

市販直後調査

2013年7月～2014年1月

2013年7月改訂（第3版）

日本標準商品分類番号

873999

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤 薬価基準収載

ゼルヤンツ[®]錠5mg

XELJANZ[®] 5mg Tablet トファシチニブクエン酸塩錠

劇薬 処方せん医薬品 注意—医師等の処方せんにより使用すること

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬 処方せん医薬品（注意—医師等の処方せんにより使用すること）
規格・含量	ゼルヤンツ [®] 錠5mg 1錠中トファシチニブクエン酸塩8.078mg（トファシチニブとして5mg）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・発売年月日	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 発売年月日：2013年7月30日
開発・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 販売：武田薬品工業株式会社
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 http://pfizerpro.jp/cs/sv/pfizerpro/di/Page/1259675500452

本IFは2013年3月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

- ①規格は A4 判、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2008」は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適應症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

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・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	5
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	7
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	8
11. 力価	8
12. 混入する可能性のある夾雑物	8
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報	8
14. その他	8

V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	11
VI. 薬効薬理に関する項目	46
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	46
2. 薬理作用	46
VII. 薬物動態に関する項目	52
1. 血中濃度の推移・測定法	52
2. 薬物速度論的パラメータ	59
3. 吸収	60
4. 分布	60
5. 代謝	61
6. 排泄	62
7. 透析等による除去率	63
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	64
1. 警告内容とその理由	64
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	66
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	67
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	67
5. 慎重投与内容とその理由	68
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	70
7. 相互作用	75
8. 副作用	78
9. 高齢者への投与	97
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	98
11. 小児等への投与	99
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	99
13. 過量投与	99
14. 適用上の注意	99
15. その他の注意	100
16. その他	101
IX. 非臨床試験に関する項目	102
1. 薬理試験	102
2. 毒性試験	104

X. 管理的事項に関する項目	108
1. 規制区分	108
2. 有効期間又は使用期限	108
3. 貯法・保存条件	108
4. 薬剤取扱い上の注意点	108
5. 承認条件等	108
6. 包装	109
7. 容器の材質	109
8. 同一成分・同効薬	109
9. 国際誕生年月日	109
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	109
11. 薬価基準収載年月日	109
12. 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.....	109
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	109
14. 再審査期間	109
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	109
16. 各種コード	110
17. 保険給付上の注意	110
XI. 文献	111
1. 引用文献	111
2. その他の参考文献	114
XII. 参考資料	115
1. 主な外国での発売状況	115
2. 海外における臨床支援情報	116
XIII. 備考	117
その他の関連資料	117

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（JAK：Janus Kinase）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の維持に関して確認を行った。

これらの日本人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・効果として2013年3月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

(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。

(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、RA 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

(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が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分に説明し、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-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「VIII-8-(2) 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剤の抗リウマチ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-1. 効能又は効果」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(3.5%)、肺炎(ニューモシスティス肺炎を含む)(0.9%)、敗血症(0.1%)、結核(0.1%)等の感染症、消化管穿孔(0.1%)、好中球減少(0.4%)、リンパ球減少(0.2%)、ヘモグロビン減少(0.3%)、肝機能障害、黄疸、間質性肺炎(0.1%)が報告されている。

承認時までに国内外で実施された第Ⅲ相試験の試験開始から3ヵ月までに本剤が投与された総症例2430例(日本人94例を含む)中765例(31.5%)において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛61例(2.5%)、上気道感染51例(2.1%)、下痢44例(1.8%)、悪心36例(1.5%)等であった。日本人患者では94例中51例(54.3%)に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎10例(10.6%)、発熱4例(4.3%)、帯状疱疹4例(4.3%)等であった。

また、承認時に国内外で実施中の長期投与試験において、本剤が投与された総症例3227例中1365例(42.3%)において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎215例(6.7%)、上気道感染129例(4.0%)、帯状疱疹112例(3.5%)、気管支炎84例(2.6%)等であった。国内で実施中の長期投与試験では、本剤が投与された総症例427例中375例(87.8%)において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎182例(42.6%)、帯状疱疹51例(11.9%)、高脂血症35例(8.2%)、高血圧30例(7.0%)等であった。(承認時)

(6) 流通管理

特定使用成績調査(全例調査)期間中は、本剤の流通管理を行う[「X-4-(1)薬局での取り扱いについて」の項参照]。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ゼルヤンツ[®]錠 5mg

(2) 洋名

XELJANZ[®] Tablets 5mg

(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）

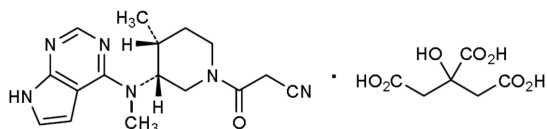
Tofacitinib Citrate [JAN]

tofacitinib [INN]

(3) ステム

チロシンキナーゼ阻害剤：-tinib

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）

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

7. CAS登録番号

540737-29-9

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/0.05mol/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	24 ヶ月	変化なし
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)	120 万 lx・hr 及び 200W・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

赤外吸収スペクトル測定法



4. 有効成分の定量法

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、規格及び性状

販売名	外形			色調等
	上面	下面	側面	
ゼルヤンツ [®] 錠 5mg				白色 フィルムコー ティング錠
	直径:約8.0mm 厚さ:約4.2mm 質量:約0.10g			

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

ゼルヤンツ[®]錠 5mg : 上面 JKI 5 下面 pfizer

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1錠中：トファシチニブクエン酸塩 8.078mg（トファシチニブとして 5mg）含有

(2) 添加物

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

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 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 ^{a)}	24 ヶ月 ^{b)}	変化なし ^{b)}
	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	120 万 lx・hr 及び	
		PTP 包装 ^{a)}	200W・hr/m ²	

a) 両面アルミ PTP 包装

b) 試験継続中

測定項目：性状（外観）、分解生成物、溶出性、含量等

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

7. 溶出性

日局溶出試験法（回転バスケット法）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィー／紫外吸収スペクトル

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混入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。

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

該当しない

14. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

[効能・効果に関連する使用上の注意]

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。

<解説>

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。ゼルヤンツの国内で実施した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。

本剤のRAに関する臨床試験においては、MTXをはじめとする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の徴候がみられる被験者を組み入れた。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被験者における臨床試験を実施した。したがって、臨床試験において有効性・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。

2. 用法及び用量

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。

[用法・用量に関連する使用上の注意]

1. 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与する。[「薬物動態」の項参照]

<解説>

トファシチニブ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)において、軽度、中等度、重度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10mg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^{註)}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倍となり、フルコナゾール(200mg 1日1回)がトファシチニブのAUCに与える影響と同程度であった^{1)、2)}。

腎機能障害によるトファシチニブ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 ≤ CLcr ≤ 89)	中等度 (30 ≤ CLcr ≤ 59)	重度 (15 ≤ CLcr ≤ 29)
AUC _{0-∞}	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。

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

- 1) 社内資料:健康成人におけるマスバランスの検討(1010試験) [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) [L20120705069]

2. 中等度の肝機能障害を有する患者には、5mg を1日1回経口投与する。 [「薬物動態」の項参照]

<解説>

トファシチニブ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)において、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例にトファシチニブ10mg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-∞}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-∞}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⁾。

- 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) [L20120705070]

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、関節リウマチ患者において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>

