID	46.2 (24/52)	26.9 (14/52)	10 mg BID	69.8 (37/53)	49.1 (26/53)	15 mg BID	72.2 (39/54)	51.9 (28/54)
投与群	ACR50	ACR70																				
プラセボ	7.7 (4/52)	1.9 (1/52)																				
1 mg BID	13.2 (7/53)	7.5 (4/53)																				
3 mg BID	26.4 (14/53)	13.2 (7/53)																				
5 mg BID	46.2 (24/52)	26.9 (14/52)																				
10 mg BID	69.8 (37/53)	49.1 (26/53)																				
15 mg BID	72.2 (39/54)	51.9 (28/54)																				
<p>結果</p> <p>2) 安全性</p>	<p>安全性解析対象 317 例において、少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した被験者は、1 mg BID 群 : 21/53 例 (39.6%)、3 mg BID 群 : 23/53 例 (43.4%)、5 mg BID 群 : 29/52 例 (55.8%)、10 mg BID 群 : 32/53 例 (60.4%)、15 mg BID 群 : 28/54 例 (51.9%)、プラセボ群 : 23/52 例 (44.2%) で、そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ 18 例 (34.0%)、19 例 (35.8%)、24 例 (46.2%)、28 例 (52.8%)、25 例 (46.3%)、20 例 (38.5%) であった。</p> <p>本剤群で多く認められた副作用は器官別大分類では、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるもので、また高頻度 (発現率 10%以上) にみられた副作用は鼻咽頭炎、高脂血症であった。</p> <p>重篤な副作用は、6 例 [3 mg BID 群 3 例 (血中クレアチニンホスホキナーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 1 例、穿孔性胃潰瘍 1 例、リウマチ性血管炎 1 例)、5 mg BID 群 1 例 (ヘルペス後神経麻痺・帯状疱疹)、10 mg BID 群 1 例 (帯状疱疹)、15 mg BID 群 1 例 (耳帯状疱疹)] に認められた。リウマチ性血管炎及び耳帯状疱疹を除き、いずれの事象も追跡期間中に回復又は軽快した。本試験期間中、死亡は認められなかった。</p>																					

注 1) 圧痛/疼痛関節数、腫脹関節数、被験者による関節炎の疼痛評価、被験者による関節炎の全般評価、医師による関節炎の全般評価、CRP、HAQ-DI

注 2) 36 項目の質問から成る包括的健康尺度を測る評価法で、身体的要素又は精神的要素のスコアとして要約される。

注 3) 関節リウマチを含め多様な疾患に対して広く用いられてきた QOL 評価法で、健康状態を「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み/不快感」、「不安/ふさぎ込み」の 5 つの領域において評価する。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

3) 外国前期第Ⅱ相試験（外国人データ、A3921019 試験）¹⁶⁾

RA 患者を対象に本剤 3 用量又はプラセボを 1 日 2 回、6 週間投与したときの臨床症状の改善効果をプラセボと比較検討した。

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 *米国、メキシコ、ブラジル、カナダ、欧州																																																			
対象	活動性 RA 患者 264 例（本剤：199 例、プラセボ：65 例）																																																			
主な選択基準	1) ACR 基準により RA と診断された 18 歳以上の患者で、疾患活動性が持続している者。 2) 前治療（メトトレキサート 15 mg 以上又はエタネルセプト、インフリキシマブもしくはアダリムマブのいずれか）で効果不十分又は忍容性不良の者。 3) 疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）及び免疫抑制薬／免疫調節薬による治療が治験薬初回投与の 4 週間以上前にすべて中止されていること。 等																																																			
試験方法	被験者を本剤 3 用量（5、15 又は 30 mg BID）又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、それぞれ 1 日 2 回経口投与した。 投与期間：6 週間（安全性の follow-up は投与終了後 6 週まで）																																																			
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> 第 6 週の ACR20 改善率 <副次的評価項目> ・第 6 週を除くすべての来院時の ACR20 改善率 ・すべての来院時の ACR50 改善率 ・すべての来院時の ACR70 改善率 ・ACR-n（ACR-n 曲線下面積） ・ACR コアセット 7 項目の実測値及びベースラインからの変化量 ・DAS28-3(CRP)の実測値及びベースラインからの変化量 ・HAQ の実測値及びベースラインからの変化量 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図、血中エプスタイン・バーウイルス（EBV）DNA 濃度																																																			
結果	<主要評価項目> 3 用量で用量反応性が示唆された。 本剤投与後第 6 週の ACR20 改善率について、プラセボとの差は 5 mg BID 群で 41%、15 mg BID 群で 52%、30 mg BID 群で 48%であり、いずれも統計学的に有意であった（ $p < 0.0001$ ）。 第 6 週の ACR20 改善率（FAS） <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">改善率 (%)</th> <th colspan="3">プラセボとの比較</th> <th rowspan="2">p 値^{a)}</th> </tr> <tr> <th>差 (標準誤差)</th> <th colspan="2">80%信頼区間</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 mg BID</td> <td>61</td> <td>43</td> <td>70.49</td> <td>41.26 (8.12)</td> <td>30.86</td> <td>51.66</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>15 mg BID</td> <td>69</td> <td>56</td> <td>81.16</td> <td>51.93 (7.35)</td> <td>42.52</td> <td>61.34</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>30 mg BID</td> <td>69</td> <td>53</td> <td>76.81</td> <td>47.58 (7.59)</td> <td>37.86</td> <td>57.31</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>65</td> <td>19</td> <td>29.23</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> N：評価対象例、n：改善例 a) p 値は両側検定。片側検定においても、プラセボとの差は有意であった。 その他副次的評価項目においても、3 用量で明らかな用量反応性が認められ、特に 15 mg BID 群及び 30 mg BID 群ではすべての評価時点において、大部分の評価項目でプラセボ群との間に統計的に有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ 、両側検定）。	投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの比較			p 値 ^{a)}	差 (標準誤差)	80%信頼区間							下限	上限		5 mg BID	61	43	70.49	41.26 (8.12)	30.86	51.66	<0.0001	15 mg BID	69	56	81.16	51.93 (7.35)	42.52	61.34	<0.0001	30 mg BID	69	53	76.81	47.58 (7.59)	37.86	57.31	<0.0001	プラセボ	65	19	29.23	-	-	-	-
投与群	N					n	改善率 (%)	プラセボとの比較			p 値 ^{a)}																																									
		差 (標準誤差)	80%信頼区間																																																	
					下限	上限																																														
5 mg BID	61	43	70.49	41.26 (8.12)	30.86	51.66	<0.0001																																													
15 mg BID	69	56	81.16	51.93 (7.35)	42.52	61.34	<0.0001																																													
30 mg BID	69	53	76.81	47.58 (7.59)	37.86	57.31	<0.0001																																													
プラセボ	65	19	29.23	-	-	-	-																																													

<p>結果 2) 安全性</p>	<p>安全性解析対象 264 例（5 mg BID 群：61 例、15 mg BID 群：69 例、30 mg BID 群：69 例、プラセボ群：65 例）において、少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した被験者は、5 mg BID 群 36 例（59.0%）、15 mg BID 群 52 例（75.4%）、30 mg BID 群 53 例（76.8%）、プラセボ群 38 例（58.5%）で、そのうち副作用はそれぞれ 23 例（37.7%）、29 例（42.0%）、33 例（47.8%）、21 例（32.3%）であった。15 mg BID 群及び 30 mg BID 群の発現率は、5 mg BID 群及びプラセボ群よりも有害事象発現率は高く、主に「血液およびリンパ系障害」、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「神経系障害」に分類（MedDRA 器官別大分類による）されるものが多く認められた。30 mg BID 群では、特に頭痛、白血球減少症が他の投与群に比べ多く認められた。投与を中止した 19 例中 10 例（5 mg、15 mg、30 mg でそれぞれ 1、3、6 例）は本剤との因果関係が否定できないと判断され、主に白血球減少症や好中球減少症などの血液障害により投与を中止した。重篤な副作用は、3 例 [15 mg BID 群 2 例（感染性胃腸炎、白血球減少症）、プラセボ群 1 例（黄色ブドウ球菌性肺炎）] に認められ、いずれも回復した。本試験期間中、死亡は認められなかった。</p>
----------------------	--

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

潰瘍性大腸炎
該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

関節リウマチ

i) 外国第Ⅱ相二重盲検比較試験（外国人データ、A3921025 試験）¹⁷⁾

MTX 単独では効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、本剤 1~15 mg BID、あるいは 20 mg 1 日 1 回 (QD)、又はプラセボを 24 週間（12 週間のプラセボ対象二重盲検期及び 12 週間の実薬投与期）投与し、用量反応性、有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。

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 *米国、アルゼンチン、ブラジル、チリ、メキシコ、トルコ、欧州																														
対象	MTX 単剤では効果不十分な活動性 RA 患者 507 例（本剤：438 例、プラセボ：69 例）																														
主な選択基準	1) ACR 基準により RA と診断された 18 歳以上の患者で、スクリーニング時及びベースライン時に活動性 RA（労作時の圧痛／疼痛関節数が 6 以上かつ腫脹関節数が 6 以上と定義）が認められる者。 2) スクリーニング時に、赤血球沈降速度（ESR）（Westergren 法）が各検査施設の基準範囲上限（ULN）を超える、あるいは C-反応性蛋白（CRP）が 7 mg/L（中央測定）を超える者。 3) 少なくとも 4 ヶ月間連続して経口又は非経口 MTX を使用している者（MTX15 mg/週未満の固定用量は忍容性不良又は高用量での毒性が認められた場合のみ組み入れを許可した）。																														
試験方法	被験者を本剤 6 用量（1、3、5、10、15 mg BID、20 mg QD）もしくはプラセボのいずれかに無作為に割り付け、それぞれ約 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した。 投与期間：24 週間（第 12 週に本剤 1 mg BID、3 mg BID、20 mg QD 又はプラセボ群の Non-responder は 5 mg BID 群に再割り付けされた）																														
評価項目	<u>有効性</u> ＜主要評価項目＞ ・第 12 週の ACR20 改善率 ＜副次的評価項目＞ ・第 12 週を除くすべての来院時の ACR20 改善率 ・すべての来院時の ACR50 改善率 ・すべての来院時の ACR70 改善率 ・DAS28-3(CRP)を用いた疾患活動性スコア（DAS） ・HAQ-DI <u>安全性</u> 有害事象、身体的検査、心電図、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、臨床検査値																														
結果 1) 有効性	＜主要評価項目＞ 主要評価項目である第 12 週の ACR20 改善率の線形傾向性検定（ロジスティック回帰）による結果を表に示す。 検定により第 12 週における用量反応性を示す傾きパラメータは統計学的に有意となり、傾きが 0 という仮説は棄却され、用量反応性が確認された（p=0.0053）。 第 12 週の ACR20 改善率の線形傾向性検定結果（FAS、BOCF） <table border="1"> <thead> <tr> <th>パラメータ</th> <th>推定値</th> <th>自由度</th> <th>カイ二乗</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>切片</td> <td>-0.36</td> <td>1</td> <td>3.9</td> <td>0.0484</td> </tr> <tr> <td>傾き</td> <td>1.03</td> <td>1</td> <td>7.8</td> <td>0.0053</td> </tr> <tr> <td>オッズ比</td> <td>2.81</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>90%信頼区間下限値</td> <td>1.53</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>90%信頼区間上限値</td> <td>5.18</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> 解析前に 0、1、3、5、10 及び 15 mg BID 群を [用量/ (用量+ED ₅₀)] を用いて変換し、ED ₅₀ を 5 とした。20 mg QD 群はこの解析から除外した。	パラメータ	推定値	自由度	カイ二乗	p 値	切片	-0.36	1	3.9	0.0484	傾き	1.03	1	7.8	0.0053	オッズ比	2.81				90%信頼区間下限値	1.53				90%信頼区間上限値	5.18			
パラメータ	推定値	自由度	カイ二乗	p 値																											
切片	-0.36	1	3.9	0.0484																											
傾き	1.03	1	7.8	0.0053																											
オッズ比	2.81																														
90%信頼区間下限値	1.53																														
90%信頼区間上限値	5.18																														

	<p><副次評価項目></p> <p>また、ACR20 改善率について、第 2、4、6 及び 8 週の用量反応性を示す傾きパラメータは統計学的に有意であり、基本的な用量反応性が示された。1 mg BID 群を除き、すべての本剤群でプラセボ群と比べて臨床的及び統計学的に有意な改善が認められた (P<0.05、線形傾向性検定)。</p>
<p>結果</p> <p>2) 安全性</p>	<p>安全性解析対象 507 例において、第 12 週までに少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した被験者は、10 (50/74 例、67.6%) 及び 15 mg BID 群 (57/75 例、76.0%) で最も高く、その他の群ではプラセボ群 (29/51 例、56.9%) と同程度であった。副作用の発現率は 10 mg BID 群以上 (10 mg 44.6%、15 mg 38.7%、20 mg 31.3%) で高く、その他の群ではプラセボ群 (25.5%) と同程度であった。有害事象により投与を中止した被験者の割合は 15 mg BID 群で最も高かった。</p> <p>本剤群で発現率が高かった副作用は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」に分類されるもので、次いで「胃腸障害」、「臨床検査」であった。プラセボ群では、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるものであった。</p> <p>重篤な副作用は 4 例 [3 mg、5 mg BID 群及び 20 mg QD 群各 1 例 (肺炎)、10 mg BID 群 1 例 (下気道感染)] に認められ、そのうち 3 mg BID 群 1 例 (肺炎) が死亡した。本試験における死亡例はこの 1 例のみであった。</p>

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

ii) 外国第Ⅱ相試験（外国人データ、A3921035 試験）^{18)、19)}

DMARD に対し効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、本剤 5 用量（1～15 mg BID）を 24 週間（12 週間のプラセボ・実薬二重盲検期及び 12 週間の実薬投与期）経口投与したときの用量反応性について、プラセボとの比較により検討した。また、効果及び安全性・忍容性についてプラセボと比較検討した。

試験デザイン	多施設共同*、無作為化、二重盲検、プラセボ・実薬対照、並行群間比較 *米国、ブラジル、チリ、メキシコ、韓国、欧州
対象	少なくとも 1 剤の DMARD に対し効果が不十分な活動性 RA 患者 384 例（本剤：272 例、プラセボ：59 例、アダリムマブ：53 例）
主な選択基準	1) 無作為割り付けの 6 ヶ月以上前に RA と診断（ACR コアセットの 7 項目中 4 項目以上を満たす）された 18 歳以上の患者で、クラス分類のクラス I、II 又は III を満たし、RA 活動性を有する者。 2) 少なくとも 1 種類の DMARD の治療で効果不十分あるいは毒性のため無効例と判定されている者。 等
主な除外基準	1) 造血障害を有する患者。 2) 総ビリルビン量、AST 値、ALT 値が基準範囲上限（ULN）の 2 倍を超える患者。 3) 未治療の結核又は他の臨床的に重要な感染症を有する患者。 4) 既治療の皮膚又は子宮頸の非転移性基底細胞癌又は扁平上皮癌を除く、悪性腫瘍の既往を有する患者。 等
試験方法	被験者を本剤 5 用量（1、3、5、10 又は 15 mg BID）、アダリムマブ（40 mg 隔週皮下投与）あるいはプラセボのいずれかに無作為に割り付けた。 投与期間：24 週間（第 12 週に本剤 1 mg BID、3 mg BID 又はプラセボ群の Non-responder ^{注1)} 及びアダリムマブ群のすべての被験者は本剤 5 mg BID 群に再割り付けされた）
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> ・第 12 週の ACR20 改善率 <副次的評価項目> ・第 12 週を除くすべての来院時の ACR20 改善率 ・すべての来院時の ACR50 改善率 ・すべての来院時の ACR70 改善率 ・すべての来院時の ACR90 改善率 ・ACR コアセット ・DAS28-3(CRP) 及び DAS28-4(ESR) を用いた疾患活動スコア (DAS) ・HAQ-DI 等 <u>安全性</u> 有害事象、身体的検査、心電図、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、臨床検査値

結果 1) 有効性	<p><主要評価項目> 1 mg BID 群を除くすべての用量でプラセボ群に対する優越性が検証され、かつ用量反応性が認められた。投与量の増加に伴って改善率も増加し、本剤 (10 mg BID 及び 15 mg BID 群) において、より高い改善が認められた。12 週時の ACR20 改善率において、1 mg BID 群を除くすべての用量でプラセボに対する優越性が検証された。第 12 週における用量反応性は統計学的に有意であった (p<0.0001、線形傾向性検定)。</p>																																																																				
	<p style="text-align: center;">第 12 週の ACR20 改善率 (FAS、BOCF)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">投与群</th> <th rowspan="3">N</th> <th rowspan="3">n</th> <th rowspan="3">改善率 (%)</th> <th colspan="3">プラセボとの比較</th> <th rowspan="3">p 値^{a)}</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">差 (%)</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 mg BID</td> <td>54</td> <td>17</td> <td>31.48</td> <td>7.75</td> <td>-8.72</td> <td>24.22</td> <td>0.3562</td> </tr> <tr> <td>3 mg BID</td> <td>51</td> <td>23</td> <td>45.10</td> <td>21.37</td> <td>3.92</td> <td>38.81</td> <td>0.0164</td> </tr> <tr> <td>5 mg BID</td> <td>49</td> <td>30</td> <td>61.22</td> <td>37.50</td> <td>20.06</td> <td>54.93</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10 mg BID</td> <td>61</td> <td>44</td> <td>72.13</td> <td>48.40</td> <td>32.77</td> <td>64.04</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>15 mg BID</td> <td>57</td> <td>41</td> <td>71.93</td> <td>48.20</td> <td>32.27</td> <td>64.14</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>アダリムマブ</td> <td>53</td> <td>21</td> <td>39.62</td> <td>15.89</td> <td>-1.17</td> <td>32.96</td> <td>0.0679</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>59</td> <td>14</td> <td>23.73</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: 評価対象例、n: 改善例 a) p 値は両側検定。有意水準 5%</p>	投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの比較			p 値 ^{a)}	差 (%)	95%信頼区間		下限	上限	1 mg BID	54	17	31.48	7.75	-8.72	24.22	0.3562	3 mg BID	51	23	45.10	21.37	3.92	38.81	0.0164	5 mg BID	49	30	61.22	37.50	20.06	54.93	<0.0001	10 mg BID	61	44	72.13	48.40	32.77	64.04	<0.0001	15 mg BID	57	41	71.93	48.20	32.27	64.14	<0.0001	アダリムマブ	53	21	39.62	15.89	-1.17	32.96	0.0679	プラセボ	59	14	23.73	-	-	-
投与群	N					n	改善率 (%)	プラセボとの比較			p 値 ^{a)}																																																										
								差 (%)		95%信頼区間																																																											
		下限	上限																																																																		
1 mg BID	54	17	31.48	7.75	-8.72	24.22	0.3562																																																														
3 mg BID	51	23	45.10	21.37	3.92	38.81	0.0164																																																														
5 mg BID	49	30	61.22	37.50	20.06	54.93	<0.0001																																																														
10 mg BID	61	44	72.13	48.40	32.77	64.04	<0.0001																																																														
15 mg BID	57	41	71.93	48.20	32.27	64.14	<0.0001																																																														
アダリムマブ	53	21	39.62	15.89	-1.17	32.96	0.0679																																																														
プラセボ	59	14	23.73	-	-	-	-																																																														
結果 2) 安全性	<p><副次評価項目> 第 12 週の ACR50 改善率及び ACR70 改善率は以下のとおりであった。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>ACR50</th> <th>ACR70</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ</td> <td>10.2 (6/59)</td> <td>3.4 (2/59)</td> </tr> <tr> <td>1 mg BID</td> <td>11.1 (6/54)</td> <td>5.6 (3/54)</td> </tr> <tr> <td>3 mg BID</td> <td>25.5 (13/51)</td> <td>11.8 (6/51)</td> </tr> <tr> <td>5 mg BID</td> <td>38.8 (19/49)</td> <td>14.3 (7/49)</td> </tr> <tr> <td>10 mg BID</td> <td>45.9 (28/61)</td> <td>24.6 (15/61)</td> </tr> <tr> <td>15 mg BID</td> <td>50.9 (29/57)</td> <td>26.3 (15/57)</td> </tr> <tr> <td>アダリムマブ^{a)}</td> <td>20.8 (11/53)</td> <td>3.8 (2/53)</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数/評価対象例数)、BID: 1 日 2 回投与 a) 40 mg 隔週投与</p>	投与群	ACR50	ACR70	プラセボ	10.2 (6/59)	3.4 (2/59)	1 mg BID	11.1 (6/54)	5.6 (3/54)	3 mg BID	25.5 (13/51)	11.8 (6/51)	5 mg BID	38.8 (19/49)	14.3 (7/49)	10 mg BID	45.9 (28/61)	24.6 (15/61)	15 mg BID	50.9 (29/57)	26.3 (15/57)	アダリムマブ ^{a)}	20.8 (11/53)	3.8 (2/53)																																												
	投与群	ACR50	ACR70																																																																		
プラセボ	10.2 (6/59)	3.4 (2/59)																																																																			
1 mg BID	11.1 (6/54)	5.6 (3/54)																																																																			
3 mg BID	25.5 (13/51)	11.8 (6/51)																																																																			
5 mg BID	38.8 (19/49)	14.3 (7/49)																																																																			
10 mg BID	45.9 (28/61)	24.6 (15/61)																																																																			
15 mg BID	50.9 (29/57)	26.3 (15/57)																																																																			
アダリムマブ ^{a)}	20.8 (11/53)	3.8 (2/53)																																																																			
	<p>安全性解析対象 384 例において、ベースラインから第 12 週までの有害事象の発現率は本剤 10 (59.0%、36/61 例) 及び 15 mg BID 群 (61.4%、35/57 例) で最も高く、他の投与群の有害事象発現率はプラセボ群 (47.1%、16/34 例) と同程度であった。本剤群で認められた副作用は、器官別大分類では「胃腸障害」(下痢など)、「感染症および寄生虫症」(気管支炎、尿路感染など) に分類されるものが最も多かった。副作用の発現率は 10 mg BID 群 (39.3%、24/61 例)、15mgBID 群 (36.8%、21/57 例) で最も高かった。全 24 週間の投与期間にわたり、全用量群での安全性に大きな問題はなく、忍容性も良好であった。</p> <p>有害事象により投与を中止した 20 例中、9 例では治験薬との因果関係を否定できないと判断された (本剤 1、15 mg BID 群で各 2 例、5、10 mg BID 群で各 1 例、アダリムマブ群で 3 例)。</p> <p>重篤な副作用は、本剤 1 mg BID 群の 1 例 (肺炎)、15 mg BID 群の 1 例 4 件 (細菌性髄膜炎・肺炎球菌性肺炎・肺炎球菌性敗血症・副鼻腔炎) に認められ、いずれも投与中止後に回復した。死亡は本剤 15 mg BID 群の 1 例 (脳血管発作・意識レベルの低下) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。</p>																																																																				

注 1) Non-responder: 3 ヵ月時に圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数をベースラインと比較し、試験データベースの報告で圧痛/疼痛関節数及び腫脹関節数の両方で 20%以上の改善が認められなかった場合、被験者を Non-responder とみなした。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量: 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。

潰瘍性大腸炎

外国第Ⅱ相二重盲検比較試験（外国人データ、A3921063 試験）²⁰⁾

中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象に、本剤 4 用量又はプラセボを 1 日 2 回（BID）、8 週間投与したときの寛解導入療法の有効性をプラセボとの比較により検討した。

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、用量設定 *ブラジル、南アフリカ、チリ、イスラエル、メキシコ、欧州
対象	中等症から重症の活動期にある UC 患者 194 例 (本剤：146 例、プラセボ群：48 例)
主な選択基準	1) 試験登録の3ヵ月以上前にUCと診断された18歳以上の男女で、中等症から重症の活動期にあるUC患者 [Mayoスコアが6点以上で内視鏡検査 (flexible procto-sigmoidoscopy 又は colonoscopy) による Mayo サブスコアが2点以上]。 2) Mayoスコアが6点以上で内視鏡検査 (flexible procto-sigmoidoscopy 又は colonoscopy) による Mayo サブスコアが2点以上である者。 等
主な除外基準	1) 過去にUCの治療を受けていない（初回治療）者。 2) 免疫抑制剤、TNF阻害剤やインターフェロン療法を受けている者。 3) クロウン病と診断された者又は分類不能大腸炎の者。 等
試験方法	被験者を本剤 4 用量（0.5、3、10、15 mg BID）又はプラセボのいずれかのに無作為に割り付け、それぞれ約 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した。 投与期間：8 週間
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> 第 8 週の臨床反応率（臨床反応の基準に合致した被験者の割合） <副次的評価項目> ・第 8 週の臨床的寛解率 ・ Mayo スコア ・部分 Mayo スコア 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、身体所見（診察）、バイタルサイン、12 誘導心電図
結果 1) 有効性	<主要評価項目> 有効性の主要評価項目である第 8 週の臨床反応率は、プラセボ群、本剤 0.5 mg、3 mg、10 mg 及び 15 mg BID 群で、それぞれ 47.5%、29.6%、51.6%、63.3% 及び 80.0% であった（FAS）。ロジスティック回帰モデル（用量線形モデル）に基づき、プラセボ群との差の推定値（90%信頼区間）は、本剤 0.5 mg、3 mg、10 mg 及び 15 mg BID 群で、それぞれ 1.4%（0.9～1.9%）、8.4%（5.2～11.6%）、27.5%（16.9～38.2%）及び 38.6%（25.0～52.2%）であり、10 mg BID 群及び 15 mg BID 群において、第 8 週の臨床反応に関するプラセボ群との差が 20% かつ 90% 両側 CI の下限値が 0 を上回るという予め規定した基準を満たした。
結果 2) 安全性	安全性解析対象 194 例において、有害事象は、0.5 mg BID、3 mg BID、10 mg BID、15 mg BID 及びプラセボ群でそれぞれ 19 例（61.3%）、11 例（33.3%）、14 例（42.4%）、20 例（40.8%）及び 23 例（47.9%）に認められ、そのうち副作用と判断されたのは、6 例（19.4%）、4 例（12.1%）、8 例（24.2%）、8 例（16.3%）及び 8 例（16.7%）であった。 重篤な副作用は 3 例 [潰瘍性大腸炎 2 例（プラセボ群、本剤 3 mg BID 群各 1 例）及び全身健康状態低下 1 例（本剤 0.5 mg BID 群）] であった。また、本試験期間中、死亡は認められなかった。

注) 本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF 阻害剤無効例等）では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

②比較試験

関節リウマチ

外国第Ⅲ相試験

i) TNF 阻害剤の効果が不十分な活動性 RA 患者（外国人データ、A3921032 試験）^{21)、22)}

MTX による基礎療法をうけており、TNF 阻害剤の効果が不十分な活動性 RA 患者で、1 回以上投与をうけた 399 例を対象に、本剤 2 用量（5、10 mg BID）の有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。

試験デザイン	多施設共同*、無作為化、6 ヶ月投与、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 *オーストラリア、ブラジル、カナダ、韓国、台湾、米国、欧州
対象	MTX による基礎療法を受けており TNF 阻害薬の効果が不十分な活動性 RA 患者
主な選択基準	1) 圧痛/疼痛関節数及び/又は腫脹関節数に基づき、活動性 RA と診断された 18 歳以上の患者。 2) MTX による基礎療法を適切かつ安定した用量で継続中の者。 3) 「ESR が 28mm/hr（各検査施設）を超える、あるいは CRP が 7 mg/L（中央測定）を超えること」のうち 1 つを満たす。 等
主な除外基準	1) 活動性、潜伏性又は未治療の結核菌感染者。 2) 血液疾患を有する患者。 3) 他の重度の急性又は慢性の内科的/精神的疾患を有する患者。 等
試験方法	被験者を本剤 2 用量（5、10 mg BID）又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、MTX 併用下で 6 ヶ月間経口投与した。 プラセボ群は、3 ヶ月時に本剤 5 mg BID あるいは 10 mg BID 投与に切り替えた。
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> ・ 3 ヶ月時の ACR20 改善率 ・ 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 ・ 3 ヶ月時の DAS28-4(ESR) < 2.6 達成率 <副次的評価項目> ・ 3 ヶ月時以外の ACR20 改善率 ・ ACR50 改善率 ・ ACR70 改善率 ・ DAS28-3(CRP) の達成率及び改善率 ・ DAS28-4(ESR) の達成率及び改善率 ・ 3 ヶ月時以外の HAQ-DI 等 <u>安全性</u> 有害事象、身体的検査、臨床検査結果
結果 1) 有効性	<主要評価項目> 主要評価項目（3 ヶ月時の ACR20 改善率、3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量及び 3 ヶ月時の DAS28-4(ESR) < 2.6 達成率）において、5 mg BID 群及び 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて統計的に有意な改善がみられた。また、ACR50 及び ACR70 改善率並びに DAS28-4(ESR) のベースラインからの変化量については、時間依存的な改善がみられた。

(1) 3 ヶ月時の ACR20 改善率

5 mg BID 群及び 10 mg BID 群で、プラセボ群と比較して統計的に有意（それぞれ $p=0.0024$ 及び $p<0.0001$ 、二項正規近似）かつ臨床的に意味のある臨床症状の改善が認められ、第 2 週の早期からプラセボの間に統計学的に有意な差が認められた ($p<0.05$ 、二項正規近似)。

ACR20 改善率: プラセボとの比較 (FAS, NRI)

投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの差			p 値
				差 (%)	95%信頼区間		
				下限	上限		
5 mg BID	132	55	41.67	17.23	6.06	28.41	0.0024
10 mg BID	133	64	48.12	23.69	12.45	34.92	<0.0001
プラセボ	131	32	24.43	-	-	-	-

N: 評価対象例数、n: 改善例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完

(2) 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量

本剤両群でプラセボ群と比較して、統計的に有意（いずれも $p<0.0001$ ベースライン値、来院時、投与群、来院時と投与群の交互作用、地域（米国、欧州/カナダ、中南米、アジア/その他）を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル）かつ臨床的に意味のある身体機能の改善が認められた。

HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (FAS, NRI)

投与群	N	最小二乗 平均値	プラセボとの差			p 値
			差	95%信頼区間		
				下限	上限	
5 mg BID	117	-0.43	-0.25	-0.36	-0.15	<0.0001
10 mg BID	125	-0.46	-0.28	-0.38	-0.17	<0.0001
プラセボ	118	-0.18	-	-	-	-

N: 評価対象例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完

(3) 3 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率

5 mg BID 群及び 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて統計的に有意な差が認められた ($p=0.0496$ 及び $p=0.0105$ 二項正規近似)。

DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率: プラセボとの比較 (FAS, NRI)

投与群	N	n	達成率 (%)	プラセボとの差			p 値
				差 (%)	95%信頼区間		
				下限	上限		
5 mg BID	119	8	6.72	5.05	0.00	10.10	0.0496
10 mg BID	125	11	8.80	7.13	1.66	12.60	0.0105
プラセボ	120	2	1.67	-	-	-	-

N: 評価対象例数、n: 改善例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完

< 副次評価項目 >

3 ヶ月時の ACR50 改善率及び ACR70 改善率は以下のとおりであった。

投与群	ACR50	ACR70
プラセボ	8.4 (11/131)	1.5 (2/131)
5 mg BID	26.5 (35/132)	13.6 (18/132)
10 mg BID	27.8 (37/133)	10.5 (14/133)

% (例数/評価対象例数)、BID: 1 日 2 回投与

<p>結果 2) 安全性</p>	<p>投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は5 mg BID群 53.4% (71/133例)、10 mg BID群 56.7% (76/134例)、プラセボ群 56.8% (75/132例)で、そのうち副作用の発現率は5 mg BID群で25.6% (34/133例)、10 mg BID群で32.8% (44/134例)、プラセボ群で19.7% (26/132例)であった。</p> <p>本剤群で高頻度で発現した有害事象は器官別大分類で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」に分類されるもので、投与群間で発現率は同程度であった。副作用では「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」に分類されるものであった。</p> <p>重篤な副作用は、9例14件 [5 mg BID群 3例 (肺炎、脂肪織炎、気管支肺炎)、10 mg BID群 4例 7件 (潰瘍性角膜炎、腎盂腎炎、嘔吐・悪心・貧血、憩室炎・急性腎不全)、プラセボ→5 mg BID群 1例 (誤嚥性肺炎)、プラセボ→10 mg BID群 1例 3件 (間質性肺疾患・貧血・低ナトリウム血症)] に認められた。死亡はプラセボ→10 mg BID群の1例 (肺塞栓症) に認められたが、治験薬との因果関係は認められなかった。</p>
----------------------	---

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

ii) DMARD の効果が不十分な RA 患者における単剤試験（外国人データ、A3921045 試験）^{23)、24)}
 活動性関節リウマチ患者を対象とし、2 用量（5、10 mg BID）トファシチニブ単剤療法の有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。

試験デザイン	多施設共同*、無作為化、6 ヶ月投与、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 *米国、メキシコ、ブラジル、チリ、コロンビア、ドミニカ共和国、欧州、インド、マレーシア、フィリピン、ロシア、ウクライナ																																											
対象	DMARD による効果が不十分な活動性 RA 患者 610 例																																											
主な選択基準	1) 圧痛/疼痛関節数及び/又は腫脹関節数に基づき、活動性 RA と診断された 18 歳以上の患者 2) 「ESR が 28 mm/hr（各検査施設）を超える、あるいは CRP が 7 mg/L（中央測定）を超えること」のうち 1 つを満たす。																																											
主な除外基準	1) 活動性、潜伏性又は未治療の結核菌感染者。 2) 血液疾患を有する患者。 3) 他の重度の急性又は慢性の内科的/精神的疾患を有する患者。 等																																											
試験方法	被験者を本剤 2 用量（5、10 mg BID）又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、6 ヶ月間経口投与した。 3 ヶ月時の評価に基づき、Non-responder は二重盲検実薬延長期間に移行した。																																											
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> ・3 ヶ月時の ACR20 改善率 ・3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 ・3 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率 <副次的評価項目> ・3 ヶ月時を除くすべての評価時点の ACR20 改善率 ・すべての評価時点の ACR50 改善率 ・すべての評価時点の ACR70 改善率 ・DAS28-3 (CRP) 及び DAS28-4 (ESR) に基づく臨床症状の改善 ・HAQ-DI に基づく身体機能障害の改善 等 <u>安全性</u> 有害事象、重篤な感染、治療を行った感染、臨床検査値、身体的検査 等																																											
結果 1) 有効性	<主要評価項目> 3 ヶ月時の ACR20 改善率及び HAQ-DI の結果から、本剤両群においてプラセボ群と比べて統計的に有意かつ臨床的に意味のある RA の臨床症状の改善（ACR20 改善率による評価）及び身体機能障害の改善（HAQ-DI による評価）が、さらに HAQ-DI では第 2 週という早期からプラセボとの間に統計学的に有意な差が認められた。時間の経過とともにかつ用量依存的に ACR50 改善率、ACR70 改善率及び DAS28-4 (ESR) のベースラインからの変化に改善が認められ、本剤両群で改善効果は 6 ヶ月時まで持続した。 (1) 投与後 3 ヶ月時の ACR20 改善率 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群で、プラセボ群と比較して統計的に有意 (p<0.0001、二項正規近似) かつ臨床的に意味のある臨床症状の改善が認められた。 ACR20 改善率: プラセボとの比較 (FAS、NRI) <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">改善率 (%)</th> <th colspan="3">プラセボとの差</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> <tr> <th>差 (%)</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>下限</td> <td>上限</td> <td></td> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 mg BID</td> <td>241</td> <td>144</td> <td>59.75</td> <td>33.08</td> <td>23.04</td> <td>43.13</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10 mg BID</td> <td>242</td> <td>159</td> <td>65.70</td> <td>39.04</td> <td>29.12</td> <td>48.95</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>120</td> <td>32</td> <td>26.67</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> N: 評価対象例数、n: 改善例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完	投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの差			p 値	差 (%)	95%信頼区間							下限	上限		5 mg BID	241	144	59.75	33.08	23.04	43.13	<0.0001	10 mg BID	242	159	65.70	39.04	29.12	48.95	<0.0001	プラセボ	120	32	26.67	-	-	-	-
投与群	N					n	改善率 (%)	プラセボとの差			p 値																																	
		差 (%)	95%信頼区間																																									
					下限	上限																																						
5 mg BID	241	144	59.75	33.08	23.04	43.13	<0.0001																																					
10 mg BID	242	159	65.70	39.04	29.12	48.95	<0.0001																																					
プラセボ	120	32	26.67	-	-	-	-																																					

(2) 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量
 本剤両群とプラセボ群との間に統計的に有意な最小二乗平均値の差 (両群とも $p < 0.0001$ ベースライン値、来院時、投与群、来院時と投与群の交互作用、地域 (米国、欧州/カナダ、中南米、アジア/その他) を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル) が認められ、臨床的に意味のある身体機能障害の改善が認められた。

HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (FAS、NRI)						
投与群	N	最小二乗 平均値	プラセボとの差	95%信頼区間		p 値
				下限	上限	
5 mg BID	237	-0.50	-0.31	-0.43	-0.20	<0.0001
10 mg BID	227	-0.57	-0.38	-0.50	-0.27	<0.0001
プラセボ	109	-0.19	-	-	-	-

N: 評価対象例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完

(3) 3 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率
 3 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率に 5 mg 群及び 10 mg 群とプラセボ群との間に統計的に有意な差は認められなかった (それぞれ、 $p = 0.6179$ 及び $p = 0.1042$ 、二項正規近似)。

DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率: プラセボとの比較 (FAS、NRI)							
投与群	N	n	達成率 (%)	プラセボとの差 (%)	95%信頼区間		p 値
					下限	上限	
5 mg BID	232	13	5.60	1.22	-3.57	6.00	0.6179
10 mg BID	229	20	8.73	4.35	-0.90	9.59	0.1042
プラセボ	114	5	4.39	-	-	-	-

N: 評価対象例数、n: 改善例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完

また、プラセボを 3~6 ヶ月投与した後、本剤に切り替えた (プラセボ→5 mg 及びプラセボ→10 mg 群) 被験者では、切り替え後のすべての有効性評価項目 [ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、HAQ-DI、DAS28-3 (CRP) 並びに DAS28-4 (ESR)] において改善が認められた。

< 副次評価項目 >

投与後 3 ヶ月時の ACR50 改善率及び ACR70 改善率は以下のとおりであった。

投与群	ACR50	ACR70
プラセボ	12.5 (15/120)	5.8 (7/120)
5 mg BID	31.1 (75/241)	15.4 (37/241)
10 mg BID	36.8 (89/242)	20.2 (49/242)

% (例数/評価対象例数)、BID: 1 日 2 回投与

結果
 2) 安全性

投与開始から 3 ヶ月時までに発現した有害事象は 5 mg BID 群で 51.0% (124/243 例)、10 mg BID 群で 56.7% (139/245 例)、プラセボ群で 54.9% (67/122 例) で、そのうち副作用の発現率は 5 mg BID 群で 25.9% (63/243 例)、10 mg BID 群で 31.4% (77/245 例)、プラセボ群で 27.0% (33/122 例) であった。本剤群で高頻度で発現した有害事象及び副作用とも、器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「神経系障害」に分類されるもので、そのうち発現率が 5% を超える有害事象は 5 mg BID 群の頭痛のみであった。重篤な副作用は、5 mg BID 群の 1 例 (血小板減少症)、10 mg BID 群の 2 例 (胸水、肝膿瘍) に認められた。死亡は、10 mg BID 群の 1 例 (下痢・心停止・高カリウム血症) に認められたが、治験薬との因果関係は認められなかった。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量: 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。

iii) DMARD の効果が不十分な RA 患者における併用試験（外国人データ、A3921046 試験）²⁵⁾
 活動性関節リウマチ患者を対象とし、2 用量（5、10 mg BID）トファシチニブ療法の有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。

試験デザイン	多施設共同*、無作為化、12 ヶ月投与、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 *米国、チリ、メキシコ、コロンビア、中国、タイ、マレーシア、オーストラリア、ロシア、ベネズエラ、欧州																																										
対象	DMARD による基礎療法の効果が不十分な活動性 RA 患者 792 例																																										
主な選択基準	1) 圧痛／疼痛関節数及び／又は腫脹関節数に基づき、活動性 RA と診断された 18 歳以上の患者 2) 1 種類以上の DMARD による基礎療法を受けており、試験期間中継続する。 3) 「ESR が 28 mm/hr（各検査施設）を超える、あるいは CRP が 7 mg/L（中央測定）を超えること」のうち 1 つを満たす。																																										
主な除外基準	1) 活動性、潜伏性又は未治療の結核菌感染者。 2) 血液疾患を有する患者。 3) 他の重度の急性又は慢性の内科的／精神的疾患を有する患者。 等																																										
試験方法	被験者を本剤 2 用量（5、10 mg BID）又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、DMARD 併用下で 1 日 2 回、6 ヶ月間経口投与した。 3 ヶ月時の評価に基づき、Non-responder は二重盲検実薬延長期間に移行した。すべての被験者は 6 ヶ月時まで二重盲検実薬延長期間に移行した。																																										
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> ・6 ヶ月時の ACR20 改善率 ・3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 ・6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率 <副次的評価項目> ・6 ヶ月時以外の ACR20 改善率 ・ACR50 改善率 ・ACR70 改善率 ・ACR コアセットの 7 項目の実測値とベースラインからの変化量 ・DAS28-3 (CRP) 及び DAS28-4 (ESR) の実測値とベースラインからの変化量 等 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、身体的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、体温及び体重）																																										
結果 1) 有効性	<主要評価項目> いずれの主要評価項目でも 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群ともプラセボ群に比べて統計的に有意な改善がみられ、6 ヶ月時の ACR20 改善率、3 ヶ月時の HAQ-DI 改善率は、第 2 週という早期からプラセボとの間に統計学的に有意な差が認められた。また、ACR50 及び ACR70 改善率並びに DAS28-4 (ESR) のベースラインからの変化量については、時間依存的及び用量依存的な改善がみられた。 (1) 6 ヶ月時の ACR20 改善率 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群で、プラセボ群と比較して統計的に有意（ $p < 0.0001$ 、二項正規近似）かつ臨床的に意味のある臨床症状の改善が認められた。 ACR20 改善率：プラセボとの比較（FAS、NRI） <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">改善率 (%)</th> <th colspan="3">プラセボとの差</th> </tr> <tr> <th>差 (%)</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>p 値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 mg BID</td> <td>311</td> <td>164</td> <td>52.73</td> <td>21.52</td> <td>12.39</td> <td>30.65</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10 mg BID</td> <td>309</td> <td>180</td> <td>58.25</td> <td>27.04</td> <td>17.94</td> <td>36.13</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>157</td> <td>49</td> <td>31.21</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> N: 評価対象例数、n: 改善例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完	投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの差			差 (%)	95%信頼区間							下限	上限	p 値	5 mg BID	311	164	52.73	21.52	12.39	30.65	<0.0001	10 mg BID	309	180	58.25	27.04	17.94	36.13	<0.0001	プラセボ	157	49	31.21	-	-	-	-
投与群	N					n	改善率 (%)	プラセボとの差																																			
		差 (%)	95%信頼区間																																								
					下限	上限	p 値																																				
5 mg BID	311	164	52.73	21.52	12.39	30.65	<0.0001																																				
10 mg BID	309	180	58.25	27.04	17.94	36.13	<0.0001																																				
プラセボ	157	49	31.21	-	-	-	-																																				

(2) 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量

本剤両群とプラセボ群との間に統計的に有意な最小二乗平均値の差 ($p < 0.0001$ ベースライン値、来院時、投与群、来院時と投与群の交互作用、地域 (米国、欧州/カナダ、中南米、アジア/その他) を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル) が認められ、臨床的に意味のある身体機能障害の改善が認められた。

HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (FAS、NRI)

投与群	N	最小二乗 平均値	プラセボとの差			
			差	95%信頼区間		p 値
				下限	上限	
5 mg BID	292	-0.46	-0.26	-0.35	-0.16	<0.0001
10 mg BID	292	-0.56	-0.35	-0.44	-0.26	<0.0001
プラセボ	147	-0.21	-	-	-	-

N: 評価対象例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完

(3) 6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率

本剤両群で、プラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた ($p = 0.0038$ 及び < 0.0001 、二項正規近似)

DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率: プラセボとの比較 (FAS、NRI)

投与群	N	n	達成率 (%)	プラセボとの差			
				差 (%)	95%信頼区間		p 値
					下限	上限	
5 mg BID	263	24	9.13	6.42	2.07	10.77	0.0038
10 mg BID	270	36	13.33	10.63	5.80	15.45	<0.0001
プラセボ	148	4	2.70	-	-	-	-