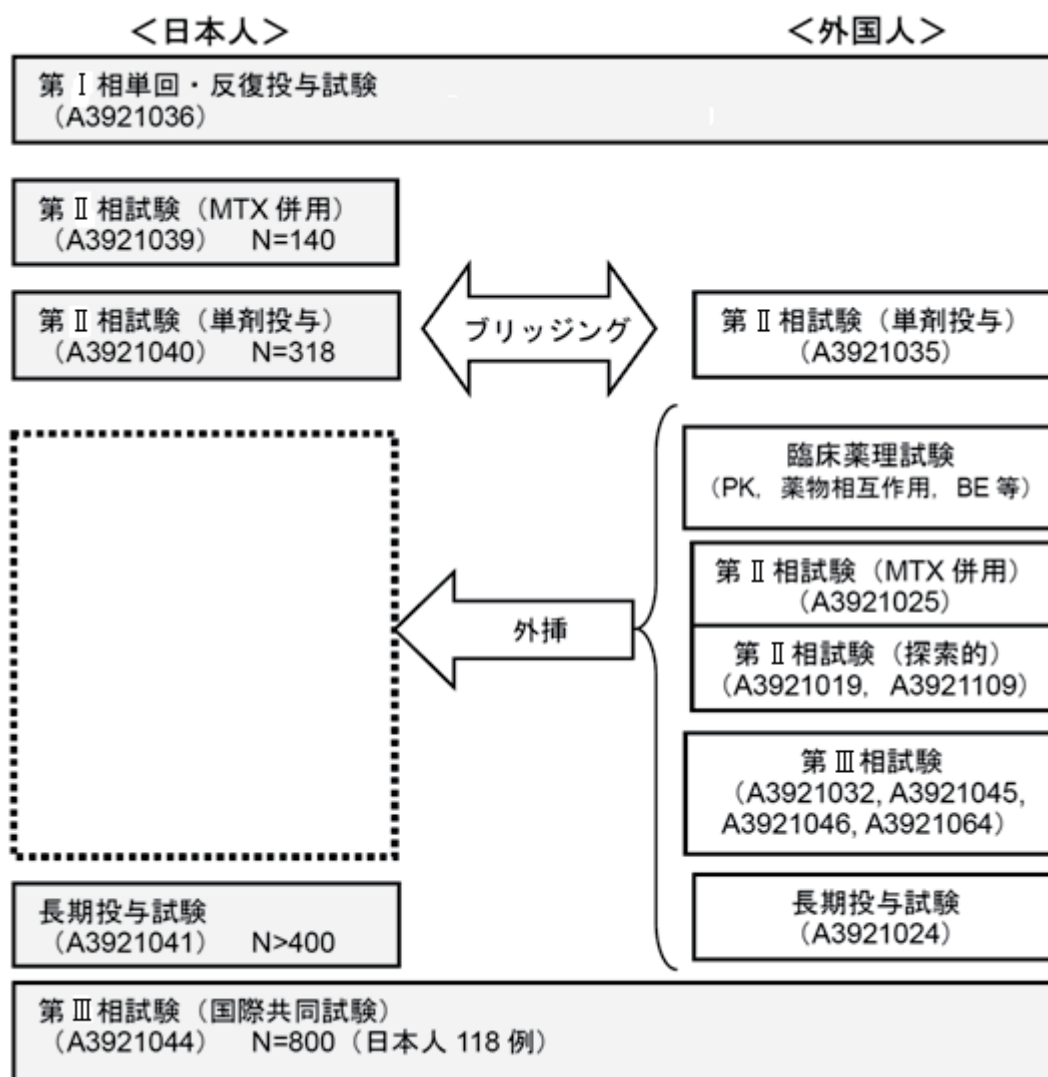
これまでに腫瘍壊死因子(TNF:Tumor Necrosis Factor)阻害剤又は他の生物学的DMARDとトファシチニブとの併用投与は検討されていない。また、RA患者を対象とした強力な免疫抑制剤とトファシチニブとの併用投与についても検討されていない。しかし、本剤は免疫反応を減弱する作用を有するため、他の強力な免疫抑制剤との併用により過剰な免疫抑制及び感染リスク上昇の可能性があることから、設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ⁴⁾

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 RA 患者に対し本剤と 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 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)、また、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、2008 年より長期投与試験 (治験 No. A3921041) 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

4) 社内資料：製品開発の根拠 [L20120705025]

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

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 または回数	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	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 クロスオーバー	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 ポリン)	非盲検	単回 クロスオーバー	10 mg	2 回	24
外国人	A3921028	健康成人	QT 延長	二重盲検	単回	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 クロスオーバー	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 クロスオーバー	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	30 mg BID	7 日	25
外国人	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	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

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量 : 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。

4) 社内資料 : 製品開発の根拠 [L20120705025]

国内での承認申請に用いた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験

<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 または 2回	P, 1, 3, 5, 10, 15 mg BID 20mg 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, 15 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 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 または 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

a) RA の基礎療法として、NSAIDs 及びコルチコステロイド (10mg/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

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量: 通常、トファシニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

4) 社内資料: 製品開発の根拠 [L20120705025]

(2) 臨床効果

1) 国内外臨床試験

国内外で実施された第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の概要を示し、これらの試験における ACR20%改善率 (ACR20)、ACR50%改善率 (ACR50) 及び ACR70%改善率 (ACR70) を表に示す。国内外で実施されたいずれの試験においても本剤 5mg 1 日 2 回投与群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標である ACR20 について統計学的な有意差が認められた ($p < 0.05$)。

① 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用、A3921039 試験)⁵⁾

メトトレキサートで効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者 136 例を対象に、3 ヶ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (トファシチニブ 1、3、5、10mg 1 日 2 回投与^{注)} もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下) を実施した。主要評価時点は投与後 3 ヶ月時であった。

5) Tanaka, Y. et al. : Arthritis Care Res 63 (8) :1150, 2011 [L20110811041]

② 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (単剤、A3921040 試験)⁶⁾

1 剤以上の DMARD で効果不十分な日本人活動性関節リウマチ患者 317 例を対象に、3 ヶ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (トファシチニブ 1、3、5、10、15mg 1 日 2 回投与^{注)} もしくはプラセボ) を実施した。主要評価時点は投与後 3 ヶ月時であった。

6) 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) [L20120705087]

③ 外国第Ⅱ相二重盲検比較試験 (単剤、A3921035 試験)⁷⁾

1 剤以上の DMARD で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者 384 例を対象に、6 ヶ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (トファシチニブ 1、3、5、10、15mg 1 日 2 回投与^{注)}、アダリムマブ 40mg 隔週投与もしくはプラセボ) を実施した。主要評価時点は投与後 3 ヶ月時であった。

7) Fleischmann, R. et al. : Arthritis Rheum 64(3) :617, 2012 [L20120314078]

④ 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (メトトレキサート併用、A3921032 試験)⁸⁾

TNF 阻害剤で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者 399 例を対象に、6 ヶ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (トファシチニブ 5、10mg 1 日 2 回投与^{注)} もしくはプラセボ:メトトレキサート併用下) を実施した。主要評価時点は投与後 3 ヶ月時であった。

8) Burmester, G. R. et al. : Lancet 381(9865) :451, 2013 [L20130212001]

⑤ 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (単剤、A3921045 試験)⁹⁾

1 剤以上の DMARD で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者 610 例を対象に、6 ヶ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (トファシチニブ 5、10mg 1 日 2 回投与^{注)} もしくはプラセボ) を実施した。主要評価時点は投与後 3 ヶ月時であった。

9) Fleischmann, R. et al. : N Engl J Med 367(6) :495, 2012 [L20120914175]

⑥ 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (DMARD 併用、A3921046 試験)¹⁰⁾

1 剤以上の DMARD で効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者 792 例を対象に、12 ヶ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (トファシチニブ 5、10mg 1 日 2 回投与^{注)} もしくはプラセボ:DMARD 併用下) を実施した。主要評価時点は投与後 6 ヶ月時であった。

10) 社内資料:外国第Ⅲ相試験 (DMARD 効果不十分例、DMARD 併用、1046 試験) ORAL Sync [L20120705081]

⑦ 外国第Ⅲ相二重盲検比較試験（メトトレキサート併用、A3921064 試験）¹¹⁾

メトトレキサートで効果不十分な外国人活動性関節リウマチ患者 717 例を対象に、12 ヶ月間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（トファシチニブ 5、10mg 1 日 2 回投与^{注)}、アダリムマブ 40mg 隔週投与もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。主要評価時点は投与後 6 ヶ月時であった。

11) van Vollenhoven, R. F. et al. :N Engl J Med 367 (6) :508, 2012 [L20120914072]

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

国内外臨床試験で認められた症状の改善率

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
A3921039 試験 (メトトレキサート併用、3 ヶ月時)			
プラセボ	14.3 (4/28)	14.3 (4/28)	3.6 (1/28)
1 mg BID	64.3 (18/28)	32.1 (9/28)	7.1 (2/28)
3 mg BID	77.8 (21/27)	44.4 (12/27)	14.8 (4/27)
5 mg BID	96.3 (26/27)	81.5 (22/27)	33.3 (9/27)
10 mg BID	80.8 (21/26)	57.7 (15/26)	34.6 (9/26)
A3921040 試験 (単剤、3 ヶ月時)			
プラセボ	15.4 (8/52)	7.7 (4/52)	1.9 (1/52)
1 mg BID	37.7 (20/53)	13.2 (7/53)	7.5 (4/53)
3 mg BID	67.9 (36/53)	26.4 (14/53)	13.2 (7/53)
5 mg BID	73.1 (38/52)	46.2 (24/52)	26.9 (14/52)
10 mg BID	84.9 (45/53)	69.8 (37/53)	49.1 (26/53)
15 mg BID	90.7 (49/54)	72.2 (39/54)	51.9 (28/54)
A3921035 試験 (単剤、3 ヶ月時)			
プラセボ	23.7 (14/59)	10.2 (6/59)	3.4 (2/59)
1 mg BID	31.5 (17/54)	11.1 (6/54)	5.6 (3/54)
3 mg BID	45.1 (23/51)	25.5 (13/51)	11.8 (6/51)
5 mg BID	61.2 (30/49)	38.8 (19/49)	14.3 (7/49)
10 mg BID	72.1 (44/61)	45.9 (28/61)	24.6 (15/61)
15 mg BID	71.9 (41/57)	50.9 (29/57)	26.3 (15/57)
アダリムマブ ^{a)}	39.6 (21/53)	20.8 (11/53)	3.8 (2/53)
A3921032 試験 (メトトレキサート併用、3 ヶ月時)			
プラセボ	24.4 (32/131)	8.4 (11/131)	1.5 (2/131)
5 mg BID	41.7 (55/132)	26.5 (35/132)	13.6 (18/132)
10 mg BID	48.1 (64/133)	27.8 (37/133)	10.5 (14/133)
A3921045 試験 (単剤、3 ヶ月時)			
プラセボ	26.7 (32/120)	12.5 (15/120)	5.8 (7/120)
5 mg BID	59.8 (144/241)	31.1 (75/241)	15.4 (37/241)
10 mg BID	65.7 (159/242)	36.8 (89/242)	20.2 (49/242)
A3921046 試験 (DMARD 併用、6 ヶ月時)			
プラセボ	31.2 (49/157)	12.7 (20/157)	3.2 (5/157)
5 mg BID	52.7 (164/311)	33.8 (105/311)	13.2 (41/311)
10 mg BID	58.3 (180/309)	36.6 (113/309)	16.2 (50/309)
A3921064 試験 (メトトレキサート併用、6 ヶ月時)			
プラセボ	28.3 (30/106)	12.3 (13/106)	1.9 (2/106)
5 mg BID	51.5 (101/196)	36.7 (72/196)	19.9 (39/196)
10 mg BID	52.6 (103/196)	34.7 (68/196)	21.9 (43/196)
アダリムマブ ^{a)}	47.2 (94/199)	27.6 (55/199)	9.0 (18/199)

% (改善例数/評価対象例数)

BID : 1日2回投与

a) 40mg 隔週投与

<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

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量 : 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) 国際共同試験 (A3921044) ¹²⁾、¹³⁾

メトトレキサートで効果不十分な活動性関節リウマチ患者（全集団 797 例、うち日本人 118 例を含む）を対象に 2 年間のプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（トファシチニブ 5、10mg 1 日 2 回投与^注）もしくはプラセボ：メトトレキサート併用下）を実施した。全体及び日本人集団のトファシチニブ 5mg 1 日 2 回投与群及びプラセボ群における投与後 6 ヶ月時の ACR20、ACR50、ACR70 及び手足の X 線スコア（van der Heijde Modified Total Sharp Score; mTSS）のベースラインからの平均変化量を表に示す。試験全体集団の本剤 5mg 1 日 2 回投与群はプラセボ群と比較して、症状・徴候の改善効果の指標である ACR20 について統計学的な有意差が認められ（ $p < 0.0001$ ）、関節破壊進展防止効果の指標である mTSS のベースラインからの平均変化量については統計学的な有意差は認められなかった（ $p = 0.0792$ ）。

	5mg BID (全体)	プラセボ (全体)	5mg BID (日本人)	プラセボ (日本人)
ACR20 ^{a)}	51.5 (159/309) ^{b)}	25.3 (39/154)	59.6 (28/47)	20.8 (5/24)
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)
mTSS の平均変化量 ^{c)}	277 例 0.12 ^{d)}	139 例 0.47	44 例 -0.05	22 例 1.45

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)

b) $p < 0.0001$ 、正規近似に基づく方法

c) 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

d) $p = 0.0792$

12) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum 65 (3) : 559, 2013 [L20130314182]

13) 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 [L20120705080]

3) 臨床試験における悪性腫瘍発現頻度

国内外で実施された最長 1 年間の比較試験 5 試験において、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、プラセボ群では悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現はなかったが、本剤群では 13 例に発現した。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 5mg 1 日 2 回投与を受けた RA 患者で 0.55/100 人・年（95% 信頼区間：0.23～1.33、発現率：0.4% < 5/1216 例 >）、本剤 10mg 1 日 2 回投与^注を受けた RA 患者で 0.88/100 人・年（95% 信頼区間：0.44～1.76、発現率：0.7% < 8/1214 例 >）であり、10mg 1 日 2 回投与群で高かった。

国内外で実施された複数の臨床試験において、65 例の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）が本剤投与群で発現し、時期別の発現状況は表のとおりであった。

また、本剤の投与を受けた RA 患者において、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において、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 EB ウイルス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。

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

投与期間（評価対象例数）	%（例数）	発現率（/100人・年） [95%信頼区間]
全体（4791例）	1.4%（65）	0.94 [0.74, 1.20]
開始～6ヵ月（4791例）	0.4%（17）	0.79 [0.49, 1.26]
6ヵ月～12ヵ月（4012例）	0.3%（13）	0.72 [0.42, 1.24]
12ヵ月～18ヵ月（3126例）	0.4%（13）	1.06 [0.61, 1.82]
18ヵ月～24ヵ月（2054例）	0.4%（8）	1.09 [0.54, 2.17]
24ヵ月～30ヵ月（941例）	0.7%（7）	1.93 [0.92, 4.05]
30ヵ月～36ヵ月（672例）	0.7%（5）	1.60 [0.67, 3.84]
36ヵ月～（567例）	0.4%（2）	0.67 [0.17, 2.67]

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験¹⁴⁾

1) 健康成人を対象とした第 I 相試験（A3921036）

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 1mg、5mg 及び 30mg、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 15mg 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 15mg 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、死亡また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 15mg 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。

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

健康成人を対象とし、本剤 0.1～100mg 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 100mg までの単回投与における安全性、忍容性は良好であった。3mg 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 30mg 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。

14) 社内資料：健康成人における薬物動態（単回及び反復投与、1036試験）[L20120705067]

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

1) 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (A3921039) ^{5)、15)}

MTXで効果不十分な活動性RA 患者を対象に、本剤(1~10mg BID)またはプラセボを12週間投与したときの臨床症状に対する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 7mg/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 6mg/週以上の用量を服用している者。 等																																			
試験方法	被験者を本剤 4 用量群 (1、3、5 または 10mg 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 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) 及び DAS28-4 (ESR) を用いた疾患活動性スコア (DAS) ^{注2)} ・HAQ-DI ^{注3)} 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	<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 10mg BID 群ならびにプラセボ群でそれぞれ 64.3%、77.8%、96.3%、80.8%、14.3%であった (表)。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 (Cochran-Armitage 傾向検定)。 <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="5">第 12 週の ACR20 改善率 (FAS、LOCF)</th> </tr> <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>1mg BID</td> <td>28</td> <td>18</td> <td>64.3</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>3mg BID</td> <td>27</td> <td>21</td> <td>77.8</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>5mg BID</td> <td>27</td> <td>26</td> <td>96.3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>10mg 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>	第 12 週の ACR20 改善率 (FAS、LOCF)					投与群	評価対象例	改善例	改善率 (%)	p 値	1mg BID	28	18	64.3	<0.0001	3mg BID	27	21	77.8	-	5mg BID	27	26	96.3	-	10mg BID	26	21	80.8	-	プラセボ	28	4	14.3	-
第 12 週の ACR20 改善率 (FAS、LOCF)																																				
投与群	評価対象例	改善例	改善率 (%)	p 値																																
1mg BID	28	18	64.3	<0.0001																																
3mg BID	27	21	77.8	-																																
5mg BID	27	26	96.3	-																																
10mg BID	26	21	80.8	-																																
プラセボ	28	4	14.3	-																																

<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、1mg BID 群：15/28例(53.6%)、3mg BID 群：16/27例(59.3%)、5mg BID 群：19/27例(70.4%)、10mg BID 群：20/26例(76.9%)、プラセボ群：11/28例(39.3%)で、そのうち因果関係を否定できない有害事象(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>トファシチニブ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、ほとんどが軽度または中等度であった。</p> <p>有害事象による中止例12例中10例(3mg BID 群1例、5mg BID 群3例、10mg 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>
----------------------	---

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) 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またはESR、VAS (患者の関節炎の全般的評価：DAS28-4のみ) が含まれる。

注3) 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。

5) Tanaka, Y. et al. : Arthritis Care Res 63 (8) : 1150, 2011 [L20110811041]

15) 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) [L20120705085]

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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) 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (A3921040) ⁶⁾