N: 評価対象例数、n: 改善例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完

また、3 ヶ月間プラセボを投与した後、本剤に切り替えた (プラセボ→5 mg 及びプラセボ→10 mg 群) 被験者では、有効性評価項目のすべて [ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、HAQ-DI、DAS28-3 (CRP) 並びに DAS28-4 (ESR)] において改善が認められた。

< 副次評価項目 >

6 ヶ月時の ACR50 改善率及び ACR70 改善率は以下のとおりであった。

投与群	ACR50	ACR70
プラセボ	12.7 (20/157)	3.2 (5/157)
5 mg BID	33.8 (105/311)	13.2 (41/311)
10 mg BID	36.6 (113/309)	16.2 (50/309)

% (例数/評価対象例数)、BID: 1 日 2 回投与

<p>結果 2) 安全性</p>	<p>投与開始から3ヵ月時までに発現した有害事象は5 mg BID群で52.7% (166/315例)、10 mg BID群で54.4% (173/318例)、プラセボ群で61.0% (97/159例)で、そのうち副作用の発現率は5 mg BID群で35.2% (111/315例)、10 mg BID群で35.8% (114/318例)、プラセボ群で31.4% (50/159例)であった。</p> <p>高頻度で発現した有害事象は、器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」、副作用では「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」に分類されるものであった。高頻度で発現した有害事象は、5 mg BID群では上気道感染 (315例中19例、6.0%)、鼻咽頭炎 (315例中16例、5.1%) 及び下痢 (315例中14例、4.4%) で、10 mg BID群では上気道感染 (318例中23例、7.2%)、頭痛及び下痢 (各318例中10例、3.1%) であった。プラセボ群では鼻咽頭炎 (159例中12例、7.5%)、上気道感染 (159例中7例、4.4%)、下痢、関節リウマチ及び頭痛 (各159例中6例、3.8%) であった。</p> <p>重篤な副作用は、5 mg BID群の3例3件 (播種性帯状疱疹、気管支炎、胆嚢炎)、10 mg BID群の8例9件 (肺炎、肺結核各2件、腹膜炎、クリプトコッカス性肺炎、糖尿病性足感染、乳癌、気管支拡張症各1件) に認められた。</p> <p>死亡は、5 mg BID群の2例 (外傷性脳損傷・頭蓋内出血、関節リウマチ・出血性十二指腸潰瘍)、10 mg BID群の2例 (急性心不全、肺高血圧症・呼吸不全) に認められ、このうち1例 (肺高血圧症・呼吸不全) は治験薬との関連ありと判断された。</p>
----------------------	--

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

iv) MTX の効果が不十分な活動性 RA 患者（外国人データ、A3921064 試験）^{26)、27)}

活動性関節リウマチ患者を対象とし、2用量（5、10 mg BID）トファシチニブ療法の有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。

試験デザイン	多施設共同*、無作為化、12ヵ月投与、二重盲検、実薬・プラセボ対照、並行群間比較 *米国、オーストラリア、カナダ、チリ、コスタリカ、ドミニカ共和国、韓国、メキシコ、フィリピン、タイ、欧州																																																		
対象	MTX による基礎療法を受けている活動性 RA 患者 717 例																																																		
主な選択基準	1) MTX による治療をうけている活動性 RA と診断された 18 歳以上の患者 2) 活動性又は潜伏性の結核菌感染がないこと。																																																		
主な除外基準	1) 生物学的製剤を含む他の抗リウマチ剤による現在治療中の患者。 2) アダリムマブ療法歴のある者。 3) 抗 TNF 生物学的治療に不応患者。 4) 現在感染している、もしくは潜伏又は活動性結核感染の兆候を有する患者。 等																																																		
試験方法	被験者を本剤 2 用量（5、10 mg BID）、プラセボ又はアダリムマブ 40 mg（隔週、皮下投与）のいずれかに無作為に割り付け、MTX 併用下で 12 ヶ月投与した。 3 ヶ月時の評価に基づき、Non-responder は 3 ヶ月時から 6 ヶ月時の間に二重盲検実薬延長期間に移行した。																																																		
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> ・ 6 ヶ月時の ACR20 改善率 ・ 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 ・ 6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率 <副次的評価項目> ・ 6 ヶ月時以外の ACR20 改善率 ・ ACR50 改善率 ・ ACR70 改善率 ・ ACR コアセットの 7 項目の実測値とベースラインからの変化量 ・ DAS28-3 (CRP)、DAS28-4 (CRP)、DAS28-3 (ESR) 及び DAS28-4 (ESR) 実測値とベースラインからの変化量 等 <u>安全性</u> 有害事象、重篤な有害事象、感染、重篤な感染、治療がなされた感染 等																																																		
結果 1) 有効性	<主要評価項目> いずれの主要評価項目でも 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群ともプラセボ群に比べて統計的に有意な改善がみられた。 また、ACR50 及び ACR70 改善率並びに DAS28-4 (ESR) のベースラインからの変化量については、本剤両群及びアダリムマブ群で時間依存的な改善がみられた。 (1) 6 ヶ月時の ACR20 改善率 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群で、プラセボ群と比較して統計的に有意 (p<0.0001、二項正規近似) かつ臨床的に意味のある臨床症状の改善が認められた。 ACR20 改善率: プラセボとの比較 (FAS、NRI) <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">改善率 (%)</th> <th colspan="3">プラセボとの差</th> </tr> <tr> <th>差 (%)</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5 mg BID</td> <td>196</td> <td>101</td> <td>51.53</td> <td>23.22</td> <td>12.16</td> <td>34.29</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10 mg BID</td> <td>196</td> <td>103</td> <td>52.55</td> <td>24.24</td> <td>13.18</td> <td>35.31</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>アダリムマブ</td> <td>199</td> <td>94</td> <td>47.24</td> <td>18.93</td> <td>7.90</td> <td>29.96</td> <td>0.0007</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>106</td> <td>30</td> <td>28.30</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> N: 評価対象例数、n: 改善例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完	投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの差			差 (%)	95%信頼区間		p 値					下限	上限		5 mg BID	196	101	51.53	23.22	12.16	34.29	<0.0001	10 mg BID	196	103	52.55	24.24	13.18	35.31	<0.0001	アダリムマブ	199	94	47.24	18.93	7.90	29.96	0.0007	プラセボ	106	30	28.30	-	-	-	-
投与群	N					n	改善率 (%)	プラセボとの差																																											
		差 (%)	95%信頼区間		p 値																																														
				下限		上限																																													
5 mg BID	196	101	51.53	23.22	12.16	34.29	<0.0001																																												
10 mg BID	196	103	52.55	24.24	13.18	35.31	<0.0001																																												
アダリムマブ	199	94	47.24	18.93	7.90	29.96	0.0007																																												
プラセボ	106	30	28.30	-	-	-	-																																												

(2) 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量

本剤両群とプラセボ群との間に統計的に有意な最小二乗平均値の差 ($p < 0.0001$ 来院時と投与群の交互作用、地域 (米国、欧州/カナダ、中南米、アジア/その他) を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル) が認められ、臨床的に意味のある身体機能障害の改善が認められた。

HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (FAS、NRI)

投与群	N	最小二乗 平均値	プラセボとの差			
			差	95%信頼区間		p 値
				下限	上限	
5 mg BID	188	-0.55	-0.31	-0.43	-0.19	<0.0001
10 mg BID	185	-0.61	-0.38	-0.50	-0.25	<0.0001
アダリムマブ	190	-0.49	-0.25	-0.37	-0.13	<0.0001
プラセボ	98	-0.24	-	-	-	-

N: 評価対象例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完

(3) 6 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率

本剤両群で、プラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた ($p = 0.0151$ 及び < 0.0001 、二項正規近似)。

DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率: プラセボとの比較 (FAS、NRI)

投与群	N	n	達成率 (%)	プラセボとの差			
				差 (%)	95%信頼区間		p 値
				下限	上限		
5 mg BID	177	11	6.21	5.12	0.98	9.26	0.0151
10 mg BID	176	22	12.50	11.41	6.08	16.73	<0.0001
アダリムマブ	178	12	6.74	5.65	1.40	9.90	0.0091
プラセボ	83	1	1.09	-	-	-	-

N: 評価対象例数、n: 改善例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完

また、3~6 ヶ月間プラセボを投与した後、本剤に切り替えた被験者では、有効性評価項目のすべて [ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、HAQ-DI、DAS28-3 (CRP) 並びに DAS28-4 (ESR)] において改善が認められた。

< 副次評価項目 >

6 ヶ月時の ACR50 改善率及び ACR70 改善率は以下のとおりであった。

投与群	ACR50	ACR70
プラセボ	12.3 (13/106)	1.9 (2/106)
5 mg BID	36.7 (72/196)	19.9 (39/196)
10 mg BID	34.7 (68/196)	21.9 (43/196)
アダリムマブ ^{a)}	27.6 (55/199)	9.0 (18/199)

% (例数/評価対象例数)、BID: 1日2回投与

a) 40 mg 隔週投与

結果
2) 安全性

投与開始から3 ヶ月時までに発現した有害事象は5 mg BID 群 52.0% (106/204 例)、10 mg BID 群 46.8% (94/201 例)、プラセボ群 47.2% (51/108 例)、アダリムマブ群 51.5% (105/204 例) で、そのうち副作用の発現率は5 mg BID 群 32.4% (66/204 例)、10 mg BID 群 26.4% (53/201 例)、プラセボ群 17.6% (19/108 例)、アダリムマブ群 26.5% (54/204 例) であった。

本剤群で高頻度で発現した有害事象は、器官別大分類で「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」及び「筋骨格系および結合組織障害」、副作用では「胃腸障害」、「感染症および寄生虫症」に分類されるもので、5 mg BID 群では、上気道感染、頭痛、鼻咽頭炎、下痢及び尿路感染 (いずれも 5%未満)、10 mg BID 群では上気道感染 (3.5%)、頭痛、帯状疱疹及び高血圧 (いずれも 3.0%) であった。

重篤な副作用は、5 mg BID 群の10例12件 (蜂巣炎2件、痒疹、転移性腎細胞癌、敗血症性ショック、骨髄炎、顎膿瘍、胃腸炎、帯状疱疹、非小細胞肺癌、肺膿瘍、不正子宮出血各1件)、10 mg BID 群の9例12件 (肺結核2件、消化性潰瘍出血、

	<p>帯状疱疹、憩室穿孔、発熱、尿路感染、迷路炎、回転性めまい、心筋梗塞、細菌性関節炎、頭痛各1件)、アダリムマブ群の9例10件(骨髄異形成症候群、乳房蜂巣炎、乳房膿瘍、IgA腎症、急性心筋梗塞、滑液包炎、非小細胞肺癌、丹毒、胆嚢蓄膿、骨髄機能不全各1件)、プラセボ→10 mg BID群の1例1件(間質性肺疾患)に認められた。死亡はアダリムマブ群1例(心停止)、5 mg BID群の1例(肺炎)に認められ、このうち5 mg BID群の1例(肺炎)は治験薬との関連ありと判断された。</p>
--	---

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

v) 第Ⅲ相国際共同試験（外国人データを含む、A3921044 試験）^{28)、29)}

MTX で効果不十分な活動性 RA 患者を対象に、本剤 2 用量（5、10 mg BID）の有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。

なお、本剤の申請時には試験継続中であったため、12 ヶ月のデータを反映した（データカットオフ日：2011 年 4 月 1 日）。

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、国際共同* *日本、米国、カナダ、コロンビア、メキシコ、ブラジル、韓国、台湾、オーストラリア、インド、欧州
対象	MTX による基礎療法を受けている活動性 RA 患者 797 例（日本人 118 例を含む、本剤：637 例、プラセボ：160 例）
主な選択基準	1) ACR 基準により RA と診断された 18 歳以上の患者で、圧痛／疼痛関節数及び／又は腫脹関節数並びに炎症の臨床検査マーカーに基づき活動性 RA を有する者。 2) スクリーニング時に、赤血球沈降速度（ESR）（Westergren 法）が 28 mm/hr（各検査施設）を超える、あるいは C-反応性蛋白（CRP）が 7 mg/L（中央測定）を超える者。 3) 試験期間を通して MTX の投与を継続すること。 等
主な除外基準	1) 活動性、潜伏性又は未治療の結核菌感染者。 2) 血液疾患を有する患者。 3) 他の重度の急性又は慢性の内科的／精神的疾患を有する患者。 等
試験方法	被験者を本剤 2 用量（5 mg、10 mg BID）又はプラセボのいずれかに無作為に割り付け、1 日 2 回、MTX 併用下で 2 年間経口投与した。 3 ヶ月時の評価に基づき、Non-responder は二重盲検実薬延長期間に移行した。すべての被験者は 6 ヶ月時までに二重盲検実薬延長期間に移行した。
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> ・ 6 ヶ月時の ACR20 改善率により評価する臨床症状の改善効果 ・ 6 ヶ月時の mTSS ^{注1)} のベースラインからの変化量により評価する関節破壊の進展防止効果 ・ 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量により評価する身体機能障害の改善効果 ・ 6 ヶ月時の DAS28-4(ESR) < 2.6 達成率 <副次的評価項目> ・ 6 ヶ月時以外の ACR20 改善率 ・ ACR50 改善率 ・ ACR70 改善率 ・ ACR コアセット 7 項目の実測値及びベースラインからの変化量 ・ 6、12、24 ヶ月時の mTSS の実測値と 6、12 及び 24 ヶ月時の mTSS のベースラインからの変化量 等 <u>安全性</u> 有害事象、重篤な感染症及び治療がなされた感染症、臨床検査値、身体的検査、バイタルサイン（血圧、心拍数、体重）
結果 1) 有効性	<主要評価項目> 主要評価の 4 項目は、6 ヶ月までの二重盲検プラセボ対照期間の投与群を併合して解析し、3 群及び 4 群（プラセボ/5 mg BID 及びプラセボ 10 mg BID）をプラセボ群とした。主要評価項目では全体集団とともに日本人集団の結果も示した。

<p>(1) 6 ヶ月時の ACR20 改善率 全体集団における 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群の ACR20 改善率のプラセボ群との差はそれぞれ 26.13% 及び 36.48% で、統計学的に有意 (いずれも $p < 0.0001$ 二項正規近似 FAS、NRI) な臨床症状の改善が認められた (表上段)。日本人集団でも全体と一貫した傾向を示した (表下段)。</p>							
6 ヶ月時の ACR20 改善率：プラセボとの比較 (FAS、NRI)							
投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの差			p 値
				差 (%)	95%信頼区間		
					下限	上限	
5 mg BID	309	159	51.46	26.13	17.28	34.97	<0.0001 ^{a)}
10 mg BID	309	191	61.81	36.48	27.73	45.23	<0.0001 ^{a)}
プラセボ	154	39	25.32	-	-	-	-
J-5 mg BID	47	28	59.57	38.74	17.27	60.20	0.0004 ^{a)}
J-10 mg BID	47	31	65.96	45.12	23.96	66.27	<0.0001 ^{a)}
J-プラセボ	24	5	20.83	-	-	-	-
<p>N: 評価対象例数、n: 改善例数、NRI: 欠測値を Non-responder として補完、J-: 日本人集団 a) 正規近似に基づく方法</p>							
<p>(2) 6 ヶ月時の mTSS のベースラインからの変化量 全体集団における 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群におけるプラセボ群との差はそれぞれ -0.34 及び -0.40 で、5 mg BID 群ではプラセボ群に比べて統計学的に有意な関節破壊の進展防止効果が認められなかった (表上段)。</p>							
mTSS のベースラインからの変化量：プラセボとの比較 (FAS、LEP)							
投与群	N	最小二乗 平均値	プラセボとの差			p 値 ^{a)}	
			差	95%信頼区間			
				下限	上限		
5 mg BID	277	0.12	-0.34	-0.73	0.04	0.0792	
10 mg BID	290	0.06	-0.40	-0.79	-0.02	0.0376	
プラセボ	139	0.47	-	-	-	-	
J-5 mg BID	44	-0.05	-1.49	-2.45	-0.54	0.0025	
J-10 mg BID	44	0.50	-0.94	-1.90	0.01	0.0531	
J-プラセボ	22	1.45	-	-	-	-	
<p>N: 評価対象例数、LEP: 直線外挿法、J-: 日本人集団 投与開始後の評価可能な X 線画像がない被験者はこの分析に含まれなかった。 a) 地域、ベースライン値を説明変数とした共分散分析モデル</p>							
<p>(3) 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量 全体集団における 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群でのプラセボとの差は、それぞれ -0.25 及び -0.40 で、プラセボ群に比べて臨床的に意味のある身体機能の改善が認められた (表: 本試験では事前に定めた step-down 法に従い、有意性 ($p < 0.05$) は 10 mg BID 群とプラセボ群との間でのみ主張できる)。日本人集団でも同様の結果であった。</p>							
HAQ-DI のベースラインからの平均変化量：プラセボとの比較 (FAS)							
投与群	N	最小二乗 平均値	プラセボとの差			p 値 ^{a)}	
			差	95%信頼区間			
				下限	上限		
5 mg BID	294	-0.40	-0.25	-0.34	-0.16	<0.0001	
10 mg BID	300	-0.54	-0.40	-0.49	-0.31	<0.0001	
プラセボ	146	-0.15	-	-	-	-	
J-5 mg BID	44	-0.52	-0.46	-0.67	-0.24	<0.0001	
J-10 mg BID	44	-0.63	-0.57	-0.79	-0.35	<0.0001	
J-プラセボ	21	-0.06	-	-	-	-	
<p>N: 評価対象例数、J-: 日本人集団 a) 名目的 p 値を示した。</p>							

(4) 6 ヶ月時の DAS28-4(ESR) < 2.6 達成率

全体集団における 5 mg BID 群及び 10 mg BID 群での達成率のプラセボ群との差はそれぞれ 5.61% 及び 14.40% で、プラセボ群に比べて臨床的に意味のある臨床症状の改善が認められた (表: 本試験では事前に定めた step-down 法に従い、有意性 (p < 0.05) は 10 mg BID 群とプラセボ群との間でのみ主張できる)。日本人集団でも同様であった。

DAS28-4(ESR) < 2.6 達成率: プラセボとの比較 (FAS、NRI)

投与群	N	n	達成率 (%)	プラセボとの差			p 値 ^{a)}
				差	95%信頼区間 下限	上限	
5 mg BID	265	19	7.17	5.61	1.85	9.38	<0.0034
10 mg BID	257	41	15.95	14.40	9.44	19.36	<0.0001
プラセボ	129	2	1.55	-	-	-	-
J-5 mg BID	34	5	14.71	8.45	-8.34	25.26	0.3240
J-10 mg BID	32	10	31.25	25.00	5.03	44.96	0.0141
J-プラセボ	16	1	6.25	-	-	-	-

N: 評価対象例数、n: 達成例数、J-: 日本人集団

a) 名目的 p 値を示した。

< 副次評価項目 >

全体及び日本人集団の本剤 5 mg 1 日 2 回投与群及びプラセボ群における 6 ヶ月時の ACR50 改善率、ACR70 改善率を表に示す。

	5 mg BID (全体)	プラセボ (全体)	5 mg BID (日本人)	プラセボ (日本人)
ACR50 ^{a)}	32.4 (100/309)	8.4 (13/154)	46.8 (22/47)	8.3 (2/24)
ACR70 ^{a)}	14.6 (45/309)	1.3 (2/154)	23.4 (11/47)	0 (0/24)

BID: 1 日 2 回投与、評価時点は投与後 6 ヶ月時

a) % (例数/評価対象例数)

<p>結果 2) 安全性</p>	<p>安全性解析対象 797 例（日本人 118 例を含む）において、投与開始から 3 ヶ月時点で少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した被験者は、5 mg BID 群 157/321 例（48.9%）、10 mg BID 群 171/316 例（54.1%）、プラセボ群 73/160 例（45.6%）であった。そのうち副作用と判断されたのは、それぞれ 98 例（30.5%）、105 例（33.2%）、41 例（25.6%）であった。</p> <p>本剤群で多く認められた有害事象の器官別大分類は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」及び「神経系障害」に分類されるもので、高頻度にみられた有害事象は 5 mg BID 群では頭痛 5.6%（18/321 例）及び鼻咽頭炎 4.4%（14/321 例）、10 mg BID 群では鼻咽頭炎 4.1%（13/316 例）及び咳嗽 2.8%（9/316 例）であった。一方、プラセボでは上気道感染及び関節痛それぞれ 3.1%（5/160 例）であった。</p> <p>本剤では下痢、鼻咽頭炎及び高血圧の発現率がプラセボより高く、10 mg BID 群では 5 mg BID 群又はプラセボ群よりも咳嗽の発現率が高かった。</p> <p>重篤な副作用は、5 mg BID 群 11 例 15 件（蜂巣炎、帯状疱疹各 2 件、肺炎、間質性肺疾患、右脚ブロック、原発性異型肺炎、胃癌、リンパ節転移、血小板減少症、白血球増加症、敗血症、肝脾腫大、皮膚潰瘍各 1 件）、10 mg BID 群 10 例 17 件（唾液腺炎、吐血、貧血、びらん性胃炎、尿路感染、胃腸炎、乳癌、薬物相互作用、薬効欠如、稽留流産、予定外妊娠、感染性小腸結腸炎、炎症性腸疾患、インフルエンザ、サイトメガロウイルス血症、細菌性下気道感染、リンパ腫各 1 件）、プラセボ→5 mg BID 群 1 例 1 件（トランスアミナーゼ上昇）、プラセボ→10 mg BID 群 5 例 5 件（憩室炎、単径部腫瘍、壊死性網膜炎、基底細胞癌、椎間板突出）であった。死亡は因果関係にかかわらず、5 mg BID 群の 1 例、10 mg BID 群の 5 例（うち日本人 2 例）に認められ、10 mg BID 群の 5 例は治験薬との関連ありと判断された。内訳は、基底細胞癌・肺炎、急性呼吸窮迫症候群・ウイルス性肺炎、転移性肺癌、発熱・ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、細菌性敗血症・急性腎不全・水腎症・腎盂腎炎・糖尿病性腎症・心停止が各 1 例であった。</p> <p>日本人集団 118 例において、投与開始後 3 ヶ月で少なくとも 1 件以上の有害事象が発現した被験者は、5 mg BID 群 25/47 例（53.2%）、10 mg BID 群 32/47 例（68.1%）、プラセボ群 9/24 例（37.5%）であった。そのうち副作用はそれぞれ 23 例（48.9%）、28 例（59.6%）、7 例（29.2%）であった。本剤群で多く認められた有害事象は、「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「臨床検査」に分類されるもので、全体集団と同様の傾向であった。日本人集団のうち、重篤な副作用と判断された症例は 5 mg BID 群 3 例、10 mg BID 群 5 例、プラセボ→10 mg BID 群 1 例であった。死亡例は 5 mg BID 群の 2 例（転移性肺癌、発熱・ニューモシスティスジロヴェシ肺炎）が報告され、いずれも治験薬との関連ありと判断された。</p>
----------------------	---

注 1) 関節破壊の進展防止の評価指標で、各評価時点で撮影した手・足の X 線をスコア化する。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

潰瘍性大腸炎

i) 国際共同試験（外国人データを含む、寛解導入試験：A3921094 試験）⁴⁾

前治療の少なくとも 1 つに対して効果不十分又は忍容性不良の、中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に、本剤（10 mg BID）を最長 9 週間経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。

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、国際共同* *日本、オーストラリア、カナダ、コロンビア、イスラエル、ニュージーランド、南アフリカ、米国、欧州
対象	中等症から重症の活動期にある UC 患者 598 例（日本人 62 例を含む、本剤：476 例、プラセボ：122 例）
主な選択基準	1) 試験登録の 4 ヶ月以上前に UC と診断（内視鏡検査又は放射線、及び組織学的診断）された 18 歳以上の男女で、中等症から重症の活動期にある UC 患者 [ベースラインから 10 日以内の Mayo スコアが 6 点以上で、直腸出血サブスコアが 1 点以上かつ内視鏡サブスコア (flexible sigmoidoscopy 又は colonoscopy による) が 2 点以上の場合と定義]。 2) UC に対する前治療 [ステロイド、アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン (6-MP) の経口剤又は注射剤、あるいは TNF 阻害剤] の少なくとも 1 つに対して効果不十分又は忍容性不良の者。 等
主な除外基準	分類不能大腸炎、顕微鏡的大腸炎、虚血性大腸炎、感染性大腸炎の存在又はクローン病を示唆する臨床所見が認められる者。 等
試験方法	被験者を本剤 10 mg BID もしくはプラセボのいずれかに無作為に割り付け、それぞれ約 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した。 投与期間：最長 9 週間 *当初本剤 15 mg BID も設定していたが、試験途中で削除された。
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> ・第 8 週に寛解を達成した被験者の割合 <重要な副次評価項目> ・第 8 週に粘膜治癒を達成した被験者の割合 <副次的評価項目> ・第 8 週に臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・第 8 週に臨床反応を達成した被験者の割合 ・第 8 週に内視鏡的寛解を達成した被験者の割合 等 <u>安全性</u> 有害事象、身体的検査、心電図、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、臨床検査値
結果 1) 有効性	<主要評価項目及び重要な副次評価項目> 主要評価項目である第 8 週に寛解を達成した被験者の割合及び重要な副次評価項目である第 8 週に粘膜治癒を達成した被験者の割合のいずれについても、中央読影機関による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p=0.0070 及び p=0.0005）及び治験実施施設による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p=0.0017 及び p<0.0001）において、本剤 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて統計的に有意に優れた治療効果が認められた。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた。 なお、本剤 15 mg BID 群の 16 例（日本人 3 例を含む）は有効性の解析から除外した。

		8週時の寛解率、粘膜治癒率、臨床反応率（中央読影機関による読影）					
		10 mg BID		プラセボ		プラセボとの差	
		N	n (%)	N	n (%)	差 (95%信頼区間)	p 値 ^{a)}
寛解率							
全体		476	88 (18.5)	122	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
日本人		49	11 (22.4)	13	1 (7.7)	14.8 (-3.9, 33.4)	NA
粘膜治癒率							
全体		476	149 (31.3)	122	19 (15.6)	15.7 (8.1, 23.4)	0.0005
日本人		49	15 (30.6)	13	2 (15.4)	15.2 (-8.2, 38.7)	NA
臨床反応達成率							
全体		476	285 (59.9)	122	40 (32.8)	27.1 (17.7, 36.5)	<0.0001
日本人		49	34 (69.4)	13	3 (23.1)	46.3 (20.0, 72.6)	NA
		N：評価対象例数、n：例数、%（例数／評価対象例数）、NA：該当なし					
		a) TNF 阻害剤の前治療歴の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化された Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) χ^2 検定					
		寛解：Mayo スコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。					
		粘膜治癒：内視鏡サブスコアが0点又は1点の場合と定義する。					
		臨床反応：ベースライン時に比べ Mayo スコアが、3点以上かつ30%以上低下し、直腸出血サブスコアが1点以上の低下又は直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義する。					
結果 2) 安全性		<p>安全性解析対象 598 例において、有害事象の発現率は、本剤 10 mg BID 群 (56.5%、269/476 例) とプラセボ群 (59.8%、73/122 例) で同程度であった。有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であった。本剤群では、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」が最も多かった。副作用の発現率は全集団では本剤 10 mg BID 群で 30.3% (144/476 例)、プラセボ群で 26.2% (32/122 例) であった。有害事象により投与を中止した 20 例中、11 例では治験薬との因果関係を否定できないと判断された (本剤 10 mg BID 群で 10 例、プラセボ群で 1 例)。</p> <p>重篤な副作用は、本剤 10 mg BID 群の 5 例 (肺炎、腸管穿孔、潰瘍性大腸炎及び状態悪化、熱性感染症、側頭動脈炎各 1 例)、プラセボ群の 1 例 (肺塞栓症) に認められ、いずれも回復した。死亡は本剤 10 mg BID 群 1 例 (大動脈解離) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。</p> <p>着目すべき有害事象 (重篤な感染症、帯状疱疹、主要な心血管系事象、悪性腫瘍、消化管穿孔) については、本剤 10 mg BID 群の 6 例 (1.3%) に、重篤な感染症 (肛門膿瘍、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシル感染、熱性感染症外耳炎及び肺炎) が認められた。このうち、日和見感染と判定された事象はなかった。本試験期間中に、帯状疱疹が認められ、本剤 10 mg BID 群は 3 例 (0.6%) であった。</p> <p>日本人集団 62 例において、試験治療下で発現した有害事象の発現割合については、本剤 10 mg BID 群で 55.1% (27/49 例)、プラセボ群で 69.2% (9/13 例) であった。そのうち副作用はそれぞれ本剤 10 mg BID 群で 28.6% (14/49 例)、プラセボ群で 30.8% (4/13 例) であり、全体的に全集団と日本人集団で大きな差は認められなかった。本剤 10 mg BID 群で多く認められた有害事象は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるもので、全体集団と同様の傾向であった。重篤な有害事象の発現率は本剤 10 mg BID 群で 4.1% (2/49 例)、プラセボ群で 0% (0/13 例) であり、日本人で高い傾向は認められなかった。日本人集団のうち、重篤な副作用と判断された症例、死亡例はなかった。</p>					

注) 本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシニブとして1回10 mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。維持療法では、通常、成人にトファシニブとして1回5 mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10 mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1回10 mgを1日2回投与することができる。

ii) 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（外国人データ、寛解導入試験：A3921095 試験）⁵⁾

前治療の少なくとも 1 つに対して効果不十分又は忍容性不良の、中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に、本剤（10 mg BID）を最長 9 週間経口投与したときの有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。

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 *オーストラリア、ブラジル、カナダ、コロンビア、イスラエル、韓国、ニュージーランド、南アフリカ、台湾、米国、欧州
対象	中等症から重症の活動期にある UC 患者 541 例（本剤：429 例、プラセボ：112 例）
主な選択基準	1) 試験登録の 4 ヶ月以上前に UC と診断（内視鏡検査又は放射線、及び組織学的診断）された 18 歳以上の男女で、中等症から重症の活動期にある UC 患者 [ベースラインから 10 日以内の Mayo スコアが 6 点以上で、直腸出血サブスコアが 1 点以上かつ内視鏡サブスコア（flexible sigmoidoscopy 又は colonoscopy による）が 2 点以上の場合と定義]。 2) UC に対する前治療 [ステロイド、アザチオプリン又は 6-メルカプトプリン（6-MP）の経口剤又は注射剤、あるいは TNF 阻害剤] の少なくとも 1 つに対して効果不十分又は忍容性不良の者。 等
主な除外基準	分類不能大腸炎、顕微鏡的大腸炎、虚血性大腸炎、感染性大腸炎の存在又はクローン病を示唆する臨床所見が認められる者。 等
試験方法	被験者を本剤 10 mg BID もしくはプラセボのいずれかに無作為に割り付け、それぞれ約 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した。 投与期間：最長 9 週間 *当初本剤 15 mg BID も設定していたが、試験途中で削除された。
評価項目	<u>有効性</u> <主要評価項目> ・第 8 週に寛解を達成した被験者の割合 <重要な副次評価項目> ・第 8 週に粘膜治癒を達成した被験者の割合 <副次的評価項目> ・第 8 週に臨床的寛解を達成した被験者の割合 ・第 8 週に臨床反応を達成した被験者の割合 ・第 8 週に内視鏡的寛解を達成した被験者の割合 等 <u>安全性</u> 有害事象、身体的検査、心電図、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、臨床検査値

結果 1) 有効性	<p><主要評価項目及び重要な副次評価項目> 主要評価項目である第8週に寛解を達成した患者の割合及び重要な副次評価項目である第8週に粘膜治癒を達成した患者の割合のいずれについても、中央読影機関による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p=0.0005 及び p=0.0002）及び治験実施施設による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p=0.0002 及び p<0.0001）において、本剤 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて統計的に有意に優れた治療効果が検証された。 なお、本剤 15 mg BID 群の 6 例は有効性の解析から除外した。</p> <p style="text-align: center;">8 週時の寛解率、粘膜治癒率（中央読影機関による読影）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">10 mg BID</th> <th colspan="2">プラセボ</th> <th colspan="2">プラセボとの差</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>N</th> <th>n (%)</th> <th>差 (95%信頼区間)</th> <th>p 値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>寛解率</td> <td>429</td> <td>71 (16.6)</td> <td>112</td> <td>4 (3.6)</td> <td>13.0 (8.1, 17.9)</td> <td>0.0005</td> </tr> <tr> <td>粘膜治癒率</td> <td>429</td> <td>122 (28.4)</td> <td>112</td> <td>13 (11.6)</td> <td>16.8 (9.5, 24.1)</td> <td>0.0002</td> </tr> <tr> <td>臨床反応達成率</td> <td>429</td> <td>236 (55.0)</td> <td>112</td> <td>32 (28.6)</td> <td>26.4 (16.8, 36.0)</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: 評価対象例数、n: 例数、% (例数/評価対象例数) a) TNF 阻害剤の前治療歴の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化された CMH χ^2 検定 寛解: Mayo スコアが 2 点以下で、個々のサブスコアが 1 点以下、直腸出血サブスコアが 0 点の場合と定義する。 粘膜治癒: 内視鏡サブスコアが 0 点又は 1 点の場合と定義する。 臨床反応: ベースライン時に比べ Mayo スコアが、3 点以上かつ 30%以上低下し、直腸出血サブスコアが 1 点以上の低下又は直腸出血サブスコアの絶対値が 0 点又は 1 点と定義する。</p>		10 mg BID		プラセボ		プラセボとの差		N	n (%)	N	n (%)	差 (95%信頼区間)	p 値 ^{a)}	寛解率	429	71 (16.6)	112	4 (3.6)	13.0 (8.1, 17.9)	0.0005	粘膜治癒率	429	122 (28.4)	112	13 (11.6)	16.8 (9.5, 24.1)	0.0002	臨床反応達成率	429	236 (55.0)	112	32 (28.6)	26.4 (16.8, 36.0)	<0.0001
			10 mg BID		プラセボ		プラセボとの差																												
N		n (%)	N	n (%)	差 (95%信頼区間)	p 値 ^{a)}																													
寛解率	429	71 (16.6)	112	4 (3.6)	13.0 (8.1, 17.9)	0.0005																													
粘膜治癒率	429	122 (28.4)	112	13 (11.6)	16.8 (9.5, 24.1)	0.0002																													
臨床反応達成率	429	236 (55.0)	112	32 (28.6)	26.4 (16.8, 36.0)	<0.0001																													
結果 2) 安全性	<p>安全性解析対象 541 例において、有害事象の発現率は、本剤 10 mg BID 群 (54.1%、232/429 例) とプラセボ群 (52.7%、59/112 例) で同程度であった。器官別大分類では「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」が最も多かった。副作用の発現率は本剤 10 mg BID 群で 26.8% (115/429 例)、プラセボ群で 22.3% (25/112 例) であった。 有害事象により投与を中止した 25 例中、8 例では治験薬との因果関係を否定できないと判断された (本剤 10 mg BID 群で 7 例、プラセボ群で 1 例)。 重篤な副作用は、本剤 10 mg BID 群の 4 例 (潰瘍性大腸炎及び状態悪化 2 例、うつ血性心不全、せつ各 1 例) に認められ、いずれも回復した。死亡例は認められなかった。</p>																																		

注) 本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量: 導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

iii) 国際共同試験及び外国第Ⅲ相二重盲検比較試験〔寛解導入試験：A3921094 試験（外国人データを含む）及び A3921095 試験（外国人データ）〕併合解析³⁰⁾

前治療の少なくとも 1 つに対して効果不十分又は忍容性不良の、中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象にした 2 試験を併合解析し、寛解導入療法の有効性をプラセボとの比較により検討した。

試験デザイン	A3921094 及び A3921095 に同じ
対象	A3921094 及び A3921095 の 1139 例（本剤：905 例、プラセボ：234 例）
主な選択基準	A3921094 及び A3921095 に同じ
主な除外基準	本剤 15 mg BID 群に無作為に割り付けられた者。
試験方法	A3921094 及び A3921095 に同じ
評価項目	有効性 A3921094 及び A3921095 に同じ
解析方法	A3921094 及び A3921095 に同じ
結果 有効性	<p><主要評価項目></p> <p>10 mg BID 投与群では、主要評価項目である寛解率、副次評価項目である粘膜治癒率、内視鏡的寛解及び臨床反応を含む寛解導入療法としての有効性の結果に頑健性が認められ、臨床的に意味のある結果が示された。寛解導入療法としての有効性について、第 2 週から効果の発現が認められた。また、難治性の被験者集団である TNF 阻害剤無効例の部分集団においても、TNF 阻害剤無効例以外の部分集団と同様の寛解導入療法の有効性が示された。</p> <p>（「V-5. (4) 1) ②潰瘍性大腸炎 i) 及び ii)」の項参照）</p>

注) 本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF 阻害剤無効例等）では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

iv) 国際共同試験（外国人データを含む、寛解維持試験：A3921096 試験）⁷⁾

UC患者を対象に、本剤2用量（5又は10 mg BID）を最長53週間経口投与したときの寛解維持療法の有効性及び安全性をプラセボとの比較により検討した。

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、国際共同* *日本、オーストラリア、ブラジル、カナダ、コロンビア、イスラエル、韓国、ニュージーランド、南アフリカ、台湾、米国、欧州
対象	寛解導入試験（A3921094又はA3921095）のいずれか1試験を完了し、臨床反応が認められた ^{注1)} UC患者593例（日本人39例を含む、本剤：395例、プラセボ：198例）
主な選択基準	A3921094又はA3921095試験で9週間の寛解導入療法を受け、臨床反応が認められた者。 等
主な除外基準	1) A3921094又はA3921095試験で重大な治験実施計画書違反（治験依頼者の判定による）が認められた者。 2) 分類不能大腸炎、顕微鏡的大腸炎、虚血性大腸炎、感染性大腸炎の存在又はクローン病を示唆する臨床所見が認められた者。 3) UC治療のために手術を受けた者。 等
試験方法	被験者を本剤2用量（5又は10 mg BID）もしくはプラセボのいずれかに無作為に割り付け、それぞれ約12時間間隔で1日2回経口投与した。 投与期間：最長53週間
評価項目	<u>有効性</u> ＜主要評価項目＞ ・第52週に寛解を達成した被験者の割合 ＜重要な副次評価項目＞ ・第52週に粘膜治癒を達成した被験者の割合 ・ベースライン時に寛解であった被験者で持続的ステロイドフリー寛解 ^{注2)} を達成した被験者の割合 ＜副次的評価項目＞ ・第24週に寛解が認められた被験者の割合及び寛解維持（第24週及び第52週の両時点での寛解）が認められた被験者の割合 ・ベースライン時に寛解であった被験者のうち、第24週、第52週に寛解が認められた被験者の割合及び寛解維持が認められた被験者の割合 等 <u>安全性</u> 有害事象、身体的検査、心電図、バイタルサイン（体温、血圧、脈拍数）、臨床検査値等
結果 1) 有効性	＜主要評価項目及び重要な副次評価項目＞ 主要評価項目である第52週に寛解を達成した被験者の割合、重要な副次評価項目である第52週に粘膜治癒を達成した被験者の割合及びベースライン時に寛解であった被験者における持続的ステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合のいずれについても、中央読影機関及び治験実施施設による内視鏡検査の読影結果（それぞれ $p < 0.0001$ ）において、本剤5及び10 mg BID群の両群でプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられ、有効性に関する一貫性が示された。

寛解率、粘膜治癒率及び持続的ステロイドフリー寛解率（中央読影機関による読影）					
投与群		n/N (%)	プラセボとの差 (95%信頼区間)		p 値 ^{a)}
52 週時の寛解率					
全体	プラセボ	22/198 (11.1)	NA		NA
	5 mg BID	68/198 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)		<0.0001
	10 mg BID	80/197 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)		<0.0001
日本人	プラセボ	1/ 11 (9.1)	NA		NA
	5 mg BID	5/ 16 (31.3)	22.2 (-6.2, 50.5)		NA
	10 mg BID	8/ 12 (66.7)	57.6 (26.0, 89.2)		NA
52 週時の粘膜治癒率					
全体	プラセボ	26/198 (13.1)	NA		NA
	5 mg BID	74/198 (37.4)	24.2 (16.0, 32.5)		<0.0001
	10 mg BID	90/197 (45.7)	32.6 (24.2, 41.0)		<0.0001
日本人	プラセボ	2/ 11 (18.2)	NA		NA
	5 mg BID	5/ 16 (31.3)	13.1 (-19.1, 45.2)		NA
	10 mg BID	8/ 12 (66.7)	48.5 (13.4, 83.6)		NA
ベースライン時に寛解であった患者における持続的ステロイドフリー寛解率					
全体	プラセボ	3/59 (5.1)	NA		NA
	5 mg BID	23/65 (35.4)	30.3 (17.4, 43.2)		<0.0001
	10 mg BID	26/55 (47.3)	42.2 (27.9, 56.5)		<0.0001
日本人	プラセボ	0/ 1	NA		NA
	5 mg BID	3/ 6 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)		NA
	10 mg BID	4/ 6 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)		NA
% (例数/評価対象例数)、NA: 該当なし a) 寛解導入試験での投与群及びベースライン時の寛解達成状況に基づき層別化された CMH χ^2 検定 寛解: Mayo スコアが 2 点以下で、個々のサブスコアが 1 点以下、直腸出血サブスコアが 0 点の場合と定義する。 粘膜治癒: 内視鏡サブスコアが 0 点又は 1 点の場合と定義する。 持続的ステロイドフリー寛解: 24 週時及び 52 週時の両時点において、ステロイドの投与を行うことなく寛解を維持した状態と定義する。					
第 52 週の寛解率について、TNF 阻害剤無効例以外の被験者において、本剤 1 回 5 mg、1 日 2 回投与群及び 1 回 10 mg、1 日 2 回投与群で同様であった。一方、TNF 阻害剤無効例において、本剤 1 回 10 mg、1 日 2 回投与群の治療効果は 1 回 5 mg、1 日 2 回投与群に比べ高かった。					
52 週時の寛解率（TNF 阻害剤無効の有無別、中央読影機関による読影）					
				プラセボとの差 (95%信頼区間)	
	プラセボ N=198	5 mg BID N=198	10 mg BID N=197	5 mg BID	10 mg BID
TNF 阻害剤 無効例	10/89 (11.2%)	20/83 (24.1%)	34/93 (36.6%)	12.9% (1.6, 24.2)	25.3% (13.5, 37.1)
TNF 阻害剤 無効例以外	12/109 (11.0%)	48/115 (41.7%)	46/104 (44.2%)	30.7% (20.0, 41.5)	33.2% (22.0, 44.4)
N: 評価対象例数、% (例数/評価対象例数)、BID: 1 日 2 回投与 寛解: Mayo スコアが 2 点以下で、個々のサブスコアが 1 点以下、直腸出血サブスコアが 0 点の場合と定義する。					
結果 2) 安全性	安全性解析対象 592 例において、有害事象の発現率は、投与群間で同程度であった〔本剤 5 mg BID 群 72.2% (143/198 例)、本剤 10 mg BID 群 79.6% (156/196 例 ^{注3)} 、プラセボ群 75.3% (149/198 例)〕。本剤 5 及び 10 mg BID 群で認められた主な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であり、そのうち高頻度で認められたものは、潰瘍性大腸炎 (UC の悪化) 及び鼻咽頭炎であった。副作用の発現率は全集団では本剤 5 mg BID 群 36.9% (73/198 例)、本剤 10 mg BID 群で 49.5% (97/196 例)、プラセボ群で 31.8% (63/198 例) であった。52 週間投与における忍容性はいずれも良好であった。 UC の悪化を除いた有害事象により投与を中止した本剤 5、10 mg BID 群及びプラ				

	<p>セボ群のそれぞれ5例、9例及び7例中、5例、8例及び2例が治験薬との因果関係を否定できないと判断された。</p> <p>重篤な副作用は、本剤5 mg BID群の1例（扁桃周囲膿瘍）、本剤10 mg BID群の5例（ボーエン病及び皮膚有棘細胞癌、細菌性下痢、出血性卒中、ざ瘡様皮膚炎、痙攣発作及び全身性強直性間代性発作各1例）、プラセボ群の2例（皮下組織膿瘍、憩室炎各1例）に認められ、出血性卒中及びざ瘡様皮膚炎を除き、いずれも回復もしくは軽快した。死亡例は認められなかった。</p> <p>日本人集団39例において、有害事象の発現率は本剤5 mg BID群87.5%、本剤10 mg BID群100.0%、プラセボ群72.7%であり、全体的に全集団と日本人集団で大きな差は認められなかった。本剤5及び10 mg BID群で認められた主な有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」であり、そのうち高頻度で認められたものは、鼻咽頭炎及び潰瘍性大腸炎（UCの悪化）であった。本剤で着目すべき有害事象（重篤な感染症、帯状疱疹、主要な心血管系事象、悪性腫瘍）についても日本人集団と全集団で発現状況が大きく異なる傾向はなく、日本人集団で高い傾向は認められなかった。</p>
--	--