DMARDに対し効果不十分な活動性RA 患者を対象に、本剤5用量またはプラセボを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または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7mg/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。 																																																											
試験方法	<p>被験者を本剤5用量(1、3、5、10または15mg)また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(BID)経口投与した。</p> <p>投与期間:12週間</p>																																																											
評価項目	<p><u>有効性</u></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4)}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5)}、EuloQo1 EQ-5D^{注6)}) <p><u>安全性</u></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	<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(表)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="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <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>1mg 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>3mg 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>5mg 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>10mg 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>15mg 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</p> <p>a) P値は両側検定。有意水準5%</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)}	1mg BID	53	20	37.74	22.35	6.71	0.0096	3mg BID	53	36	67.92	52.54	29.76	<0.0001	5mg BID	52	38	73.08	57.69	35.08	<0.0001	10mg BID	53	45	84.91	69.52	50.75	<0.0001	15mg 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)}																																																						
1mg BID	53	20	37.74	22.35	6.71	0.0096																																																						
3mg BID	53	36	67.92	52.54	29.76	<0.0001																																																						
5mg BID	52	38	73.08	57.69	35.08	<0.0001																																																						
10mg BID	53	45	84.91	69.52	50.75	<0.0001																																																						
15mg BID	54	49	90.74	75.36	60.52	<0.0001																																																						
プラセボ	52	8	15.38	-	-	-																																																						

	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。10mg BID 群及び 15mg 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。
結果 2) 安全性	安全性解析対象316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、1mg BID 群：21/53例(39.6%)、3mg BID 群：23/53例(43.4%)、5mg BID 群：29/52例(55.8%)、10mg BID 群：32/53例(60.4%)、15mg 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。 本剤群で多く認められた副作用は器官別大分類では、「感染症及び寄生虫症」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。

注4) 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5) 36項目の質問から成る包括的健康尺度を測る評価法で、身体的要素または精神的要素のスコアとして要約される。

注6) 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。

6) 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) [L20120705087]

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

3) 外国前期第Ⅱ相試験 (A3921019) ¹⁶⁾

関節リウマチ (RA) 患者を対象に本剤3用量またはプラセボを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																																						
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 15mg 以上またはエタネルセプト、インフリキシマブもしくはアダリムマブのいずれか) で効果不十分または忍容性不良の者。 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 または 30mg) 群またはプラセボ群のいずれかに無作為に割り付け、それぞれ 1 日 2 回 (BID) 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 1) 有効性	<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 5mg BID 群で 41%、15mg BID 群で 52%、30mg BID 群で 48%であり、いずれも統計学的に有意であった (<0.0001)。 第 6 週の ACR20 改善率 (FAS) <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">プラセボとの比較</th> </tr> <tr> <th>差 (標準誤差)</th> <th>80%信頼区間</th> <th>p 値^{a)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg BID</td> <td>61</td> <td>43</td> <td>70.49</td> <td>41.26 (8.12)</td> <td>30.86 -51.66</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>15mg BID</td> <td>69</td> <td>56</td> <td>81.16</td> <td>51.93 (7.35)</td> <td>42.52 -61.34</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>30mg BID</td> <td>69</td> <td>53</td> <td>76.81</td> <td>47.58 (7.59)</td> <td>37.86 -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> </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 15mg BID 群及び 30mg 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。	投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの比較			差 (標準誤差)	80%信頼区間	p 値 ^{a)}	5mg BID	61	43	70.49	41.26 (8.12)	30.86 -51.66	<0.0001	15mg BID	69	56	81.16	51.93 (7.35)	42.52 -61.34	<0.0001	30mg 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																															
		差 (標準誤差)	80%信頼区間	p 値 ^{a)}																																			
5mg BID	61	43	70.49	41.26 (8.12)	30.86 -51.66	<0.0001																																	
15mg BID	69	56	81.16	51.93 (7.35)	42.52 -61.34	<0.0001																																	
30mg 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（5mg BID 群：61例、15mg BID 群：69例、30mg 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、5mg BID 群36例（59.0%）、15mg BID 群52例（75.4%）、30mg BID 群53例（76.8%）、プラセボ群38例（58.5%）で、そのうち因果関係が否定できない有害事象（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。15mg BID 群及び30mg BID 群の発現率は、5mg BID 群及びプラセボ群よりも有害事象発現率は高く、主に「血液及びリンパ系障害」、「感染症及び寄生虫症」、「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。30mg 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（5mg、15mg、30mg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。</p>
----------------------	--

16) 社内資料：外国前期第Ⅱ相試験（1019試験）[L20120705088]

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

① 外国第Ⅱ相二重盲検比較試験 (A3921025)¹⁷⁾

MTX単独では効果不十分な活動性RA 患者を対象に、本剤1～15mg BID、あるいは20mg 1日1回(QD)、またはプラセボを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
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	<p>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。</p> <p>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 7mg/L (中央測定) を超える者。</p> <p>3) 少なくとも 4 ヶ月間連続して経口または非経口 MTX を使用している者 (MTX15mg/週末満の固定用量は忍容性不良また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)。</p> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>被験者を本剤 6 用量群 (1、3、5、10、15mg BID、20mg 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。20mg QD 群では午後に対応するプラセボを 1 回投与した。</p> <p>投与期間：24 週間 (第 12 週に本剤 1mg BID、3mg BID、20mg QD またはプラセボ群の Non-responder は 5mg BID 群に再割り付けされた)</p>
評価項目	<p><u>有効性</u></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 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 <p style="text-align: right;">等</p> <p><u>安全性</u></p> <p>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</p>

<p>結果 1) 有効性</p>	<p><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（$p=0.0053$）。</p> <p>第 12 週の ACR20 改善率の線形傾向性検定結果（FAS、BOCF）</p> <table border="1" data-bbox="549 465 1366 667"> <thead> <tr> <th>パラメータ</th> <th>推定値</th> <th>自由度</th> <th>カイニ乗</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> <p>解析前に 0、1、3、5、10 及び 15mg BID 群を [用量 / (用量+ED₅₀)] を用いて変換し、ED₅₀ を 5 とした。20mg QD 群はこの解析から除外した。</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。1mg 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>	パラメータ	推定値	自由度	カイニ乗	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	カイニ乗	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>結果 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 及び15mg BID 群で最も高く、その他の群ではプラセボ群と同程度であった。副作用の発現率は10mg BID 群以上で高く、その他の群ではプラセボ群と同程度であった。有害事象により投与を中止した被験者の割合は15mg 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「感染症及び寄生虫症」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、「感染症及び寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるものであった。</p>																														

17) 社内資料：外国後期第Ⅱ相試験（用量設定、1025試験） [L20120705084]

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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 外国第Ⅱ相試験 (A3921035) ^{7)、18)}

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 (1~15mg 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
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ヵ月以上に前に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または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。
試験方法	被験者を本剤5用量(1、3、5、10または15mg BID)、アダリムマブ(40mg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1mg BID、3mg BIDまたはプラセボ群のNon-responder ^{注7)} 及びアダリムマブ群のすべての被験者は本剤5mg 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 <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

等

結果 1) 有効性	<p><主要評価項目></p> <p>1mg 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、トファシチニブ（10mg BID 及び 15mg 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、1mg 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優位であった (P=0.053)。</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> </tr> <tr> <th rowspan="2">差 (%)</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> <th rowspan="2">p 値^{a)}</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1mg 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>3mg 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>5mg 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>10mg 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>15mg 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			差 (%)	95%信頼区間		p 値 ^{a)}	下限	上限	1mg BID	54	17	31.48	7.75	-8.72	24.22	0.3562	3mg BID	51	23	45.10	21.37	3.92	38.81	0.0164	5mg BID	49	30	61.22	37.50	20.06	54.93	<0.0001	10mg BID	61	44	72.13	48.40	32.77	64.04	<0.0001	15mg 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																																																																							
差 (%)					95%信頼区間		p 値 ^{a)}																																																																					
					下限	上限																																																																						
1mg BID	54	17	31.48	7.75	-8.72	24.22	0.3562																																																																					
3mg BID	51	23	45.10	21.37	3.92	38.81	0.0164																																																																					
5mg BID	49	30	61.22	37.50	20.06	54.93	<0.0001																																																																					
10mg BID	61	44	72.13	48.40	32.77	64.04	<0.0001																																																																					
15mg 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>安全性解析対象384例において、ベースラインから第12 週までの有害事象及び副作用の発現率は10 及び15mg BID 群で最も高く、他の投与群の有害事象発現率はプラセボ群と同程度であった。器官別大分類では「胃腸障害」（下痢など）、「感染症及び寄生虫症」（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。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（トファシチニブ1、15mg群で各2例、5、10mg群で各1例、アダリムマブ群で3例）。</p>																																																																											