注1) ベースライン時に比べ Mayo スコアの3点以上かつ30%以上の低下があり、Mayo スコアの直腸出血サブスコアの1点以上の低下又は Mayo スコアの直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義した。

注2) 第24週時及び第52週時の両時点において、ステロイドの投与を行うことなく寛解を維持した状態と定義する。

注3) 本剤10 mg BID群に組み入れられた197例中1例は治験薬の投与を受けなかったため、安全性の解析から除外した。

注) 本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10 mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10 mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10 mgを1日2回投与することができる。

2) 安全性試験

関節リウマチ

①国内第Ⅲ相長期投与試験（A3921041 試験）⁹⁾

先行する国内第Ⅱ相の2試験又は国際共同試験を完了したRA患者を対象に、本剤1日10mg（5mg BID）を経口投与したときの長期安全性及び忍容性を検討するとともに、本剤の効果の持続及びQOL、身体機能状態を評価した。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照、長期投与試験
対象	国内第Ⅱ相試験（A3921039 及び A3921040）又は国際共同試験（A3921044）を完了したRA患者486例
主な選択基準	1) 年齢20歳以上で、先行する臨床試験に参加し、規定どおり試験を完了した患者。 2) MTXを併用している場合、葉酸製剤も併用していること。
主な除外基準	1) 重度の腎臓、肝臓、血液、胃腸、代謝、内分泌、肺、心臓、神経又は脳疾患を有する患者。 2) 関節リウマチ以外のリウマチ性自己免疫疾患（シェーグレン症候群を除く）又はその既往歴を有する患者。 3) 未治療又は治療不十分の潜伏性結核を含む活動性感染の兆候を有する患者。 等
試験方法	本剤5mg BIDを、12±2時間間隔で1日2回経口投与した。 投与量は、被験者のリスクとベネフィットの評価に基づき、10mg BIDへの増量、10mg BIDから5mg BIDへの減量、一時中止（最長連続28日間）が可能であった。 試験開始日：先行試験の最終来院日とし、最終来院日と異なる場合は、先行する第Ⅱ相試験の最終来院日から7日以内とした。 試験期間：投与期間中央値は1185日（範囲：5～2016日）であった。
評価項目	<u>有効性</u> ・ACR20、ACR50及びACR70改善率 ・ACRコアセット7項目の実測値及び先行試験のベースラインからの変化量 ・DAS28-3(CRP)及びDAS28-4(ESR) ・SF-36 <u>安全性</u> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（坐位血圧、脈拍数、腋窩体温）、標準12誘導心電図
結果 1) 有効性	<主要評価項目> (1) ACR20、ACR50、ACR70改善率 第12週のACR20改善率は投与群全体で88.6%であり、試験期間を通してこの改善率が持続した。 同様に、第12週のACR50改善率は群全体で65.5%、ACR70改善率は42.5%であり、試験期間を通して改善率が持続した。 (2) HAQ-DIのベースラインからの変化量 第12週に投与群全体でHAQ-DIのベースラインからの低下(-0.63)が認められ、試験期間を通してこの低下が持続した。第12週にHAQ-DIの0.22以上の改善が認められた被験者の割合は全体で77.5%であり、試験期間を通してこの割合が持続した。 (3) DAS 第2週のDAS28-4(ESR)<2.6達成率は本剤群で25.5%であり、第204週では49.6%であった。 (4) SF-36 第12週にSF-36の各領域スコア並びに身体的・精神的要素スコアのベースラインからの改善が認められ、120週間を超えて効果が持続した。

<p>結果 2) 安全性</p>	<p>本剤投与群全体の安全性解析対象 486 例における有害事象発現率は 97.9% (476/486 例) で、そのうち 96.1% (467/486 例) が因果関係が否定できないと判断された。</p> <p>大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。投与群全体で、高頻度で発現した有害事象は、鼻咽頭炎 60.3% (293/486 例)、帯状疱疹 19.3% (94/486 例)、転倒 14.6% (71/486 例)、高脂血症 11.5% (56/486 例)、高血圧症 11.3% (55/486 例) であった。</p> <p>重篤な有害事象は 28.6% (139/486 例) に認められ、そのうち 19.5% (95/486 例) において因果関係が否定できないと判断された。死亡は 5 mg BID 群の 7 例に報告され、転移性卵巣癌、血栓性血小板減少性紫斑病、転移性小細胞肺癌、胃腺癌、直腸 S 字結腸癌、関節リウマチ関連肺胞出血性急性呼吸促迫症候群、脂肪肉腫各 1 例であった。関節リウマチ関連肺胞出血性急性呼吸促迫症候群の 1 例以外はいずれも因果関係を否定できないと判断された。</p>
----------------------	---

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

②外国第Ⅲ相長期投与試験 [A3921024 試験 (外国人データ)]³¹⁾

先行する外国第Ⅰ相の2試験、第Ⅱ相の8試験、又は第Ⅲ相の6試験を完了したRA患者を対象に、本剤1日10mg (5mg BID) を経口投与したときの長期安全性及び忍容性を検討するとともに、本剤の効果の持続及びQOL、身体機能状態を評価した。

試験デザイン	多施設共同*、非盲検、長期投与試験 *米国他 (A3921024)
対象	先行試験を完了したRA患者 4481 例
主な選択基準	1) 1987 年 ACR 改訂分類基準により RA と診断された 18 歳以上の患者 2) 先行するトファシチニブの第Ⅰ相、第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験を完了した患者
試験方法	トファシチニブ 5 mg BID 又は 10 mg BID を単剤又は従来型合成 DMARD (conventional synthetic DMARD : csDMARD) 併用下 ^{※1} にて 1 日 2 回投与した。第Ⅱ相試験から組み入れた患者の多くは、長期投与試験ではトファシチニブ 5 mg 1 日 2 回から投与開始し、第Ⅲ相試験から組み入れた患者の多くはトファシチニブ 10 mg 1 日 2 回から投与を開始した。ただし、中国人の患者は全て、治験プロトコルに従い 5 mg 1 日 2 回から投与を開始した。トファシチニブの投与量は、治験担当医師の判断に基づき調節可能とした。 ※1 主に MTX が投与された。 試験期間：安全性 最長 114 ヶ月間、有効性 最長 96 ヶ月間
評価項目	主要評価項目：安全性 有害事象、身体的検査、心電図、バイタルサイン、臨床検査値 副次評価項目：有効性 ・ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 ・HAQ-DI スコア並びに DAS28-4 (ESR)、CDAI 及び SDAI を含む
結果 1) 有効性	4481 例が治験薬の投与を受け、2137 例が試験を完了した。患者の 52% が治療を中止し、有害事象による中止が 24%、効果不十分による中止が 4% であった。5 mg BID 群の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、HAQ-DI 並びに DAS28-4 (ESR) に対する効果は 96 ヶ月時まで、10 mg BID 群では 72 ヶ月時 (打ち切り) まで持続していた。5 mg BID 群の 96 ヶ月時点における DAS28-4 (ESR) < 2.6 達成率は 25.4%、CDAI ≤ 2.8 及び SDAI ≤ 3.3 達成率はいずれも 30.1% であった。
結果 2) 安全性	4481 例において、5 mg BID 群の 90.4% (1015/1123 例)、10 mg BID 群の 90.0% (3021/3358 例) に有害事象が発現した。本剤群全体で多く発現した有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」(67.8%、曝露量調整発現率は 18.84/100 人・年) で、多く発現した有害事象は上気道感染 (18.8%)、鼻咽頭炎 (14.6%)、尿路感染 (13.8%)、気管支炎 (12.9%)、帯状疱疹 (11.3%) であった。重篤な有害事象は全体の 30.0% で報告され、IR (incidence rate : 曝露量あたりの発現率) は 9.03 (95% 信頼区間 : 8.55~9.53%) であった。重篤な感染症は 9.0% で報告され、IR は 2.4 (95% 信頼区間 : 2.2~2.6%) であった。悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の IR は 0.8 (95% 信頼区間 : 0.7~1.0%) であった。 4481 例において、死亡は、因果関係にかかわらず、フォロー期間中に本剤 5 mg BID 群の 19 例 [慢性閉塞性肺疾患及び呼吸不全、虫垂炎、不整脈、心停止、肺炎、脳血管発作、心筋梗塞、心肺機能不全、脳出血、脳動脈瘤破裂、死亡、多臓器不全及び肺ペスト、胆石症及び急性膵炎、急性腎不全、胆のう癌、心肺停止、心原性ショック、急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショック、脳炎] 及び 10 mg BID 群の 25 例 (肺癌転移 2 例、不整脈、死亡、心肺停止 2 例、心筋梗塞、脳幹梗塞、肺の悪性新生物、交通事故、間質性肺炎及び敗血症性ショック、出血性脳卒中、壊死性肺炎、突然死、心停止、脳炎、細菌性肺炎、自殺既遂、脳出血 2 例、肺塞栓症、肺炎、クロストリジウム・ディフィシル腸炎、動脈硬化症、脳梗塞) に認められた。このうち 19 例 (虫垂炎、肺炎、死亡、多臓器不全及び肺ペスト、心原性ショック、急性呼吸窮迫症候群及び敗血症性ショック、脳炎、肺癌転移、肺の悪性新生物、出血性脳卒中、壊死性肺炎、突然死、細菌性肺炎、脳出血、クロストリジウム・ディフィシル腸炎) は治験薬との関連ありと判断された。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

潰瘍性大腸炎

国内外第Ⅲ相長期試験（外国人データを含む、A3921139 試験）⁶⁾

寛解維持試験（A3921096）を完了した又は治療不成功で中止した UC 患者、あるいは寛解導入試験（A3921094 又は A3921095）の完了時点でノンレスポnderであった UC 患者を対象とし、本剤 2 用量 5 又は 10 mg BID を経口投与したときの長期安全性及び忍容性について検討した。

データカットオフ日：2016 年 7 月 8 日

試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験、国際共同* *日本、オーストラリア、ブラジル、カナダ、コロンビア、イスラエル、韓国、ニュージーランド、南アフリカ、台湾、米国、欧州
対象	寛解維持試験（A3921096）を完了した UC 患者又は治療不成功のため A3921096 を中止した UC 患者、あるいは寛解導入試験（A3921094 又は A3921095）完了時点でノンレスポnderであった UC 患者 914 例（日本人 50 例を含む）
主な選択基準	以下の選択基準 1) 又は 2) のいずれかを満たすとともに、それ以外のすべての基準を満たす患者。 1) A3921096 に参加した患者のうち、52 週間の維持治療を完了した患者、又は A3921096 中に治療不成功の基準を満たし、早期中止した患者。 2) A3921094 又は A3921095 に参加した患者のうち、8 週間の投与を完了した後に臨床反応を示さず、第 8 週の内視鏡サブスコアが A3921094 又は A3921095 の開始時のスコア以上（内視鏡所見の改善が認められない又は症状が悪化した）であった患者。 等
主な除外基準	1) A3921094、A3921095 又は A3921096 試験で重大な治験実施計画書違反（治験依頼者の判定による）が認められた者。 2) 分類不能大腸炎、顕微鏡的大腸炎、虚血性大腸炎、感染性大腸炎の存在又はクローン病を示唆する臨床所見が認められた者。 3) UC 治療のために手術を受けた者。
試験方法	被験者を本剤 2 用量（5 又は 10 mg BID）のいずれかに割り付け、約 12 時間間隔で 1 日 2 回経口投与した。 投与期間：世界の主要市場における最初の販売承認を取得するまで *本試験データカットオフ時点における投与期間中央値は 5 mg BID 群 274 日（範囲：36～1005 日）、10 mg BID 群 357 日（範囲：1～1263 日）であった。
評価項目	<u>主要評価項目</u> ：安全性 有害事象、身体的検査、心電図、バイタルサイン、臨床検査値 <u>副次評価項目</u> ：有効性 ・寛解にある被験者の割合 ・臨床的寛解にある被験者の割合 ・部分 Mayo スコアが寛解である被験者の割合 ・粘膜治癒にある被験者の割合
結果 1) 有効性	914 例が治験薬の投与を受け、データカットオフ時点で 533 例（58.3%）が試験を継続していた。データカットオフ時点で 24 ヶ月までに収集されたデータに基づき解析したが、24 ヶ月に達した被験者は少数例であったため、結論を導くことは困難であった。 ・本剤 5 又は 10 mg BID の投与を受け寛解維持試験（52 週間、A3921096）の終了時点で寛解であった被験者 144 例は、本試験で本剤 5 mg BID 投与を受け、12 ヶ月時点で 54/73 例（74.0%）が寛解を維持していた。 ・寛解導入試験（A3921094 又は A3921095）で本剤 10 mg BID の投与を受け、第 8 週までに臨床反応が得られなかった被験者は、本試験で本剤 10 mg BID の投与をさらに継続し、2 ヶ月において 14.3%（42/293 例）、12 ヶ月において 24.9%（72/289 例）に寛解が認められた。 ・寛解導入試験（A3921094 又は A3921095）で本剤 10 mg BID の投与を受け、寛解維持試験（A3921096）で本剤 5 mg BID 又はプラセボの投与により治療不成功で中止した被験者は、本試験で本剤 10 mg BID を投与することにより、2 ヶ月において寛解維持試験で本剤 5 mg BID 又はプラセボの投与を受けた被験者のそれぞれ 34.5%（20/58 例）及び 40.4%（40/99 例）が寛解を達成した。12 ヶ月では、寛解維持試験で本剤 5 mg BID 又はプラセボの投与を受けた被験者のそれぞれ 52.1%（25/48 例）及び 43.4%（36/83 例）が寛解を達成した。 日本人集団では、 ・寛解維持試験（52 週間、A3921096）の終了時点で寛解であった被験者 10 例は、本試験で本剤 5 mg BID 投与を受け、12 ヶ月時点で 3/5 例が寛解を維持していた。 ・寛解導入試験（A3921094 又は A3921095）で本剤 10 mg BID の投与を受け、第 8 週までに臨床反応が得られなかった被験者は、本試験で本剤 10 mg BID の投与をさらに継続し、2

	<p>ヵ月において8/10例に臨床反応が認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 寛解導入試験 (A3921094 又は A3921095) で本剤 10 mg BID の投与を受け、寛解維持試験 (A3921096) で本剤 5 mg BID 又はプラセボの投与により治療不成功で中止した被験者は、本試験で8例が本剤 10 mg BID を投与することにより、2ヵ月において寛解維持試験で本剤 5 mg BID の投与を受けた被験者の2/3例が寛解を達成し、プラセボの3例は達成しなかった。12ヵ月では、寛解維持試験で本剤 5 mg BID 又はプラセボの投与を受けた被験者のそれぞれ2/2例及び1/3例が寛解を達成した。 <p>2017年9月30日時点で得られた日本人集団の結果では、</p> <ul style="list-style-type: none"> 寛解維持試験 (52週間、A3921096) の終了時点で寛解であった被験者13例は、本試験で本剤 5 mg BID 投与を受け、12ヵ月時点で76.9% (10/13例) が寛解を維持していた。また、24ヵ月時点で5/5例が、36ヵ月時点で2/2例が寛解を維持していた 寛解導入試験 (A3921094 又は A3921095) で本剤 10 mg BID の投与を受け、第8週までに臨床反応が得られなかった被験者は、本試験で本剤 10 mg BID の投与をさらに継続し、2ヵ月において8/10例に臨床反応が認められた。 寛解維持試験で本剤 5 mg BID 投与を受け治療不成功のため中止し、本試験で本剤 10 mg BID 投与を受けた被験者では、24ヵ月時点及び36ヵ月時点でそれぞれ2/2例及び1/1例が寛解を維持していた。また、寛解維持試験でプラセボの投与により治療不成功のため中止し、本試験で本剤 10 mg BID 投与を受けた被験者では、24ヵ月時点及び36ヵ月時点でそれぞれ2/3例及び1/1例が寛解を維持していた。 <p>全集団と日本人集団で概して類似した結果が得られており、長期投与の有効性に大きな違いは認められなかった。</p>
<p>結果 2) 安全性</p>	<p>安全性の評価対象例914例において、5 mg BID 群の64.7% (101/156例)、10 mg BID 群の74.1% (562/758例) に有害事象が発現し、そのうち副作用は5 mg BID 群37.2% (58/156例)、10 mg BID 群の44.2% (335/758例) であった。</p> <p>本剤群全体で最も多く発現した有害事象の器官別大分類別は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」で、最も多く発現した有害事象は、鼻咽頭炎 (5 mg BID 群11.5%及び10 mg BID 群14.5%)、潰瘍性大腸炎 (12.2%及び13.9%)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (5.1%及び7.7%)、上気道感染 (4.5%及び7.0%)、関節痛 (4.5%及び6.7%)、腹痛 (2.6%及び5.1%) 及びインフルエンザ (6.4%及び4.4%) であった。</p> <p>重篤な副作用は、5 mg BID 群に2例3件 (肺腫瘍、扁桃炎、心筋炎各1件)、10 mg BID 群に16例20件 (潰瘍性大腸炎2件、下気道感染、尿管結石症、尿管閉塞、血栓症、胸痛、肝血管肉腫、疾患進行、細菌性関節炎、結核、肝内胆管癌、腹膜転移、扁平上皮癌、平滑筋肉腫、エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫、サイトメガロウイルス肝炎、腎細胞癌、異型肺炎、ヒストプラズマ症各1件) であった。</p> <p>死亡は、因果関係にかかわらず、10 mg BID 群の3例に認められ、1例は肝血管肉腫、1例は急性骨髄性白血病、肝内胆管癌を有する1例は肺塞栓症によって死亡した。このうち1例 (肝血管肉腫) は治験薬との関連ありと判断された。</p> <p>日本人集団50例において、5 mg BID 群で80.0% (8/10例)、10 mg BID 群で82.5% (33/40例) に有害事象が発現し、全集団に比べて日本人集団で数値的に高かった。全集団と同様、本剤群全体で最も多く発現した有害事象の器官別大分類別は「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」で、最も多く発現した有害事象は、鼻咽頭炎 (5 mg BID 群30.0%及び10 mg BID 群42.5%)、帯状疱疹 (10.0%及び12.5%)、潰瘍性大腸炎 (両群とも10.0%) で日本人集団では鼻咽頭炎及び帯状疱疹の発現割合が全集団に比べて高かった。重篤な有害事象は5 mg BID 群で1/10例 (10.0%)、10 mg BID 群で5/40例 (12.5%) に認められた。</p> <p>2017年9月30日時点の日本人集団53例において、5 mg BID 群で92.3% (12/13例)、10 mg BID 群で87.5% (35/40例) に有害事象が発現した。重篤な有害事象の発現割合は5 mg BID 群で15.4% (2/13例)、10 mg BID 群で22.5% (9/40例) であった。</p>

注) 2016年7月8日データカットオフ時点で評価が利用可能であった日本人被験者50例が含まれた。
2017年9月30日のデータカットオフ時点では、組み入れられたすべての日本人被験者53例を対象に解析を行った。

注) 本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10 mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10 mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF阻害剤無効例等) では、1回10 mgを1日2回投与することができる。

(5) 患者・病態別試験

関節リウマチ

該当資料なし

潰瘍性大腸炎

該当資料なし

(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
再審査期間中であり、該当しない

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

1. 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。（解除済み）
2. 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。

<参考>

特定使用成績調査（全例調査）期間中においては、一般社団法人 日本リウマチ学会作成の「全例市販後調査のためのトファシチニブ適正使用ガイド（2020年2月1日改訂版）」を参照のこと。

https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib.pdf

潰瘍性大腸炎

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（実施中）
- ②製造販売後臨床試験（実施中）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

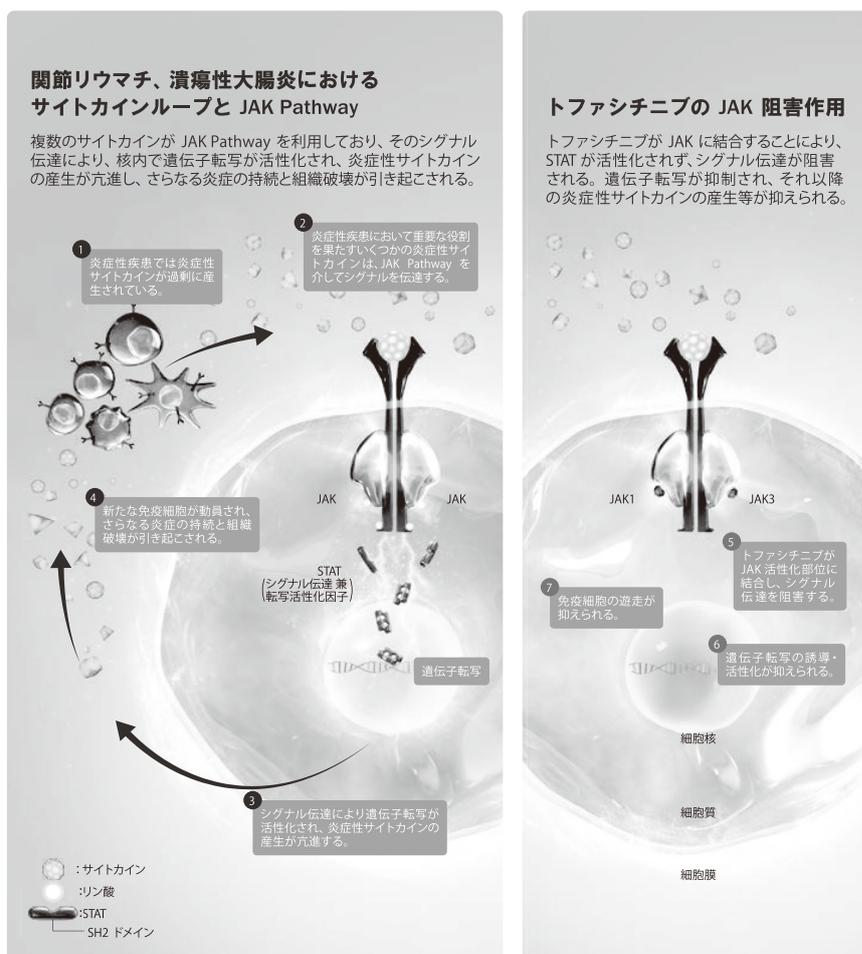
JAK 阻害剤：ルキソリチニブリン酸塩、バリシチニブ

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^{32)~34)}

トファシチニブは、JAK ファミリーに高い選択性を示す阻害薬であり、JAK1、JAK2、JAK3 を阻害し、Tyk2 も軽度にも阻害する。細胞内では 2 分子の JAK が介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブは特に JAK1 又は JAK3 に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を低濃度で阻害する。JAK1 及び JAK3 の阻害により、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15 及び IL-21 を含む数種類の共通の γ 鎖を有するサイトカイン受容体を介したシグナル伝達を阻害する。これらのサイトカインは、リンパ球の活性化、増殖及び機能発現に不可欠であることから、これらのシグナル伝達の阻害により免疫反応を様々な形で抑制できると考えられる。また、JAK1 に対する阻害作用により、IL-6 や I 型 IFN など他の炎症誘発性サイトカインを介したシグナル伝達も抑制すると考えられる。より高用量では、JAK2 ホモ二量体シグナル伝達の抑制を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の抑制が生じる可能性がある。



監修：産業医科大学 医学部 第1内科学講座 教授 田中良哉先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 試験による酵素活性阻害作用³⁵⁾

トファシチニブの JAK1、JAK2、JAK3 及び TyK2 に対する IC₅₀ は、それぞれ 3.2 nmol/L、4.1 nmol/L、1.6 nmol/L 及び 34 nmol/L で、JAK ファミリー以外のその他のキナーゼと比較して高い選択性を示した。細胞レベルでは、ヒト全血データから、トファシチニブは JAK3 及び JAK1 依存的シグナル伝達を強力に阻害し、JAK1/TyK2 及び JAK2 ホモ二量体のシグナル伝達にも中等度の機能的選択性を有すると考えられた。

トファシチニブの *in vitro* での薬理学的特性

パラメータ	IC ₅₀ (nmol/L)	Ki (nmol/L)
酵素活性阻害		
遺伝子組換え型ヒト JAK3	1.6	0.24
遺伝子組換え型ヒト JAK2	4.1	0.97
遺伝子組換え型ヒト JAK1	3.2	0.68
遺伝子組換え型ヒト TyK2	34	4.4
増殖作用に基づく細胞活性		
ヒト IL-2 による T 細胞芽球増殖	11	
GM-CSF による HU03 増殖	324	
ヒト混合リンパ球培養	87	
カニクイザル混合リンパ球培養	52	
マウス混合リンパ球培養	115	
ヒト包皮線維芽細胞増殖	>10000	
蛋白質情報に基づく細胞活性		
ヒト PBMC における IL-2 による IFN γ 産生 (JAK1/3)	26	
ヒト PBMC における IL-12 による IFN γ 産生 (JAK2/TyK2)	129	
ヒト全血における IL-2 による IFN γ 産生 (JAK1/3)	34	
ヒト全血における IL-12 による IFN γ 産生 (JAK2/TyK2)	501	
STAT リン酸化に基づくヒト全血中の細胞活性^a		
CD3+ T リンパ球		
IL-2 JAK1/3 依存的 STAT5 リン酸化	28	
IL-4 JAK1/3 依存的 STAT6 リン酸化	50	
IL-7 JAK1/3 依存的 STAT5 リン酸化	38	
IL-15 JAK1/3 依存的 STAT5 リン酸化	30	
IL-21 JAK1/3 依存的 STAT3 リン酸化	25	
IL-10 JAK1/TyK2 依存的 STAT3 リン酸化	141	
IFN α JAK1/TyK2 依存的 STAT1 リン酸化	44	
IL-6 JAK1/2 依存的 STAT1 リン酸化	54	
IL-6 JAK1/2 依存的 STAT3 リン酸化	367	
CD8+ T リンパ球		
IL-15 JAK1/3 依存的 STAT5 リン酸化	56	
CD14+ 単球		
GM-CSF JAK2 依存的 STAT5 リン酸化	1377	
IL-6 JAK1/2 依存的 STAT3 リン酸化	406	
IFN α JAK1/2 依存的 STAT1 リン酸化	178	
IFN α JAK1/TyK2 依存的 STAT1 リン酸化	148	
IL-10 JAK1/TyK2 依存的 STAT3 リン酸化	206	
CD20+ B リンパ球		
IL-4 JAK1/3 依存的 STAT6 リン酸化	111	

GM-CSF = 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子; IC = 阻害濃度; IFN = インターフェロン; IL = インターロイキン; JAK = ヤヌスキナーゼ; PBMC = 末梢血単核球; STAT = シグナル伝達兼転写活性化因子; TyK = チロシンキナーゼ

a STAT リン酸化は FACS による細胞内染色により検出

2) マウス全血を用いた *ex vivo* 試験³⁵⁾

トファシチニブは、IL-15 (JAK1/3)、IL-6 (JAK1/2) 及び GM-CSF (JAK2) による STAT リン酸化をそれぞれ 273、470 及び 6656 nmol/L で阻害した。

3) 関節炎モデルでの *in vivo* 試験

① マウスコラーゲン誘発関節炎 (CIA) モデルにおけるトファシチニブ単回投与試験³⁶⁾

炎症反応が確立した時期 (試験 43 日) にトファシチニブ (10 又は 50 mg/kg) を単回経口投与し、血漿中の炎症性サイトカイン及びケモカインを測定した。

10 mg/kg 投与により、IL-6、KC (keratinocyte-derived chemokine) 及び MCP (monocyte chemotactic protein)-5 の血漿中レベルが投与 4 時間後に有意に低下し、MCP-5 の低下は、12 時間後でも統計学的に有意なままであった。

50 mg/kg 群では、IL-6、IP-10、KC、MCP-5 及び MIG (monokine induced by interferon gamma) の有意な低下が投与 4 時間後に認められ、投与 12 時間後には、IP-10、MCP-5 及び MIG のレベルは有意に低下したままであった。

10 又は 50 mg/kg 群とも、投与 24 及び 48 時間後には、炎症性サイトカインの低下は認められなかった。

② マウス CIA モデルにおける予防的投与試験³⁷⁾

CIA 疾患モデルにおいてトファシチニブの予防療法としての有用性を検討した。

トファシチニブを 1 日 2 回 (BID) 又は 1 日 1 回 (QD)、追加免疫翌日から試験終了日 (試験 22~56 日) まで経口投与したところ、関節炎症状の発現頻度及び重症度が有意に低下した (ED₅₀: 15 mg/kg BID; 29 mg/kg QD)。

試験終了日の投与 1 時間後に採血した血液を用いて、JAK-STAT リン酸化を評価したところ、IL-15 (JAK1/3)、IL-6 (JAK1/2) 及び GM-CSF (JAK2) の ED₅₀ はそれぞれ、BID では 3、5 及び >100 mg/kg、QD では 3、7 及び 91 mg/kg であり、JAK1/3 及び JAK1/2 の阻害に比し、JAK2 阻害は軽微であった。

③ マウス CIA モデルにおける重症度、病理組織学的検査、免疫組織化学的検査及び転写遺伝子に関する試験³⁸⁾

関節炎発症後にトファシチニブを投与したときの治療効果について評価した。

免疫処置後 48~55 日に、トファシチニブ (50 mg/kg BID) を CIA マウスに経口投与し、炎症反応について評価した。溶媒対照と比較して (ANOVA)、トファシチニブ投与 7 日後には組織中及び関節腔の炎症細胞浸潤 (p=0.05)、F4/80 陽性細胞数 (p=0.02) 及び CD3 陽性細胞数 (p<0.001) が統計学的に有意に減少した。投与 24 時間後及び 7 日後に、破骨細胞が媒介する骨吸収の減少も認められたが、この減少は有意ではなかった。

さらに、トファシチニブの効果を分子レベルで詳細に検討するため、トファシチニブ (50 mg/kg BID) を免疫処置後 48~55 日に経口投与し、後肢足蹠組織中及び血漿中の炎症性サイトカインを投与 4 時間、24 時間、4 日及び 7 日後 (試験 48~55 日) に評価した。トファシチニブの投与から 3 日以内に足蹠の炎症が低減し、投与 4 日後には重症度スコアが有意に低下した (p<0.05 及び p<0.01、t-test、対照群との比較)。

同様に、トファシチニブ (50 mg/kg BID) を免疫処置後の試験 48~55 日に投与したところ、炎症を惹起した後肢では投与 4 時間後から試験終了時まで STAT1 応答遺伝子群の統計学的に有意な低下がみられた (p<0.05 及び p<0.01、ANOVA、対照群との比較)。

④ ラットアジュバント誘発関節炎（AIA）モデルにおける予防的及び治療的投与試験³⁹⁾

AIA ラットを用いた用量反応性試験を実施し、関節炎発症前にトファシチニブを投与した場合の有効用量を確認した。免疫処置後 11～21 日に 0.06～60 mg/kg BID 又は 0.06～18.5 mg/kg QD でトファシチニブを経口投与したところ、投与 10 日後の後肢足蹠容積は用量依存的に減少し、ED₅₀ は 0.06 mg/kg BID 未満及び 0.66 mg/kg QD であった。6.17 mg/kg QD 投与により、足蹠腫脹は対照と比較して 79%の顕著な低下を示した。末梢血好中球数（PBNC）は投与 10 日後に用量依存的に減少し、ED₅₀（溶媒対照と比較して PBNC が 50%減少する用量）は、1.7 mg/kg BID 及び 16.7 mg/kg QD であった。血漿中 IL-6 及び IL-17 並びに血漿中 α2-マクログロブリン（急性期反応蛋白）も投与 7～10 日後に用量依存的に低下（6.17 mg/kg QD 以上の用量で 50%を超える低下）した。また、トファシチニブ投与により、投与スケジュールに関係なく血漿コレステロール値が用量依存的に上昇した（ED₅₀：0.97 mg/kg BID、1.40 mg/kg QD）。

さらに、関節炎発症後にトファシチニブを投与したときの効果を別の用量反応性試験により検討した。免疫処置後の試験 14～21 日にトファシチニブを 0.02～18.5 mg/kg BID 又は 0.06～18.5 mg/kg QD もしくは隔日（QOD）で経口投与したところ、投与 7 日後に後肢足蹠容積が用量依存的に減少した（表、ED₅₀：0.15 mg/kg BID、6.3 mg/kg QD、7.1 mg/kg QOD）。トファシチニブの BID 又は QD 投与により、投与 7 日後に PBNC が用量依存的に減少した（ED₅₀：2.0 mg/kg BID、11.1 mg/kg QD、>30 mg/kg QOD）。

またいずれの投与スケジュールにおいても、投与 7 日後には血漿コレステロール値が用量依存的に上昇した（ED₅₀：0.74 mg/kg BID、0.89 mg/kg QD、16.60 mg/kg QOD）。

ラット AIA モデルの足蹠容積に対するトファシチニブ（関節炎発症後投与）の作用

投与方法	投与量 (mg/kg)	足蹠容積 (%Control)	ED ₅₀ ±SEM (mg/kg)
1 日 2 回 (BID)	0.02	56	0.15±0.08
	0.06	60	
	0.62	48	
	1.85	33	
	6.17	27	
	18.51	13	
1 日 1 回 (QD)	0.06	111	6.3±1.8
	0.62	87	
	1.85	68	
	6.17	48	
	18.51	35	
隔日投与 1 回目	0.06	102	11.0±10.5
	0.18	80	
	0.62	65	
	1.85	65	
	6.17	42	
	18.51	59	
隔日投与 2 回目	0.06	71	3.1±1.2
	0.18	79	
	0.62	62	
	1.85	62	
	6.17	41	
	18.51	33	

免疫処置後の試験 14～21 日にトファシチニブを 0.02～18.5 mg/kg BID 又は 0.06～18.5 mg/kg QD もしくは隔日経口投与し、後肢足蹠容積を測定した。

⑤ ラット AIA モデルにおける病理組織学的検査、免疫組織化学的検査及び転写遺伝子に関する試験⁴⁰⁾

トファシチニブに関連する作用を分子レベルでさらに明らかにするため、AIA ラットの免疫処置後 16~22 日に、トファシチニブ (6.2 mg/kg QD) を 7 日間経口投与し、試験 20 及び 23 日に足蹠容積を測定した。また、試験 16 及び 20 日の投与 4 時間後、試験 22 日の投与 28 時間後 (試験 23 日) 及び試験 16 日の投与 24 時間後 (試験 17 日) の後肢足蹠組織中及び血漿中における炎症性サイトカイン及び mRNA 量を測定した。

その結果、IL-6 及び IL-17 の血漿中濃度は試験 16 日 (投与初日) の投与 4 時間後に有意に低下したが、24 時間後 (試験 17 日のトラフ) では低下がみられたものの有意差は認められなかった。試験 23 日 (投与 7 日後) の IL-6、IL-17 及び 2-マクログロブリンの血漿中濃度は、溶媒と比較して有意に低下した。また、試験 20 及び 23 日 (投与 4 及び 7 日後) に足蹠浮腫の有意な縮小が認められた。

足蹠組織中では、IL-6 濃度が投与初日 4 時間後に溶媒対照と比較して有意に低下したが、投与 24 時間後 (試験 17 日のトラフ) では低下が認められたものの有意差は認められなかった。

試験 23 日 (投与 7 日後) には、炎症誘発性サイトカインの IL-6、MCP-1、RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)、Gro/KC 及び MIP-1 の足蹠組織中濃度が溶媒対照と比較して有意に低下した。AIA ラットで低下したレプチン及び VEGF (vascular endothelial growth factor) はトファシチニブ投与によって回復した。

同様のスケジュールで AIA ラットにトファシチニブ (6.2 mg/kg QD) を 7 日間経口投与後、病理組織学的検査及び免疫組織化学的検査を実施したところ、試験 23 日 (投与 7 日後) のラット関節の炎症及び破骨細胞による骨吸収が統計学的に有意に減少し、ED-1 (CD68) 陽性細胞及び CD3 陽性細胞が有意に減少した。

さらに、転写遺伝子を検索した結果、IL-6 mRNA 及び STAT1 応答遺伝子群は、トファシチニブ投与開始 4 時間後に統計学的に有意な低下を示したが、24 時間後 (2 回目の投与前) には顕著な差はみられなかった。トファシチニブ投与群のマクロファージ、B 細胞、T 細胞及び破骨細胞に関連する遺伝子群は投与 7 日に有意に低下した。NK 細胞関連遺伝子は、投与開始 4 時間後から急速かつ強力に抑制され、その抑制は試験終了時まで持続した。

4) 短期炎症モデルにおける遅延型過敏症に関する試験 (マウス)⁴¹⁾

感作 T 細胞媒介性の短期炎症モデル (マウス) におけるトファシチニブの *in vivo* 効果を検討するため、感作開始 2 日前にトファシチニブ又は溶媒を持続投与した。マウスにヒツジ赤血球を静脈内投与して感作し、その 5 日後に同抗原を足蹠に再度注射した。

接種 24 時間後に足蹠の腫脹を評価した結果、トファシチニブは抗原誘発性の足蹠腫脹を用量依存的に抑制した (Cave=6 ng/mL 未満~101 ng/mL)。最高用量の 15 mg/kg/日では抑制が最大となり、腫脹は溶媒対照と比較して 86.2%抑制された。

ED₅₀ は 2 mg/kg/日と算出され、ED₅₀ での血清 Cave は約 12 ng/mL であった。本マウスモデルでは、抗原感作及び抗原惹起の期間にトファシチニブを持続投与することにより遅延型過敏症が抑制された。

5) カニクイザルにおける血中リンパ球サブセットに関する *in vivo* 試験⁴²⁾

カニクイザルにトファシチニブ 10、50 又は 200 mg/kg/日 (3.3、16.7 又は 66.7 mg/kg を 7 時間間隔で 3 回投与) あるいは溶媒を経口投与し、血中リンパ球数の変化を検討した。初回投与 4 時間後に、投与に関係なく全例において、総白血球が、好中球優位の一過性かつ顕著な増加を示した。このような影響は「ストレス応答」と一致していることから、強制経口投与時の処置に関連した変化と考えられた。トファシチニブ投与群では、投与 2 週間後まで CD16 陽性及び CD3 陰性 (NK) 細胞の有意な減少はみられなかった。他の T リンパ球及び B リンパ球のサブセットに変化は認められなかった。

6) 潰瘍性大腸炎 (UC) における作用

該当資料なし

(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

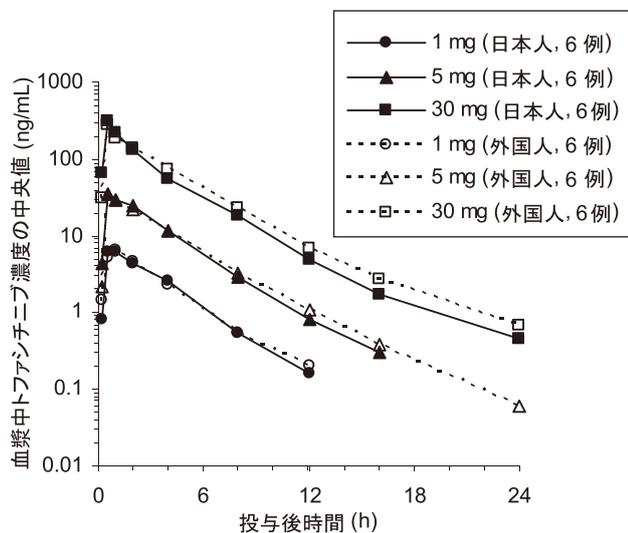
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人）¹¹⁾

日本人及び外国人健康成人各6例に、本剤1、5及び30 mgを空腹時単回経口投与したときの血清中薬物濃度推移（図）及び薬物動態パラメータ（表）を示す。

全身曝露量（ $AUC_{0-\infty}$ ）はほぼ用量比例的に増加し、日本人と外国人で同様な結果が認められた。日本人被験者に5 mg及び30 mgを単回投与したときの平均 C_{max} は、外国人被験者と比較して約19%高い値を示した。



薬物動態パラメータ

		日本人			外国人		
		1 mg (N=6)	5 mg (N=6)	30 mg (N=6)	1 mg (N=6)	5 mg (N=6)	30 mg (N=6)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	7.32	41.3	315	7.36	34.9	265
	%CV	14	35	25	22	27	18
	比 ^{a)}	0.99	1.18	1.19	-	-	-
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均値	22.0	111	754	22.8	119	788
	%CV	28	22	26	11	14	16
	比 ^{a)}	0.97	0.93	0.96	-	-	-
t_{max} (h)	中央値	0.75	0.50	0.50	0.75	0.50	0.50
	範囲	0.50-2.00	0.50-1.00	0.50-1.00	0.50-1.00	0.50-2.00	0.50-1.00
	差 ^{b)}	0.00	0.00	0.00	-	-	-
$t_{1/2}$ (h)	算術平均値	1.96	2.49	3.14	2.14	2.85	3.50
	範囲	1.69-2.40	2.06-3.60	2.56-3.79	1.80-2.34	2.13-3.93	2.89-3.81
	差 ^{b)}	-0.19	-0.36	-0.36	-	-	-

N: 被験者数、%CV: 変動係数 (%), -: 該当せず

a) 幾何平均の比 (日本人/外国人)

b) 中央値又は算術平均の差 (日本人-外国人)

2) 反復投与 (日本人健康成人) ¹¹⁾

日本人健康被験者 6 例に本剤を 5 日間 15 mg 1 日 2 回空腹時反復経口投与したとき、反復投与開始後 24 時間以内に定常状態に到達し、累積係数 (単回投与時の AUC_{0-12} に対する反復投与 5 日目の AUC_{0-12} の比) は 1.15 であった。

15 mg 単回及び 15 mg BID を 5 日間反復経口投与したときの PK パラメータ

		単回投与	反復投与
		1 日目 ^{a)} (N=6)	8 日目 ^{a)} (N=6)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	141	136
	%CV	34	32
AUC_{τ} ^{b)} (ng·h/mL)	幾何平均値	387	445
	%CV	32	25
t_{max} (h)	中央値	0.75	0.75
	範囲	0.50-1.00	0.50-1.00
$t_{1/2}$ (h)	算術平均値	3.14	3.28
	範囲	2.36-4.06	2.58-3.97
累積係数 ^{c)}	幾何平均値	-	1.15
	%CV	-	10

N: 被験者数、%CV: 変動係数 (%), -: 該当せず

a) 投薬スケジュール: 1 日目 単回投与、2~3 日目 休薬期間、4~8 日目 反復投与 (8 日目は朝 1 回のみ投与)

b) 投与間隔 (τ): 12 時間

c) 8 日目の AUC_{τ} / 1 日目の AUC_{τ}

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量: 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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量: 導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

3) 関節リウマチ患者における反復投与⁴³⁾

国内外で実施した第Ⅱ相試験 5 試験についてポピュレーション PK 解析を実施し、日本人関節リウマチ患者(男性、70kg、55 歳、ベースラインのクレアチニンクリアランス ≥ 80 mL/min)のポピュレーション PK パラメータを推定したところ、見かけのクリアランス (CL/F) は 18.4 L/h、見かけの分布容積 (V/F) は 96.0 Lであった。また推定値より本剤 5 mg 1 日 2 回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ [幾何平均値 (変動係数%)] は、最高血漿中濃度 ($C_{\max, ss}$) 60.4 (17) ng/mL、トラフ濃度 ($C_{\min, ss}$) 4.39 (51) ng/mL 及び投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC_{τ}) 262 (20) ng·h/mL と推定された。

4) 潰瘍性大腸炎患者における反復投与⁴⁴⁾

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、本剤 10 mg を 1 日 2 回 9 週間反復経口投与したときの投与 2 週目及び 8 週目の血漿中トラフ (投与前) 濃度が得られている。

週	外国人		日本人	
	例数	トラフ濃度 (ng/mL)	例数	トラフ濃度 (ng/mL)
投与 2 週目	391	5.07 [0.00, 199]	46	4.78 [0.447, 21.9]
投与 8 週目	388	4.78 [0.00, 133]	46	4.46 [0.00, 112]

中央値 [最小値, 最大値]

定量下限 (0.100 ng/mL) 未満の場合は 0.00 とした。

前回投与時から採血までの中央値 (四分位範囲) は 13 時間 (12~15 時間) であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験 2 試験並びに外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 1 試験についてポピュレーション PK 解析を実施し、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者 (仮定した基準となる患者は、アジア人以外、男性、体重 72 kg、年齢 40 歳、ベースラインのクレアチニンクリアランスが 109 mL/min) のポピュレーション PK パラメータを推定したところ、CL/F は 26.3 L/h、V/F は 116 L であった。また本剤 5 mg 及び 10 mg を 1 日 2 回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ [幾何平均値 (変動係数%)] はそれぞれ、 $C_{\max, ss}$ 46.9 (19) 及び 90.8 (20) ng/mL、 AUC_{τ} 211 (23) 及び 404 (25) ng·h/mL と推定された。

(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（外国人データ）⁴⁵⁾

外国人健康被験者 16 例を対象とし、空腹時あるいは食後（各 8 例）に本剤 10 mg を単回経口投与し、PK に対する食事の影響を評価した。AUC_{0-∞}を指標としたトファシチニブ平均曝露量は、食後では約 6%（90%信頼区間：3～10%）増大したのに対し、C_{max}は約 32%（90%信頼区間：20～42%）減少した。

食後及び空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータ

		食後 8 例	空腹時 8 例
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値	285.7	269.5
	幾何平均の比 ^{a)}	106.03	-
	比の 90% CI	(102.62, 109.56)	-
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	63.10	92.55
	幾何平均の比 ^{a)}	68.18	-
	比の 90% CI	(58.39, 79.61)	-

%CV：変動係数（%）、CI：信頼区間

a) 対照群（空腹時）に対する試験群（食後）の比

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF 阻害剤無効例等）では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

2) 併用薬の影響（外国人データ）

① メトトレキサート（A3921013）⁴⁶⁾

本剤とメトトレキサート（15～25 mg 週 1 回投与）の併用投与によるトファシチニブの AUC の増加は 3%（90%信頼区間：-1～7%）、C_{max} の増加は 3%（90%信頼区間：-6～12%）であり、トファシチニブの薬物動態に対する影響は認められなかった。また、本剤とメトトレキサートの併用投与により、メトトレキサートの AUC が 10%（90%信頼区間：-4～23%）減少し、C_{max} が 13%（90%信頼区間：-0.1～24%）減少した。

（「Ⅷ-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

② ケトコナゾール（A3921054）⁴⁷⁾

CYP3A4 の阻害薬であるケトコナゾール*との併用投与により、トファシチニブの AUC 及び C_{max} は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ 103%（90%信頼区間：91～116%）及び 16%（90%信頼区間：5～29%）増加した。

*ケトコナゾール経口剤は国内未承認の剤形である。

（「Ⅷ-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

③ フルコナゾール（A3921014）⁴⁷⁾

CYP3A4 及び CYP2C19 の阻害薬であるフルコナゾールとの併用投与により、トファシチニブの AUC 及び C_{max} は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ 79%（90%信頼区間：64～96%）及び 27%（90%信頼区間：12～44%）増加した。

（「Ⅷ-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照）

④ タクロリムス及びシクロスポリン (A3921020) ⁴⁸⁾
CYP3A4 の阻害薬であるタクロリムス (Tac) との併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときの AUC は 21% (90%信頼区間: 13~30%) 増加し、 C_{max} は 9% (90%信頼区間: 1~17%) 低下した。CYP3A4 の阻害薬であるシクロスポリン (CsA) との併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときの AUC は 73% (90%信頼区間: 62~85%) 増加し、 C_{max} は 17% (90%信頼区間: 3~29%) 低下した。

⑤ リファンピシン (A3921056) ⁴⁹⁾
CYP3A4 の誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、トファシチニブの AUC 及び C_{max} は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ 84% (90%信頼区間: 82~86%) 及び 74% (90%信頼区間: 69~77%) 低下した。
(「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

⑥ ミダゾラム (A3921059) ⁵⁰⁾
本剤 (30 mg 1日2回投与) とミダゾラムの併用投与によるミダゾラムの AUC の増加は 4% (90%信頼区間: -4~13%)、 C_{max} の増加は 2% (90%信頼区間: -4~9%) であり、ミダゾラムの C_{max} 又は AUC に影響は認められなかった。

⑦ 経口避妊薬 (A3921071) ⁵¹⁾
健康女性被験者において、本剤 (30 mg 1日2回投与) の併用投与により、経口避妊薬 (レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール) の薬物動態に影響は認められなかった。本剤との併用時のレボノルゲストレルの AUC は 1% (90%信頼区間: -5~7%) 増加し、 C_{max} は 12% (90%信頼区間: 5~20%) 増加した。本剤との併用時のエチニルエストラジオールの AUC は 7% (90%信頼区間: -1~15%) 増加し、 C_{max} は 10% (90%信頼区間: 2~18%) 減少した。

⑧ メトホルミン ⁵²⁾
本剤 (30 mg 1日2回投与) と OCT の典型的基質であるメトホルミン (500 mg 単回投与) の併用投与によるメトホルミンの AUC の減少は 2% (90%信頼区間: -3~3%)、 C_{max} の減少は 7% (90%信頼区間: -13~-1%)、腎クリアランスの増加は 0.2% (90%信頼区間: -3~4%) であり、メトホルミンの AUC、 C_{max} 又は腎クリアランスに影響は認められなかった。

(「VIII-7. 相互作用 <参考>」の項参照)

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量: 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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量: 導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10 mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10 mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1回10 mgを1日2回投与することができる。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

健康被験者

第 I 相試験での PK パラメータ算出にはノンコンパートメント法を使用した。

関節リウマチ患者、潰瘍性大腸炎患者

第 II 相、III 相試験での PPK には、非線形混合効果モデル (NONMEM) 法により解析し、線形 1 コンパートメントモデルを用いた。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

関節リウマチ患者⁴³⁾

PPK 解析により推定された RA 患者に経口投与したときの CL/F の推定値 (相対標準誤差) は、18.4 L/h (8.48%) であった。

潰瘍性大腸炎患者⁴⁴⁾

PPK 解析により推定された UC 患者に経口投与したときの CL/F の推定値 (相対標準誤差) は、26.3 L/h (1.24%) であった。

(5) 分布容積

外国人健康被験者 12 例に本剤 10mg 静脈注射用製剤を用いて約 30 分かけて静脈内投与したところ、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積 (V_{ss}) は 87 L と推定された⁵³⁾。

関節リウマチ患者⁴³⁾

PPK 解析により推定された RA 患者に経口投与したときの V/F の推定値 (相対標準誤差) は、96.0 L (1.76%) であった。

潰瘍性大腸炎患者⁴⁴⁾

PPK 解析により推定された UC 患者に経口投与したときの V/F の推定値 (相対標準誤差) は、116 L (1.09%) 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

関節リウマチ⁴³⁾

日本人及び外国人 RA 患者 1070 例から得られた第 II 相 5 試験（国内試験 A3921039 及び A3921040、外国試験 A3921019、A3921025 及び A3921035）のデータを併合し、ポピュレーション PK (PPK) 解析を実施した。PK データは、NONMEM 法によって解析し、見かけの経口クリアランス (CL/F)、見かけの分布容積 (V/F) 及び 0 次吸収時間 (D1) のパラメータで表した線形 1 コンパートメントモデルを用いて記述した。

高齢者（外国人データ）⁴³⁾

165 例の高齢患者（65 歳以上）及び 905 例の非高齢患者（65 歳未満）を組み入れた第 II 相 5 試験を併合した。

潰瘍性大腸炎⁴⁴⁾

日本人及び外国人 UC 患者 1096 例から得られた第 II 相試験 1 試験 (A3921063) 及び第 III 相試験 3 試験 (A3921094, A3921095 及び A3921096) のデータを併合し、PPK 解析を実施した。PK データは、NONMEM 法によって解析し、CL/F、V/F、1 次吸収速度 (Ka) 及び吸収ラグタイムのパラメータで表した線形 1 コンパートメントモデルを用いて記述した。

(2) パラメータ変動要因

関節リウマチ⁴³⁾

PPK 解析の結果、年齢及び体重並びに人種及び性別の全範囲にわたって、トファシチニブの CL/F に大きな差はないと考えられる。

高齢者（外国人データ）⁴³⁾

ポピュレーション PK 解析の結果から、80 歳の高齢患者では、標準的な 55 歳の患者に比べて CL/F が 2% 低下する。V/F に関しては、標準的な 80 歳の高齢患者では、55 歳の患者に比べて標準的 V/F が 11% 低下した。高齢群と非高齢群の 2 群として解析した場合（高齢 vs 非高齢）、 C_{max} の幾何平均値 (121 vs 116 ng/mL) 及び C_{avg} の幾何平均値 (45.2 vs 42.2 ng/mL) は、高齢群において、それぞれ約 4% 及び 7% 高かった。

潰瘍性大腸炎⁴⁴⁾

PPK 解析の結果、UC 患者でのトファシチニブの曝露量 (5 mg BID 投与後の定常状態での AUC_{24}) は 423 ng·h/mL であり、RA 患者の曝露量 (507 ng·h/mL) と大きく異ならなかった。また、トファシチニブのクリアランスに時間依存的な影響は認められなかったため、UC 患者の曝露量は寛解導入及び寛解維持療法の治療期間内で大きく変動することはないと考えられた。RA 患者と同様に、UC 患者においても年齢、体重、性別、人種又は民族による用量調節は不要であることが示された。

4. 吸収⁵³⁾

トファシチニブは速やかに吸収され (t_{max} :0.5~1 時間)、 C_{max} 、AUC はほぼ用量に比例して増加した。

また、外国人健康被験者 12 例に本剤及び静脈注射用製剤 10 mg を単回経口及び静脈内 (IV) 投与しトファシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。本剤 10 mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 74.14% (90%信頼区間: 70.32%~78.16%) であった。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量: 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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量: 導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

ラットのデータ⁵⁴⁾

ラットに [¹⁴C]トファシチニブ 10 mg/kg を単回強制経口投与したとき、 C_{max} 又は AUC に基づく脳/全身血中曝露量比は 0.05 であり、血液-脳関門通過は限られていた。

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

ラットのデータ⁵⁵⁾

授乳中の雌ラットにトファシチニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁移行を検討した。トファシチニブの乳汁中濃度は経時的に血清中濃度と平行して推移し、評価したすべての時点で血清中濃度の約 2 倍であった。

(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

血球中への移行: 血球分配試験 (*in vitro*、ヒト)⁵⁶⁾

トファシチニブの血漿中濃度に対する血液中濃度の比は、濃度 1 μ M (312 ng/mL) において 1.2 であり、トファシチニブは赤血球画分と血漿画分の間で比較的均等に分布することが示された。

(6) 血漿蛋白結合率

(*in vitro*、ヒト) ⁵⁷⁾、⁵⁸⁾

ヒト血漿を用いた *in vitro* 試験において、トファシチニブの血漿蛋白結合率は39%であった。また、トファシチニブは α_1 -酸性糖蛋白質に結合せず [非結合型分率 (fu) =1.16]、ヒト血清アルブミンに対しては中程度の結合 (fu=0.51) を示した。

6. 代謝 ¹⁾、⁵⁹⁾ ~⁶¹⁾

(1) 代謝部位及び代謝経路

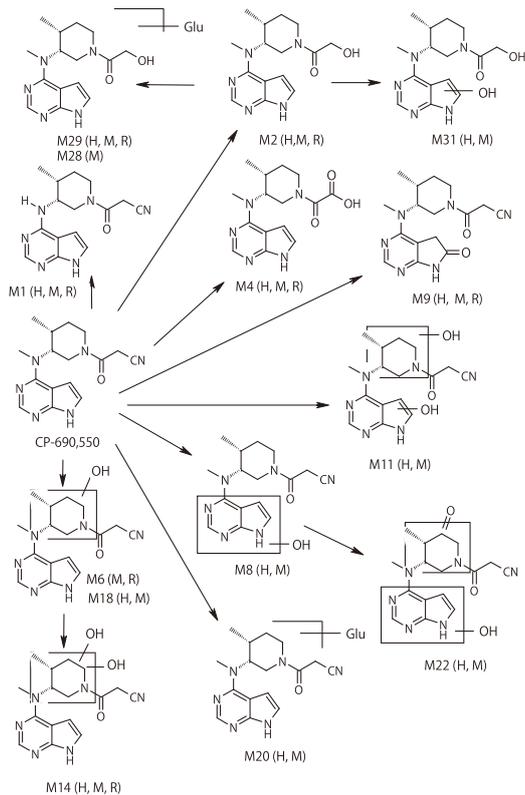
トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である。主に薬物代謝酵素チトクロム P450 (CYP) 3A4 を介して代謝され、CYP2C19 によってもわずかに代謝されることが考えられる。マスバランス試験では、循環中総放射能の65%以上をトファシチニブの未変化体が占めた。血漿中における残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれは総放射能の8%未満であった。

in vitro 代謝

ヒト肝ミクロソームを用いたトファシチニブの *in vitro* 代謝を検討した結果、トファシチニブの主要代謝経路は、脱メチル化 (M1 生成)、ピペリジン環側鎖の酸化 (M2 生成)、M2 の水酸化 (M5 生成)、ピロロピリミジン環の酸化 (M8 生成) 及びピロール部分の酸化 (M9 生成) であると考えられた。

in vivo 代謝

健康男性被験者に [¹⁴C]トファシチニブ 50 mg を単回経口投与したとき、循環血中の総放射能に占める未変化体の割合は69.4%であった。残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれの代謝物が総放射能に占める割合は10%未満であった。代謝経路には、ピロロピリミジン環の酸化 (M8 及び M9)、ピペリジン環の酸化 (M18)、及びピペリジン環側鎖の酸化 (M2 及び M4) が含まれていた。また、N-脱メチル化 (M1) 及びグルクロン酸抱合 (M20) もみられた。



H: ヒトの代謝物
M: サルの代謝物
R: ラットの代謝物

ヒトの血漿、尿及び糞中でのトファシチニブの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及び組み換えヒト CYP 酵素を用いた *in vitro* 試験より、トファシチニブは主に CYP3A4 を介して代謝され、CYP2C19 によってもわずかに代謝されると考えられる。

in vitro 試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に 10 mg 1 日 2 回投与したときの定常状態における非結合型 C_{max} (0.24 μ M) の 125 倍の濃度 ($IC_{50} > 30 \mu$ M) で、ヒトの主要な薬物代謝酵素 CYP450 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4) の活性を有意に阻害又は誘導しないことが示されている。

in vitro 試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に 10 mg 1 日 2 回投与したときの定常状態における非結合型 C_{max} (0.24 μ M) の 417 倍の濃度 ($IC_{50} > 100 \mu$ M) で、ヒトの主要な薬物代謝酵素 UGT (UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9 及び UGT2B7) の活性を有意に阻害しないことが示されている。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

トファシチニブは速やかに吸収され、絶対的経口バイオアベイラビリティは74%であった。肝クリアランス (約 285 mL/min) と肝血流量 (Q = 1450 mL/min) から初回循環抽出率 (E) は約 0.20 と算出された (「VII-7. 排泄」のマスバランスモデル図参照)。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

(外国人データ)

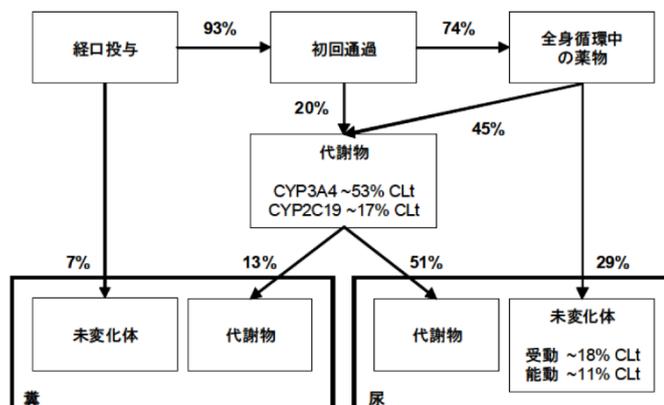
健康男性被験者に¹⁴Cトファシチニブを経口投与したとき、循環血中に占める35%の放射能は8種類の代謝物に由来するもので、それぞれの代謝物が総放射能に占める割合は10%未満であった。

予備的な構造活性相関に基づくと、全ての代謝物のJAK阻害活性はトファシチニブの10%以下と予測された。

7. 排泄¹⁾

¹⁴Cトファシチニブを経口投与したヒトのマスバランス試験での放射能の総回収率は約93.9%であった。このうち、尿中には放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として排泄された。糞便中には、放射能の約1%が未変化体として、約13%が代謝物として、それぞれ排泄された。

以下に参考として、トファシチニブのヒトにおける生体内収支を100%としたときのマスバランスモデル(理論値)を示す。絶対的経口バイオアベイラビリティ(F)約74%及び初回循環抽出率(E)約0.20から、吸収率(Fa)は約93%と予測された($Fa = F / (1 - E)$)。したがって、約7%は吸収されず未変化体として糞中に排泄されると考えられた。



CLt: 総クリアランス, CYP3A4: チトクロム P450 3A4, CYP2C19: チトクロム P450 2C19

ヒトにおける経口投与後のトファシチニブのマスバランスモデル

(1) 排泄部位及び経路¹⁾

主な排泄経路は尿中であった。

(2) 排泄率

(外国人データ、A3921010 試験)¹¹⁾

健康男性被験者に^[14C]トファシチニブを 50 mg の用量で単回経口投与したとき、投与後 192 時間における総放射能回収率は 93.9% で、尿中に 80.1%、糞中に 13.8% が排泄された。

尿中には放射能の約 29% が未変化体として、約 51% が代謝物として排泄された。糞便中には、放射能の約 1% が未変化体として、約 13% が代謝物として、それぞれ排泄された。排泄された放射能の大部分は投与後最初の 24 時間以内に回収された。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

(3) 排泄速度

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

(1) P 糖蛋白質^{62)・63)}

in vitro 試験により、トファシチニブは P 糖蛋白質の基質であることが示された。また、P 糖蛋白質によるジゴキシンの輸送に対するトファシチニブの阻害作用も認められた (IC₅₀: 311 μM; 日本人関節リウマチ患者に本剤 10 mg 1 日 2 回投与したときの非結合型 C_{max} の 1300 倍)。

(2) ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT1 又は hOCT2)^{64)~67)}

in vitro 試験により、トファシチニブは hOCT2 によるクレアチニンの取り込みを用量依存的に阻害し、その阻害活性はキニジンと同等で、シメチジンよりも高いことが示唆された (IC₅₀: 150 μM; 日本人関節リウマチ患者に本剤 10 mg 1 日 2 回投与したときの非結合型 C_{max} の 625 倍)。また、*in vitro* 試験により、300 μM (日本人関節リウマチ患者に本剤 10 mg 1 日 2 回投与したときの非結合型 C_{max} の 1250 倍) までの濃度で、トファシチニブは hOCT1 及び hOCT2 の基質とはならないことが示唆された。

(3) ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP 1B1 又は 1B3)^{68)~71)}

in vitro 試験により、hOATP1B1 を介した輸送に対するトファシチニブの阻害作用が認められた (IC₅₀: 55.3 μM; 日本人関節リウマチ患者に本剤 10 mg 1 日 2 回投与したときの C_{max} における血漿中非結合型トファシチニブ濃度の平均値の 230 倍及び肝臓中の推定トファシチニブ最高濃度の 83 倍)。hOATP1B3 を介した輸送は、トファシチニブ濃度 100 μM で阻害されなかった。また、*in vitro* 試験により、900 μM (日本人関節リウマチ患者に本剤 10 mg 1 日 2 回投与したときの非結合型 C_{max} の 3750 倍) までの濃度で、トファシチニブは hOATP1B1 及び hOATP1B3 の基質とはならないことが示唆された。

(4) サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込み⁷²⁾

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験 (1 μ M 及び 20 μ M: 日本人関節リウマチ患者に本剤 10 mg 1日2回投与したときの非結合型 C_{max} の 4.17 及び 83.3 倍) により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量: 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。

9. 透析等による除去率

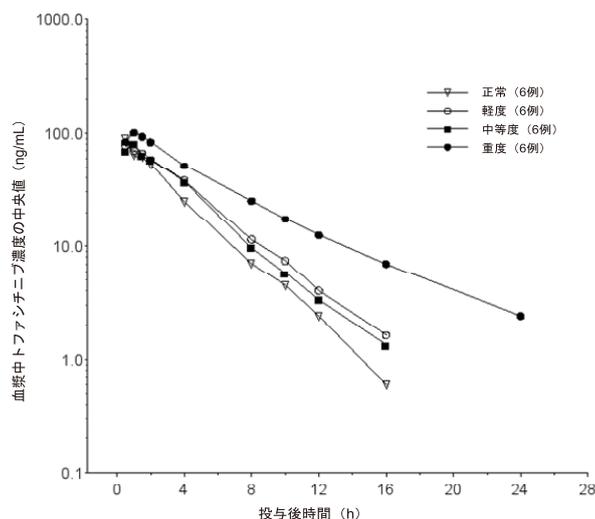
(外国人データ、A3921004 試験)^{2)、73)}

血液透析を受けている末期腎疾患患者 12 例に本剤 10 mg を単回経口投与したとき、透析クリアランス/血液流量で算出される透析効率の平均値 (標準偏差) は 0.73 (0.15) であった。しかしながら、トファシチニブは腎外クリアランスが大きいことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者 (外国人データ、A3921006 試験)^{2)、73)}

軽度、中等度、重度 ($CL_{cr} < 30$ mL/min) の腎機能障害患者各 6 例及び腎機能正常被験者 (80 mL/min $< CL_{cr}$) 6 例に本剤 10 mg を空腹時単回経口投与したとき、全被験者で C_{max} の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及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 137% (90%信頼区間: 97~195%)、143% (90%信頼区間: 101~202%) 及び 223% (90%信頼区間: 157~316%) であった。 $t_{1/2}$ の平均値は、腎機能正常被験者における 2.4 時間から重度の腎機能障害被験者における 3.8 時間まで延長した。



軽度～重度腎機能障害者及び腎機能正常者における血中濃度の推移

腎機能障害者及び腎機能正常者に単回投与したときの薬物動態パラメータ

薬物パラメータ ^{a)}		腎機能障害別の投与群例数			
		正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)	重度 (N=6)
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	91.2	84.9	95.0	107
	(標準偏差)	(25.3)	(23.2)	(47.5)	(28.6)
	幾何平均の比 ^{b)}	-	93.15	104.17	117.65
	比の90% CI	-	67.22、129.06	75.18、144.34	84.91、163.02
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値	260	357	370	579
	(標準偏差)	(71.5)	(109)	(154)	(214)
	幾何平均の比 ^{b)}	-	137.26	142.59	222.71
	比の90% CI	-	96.77、194.69	100.53、202.24	157.02、315.89
t _{max} (h)	中央値	0.8	1.0	0.8	0.8
	(範囲)	(0.5-1.5)	(0.5-1.5)	(0.5-2.0)	(0.5-1.5)
t _{1/2} (h)	算術平均値	2.37	2.83	2.88	3.77
	(標準偏差)	(0.36)	(0.86)	(0.65)	(0.48)

%CV：変動係数(%)、CI：信頼区間

a) C_{max}及びAUC_{0-∞}は幾何平均値(標準偏差)、t_{max}は中央値(範囲)、t_{1/2}は算術平均値(標準偏差)

b) 対照群(腎機能正常群)に対する試験群(軽度～重度の腎機能障害群)の比

血液透析を受けている末期腎疾患患者 12 例に本剤 10 mg を単回経口投与したとき、透析クリアランス/血液流量で算出される透析効率の平均値(標準偏差)は 0.73 (0.15) であった。しかしながら、トファシチニブは腎外クリアランスが大きいことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい。

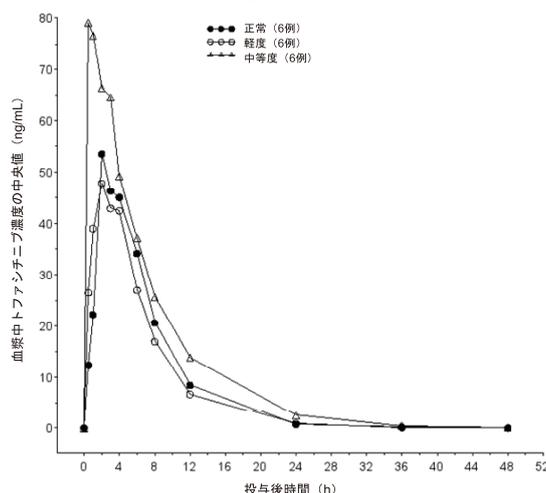
(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII-6. (2) 腎機能障害患者及び (8) 高齢者」の項参照)

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

(2) 肝機能障害患者（外国人データ、A3921015 試験）^{3)、74)}

軽度及び中等度の肝機能障害患者各 6 例、肝機能正常被験者 6 例に本剤 10 mg を単回経口投与したとき、軽度肝障害群の C_{max} の幾何平均値は肝機能正常群よりも 0.6% 低く、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 3.2% 高かった。中等度肝障害群の C_{max} の幾何平均値は肝機能正常群よりも 49% 高く、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値は 65% 高かった。 $t_{1/2}$ の平均値については、肝機能正常群の 4.1 時間から中等度肝障害群の 5.4 時間まで延長した。



軽度～中等度肝機能障害者及び肝機能正常者における血中濃度の推移

肝機能障害者及び肝機能正常者に単回投与したときの薬物動態パラメータ

薬物パラメータ ^{a)}		肝機能障害別の投与群例数		
		正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	60.5	60.1	89.9
	(標準偏差)	(14.2)	(17.0)	(30.6)
	幾何平均の比 ^{b)}	-	99.39	148.75
	比の 90% CI	-	75.01、131.70	112.26、197.11
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	幾何平均値	355	366	584
	(標準偏差)	(82.6)	(55.9)	(280)
	幾何平均の比 ^{b)}	-	103.15	164.57
	比の 90% CI	-	78.31、135.85	124.95、216.75
t_{max} (h)	中央値	3.0	2.5	0.8
	(範囲)	(1.0-6.0)	(0.5-4.0)	(0.5-2.0)
$t_{1/2}$ (h)	算術平均値	4.09	4.37	5.41
	(標準偏差)	(0.94)	(0.41)	(1.08)

%CV：変動係数 (%)、CI：信頼区間

a) C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は幾何平均値 (標準偏差)、 t_{max} は中央値 (範囲)、 $t_{1/2}$ は算術平均値 (標準偏差)

b) 対照群 (肝機能正常群) に対する試験群 (軽度及び中等度の肝機能障害群) の比

(「V-4. 用法及び用量に関連する注意」及び「VIII-6. (3) 肝機能障害患者及び (8) 高齢者」の項参照)

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。
本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

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や、悪性腫瘍の発現が報告されている。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、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用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。[2.2、2.3、8.1-8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.9、9.8、11.1.1、11.1.8、15.1.1、17.3.1 参照]

〈解説〉

本剤は免疫抑制作用を有する薬剤であり、他の免疫抑制作用を有する薬剤同様、感染症（带状疱疹、重篤な感染症、結核及びその他の日和見感染を含む）のリスクを伴う。感染症は、国内外で実施された本剤に関する臨床試験で最も多く発現した有害事象であり、重篤な感染症も報告されている。また、RA 患者では健康成人より感染症のリスクが高いことが報告されている。

さらに、臨床試験では悪性腫瘍の発現も報告されており、本剤の安全性プロファイルは既存の生物製剤と類似していると考えられることから、既存の生物製剤と同等の安全対策として設定した。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1～8.5、8.8」
及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1、11.1.8」の項参照

〈効能共通〉

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死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症に注意すること。[2.2、8.1、8.5、8.8、9.1.1、9.1.3、9.8、11.1.1、15.1.1 参照]

〈解説〉

重篤な感染症について、RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 [(A3921032 試験、A3921044 試験、A3921046 試験、A3921064 試験及び A3921045 試験) (本剤 5 mg 1 日 2 回投与群 1216 例、本剤 10 mg 1 日 2 回投与群 1214 例、プラセボ群 681 例) 以下、国内外第Ⅲ相試験 5 試験] では、投与開始から 3 ヶ月時までに本剤 5 mg 群ではニューモシスチス肺炎、播種性带状疱疹各 1 件、本剤 10 mg 群ではサイトメガロウイルス血症 1 件、带状疱疹 13 件などが認められた。

国内外長期投与試験*1 [(A3921041 試験及び A3921024 試験) (本剤 5 mg 1 日 2 回投与群 1321 例、本剤 10 mg 1 日 2 回投与群 1906 例) 以下、国内外長期投与試験 2 試験] では、食道カンジダ症 3 件、サイトメガロウイルス感染 1 件、クリプトコッカス性髄膜炎 1 件、ヘルペスウイルス感染 4 件、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染 1 件、ニューモシスチス肺炎 1 件、結核 1 件などが報告された。

UC患者を対象とした国内外比較試験4試験(A3921063試験、A3921094試験、A3921095試験、A3921096試験)及び長期投与試験1試験*2(A3921139試験)(本剤投与1156例)では、本剤投与群で虫垂炎3件、肛門膿瘍及びクロストリジウム・ディフィシル感染各2件、肺真菌症、サイトメガロウイルス肝炎、帯状疱疹性髄膜炎及びヒストプラスマ症各1件などが認められた。

以上のように、感染症は、国内外で実施された本剤に関する臨床試験で最も多く発現した有害事象であり、重篤な感染症も報告されていることから、設定した^{4)~7)、20)、21) 23)、25)、26)、28)、75)、76)}。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.5、8.8」
及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照

*1 カットオフ時点(2011年3月29日)までのデータ

*2 カットオフ時点(2016年7月8日)までのデータ

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量: 通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

〈効能共通〉

1.2.2 結核

播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等)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レントゲン検査に加え、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、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

ツベルクリン反応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。[2.3、8.1、8.3、8.8、9.1.1~9.1.3、11.1.1参照]

〈解説〉

本剤は、JAK/シグナル伝達兼転写活性化因子(STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription)阻害により、インターフェロン(IFN: Interferon)- γ 産生を抑制するのみでなく、TNF誘発性のケモカインの発現を阻害することにより、間接的にTNFの作用を抑制すると考えられていることから、本剤により結核感染防御における主要なサイトカインが広範に抑制されると考えられる。RAの国内外臨床試験では、潜伏又は活動性結核感染の兆候を有する患者を除外し、本剤投与を開始する前に標準的な抗抗菌療法による治療を受けた後、試験に組み入れた。しかしながら、RA患者を対象とした国内外長期投与試験2試験*1で本剤10mg1日2回投与群に1例、結核が発現し、曝露量あたりの結核の発現率は0.11/100人・年であった。

UC患者を対象としたA3921139試験*2では、本剤10mg1日2回の投与群の1例に活動性結核の疑い1件が認められた。

他のTNF阻害剤投与時の結核の高い発病率をふまえ、本剤使用に際してもTNF阻害剤と同様に結核感染の有無を確認する必要があることから、設定した。

本剤投与中は、胸部レントゲン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。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者で、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。患者に対しては、結核を疑う症状が発現し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。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと^{6)、77)}。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.3、8.8」、

「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1~9.1.3」

及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」の項参照

*1 カットオフ時点(2011年3月29日)までのデータ

*2 カットオフ時点(2016年7月8日)までのデータ

〈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。

〈解説〉

本剤の「効能又は効果」の1つは、「既存治療*で効果不十分な関節リウマチ」である。また、本剤の重篤な感染症発現リスクは既存の生物製剤と同様と考えられるため、生物製剤のRA治療薬の添付文書を参考に設定した。

加えて、本剤の投与にあたっては、患者に対する治療の選択に際して、治療上の有益性と危険性について十分に検討する必要があるため、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のみが使用することが適切と考えられるため、設定した。

*既存治療については、原則として十分量のメトトレキサートによる治療を考慮すること。本剤の国内で実施した3つの二重盲検試験において、88.3%の患者で前治療にメトトレキサートが使用されていた。

日本リウマチ学会「全例市販後調査のためのトファシチニブ適正使用ガイド（2020年2月1日改訂版）」を参照すること。

https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib.pdf

〈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、免疫抑制剤又は生物製剤）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〉

本剤の「効能又は効果」の1つは、「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療*で効果不十分な場合に限る）」である。臨床試験では既存治療で効果不十分なUC患者を対象としたため、既存治療で効果不十分な場合に投与することを明記した。また、安全性を確保するために、UCの治療経験を持つ医師以外に、本剤の十分な知識（副作用に対する知識を含む）を有する医師が本剤を使用することが適切と考えられるため、設定した。

*既存治療とは、ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤による治療を指している。第Ⅲ相寛解導入試験2試験では、既存治療としてTNF阻害剤が54.3%、ステロイドが90.3%、免疫抑制剤が74.0%の患者で使用されていた。

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

<解説>

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者に対しては、アレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらす可能性があるため、薬物療法の一般原則として設定した。

2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1. 1、1. 2. 1、8. 1、8. 5、9. 1. 1、9. 1. 3、9. 8、11. 1. 1、15. 1. 1 参照]

<解説>

本剤において重篤な感染症が報告されている。本剤は免疫反応を減弱させる作用を有するため、感染症の症状を悪化させるリスクがより増加する可能性があることから、設定した。

2.3 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1. 1、1. 2. 2、8. 1、8. 3、9. 1. 1-9. 1. 3、11. 1. 1 参照]

<解説>

本剤により結核感染防御における主要なサイトカインが広範に抑制されると考えられ、活動性の結核の症状を悪化させる可能性があるため設定した。

2.4 重度の肝機能障害を有する患者 [7. 6、8. 9、9. 3、11. 1. 4、16. 6. 2 参照]

<解説>

国内外で実施された臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者は除外されており、安全性が確認されていないため設定した³⁾。

2.5 好中球数が 500 /mm³ 未満の患者 [8. 6、9. 1. 5、11. 1. 3、15. 2. 1 参照]

<解説>

好中球数が 500 /mm³ 未満の患者は易感染状態にあり、さらに本剤は免疫反応を減弱させる作用を有するため、感染症のリスクをより増加させる可能性があることから、設定した。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8. 6」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9. 1. 5」及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 3」の項参照

2.6 リンパ球数が 500 /mm³未満の患者 [8.6、9.1.6、11.1.3、15.2.1 参照]

<解説>

リンパ球数の減少と重篤な感染症の発現に相関がみられたことから、リンパ球数が 500 /mm³未満の患者には本剤を投与すべきではないと考え、設定した。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.6」
及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照

2.7 ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者 [8.6、9.1.7、11.1.3、15.2.1 参照]

<解説>

本剤の作用機序と非臨床試験データから、ヘモグロビン減少（貧血を含む）のリスクを有すると考えられること、臨床試験においてヘモグロビン減少が報告されていることから、ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満の患者には本剤を投与すべきではないと考え、設定した。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」、「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.7」
及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

<解説>

臨床試験において催奇形性が疑われる症例報告はないが、生殖発生毒性試験において催奇形性が認められていることから、設定した。

「VIII-6. (4) 生殖能を有する者及び (5) 妊婦」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ヤヌスキナーゼ (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。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。関節リウマチ患者において、本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬 (メトトレキサートを含む DMARD) 併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。[1. 1.、1. 2.、2. 2.、2. 3.、9. 1. 1-9. 1. 3.、9. 1. 9.、11. 1. 1.、15. 1. 1 参照]

<解説>

本剤は免疫抑制作用を有する薬剤であり、他の免疫抑制作用を有する薬剤同様、感染症 (帯状疱疹、重篤な感染症、結核及びその他の日和見感染を含む) のリスクを伴う。感染症は国内外で実施された臨床試験で最も多く発現した有害事象であり、重篤な感染症の発現も報告されている。重篤な感染症の患者に投与すると、感染症の症状を悪化させるリスクがより増加する可能性があることから、設定した。

「VIII-1. 警告内容とその理由 1. 1.、1. 2.」、
「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9. 1. 1~9. 1. 3.、9. 1. 9」
及び「VIII-12. その他の注意 15. 1. 1」の項参照

8.2 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。また、海外臨床試験において悪性腫瘍の発現頻度が TNF 阻害剤に比較し本剤で高い傾向が認められたとの報告もあることから、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1. 1.、11. 1. 8.、17. 3. 1 参照]

<解説>

RA 患者では一般集団に比べてホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫等の発現率が高いことが報告されている。一方で、リンパ腫の一部は潜伏していたエプスタイン・バーウイルス (EBV : Epstein-Barr Virus) の感染により B 細胞で起こり、免疫抑制療法を減ずると病状が軽減するとの報告がある。

国内外で実施された最長 1 年間の第 III 相試験 5 試験で、本剤を 3030 例 (2098 人・年)、プラセボを 681 例 (203 人・年) に投与した結果、本剤では 13 例に悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) が発現した。プラセボ群での発現はなかった。曝露量あたりの悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率は、本剤 5 mg 1 日 2 回投与を受けた RA 患者で 0.55/100 人・年 [95%信頼区間 : 0.68~1.55、発現率 : 0.4% (5/1216 例)]、本剤 10 mg 1 日 2 回投与を受けた RA 患者で 0.88/100 人・年 [95%信頼区間 : 0.77~2.40、発現率 : 0.7% (8/1214 例)] であった。

また、本剤の投与を受けた RA 患者で、リンパ腫の発現が報告されている。外国で実施された腎移植患者を対象とした臨床試験で、複数の免疫抑制剤併用下で、シクロスポリンを投与した群のリンパ腫の発現率は 0% (0/111 例) であるのに対して、本剤を投与した群で EBV 関連のリンパ腫の発現率は 2.3% (5/218 例、非ホジキンリンパ腫 4 例、ホジキンリンパ腫 1 例) であった。

UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験*では、本剤投与群でリンパ腫 1 例を含む悪性腫瘍 7 例が報告された。

さらに、心血管系事象のリスク因子 (喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等) を 1 つ以上有する 50 歳以上の外国人 RA 患者 4362 例を対象に、本剤 (5、10mg 1 日 2 回投与) 又は TNF 阻害剤投与後の安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験 (A3921133 試験) を実施した結果、主要評価項目である悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率は、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかった^{78)、79)}。

国内外で実施された臨床試験で悪性腫瘍が報告されていることから、設定した^{80)~87)}。

*カットオフ時点 (2016 年 7 月 8 日) までのデータ

「VIII-1. 警告内容とその理由 1. 1.」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11. 1. 8」参照

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量 : 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。

8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、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。

また、本剤投与中も胸部レントゲン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し、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、9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]

<解説>

結核に関しては、他の免疫抑制療法に対して推奨されているように、本剤の臨床試験でも、本剤投与を開始する前に未治療の潜伏結核感染について検査し、潜伏性又は活動性結核感染の兆候を有する患者を除外した。また本剤投与を開始する前に標準的な抗酸菌療法による治療を受けた患者を組み入れた。しかしながら、RA 患者を対象とした国内外長期投与試験 2 試験^{*1}で、本剤 10 mg 1 日 2 回投与群 1 例、また UC 患者を対象とした A3921139 試験^{*2}で、本剤 10 mg 1 日 2 回の投与群の 1 例に結核が発現したことから、設定した⁶⁾。

「VIII-1. 警告内容とその理由 1.1、1.2.2」

及び「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1～9.1.3」の項参照

*1 カットオフ時点（2011 年 3 月 29 日）までのデータ

*2 カットオフ時点（2016 年 7 月 8 日）までのデータ

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：通常、トファンチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回経口投与する。

8.4 本剤投与により B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、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。[1.1、9.1.1、9.1.3、9.1.9 参照]

<解説>

B 型肝炎及び C 型肝炎のウイルスキャリアの患者は本剤の臨床試験の対象患者から除外されていたため、B 型肝炎ウイルスの再活性化に対する本剤の影響は明らかではないが、生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者で、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。また、国内市販後の本剤投与患者で 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。

「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1、9.1.3、9.1.9」の項参照

8.5 ヘルペスウイルス等の再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。

また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、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、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。

[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.3、9.1.9、11.1.1、15.1.1 参照]

<解説>

帯状疱疹は、潜伏性水痘帯状疱疹ウイルスの再活性化によって引き起こされる一般的な皮膚障害である。帯状疱疹のリスクは、悪性腫瘍、ヒト免疫不全ウイルス (HIV: Human Immunodeficiency Virus)、移植、免疫抑制性疾患及びその治療など細胞性免疫が低下する場合に高くなり、一般集団に比べてRA患者で高いと考えられている。RA患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験5試験では、投与開始から3ヵ月時までに5 mg 1日2回投与群0.2% (3/1216例)、10 mg 1日2回投与群1.1% (13/1214例)、国内外長期投与試験2試験*1では、5 mg 1日2回投与群5.8% (77/1321例)、10 mg 1日2回投与群1.8% (35/1906例)、本剤との因果関係を否定できない帯状疱疹が発現した。

人種別では、他の人種と比較してアジア人で高い発現率が認められた。また、RA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 (A3921044試験) における日本人集団では、全集団と比較して発現率がやや高い傾向が認められた。

UC患者を対象とした国内外比較試験4試験及び長期投与試験1試験*2では、帯状疱疹の発現率は主要用量5 mg 1日2回投与群4.03/100人・年、主要用量10 mg 1日2回投与群4.40/100人・年であった。

以上のように、本剤の臨床試験において、日本人患者で、日和見感染症、重篤な帯状疱疹の発現が認められたことから、設定した^{28)、88) ~90)}。

「Ⅷ-1. 警告内容とその理由 1.1」、
「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.1、9.1.3、9.1.9」、
「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1」
及び「Ⅷ-12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.1.1」の項参照

*1 カットオフ時点 (2011年3月29日) までのデータ

*2 カットオフ時点 (2016年7月8日) までのデータ

<主な症状と好発部位>⁹¹⁾

一般に、片側の神経分布領域に一致して神経痛様疼痛、知覚異常あるいは掻痒感が数日から1週間続き、やがて浮腫性の紅斑や紅色丘疹が出現する。好発部位は、三叉神経節、体幹等である。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

8.6 本剤投与により、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、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。[2.5-2.7、9.1.5-9.1.7、11.1.3、15.2.1参照]

<解説>

国内外で実施された臨床試験において、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少の発現が報告されており、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者では更に悪化するおそれがあるため、注意喚起を設定した。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.5~2.7」、「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.5~9.1.7」、
「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」及び「Ⅷ-12. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.1」
の項参照

8.7 総コレステロール、LDL コレステロール及びHDL コレステロールの増加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。临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

<解説>

RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験では、1 ヶ月時から 3 ヶ月時までに本剤の用量依存的な低比重リポ蛋白 (LDL : Low-Density Lipoprotein) コレステロール、高比重リポ蛋白 (HDL : High-Density Lipoprotein) コレステロールの増加がみられたことから、設定した。

RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験における、投与開始から 3 ヶ月時までの本剤との因果関係を否定できない LDL コレステロールの増加、HDL コレステロールの変動及び血中コレステロール増加の発現率は各々0.2%、0.2%、0.4%であった。国内外長期投与試験 2 試験*¹における発現率は各々0.6%、0.1%未満、0.8%であった。

UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験*²では、本剤投与群で LDL コレステロールの増加、HDL コレステロールの変動及び血中コレステロール増加の発現率は各々0.9%、0.3%、2.1%であった。

本剤投与中に高脂血症治療薬であるアトルバスタチンの脂質への影響を検討するため、外国第Ⅱ相試験 (A3921109 試験) では、RA 患者に非盲検下で 6 週間本剤 10 mg 1 日 2 回経口投与の後、盲検下で 6 週間アトルバスタチン 10 mg/日又はアトルバスタチンプラセボのいずれかを本剤と併用経口投与した。その結果、6 週間の本剤 10 mg 1 日 2 回投与により脂質パラメータは他の第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験と同様に増加したが、その後のアトルバスタチン投与により、アトルバスタチンプラセボと比較して LDL コレステロールの統計学的に有意な減少が認められた。

以上のことから、本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認し、临床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること⁹²⁾。

*1 カットオフ時点 (2011 年 3 月 29 日) までのデータ

*2 カットオフ時点 (2016 年 7 月 8 日) までのデータ

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

8.8 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。[1.1、1.2、9.1.1-9.1.3、9.1.9、11.1.1 参照]

<解説>

本剤投与中の生ワクチン接種における安全性は確認されていないが、本剤は免疫反応を減弱する作用を有するため、感染症発現のリスクを否定できないことから、設定した。

8.9 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[2.4、7.2、7.6、9.3、11.1.4、16.6.2 参照]

<解説>

「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項参照

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（敗血症等）又は活動性結核を除く）の患者又は感染症が疑われる患者
感染症が増悪する可能性がある。[1.1、1.2、2.2、2.3、8.1、8.3-8.5、8.8、11.1.1、15.1.1 参照]

<解説>

RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験及び国内外長期投与試験 2 試験、UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験で最も多く発現した有害事象の器官別大分類はいずれも「感染症及び寄生虫症」であった。したがって、他の免疫抑制剤の添付文書を参考に、注意喚起を設定した。

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.3~8.5、8.8」の項参照

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）及び結核感染が疑われる患者 [1.1、1.2.2、2.3、8.1、8.3、8.8、11.1.1 参照]

(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。

(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、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- ・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