注7) 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。

7) Fleischmann, R. et al.: Arthritis Rheum 64 (3) : 617, 2012 [L20120314078]

18) 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) [L20120705086]

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量: 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) 比較試験

外国第Ⅲ相試験

① TNF阻害剤の効果が不十分な活動性RA 患者 (A3921032)⁸⁾、¹⁹⁾

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、10mg 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ヵ月投与、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較
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/また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 28 mm/hr (各検査施設) を超える、あるいは CRP が 7mg/L (中央測定) を超えること」のうち 1 つを満たす。
試験方法	被験者を本剤 2 用量 (5、10mg BID) 群またはプラセボ群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 5mg BID あるいは 10mg 投与に切り替えた。
評価項目	<p><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</p> <p><u>安全性</u> 有害事象、身体的検査、臨床検査結果</p>

等

結果 1) 有効性	<p><主要評価項目></p> <p>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、トファシチニブ 5mg BID 群及び 10mg 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 改善率ならびに 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。</p> <p>(1) 3 ヶ月時の ACR20 改善率</p> <p>トファシチニブ 5mg BID 群及び 10mg BID 群で、プラセボ群と比較して統計的に有意（それぞれ p 値=0.0024 及び p 値<0.0001）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> <p style="text-align: center;">ACR20 改善率: プラセボとの比較 (FAS、NRI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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> <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>5mg BID</td> <td>132</td> <td>55</td> <td>41.67</td> <td>17.23</td> <td>6.06</td> <td>28.41</td> <td>0.0024</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>133</td> <td>64</td> <td>48.12</td> <td>23.69</td> <td>12.45</td> <td>34.92</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>131</td> <td>32</td> <td>24.43</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <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</p> <p>(2) 3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの変化量</p> <p>トファシチニブ両群でプラセボ群と比較して、統計的に有意（いずれも p 値 <0.0001）かつ臨床的に意味のある身体機能の改善が認められ、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> <p style="text-align: center;">3 ヶ月時の HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (FAS、NRI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">最小二乗 平均値</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> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg BID</td> <td>117</td> <td>-0.43</td> <td>-0.25</td> <td>-0.36</td> <td>-0.15</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>125</td> <td>-0.46</td> <td>-0.28</td> <td>-0.38</td> <td>-0.17</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>118</td> <td>-0.18</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: 評価対象例数 NRI: 欠測値を Non-responder として補完</p> <p>(3) 3 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率</p> <p>トファシチニブ 5mg BID 群及び 10mg 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 値=0.0496 及び p 値=0.0105)。</p> <p style="text-align: center;">3 ヶ月時の DAS28-4 (ESR) <2.6 達成率: プラセボとの比較 (FAS、NRI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">達成率 (%)</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> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg BID</td> <td>119</td> <td>8</td> <td>6.72</td> <td>5.05</td> <td>0.00</td> <td>10.10</td> <td>0.0496</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>125</td> <td>11</td> <td>8.80</td> <td>7.13</td> <td>1.66</td> <td>12.60</td> <td>0.0105</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>120</td> <td>2</td> <td>1.67</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <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</p>	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		5mg BID	132	55	41.67	17.23	6.06	28.41	0.0024	10mg BID	133	64	48.12	23.69	12.45	34.92	<0.0001	プラセボ	131	32	24.43	-	-	-	-	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		5mg BID	117	-0.43	-0.25	-0.36	-0.15	<0.0001	10mg BID	125	-0.46	-0.28	-0.38	-0.17	<0.0001	プラセボ	118	-0.18	-	-	-	-	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		5mg BID	119	8	6.72	5.05	0.00	10.10	0.0496	10mg BID	125	11	8.80	7.13	1.66	12.60	0.0105	プラセボ	120	2	1.67	-	-	-	-
	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																																																																																																																					
	5mg BID	132	55	41.67	17.23	6.06	28.41	0.0024																																																																																																																				
	10mg BID	133	64	48.12	23.69	12.45	34.92	<0.0001																																																																																																																				
	プラセボ	131	32	24.43	-	-	-	-																																																																																																																				
	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																																																																																																																						
5mg BID	117	-0.43	-0.25	-0.36	-0.15	<0.0001																																																																																																																						
10mg BID	125	-0.46	-0.28	-0.38	-0.17	<0.0001																																																																																																																						
プラセボ	118	-0.18	-	-	-	-																																																																																																																						
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																																																																																																																							
5mg BID	119	8	6.72	5.05	0.00	10.10	0.0496																																																																																																																					
10mg BID	125	11	8.80	7.13	1.66	12.60	0.0105																																																																																																																					
プラセボ	120	2	1.67	-	-	-	-																																																																																																																					

<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本剤5mg BID 群で53.4% (71/133例)、10mg BID 群56.7% (76/134例)、プラセボ群で56.8% (75/132例) で、そのうち因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は本剤5mg BID 群で25.6% (34/133例)、10mg 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>高頻度で発現した有害事象は器官別大分類で「感染症及び寄生虫症」、「胃腸障害」及び「筋骨格系及び結合組織障害」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「感染症及び寄生虫症」、「胃腸障害」に分類されるものであった。</p>
----------------------	---

8) Burmester, G. R. et al. : Lancet 381 (9865) : 451, 2013 [L20130212001]

19) 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 [L20120705079]

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量: 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 DMARDの効果が不十分なRA 患者における単剤試験 (A3921045) ^{9)、20)}

活動性関節リウマチ患者を対象とし、2用量 (5、10mg 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ヵ月投与、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較																																		
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/また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28mm/hr(各検査施設)を超える、あるいはCRPが7mg/L(中央測定)を超えること」のうち1つを満たす。																																		
試験方法	被験者をトファシチニブ5mg BID、トファシチニブ10mg BID、プラセボ群に無作為に割り付け、6ヵ月間経口投与した。 3ヵ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	<p><u>有効性</u> <主要評価項目> ・3ヵ月時のACR20改善率 ・3ヵ月時のHAQ-DIのベースラインからの変化量 ・3ヵ月時のDAS28-4(ESR)<2.6達成率 <副次的評価項目> ・3ヵ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</p> <p><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</p> <p style="text-align: right;">等 等</p>																																		
結果 1) 有効性	<p><主要評価項目> 3ヵ月時のACR20改善率及びHAQ-DIの結果から、トファシチニブ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、トファシチニブ両群で改善効果は6ヵ月時まで持続した。</p> <p>(1) 3ヵ月時のACR20改善率 トファシチニブ5mg BID群及び10mg BID群で、プラセボ群と比較して統計的に有意(p値<0.0001)かつ臨床的に意味のある臨床症状の改善が認められた。</p> <p style="text-align: center;">ACR20改善率:プラセボとの比較 (FAS、NRI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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 rowspan="2">プラセボとの差 (%)</th> <th colspan="2">95% 信頼区間</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg 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>10mg 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> <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</p>	投与群	N	n	改善率 (%)	プラセボとの差 (%)	95% 信頼区間		p 値	下限	上限	5mg BID	241	144	59.75	33.08	23.04	43.13	<0.0001	10mg 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 (%)	95% 信頼区間		p 値																						
		下限	上限																																
5mg BID	241	144	59.75	33.08	23.04	43.13	<0.0001																												
10mg BID	242	159	65.70	39.04	29.12	48.95	<0.0001																												
プラセボ	120	32	26.67	-	-	-	-																												