<解説>

本剤により結核感染防御における主要なサイトカインが広範に抑制されると考えられ、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）に本剤を投与した場合、結核を活動化させるおそれがあることから、注意喚起を設定した。

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.3、8.8」の項参照

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、2.2、2.3、8.1、8.3-8.5、8.8、11.1.1、15.1.1 参照]

<解説>

RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験及び国内外長期投与試験 2 試験、UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験で最も多く発現した有害事象の器官別大分類はいずれも「感染症及び寄生虫症」であった。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は感染症を発現するリスクがより増加することから、注意喚起を設定した。

9.1.4 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]

<解説>

国内外で実施された臨床試験において消化管穿孔の発現が報告されており、免疫抑制剤の投与下において、腸管憩室のある患者では、憩室が悪化し穿孔に至るおそれが否定できないことから、注意喚起を設定した。

「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.2」の項参照

9.1.5 好中球減少（好中球数 500/mm³未満を除く）のある患者

好中球数が低い患者（1000 /mm³未満）については、本剤投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。 [2.5、8.6、11.1.3、15.2.1 参照]

<解説>

RA 患者を対象とした国内外第III相試験 5 試験では、本剤群で用量依存的に好中球数が減少したが、投与開始から3ヵ月時までに定常状態に達し、投与期間中を通して、好中球数はおおむね基準値範囲内で推移した。この結果は、本剤 5 mg、15 mg 又は 30 mg を1日2回、短期（6週間）経口投与した外国第II相試験（A3921019 試験）から予測された結果と一致した。外国第II相試験（A3921019 試験）では、本剤の投与終了後、減少した好中球数は用量依存的に増加し、本剤 5 mg 1日2回投与群では投与終了の6週間後にはベースラインからの減少は5%未満であった。これらの好中球数減少時に、炎症により短時間に血中で変動するタンパク質（急性相反応物質）の減少が認められたことから、好中球数の減少は主に炎症の軽減によるものであると考えられた。

RA 患者を対象とした国内外第III相試験 5 試験では、投与開始から3ヵ月時までに本剤との因果関係を否定できない好中球減少症 [OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) 基準による] が認められた患者の割合は、0.2% (6/2430 例)、プラセボ群で0%であった。国内外長期投与試験 2 試験*¹では、0.4% (13/3227 例) であった。

UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験*²では、本剤投与群で好中球減少症が認められた患者の割合は、0.2% (2/1156 例) であった。

好中球減少症の頻度は1.0%未満ではあるが、本剤は免疫反応を減弱させる作用を有するため、感染症のリスクをより増加させる可能性があることから、患者の安全性確保のため、設定した¹⁶⁾。

「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.5」、「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」

及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照

*1 カットオフ時点（2011年3月29日）までのデータ

*2 カットオフ時点（2016年7月8日）までのデータ

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10 mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10 mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10 mgを1日2回投与することができる。

9.1.6 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。 [2.6、8.6、11.1.3、15.2.1 参照]

<解説>

本剤は JAK の阻害により、リンパ球の成熟、恒常性、活性化、増殖を制御するサイトカインのシグナル伝達を抑制することから、本剤投与によりリンパ球減少が認められる。本剤との因果関係を否定できないリンパ球減少の発現率は、RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験では投与開始から 3 ヶ月時までに 0.1%未満 (1/2430 例)、国内外長期投与試験 2 試験^{*1}では 0.2% (8/3227 例)であった。

UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験^{*2}では、本剤投与群でリンパ球減少症の発現率は、0.5% (6/1156 例)であった。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.6」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」及び「Ⅷ-15. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.1」の項参照

*1 カットオフ時点 (2011 年 3 月 29 日) までのデータ

*2 カットオフ時点 (2016 年 7 月 8 日) までのデータ

9.1.7 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

ヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。 [2.7、8.6、11.1.3、15.2.1 参照]

<解説>

本剤は、その作用機序と非臨床試験データから、ヘモグロビン減少（貧血を含む）のリスクを有すると考えられる。これは、本剤が JAK2 を介する受容体活性を阻害することにより造血成長因子のシグナル伝達を抑制すると考えられるためである。さらに、高用量のトファシニブを経口投与したラット及びサルで赤血球のパラメータ（赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値）及び網状赤血球比率が減少したというデータも得られている^{93)、94)}。

本剤との因果関係を否定できないヘモグロビン減少及び貧血の発現率は、RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験では投与開始から 3 ヶ月時までに 0.1% (3/2430 例)、0.6% (15/2430 例)、国内外長期投与試験 2 試験^{*1}では 0.3% (9/3227 例)、1.1% (34/3227 例)であった。国内外第Ⅲ相試験及び長期投与試験で認められたヘモグロビン減少はその大部分が OMERACT 基準で軽度から中等度であった。

UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験^{*2}では、本剤投与群でヘモグロビン減少及び貧血の発現率は、0.1% (1/1156 例)、0.8% (9/1156 例)であった。

ヘモグロビン減少及び貧血は RA の合併症としてよく知られているが、臨床試験で報告されていることから、設定した。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.7」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」、「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」及び「Ⅷ-15. (2) 非臨床試験に基づく情報 15.2.1」の項参照

*1 カットオフ時点 (2011 年 3 月 29 日) までのデータ

*2 カットオフ時点 (2016 年 7 月 8 日) までのデータ

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。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。

[11.1.5 参照]

<解説>

TNF 阻害剤を間質性肺炎の既往歴のある患者に投与した場合、肺線維症を含む間質性肺炎があらわれるリスクが高いという報告があり、国内外で実施された臨床試験においても間質性肺炎の発現が報告されていることから、注意喚起を設定した。

「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.5」の項参照

9.1.9 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)

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーの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。

本剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。 [1.1、8.1、8.4、8.5、8.8 参照]

<解説>

免疫抑制・化学療法による B 型肝炎ウイルスの再活性化は、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者からの再活性化と B 型肝炎ウイルス既往感染者 [HBs (Hepatitis B Surface) 抗原陰性、かつ HBc (Hepatitis B Core) 抗体又は HBs 抗体陽性] からの再活性化に分類され、キャリアに加え、B 型肝炎ウイルス既往感染者からのウイルス再活性化による肝炎は重症化しやすく、スクリーニング検査やモニタリング検査が重要である旨「B 型肝炎治療ガイドライン (第 3.4 版) 2021 年 5 月」(日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 編) (以下、B 型肝炎治療ガイドライン) に記載されている。

B 型肝炎治療ガイドラインの記載に準じ、抗リウマチ生物製剤を投与された B 型肝炎ウイルス既往感染者に対する注意喚起を設定した。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.4、8.5、8.8」の項参照

9.1.10 心血管系事象のリスク因子を有する患者

他の治療法を考慮すること。特に 10 mg 1 日 2 回投与の必要性については慎重に判断すること。

本剤を投与する場合は、心筋梗塞等の心血管系事象、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の発現について十分に観察すること。

心血管系事象のリスク因子 (喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等) を有する関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、心筋梗塞等の心血管系事象の発現頻度は TNF 阻害剤群に比較し、本剤群で高い傾向が認められている。また、静脈血栓塞栓症の発現頻度は本剤群で用量依存的に高くなる傾向が認められており、死亡の発現頻度は本剤 10mg 1 日 2 回群で高い傾向であったことが報告されている。 [5.1、11.1.6、11.1.7、17.3.1 参照]

<解説>

「V-2. 効能又は効果に関連する注意 5.1」及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.6、11.1.7」の項参照

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

[7.1、7.6、16.6.1 参照]

9.2.1 中等度又は重度の腎機能障害患者

減量し、慎重に投与すること。

腎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。

9.2.2 軽度の腎機能障害患者

腎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。

<解説>

腎機能障害を有する被験者では、正常な被験者と比較して AUC が増加したことから、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、注意喚起を設定した。

「V-4. 用法及び用量に関連する注意、関節リウマチ 7.1 及び潰瘍性大腸炎 7.6」
及び「VII-10. (1) 腎機能障害患者」の項参照

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

[2.4、7.2、7.6、8.9、11.1.4、16.6.2 参照]

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。

国内外で実施された臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者は除外されている。また、中等度又は軽度の肝機能障害を有する患者に投与した場合に本剤の曝露量が増加するとの臨床試験成績があり、副作用が強くあらわれるおそれがある。

9.3.2 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。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。

9.3.3 軽度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類クラス A)

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。

<解説>

軽度又は中等度の肝機能障害を有する被験者では、正常な被験者と比較して AUC が増加したことから、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、注意喚起を設定した。

「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.4」、
「V-4. 用法及び用量に関連する注意、関節リウマチ 7.2 及び潰瘍性大腸炎 7.6」
及び「VII-10. (2) 肝機能障害患者」の項参照

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう指導すること。

<解説>

生殖発生毒性試験において、催奇形性が認められていることから、設定した。

「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.8」及び「VIII-6. (5) 妊婦」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。動物実験では催奇形性が報告されており、日本人関節リウマチ患者に本剤 5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30 mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10 mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤 10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は、日本人関節リウマチ患者に本剤 5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍（無毒性量：1 mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤 10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった⁹⁵⁾。

[2.8 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。動物試験結果からは、本剤を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を与えるおそれがあるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本剤を投与しないこと。

「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.8」及び「VIII-6. (4) 生殖能を有する者」の項参照

[参考]⁹⁵⁾

胚・胎児発生に関する影響

妊娠ラットに、トファシチニブを経口投与した結果、100 mg/kg/日で早期吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、生存胎児数減少、胎児体重減少及び胎児の骨格奇形の増加が認められた。妊娠ウサギに、トファシチニブを経口投与した結果、30 mg/kg/日以上で胎児の外表、内臓及び骨格の異常が、100 mg/kg/日で胎児の内臓変異の増加、胎児体重の減少が認められた。以上の結果からトファシチニブは、ラットでは100 mg/kg/日以上で、ウサギでは30 mg/kg/日以上で催奇形性を示し、催奇形性に関する安全域は日本人 RA 患者に本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、それぞれ78倍（無毒性量：30 mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10 mg/kg/日）、日本人を含む UC 患者と比較したとき、それぞれ51倍及び1.8倍であった。

受胎能及び初期胚発生に関する影響

ラットにトファシチニブを0、1、10及び100 mg/kg/日の用量で経口投与したところ、雌では、10 mg/kg/日で着床後胚死亡率にごく軽度の増加、100 mg/kg/日で妊娠率低下、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少、早期吸収胚数の増加、着床前及び着床後胚死亡率の増加がみられた。雌の受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量は1 mg/kg/日と考えられ、安全域は日本人 RA 患者に本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍、日本人を含む UC 患者と比較したとき4.0倍であった。

なお、安全域は本剤 5 mg 1 日 2 回投与した RA 患者における非結合型の C_{max} 39 ng/mL 及び AUC_{0-24} 319 ng·h/mL 並びに結合型＋非結合型の AUC_{0-24} 523 ng·h/mL に基づいて算出した。また、本剤 10 mg 1 日 2 回投与した UC 患者における非結合型の C_{max} 55 ng/mL 及び AUC_{0-24} 493 ng·h/mL 並びに結合型＋非結合型の AUC_{0-24} 808 ng·h/mL に基づいて算出した。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF 阻害剤無効例等）では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

(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。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている⁵⁵⁾。

<解説>

ヒトでのトファシチニブ及びその代謝物の母乳中への移行性についての試験は実施していないため不明であるが、授乳中のラットにトファシチニブを 10 mg/kg の用量で単回経口投与したときの乳汁移行を検討した試験では、トファシチニブの乳汁中への分泌が確認された。したがって、本剤投与中は授乳しないことが望ましい⁵⁵⁾。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF 阻害剤無効例等）では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

(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>

国内外で 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。そのため、18 歳未満の患者に対する安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。

重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に生理機能が低下している。また、肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

<解説>

RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験で、有害事象の発現率、重篤な有害事象の発現率及び有害事象による中止率を年齢別 [65 歳未満 (各試験約 85%)、65 歳以上 (各試験約 15%)] に検討した結果、有害事象の発現率は本剤群では 65 歳未満の患者と 65 歳以上の患者に大きな差はみられなかった。しかしながら、重篤な有害事象の発現率及び有害事象による中止率については、65 歳以上の患者で 65 歳未満の患者に比べて高い傾向がみられた。プラセボ群でも投与開始から 3 ヶ月時までの重篤な有害事象の発現率は 65 歳以上の患者で 65 歳未満の患者に比べて高値であった。

RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験での重篤な感染症、日和見感染、悪性腫瘍及び心血管系事象 (高血圧など) の発現率及び国内外長期投与試験 2 試験*¹では重篤な感染症、帯状疱疹、悪性腫瘍の発現率が、65 歳以上の患者で 65 歳未満の患者に比べて高い傾向がみられた。これらの結果は、RA 患者を対象に生物学的 DMARD 又は非生物学的 DMARD を投与した試験の公表データと一致するものであった^{84)、89)、96) ~99)}。

UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験*²では、有害事象、重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象を発現した患者の割合は、本剤群とプラセボ群のいずれの群でも、65 歳以上の患者で 65 歳未満の患者に比べて高値であった。UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験では、日和見感染、帯状疱疹の発現率は、65 歳以上の患者で 65 歳未満の患者に比べて高い傾向がみられた。

以上のように、一般的に高齢者では感染症の発現頻度が高いため、本剤投与の際には十分に注意すること。

*1 カットオフ時点 (2011 年 3 月 29 日) までのデータ

*2 カットオフ時点 (2016 年 7 月 8 日) までのデータ

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主として CYP3A4 及び一部 CYP2C19 により代謝される。[16.4 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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 マクロライド系抗生物質 （クラリスロマイシン、エリスロマイシン等） ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤 （イトラコナゾール、ボリコナゾール等） カルシウム拮抗剤 （ジルチアゼム、ベラパミル） アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗 HIV 剤 （リトナビル、インジナビル、アタザナビル、ネルフィナビル、サキナビル） 抗ウイルス剤 （テラプレビル；C型肝炎） グレープフルーツ [16.7.2 参照]	トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。併用時には本剤を減量（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）するなど用量に注意すること。	これらの薬剤等は CYP3A4 による本剤の代謝を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
フルコナゾール [16.7.3 参照]	トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。併用時には本剤を減量（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）するなど用量に注意すること。	フルコナゾールは CYP3A4 及び CYP2C19 の代謝活性を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>

本剤は CYP3A4（主要酵素）及び CYP2C19（副次的酵素）の基質であることから、これらの酵素活性に影響を及ぼす薬剤との間で薬物相互作用が生じる可能性がある。

ケトコナゾール⁴⁷⁾

外国第 I 相臨床試験（A3921054 試験）で CYP3A4 の阻害剤であるケトコナゾール 400 mg* を 1 日 1 回連日 3 日間（1～3 日目）経口投与し、3 日目に本剤 10 mg を単回経口投与したとき、本剤単剤経口投与時と比較して、本剤の AUC_{0-∞} 及び C_{max} はそれぞれ 103%（90%信頼区間：91～116%）及び 16%（90%信頼区間：5～29%）増加した。

*ケトコナゾール 400 mg 経口剤は国内未承認の剤形である。

フルコナゾール⁴⁷⁾

外国第 I 相臨床試験 (A3921014 試験) で CYP3A4 及び CYP2C19 の阻害剤であるフルコナゾールを 1 日目に 400 mg 経口投与した後、さらに 6 日間 (2~7 日目) にわたり 200 mg 1 日 1 回投与し、5 日目に本剤 30 mg を単回経口投与したとき、本剤の AUC_{0-∞} 及び C_{max} は単剤経口投与時と比較して、それぞれ 79% (90%信頼区間: 64~96%) 及び 27% (90%信頼区間: 12~44%) 増加した。

以上の結果に基づき、CYP3A4 阻害剤 (例: ケトコナゾール) や、1 種類以上の CYP3A4 阻害剤及び CYP2C19 阻害剤 (例: フルコナゾール) と併用する場合は本剤を 5 mg 1 日 1 回経口投与に減量するなど、用量に注意すること。

「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響②③」の項参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 誘導剤 抗てんかん剤 (バルビツール酸誘導体、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等) リファンピシン リファブチン モダフィニル セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート) 含有食品 [16. 7. 5 参照]	トファシチニブの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。CYP3A4 誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等は CYP3A4 を誘導するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。

<解説>

本剤の代謝は、主に CYP3A4 を介して行われるため、本剤と CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬との間に、薬物相互作用が起こる可能性がある。

リファンピシン⁴⁹⁾

外国第 I 相試験 (A3921056 試験) で、CYP3A4 の誘導剤であるリファンピシン 600 mg 1 日 1 回を 7 日間経口投与後に本剤 30 mg を単回経口投与したとき、本剤の AUC_{0-∞} 及び C_{max} は、本剤単剤経口投与時と比較して、それぞれ 84% (90%信頼区間: 82~86%) 及び 74% (90%信頼区間: 69~77%) 低下した。

強力な CYP3A4 誘導剤 (例: リファンピシン) と本剤を併用したとき、本剤の臨床効果は消失又は減弱する可能性があることから、併用を避けることを推奨する注意喚起を設定した。

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量: 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。

本剤の潰瘍性大腸炎における国内承認用法・用量: 導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして 1 回 10 mg を 1 日 2 回 8 週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに 8 週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1 回 10 mg の 1 日 2 回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者 (TNF 阻害剤無効例等) では、1 回 10 mg を 1 日 2 回投与することができる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤	関節リウマチ患者において、メトトレキサートを含む DMARD 等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現割合上昇が認められている。	機序は不明である。

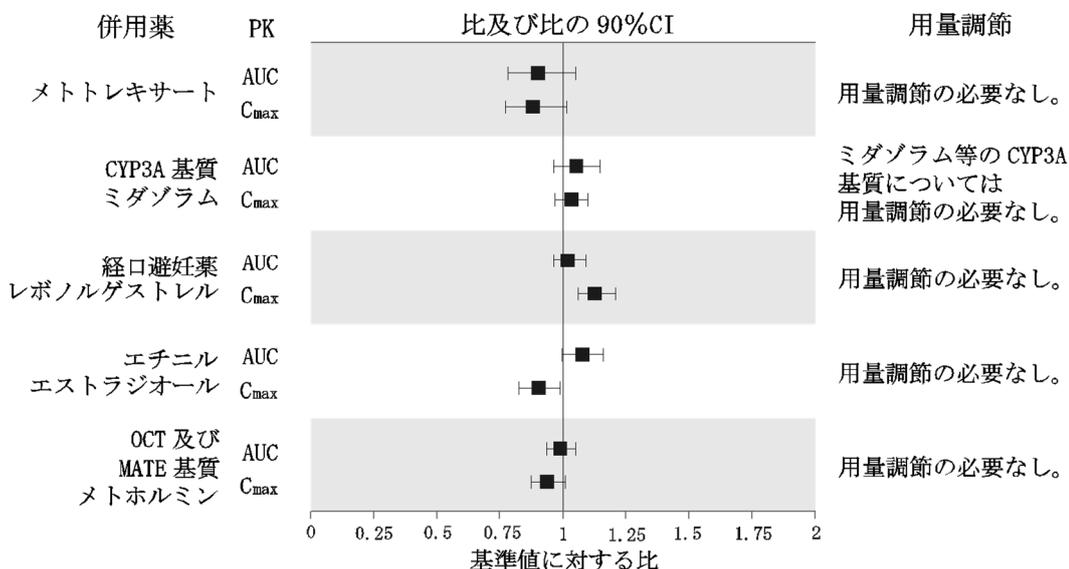
<解説>

国内外で実施された臨床試験において、RA 患者の MTX を含む DMARD 併用時に本剤の単剤投与時に比べてトランスアミナーゼ増加の発現が高い傾向がみられ、DMARD 併用により発現リスクが増大する可能性が示唆されることから、設定した。

「V-4. 用法及び用量に関連する注意 7.2、7.6」、「VII-10. (2) 肝機能障害患者」、「VIII-2. 禁忌内容とその理由 2.4」、「VIII-5. 重要な基本的注意 8.9」、「VIII-6. (3) 肝機能障害患者 9.3」及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.4」の項参照

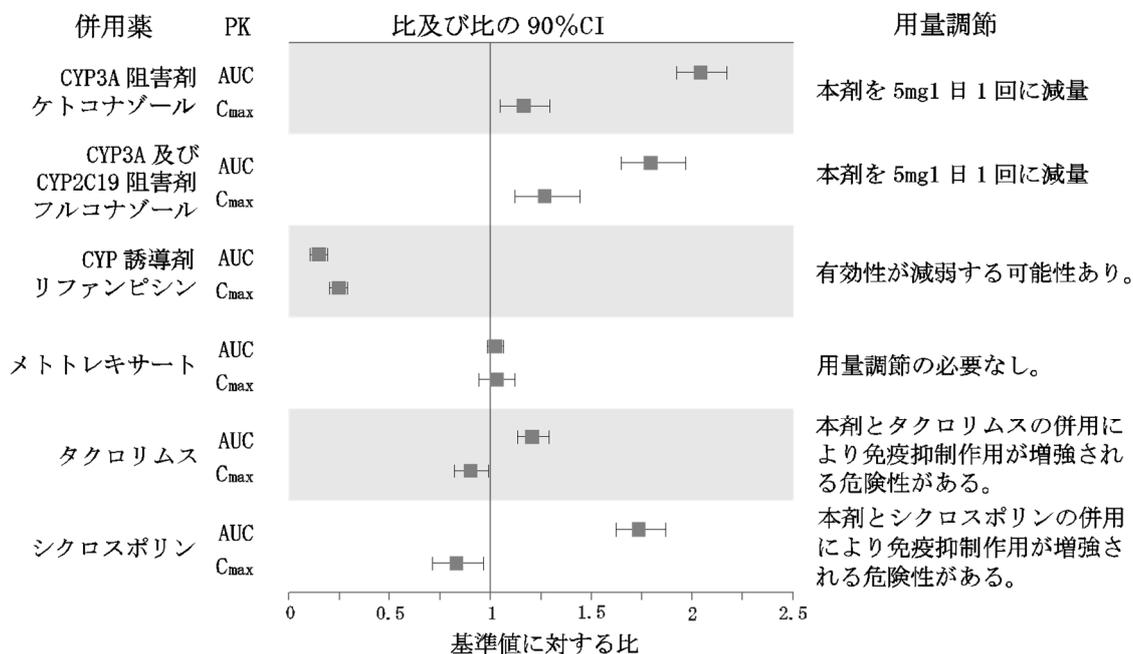
<参考>

本剤が他剤の PK に及ぼす影響



注：対照群では併用薬を単剤投与した。OCT=有機カチオントランスポーター、MATE=Multidrug and Toxic Compound Extrusion
ゼルヤンツ添付文書 (米国)

他剤による本剤の PK への影響



注：対照群ではトファシチニブを単剤投与した。
ゼルヤンツ添付文書 (米国)

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

「V-3. 用法及び用量」及び「VII-1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照

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。

(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

带状疱疹 (3.6%)、肺炎 (ニューモシスチス肺炎等を含む) (1.0%)、敗血症 (0.1%)、結核 (0.1%) 等の重篤な感染症 (日和見感染症を含む) があらわれ、致命的な経過をたどることがある。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、2.2、2.3、8.1、8.3、8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.8、15.1.1 参照]

<解説>

本剤は免疫抑制作用を有する薬剤であり、他の免疫抑制作用を有する薬剤同様、感染症 (带状疱疹、重篤な感染症、結核及びその他の日和見感染を含む) のリスクを伴うことから、国内外で実施された臨床試験成績に基づき設定した。本剤投与後は、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

「VIII-1. 警告内容とその理由 1.1、1.2」
及び「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.3、8.5、8.8」の項参照

11.1.2 消化管穿孔 (0.1%)

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、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。 [9.1.4 参照]

<解説>

本剤との因果関係を否定できない消化管穿孔が、RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験 (投与開始から 3 ヶ月まで) で 10 mg 1 日 2 回投与群で 0.1% (1/1214 例)、国内外長期投与試験 2 試験*1 で 5 mg 1 日 2 回投与群で 0.1% (1/1321 例)、10 mg 1 日 2 回投与群で 0.1% (1/1906 例) に認められたことから、設定した。

UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験*2 では、本剤投与群における消化管穿孔の発現率は 0.35/100 人・年 (5/1410 例) であった。

本剤と消化管穿孔発現の関連は明らかではないが、本剤は正常な免疫応答に影響を与える可能性があることから、憩室炎の増悪に伴い消化管穿孔が発生する可能性がある。また、本剤と非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID: Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug)、コルチコステロイド、MTX との併用投与中に胃潰瘍穿孔を来した報告がある。NSAID とコルチコステロイドを併用している患者に本剤を投与する場合も、十分な注意が必要である。本剤投与中に急性腹痛や腹部の炎症所見が出現した場合は、消化管穿孔を念頭に置いて速やかに腹部レントゲン、コンピューター断層撮影法 (CT: Computed Tomography) 等の検査や処置を行うこと。

「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.4」の項参照

*1 カットオフ時点 (2011 年 3 月 29 日) までのデータ

*2 カットオフ時点 (2016 年 7 月 8 日) までのデータ

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量: 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。

11.1.3 リンパ球減少 (0.5%)、好中球減少 (0.4%)、ヘモグロビン減少 (0.3%)

リンパ球数：本剤投与開始後、リンパ球数が 500 /mm³未満の場合には、投与を中止すること。

好中球数：本剤投与開始後、好中球数が継続して 500～1000 /mm³である場合は、好中球数が 1000 /mm³を超えるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満である患者又は 2 g/dL を超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7、15.2.1 参照]

<解説>

生命を脅かすリンパ球減少症（リンパ球数が 500/mm³未満）に該当した患者では、治療を要した感染症又は重篤な感染症の発現率が高かったことと、国内外で実施された臨床試験成績に基づき設定した。

RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験及び国内外長期投与試験 2 試験で、本剤投与により好中球減少症、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少症及び貧血が報告されている。上記試験で認められた本剤との因果関係を否定できない血液障害の発現状況を以下に示す。

UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験では、本剤投与群で好中球減少症、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少の発現率は、0.2% (2/1156 例)、0.5% (6/1156 例)、0.1% (1/1156 例) であった。2 試験の詳細を次項に示す。

「Ⅷ-2. 禁忌内容とその理由 2.5～2.7」、「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」及び「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.5～9.1.7」の項参照

RA 患者の好中球減少、リンパ球減少の発現率 (%)

	好中球減少				リンパ球減少			
	本剤			プラセボ	本剤			プラセボ
	全体	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回		全体	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	
国内外第Ⅲ相試験 5 試験 (投与3ヵ月時点)	6/2430 (0.2)	2/1216 (0.2)	4/1214 (0.3)	0/681 (-)	1/2430 (<0.1)	0/1216 (-)	1/1214 (0.1)	0/681 (-)
国内外長期投与試験 2 試験*	13/3227 (0.4)	7/1321 (0.5)	6/1906 (0.3)	-	8/3227 (0.2)	7/1321 (0.5)	1/1906 (0.1)	-

発現例数/評価対象例数 (%)

*カットオフ時点 (2011年3月29日) までのデータ

RA 患者のヘモグロビン減少及び貧血の発現率 (%)

		本剤			プラセボ
		全体	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	
国内外第Ⅲ相試験 5 試験 (投与3ヵ月時点)	評価対象例数	2430	1216	1214	681
	ヘモグロビン減少	3 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
	貧血	15 (0.6)	10 (0.8)	5 (0.4)	5 (0.7)
国内外長期投与試験 2 試験*	評価対象例数	3227	1321	1906	-
	ヘモグロビン減少	9 (0.3)	7 (0.5)	2 (0.1)	-
	貧血	34 (1.1)	22 (1.7)	12 (0.6)	-

発現例数 (%)

*カットオフ時点 (2011年3月29日) までのデータ

UC 患者の好中球減少、リンパ球減少の発現率 (%)

	好中球減少				リンパ球減少			
	本剤			プラセボ	本剤			プラセボ
	全体	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回		全体	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	
A3921096 試験	-	1/198 (0.5)	0/196 (-)	0/198 (-)	-	0/198 (-)	0/196 (0.1)	0/198 (-)
A3921139 試験*	1/914 (0.1)	0/156 (-)	1/758 (0.1)	-	4/914 (0.4)	1/156 (0.6)	3/758 (0.4)	-

発現例数/評価対象例数 (%)

*カットオフ時点 (2016年7月8日) までのデータ

UC 患者のヘモグロビン減少及び貧血の発現率 (%)

		本剤			プラセボ
		全体	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	
A3921096 試験	評価対象例数	-	198	196	198
	ヘモグロビン減少	-	0 (-)	0 (-)	0 (-)
	貧血	-	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (-)
A3921139 試験*	評価対象例数	914	156	758	-
	ヘモグロビン減少	1 (0.1)	0 (-)	1 (0.1)	-
	貧血	3 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.3)	-

発現例数 (%)

*カットオフ時点 (2016年7月8日) までのデータ

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量: 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。

11.1.4 肝機能障害、黄疸

ALT (1.2%)、AST (0.9%) の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸 (0.1%未満) があらわれることがある。 [2.4、7.2、7.6、8.9、9.3、16.6.2 参照]

<解説>

国内外で実施された臨床試験成績に基づき設定した。

RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験にて、投与開始から 3 ヶ月時までの本剤との因果関係を否定できない肝機能障害発現率は ALT 上昇 0.9%、AST 上昇 0.7% であった。国内外長期投与試験 2 試験における発現率は、ALT 上昇 1.2%、AST 上昇 0.9%、黄疸 0.1% 未満であった。肝機能障害の発現率に経時的な上昇は認められなかった。

UC 患者を対象とした国内外比較試験 4 試験及び長期投与試験 1 試験にて本剤投与群での発現率は、ALT 上昇 1.1% (13/1156 例)、AST 上昇 0.7% (8/1156 例) であった。

肝機能障害の初期症状としては、倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、発疹、かゆみ、吐き気・嘔吐等がみられるが、症状があらわれずに肝機能検査値のみが異常を示すこともある。そのため、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等の適切な処置を行うこと。

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.9」の項参照

RA 患者の肝機能障害の発現率 (%)

		本剤			プラセボ
		全体	5 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	
国内外第Ⅲ相試験 5 試験 (投与 3 ヶ月時点)	評価対象例数	2430	1216	1214	681
	AST 上昇	17 (0.7)	10 (0.8)	7 (0.6)	3 (0.4)
	ALT 上昇	23 (0.9)	11 (0.9)	12 (1.0)	5 (0.7)
	黄疸	0 (-)	0 (-)	0 (-)	0 (-)
国内外長期投与試験 2 試験*	評価対象例数	3227	1321	1906	-
	AST 上昇	30 (0.9)	26 (2.0)	4 (0.2)	-
	ALT 上昇	40 (1.2)	30 (2.3)	10 (0.5)	-
	黄疸	1 (<0.1)	1 (0.1)	0 (-)	-

発現例数 (%)

*カットオフ時点 (2011 年 3 月 29 日) までのデータ

UC 患者の肝機能障害の発現率 (%)

		本剤			プラセボ
		全体	5 mg 1 日 2 回	10 mg 1 日 2 回	
A3921096 試験	評価対象例数	-	198	196	198
	AST 上昇	-	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (-)
	ALT 上昇	-	1 (0.5)	4 (2.0)	0 (-)
	黄疸	-	0 (-)	0 (-)	0 (-)
A3921139 試験*	評価対象例数	914	156	758	-
	AST 上昇	5 (0.5)	1 (0.6)	4 (0.5)	-
	ALT 上昇	6 (0.7)	1 (0.6)	5 (0.7)	-
	黄疸	0 (-)	0 (-)	0 (-)	-

発現例数 (%)

*カットオフ時点 (2016 年 7 月 8 日) までのデータ

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：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。

11.1.5 間質性肺炎 (0.1%)

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、速やかに胸部レントゲン検査、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]

<解説>

RA 患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験 5 試験 (投与開始から 3 ヶ月まで) における、本剤との因果関係を否定できない間質性肺炎の発現は、いずれの投与群においても認められなかった。国内外長期投与試験 2 試験*では、5 mg 1 日 2 回投与群で 0.1% (1/1321 例)、10 mg 1 日 2 回投与群で 0.1% (1/1906 例) であった。

RA 患者を対象とした臨床試験では、本剤が肺毒性を有する明確な所見は認められなかったが、間質性肺疾患は RA 患者でよくみられる合併症であるため、設定した。

発熱、咳嗽、呼吸困難等がみられた場合は、速やかに胸部レントゲン検査、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、適切な処置を行うこと。

UC 患者を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験、第Ⅲ相試験 4 試験では、間質性肺炎は認められなかった。

「Ⅷ-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.8」の項参照

* : カットオフ時点 (2011 年 3 月 29 日) までのデータ

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量 : 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。

11.1.6 静脈血栓塞栓症 (頻度不明)

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。 [5.1、9.1.10、17.3.1 参照]

<解説>

心血管系事象のリスク因子 (喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等) を 1 つ以上有する 50 歳以上の外国人関節リウマチ患者 4362 例を対象に、本剤 (5、10mg 1 日 2 回投与) 又は TNF 阻害剤投与後の安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験 (A3921133 試験) を実施した結果、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現率は、以下のとおりであった^{78)、79)}。

肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF 阻害剤 N=1451
肺塞栓症	0.17 (0.08, 0.33)	0.50 (0.32, 0.74)	0.33 (0.23, 0.46)	0.06 (0.01, 0.17)
深部静脈血栓症	0.21 (0.11, 0.38)	0.31 (0.17, 0.51)	0.26 (0.17, 0.38)	0.14 (0.06, 0.29)

100 人年当たりの発現率 (95%信頼区間)

「Ⅴ-2. 効能又は効果に関連する注意 5.1」の項参照

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量 : 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。

11.1.7 心血管系事象（頻度不明）

心筋梗塞等の心血管系事象があらわれることがある。[5.1、9.1.10、17.3.1 参照]

<解説>

下記の外国市販後臨床試験結果を踏まえ厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知が発出されたため、新たに「心血管系事象」を「重大な副作用」として注意喚起した。

外国市販後臨床試験（A3921133 試験）

心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の外国人関節リウマチ患者4362例を対象に、本剤（5、10mg 1日2回投与）又はTNF阻害剤投与後の安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である主要な心血管系事象^{注1)}（Major Adverse Cardiovascular Events : MACE）の発現率は、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかった^{78)、79)}。

主要な心血管系事象（MACE）の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF 阻害剤 N=1451
100人年当りの発現率 (95%信頼区間)	0.91 (0.67, 1.21)	1.05 (0.78, 1.38)	0.98 (0.79, 1.19)	0.73 (0.52, 1.01)
ハザード比 (95%信頼区間)	1.24 (0.81, 1.91)	1.43 (0.94, 2.18)	1.33 (0.91, 1.94) ^{a)}	

a) TNF阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比の95%信頼区間上限が予め設定していた非劣性マージン1.8を超えていた。

注1) 本試験のMACEの定義は以下のとおりであった。

- ・心血管死：致死的な急性心筋梗塞、心突然死、致死的な心不全、致死的な脳卒中、致死的な心血管処置、致死的な心血管出血、その他の心血管関連死（末梢動脈疾患）
- ・非致死的な心筋梗塞
- ・非致死的な脳卒中（虚血又は出血性の新たな画像所見が認められる可逆的な限局性神経欠損を含む）

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

11.1.8 悪性腫瘍（頻度不明）

[1.1、8.2、17.3.1 参照]

<解説>

下記の外国市販後臨床試験結果を踏まえ厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知が発出されたため、新たに「悪性腫瘍」を「重大な副作用」として注意喚起した。

外国市販後臨床試験（A3921133 試験）

心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の外国人関節リウマチ患者4362例を対象に、本剤（5、10mg 1日2回投与）又はTNF阻害剤投与後の安全性を検討する非盲検無作為化並行群間比較試験を実施した。

主要評価項目である悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかった⁷⁸⁾、⁷⁹⁾。

悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率

	5mg BID N=1455	10mg BID N=1456	本剤併合 N=2911	TNF 阻害剤 N=1451
100人年当りの発現率 (95%信頼区間)	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
ハザード比 (95%信頼区間)	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09) ^{b)}	

b) TNF阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比の95%信頼区間上限が予め設定していた非劣性マージン1.8を超えていた。

※海外における注意喚起（2021年9月時点のFDA及びEMA）

- FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions.

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-warnings-about-increased-risk-serious-heart-related-events-cancer-blood-clots-and-death>

- Xeljanz (tofacitinib): increased risk of major adverse cardiovascular events and malignancies with use of tofacitinib relative to TNF-alpha inhibitors.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/dhpc/xeljanz-tofacitinib-increased-risk-major-adverse-cardiovascular-events-malignancies-use-tofacitinib>

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用					
	5%以上	1%以上5%未満	0.1%以上1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、細菌性関節炎、サイトメガロウイルス感染、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎	脳炎 (BK ウィルス脳炎を含む)、クリプトコッカス性髄膜炎、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、壊死性筋膜炎、ニューモシチス肺炎	非定型マイコバクテリア感染、菌血症、ブドウ球菌性菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血	白血球減少		
免疫系障害					過敏症 (蕁麻疹、血管浮腫等)
代謝及び栄養障害		高脂血症	脂質異常症	脱水	
精神障害			不眠症		
神経系障害	頭痛	錯感覚			
血管障害		高血圧			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、副鼻腔うっ血		
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐	胃炎		
肝胆道系障害			脂肪肝		
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症、紅斑		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋骨格痛、関節腫脹、腱炎		
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫		

	5%以上	1%以上 5%未満	0.1%以上 1%未満	0.1%未満	頻度不明
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中コレステロール増加、 γ -GTP 増加	低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常		
傷害、中毒及び処置合併症			靭帯捻挫		肉離れ

<解説>

RA 患者を対象に国内外で実施した第Ⅲ相試験、長期投与試験、並びに UC 患者を対象に国内外で実施した臨床試験で発現した副作用を MedDRA/J v19.0 を用いて集計し、上記試験成績のうち、最も高いデータに基づきその他の副作用表に示した。注意喚起すべき副作用は、RA で注意喚起すべき事象としたもの、及び本剤の CCDS (Company Core Data Sheet : 企業中核データシート) において Adverse Drug Reactions として選択された事象を設定した。

また、CCDS との整合性及び国内外報告症例の集積状況に基づき、「免疫系障害」の分類を新たに設定し、「過敏症 (蕁麻疹、血管浮腫等)」を追記して注意喚起を行うことにした。

多様な副作用があらわれる可能性があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、必要に応じて本剤の減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用発現状況一覧表

関節リウマチ

国内外第Ⅲ相試験5試験（試験開始から3ヵ月まで）においてみられた副作用

第Ⅲ相試験	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
評価対象例数	1216	1214	2430
副作用発現例 (発現率%)	372 (30.6)	393 (32.4)	765 (31.5)
血液およびリンパ系障害	20 (1.6)	20 (1.6)	40 (1.6)
貧血	10 (0.8)	5 (0.4)	15 (0.6)
血球減少症	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血小板減少症	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
リンパ節痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
リンパ節症	4 (0.3)	0	4 (0.2)
好酸球増加症	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
白血球減少症	3 (0.2)	10 (0.8)	13 (0.5)
リンパ球減少症	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
好中球減少症	2 (0.2)	4 (0.3)	6 (0.2)
心臓障害	4 (0.3)	4 (0.3)	8 (0.3)
右脚ブロック	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
洞性頻脈	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
頻脈	2 (0.2)	0	2 (0.1)
動悸	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
心筋梗塞	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
うっ血性心不全	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
耳および迷路障害	3 (0.2)	8 (0.7)	11 (0.5)
耳不快感	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
耳痛	0	3 (0.2)	3 (0.1)
乗物酔い	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
回転性めまい	3 (0.2)	4 (0.3)	7 (0.3)
頭位性回転性めまい	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
眼障害	7 (0.6)	6 (0.5)	13 (0.5)
眼球乾燥症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
眼乾燥	2 (0.2)	0	2 (0.1)
眼部腫脹	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
流涙増加	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
角膜炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
瞳孔不同	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
霧視	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
視力低下	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
視力障害	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

第Ⅲ相試験	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
胃腸障害	130 (10.7)	105 (8.6)	235 (9.7)
裂肛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
齲歯	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
歯肉出血	0	2 (0.2)	2 (0.1)
歯肉痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
歯痛	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
胃障害	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
胃酸過多	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
胃炎	7 (0.6)	7 (0.6)	14 (0.6)
逆流性胃炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
便秘	11 (0.9)	12 (1.0)	23 (0.9)
下痢	29 (2.4)	15 (1.2)	44 (1.8)
排便回数増加	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
腹部不快感	7 (0.6)	4 (0.3)	11 (0.5)
腹部膨満	3 (0.2)	5 (0.4)	8 (0.3)
腹痛	6 (0.5)	5 (0.4)	11 (0.5)
下腹部痛	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
上腹部痛	17 (1.4)	8 (0.7)	25 (1.0)
腹部圧痛	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
消化不良	15 (1.2)	18 (1.5)	33 (1.4)
心窩部不快感	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
鼓腸	7 (0.6)	2 (0.2)	9 (0.4)
消化器痛	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
悪心	21 (1.7)	15 (1.2)	36 (1.5)
吐き戻し	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
嘔吐	8 (0.7)	3 (0.2)	11 (0.5)
憩室穿孔	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
胃潰瘍	4 (0.3)	0	4 (0.2)
腸潰瘍	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
痔出血	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
痔核	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
アフタ性潰瘍	0	2 (0.2)	2 (0.1)
口唇炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
口唇水疱	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	5 (0.4)	1 (0.1)	6 (0.2)
口腔内不快感	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
口内炎	2 (0.2)	5 (0.4)	7 (0.3)
口内乾燥	3 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.2)
流涎過多	0	2 (0.2)	2 (0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載

※本剤の関節リウマチにおける国内で承認された用法・用量は「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。」である。

第Ⅲ相試験	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
舌炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
舌痛	0	2 (0.2)	2 (0.1)
舌変色	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
舌浮腫	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
舌潰瘍	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	24 (2.0)	17 (1.4)	41 (1.7)
注射部位血腫	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
発熱	7 (0.6)	5 (0.4)	12 (0.5)
無力症	2 (0.2)	0	2 (0.1)
胸痛	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
顔面浮腫	2 (0.2)	0	2 (0.1)
疲労	4 (0.3)	3 (0.2)	7 (0.3)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
浮腫	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
末梢性浮腫	5 (0.4)	3 (0.2)	8 (0.3)
疼痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
末梢腫脹	2 (0.2)	0	2 (0.1)
口渇	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
肝胆道系障害	4 (0.3)	3 (0.2)	7 (0.3)
薬物性肝障害	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
肝機能異常	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
肝毒性	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
免疫系障害	3 (0.2)	0	3 (0.1)
薬物過敏症	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
食物アレルギー	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
季節性アレルギー	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
感染症および寄生虫症	125 (10.3)	141 (11.6)	266 (10.9)
細菌性関節炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
細菌性気管支炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
蜂巣炎	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
レンサ球菌性咽頭炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
細菌性扁桃炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
ダニ皮膚炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
体部白癬	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
カンジダ感染	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
皮膚真菌感染	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
口腔カンジダ症	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
ニューモシスチス・イロバチ肺炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚カンジダ	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
股部白癬	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
白癬感染	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)

第Ⅲ相試験	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
足部白癬	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
癩風	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
外陰膺真菌感染	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
口角口唇炎	0	2 (0.2)	2 (0.1)
気管支炎	7 (0.6)	5 (0.4)	12 (0.5)
子宮頸管炎	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
結膜炎	2 (0.2)	0	2 (0.1)
膀胱炎	4 (0.3)	5 (0.4)	9 (0.4)
糖尿病性足感染	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
耳感染	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
子宮内膜炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
眼感染	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
毛包炎	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
胃腸炎	6 (0.5)	3 (0.2)	9 (0.4)
歯肉炎	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.2)
麦粒腫	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
切開部位感染	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
迷路炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
肝膿瘍	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
限局性感染	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
下気道感染	4 (0.3)	4 (0.3)	8 (0.3)
肺感染	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
鼻咽頭炎	17 (1.4)	17 (1.4)	34 (1.4)
骨髄炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
爪囲炎	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
耳下腺炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
歯周炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
咽頭炎	3 (0.2)	6 (0.5)	9 (0.4)
咽頭扁桃炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
肺炎	1 (0.1)	3 (0.2)	4 (0.2)
術後創感染	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
歯髄炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
腎盂膀胱炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
腎盂腎炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
膿尿	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
膿疱性皮疹	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
気道感染	2 (0.2)	5 (0.4)	7 (0.3)
鼻炎	2 (0.2)	4 (0.3)	6 (0.2)
唾液腺炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
副鼻腔炎	6 (0.5)	3 (0.2)	9 (0.4)
皮膚感染	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
扁桃炎	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
歯膿瘍	2 (0.2)	0	2 (0.1)
歯感染	2 (0.2)	0	2 (0.1)
気管気管支炎	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
上気道感染	26 (2.1)	25 (2.1)	51 (2.1)
尿道炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
尿路感染	8 (0.7)	9 (0.7)	17 (0.7)
陰感染	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載
 ※本剤の関節リウマチにおける国内で承認された用法・用量は「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。」である。

第Ⅲ相試験	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
外陰部膣炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
サイトメガロウイルス血症	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
陰部ヘルペス	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
単純ヘルペス	2 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)
ヘルペスウイルス感染	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
帯状疱疹	3 (0.2)	13 (1.1)	16 (0.7)
播種性帯状疱疹	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
インフルエンザ	2 (0.2)	5 (0.4)	7 (0.3)
口腔ヘルペス	2 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)
ウイルス性肺炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
水痘	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
ウイルス感染	2 (0.2)	0	2 (0.1)
ウイルス性扁桃炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
ウイルス性上気道感染	3 (0.2)	0	3 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	4 (0.3)	5 (0.2)
手首関節骨折	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
転倒	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
誤用量投与	0	2 (0.2)	2 (0.1)
臨床検査	55 (4.5)	72 (5.9)	127 (5.2)
拡張期血圧上昇	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血圧上昇	3 (0.2)	0	3 (0.1)
収縮期血圧上昇	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
心音異常	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
血中アルカリホスファターゼ減少	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (0.5)	20 (1.6)	26 (1.1)
ヘマトクリット減少	0	2 (0.2)	2 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
国際標準比増加	2 (0.2)	0	2 (0.1)
リンパ球数減少	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)

第Ⅲ相試験	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
リンパ球数増加	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
好中球数減少	3 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.2)
血小板数減少	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
血小板数増加	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
プロトロンビン時間延長	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
赤血球数減少	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
白血球数減少	3 (0.2)	5 (0.4)	8 (0.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	11 (0.9)	12 (1.0)	23 (0.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (0.8)	7 (0.6)	17 (0.7)
血中ビリルビン増加	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
肝酵素上昇	4 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
肝機能検査値上昇	0	2 (0.2)	2 (0.1)
トランスアミンナーゼ上昇	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
アポリポ蛋白 A-I増加	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
アポリポ蛋白 B増加	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
血中コレステロール増加	4 (0.3)	6 (0.5)	10 (0.4)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
高比重リポ蛋白増加	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
脂質異常	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
脂質増加	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
低比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	5 (0.4)	6 (0.2)
血中ブドウ糖増加	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
体温上昇	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
体重減少	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
体重増加	9 (0.7)	11 (0.9)	20 (0.8)
血中クレアチニン増加	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
血中尿素増加	1 (0.1)	0	1 (<0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載

※本剤の関節リウマチにおける国内で承認された用法・用量は「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。」である。

第Ⅲ相試験	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
尿中蛋白陽性	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
尿中白血球陽性	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
血中カルシウム増加	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
代謝および栄養障害	21 (1.7)	23 (1.9)	44 (1.8)
食欲減退	3 (0.2)	0	3 (0.1)
食欲亢進	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
脱水	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
高血糖	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
脂質異常症	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
高コレステロール血症	9 (0.7)	12 (1.0)	21 (0.9)
高脂血症	2 (0.2)	4 (0.3)	6 (0.2)
高トリグリセリド血症	3 (0.2)	4 (0.3)	7 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	15 (1.2)	11 (0.9)	26 (1.1)
骨膜炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
関節痛	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
関節炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
関節リウマチ	6 (0.5)	1 (0.1)	7 (0.3)
筋痙縮	0	3 (0.2)	3 (0.1)
筋肉痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
椎間板突出	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
背部痛	3 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
筋骨格痛	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
頸部痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
四肢痛	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
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)	2 (0.2)	4 (0.3)	6 (0.2)
浸潤性乳管癌	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
肛門性器疣贅	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚乳頭腫	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
扁平上皮癌	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う腎細胞癌	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
基底細胞癌	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
神経系障害	57 (4.7)	46 (3.8)	103 (4.2)
頭痛	35 (2.9)	25 (2.1)	60 (2.5)
片頭痛	3 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.2)
緊張性頭痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
記憶障害	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
頭部動揺	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
振戦	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
灼熱感	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

第Ⅲ相試験	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
浮動性めまい	10 (0.8)	7 (0.6)	17 (0.7)
味覚異常	2 (0.2)	0	2 (0.1)
感覚鈍麻	0	2 (0.2)	2 (0.1)
意識消失	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
錯感覚	5 (0.4)	1 (0.1)	6 (0.2)
傾眠	3 (0.2)	6 (0.5)	9 (0.4)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
過眠症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
坐骨神経痛	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
精神障害	16 (1.3)	10 (0.8)	26 (1.1)
激越	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
不安	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
うつ病	4 (0.3)	2 (0.2)	6 (0.2)
食物嫌悪	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
易刺激性	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
不眠症	7 (0.6)	2 (0.2)	9 (0.4)
悪夢	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
睡眠障害	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
腎および尿路障害	4 (0.3)	4 (0.3)	8 (0.3)
排尿困難	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
血尿	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
排尿異常	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
頻尿	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
蛋白尿	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
尿失禁	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	8 (0.7)	7 (0.6)	15 (0.6)
乳房不快感	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
乳房うっ滞	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
乳汁漏出症	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
子宮頸管ポリープ	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
前立腺炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
無月経	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
月経困難症	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
月経過多	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
不規則月経	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
月経前頭痛	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
子宮出血	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
膣分泌物	2 (0.2)	0	2 (0.1)
膣障害	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (1.7)	15 (1.2)	36 (1.5)
急性呼吸窮迫症候群	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
カタル	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
咳嗽	3 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.2)
咽喉乾燥	1 (0.1)	0	1 (<0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載
 ※本剤の関節リウマチにおける国内で承認された用法・用量は「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。」である。

第Ⅲ相試験	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
発声障害	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
呼吸困難	3 (0.2)	4 (0.3)	7 (0.3)
労作性呼吸困難	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
口腔咽頭痛	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
湿性咳嗽	0	2 (0.2)	2 (0.1)
呼吸障害	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
鼻漏	3 (0.2)	0	3 (0.1)
上気道うっ血	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
上気道の炎症	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
鼻出血	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
鼻閉	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
鼻乾燥	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
副鼻腔うっ血	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	25 (2.1)	40 (3.3)	65 (2.7)
顔面腫脹	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
蕁麻疹	0	2 (0.2)	2 (0.1)
皮膚囊腫	3 (0.2)	0	3 (0.1)
水疱	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
アレルギー性皮膚炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
接触性皮膚炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
湿疹	0	2 (0.2)	2 (0.1)
手掌紅斑	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
光線過敏性反応	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
多形日光疹	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
痒疹	1 (0.1)	0	1 (<0.1)

第Ⅲ相試験	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
そう痒症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
全身性そう痒症	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
発疹	3 (0.2)	8 (0.7)	11 (0.5)
全身性皮疹	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
そう痒性皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
皮膚亀裂	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
皮膚病変	2 (0.2)	5 (0.4)	7 (0.3)
皮膚腫脹	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
色素沈着障害	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
皮膚潰瘍	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
ざ瘡	3 (0.2)	3 (0.2)	6 (0.2)
脱毛症	4 (0.3)	5 (0.4)	9 (0.4)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
多汗症	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
爪の障害	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
寝汗	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
点状出血	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
外科および内科処置	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
切開排膿	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
血管障害	11 (0.9)	19 (1.6)	30 (1.2)
大動脈狭窄	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血栓性静脈炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
潮紅	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
ほてり	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
蒼白	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
血腫	0	2 (0.2)	2 (0.1)
高血圧	9 (0.7)	12 (1.0)	21 (0.9)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載
 ※本剤の関節リウマチにおける国内で承認された用法・用量は「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。」である

国内外長期投与試験2試験でみられた副作用

長期投与試験	計
評価対象例数	3227
副作用発現例（発現率%）	1365（42.3）
血液およびリンパ系障害	96（3.0）
貧血	34（1.1）
二血球減少症	1（<0.1）
血球減少症	1（<0.1）
低色素性貧血	1（<0.1）
鉄欠乏性貧血	13（0.4）
播種性血管内凝固	1（<0.1）
血栓性血小板減少性紫斑病	1（<0.1）
赤血球減少症	1（<0.1）
リンパ節痛	2（0.1）
リンパ節炎	1（<0.1）
リンパ節症	8（0.2）
白血球増加症	1（<0.1）
白血球減少症	22（0.7）
リンパ球減少症	8（0.2）
好中球減少症	13（0.4）
心臓障害	36（1.1）
不整脈	2（0.1）
心房細動	2（0.1）
心房粗動	2（0.1）
心房頻脈	1（<0.1）
第一度房室ブロック	1（<0.1）
徐脈	4（0.1）
左脚ブロック	1（<0.1）
心室内伝導障害	1（<0.1）
洞性不整脈	1（<0.1）
洞性徐脈	1（<0.1）
上室性期外収縮	1（<0.1）
頻脈	1（<0.1）
発作性頻脈	1（<0.1）
心室性期外収縮	2（0.1）
心室細動	1（<0.1）
心室性頻脈	1（<0.1）
動悸	5（0.2）
狭心症	3（0.1）
心筋梗塞	1（<0.1）
心筋虚血	1（<0.1）
プリンツメタル狭心症	1（<0.1）
心不全	2（0.1）
慢性心不全	1（<0.1）
うっ血性心不全	2（0.1）
心筋症	1（<0.1）
心嚢液貯留	2（0.1）
心膜炎	1（<0.1）
先天性、家族性および遺伝性障害	2（0.1）
無菌症	1（<0.1）

長期投与試験	計
5型高脂血症	1（<0.1）
耳および迷路障害	36（1.1）
耳不快感	1（<0.1）
耳の障害	1（<0.1）
耳痛	2（0.1）
感音性難聴	1（<0.1）
聴力低下	2（0.1）
メニエール病	4（0.1）
耳鳴	8（0.2）
回転性めまい	16（0.5）
頭位性回転性めまい	1（<0.1）
前庭障害	1（<0.1）
中耳滲出液	2（0.1）
内分泌障害	8（0.2）
甲状腺腫	3（0.1）
甲状腺機能亢進症	1（<0.1）
甲状腺腫瘍	3（0.1）
慢性甲状腺炎	1（<0.1）
眼障害	44（1.4）
白内障	6（0.2）
眼乾燥	9（0.3）
眼の障害	1（<0.1）
流涙増加	2（0.1）
緑内障	2（0.1）
結膜出血	4（0.1）
眼瞼炎	3（0.1）
霰粒腫	2（0.1）
アレルギー性結膜炎	1（<0.1）
上強膜炎	2（0.1）
眼脂	2（0.1）
眼刺激	3（0.1）
眼そう痒症	1（<0.1）
眼瞼浮腫	1（<0.1）
角膜炎	1（<0.1）
黄斑浮腫	1（<0.1）
瞼板腺炎	1（<0.1）
眼充血	1（<0.1）
眼筋麻痺	1（<0.1）
眼精疲労	1（<0.1）
網膜血管障害	1（<0.1）
夜盲	1（<0.1）
霧視	2（0.1）
視力低下	2（0.1）
胃腸障害	290（9.0）
裂孔ヘルニア	2（0.1）

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語（PT）で記載
データカットオフ時点（2011年3月29日）まで

長期投与試験	計
十二指腸ポリープ	1 (<0.1)
胃ポリープ	3 (0.1)
大腸ポリープ	1 (<0.1)
齲歯	17 (0.5)
歯肉障害	1 (<0.1)
歯肉増殖	1 (<0.1)
歯周病	2 (0.1)
歯の障害	1 (<0.1)
歯痛	6 (0.2)
腭炎	1 (<0.1)
慢性腭炎	3 (0.1)
胃障害	1 (<0.1)
胃腸障害	2 (0.1)
胃酸過多	4 (0.1)
血便排泄	1 (<0.1)
メレナ	1 (<0.1)
直腸出血	1 (<0.1)
慢性胃炎	5 (0.2)
虚血性大腸炎	1 (<0.1)
小腸炎	4 (0.1)
腸炎	7 (0.2)
胃炎	15 (0.5)
出血性胃炎	1 (<0.1)
胃十二指腸炎	1 (<0.1)
食道炎	1 (<0.1)
直腸炎	1 (<0.1)
便秘	20 (0.6)
下痢	46 (1.4)
排便回数増加	1 (<0.1)
胃食道逆流性疾患	5 (0.2)
排便回数減少	1 (<0.1)
過敏性腸症候群	2 (0.1)
腹部不快感	17 (0.5)
腹部膨満	2 (0.1)
腹痛	20 (0.6)
下腹部痛	3 (0.1)
上腹部痛	30 (0.9)
腹部圧痛	3 (0.1)
消化不良	30 (0.9)
心窩部不快感	1 (<0.1)
鼓腸	1 (<0.1)
悪心	38 (1.2)
嘔吐	19 (0.6)
イレウス	2 (0.1)
憩室穿孔	2 (0.1)
十二指腸潰瘍	1 (<0.1)
びらん性十二指腸炎	1 (<0.1)
胃潰瘍	7 (0.2)
びらん性胃炎	4 (0.1)

長期投与試験	計
出血性びらん性胃炎	1 (<0.1)
痔出血	1 (<0.1)
痔核	4 (0.1)
アフタ性潰瘍	2 (0.1)
口唇炎	2 (0.1)
歯肉腫脹	1 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	5 (0.2)
嚙下痛	1 (<0.1)
口内炎	11 (0.3)
腹水	1 (<0.1)
口内乾燥	4 (0.1)
耳下腺腫大	2 (0.1)
流涎過多	1 (<0.1)
舌炎	3 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	86 (2.7)
発熱	29 (0.9)
胸部不快感	2 (0.1)
胸痛	8 (0.2)
悪寒	3 (0.1)
疲労	11 (0.3)
熱感	1 (<0.1)
重力性浮腫	1 (<0.1)
インフルエンザ様疾患	2 (0.1)
倦怠感	6 (0.2)
浮腫	3 (0.1)
末梢性浮腫	15 (0.5)
疼痛	2 (0.1)
異物感	1 (<0.1)
恥骨上痛	1 (<0.1)
口渇	1 (<0.1)
薬効欠如	1 (<0.1)
異形成	1 (<0.1)
腫瘤	1 (<0.1)
小結節	4 (0.1)
肝胆道系障害	19 (0.6)
胆道ジスキネジア	1 (<0.1)
胆嚢炎	1 (<0.1)
慢性胆嚢炎	4 (0.1)
胆石症	4 (0.1)
薬物性肝障害	1 (<0.1)
肝臓うっ血	1 (<0.1)
肝機能異常	1 (<0.1)
脂肪肝	4 (0.1)
急性肝炎	1 (<0.1)
胆汁うっ滞性肝炎	1 (<0.1)
中毒性肝炎	1 (<0.1)
肝毒性	1 (<0.1)
黄疸	1 (<0.1)
肝障害	1 (<0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載
データカットオフ時点 (2011年3月29日) まで

長期投与試験	計
免疫系障害	4 (0.1)
アレルギー性浮腫	1 (<0.1)
過敏症	1 (<0.1)
季節性アレルギー	2 (0.1)
感染症および寄生虫症	804 (24.9)
細菌感染	1 (<0.1)
細菌性膣症	2 (0.1)
細菌尿	2 (0.1)
蜂巣炎	8 (0.2)
細菌性結膜炎	1 (<0.1)
大腸菌性膀胱炎	1 (<0.1)
丹毒	2 (0.1)
大腸菌性尿路感染	1 (<0.1)
せつ	1 (<0.1)
ヘモフィルス感染	1 (<0.1)
ヘリコバクター性胃炎	1 (<0.1)
ヘリコバクター感染	2 (0.1)
眼窩周囲蜂巣炎	1 (<0.1)
百日咳	1 (<0.1)
細菌性咽頭炎	1 (<0.1)
細菌性肺炎	2 (0.1)
ヘモフィルス性肺炎	1 (<0.1)
レジオネラ菌性肺炎	1 (<0.1)
肺炎球菌性肺炎	2 (0.1)
皮膚細菌感染	2 (0.1)
ブドウ球菌感染	1 (<0.1)
女性外陰部蜂巣炎	1 (<0.1)
ダニ皮膚炎	2 (0.1)
寄生	1 (<0.1)
体部白癬	3 (0.1)
カンジダ感染	1 (<0.1)
皮膚糸状菌症	2 (0.1)
爪の皮膚糸状菌症	8 (0.2)
真菌感染	1 (<0.1)
皮膚真菌感染	9 (0.3)
クリプトコッカス性髄膜炎	1 (<0.1)
食道カンジダ症	3 (0.1)
爪真菌症	9 (0.3)
口腔カンジダ症	3 (0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (<0.1)
アスペルギルス性副鼻腔炎	1 (<0.1)
皮膚カンジダ	1 (<0.1)
頭部白癬	1 (<0.1)
白癬感染	6 (0.2)
手白癬	1 (<0.1)
足部白癬	24 (0.7)
癩風	4 (0.1)
トリコフィトン感染症	2 (0.1)
外陰部膣カンジダ症	5 (0.2)
外陰膣真菌感染	4 (0.1)
腹部膿瘍	1 (<0.1)
膿瘍	1 (<0.1)

長期投与試験	計
四肢膿瘍	3 (0.1)
急性副鼻腔炎	9 (0.3)
アデノイド咽頭炎	1 (<0.1)
口角口唇炎	2 (0.1)
虫垂炎	1 (<0.1)
気管支炎	84 (2.6)
熱傷部感染	1 (<0.1)
慢性副鼻腔炎	4 (0.1)
結膜炎	15 (0.5)
膀胱炎	40 (1.2)
涙囊炎	1 (<0.1)
医療機器関連感染	1 (<0.1)
憩室炎	5 (0.2)
耳感染	2 (0.1)
感染性湿疹	1 (<0.1)
脳炎	1 (<0.1)
感染性腸炎	5 (0.2)
感染性小腸結腸炎	1 (<0.1)
精巣上体炎	1 (<0.1)
硬膜外膿瘍	1 (<0.1)
毛包炎	4 (0.1)
胃腸炎	28 (0.9)
消化管感染	1 (<0.1)
歯肉膿瘍	2 (0.1)
歯肉炎	9 (0.3)
血腫感染	1 (<0.1)
麦粒腫	7 (0.2)
膿痂疹	2 (0.1)
感染性皮膚嚢腫	2 (0.1)
感染性皮膚潰瘍	1 (<0.1)
感染性脊椎炎	1 (<0.1)
関節膿瘍	1 (<0.1)
迷路炎	1 (<0.1)
喉頭炎	6 (0.2)
限局性感染	4 (0.1)
下気道感染	7 (0.2)
筋膿瘍	1 (<0.1)
鼓膜炎	1 (<0.1)
爪床感染	1 (<0.1)
爪感染	2 (0.1)
鼻咽頭炎	215 (6.7)
壊死性筋膜炎	1 (<0.1)
口腔感染	1 (<0.1)
中耳炎	6 (0.2)
爪囲炎	5 (0.2)
耳下腺炎	1 (<0.1)
歯周炎	13 (0.4)
咽頭炎	39 (1.2)
咽頭扁桃炎	2 (0.1)
肺炎	31 (1.0)
処置後感染	1 (<0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載
データカットオフ時点 (2011年3月29日) まで

長期投与試験	計
術後創感染	1 (<0.1)
歯髄炎	4 (0.1)
腎盂腎炎	7 (0.2)
急性腎盂腎炎	1 (<0.1)
膿皮症	1 (<0.1)
膿尿	5 (0.2)
膿疱性皮疹	1 (<0.1)
気道感染	6 (0.2)
網膜炎	1 (<0.1)
鼻炎	9 (0.3)
敗血症	2 (0.1)
敗血症性ショック	2 (0.1)
副鼻腔炎	40 (1.2)
皮膚感染	3 (0.1)
皮下組織膿瘍	7 (0.2)
扁桃炎	8 (0.2)
歯膿瘍	5 (0.2)
歯感染	6 (0.2)
気管炎	2 (0.1)
気管気管支炎	8 (0.2)
上気道感染	129 (4.0)
尿路感染	77 (2.4)
尿路性敗血症	1 (<0.1)
膣感染	5 (0.2)
外陰部膿瘍	1 (<0.1)
外陰部炎	1 (<0.1)
外陰部膣炎	6 (0.2)
創部膿瘍	1 (<0.1)
創傷感染	2 (0.1)
骨結核	1 (<0.1)
播種性結核	1 (<0.1)
マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	1 (<0.1)
結核	1 (<0.1)
中枢神経系結核	1 (<0.1)
マイコプラズマ性肺炎	1 (<0.1)
サイトメガロウイルス感染	1 (<0.1)
ウイルス性腸炎	3 (0.1)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (<0.1)
ロタウイルス胃腸炎	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	5 (0.2)
ウイルス性消化管感染	1 (<0.1)
陰部ヘルペス	2 (0.1)
ヘルペス性皮膚炎	1 (<0.1)
単純ヘルペス	19 (0.6)
ヘルペスウイルス感染	4 (0.1)
帯状疱疹	110 (3.4)
インフルエンザ	41 (1.3)
伝染性軟属腫	1 (<0.1)
眼帯状疱疹	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	25 (0.8)
水痘帯状疱疹ウイルス感染	2 (0.1)
ウイルス感染	3 (0.1)

長期投与試験	計
ウイルス性咽頭炎	1 (<0.1)
ウイルス性上気道感染	2 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	26 (0.8)
足骨折	2 (0.1)
半月板損傷	1 (<0.1)
肋骨骨折	1 (<0.1)
脊椎圧迫骨折	2 (0.1)
手首関節骨折	1 (<0.1)
挫傷	5 (0.2)
転倒	3 (0.1)
裂傷	1 (<0.1)
交通事故	4 (0.1)
癍痕	1 (<0.1)
腱断裂	1 (<0.1)
歯牙骨折	1 (<0.1)
創部分泌	1 (<0.1)
誤用量投与	1 (<0.1)
投薬過誤	1 (<0.1)
過量投与	1 (<0.1)
臨床検査	273 (8.5)
拡張期血圧上昇	1 (<0.1)
血圧上昇	9 (0.3)
心電図QT間隔異常	1 (<0.1)
心電図QT延長	2 (0.1)
心電図ST-T変化	1 (<0.1)
心電図T波逆転	1 (<0.1)
心電図異常	2 (0.1)
心拍数増加	1 (<0.1)
心拍数不整	1 (<0.1)
左室拡張終期圧上昇	1 (<0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	10 (0.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1 (<0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28 (0.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<0.1)
便潜血	1 (<0.1)
好酸球数増加	1 (<0.1)
ヘマトクリット異常	1 (<0.1)
ヘマトクリット減少	1 (<0.1)
ヘモグロビン異常	1 (<0.1)
ヘモグロビン減少	9 (0.3)
リンパ球数減少	17 (0.5)
リンパ球数増加	1 (<0.1)
リンパ球形態異常	1 (<0.1)
後骨髄球数増加	1 (<0.1)
単球数増加	1 (<0.1)
骨髄球数増加	1 (<0.1)
好中球数減少	8 (0.2)
好中球数増加	1 (<0.1)
血小板数減少	1 (<0.1)
赤血球数減少	3 (0.1)
白血球数減少	24 (0.7)
白血球数増加	1 (<0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載
データカットオフ時点 (2011年3月29日) まで

長期投与試験	計
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	40 (1.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	30 (0.9)
血中ビリルビン増加	1 (<0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	15 (0.5)
肝酵素異常	1 (<0.1)
肝酵素上昇	20 (0.6)
肝機能検査異常	2 (0.1)
肝機能検査値上昇	10 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	10 (0.3)
血中免疫グロブリンG減少	1 (<0.1)
アポリポ蛋白A-I増加	2 (0.1)
アポリポ蛋白A-II増加	2 (0.1)
アポリポ蛋白B増加	1 (<0.1)
血中コレステロール異常	1 (<0.1)
血中コレステロール増加	26 (0.8)
血中トリグリセリド増加	8 (0.2)
高比重リポ蛋白	1 (<0.1)
脂質異常	2 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	19 (0.6)
血中ブドウ糖増加	3 (0.1)
体重減少	1 (<0.1)
体重増加	21 (0.7)
血中アルブミン増加	1 (<0.1)
C-反応性蛋白増加	3 (0.1)
総蛋白増加	1 (<0.1)
血中クレアチニン増加	16 (0.5)
血中尿素増加	8 (0.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (<0.1)
尿中白血球エステラーゼ	1 (<0.1)
尿中白血球	1 (<0.1)
尿中白血球陽性	1 (<0.1)
血中重炭酸塩減少	1 (<0.1)
血中カルシウム増加	1 (<0.1)
血中クロール増加	1 (<0.1)
血中カリウム減少	1 (<0.1)
血中カリウム増加	1 (<0.1)
血中ナトリウム増加	2 (0.1)
代謝および栄養障害	134 (4.2)
食欲減退	3 (0.1)
食欲亢進	1 (<0.1)
肥満	2 (0.1)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (<0.1)
脱水	1 (<0.1)
体液貯留	2 (0.1)
高カリウム血症	2 (0.1)
低カリウム血症	3 (0.1)
低ナトリウム血症	2 (0.1)
多飲症	1 (<0.1)

長期投与試験	計
糖尿病	1 (<0.1)
高血糖	4 (0.1)
1型糖尿病	1 (<0.1)
2型糖尿病	3 (0.1)
脂質異常症	22 (0.7)
高コレステロール血症	42 (1.3)
高脂血症	39 (1.2)
高トリグリセリド血症	9 (0.3)
ビタミンD欠乏	4 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	100 (3.1)
骨粗鬆症	4 (0.1)
骨膜炎	1 (<0.1)
脊椎障害	1 (<0.1)
脊椎痛	1 (<0.1)
シェーグレン症候群	4 (0.1)
関節痛	10 (0.3)
関節炎	1 (<0.1)
関節障害	1 (<0.1)
関節破壊	1 (<0.1)
関節硬直	1 (<0.1)
関節腫脹	1 (<0.1)
変形性関節症	2 (0.1)
関節リウマチ	13 (0.4)
肩回旋筋腱板症候群	1 (<0.1)
変形性脊椎症	1 (<0.1)
顎関節症候群	2 (0.1)
線維筋痛	1 (<0.1)
筋肉疲労	1 (<0.1)
筋痙縮	8 (0.2)
筋力低下	2 (0.1)
筋肉痛	1 (<0.1)
筋膜疼痛症候群	2 (0.1)
ミオパチー	2 (0.1)
斜頸	1 (<0.1)
頸部脊柱管狭窄症	1 (<0.1)
椎間板突出	2 (0.1)
脊柱後弯症	1 (<0.1)
脊柱管狭窄症	2 (0.1)
背部痛	13 (0.4)
側腹部痛	1 (<0.1)
鼠径部痛	1 (<0.1)
筋骨格系胸痛	1 (<0.1)
筋骨格痛	2 (0.1)
筋骨格硬直	1 (<0.1)
頸部痛	2 (0.1)
四肢痛	3 (0.1)
足底筋膜炎	1 (<0.1)
上肢腫瘤	1 (<0.1)
滑液包炎	5 (0.2)
滑液嚢腫	1 (<0.1)
滑膜炎	1 (<0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載
データカットオフ時点 (2011年3月29日) まで

長期投与試験	計
腱障害	1 (<0.1)
腱炎	1 (<0.1)
腱鞘炎	1 (<0.1)
弾発指	1 (<0.1)
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)	31 (1.0)
乳癌	2 (0.1)
乳頭パジェット病	1 (<0.1)
脂漏性角化症	1 (<0.1)
皮膚乳頭腫	4 (0.1)
胃癌	1 (<0.1)
胃癌第4期	1 (<0.1)
腹膜新生物	1 (<0.1)
リンパ増殖性障害	1 (<0.1)
B細胞性リンパ腫	1 (<0.1)
リンパ節転移	2 (0.1)
線維腫	2 (0.1)
扁平上皮癌	2 (0.1)
感染性新生物	1 (<0.1)
悪性腹水	1 (<0.1)
悪性胸水	1 (<0.1)
髄膜腫	1 (<0.1)
眼瞼の良性新生物	1 (<0.1)
子宮平滑筋腫	3 (0.1)
子宮内膜癌	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う卵巣癌	1 (<0.1)
気管支癌	1 (<0.1)
肺腺癌	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う肺腺癌	1 (<0.1)
遠隔転移を伴う小細胞肺癌	1 (<0.1)
基底細胞癌	4 (0.1)
悪性黒色腫	1 (<0.1)
脂肪腫	1 (<0.1)
脂肪肉腫	1 (<0.1)
神経系障害	141 (4.4)
脳出血	1 (<0.1)
脳梗塞	1 (<0.1)
一過性脳虚血発作	2 (0.1)
聴神経炎	1 (<0.1)
顔面麻痺	1 (<0.1)
顔面不全麻痺	1 (<0.1)
第3脳神経麻痺	1 (<0.1)
頭痛	62 (1.9)
片頭痛	8 (0.2)
緊張性頭痛	4 (0.1)
健忘	1 (<0.1)
注意力障害	1 (<0.1)
記憶障害	2 (0.1)
頭部動揺	1 (<0.1)
精神運動亢進	1 (<0.1)
振戦	5 (0.2)

長期投与試験	計
灼熱感	1 (<0.1)
浮動性めまい	20 (0.6)
体位性めまい	1 (<0.1)
異常感覚	1 (<0.1)
構語障害	1 (<0.1)
味覚異常	3 (0.1)
感覚鈍麻	4 (0.1)
反射減弱	1 (<0.1)
肋間神経痛	1 (<0.1)
意識消失	1 (<0.1)
神経痛	2 (0.1)
錯感覚	6 (0.2)
ヘルペス後神経痛	3 (0.1)
失神寸前の状態	1 (<0.1)
感覚障害	2 (0.1)
傾眠	3 (0.1)
失神	4 (0.1)
手根管症候群	1 (<0.1)
肘部管症候群	1 (<0.1)
末梢性ニューロパチー	2 (0.1)
多発ニューロパチー	1 (<0.1)
てんかん	1 (<0.1)
痙攣発作	1 (<0.1)
側頭葉てんかん	1 (<0.1)
頰腕症候群	1 (<0.1)
坐骨神経痛	3 (0.1)
大脳萎縮	1 (<0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (<0.1)
自然流産	1 (<0.1)
精神障害	34 (1.1)
不安	9 (0.3)
パニック発作	1 (<0.1)
落ち着きのなさ	1 (<0.1)
錯乱状態	1 (<0.1)
抑うつ気分	1 (<0.1)
うつ病	9 (0.3)
易刺激性	1 (<0.1)
遺尿	1 (<0.1)
リビドー亢進	1 (<0.1)
初期不眠症	1 (<0.1)
不眠症	8 (0.2)
睡眠障害	3 (0.1)
腎および尿路障害	43 (1.3)
緊張性膀胱	2 (0.1)
急性腎障害	1 (<0.1)
高窒素血症	1 (<0.1)
腎嚢胞	1 (<0.1)
腎障害	1 (<0.1)
腎不全	1 (<0.1)
腎機能障害	1 (<0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載
データカットオフ時点 (2011年3月29日) まで

長期投与試験	計
アルブミン尿	1 (<0.1)
排尿困難	5 (0.2)
糖尿	1 (<0.1)
血尿	11 (0.3)
高カルシウム尿症	2 (0.1)
白血球尿	2 (0.1)
排尿異常	1 (<0.1)
夜間頻尿	1 (<0.1)
頻尿	2 (0.1)
蛋白尿	11 (0.3)
尿失禁	1 (<0.1)
尿路結石	1 (<0.1)
腎結石症	3 (0.1)
尿管結石症	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	25 (0.8)
乳房過形成	1 (<0.1)
乳房腫瘍	2 (0.1)
乳房痛	2 (0.1)
乳房腫脹	1 (<0.1)
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (<0.1)
子宮頸管ポリープ	2 (0.1)
子宮頸部びらん	1 (<0.1)
閉経期症状	1 (<0.1)
閉経後出血	1 (<0.1)
無月経	2 (0.1)
月経過多	1 (<0.1)
不正子宮出血	1 (<0.1)
卵巣嚢胞	1 (<0.1)
精巣痛	1 (<0.1)
子宮内膜増殖症	1 (<0.1)
子宮出血	2 (0.1)
膣分泌物	2 (0.1)
膣障害	1 (<0.1)
膣出血	1 (<0.1)
膣ポリープ	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	128 (4.0)
喘息	2 (0.1)
気管支拡張症	1 (<0.1)
気管支痙攣	1 (<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	3 (0.1)
急性肺水腫	1 (<0.1)
急性呼吸窮迫症候群	2 (0.1)
間質性肺疾患	2 (0.1)
肺浸潤	1 (<0.1)
器質性肺炎	1 (<0.1)
肺肉芽腫	1 (<0.1)
胸水	3 (0.1)
胸膜炎	2 (0.1)
急性呼吸不全	1 (<0.1)
アレルギー性咳嗽	1 (<0.1)

長期投与試験	計
咳嗽	24 (0.7)
発声障害	3 (0.1)
呼吸困難	8 (0.2)
労作性呼吸困難	3 (0.1)
喉頭痛	3 (0.1)
口腔咽頭不快感	2 (0.1)
口腔咽頭痛	13 (0.4)
湿性咳嗽	3 (0.1)
肺腫瘍	1 (<0.1)
呼吸障害	17 (0.5)
気道うっ血	2 (0.1)
鼻漏	4 (0.1)
上気道の炎症	18 (0.6)
鼻出血	2 (0.1)
鼻閉	3 (0.1)
鼻の炎症	1 (<0.1)
副鼻腔分泌過多	2 (0.1)
咽頭紅斑	1 (<0.1)
アレルギー性鼻炎	4 (0.1)
副鼻腔うっ血	2 (0.1)
血管運動性鼻炎	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	135 (4.2)
血管浮腫	1 (<0.1)
顔面腫脹	1 (<0.1)
蕁麻疹	7 (0.2)
光線角化症	4 (0.1)
過角化	5 (0.2)
前癌性皮膚病変	1 (<0.1)
皮膚線条	1 (<0.1)
皮膚嚢腫	2 (0.1)
慢性光線性皮膚炎	1 (<0.1)
褥瘡性潰瘍	2 (0.1)
皮膚炎	5 (0.2)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.1)
水疱性皮膚炎	1 (<0.1)
接触性皮膚炎	2 (0.1)
湿疹	12 (0.4)
紅斑	12 (0.4)
間擦疹	2 (0.1)
硬化性苔癬	1 (<0.1)
丘疹	1 (<0.1)
そう痒症	7 (0.2)
全身性そう痒症	1 (<0.1)
膿疱性乾癬	1 (<0.1)
発疹	30 (0.9)
斑状皮疹	1 (<0.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (<0.1)
丘疹性皮疹	1 (<0.1)
そう痒性皮疹	1 (<0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載
データカットオフ時点 (2011年3月29日) まで

長期投与試験	計
小水疱性皮疹	1 (<0.1)
痂皮	1 (<0.1)
脂漏性皮膚炎	2 (0.1)
皮膚障害	1 (<0.1)
皮膚剥脱	1 (<0.1)
皮膚亀裂	1 (<0.1)
皮膚病変	5 (0.2)
うっ滞性皮膚炎	1 (<0.1)
肝斑	1 (<0.1)
過剰肉芽組織	1 (<0.1)
皮膚粘膜潰瘍形成	1 (<0.1)
皮膚びらん	1 (<0.1)
皮膚腫瘍	5 (0.2)
皮膚潰瘍	3 (0.1)
ざ瘡	7 (0.2)
脱毛症	4 (0.1)
汗腺炎	1 (<0.1)
多汗症	3 (0.1)
汗疹	1 (<0.1)

長期投与試験	計
爪の障害	2 (0.1)
寝汗	1 (<0.1)
酒さ	4 (0.1)
皮膚血管炎	1 (<0.1)
皮下出血	1 (<0.1)
血管障害	70 (2.2)
動脈硬化症	4 (0.1)
循環虚脱	1 (<0.1)
低血圧	1 (<0.1)
深部静脈血栓症	3 (0.1)
表在性血栓性静脈炎	1 (<0.1)
静脈血栓症	1 (<0.1)
潮紅	1 (<0.1)
末梢血管障害	1 (<0.1)
血腫	1 (<0.1)
高血圧	56 (1.7)
高血圧クリーゼ	2 (0.1)
静脈瘤	1 (<0.1)

副作用名はMedDRAJ v19.0の基本語 (PT) で記載
データカットオフ時点 (2011年3月29日) まで

潰瘍性大腸炎

コホート1：海外で実施した第Ⅱ相試験1試験（A3921063試験）、国内外で実施した第Ⅲ相寛解導入試験2試験（A3921094、A3921095試験）でみられた副作用

コホート1	10 mg 1日2回	計
評価対象例数	938	1220
副作用発現例(発現率%)	267 (28.5)	332 (27.2)
血液およびリンパ系障害	11 (1.2)	12 (1.0)
貧血	4 (0.4)	4 (0.3)
好酸球増加症	2 (0.2)	2 (0.2)
内出血発生の増加傾向	1 (0.1)	1 (0.1)
白血球減少症	1 (0.1)	2 (0.2)
リンパ節症	1 (0.1)	1 (0.1)
リンパ球減少症	2 (0.2)	2 (0.2)
心臓障害	5 (0.5)	7 (0.6)
徐脈	0	1 (0.1)
うっ血性心不全	1 (0.1)	1 (0.1)
動悸	2 (0.2)	2 (0.2)
洞性頻脈	2 (0.2)	2 (0.2)
頻脈	0	1 (0.1)
耳および迷路障害	2 (0.2)	3 (0.2)
耳鳴	0	1 (0.1)
回転性めまい	2 (0.2)	2 (0.2)
内分泌障害	2 (0.2)	2 (0.2)
クッシング様症状	1 (0.1)	1 (0.1)
甲状腺腫	1 (0.1)	1 (0.1)
眼障害	3 (0.3)	4 (0.3)
眼乾燥	0	1 (0.1)
眼刺激	1 (0.1)	1 (0.1)
眼痛	1 (0.1)	1 (0.1)
視力障害	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸障害	64 (6.8)	80 (6.6)
腹部不快感	1 (0.1)	1 (0.1)
腹部膨満	5 (0.5)	6 (0.5)
腹痛	5 (0.5)	6 (0.5)
下腹部痛	1 (0.1)	1 (0.1)
上腹部痛	3 (0.3)	4 (0.3)
腹部圧痛	2 (0.2)	2 (0.2)
空気嚥下	1 (0.1)	1 (0.1)
アフタ性潰瘍	1 (0.1)	2 (0.2)
潰瘍性大腸炎	3 (0.3)	6 (0.5)
便秘	2 (0.2)	2 (0.2)
便意切迫	1 (0.1)	1 (0.1)
下痢	5 (0.5)	5 (0.4)
口内乾燥	3 (0.3)	3 (0.2)
消化不良	8 (0.9)	8 (0.7)
鼓腸	4 (0.4)	6 (0.5)
胃炎	1 (0.1)	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	1 (0.1)	1 (0.1)
腸管穿孔	1 (0.1)	1 (0.1)
口唇乾燥	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔内潰瘍形成	2 (0.2)	2 (0.2)
悪心	14 (1.5)	18 (1.5)
嚥下痛	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔粘膜紅斑	1 (0.1)	1 (0.1)

コホート1	10 mg 1日2回	計
腠脂肪変性	1 (0.1)	1 (0.1)
直腸出血	1 (0.1)	2 (0.2)
口内炎	1 (0.1)	2 (0.2)
舌腫脹	1 (0.1)	1 (0.1)
舌障害	0	1 (0.1)
舌潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
嘔吐	4 (0.4)	5 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	35 (3.7)	42 (3.4)
無力症	2 (0.2)	4 (0.3)
胸部不快感	1 (0.1)	1 (0.1)
胸痛	2 (0.2)	2 (0.2)
悪寒	0	1 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.1)	1 (0.1)
疲労	11 (1.2)	14 (1.1)
インフルエンザ様疾患	3 (0.3)	3 (0.2)
倦怠感	3 (0.3)	3 (0.2)
末梢性浮腫	5 (0.5)	5 (0.4)
発熱	10 (1.1)	12 (1.0)
口渇	2 (0.2)	2 (0.2)
感染症および寄生虫症	84 (9.0)	97 (8.0)
腸管膿瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
膿疱性ざ瘡	1 (0.1)	1 (0.1)
急性副鼻腔炎	1 (0.1)	1 (0.1)
口角口唇炎	1 (0.1)	1 (0.1)
気管支炎	3 (0.3)	3 (0.2)
カンジダ感染	1 (0.1)	1 (0.1)
結膜炎	2 (0.2)	2 (0.2)
膀胱炎	2 (0.2)	2 (0.2)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.1)	1 (0.1)
大腸菌性尿路感染	1 (0.1)	1 (0.1)
眼感染	1 (0.1)	1 (0.1)
熱性感染症	1 (0.1)	1 (0.1)
毛包炎	9 (1.0)	9 (0.7)
真菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
せつ	3 (0.3)	3 (0.2)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.1)	1 (0.1)
単純ヘルペス	3 (0.3)	3 (0.2)
帯状疱疹	5 (0.5)	6 (0.5)
麦粒腫	1 (0.1)	1 (0.1)
インフルエンザ	4 (0.4)	5 (0.4)
下気道感染	1 (0.1)	2 (0.2)
鼻咽頭炎	17 (1.8)	23 (1.9)
口腔カンジダ症	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔真菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	2 (0.2)	2 (0.2)
爪囲炎	1 (0.1)	1 (0.1)

副作用名はMedDRA v19.0の基本語（PT）で記載
データ収集期間：寛解導入試験の投与1日目から最終投与日まで（最長9週間）

コホート1	10 mg 1日2回	計
歯周炎	1 (0.1)	1 (0.1)
咽頭炎	3 (0.3)	3 (0.2)
肺炎	1 (0.1)	1 (0.1)
膿疱性皮疹	2 (0.2)	2 (0.2)
気道感染	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻炎	2 (0.2)	2 (0.2)
副鼻腔炎	1 (0.1)	2 (0.2)
歯膿瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
歯感染	1 (0.1)	2 (0.2)
上気道感染	8 (0.9)	10 (0.8)
尿道炎	1 (0.1)	1 (0.1)
尿路感染	6 (0.6)	6 (0.5)
外陰部腔カンジダ症	0	1 (0.1)
外陰腔真菌感染	1 (0.1)	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.1)	1 (0.1)
靭帯捻挫	1 (0.1)	1 (0.1)
皮膚擦過傷	1 (0.1)	1 (0.1)
臨床検査	46 (4.9)	53 (4.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.2)	3 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.1)	3 (0.2)
血中ビリルビン増加	1 (0.1)	1 (0.1)
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.1)	1 (0.1)
血中コレステロール増加	10 (1.1)	10 (0.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20 (2.1)	22 (1.8)
C-反応性蛋白増加	1 (0.1)	2 (0.2)
大腸菌検査陽性	1 (0.1)	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.4)	4 (0.3)
肝酵素上昇	0	1 (0.1)
B型肝炎DNA測定陽性	1 (0.1)	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.1)	1 (0.1)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.1)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白異常	1 (0.1)	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	6 (0.6)	6 (0.5)
リンパ球数減少	1 (0.1)	1 (0.1)
単球数減少	1 (0.1)	1 (0.1)
血小板数減少	1 (0.1)	1 (0.1)
血小板数増加	0	1 (0.1)
赤血球数増加	1 (0.1)	1 (0.1)
尿量増加	1 (0.1)	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)	1 (0.1)
体重増加	1 (0.1)	1 (0.1)