	<p>(2) 3ヵ月時のHAQ-DI のベースラインからの変化量 トファシチニブ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。</p> <p style="text-align: center;">HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (FAS、NRI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">最小二乗 平均値</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 下限 上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg BID</td> <td>237</td> <td>-0.50</td> <td>-0.31</td> <td>-0.43</td> <td>-0.20</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>227</td> <td>-0.57</td> <td>-0.38</td> <td>-0.50</td> <td>-0.27</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>109</td> <td>-0.19</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: 評価対象例数 NRI = 欠測値を Non-responder として補完</p> <p>(3) 3ヵ月時のDAS28-4 (ESR)<2.6 達成率 3ヵ月時のDAS28-4 (ESR)<2.6 達成率にトファシチニブ5mg 群及び10mg 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)。</p> <p style="text-align: center;">DAS28-4 (ESR)<2.6 達成率：プラセボとの比較 (FAS、NRI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">達成率 (%)</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 下限 上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg BID</td> <td>232</td> <td>13</td> <td>5.60</td> <td>1.22</td> <td>-3.57</td> <td>6.00</td> <td>0.6179</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>229</td> <td>20</td> <td>8.73</td> <td>4.35</td> <td>-0.90</td> <td>9.59</td> <td>0.1042</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>114</td> <td>5</td> <td>4.39</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <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</p> <p>また、プラセボを3～6ヵ月投与した後トファシチニブに切り替えた(プラセボ→5mg 及びプラセボ→10mg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) ならびにDAS28-4 (ESR)] において改善が認められた。</p>	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		5mg BID	237	-0.50	-0.31	-0.43	-0.20	<0.0001	10mg BID	227	-0.57	-0.38	-0.50	-0.27	<0.0001	プラセボ	109	-0.19	-	-	-	-	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		5mg BID	232	13	5.60	1.22	-3.57	6.00	0.6179	10mg BID	229	20	8.73	4.35	-0.90	9.59	0.1042	プラセボ	114	5	4.39	-	-	-	-
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																																																																
5mg BID	237	-0.50	-0.31	-0.43	-0.20	<0.0001																																																													
10mg BID	227	-0.57	-0.38	-0.50	-0.27	<0.0001																																																													
プラセボ	109	-0.19	-	-	-	-																																																													
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																																																														
5mg BID	232	13	5.60	1.22	-3.57	6.00	0.6179																																																												
10mg BID	229	20	8.73	4.35	-0.90	9.59	0.1042																																																												
プラセボ	114	5	4.39	-	-	-	-																																																												
<p style="text-align: center;">結果 2) 安全性</p>	<p>投与開始から3ヵ月時まで発現した有害事象は本剤 5mg BID 群で51.0% (124/243例)、10 mg BID 群56.7% (139/245例)、プラセボ群で54.9% (67/122例) で、そのうち因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は本剤5mg 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。</p> <p>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」、「感染症及び寄生虫症」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5mg BID 群の頭痛のみであった。</p>																																																																		

9) Fleischmann, R. et al. : N Engl J Med 367 (6) : 495, 2012 [L20120914175]

20) 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 [L20120705083]

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

③ DMARDの効果が不十分なRA 患者における併用試験 (A3921046) ¹⁰⁾

活動性関節リウマチ患者を対象とし、2用量 (5、10mg 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、プラセボ対照、並行群間比較																																											
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/また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28mm/hr(各検査施設)を超える、あるいはCRPが7mg/L(中央測定)を超えること」のうち1つを満たす。																																											
試験方法	被験者をトファシチニブ5mg BID、トファシチニブ10mg BID、プラセボ群に無作為に割り付け、DMARD併用下で1日2回、6ヵ月間経口投与した。 3ヵ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ヵ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ヵ月時のACR20改善率 ・3ヵ月時のHAQ-DIのベースラインからの変化量 ・6ヵ月時のDAS28-4(ESR)<2.6達成率 <副次的評価項目> ・6ヵ月時以外の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トファシチニブ5mg BID群及び10mg 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ヵ月時のACR20改善率、3ヵ月時の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改善率ならびに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ヵ月時のACR20改善率 トファシチニブ5mg BID群及び10mg BID群で、プラセボ群と比較して統計的に有意(p値<0.0001)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> <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>5mg 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>10mg 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			p値	差(%)	95%信頼区間							下限	上限		5mg BID	311	164	52.73	21.52	12.39	30.65	<0.0001	10mg 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			p値																																	
		差(%)	95%信頼区間																																									
					下限	上限																																						
5mg BID	311	164	52.73	21.52	12.39	30.65	<0.0001																																					
10mg BID	309	180	58.25	27.04	17.94	36.13	<0.0001																																					
プラセボ	157	49	31.21	-	-	-	-																																					

	<p>(2) 3ヵ月時のHAQ-DI のベースラインからの変化量</p> <p>トファシチニブ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 値<0.0001) 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。</p> <p>HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (FAS、NRI)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">最小二乗 平均値</th> <th rowspan="2">差</th> <th colspan="2">プラセボとの差</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> <tr> <th>95% 信頼区間 下限</th> <th>95% 信頼区間 上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg BID</td> <td>292</td> <td>-0.46</td> <td>-0.26</td> <td>-0.35</td> <td>-0.16</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>292</td> <td>-0.56</td> <td>-0.35</td> <td>-0.44</td> <td>-0.26</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>147</td> <td>-0.21</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>N:評価対象例数 NRI = 欠測値を Non-responder として補完</p> <p>(3) 6ヵ月時のDAS28-4 (ESR)<2.6 達成率</p> <p>トファシチニブ両群で、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 値 0.0038 及び<0.0001)</p> <p>DAS28-4 (ESR)<2.6 達成率: プラセボとの比較 (FAS、NRI)</p> <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">達成率 (%)</th> <th rowspan="2">差(%)</th> <th colspan="2">プラセボとの差</th> <th rowspan="2">p 値</th> </tr> <tr> <th>95% 信頼区間 下限</th> <th>95% 信頼区間 上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg BID</td> <td>263</td> <td>24</td> <td>9.13</td> <td>6.42</td> <td>2.07</td> <td>10.77</td> <td>0.0038</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>270</td> <td>36</td> <td>13.33</td> <td>10.63</td> <td>5.80</td> <td>15.45</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>148</td> <td>4</td> <td>2.70</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <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</p> <p>また、3ヵ月間プラセボを投与した後トファシチニブに切り替えた(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)ならびにDAS28-4 (ESR)] において改善が認められた。</p>	投与群	N	最小二乗 平均値	差	プラセボとの差		p 値	95% 信頼区間 下限	95% 信頼区間 上限	5mg BID	292	-0.46	-0.26	-0.35	-0.16	<0.0001	10mg BID	292	-0.56	-0.35	-0.44	-0.26	<0.0001	プラセボ	147	-0.21	-	-	-	-	投与群	N	n	達成率 (%)	差(%)	プラセボとの差		p 値	95% 信頼区間 下限	95% 信頼区間 上限	5mg BID	263	24	9.13	6.42	2.07	10.77	0.0038	10mg BID	270	36	13.33	10.63	5.80	15.45	<0.0001	プラセボ	148	4	2.70	-	-	-	-
投与群	N					最小二乗 平均値	差		プラセボとの差		p 値																																																						
		95% 信頼区間 下限	95% 信頼区間 上限																																																														
5mg BID	292	-0.46	-0.26	-0.35	-0.16	<0.0001																																																											
10mg BID	292	-0.56	-0.35	-0.44	-0.26	<0.0001																																																											
プラセボ	147	-0.21	-	-	-	-																																																											
投与群	N	n	達成率 (%)	差(%)	プラセボとの差		p 値																																																										
					95% 信頼区間 下限	95% 信頼区間 上限																																																											
5mg BID	263	24	9.13	6.42	2.07	10.77	0.0038																																																										
10mg BID	270	36	13.33	10.63	5.80	15.45	<0.0001																																																										
プラセボ	148	4	2.70	-	-	-	-																																																										
<p>結果</p> <p>2) 安全性</p>	<p>投与開始から3ヵ月時まで発現した有害事象は本剤 5mg BID 群で52.7% (166/315例)、10 mg BID 群54.4% (173/318例)、プラセボ群で61.0% (97/159例) で、そのうち因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は本剤5mg BID 群で35.2% (111/315例)、10mgBID 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」、「感染症及び寄生虫症」及び「筋骨格系及び結合組織障害」、副作用では「胃腸障害」、「感染症及び寄生虫症」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、トファシチニブ5mg 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、トファシチニブ10mg 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>																																																																

10) 社内資料: 外国第Ⅲ相試験 (DMARD効果不十分例、DMARD併用、1046試験) ORAL Sync [L20120705081]

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量: 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。

④ MTXの効果が不十分な活動性RA 患者 (A3921064) ^{11)、21)}

活動性関節リウマチ患者を対象とし、2用量 (5、10mg 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																																																			
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	MTXによる治療を受けている活動性RAと診断された18歳以上の患者 活動性または潜伏性の結核菌感染がないこと。																																																			
試験方法	被験者を本剤2用量 (5mg BID、トファシチニブ10mg BID) 群、プラセボ又はアダリムマブ40mg (隔週、皮下投与) 群に無作為に割り付け、MTX併用下で12ヵ月投与した。 3ヵ月時の評価に基づき、Non-responderは3ヵ月時から6ヵ月時の間に二重盲検実薬延長期間に移行した。																																																			
評価項目	<p><u>有効性</u></p> <p><主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・6ヵ月時のACR20改善率 ・3ヵ月時のHAQ-DIのベースラインからの変化量 ・6ヵ月時のDAS28-4 (ESR)<2.6達成率 <p><副次的評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・6ヵ月時以外の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 <p style="text-align: right;">等</p> <p><u>安全性</u></p> <p>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</p> <p style="text-align: right;">等</p>																																																			
結果 1) 有効性	<p><主要評価項目></p> <p>いずれの主要評価項目でもトファシチニブ5mg BID群及び10mg 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。</p> <p>また、ACR50及びACR70改善率ならびにDAS28-4 (ESR)のベースラインからの変化量については、トファシチニブ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。</p> <p>(1) 6ヵ月時のACR20改善率</p> <p>トファシチニブ5mg BID群及び10mg BID群で、プラセボ群と比較して統計的に有意 (p値<0.0001) かつ臨床的に意味のある臨床症状の改善が認められた。</p> <p style="text-align: center;">ACR20改善率:プラセボとの比較 (FAS、NRI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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> <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>5mg 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>10mg 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> <p style="text-align: center;">N:評価対象例数 n:改善例数 NRI:欠測値をNon-responderとして補充</p>	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		5mg BID	196	101	51.53	23.22	12.16	34.29	<0.0001	10mg 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			p値																																									
		差 (%)	95% 信頼区間																																																	
					下限	上限																																														
5mg BID	196	101	51.53	23.22	12.16	34.29	<0.0001																																													
10mg 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	-	-	-	-																																													