コホート1	10 mg 1日2回	計
代謝および栄養障害	22 (2.3)	23 (1.9)
食欲減退	1 (0.1)	1 (0.1)
脱水	0	1 (0.1)
脂質異常症	1 (0.1)	1 (0.1)
体液貯留	1 (0.1)	1 (0.1)
高カルシウム血症	1 (0.1)	1 (0.1)
高コレステロール血症	13 (1.4)	13 (1.1)
高血糖	0	1 (0.1)
高脂血症	4 (0.4)	4 (0.3)
高トリグリセリド血症	1 (0.1)	1 (0.1)
低ナトリウム血症	0	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	17 (1.8)	22 (1.8)
関節痛	8 (0.9)	11 (0.9)
関節炎	2 (0.2)	2 (0.2)
背部痛	2 (0.2)	4 (0.3)
骨痛	1 (0.1)	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)	2 (0.2)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格痛	1 (0.1)	1 (0.1)
筋骨格硬直	1 (0.1)	1 (0.1)
筋肉痛	2 (0.2)	2 (0.2)
頸部痛	0	1 (0.1)
四肢痛	2 (0.2)	3 (0.2)
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)	2 (0.2)	2 (0.2)
基底細胞癌	1 (0.1)	1 (0.1)
胃腸管腺腫	1 (0.1)	1 (0.1)
神経系障害	59 (6.3)	71 (5.8)
頸原性頭痛	1 (0.1)	1 (0.1)
注意力障害	1 (0.1)	1 (0.1)
浮動性めまい	7 (0.7)	9 (0.7)
味覚異常	2 (0.2)	2 (0.2)
頭痛	49 (5.2)	59 (4.8)
片頭痛	1 (0.1)	1 (0.1)
眼振	1 (0.1)	1 (0.1)
錯感覚	2 (0.2)	3 (0.2)
精神運動亢進	1 (0.1)	1 (0.1)
精神障害	10 (1.1)	12 (1.0)
異常な夢	1 (0.1)	1 (0.1)
不安	2 (0.2)	3 (0.2)
抑うつ気分	1 (0.1)	1 (0.1)
うつ病	1 (0.1)	1 (0.1)
全般性不安障害	1 (0.1)	1 (0.1)
不眠症	4 (0.4)	4 (0.3)
易刺激性	1 (0.1)	1 (0.1)
神経過敏	1 (0.1)	1 (0.1)
睡眠障害	0	1 (0.1)
腎および尿路障害	3 (0.3)	4 (0.3)
排尿困難	1 (0.1)	1 (0.1)
頻尿	1 (0.1)	1 (0.1)
腎不全	0	1 (0.1)

副作用名はMedDRA v19.0の基本語(PT)で記載
データ収集期間：寛解導入試験の投与1日目から最終投与日まで(最長9週間)

コホート1	10 mg 1日2回	計
腎臓痛	1 (0.1)	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	4 (0.4)	5 (0.4)
乳房障害	0	1 (0.1)
乳房腫瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
月経困難症	1 (0.1)	1 (0.1)
月経遅延	1 (0.1)	1 (0.1)
精巣痛	1 (0.1)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	19 (2.0)	23 (1.9)
咳嗽	9 (1.0)	11 (0.9)
咽喉乾燥	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻出血	1 (0.1)	1 (0.1)
口腔咽頭痛	3 (0.3)	4 (0.3)
咽頭潰瘍	1 (0.1)	1 (0.1)
胸膜痛	1 (0.1)	1 (0.1)
肺塞栓症	0	1 (0.1)
呼吸障害	1 (0.1)	1 (0.1)
鼻漏	1 (0.1)	1 (0.1)
くしゃみ	1 (0.1)	1 (0.1)
上気道の炎症	1 (0.1)	1 (0.1)
喘鳴	2 (0.2)	2 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	51 (5.4)	66 (5.4)
ざ瘡	14 (1.5)	14 (1.1)
脱毛症	8 (0.9)	12 (1.0)
皮膚炎	1 (0.1)	1 (0.1)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1)	2 (0.2)
皮膚乾燥	4 (0.4)	5 (0.4)

コホート1	10 mg 1日2回	計
斑状出血	1 (0.1)	2 (0.2)
湿疹	3 (0.3)	3 (0.2)
紅斑	2 (0.2)	4 (0.3)
毛髪成長異常	1 (0.1)	1 (0.1)
多汗症	2 (0.2)	3 (0.2)
寝汗	0	1 (0.1)
丘疹	0	1 (0.1)
そう痒症	2 (0.2)	5 (0.4)
発疹	6 (0.6)	7 (0.6)
紅斑性皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)
毛孔性皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)
丘疹性皮疹	3 (0.3)	3 (0.2)
そう痒性皮疹	1 (0.1)	1 (0.1)
脂漏	1 (0.1)	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.1)	2 (0.2)
血管障害	10 (1.1)	12 (1.0)
血圧変動	1 (0.1)	1 (0.1)
血腫	1 (0.1)	1 (0.1)
ほてり	1 (0.1)	2 (0.2)
高血圧	3 (0.3)	3 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.1)	1 (0.1)
末梢静脈疾患	0	1 (0.1)
側頭動脈炎	1 (0.1)	1 (0.1)
血栓性静脈炎	1 (0.1)	1 (0.1)
静脈血栓症	1 (0.1)	1 (0.1)

副作用名はMedDRA v19.0の基本語 (PT) で記載
データ収集期間：寛解導入試験の投与1日目から最終投与日まで (最長9週間)

コホート2：国内外で実施した第Ⅲ相寛解維持試験（A3921096 試験）でみられた副作用

コホート2	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
評価対象例数	198	196	394
副作用発現例 (発現率%)	73 (36.9)	97 (49.5)	170 (43.1)
血液およびリンパ系障害	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
貧血	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
リンパ節症	0	0	0
好中球減少症	1 (0.5)	0	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.5)	0	1 (0.3)
頻脈	1 (0.5)	0	1 (0.3)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ジルベール症候群	0	1 (0.5)	1 (0.3)
耳および迷路障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
聴力低下	1 (0.5)	0	1 (0.3)
感音性聴力低下	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼障害	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)
白内障	0	1 (0.5)	1 (0.3)
結膜出血	0	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0
眼の障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
眼瞼浮腫	0	0	0
虹彩炎	1 (0.5)	0	1 (0.3)
強膜炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
霧視	1 (0.5)	0	1 (0.3)
視力障害	1 (0.5)	0	1 (0.3)
胃腸障害	16 (8.1)	17 (8.7)	33 (8.4)
腹痛	2 (1.0)	0	2 (0.5)
下腹部痛	0	0	0
上腹部痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
裂肛	0	0	0
肛門そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.3)
アフタ性潰瘍	0	1 (0.5)	1 (0.3)
潰瘍性大腸炎	8 (4.0)	7 (3.6)	15 (3.8)
便秘	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
下痢	0	3 (1.5)	3 (0.8)
消化不良	0	0	0
嚥下障害	1 (0.5)	0	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.5)	0	1 (0.3)
排便回数増加	1 (0.5)	0	1 (0.3)
胃食道逆流性疾患	0	0	0
口唇水疱	0	0	0
口腔内潰瘍形成	0	1 (0.5)	1 (0.3)
悪心	0	3 (1.5)	3 (0.8)
嚥下痛	0	0	0
口腔内不快感	1 (0.5)	0	1 (0.3)
直腸出血	0	0	0
舌苔	0	1 (0.5)	1 (0.3)

コホート2	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
歯痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (5.6)	7 (3.6)	18 (4.6)
無力症	0	0	0
胸痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
悪寒	0	0	0
疲労	8 (4.0)	2 (1.0)	10 (2.5)
インフルエンザ様疾患	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
小結節	1 (0.5)	0	1 (0.3)
末梢腫脹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
発熱	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
乾燥症	0	0	0
肝胆道系障害	2 (1.0)	0	2 (0.5)
高ビリルビン血症	2 (1.0)	0	2 (0.5)
感染症および寄生虫症	33 (16.7)	41 (20.9)	74 (18.8)
膿疱性ざ瘡	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口角口唇炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
細菌性下痢	0	1 (0.5)	1 (0.3)
気管支炎	1 (0.5)	5 (2.6)	6 (1.5)
ウイルス性気管支炎	0	0	0
結膜炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
膀胱炎	0	3 (1.5)	3 (0.8)
憩室炎	0	0	0
眼感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
毛包炎	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)
皮膚真菌感染	1 (0.5)	0	1 (0.3)
胃腸炎	0	2 (1.0)	2 (0.5)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0
ウイルス性消化管感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.5)	0	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.5)	0	1 (0.3)
帯状疱疹	2 (1.0)	8 (4.1)	10 (2.5)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.5)	0	1 (0.3)
麦粒腫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
インフルエンザ	2 (1.0)	4 (2.0)	6 (1.5)
下気道感染	1 (0.5)	0	1 (0.3)
鼻咽頭炎	9 (4.5)	9 (4.6)	18 (4.6)
口腔カンジダ症	1 (0.5)	0	1 (0.3)
口腔真菌感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
口腔ヘルペス	4 (2.0)	3 (1.5)	7 (1.8)

副作用名はMedDRA v19.0の基本語 (PT) で記載
データ収集期間：寛解維持試験の投与1日目から最終投与日まで（最長53週間）

コホート2	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
扁桃周囲膿瘍	1 (0.5)	0	1 (0.3)
咽頭炎	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.3)
肺炎	1 (0.5)	0	1 (0.3)
処置後感染	0	0	0
腎盂腎炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
膿疱性皮疹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
気道感染	0	1 (0.5)	1 (0.3)
鼻炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
副鼻腔炎	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
皮膚カンジダ	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮下組織膿瘍	0	0	0
癬風	0	1 (0.5)	1 (0.3)
扁桃炎	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)
歯膿瘍	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
歯感染	1 (0.5)	0	1 (0.3)
上気道感染	3 (1.5)	5 (2.6)	8 (2.0)
細菌性上気道感染	1 (0.5)	0	1 (0.3)
尿路感染	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
水痘带状疱疹ウイルス感染	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.5)	0	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (1.0)	2 (0.5)
挫傷	0	1 (0.5)	1 (0.3)
擦過傷	0	0	0
靭帯捻挫	0	1 (0.5)	1 (0.3)
創傷	0	0	0
臨床検査	10 (5.1)	21 (10.7)	31 (7.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (1.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
血中非結合ビリルビン増加	1 (0.5)	0	1 (0.3)
血中コレステロール増加	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (1.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.5)	8 (4.1)	11 (2.8)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
C-反応性蛋白増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
心電図QT間隔異常	0	0	0
好酸球数増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)

コホート2	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)
高比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0	1 (0.3)
脂質増加	0	1 (0.5)	1 (0.3)
低比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	0	1 (0.3)
体重増加	0	3 (1.5)	3 (0.8)
白血球数減少	1 (0.5)	0	1 (0.3)
代謝および栄養障害	5 (2.5)	15 (7.7)	20 (5.1)
食欲減退	1 (0.5)	0	1 (0.3)
脂質異常症	0	2 (1.0)	2 (0.5)
高コレステロール血症	4 (2.0)	10 (5.1)	14 (3.6)
高血糖	0	1 (0.5)	1 (0.3)
高脂血症	0	2 (1.0)	2 (0.5)
高トリグリセリド血症	0	1 (0.5)	1 (0.3)
鉄欠乏	1 (0.5)	0	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	10 (5.1)	6 (3.1)	16 (4.1)
関節痛	3 (1.5)	5 (2.6)	8 (2.0)
関節炎	1 (0.5)	0	1 (0.3)
背部痛	0	0	0
滑液包炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
筋骨格痛	0	0	0
筋肉痛	3 (1.5)	0	3 (0.8)
四肢痛	2 (1.0)	0	2 (0.5)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.5)	0	1 (0.3)
末梢関節炎	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0
仙腸骨炎	0	0	0
滑膜炎	0	0	0
腱痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
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 (0.5)	4 (2.0)	5 (1.3)
基底細胞癌	0	0	0
ボーエン病	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
扁平上皮癌	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	0	1 (0.5)	1 (0.3)
神経系障害	9 (4.5)	9 (4.6)	18 (4.6)
灼熱感	0	0	0
頸原性頭痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)

副作用名はMedDRA v19.0の基本語 (PT) で記載
データ収集期間:寛解維持試験の投与1日目から最終投与日まで (最長53週間)

コホート2	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
浮動性めまい	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
全身性強直性 間代性発作	0	1 (0.5)	1 (0.3)
出血性卒中	0	1 (0.5)	1 (0.3)
頭痛	8 (4.0)	2 (1.0)	10 (2.5)
片頭痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
錯感覚	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
坐骨神経痛	0	1 (0.5)	1 (0.3)
痙攣発作	0	2 (1.0)	2 (0.5)
失神	1 (0.5)	0	1 (0.3)
精神障害	4 (2.0)	0	4 (1.0)
不安障害	1 (0.5)	0	1 (0.3)
抑うつ気分	1 (0.5)	0	1 (0.3)
うつ病	1 (0.5)	0	1 (0.3)
不眠症	1 (0.5)	0	1 (0.3)
リビドー減退	1 (0.5)	0	1 (0.3)
腎および尿路 障害	0	3 (1.5)	3 (0.8)
出血性膀胱炎	0	1 (0.5)	1 (0.3)
血尿	0	2 (1.0)	2 (0.5)
腎機能障害	0	0	0
生殖系および 乳房障害	1 (1.0)	2 (2.3)	3 (0.8)
無月経	0	1 (1.2)	1 (0.3)
勃起不全	1 (1.0)	0	1 (0.3)
不規則月経	0	1 (1.2)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭 および縦隔 障害	5 (2.5)	9 (4.6)	14 (3.6)
咳嗽	2 (1.0)	5 (2.6)	7 (1.8)
呼吸困難	0	1 (0.5)	1 (0.3)

コホート2	5 mg 1日2回	10 mg 1日2回	計
喉頭浮腫	1 (0.5)	0	1 (0.3)
口腔咽頭痛	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)
咽頭の炎症	0	0	0
咽頭潰瘍	0	1 (0.5)	1 (0.3)
呼吸障害	0	1 (0.5)	1 (0.3)
副鼻腔うっ血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
皮膚および皮 下組織障害	14 (7.1)	21 (10.7)	35 (8.9)
ざ瘡	4 (2.0)	1 (0.5)	5 (1.3)
脱毛症	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (1.3)
皮膚炎	0	3 (1.5)	3 (0.8)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	5 (1.3)
アレルギー性 皮膚炎	1 (0.5)	0	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.5)	0	1 (0.3)
斑状出血	0	1 (0.5)	1 (0.3)
湿疹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
爪破損	0	1 (0.5)	1 (0.3)
そう痒症	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
発疹	2 (1.0)	6 (3.1)	8 (2.0)
斑状皮疹	0	1 (0.5)	1 (0.3)
酒さ	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	0	1 (0.3)
皮膚色素脱失	1 (0.5)	0	1 (0.3)
皮膚病変	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
蕁麻疹	0	0	0
血管障害	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
高血圧	1 (0.5)	2 (1.0)	3 (0.8)
静脈瘤	0	0	0

副作用名はMedDRA v19.0の基本語 (PT) で記載
データ収集期間：寛解維持試験の投与1日目から最終投
与日まで (最長53週間)

コホート3：国内外で実施した第Ⅱ相試験1試験（A3921063試験）、第Ⅲ相試験3試験（A3921094、A3921095、A3921096試験）、長期投与試験1試験（A3921139試験）でみられた副作用

コホート3	計
安全性解析対象例数	1156
副作用発現件数（発現率%）	603（52.2）
血液およびリンパ系障害	27（2.3）
貧血	9（0.8）
好酸球増加症	2（0.2）
出血性素因	1（0.1）
内出血発生の増加傾向	1（0.1）
鉄欠乏性貧血	1（0.1）
白血球減少症	5（0.4）
リンパ節症	1（0.1）
リンパ球減少症	6（0.5）
単球減少症	1（0.1）
好中球減少症	2（0.2）
汎血球減少症	1（0.1）
血小板増加症	1（0.1）
心臓障害	13（1.1）
うっ血性心不全	1（0.1）
心粗動	1（0.1）
心筋炎	1（0.1）
動悸	5（0.4）
洞性頻脈	3（0.3）
上室性期外収縮	1（0.1）
頻脈	1（0.1）
心室性期外収縮	1（0.1）
先天性、家族性および遺伝性障害	1（0.1）
ジルベール症候群	1（0.1）
耳および迷路障害	9（0.8）
耳出血	1（0.1）
耳痛	1（0.1）
聴力低下	1（0.1）
感音性聴力低下	1（0.1）
耳鳴	2（0.2）
回転性めまい	3（0.3）
内分泌障害	3（0.3）
クッシング様症状	1（0.1）
甲状腺腫	1（0.1）
甲状腺機能低下症	1（0.1）
眼障害	21（1.8）
調節障害	1（0.1）
一過性黒内障	1（0.1）
乱視	1（0.1）
眼瞼炎	3（0.3）
眼瞼痙攣	1（0.1）
白内障	1（0.1）
角膜変性	1（0.1）
眼の障害	1（0.1）
眼刺激	1（0.1）
眼痛	1（0.1）
眼瞼浮腫	1（0.1）
虹彩炎	2（0.2）
円錐角膜	1（0.1）
強膜炎	1（0.1）
潰瘍性角膜炎	1（0.1）

コホート3	計
霧視	3（0.3）
視力低下	1（0.1）
視力障害	4（0.3）
胃腸障害	178（15.4）
腹部不快感	1（0.1）
腹部膨満	9（0.8）
腹痛	17（1.5）
下腹部痛	3（0.3）
上腹部痛	11（1.0）
腹部圧痛	3（0.3）
空気嚥下	1（0.1）
裂肛	1（0.1）
肛門そう痒症	1（0.1）
アフタ性潰瘍	5（0.4）
腹水	1（0.1）
慢性胃炎	1（0.1）
潰瘍性大腸炎	39（3.4）
便秘	8（0.7）
便意切迫	1（0.1）
下痢	13（1.1）
口内乾燥	3（0.3）
十二指腸炎	1（0.1）
消化不良	12（1.0）
嚥下障害	1（0.1）
鼓腸	11（1.0）
排便回数増加	1（0.1）
胃炎	1（0.1）
胃食道逆流性疾患	6（0.5）
歯肉痛	1（0.1）
血便排泄	1（0.1）
痔核	2（0.2）
腸管穿孔	1（0.1）
過敏性腸症候群	1（0.1）
大腸ポリープ	1（0.1）
口唇乾燥	1（0.1）
口唇びらん	1（0.1）
口腔内潰瘍形成	5（0.4）
悪心	28（2.4）
非感染性歯肉炎	1（0.1）
嚥下痛	1（0.1）
口腔内不快感	1（0.1）
口腔粘膜疹	1（0.1）
口腔粘膜紅斑	1（0.1）
腭脂肪変性	1（0.1）
耳下腺腫大	2（0.2）
肛門周囲紅斑	1（0.1）
肛門周囲痛	1（0.1）
潰瘍性直腸炎	1（0.1）
直腸出血	5（0.4）
直腸しぶり	1（0.1）

副作用名はMedDRA v19.0の基本語（PT）で記載
データ収集期間：トファシチニブ投与1日目からデータカットオフ（2016年7月8日）まで（最長3.9年間）

コホート3	計
口内炎	3 (0.3)
舌腫脹	1 (0.1)
舌苔	1 (0.1)
舌潰瘍	1 (0.1)
歯痛	2 (0.2)
嘔吐	12 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	83 (7.2)
無力症	6 (0.5)
胸部不快感	2 (0.2)
胸痛	7 (0.6)
嚢胞	1 (0.1)
顔面浮腫	1 (0.1)
疲労	27 (2.3)
治癒不良	1 (0.1)
インフルエンザ様疾患	5 (0.4)
倦怠感	5 (0.4)
粘膜乾燥	1 (0.1)
小結節	1 (0.1)
末梢性浮腫	10 (0.9)
疼痛	1 (0.1)
末梢腫脹	2 (0.2)
発熱	24 (2.1)
口渇	2 (0.2)
肝胆道系障害	7 (0.6)
肝機能異常	1 (0.1)
肝病変	1 (0.1)
脂肪肝	2 (0.2)
高ビリルビン血症	3 (0.3)
免疫系障害	3 (0.3)
過敏症	1 (0.1)
季節性アレルギー	2 (0.2)
感染症および寄生虫症	287 (24.8)
腸管膿瘍	1 (0.1)
ダニ皮膚炎	1 (0.1)
膿疱性ざ瘡	2 (0.2)
急性副鼻腔炎	1 (0.1)
アメーバ症	1 (0.1)
肛門膿瘍	1 (0.1)
口角口唇炎	3 (0.3)
細菌性関節炎	1 (0.1)
異型肺炎	1 (0.1)
細菌性下痢	1 (0.1)
気管支炎	18 (1.6)
カンジダ感染	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.1)
結膜炎	5 (0.4)
細菌性結膜炎	1 (0.1)
膀胱炎	9 (0.8)
サイトメガロウイルス性小腸炎	1 (0.1)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.1)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.1)
耳感染	1 (0.1)
感染性腸炎	1 (0.1)
蟻虫症	2 (0.2)

コホート3	計
大腸菌性尿路感染	2 (0.2)
眼感染	1 (0.1)
熱性感染症	1 (0.1)
毛包炎	22 (1.9)
真菌感染	1 (0.1)
皮膚真菌感染	3 (0.3)
せつ	5 (0.4)
胃腸炎	7 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.1)
ウイルス性消化管感染	1 (0.1)
陰部ヘルペス	1 (0.1)
真菌性性器感染	1 (0.1)
歯肉膿瘍	1 (0.1)
歯肉炎	3 (0.3)
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.1)
単純ヘルペス	5 (0.4)
帯状疱疹	42 (3.6)
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.1)
播種性帯状疱疹	1 (0.1)
ヒストプラズマ症	1 (0.1)
麦粒腫	7 (0.6)
伝染性単核症	1 (0.1)
インフルエンザ	25 (2.2)
喉頭炎	2 (0.2)
ウイルス性喉頭炎	1 (0.1)
下気道感染	6 (0.5)
乳腺炎	1 (0.1)
伝染性軟属腫	1 (0.1)
鼻ヘルペス	1 (0.1)
鼻咽頭炎	77 (6.7)
爪真菌症	2 (0.2)
眼帯状疱疹	1 (0.1)
口腔カンジダ症	2 (0.2)
口腔真菌感染	3 (0.3)
口腔ヘルペス	22 (1.9)
爪囲炎	1 (0.1)
歯周炎	2 (0.2)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.1)
咽頭炎	14 (1.2)
肺炎	5 (0.4)
処置後敗血症	1 (0.1)
腎盂腎炎	1 (0.1)
膿疱性皮疹	5 (0.4)
気道感染	5 (0.4)
鼻炎	7 (0.6)
副鼻腔炎	10 (0.9)
皮膚カンジダ	2 (0.2)
皮膚感染	1 (0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (0.1)
皮下組織膿瘍	1 (0.1)
白癬感染	1 (0.1)
癩風	1 (0.1)
扁桃炎	10 (0.9)

副作用名はMedDRA v19.0の基本語 (PT) で記載
データ収集期間：トファシチニブ投与1日目からデータカットオフ (2016年7月8日) まで (最長3.9年間)

コホート3	計
歯膿瘍	5 (0.4)
歯感染	4 (0.3)
気管気管支炎	1 (0.1)
結核	1 (0.1)
上気道感染	33 (2.9)
細菌性上気道感染	1 (0.1)
尿道炎	1 (0.1)
尿路感染	21 (1.8)
膣感染	1 (0.1)
ウイルス感染	2 (0.2)
ウイルス性咽頭炎	1 (0.1)
ウイルス性上気道感染	1 (0.1)
外陰部膣カンジダ症	3 (0.3)
外陰膣真菌感染	1 (0.1)
傷害、中毒および処置合併症	6 (0.5)
挫傷	2 (0.2)
転倒	1 (0.1)
靭帯捻挫	2 (0.2)
皮膚擦過傷	1 (0.1)
脛骨骨折	1 (0.1)
臨床検査	155 (13.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.2)
血中ビリルビン増加	4 (0.3)
血中非抱合ビリルビン増加	2 (0.2)
血中カルシウム増加	1 (0.1)
血中コレステロール増加	24 (2.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	77 (6.7)
血中クレアチニン増加	2 (0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (0.3)
血中カリウム増加	1 (0.1)
血中トリグリセリド増加	2 (0.2)
血中尿素増加	1 (0.1)
C-反応性蛋白増加	2 (0.2)
腎クレアチニン・クリアランス減少	1 (0.1)
心電図異常	1 (0.1)
好酸球数増加	2 (0.2)
大腸菌検査陽性	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13 (1.1)
グリコヘモグロビン増加	1 (0.1)
ヘモグロビン減少	1 (0.1)
肝酵素上昇	2 (0.2)
B型肝炎DNA測定陽性	1 (0.1)
高比重リポ蛋白減少	1 (0.1)
高比重リポ蛋白増加	3 (0.3)
脂質増加	1 (0.1)
肝機能検査異常	1 (0.1)
肝機能検査値上昇	2 (0.2)
低比重リポ蛋白異常	1 (0.1)
低比重リポ蛋白増加	10 (0.9)
リンパ球数減少	11 (1.0)
単球数減少	2 (0.2)

コホート3	計
好中球数増加	1 (0.1)
血小板数減少	2 (0.2)
赤血球数増加	1 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.1)
尿量増加	1 (0.1)
ビタミンD減少	1 (0.1)
体重減少	1 (0.1)
体重増加	10 (0.9)
白血球数減少	5 (0.4)
白血球数増加	1 (0.1)
代謝および栄養障害	81 (7.0)
食欲減退	4 (0.3)
糖尿病	2 (0.2)
脂質異常症	8 (0.7)
体液貯留	1 (0.1)
高カルシウム血症	1 (0.1)
高コレステロール血症	54 (4.7)
高血糖	1 (0.1)
高脂血症	10 (0.9)
高トリグリセリド血症	2 (0.2)
鉄欠乏	4 (0.3)
ビタミンB12欠乏	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	74 (6.4)
関節痛	42 (3.6)
関節炎	4 (0.3)
背部痛	6 (0.5)
骨痛	1 (0.1)
滑液包炎	1 (0.1)
尾骨痛	1 (0.1)
側腹部痛	1 (0.1)
関節腫脹	1 (0.1)
筋痙縮	1 (0.1)
筋力低下	1 (0.1)
筋骨格系胸痛	1 (0.1)
筋骨格痛	3 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.1)
筋肉痛	10 (0.9)
頸部痛	1 (0.1)
骨炎	1 (0.1)
骨減少症	2 (0.2)
骨粗鬆症	1 (0.1)
四肢痛	5 (0.4)
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.1)
末梢関節炎	1 (0.1)
滑液嚢腫	1 (0.1)
腱痛	1 (0.1)
腱炎	1 (0.1)
腱鞘炎	2 (0.2)
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)	27 (2.3)
肛門性器疣贅	1 (0.1)
基底細胞癌	3 (0.3)
ボーエン病	1 (0.1)

副作用名はMedDRA v19.0の基本語 (PT) で記載
データ収集期間：トファシチニブ投与1日目からデータカットオフ (2016年7月8日) まで (最長3.9年間)

コホート3	計
肝内胆管癌	1 (0.1)
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1 (0.1)
本態性血小板血症	1 (0.1)
胃腸管腺腫	1 (0.1)
肝血管肉腫	1 (0.1)
平滑筋肉腫	1 (0.1)
メラノサイト性母斑	1 (0.1)
腹膜転移	1 (0.1)
腎細胞癌	1 (0.1)
皮膚乳頭腫	9 (0.8)
扁平上皮癌	4 (0.3)
皮膚有棘細胞癌	2 (0.2)
甲状腺腺腫	1 (0.1)
神経系障害	100 (8.7)
健忘	1 (0.1)
頸原性頭痛	1 (0.1)
注意力障害	1 (0.1)
浮動性めまい	11 (1.0)
味覚異常	2 (0.2)
顔面部神経痛	1 (0.1)
全身性強直性間代性発作	1 (0.1)
出血性卒中	1 (0.1)
頭痛	71 (6.1)
筋緊張亢進	1 (0.1)
感覚鈍麻	2 (0.2)
片頭痛	3 (0.3)
末梢性ニューロパチー	1 (0.1)
眼振	1 (0.1)
錯感覚	11 (1.0)
ヘルペス後神経痛	1 (0.1)
失神寸前の状態	2 (0.2)
精神運動亢進	1 (0.1)
坐骨神経痛	2 (0.2)
痙攣発作	2 (0.2)
失神	1 (0.1)
振戦	1 (0.1)
精神障害	23 (2.0)
異常な夢	1 (0.1)
不安	3 (0.3)
不安障害	1 (0.1)
注意欠陥多動性障害	1 (0.1)
抑うつ気分	2 (0.2)
うつ病	2 (0.2)
全般性不安障害	1 (0.1)
不眠症	8 (0.7)
易刺激性	2 (0.2)
リビドー減退	1 (0.1)
神経過敏	1 (0.1)
睡眠障害	3 (0.3)
夢遊症	1 (0.1)
腎および尿路障害	12 (1.0)
出血性膀胱炎	1 (0.1)
排尿困難	2 (0.2)
血尿	3 (0.3)
腎症	1 (0.1)

コホート3	計
頻尿	1 (0.1)
蛋白尿	1 (0.1)
腎機能障害	1 (0.1)
腎臓痛	2 (0.2)
尿管閉塞	1 (0.1)
尿管結石症	1 (0.1)
生殖系および乳房障害	17 (1.5)
無月経	3 (0.3)
乳房嚢胞	1 (0.1)
乳房腫瘤	2 (0.2)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.1)
月経困難症	2 (0.2)
勃起不全	2 (0.2)
乳房拡張症	1 (0.1)
月経遅延	1 (0.1)
不規則月経	1 (0.1)
不正子宮出血	1 (0.1)
前立腺症	1 (0.1)
陰嚢腫脹	1 (0.1)
精巣痛	1 (0.1)
陰分泌	1 (0.1)
外陰陰そう痒症	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	53 (4.6)
喘息	1 (0.1)
カタル	2 (0.2)
咳嗽	22 (1.9)
咽喉乾燥	1 (0.1)
呼吸困難	3 (0.3)
鼻出血	1 (0.1)
しゃっくり	1 (0.1)
喉頭浮腫	1 (0.1)
口腔咽頭痛	11 (1.0)
咽頭紅斑	1 (0.1)
咽頭潰瘍	2 (0.2)
胸膜痛	1 (0.1)
肺腫瘤	1 (0.1)
ラ音	1 (0.1)
呼吸障害	3 (0.3)
鼻漏	3 (0.3)
副鼻腔うっ血	1 (0.1)
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.1)
くしゃみ	1 (0.1)
扁桃肥大	1 (0.1)
上気道の炎症	2 (0.2)
喘鳴	2 (0.2)
皮膚および皮下組織障害	150 (13.0)
ざ瘡	32 (2.8)
嚢胞性ざ瘡	1 (0.1)
脱毛症	19 (1.6)
蝶形皮疹	1 (0.1)
皮膚炎	6 (0.5)
ざ瘡様皮膚炎	6 (0.5)
アレルギー性皮膚炎	3 (0.3)

副作用名はMedDRA v19.0の基本語 (PT) で記載
データ収集期間: トファシチニブ投与1日目からデータ
カットオフ (2016年7月8日) まで (最長3.9年間)

コホート3	計
接触性皮膚炎	1 (0.1)
皮膚乾燥	6 (0.5)
斑状出血	2 (0.2)
湿疹	7 (0.6)
紅斑	6 (0.5)
毛髪成長異常	1 (0.1)
汗腺炎	1 (0.1)
多汗症	3 (0.3)
爪の障害	1 (0.1)
爪破損	2 (0.2)
光線過敏性反応	1 (0.1)
そう痒症	9 (0.8)
乾癬	1 (0.1)
発疹	36 (3.1)
紅斑性皮疹	2 (0.2)
毛孔性皮疹	1 (0.1)
斑状皮疹	3 (0.3)
斑状丘疹状皮疹	2 (0.2)
丘疹性皮疹	5 (0.4)
そう痒性皮疹	1 (0.1)
酒さ	10 (0.9)
脂腺過形成	1 (0.1)

コホート3	計
脂漏	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	1 (0.1)
皮膚色素脱失	2 (0.2)
皮膚色素過剰	1 (0.1)
皮膚色素減少	1 (0.1)
皮膚病変	3 (0.3)
皮膚線条	1 (0.1)
蕁麻疹	4 (0.3)
尋常性白斑	1 (0.1)
血管障害	22 (1.9)
血圧変動	1 (0.1)
血腫	2 (0.2)
ほてり	2 (0.2)
高血圧	11 (1.0)
低血圧	1 (0.1)
起立性低血圧	1 (0.1)
くも状静脈	1 (0.1)
側頭動脈炎	1 (0.1)
血栓性静脈炎	1 (0.1)
静脈血栓症	1 (0.1)

副作用名はMedDRA v19.0の基本語 (PT) で記載
データ収集期間: トファシチニブ投与1日目からデータ
カットオフ (2016年7月8日) まで (最長3.9年間)

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

<参考>

本剤の臨床試験で過量投与の例はなかった。

本剤の過量投与に対する特定の解毒薬はない。血液透析を受けている末期腎疾患患者を対象とした外国第Ⅰ相試験では、血液透析により総クリアランスは増大しなかった。過量投与の治療には対症療法と支持療法を行うこと。

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 包装の薬剤に共通の注意事項である。

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）に基づき記載した。

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本剤の単剤投与での6ヵ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では0であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群^{注)}でそれぞれ0.85及び3.5であった。

本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群^{注)}でそれぞれ3.6及び2.9であった。また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群^{注)}でそれぞれ2.3及び4.9であった。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、8.5、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照]

注) 本剤の関節リウマチにおける承認用法・用量は、トファシチニブとして5mg 1日2回経口投与である。

〈解説〉

関節リウマチ

重篤な感染症は、本剤投与に際して特に注意を要する副作用の1つと考えられるので、国内外で実施された臨床試験成績における発現率に関する情報を記載した。

RA患者を対象とした国内外第Ⅲ相試験5試験で、本剤の6ヵ月の投与による重篤な感染症発現のリスクは、単剤投与で5mg 1日2回、10mg 1日2回及びプラセボでそれぞれ0.85/100人・年、3.5/100人・年及び0人・年、MTXを含むDMARDとの併用投与で5mg 1日2回、10mg 1日2回及びプラセボでそれぞれ3.6/100人・年、2.9/100人・年及び1.7/100人・年であった。

国内外長期投与試験2試験*における重篤な感染症発現のリスクは、5mg 1日2回及び10mg 1日2回でそれぞれ2.3/100人・年及び4.9/100人・年であった。

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1、8.5」の項参照

*カットオフ時点(2011年3月29日)までのデータ

注) 本剤の関節リウマチにおける国内承認用法・用量：通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

〈関節リウマチ〉

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆されている^{100)、101)}。

〈解説〉

RA患者を対象とした外国試験2試験で、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆された^{100)、101)}ことから設定した。

〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.3 日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を8週間（最長9週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解導入試験において、本剤10 mg 1日2回群及びプラセボ群における重篤な感染症の発現割合は、それぞれ0.4%（476例中2例）及び0.0%（122例中0例）であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を52週間（最長53週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解維持試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、プラセボ群では1.94であったのに対し、本剤5 mg 1日2回群及び10 mg 1日2回群では、それぞれ1.35及び0.64であった。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者への本剤の投与群全体での100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

<解説>

潰瘍性大腸炎

重篤な感染症は、本剤投与に際して特に注意を要する副作用の1つと考えられるため、国内外で実施された臨床試験成績における発現率に関する情報を記載した。日本人及び外国人UC患者を対象とした国際共同第Ⅲ相寛解導入試験で、本剤の8週間の投与による重篤な感染症発現率は、本剤10 mg 1日2回群及びプラセボ群でそれぞれ0.4%（2例）及び0.0%であった。日本人及び外国人UC患者を対象に、本剤の52週間の投与による国際共同第Ⅲ相寛解維持試験における100人・年あたりの重篤な感染症発現率は、5 mg 1日2回群、10 mg 1日2回群でそれぞれ1.35、0.64であり、プラセボ群の1.94より低値であった。また、日本人及び外国人UC患者の試験全体で100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

「Ⅷ-5. 重要な基本的注意とその理由 8.1」の項参照

(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 本剤は JAK 阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制（IFN- α/β 、IFN- γ 、TNF- α 等のサイトカインの抑制等）に起因する二次的な作用（細菌及びウイルス感染並びにリンパ腫）がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響（トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など）もみられた。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7、11.1.3 参照]

<解説>

非臨床試験成績に基づき、本剤投与に際して提供が必要と考えられる本剤の安全性に関連する情報を記載した。

トファシチニブは、ラットでは最長 6 ヶ月間の反復投与毒性試験で 1 及び 10 mg/kg/日の用量で、カニクイザルでは最長 39 週間の反復投与毒性試験で 2 mg/kg/日の用量で、それぞれ忍容性が認められた。両試験では、トファシチニブの薬理作用（JAK 阻害）に起因する免疫系及び造血系への影響がみられた。免疫系への影響として、JAK1/3 阻害作用によると考えられる循環血中のリンパ球数、ナチュラルキラー細胞数及び T 細胞数の減少並びにリンパ組織におけるリンパ球枯渇がみられた。造血系への影響として、JAK2 阻害作用によると考えられる赤血球パラメータ及び網状赤血球数の減少がみられた。これらの変化は、サル 4 週間投与毒性試験及びラット 6 週間投与毒性試験で、それぞれ 4 週間の休薬期間中に回復又は回復傾向を示した。

サル 39 週間経口投与毒性試験では 10 mg/kg/日で 3/8 例（2 例が B 細胞性、1 例が T 細胞性）にリンパ腫が発症し、すべてのトファシチニブ投与群でリンパ節や脾臓にリンパ球（濾胞）過形成がみられた。リンパ球（濾胞）過形成は B 細胞性であったが、リンホクリプトウイルスが陰性であったことから、B 細胞リンパ腫の前がん病変ではないと考えられた。

ラットの 30 mg/kg/日以上及びサルの 50 mg/kg/日で細菌及びウイルス感染がみられた。これらの細菌及びウイルス感染並びにリンパ腫は、トファシチニブによる免疫抑制（IFN- α/β 、IFN- γ 、TNF- α 等のサイトカインの抑制等）に起因すると考えられた。

また、その他に肝臓（ラットやサルでのトランスアミナーゼの上昇及びラットでの肝臓重量増加、肝細胞肥大、単細胞壊死、小葉中心性肝細胞肥大）及び消化管（ラットとサルでの胃拡張及びサルでの嘔吐、軟便、腸拡張）への影響がトファシチニブを投与した動物に認められた。これらの変化は主に短期間反復投与試験の高用量でみられた^{93)、94)}。

「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由 8.6」、

「VIII-6. (1) 合併症・既往歴等のある患者 9.1.5~9.1.7」
及び「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3」の項参照

15.2.2 ラットのがん原性試験（24 ヶ月投与）において、良性ライディッヒ細胞腫（75 mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30 mg/kg/日以上雌）、良性胸腺腫（75 mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10 mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた¹⁰²⁾。

<解説>

非臨床試験成績に基づき、本剤投与に際して提供が必要と考えられる本剤の安全性に関連する情報を記載した。

ラットを用いた 2 年間がん原性試験におけるトファシチニブ投与に関連した腫瘍性病変として、75 mg/kg/日以上雄における良性ライディッヒ細胞腫、10 mg/kg/日雄における腸間膜リンパ節の良性血管腫、75 mg/kg/日雌における良性胸腺腫及び 30 mg/kg/日以上雌における悪性褐色脂肪腫が認められた¹⁰²⁾。

15.2.3 サル 39 週間投与試験では 10 mg/kg/日で 8 例中 3 例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物 8 例中 1 例でリンパ腫が認められた^{94)、103)}。

<解説>

非臨床試験成績に基づき、本剤投与に際して提供が必要と考えられる本剤の安全性に関連する情報を記載した。

サル 39 週間投与試験では 10 mg/kg/日投与によって 3/8 例でリンパ腫の発症が認められた。2/3 例はリンホクリプトウイルス感染が確認されたため B 細胞リンパ腫と診断され、残りの 1 例はリンパ腫が胸腺近傍にあり、免疫組織化学染色の結果から T 細胞リンパ腫と診断された。サルでは腎同種移植片の試験でもトファシチニブとミコフェノール酸モフェチルを併用投与した 1/8 例で腸間膜リンパ節の腫大が認められ、リンパ腫と診断された。この結果から、サルのリンパ腫には過剰な免疫抑制（免疫抑制剤の併用）が関与していると考えられる。なお、別の腎移植サルへのトファシチニブ投与試験ではリンパ腫はみられなかった^{94)、103)、104)}。

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」参照

(2) 安全性薬理試験¹⁰⁵⁾

試験項目	試験系	投与経路	投与量又は濃度	主な所見	
心血管系	hERG 試験	HEK293細胞 (hERGチャネル発現)	10 μ M	hERG 電流振幅を 6.4%阻害	
			10、30、100 μ M	hERG 電流振幅阻害 10 μ M : 0.8% 30 μ M : 3.6% 100 μ M : 17.8% IC ₅₀ >100 μ M	
	心筋活動電位	摘出イヌ心臓プルキンエ線維	<i>in vitro</i>	0.1、1、10 μ M	0.1~10 μ Mの濃度で、静止膜電位、活動電位振幅、最大脱分極速度、活動電位持続時間に有意な影響はみられなかった。
	大動脈弛緩	摘出ラット大動脈		0.1、1、10、100 μ M	1~100 μ M で濃度依存的な弛緩作用を示した。
	右心房拍動	摘出モルモット右心房		0.1、1、10、100 μ M	0.1~100 μ M の濃度で影響はみられなかった。
	血圧 心拍数 等 (TK)	ラット (雌)	経口	10、30、75 mg/kg (5日間反復)	用量依存的な収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧の低下；体温低下；一過性の心拍数増加 (≥ 10 mg/kg) 心拍数の減少 (30、75 mg/kg)
血圧、心拍数、心電図	サル (雄)	経口	100、300 mg/kg	一過性の軽度心拍数増加 (300 mg/kg) 血圧、心電図に影響はみられなかった。	
中枢神経系	マウス (雄)	経口	3.2~32、100、320、1000 mg/kg (単回)	3.2~32 mg/kg で影響はみられなかった。 閉眼回数の増加 (100 mg/kg) 自発運動の減少、背弯~伏臥姿勢、後肢開脚、発声 (≥ 100 mg/kg) 筋攣縮、痙攣発作、体の張り、つまみ反射、角膜反射及び探索行動の低下、眼瞼下垂、死亡など (≥ 320 mg/kg) 1000 mg/kg ではより重症化した。	
呼吸器系 (心肺機能)	ラット (雄)	経口	10、100 mg/kg (単回)	動脈血のPO ₂ 上昇 (100 mg/kg)	
PTZ 誘発痙攣	マウス (雄)	経口	3.2、10、32 mg/kg (単回)	筋攣縮、ミオクローヌス及び強直性伸展の発現頻度に対照との有意差はなかった。	
腎臓系	ラット (雄)	経口	3、10、100 mg/kg (単回)	カリウム排泄増加、塩素排泄及び尿量減少傾向 (100 mg/kg)	
胃腸管系	ラット (雄)	経口	10、30、100 mg/kg (単回)	胃内容排出が阻害 (68%まで低下) 及び腸運動性の低下 (≥ 30 mg/kg)	

(3) その他の薬理試験

(参考情報) ¹⁰⁶⁾ ~109)

試験の種類	試験系/投与経路	試験結果
腹腔マクロファージの脂質調節への影響	ラットAIAモデル/ 経口投与	基礎脂質量が低下し、マクロファージ内のコレステロールエステル量が用量依存的に低下した。
コレステロール合成及び逆輸送への影響	ラットAIAモデル/ 経口投与	トファシチニブはエステル化率及び糞中への排出を増加させることでコレステロールのクリアランスを増加させ、コレステロール逆輸送を増加させた。
エリスロポエチン (EPO) 投与条件下での循環血中網状赤血球への影響	サル/ 経口投与	EPO誘発性の網状赤血球数増加は、トファシチニブ投与により軽減し、JAK2を介するシグナル伝達阻害の可能性が示唆された。
受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターへの影響	<i>in vitro</i>	MT3 (ML2) 受容体へのトファシチニブの結合阻害及びVEGFR1、CaMK2 α 及びLynAキナーゼの酵素活性阻害が示された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 ⁹⁴⁾、¹¹⁰⁾

動物種 性別・数	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量	主な毒性所見
ラット 雌雄 各3/群 (経口)	経口	500、1000、2000	500 mg/kg	死亡、一般状態の変化 (≥ 500 mg/kg) 好酸球数減少、BUN上昇、フィブリノーゲン減少、ALT及びAST上昇、グルコース増加 (500 mg/kg) 腸間膜リンパ節リンパ球溶解及び白脾髄辺縁帯内リンパ球数減少 (≥ 500 mg/kg) 胃膨満、肝臓の単細胞壊死、白脾髄内リンパ球溶解 (1000 mg/kg)
ラット 雌雄各10/群	静脈内	0.5、1、3	>3 mg/kg	死亡、投与に関連した変化はみられなかった。
サル 雌雄各2/群	経口	40、200、1000	毒性徴候の発現用量： 200 mg/kg	死亡例はみられなかった。 嘔吐及び活動性の低下 (≥ 200 mg/kg)