	<p>(2) 3ヵ月時のHAQ-DI のベースラインからの変化量</p> <p>トファシチニブ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 値<0.0001) 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。</p> <p style="text-align: center;">HAQ-DI のベースラインからの平均変化量 (FAS、NRI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">最小二乗 平均値</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 下限 上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg BID</td> <td>188</td> <td>-0.55</td> <td>-0.31</td> <td>-0.43</td> <td>-0.19</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>185</td> <td>-0.61</td> <td>-0.38</td> <td>-0.50</td> <td>-0.25</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>アダリムマブ</td> <td>190</td> <td>-0.49</td> <td>-0.25</td> <td>-0.37</td> <td>-0.13</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>98</td> <td>-0.24</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>N: 評価対象例数 NRI = 欠測値を Non-responder として補完</p> <p>(3) 6ヵ月時のDAS28-4 (ESR)<2.6 達成率</p> <p>トファシチニブ両群で、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 値 0.0151 及び<0.0001)</p> <p style="text-align: center;">DAS28-4 (ESR)<2.6 達成率: プラセボとの比較 (FAS、NRI)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">達成率 (%)</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 下限 上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg BID</td> <td>177</td> <td>11</td> <td>6.21</td> <td>5.12</td> <td>0.98</td> <td>9.26</td> <td>0.0151</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>176</td> <td>22</td> <td>12.50</td> <td>11.41</td> <td>6.08</td> <td>16.73</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>アダリムマブ</td> <td>178</td> <td>11</td> <td>6.74</td> <td>5.65</td> <td>1.40</td> <td>9.90</td> <td>0.0091</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>83</td> <td>1</td> <td>1.09</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <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</p> <p>また、3~6ヵ月間プラセボを投与した後トファシチニブ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) ならびにDAS28-4 (ESR)] において改善が認められた。</p>	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		5mg BID	188	-0.55	-0.31	-0.43	-0.19	<0.0001	10mg 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	-	-	-	-	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		5mg BID	177	11	6.21	5.12	0.98	9.26	0.0151	10mg BID	176	22	12.50	11.41	6.08	16.73	<0.0001	アダリムマブ	178	11	6.74	5.65	1.40	9.90	0.0091	プラセボ	83	1	1.09	-	-	-	-
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																																																																															
5mg BID	188	-0.55	-0.31	-0.43	-0.19	<0.0001																																																																												
10mg 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	-	-	-	-																																																																												
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																																																																													
5mg BID	177	11	6.21	5.12	0.98	9.26	0.0151																																																																											
10mg BID	176	22	12.50	11.41	6.08	16.73	<0.0001																																																																											
アダリムマブ	178	11	6.74	5.65	1.40	9.90	0.0091																																																																											
プラセボ	83	1	1.09	-	-	-	-																																																																											
<p style="text-align: center;">結果</p> <p>2) 安全性</p>	<p>投与開始から3ヵ月時まで発現した有害事象は本剤 5mg BID 群で52.0% (106/204例)、10mg 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、そのうち因果関係を否定できない有害事象 (副作用) の発現率は本剤 5mg BID 群で32.4% (66/204例)、10mg 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。</p> <p>トファシチニブ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」、「感染症及び寄生虫症」及び「筋骨格系及び結合組織障害」、副作用では「胃腸障害」、「感染症及び寄生虫症」に分類されるもので、トファシチニブ5mg 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)、トファシチニブ10mg 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。</p>																																																																																	

11) van Vollenhoven, R. F. et al. : N Engl J Med 367 (6) : 508, 2012 [L20120914072]

21) 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[L20120705082]

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量 : 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。

⑤ 第Ⅲ相国際共同試験 (A3921044) ¹²⁾、¹³⁾

MTXによる基礎療法を受けている活動性RA 患者を対象に、本剤2用量 (5、10mg 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ヵ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
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	<p>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/または腫脹関節数なら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。</p> <p>2) スクリーニング時に、赤血球沈降速度 (ESR) (Westergren 法) が 28mm/hr (各検査施設) を超える、あるいは C-反応性蛋白 (CRP) が 7mg/L (中央測定) を超える者。</p> <p>3) 試験期間を通して MTX の投与を継続すること。</p> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>被験者をトファシチニブ 5mg BID、トファシチニブ 10mg BID、プラセボ群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。</p> <p>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。</p>
評価項目	<p><u>有効性</u> <主要評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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8)} 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 <p><副次的評価項目></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p style="text-align: right;">等</p> <p><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)</p>

結果 1) 有効性	<p><主要評価項目></p> <p>主要評価の4項目は、6ヵ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/5mg BID及びプラセボ10mg 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> <p>(1) 6ヵ月時のACR20改善率</p> <p>全体集団における本剤5mg BID群及び10mg 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$p < 0.0001$）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> <p style="text-align: center;">6ヵ月時のACR20改善率：プラセボとの比較（FAS、NRI）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <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> <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>5mg BID</td> <td>309</td> <td>159</td> <td>51.46</td> <td>26.13</td> <td>17.28</td> <td>34.97</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>309</td> <td>191</td> <td>61.81</td> <td>36.48</td> <td>27.73</td> <td>45.23</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>154</td> <td>39</td> <td>25.32</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>J-5mg BID</td> <td>47</td> <td>28</td> <td>59.57</td> <td>38.74</td> <td>17.27</td> <td>60.20</td> <td>0.0004</td> </tr> <tr> <td>J-10mg BID</td> <td>47</td> <td>31</td> <td>65.96</td> <td>45.12</td> <td>23.96</td> <td>66.27</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>J-プラセボ</td> <td>24</td> <td>5</td> <td>20.83</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <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</p>	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		5mg BID	309	159	51.46	26.13	17.28	34.97	<0.0001	10mg BID	309	191	61.81	36.48	27.73	45.23	<0.0001	プラセボ	154	39	25.32	-	-	-	-	J-5mg BID	47	28	59.57	38.74	17.27	60.20	0.0004	J-10mg BID	47	31	65.96	45.12	23.96	66.27	<0.0001	J-プラセボ	24	5	20.83	-	-	-	-
	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																																																														
5mg BID	309	159	51.46	26.13	17.28	34.97	<0.0001																																																													
10mg BID	309	191	61.81	36.48	27.73	45.23	<0.0001																																																													
プラセボ	154	39	25.32	-	-	-	-																																																													
J-5mg BID	47	28	59.57	38.74	17.27	60.20	0.0004																																																													
J-10mg BID	47	31	65.96	45.12	23.96	66.27	<0.0001																																																													
J-プラセボ	24	5	20.83	-	-	-	-																																																													
	<p>(2) 6ヵ月時のmTSSのベースラインからの変化量</p> <p>全体集団における5mg BID群及び10mg 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、10mg 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た（表上段）。日本人集団でも同様な結果がみられた（表下段）。</p> <p style="text-align: center;">mTSSのベースラインからの変化量：プラセボとの比較（FAS、LEP）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">最小二乗 平均値</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> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5mg BID</td> <td>277</td> <td>0.12</td> <td>-0.34</td> <td>-0.73</td> <td>0.04</td> <td>0.0792</td> </tr> <tr> <td>10mg BID</td> <td>290</td> <td>0.06</td> <td>-0.40</td> <td>-0.79</td> <td>-0.02</td> <td>0.0376</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>139</td> <td>0.47</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>J-5mg BID</td> <td>44</td> <td>-0.05</td> <td>-1.49</td> <td>-2.45</td> <td>-0.54</td> <td>0.0025</td> </tr> <tr> <td>J-10mg BID</td> <td>44</td> <td>0.50</td> <td>-0.94</td> <td>-1.90</td> <td>0.01</td> <td>0.0531</td> </tr> <tr> <td>J-プラセボ</td> <td>22</td> <td>1.45</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <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。</p> <p>(3) 3ヵ月時のHAQ-DIのベースラインからの変化量</p> <p>全体集団における5mg BID群及び10mg 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（$p < 0.05$）はトファシチニブ10mg 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な結果であった。</p>	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		5mg BID	277	0.12	-0.34	-0.73	0.04	0.0792	10mg BID	290	0.06	-0.40	-0.79	-0.02	0.0376	プラセボ	139	0.47	-	-	-	-	J-5mg BID	44	-0.05	-1.49	-2.45	-0.54	0.0025	J-10mg BID	44	0.50	-0.94	-1.90	0.01	0.0531	J-プラセボ	22	1.45	-	-	-	-								
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																																																															
5mg BID	277	0.12	-0.34	-0.73	0.04	0.0792																																																														
10mg BID	290	0.06	-0.40	-0.79	-0.02	0.0376																																																														
プラセボ	139	0.47	-	-	-	-																																																														
J-5mg BID	44	-0.05	-1.49	-2.45	-0.54	0.0025																																																														
J-10mg BID	44	0.50	-0.94	-1.90	0.01	0.0531																																																														
J-プラセボ	22	1.45	-	-	-	-																																																														