(2) 反復投与毒性試験^{93)、94)}

動物種 性別・数	投与経路 投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
ラット 雌雄各 5/群	経口 14 日間	10 30/300/1000 ^{a)} 100	-	脾臓、胸腺及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇、骨髄のリンパ系細胞の軽度枯渇 (≧10 mg/kg/日) 骨髄における骨髄細胞全般の枯渇 (≧100 mg/kg/日) 骨髄の赤芽球系細胞の枯渇、胃拡張を伴う腺胃の軽度～中等度多発性壊死 (30/300/1000 mg/kg/日) 300 mg/kg/日以上の用量は最大耐量を上回ると考えられた。
サル 雌雄各 1/群	経口 14 日間	20/500 ^{b)} 、50、 200	-	嘔吐、好中球数増加、リンパ球数、赤血球パラメータ、網状赤血球比率減少、脾臓、胸腺及び腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇及び骨髄枯渇 (≧50 mg/kg/日) 死亡、一般状態悪化後死亡、瀕死期屠殺例、流涎、軟便、円背位、胃腸拡張、胸腺小型化 (≧200 mg/kg/日) 200 mg/kg/日以上の用量は最大耐量を上回ると考えられた。
ラット 雌雄各 10/群	経口 6 週間 (4 週間回復)	1、10、100	100	100 mg/kg/日までの投与で明らかな毒性変化はみられなかった。
ラット 雌雄各 15/群	経口 6 ヶ月	1、10、100	10	白血球数、リンパ球数、好酸球数、好塩基球数、脾臓重量減少 (≧1 mg/kg/日) 赤血球パラメータ、網状赤血球数減少、リンパ組織萎縮 (≧10 mg/kg/日) 流涎、体重抑制、好中球数増加、胸腺重量減少、肝臓重量増加、リンパ組織小型化、肝臓腫大、肝細胞肥大、脾臓ランゲルハンス島変性 (100 mg/kg/日)
サル 雌雄各 3、5/ 群	経口 1 ヶ月 (1 ヶ月間回復)	10、50、100	10	軟便、粘液便、リンパ球数減少、ヘモグロビン濃度低下 (10 mg/kg/日以上) 細菌感染、活動性低下、摂餌量減少、体重減少、白血球数、好中球数増加、リンパ球数、赤血球数、ヘマトクリット値、網状赤血球数及び比率減少、リンパ組織のリンパ球枯渇 (50 mg/kg/日以上) 瀕死 (100 mg/kg/日)
サル 雌雄各 4/群	経口 39 週間	0.5、2、10	2	リンパ球数減少 (0.5 mg/kg/日以上) 瀕死、赤血球パラメータ及び末梢血リンパ球の減少、リンパ腫、心臓単核細胞浸潤発現頻度増加 (10 mg/kg/日)

- a) 投与6日まで明らかな毒性変化がみられなかったことから、7～10日に300 mg/kg/日、11～14日に1000 mg/kg/日に増量した。
b) 20 mg/kgでは毒性変化がみられなかったことから、投与8日目に500 mg/kgに増量した。

(3) 遺伝毒性試験¹¹¹⁾

細菌 (*Salmonella typhimurium* 及び *Escherichia coli*) を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験において、トファチシニブは遺伝毒性を示さなかった。

ヒト培養リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験では、代謝活性化の存在下での細胞毒性を示す高濃度において再現性のある染色体異常の増加がみられたが、*in vivo* で染色体異常及び DNA 損傷がみられなかったことから毒性学的意義のある変化とは考えなかった。

ラットの *in vivo* 骨髄小核試験において、染色体損傷による小核の増加は認められず、ラットの *in vivo/in vitro* 肝細胞不定期 DNA 合成試験においても、DNA 損傷は認められなかった。

(4) がん原性試験¹⁰²⁾

rasH2 トランスジェニックマウスに 200 mg/kg/日までを経口投与した 6 ヶ月間がん原性試験では、トファシチニブ投与に関連する腫瘍の発現は認められなかった。

ラットにおける 2 年間がん原性試験では、雄で良性ライディッヒ細胞腫及び腸間膜リンパ節の良性血管腫の増加、雌で悪性褐色脂肪腫及び良性胸腺腫の発生頻度の増加が認められた。

(5) 生殖発生毒性試験⁹⁵⁾

1) ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

妊娠ラット（雌雄 1 群各 20 匹）に 0（溶媒対照）、1、10 及び 100 mg/kg のトファシチニブを、第 I 相試験（雌の受胎能及び初期胚発生に関する試験）では雌を無処置雄と交配し、交配前 14 日間、交配期間中（最長 2 週間）及び妊娠 7 日まで投与した。第 II 相試験（雄の授胎能試験）では、雄を無処置雌と交配し、交配前 28 日間を含む 63 日間以上投与した。

第 I 相試験では、10 mg/kg/日で着床後胚死亡率にごく軽度の増加が、100 mg/kg/日で妊娠率低下、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少並びに早期吸収胚数の増加が認められ、着床前及び着床後胚死亡率が増加した。第 II 相試験では、100 mg/kg/日で雄 1 例が投与 15 日に死亡したが、死亡前に一般状態の変化はみられなかった。100 mg/kg/日でも、雄の授胎能への影響はみられなかった。

雄で 100 mg/kg/日の 1 例が死亡したのに対し、雌では 100 mg/kg/日でも一般毒性変化がみられなかったことから、親動物の一般毒性に関する無毒性量は雄で 10 mg/kg/日、雌で 100 mg/kg/日と考えられた。また、雌の 10 mg/kg/日で着床後胚死亡率のごく軽度の増加が認められ、雄では 100 mg/kg/日まで生殖への影響はみられなかったことから、雌の受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量は 1 mg/kg/日、雄の授胎能に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。

2) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠ラット（1 群各 20 匹）に 0（溶媒対照）、1、10 及び 30 mg/kg のトファシチニブを妊娠 6 日から 17 日まで経口投与した。30 mg/kg で胸腺の小型化がみられたものの、親動物や胎児発生への影響はみられなかったため、高用量を 300 mg/kg まで増量し、トファシチニブ 30、100 及び 300 mg/kg/日を妊娠 6 日から 17 日まで経口投与する追加試験を行った。

300 mg/kg/日では母動物の死亡例がみられ、生存母動物全てで全胚死亡がみられた。100 mg/kg/日以上での投与で一般状態の変化がみられ、全胚死亡（7 例）、胎児の催奇形性が認められた。

100 mg/kg/日で体重抑制、摂餌量減少などが認められたものの、300 mg/kg/日においても生殖能への影響はみられなかったことから、母動物の一般毒性に関する無毒性量は 30 mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は 300 mg/kg/日と考えられた。また、100 mg/kg/日で早期吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加、生存胎児数及び胎児体重の減少、胎児の骨格奇形がみられたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量も 30 mg/kg/日と考えられた。

3) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

妊娠ウサギ（1 群各 20 匹）に、0（溶媒対照）、10、30 及び 100 mg/kg のトファシチニブを妊娠 7 日から 19 日まで経口投与した。

100 mg/kg/日でも母動物の死亡は認められず、一般状態、体重、剖検所見にもトファシチニブによる影響はみられなかった。30 mg/kg/日以上で早期及び後期吸収胚数増加による着床後胚死亡率の増加がみられ、それによる生存胎児数及び妊娠子宮重量の減少が認められた。さらに、30 mg/kg/日以上で、胎児の外表、内臓、骨格などに異常が認められ、催奇形性が示された。母動物に毒性変化はみられなかったことから、母動物の一般毒性及び生殖能に関する無毒性量は 100 mg/kg/日と考えられた。30 mg/kg/日以上で着床後胚死亡率及び胎児の異常の増加が認められたことから、胚・胎児発生に関する無毒性量は 10 mg/kg/日と考えられた。

4) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠ラット（1群各25匹）に、0（溶媒対照）、1、10及び50 mg/kgのトファシチニブを妊娠6日から分娩後20日又は妊娠24日（未分娩の場合）まで経口投与した。

50 mg/kg/日まで、母動物にトファシチニブ投与による影響はみられなかった。

50 mg/kg/日で出生児数及び出生時生存児数の減少、新生児死亡、出生児の生存率低下、生存同腹児数、出生児体重の減少が認められた。10 mg/kg/日ではF₁世代のラットの性成熟又は学習能、生殖能及びF₂胎児の発生に影響は認められなかった。

以上の結果から、母動物の一般毒性に関する無毒性量は50 mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は10 mg/kg/日で、出生児の生存率及び成長に関する無毒性量も10 mg/kg/日と考えられた。

5) 幼若動物における試験

① 幼若ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

生後21日齢の雌雄ラット（1群各20匹）にトファシチニブを0（対照）、1、10及び100 mg/kg/日の用量で、雄には50日間（生後21～70日）、雌には35日間（生後21～55日）経口投与した。

10 mg/kg/日群以上の雌及び100 mg/kg/日群以上の雄で体重増加量の減少がみられた。休薬1～35日にも100 mg/kg/日の雌で体重増加量の減少が認められたが、その後は、いずれも回復傾向がみられた。

② 幼若ラットにおける1ヵ月間経口投与及び2ヵ月間回復性試験

生後21日齢の雌雄ラット（1群各16匹）にトファシチニブを0（対照）、1、10及び100 mg/kg/日の用量で、29日間経口投与した。また、雌雄各群16匹中8匹については、約2ヵ月間（生後111日まで）の回復性試験を行った。

死亡例及び一般状態への影響はみられなかった。10 mg/kg/日群以上の雌及び100 mg/kg/日群以上の雄で体重増加量の減少がみられた。休薬1～35日も100 mg/kg/日の雌で体重増加量の減少が認められたが、その後は回復傾向がみられた。

1 mg/kg/日以上以上の雌及び10 mg/kg/日以上以上の雄で白血球数、リンパ球数、好酸球数の減少、10 mg/kg/日以上で好塩基球数の減少、網状赤血球数の減少傾向、100 mg/kg/日で赤血球数の減少が認められたが、休薬後は赤血球数の減少を除き、これらの変化は回復した。

1 mg/kg/日以上以上の雌及び10 mg/kg/日以上以上の雄で脾臓重量の減少、10 mg/kg/日以上で胸腺重量の減少、100 mg/kg/日の雄で肩甲骨間の褐色脂肪組織重量の増加がみられたが、休薬後はこれらの変化は回復した。剖検所見に異常はみられなかった。

10 mg/kg/日以上で脾臓の種々の細胞の密度低下が、10 mg/kg/日以上以上の雌及び100 mg/kg/日の雄で胸腺及び腸間膜リンパ節の、100 mg/kg/日で下顎リンパ節の、100 mg/kg/日の雌で鼠径大腿リンパ節のリンパ球の細胞密度低下がみられたが、休薬後はこれらの変化は回復した。

トファシチニブ投与群で認められたリンパ組織のリンパ球枯渇及び循環血中リンパ球数の減少は、トファシチニブの薬理作用であるJAK1/3活性の阻害作用によるものと考えられた。

幼若ラットでみられた免疫系への影響（10 mg/kg/日以上でのリンパ組織のリンパ球枯渇及び1 mg/kg/日以上での循環血中リンパ球数減少等）及び血液学的変化（1 mg/kg/日以上で用量依存的にみられた好酸球数及び好塩基球数の減少、10 mg/kg/日以上ないしは100 mg/kg/日での赤血球数及び網状赤血球数減少）は、成熟ラットでもみられており、また、成熟ラットで影響がみられたのと同程度又は高い曝露量で認められたことから、これらの変化は幼若ラットで感受性が高くなったことによるものではないと考えた。また、本試験で認められた変化はいずれも休薬により回復又は回復傾向を示した。

(6) 局所刺激性試験¹¹²⁾

トファシチニブは、マウス局所リンパ節試験で接触感作性を示さなかった。

(7) その他の特殊毒性¹¹³⁾

1) 光毒性試験

トファシチニブは、3T3 ニュートラルレッド取り込み試験及び有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験において、光毒性は認められなかった。

2) ヒト血液を用いた *in vitro* 血液適合性試験

トファシチニブ静注用製剤を用いて実施した *in vitro* 血液適合性試験において、ヒトの血液に対して溶血性及び沈殿析出性を示さず、適合性が確認された。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：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：劇薬

2. 有効期間

有効期間：3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

その他の患者向け資材：「I-6. RMP の概要」及び「X III-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：なし

同効薬：

関節リウマチ：バリシチニブ、ペフィシチニブ、インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、トシリズマブ（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）、メトトレキサート等

潰瘍性大腸炎：ベドリズマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、ゴリムマブ（遺伝子組換え）等

7. 国際誕生年月日

2012年11月6日（米国承認日）

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
ゼルヤンツ錠 5 mg	2013 年 3 月 25 日	22500AMX00869	2013 年 5 月 24 日	2013 年 7 月 30 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

2018 年 5 月 25 日 「潰瘍性大腸炎」の効能又は効果、用法及び用量追加

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（2013 年 3 月 25 日～2021 年 3 月 24 日）

潰瘍性大腸炎：4 年（2018 年 5 月 25 日～2022 年 5 月 24 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）による「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

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 (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ゼルヤンツ錠 5 mg	3999034F1020	3999034F1020	122426902	622242601

14. 保険給付上の注意

関節リウマチ

本剤の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。」とされているので、使用にあたっては十分留意すること。

（保医発 0524 第 4 号 平成 25 年 5 月 24 日薬価基準の一部改正に伴う留意事項について）

潰瘍性大腸炎

本剤の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、他の薬物療法（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）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。」とされているので、使用にあたっては十分留意すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：健康成人におけるマスバランスの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705066]
- 2) 社内資料：腎機能障害患者における単回投与試験（1006試験）（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2.2.2.2） [L20120705069]
- 3) 社内資料：肝機能障害患者における単回投与試験（1015試験）（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2.2.2.3） [L20120705070]
- 4) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解導入試験（A3921094試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.2） [L20180327027]
- 5) 社内資料：外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（A3921095試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.3） [L20180327028]
- 6) 社内資料：第Ⅲ相長期非盲検試験（A3921139試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.5） [L20180327030]
- 7) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解維持試験（A3921096試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.4） [L20180327029]
- 8) 社内資料：製品開発の根拠（2013年3月13日承認 CTD2.5.1.6） [L20120705025]
- 9) Yamanaka, H. et al. : Arthritis Res Ther. 2016 18 : 34-45 (PMID : 26818974) [L20160201210]
- 10) 社内資料：臨床データパッケージの概略（潰瘍性大腸炎）（2018年5月25日承認 CTD2.5.1.6） [L20180327004]
- 11) 社内資料：健康成人における薬物動態（単回及び反復投与）（2013年3月13日承認 CTD2.7.1.2、2.7.2.3） [L20120705067]
- 12) Tanaka, Y. et al. : Arthritis Care Res. 2011 ; 63 (8) : 1150-1158 (PMID : 21584942) [L20110811041]
- 13) 社内資料：国内第Ⅱ相用量反応試験（MTX 効果不十分例、MTX 併用、1039試験）（2013年3月13日承認 CTD2.7.6.30） [L20120705085]
- 14) Tanaka, Y. et al. : Mod Rheumatol. 2015 ; 25 (4) : 514-521 (PMID : 25496464) [L20150630132]
- 15) 社内資料：国内第Ⅱ相用量反応試験（DMARD 効果不十分例、単剤、1040試験）（2013年3月13日承認 CTD2.7.6.32） [L20120705087]
- 16) 社内資料：外国前期第Ⅱ相試験（1019試験）（2013年3月13日承認 CTD2.7.6.33） [L20120705088]
- 17) 社内資料：外国後期第Ⅱ相試験（用量設定、1025試験）（2013年3月13日承認 CTD2.7.6.29） [L20120705084]
- 18) Fleischmann, R. et al. : Arthritis Rheum. 2012 ; 64 (3) : 617-629 (PMID : 21952978) [L20120314078]
- 19) 社内資料：外国後期第Ⅱ相試験（DMARD 効果不十分例、単剤、1035試験）（2013年3月13日承認 CTD2.7.6.31） [L20120705086]
- 20) 社内資料：外国第Ⅱ相用量設定試験（A3921063試験）（2018年5月25日承認 CTD2.7.6.1） [L20180327026]
- 21) Burmester, G. R. et al. : Lancet. 2013 ; 381 (9865) : 451-460 (PMID : 23294500) [L20130212001]

- 22) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（TNF 阻害薬効果不十分例における MTX 併用、1032 試験）ORAL Step（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.7.6.24） [L20120705079]
- 23) Fleischmann, R. et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 (6) : 495-507 (PMID : 22873530) [L20120914175]
- 24) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（DMARD 効果不十分例、単剤、1045 試験）ORAL Solo（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.7.6.28） [L20120705083]
- 25) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（DMARD 効果不十分例、DMARD 併用）（A3921046 試験）（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.7.6.26） [L20120705081]
- 26) van Vollenhoven, R. F. et al. : N Engl J Med. 2012 ; 367 (6) : 508-519 (PMID : 22873531) [L20120914072]
- 27) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（MTX 効果不十分例、MTX 併用、1064 試験）ORAL Standard（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.7.6.27） [L20120705082]
- 28) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum. 2013 ; 65 (3) : 559-570 (PMID : 23348607) [L20130314182]
- 29) 社内資料：国際共同試験（MTX 効果不十分例、MTX 併用、1044 試験）ORAL Scan（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.7.6.25） [L20120705080]
- 30) 社内資料：国際共同試験及び第Ⅲ相二重盲検比較試験（寛解導入試験：A3921094 試験及び A3921095 試験）併合解析（2018 年 5 月 25 日承認 CTD2.5.4.1.3、2.7.3.3.2） [L20180327031]
- 31) Wollenhaupt, J. et al. : Arthritis Res Ther. 2019 ; 21 (1) : 89 (PMID : 30953540)
- 32) Meyer, D. M. et al. : J Inflamm. 2010 ; 7 : 41-52 (PMID : 20701804) [L20120820001]
- 33) Tanaka, Y. : Ann Rheum Dis. 2012 ; 71 (Suppl. 2) : i70-74 (PMID : 22460142) [L20120413032]
- 34) Mavers, M. et al. : Curr Rheumatol Rep. 2009 ; 11 (5) : 378-385 (PMID : 19772834) [L20120208001]
- 35) 社内資料：*in vitro* 及び *ex vivo* での薬理学的特性（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.6.2.2） [L20120705031]
- 36) 社内資料：関節炎モデルにおける単回投与試験（マウス）（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.6.2.2） [L20130321081]
- 37) 社内資料：関節炎モデルにおける予防的投与試験（マウス）（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.6.2.2） [L20130321082]
- 38) 社内資料：関節炎モデルにおける治療的投与試験（マウス）（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.6.2.2） [L20130321083]
- 39) 社内資料：関節炎モデルにおける予防的及び治療的投与試験（ラット）（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.6.2.2） [L20130321085]
- 40) 社内資料：関節炎モデルにおける病理組織学的検査及び免疫組織学的検査（ラット）（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.6.2.2） [L20130321086]
- 41) 社内資料：遅延型過敏症に関する試験（マウス）（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.6.2.2） [L20130531014]
- 42) 社内資料：血中リンパ球サブセットに関する *in vivo* 試験（サル）（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.6.2.2） [L20130321087]
- 43) 社内資料：関節リウマチ患者におけるポピュレーション PK 解析（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.7.1.2、2.7.2.1） [L20120705091]
- 44) 社内資料：潰瘍性大腸炎患者におけるポピュレーション PK 解析（2018 年 5 月 25 日承認 CTD2.4.4.4） [L20180327010]
- 45) 社内資料：健康成人における食事の影響（2013 年 3 月 13 日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705065]

- 46) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705068]
- 47) Gupta, P. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2014 ; 3 (1) : 72-77 (PMID : 27128233) [L20160510123]
- 48) 社内資料：タクロリムス及びシクロスポリンとの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705072]
- 49) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705074]
- 50) Gupta, P. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2012 ; 74 (1) : 109-115 (PMID : 22233204) [L20120713047]
- 51) Menon, S. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2016 ; 5 (5) : 336-342 (PMID : 27138968) [L20160927082]
- 52) Klamerus, K. J. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2014 ; 3 (6) : 499-507 (PMID : 27129125) [L20160217001]
- 53) 社内資料：健康成人におけるバイオアベイラビリティの検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.1） [L20120705064]
- 54) 社内資料：組織分布（ラット）（2013年3月13日承認 CTD2.6.4.4） [L20120705036]
- 55) 社内資料：授乳ラットにおける組織分布（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.6、2.6.5.7） [L20120705038]
- 56) 社内資料：血球への移行の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2） [L20120705094]
- 57) 社内資料：*in vitro* での血漿蛋白結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705092]
- 58) 社内資料：*in vitro* での各種蛋白との結合率の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705093]
- 59) 社内資料：*in vitro* での代謝の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705095]
- 60) 社内資料：代謝に関連するヒト CYP 酵素の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705096]
- 61) 社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705097]
- 62) 社内資料：P 糖蛋白質の基質としての評価試験（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3） [L20120705098]
- 63) 社内資料：P 糖蛋白質阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705099]
- 64) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705100]
- 65) 社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2.2、2.7.2.3、2.7.2.5） [L20120705077]
- 66) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） [L20180327006]
- 67) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT2）の基質としての評価試験（2013年3月25日承認 CTD2.6.4.7、2018年5月25日承認 CTD2.6.4.7.3） [L20180327007]
- 68) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B1）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705101]
- 69) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP 1B3）阻害作用の検討（2013年3月13日承認 CTD2.7.2） [L20120705102]

- 70) Giacomini, K. M. et al. : Nat Rev Drug Discov. 2010 ; 9 (3) : 215-236 (PMID : 20190787) [L20130325001]
- 71) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP1B1 及び hOATP1B3) の基質としての評価試験 (2013 年 3 月 25 日承認 CTD2. 6. 4. 7、2018 年 5 月 25 日承認 CTD2. 6. 4. 7. 3) [L20180327008]
- 72) 社内資料：サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込みの検討 (2013 年 3 月 25 日承認 CTD2. 6. 4. 7、2018 年 5 月 25 日承認 CTD2. 4. 3. 6. 3、2. 6. 4. 7. 3、2. 6. 5. 15) [L20180327009]
- 73) Krishnaswami, S. et al. : J Clin Pharmacol. 2014 ; 54 (1) : 46-52 (PMID : 24030917) [L20131113227]
- 74) Lawendy, N. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2014 ; 3 (6) : 421-427 (PMID : 27129117) [L20160217002]
- 75) 社内資料：外国及び国内長期投与試験併合解析 (MTX 併用・単剤、1024+1041 試験) (2013 年 3 月 13 日承認 CTD2. 7. 6. 35) [L20120705090]
- 76) 社内資料：国内長期投与試験 (MTX 併用・単剤、1041 試験) (2013 年 3 月 13 日承認 CTD2. 7. 6. 34) [L20120705089]
- 77) Rosengren, S. et al. : Ann Rheum Dis. 2012 ; 71 (3) : 440-447 (PMID : 22121136) [L20120214138]
- 78) ClinicalTrials.gov : Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>)
- 79) EU Clinical Trials Register : Phase 3b/4 Randomized Safety Endpoint Study of 2 Doses of Tofacitinib in Comparison to a Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor in Subjects with Rheumatoid Arthritis (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- 80) Khurana, R. et al. : J Rheumatol. 2008 ; 35 (9) : 1704-1708 (PMID : 18634160) [L20130322013]
- 81) Smitten, A.L. et al. : Arthritis Res Ther. 2008 ; 10 (2) : R45-52 (PMID : 18433475) [L20130325002]
- 82) Abasolo, L. et al. : Semin Arthritis Rheum. 2008 ; 37 (6) : 388-397 (PMID : 17977580) [L20120709004]
- 83) Ekstrom, K. et al. : Arthritis Rheum. 2003 ; 48 (4) : 963-970 (PMID : 12687538) [L20130322009]
- 84) Wolfe, F. et al. : Arthritis Rheum. 2007 ; 56 (9) : 2886-2895 (PMID : 17729297) [L70030000487]
- 85) Franklin, J. et al. : Arthritis Rheum. 2007 ; 56 (3) : 790-798 (PMID : 17328051) [L20130322008]
- 86) Geborek, P. et al. : Ann of Rheum Dis. 2005 ; 64 (5) : 699-703 (PMID : 15695534) [L70030007684]
- 87) Wolfe, F. et al. : Arthritis Rheum. 2004 ; 50 (6) : 1740-1751 (PMID : 15188349) [L70030008636]
- 88) Smitten, AL et al. : Arthritis Rheum. 2007 ; 57(8) : 1431-1438 (PMID : 18050184) [L20130322007]
- 89) Strangfeld, A. et al. : JAMA. 2009 ; 301 (7) : 737-744 (PMID : 19224750) [L70010001835]

- 90) Wolfe, F et al.:Rheumatology. 2006;45(11):1370-1375 (PMID:17003175) [L70030003696]
- 91) 本田まりこ:”帯状疱疹の臨床像” 水痘・帯状疱疹のすべて 浅野喜造
編 1 メジカルビュー社:128, 2012 [L20130725014]
- 92) 社内資料:関節リウマチ患者におけるゼルヤンツとアトルバスタチン投与
時の脂質への影響(1109試験)(2013年3月13日承認CTD2.7.6.23) [L20120705078]
- 93) 社内資料:反復投与毒性試験(ラット)(2013年3月25日承認CTD2.6.6.3) [L20120705043]
- 94) 社内資料:単回及び反復投与毒性試験(サル)(2013年3月25日承認
CTD2.6.6.1、2.6.6.2、2.6.6.3) [L20120705041]
- 95) 社内資料:生殖発生毒性試験(2013年3月25日承認CTD2.6.6.6、2.6.6.9、
2018年5月25日承認CTD2.4.5) [L20120705046]
- 96) Curtis, J.R. et al.:Arthritis Rheum. 2007;56(4):1125-1133 (PMID:
17393394) [L70030001814]
- 97) Bathon, J.M. et al.:J Rheumatol. 2006;33(2 Feb):234-243 (PMID:
16465653) [L70030006768]
- 98) Galloway, J.B. et al.:Rheumatology. 2011;50(1):124-131 (PMID:
20675706) [L20110203047]
- 99) Evans, M.R. et al.:Arthritis Rheum. 2011;63(5):1211-1220 (PMID:
21305526) [L20130322014]
- 100) 社内資料:外国第Ⅱ相試験 インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチ
ン接種後の免疫応答への影響 [L20140701001]
- 101) 社内資料:外国第Ⅱ/Ⅲ相試験 インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワク
チン接種後の免疫応答への影響 [L20140701002]
- 102) 社内資料:がん原性試験(2013年3月25日承認CTD2.6.6.5、2.6.6.9) [L20120705045]
- 103) Borie, D. C. et al.:Transplantation. 2005;80(12):1756-1764 (PMID:
16378072) [L20110811076]
- 104) Borie, D.C. et al.:Transplantation. 2005;79(7):791-801 (PMID:
15818321) [L20110811079]
- 105) 社内資料:一般薬理試験(2013年3月25日承認CTD2.6.2.4) [L20120705033]
- 106) 社内資料:関節炎モデルにおける腹腔マクロファージの脂質への影響(ラ
ット)(2013年3月25日承認CTD2.6.2.3) [L20120705032]
- 107) 社内資料:関節炎モデルにおけるコレステロール合成及び輸送に関する試
験(ラット)(2013年3月25日承認CTD2.6.2.3) [L20130321088]
- 108) 社内資料:循環血中網状赤血球への影響(サル)(2013年3月25日承認
CTD2.6.2.3) [L20130321089]
- 109) 社内資料:*in vitro*での受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポー
ターへの影響(2013年3月25日承認CTD2.6.2.3) [L20130321090]
- 110) 社内資料:単回投与毒性試験(ラット)(2013年3月25日承認CTD2.6.6.2) [L20120705042]
- 111) 社内資料:遺伝毒性試験(2013年3月25日承認CTD2.6.6.4) [L20120705044]
- 112) 社内資料:局所刺激性試験(2013年3月25日承認CTD2.6.6.7) [L20120705047]
- 113) 社内資料:その他の毒性試験(2013年3月25日承認CTD2.6.6.8) [L20120705048]

2. その他の参考文献

- 1) 藤島 一郎 監修：内服薬経管投与ハンドブック第2版 P41-50、東京、じほう、2006

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、世界同時開発、同時申請（米国、EU：2011年10月承認申請）を行い、2012年11月に米国で承認された。2021年10月現在、関節リウマチの治療薬として、5 mg 1日2回（BID）投与の用法及び用量で米国、EU及び本邦を含む100カ国で、本剤5 mg又は10 mg BID投与（即放錠）の用法及び用量でロシア、ボツワナの2カ国で承認されている。さらに2021年10月現在、米国を含む30カ国で11 mgの1日1回（QD）投与（徐放錠）が承認されている。

また、関節リウマチに加え、ロシアでは2015年10月に全身療法又は光線療法の適応となる中等症から重症の成人慢性局面型乾癬患者に対する治療薬として、1回10 mg BID投与（即放錠）で、2018年4月に潰瘍性大腸炎治療薬として、導入療法1回10 mg BID投与及び維持療法1回5 mg BID投与（即放錠）で、米国及びレバノンでは、2017年12月及び2018年2月に、MTX又はDMARDで効果不十分又は不耐容となった活動性乾癬性関節炎（PsA）の成人患者に対する治療薬として、1回5 mg BID投与（即放錠）及び11 mg QD投与（徐放錠）で、さらに米国では、2020年10月に多関節型若年性特発性関節炎（pcJIA）治療薬として、5 mg錠又は経口服液剤（1 mg/mL）の体重に基づく用量を1日2回投与で、それぞれ承認されている。なお、潰瘍性大腸炎治療薬としては、2021年10月現在、米国、本邦を含む49カ国及びEUで承認されている。（2021年10月時点）

外国における発売状況（2021年10月時点）

国名	米国
会社名	Pfizer Inc.
販売名	XELJANZ
剤形・規格	トファシチニブ5 mg（トファシチニブクエン酸塩として8 mg）を含有する白色円形の即放性のフィルムコーティング錠
承認年月日	2012年11月6日
効能又は効果	関節リウマチ <ul style="list-style-type: none"> ・本剤（トファシチニブ）は、メトトレキサートに対して効果不十分又は不耐容の中等度から重度の活動性関節リウマチ成人患者の治療を適応とする。 ・使用上の制約：本剤と生物学的DMARD又は強い免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリンなど）の併用は推奨されない。 乾癬性関節炎 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、メトトレキサートなどのDMARDに対して効果不十分又は不耐容の活動性乾癬性関節炎成人患者の治療を適応とする。 ・使用上の制約：本剤と生物学的DMARD又は強い免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリンなど）の併用は推奨されない。 潰瘍性大腸炎 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、TNF阻害薬に対して効果不十分又は不耐容の中等度から重度の活動性潰瘍性大腸炎成人患者の治療を適応とする。 ・使用上の制約：本剤と潰瘍性大腸炎の生物学的治療法又は強い免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリンなど）の併用は推奨されない。 多関節型若年性特発性関節炎 <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、2歳以上の多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者を適応とする。 ・使用上の制約：本剤と生物学的DMARD又は強い免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリンなど）の併用は推奨されない。
用法及び用量	関節リウマチ <ul style="list-style-type: none"> ・本剤は、単独療法として、又はメトトレキサートなどの非生物学的DMARDとの併用療法として投与される。本剤の推奨用量は5 mg 1日2回である。 乾癬性関節炎

<p>・本剤の推奨用量は5 mg 1日2回であり、非生物学的DMARDとの併用療法として投与される。</p> <p>・本剤を単剤療法として乾癬性関節炎患者に投与したときの有効性は検討されていない。</p> <p>潰瘍性大腸炎</p> <p>・導入療法：本剤の推奨用量は10 mg 1日2回を8週間投与後、治療反応に応じて維持療法に移行する。16週間1日2回10 mg投与しても治療反応が得られない場合は、本剤投与を中止する。</p> <p>・維持療法：5mg 1日2回。治療反応に応じて10mg 1日2回の短期間投与を考慮する。治療反応を維持するためには最小有効量を投与する。</p> <p>多関節型若年性特発性関節炎</p> <p>・5mg 1日2回又は体重に基づき下記のとおりとする。</p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>体重</th> <th>投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10kg 以上 20kg 未満</td> <td>3.2mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>20kg 以上 40kg 未満</td> <td>4mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>40kg 以上</td> <td>5mg 1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p>共通</p> <p>・リンパ球減少（500cell/mm³未満）、好中球減少（絶対好中球数500cell/mm³未満）及び貧血（ヘモグロビン値が8g/dL未満又は2g/dL以上の減少）の管理には、本剤の投与の中断が推奨される。絶対好中球数500～1000cells/mm³の場合、潰瘍性大腸炎では10 mg 1日2回の患者は5 mg 1日2回に減量し、関節リウマチ、乾癬性関節炎及び多関節型若年性特発性関節炎では本剤の投与を中断する。</p> <p>また、血液透析を受けている患者では、透析後に投与する必要がある。透析前に投与された場合、透析後の追加投与は推奨されない。</p> <p>・以下の患者への本剤の推奨用量は、関節リウマチ及び乾癬性関節炎は5 mg 1日1回である。潰瘍性大腸炎において10 mg 1日2回の患者は5 mg 1日2回、5 mg 1日2回の患者は5 mg 1日1回に減量する。多関節型若年性特発性関節炎は3.2 mg 1日2回の患者は3.2 mg 1日1回、4mg 1日2回の患者は4 mg 1日1回、5 mg 1日2回の患者は5 mg 1日1回に減量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 中等度もしくは重度の腎機能不全を有する患者 - 中等度の肝機能障害を有する患者 - 強いチトクロムP450（CYP）3A4阻害薬（ケトコナゾールなど）の投与を受ける患者 - CYP3A4を中程度に阻害し、かつCYP2C19（フルコナゾールなど）を強く阻害する1剤以上の薬剤と本剤の併用投与を受ける患者 	体重	投与量	10kg 以上 20kg 未満	3.2mg 1日2回	20kg 以上 40kg 未満	4mg 1日2回	40kg 以上	5mg 1日2回
体重	投与量							
10kg 以上 20kg 未満	3.2mg 1日2回							
20kg 以上 40kg 未満	4mg 1日2回							
40kg 以上	5mg 1日2回							

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、外国の承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ

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

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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。

〈潰瘍性大腸炎〉

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10 mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。

維持療法では、通常、成人に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。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10 mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10 mgを1日2回投与することができる。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリアの分類）

日本の添付文書の「9.4 生殖能を有する患者」「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する患者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう指導すること。

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。動物実験では催奇形性が報告されており、日本人関節リウマチ患者に本剤5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30 mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10 mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は、日本人関節リウマチ患者に本剤5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍（無毒性量：1 mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった⁹⁴⁾。

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている⁵⁵⁾。

出典	内容
米国の添付文書 (2020年10月)	<p>Pregnancy Risk Summary</p> <p>Available data with XELJANZ use in pregnant women are insufficient to establish a drug associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and the fetus associated with rheumatoid arthritis and UC in pregnancy (see Clinical Considerations). In animal reproduction studies, fetocidal and teratogenic effects were noted when pregnant rats and rabbits received tofacitinib during the period of organogenesis at exposures multiples of 73-times and 6.3-times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily, respectively. Further, in a peri- and post-natal study in rats, tofacitinib resulted in reductions in live litter size, postnatal survival, and pup body weights at exposure multiples of approximately 73-times the recommended dose of 5 mg twice daily and approximately 36 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily, respectively.</p> <p>The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risks in the U.S. general population of major birth defects and miscarriages are 2 to 4% and 15 to 20% of clinically recognized pregnancies, respectively.</p> <p>Lactation Risk Summary</p> <p>There are no data on the presence of tofacitinib in human milk, the effects on a breastfed infant, or the effects on milk production. Tofacitinib is present in the milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Given the serious adverse reactions seen in adults treated with XELJANZ, such as increased risk of serious infections, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment and for at least 18 hours after the last dose of XELJANZ (approximately 6 elimination half-lives).</p> <p>Females and Males of Reproductive Potential Contraception <i>Females</i></p> <p>In an animal reproduction study, tofacitinib at AUC multiples of 13 times the recommended dose of 5 mg twice daily and 6.3 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily demonstrated adverse embryo-fetal findings. However, there is uncertainty as to how these animal findings relate to females of reproductive potential treated with the recommended clinical dose. Consider pregnancy planning and prevention for females of reproductive potential.</p> <p>Infertility <i>Females</i></p> <p>Based on findings in rats, treatment with XELJANZ may result in reduced fertility in females of reproductive potential. It is not known if this effect is reversible.</p>

オーストラリア の分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	分類：D (2021年4月) <参考：分類の概要> オーストラリアの分類： D : Drugs which have caused, are suspected to have caused or may be expected to cause, an increased incidence of human fetal malformations or irreversible damage. These drugs may also have adverse pharmacological effects.
---	--

(2) 小児に関する海外情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国のSPCとは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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	内容
米国の添付文書 (2020年10月)	The safety and effectiveness of XELJANZ for the treatment of active pcJIA have been established in patients 2 years to 17 years of age. Use of XELJANZ for the treatment of pediatric patients with active pcJIA in this age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of XELJANZ in adult RA patients with additional data from a clinical trial of XELJANZ in pediatric patients (2 years to 17 years of age) with active pcJIA consisting of an 18-week, open label, run-in period followed by a 26-week placebo-controlled, randomized withdrawal period. The safety and effectiveness of XELJANZ have not been established in pcJIA patients less than 2 years of age. Adverse reactions observed in pediatric patients receiving XELJANZ were consistent with those reported in RA patients. Safety and efficacy of XELJANZ in pediatric patients for indications other than pcJIA have not been established.
英国のSPC (2021年9月)	The safety and efficacy of tofacitinib in children less than 2 years of age with polyarticular JIA and juvenile PsA has not been established. No data are available. The safety and efficacy of tofacitinib in children less than 18 years of age with other indications (e.g., ulcerative colitis) has not 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 Q&A 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) 粉碎

社内データ

粉碎時の安定性

試料の調整方法：乳鉢と乳棒を用いて粉碎した

保存条件：

- ・30℃/75%RH、室内散光（透明密栓ガラス瓶）
- ・30℃/75%RH、室内散光（透明開栓ガラス瓶）

測定時期：開始時、14日後、30日後

試験項目：外観（肉眼観察）、含量（HPLCを用いて測定）、水分（乾燥減量試験法にて測定）

試験回数：3回（結果は3回の平均値を示した）

試験結果：

保存条件	測定項目	測定時期		
		開始時	14日後	30日後
30℃/75%RH 密栓 透明ガラス瓶	外観	白色の粉末	白色の粉末	淡い黄色の光沢を伴った白色の粉末
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	97.3 [100]	98.5 [101.2]	97.2 [99.9]
	水分 (%)	4.43	4.10	3.82
30℃/75%RH 開栓 透明ガラス瓶	外観	白色の粉末	白色の粉末。少し塊が認められるが、軽く叩くと粉末化する。	淡い黄色の光沢を伴った白色の粉末。少し塊が認められるが、軽く叩くと粉末化する。
	含量 (%) [対 開始時 (%)]	97.3 [100]	98.0 [100.7]	98.7 [101.4]
	水分 (%)	4.43	5.03	5.72

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

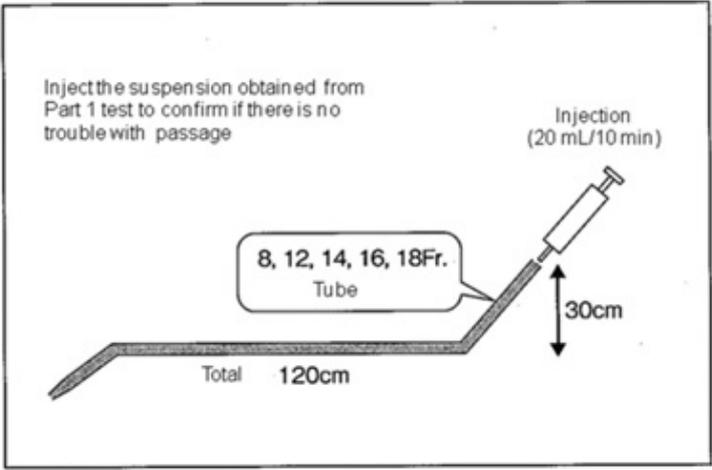
社内データ

①崩壊懸濁試験

試験方法	<p>「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾ に準じて実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 60mL のシリンジからピストンを外してゼルヤンツ錠 5mg を 1 錠入れ、ピストンを戻してから 55℃の温湯 20mL を吸い取り、筒先に蓋をしてそっと平らな場所に置き、10 分間自然放置する。 10 分後にシリンジを 15 回振盪させ、崩壊・懸濁の状況を観察する。
判定方法	<ul style="list-style-type: none"> 観察時にシリンジ内で錠剤が崩壊していた場合に、崩壊懸濁試験結果として「崩壊」とする。
試験結果	<ul style="list-style-type: none"> ゼルヤンツ錠 5mg の崩壊懸濁試験結果は「崩壊」であった。 <p>注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨しておりません。</p>

1) その他の参考文献 参照

②通過性試験

試験方法	<p>「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾ に準じて実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 図1のように経管チューブ(サイズ 8Fr. (フレンチ)、12Fr.、14Fr.、16Fr.、18Fr.、18Fr. ガストロボタンフィーディングチューブ*)をセットする。 ①崩壊懸濁試験で得られた懸濁液を経管チューブの注入端より 2~3mL/秒の速度で各サイズのチューブに注入し、通過性を観察する。 薬を注入した後に 60mL/回の水(最大 240mL : 60mL×4 回)を注入してチューブ内を洗浄し、シリンジ内・チューブ内に薬が残存しているかどうかによりその通過性を観察する。 <div style="text-align: center;">  </div> <p>図1</p> <p>※ : 18Fr. ガストロボタンフィーディングチューブのみ全長 60cm で実施</p>
判定方法	<ul style="list-style-type: none"> シリンジ・チューブ・洗浄液の中に薬剤が残存していない場合、通過性試験結果として「通過」とする。 経管投与可否判定基準は「内服薬経管投与ハンドブック第2版」¹⁾ に準ずる。
試験結果	<ul style="list-style-type: none"> ゼルヤンツ錠 5mg の通過性試験結果は、検討した全ての経管チューブにおいて「通過」であった。 <p>注) 本剤の簡易懸濁法での投与は弊社としては推奨しておりません。</p>

1) その他の参考文献 参照

2. その他の関連資料

	関節リウマチ	潰瘍性大腸炎	RMP資料
医療従事者向け資料	添付文書		○
	適正使用ガイド		○
	適正使用のためのQ&A -関節リウマチ-	適正使用のためのQ&A -潰瘍性大腸炎-	
	適正使用情報		
	ゼルヤンツを適正にご使用いただくために-重篤な感染症の予防と対策-		
	適正使用のお願い		
	総合製品情報概要		
患者向け資料	インフォームドコンセント用下敷き-関節リウマチ-	インフォームドコンセント用下敷き-潰瘍性大腸炎-	
	ゼルヤンツを服用される患者さんとご家族の方へ-関節リウマチ ^{a)}	ゼルヤンツを服用される患者さんとご家族の方へ-潰瘍性大腸炎 ^{b)}	○
	ゼルヤンツを服用される患者さんへ-関節リウマチ-	ゼルヤンツを服用される患者さんへ-潰瘍性大腸炎-	
	ゼルヤンツ手帳-関節リウマチ-	ゼルヤンツ手帳-潰瘍性大腸炎-	
	患者向けスターターキット	患者向けスターターキット	
	患者向医薬品ガイド		
	ゼルヤンツお薬ホルダー-関節リウマチ-	ゼルヤンツお薬ホルダー-潰瘍性大腸炎-	
	インフォームドコンセント用冊子-関節リウマチ-	インフォームドコンセント用冊子-潰瘍性大腸炎-	

a) <https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/system/files/attachments/xel05info.pdf?pmidf>
https://www.pmda.go.jp/RMP/www/672212/2730f386-e50c-4bb8-a4f4-c0d2905b164b/672212_3999034F1020_20_002RMPm.pdf

b) <https://www.pfizermedicalinformation.jp/ja-jp/system/files/attachments/xel04info.pdf?pmidf>
https://www.pmda.go.jp/RMP/www/672212/2730f386-e50c-4bb8-a4f4-c0d2905b164b/672212_3999034F1020_21_002RMPm.pdf

Web 情報

関節リウマチ

日本リウマチ学会ガイドライン等

- ・「全例市販後調査のためのトファシチニブ適正使用ガイド」（2020年2月1日改訂版）
https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib.pdf
- ・日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編
 B型肝炎治療ガイドライン（第3.4版）（77-80頁）
 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

製造販売

ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7