		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	差	プラセボとの差		p 値 ^{a)}	
				95% 信頼区間 下限	95% 信頼区間 上限		
5mg BID	294	-0.40	-0.25	-0.34	-0.16	<0.0001	
10mg BID	300	-0.54	-0.40	-0.49	-0.31	<0.0001	
プラセボ	146	-0.15	-	-	-	-	
J-5mg BID	44	-0.52	-0.46	-0.67	-0.24	<0.0001	
J-10mg BID	44	-0.63	-0.57	-0.79	-0.35	<0.0001	
J-プラセボ	21	-0.06	-	-	-	-	
N: 評価対象例数 J-: 日本人集団							
a) 名目的 p 値を示した。							
結果 1) 有効性 (続き)	(4) 6ヵ月時のDAS28-4(ESR)<2.6達成率						
	全体集団における本剤5mg BID 群及び10mg 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) はトファシチニブ10mg 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 (%)	差	プラセボとの差		p 値 ^{a)}
					95% 信頼区間 下限	95% 信頼区間 上限	
5mg BID	265	19	7.17	5.61	1.85	9.38	<0.0034
10mg BID	257	41	15.95	14.40	9.44	19.36	<0.0001
プラセボ	129	2	1.55	-	-	-	-
J-5mg BID	34	5	14.71	8.45	-8.34	25.26	0.3240
J-10mg 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。							

<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ヵ月時までに少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、本剤5mg BID 群：157/321例（48.9%）、10mg 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、「感染症及び寄生虫症」、「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5mg BID 群では頭痛5.6%（18/321例）及び鼻咽頭炎4.4%（14/321例）、10mg 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、10mg BID 群では5mg BID 群またはプラセボ群よりも咳嗽の発現率が高かった。</p> <p>日本人集団118例において、投与開始後3ヵ月で少なくとも1件以上の有害事象が発現した被験者は、本剤5mg BID 群：25/47例（53.2%）、10mg BID 群：32/47例（68.1%）、プラセボ群：9/24例（37.5%）であった。そのうち因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ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、「感染症及び寄生虫症」、「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。</p>
----------------------	---

注8) 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。

12) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum 65 (3) : 559, 2013 [L20130314182]

13) 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 [L20120705080]

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

3) 安全性試験

① 国内第Ⅲ相長期投与試験 (A3921041)²²⁾

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。

データカットオフ日：2011年9月16日

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 試験) 又は国際共同試験 (A3921044) を完了した RA 患者 427 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。
試験方法	本剤 5mg を 1 日 2 回 (5mg BID)、12±2 時間間隔で経口投与した。 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：日本における製造販売承認取得後、最長 6 ヶ月*) *: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 546.0 日 (範囲：5～1231 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87.3%であり、試験期間を通してこの改善率が持続した (範囲：76.2～92.4%)。 同様に、第12週のACR50 改善率は群全体で63.0% (範囲：51.1～81.5%)、ACR70 改善率は38.7% (範囲：30.9～66.7%) 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 (-0.59) が認められ、試験期間を通してこの低下が持続した (範囲：-0.49～-0.92)。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77.7% (範囲：69.4～88.9%) であり、試験期間を通してこの割合が持続した。 (3) DAS 第12週に投与群全体でDAS28-4 (ESR)のベースラインからの低下 (-2.70) が認められ、試験期間を通してこの低下が持続した (範囲：-2.37～-4.04)。 第12週のDAS28-4 (ESR) <2.6達成率は本剤群で29.1%であり、同様に投与期間が長くなるにつれて上昇した (範囲：22.4～55.6%)。

	<p>(4) SF-36</p> <p>第12週にSF-36の各領域スコアならびに身体的・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、144週間にわたり効果が持続した。</p>
<p>結果</p> <p>2) 安全性</p>	<p>本剤投与群全体の安全性解析対象427例における有害事象発現率は93.2% (398/427例) で、そのうち87.8% (375/427例) 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または中等度で、因果関係が否定できない発現頻度の高い有害事象は、器官別大分類で「感染症及び寄生虫症」及び「胃腸障害」に分類されるものであった。さらに、投与群全体で、高頻度で発現した因果関係を否定できない有害事象は、鼻咽頭炎42.6% (182/427例)、帯状疱疹11.9% (51/427例)、高脂血症8.2% (35/427例) であった。</p>

22) 社内資料：国内長期投与試験 (MTX併用・単剤、1041試験) [L20120705089]

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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 国内外第Ⅲ相長期投与試験の併合 (A3921024/A3921041)²³⁾

外国長期投与試験であるA3921024は継続中であり、本試験の長期投与の結果については、国内長期投与試験であるA3921041との併合結果を示し、試験デザイン・方法についてはA3921024について記載した。

A3921024は、先行する無作為化試験を完了したRA 患者を対象とし、トファシチニブ5mg BID 及び10mg 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：2011年3月29日

試験デザイン	多施設共同、非盲検、長期投与試験
対象	先行試験を完了した RA 患者 3227 例（データカットオフ時点）
主な選択基準	1) RA と診断され、以前にトファシチニブの無作為化試験（先行試験）に参加し規定どおり治験を完了した者。または先行試験においてトファシチニブと因果関係のある重篤な有害事象以外の理由で投与を中止した年齢 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者。 2) さらに、先行試験の終了から 14 日を過ぎて組み入れられた被験者では、治験担当医師によってトファシチニブを DMARD として用いるのに十分な活動性 RA であると確認されていること。
試験方法	試験期間中、投与量は変更しないこととした。ただし以下の用量調節は可能とした。 5mg BID 投与中の被験者：被験者に有益であり、トファシチニブに関連した有害事象が認められないと治験担当医師が判断した場合、RA のより一層の改善のために 10mg BID への増量を可能とした。 10mg BID 投与中の被験者：軽度から中等度の血球減少、または軽度から中等度の有害事象が発現した場合、5mg BID への減量（一時的または試験期間中）を可能とした。
評価項目	<u>主要評価項目：安全性</u> 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：有効性</u> ・ ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率 ・ HAQ-DI スコアならびに DAS28-4 (ESR)を含む
結果 1) 有効性	3227 例が治験薬の投与を受け、データカットオフ時点で 2790 例 (86.5%) が試験を継続していた。 トファシチニブ 5mg BID 及び 10mg BID の ACR20、ACR50 及び ACR70 改善率、HAQ-DI ならびに DAS28-4 (ESR)に対する効果は 36 ヶ月時まで持続していた。

<p>結果 2) 安全性</p>	<p>安全性の評価対象例3227例において、トファシチニブ5mg BID 群の79.3% (1047/1321例)、10mg BID 群の57.1% (1088/1906例) に有害事象が発現し、そのうち因果関係を否定できない有害事象(副作用)の発現率は5mg BID 群の56.6% (748/1321例)、10mg BID 群の32.4% (617/1906例) であった。</p> <p>トファシチニブ群全体で多く発現した有害事象の器官別大分類は「感染症及び寄生虫症」(トファシチニブ5mg BID 群52.8%、10mg BID 群30.6%、曝露量あたりの発現率はトファシチニブ5mg BID 群31.51/100 人・年、10mg BID 群66.96/100 人・年)で、多く発現した有害事象は鼻咽頭炎(10.0%)、上気道感染(7.3%)、尿路感染(4.6%)、気管支炎(4.5%)、高血圧(4.2%)及び帯状疱疹(4.1%)であった。全体的にトファシチニブ5mg BID 群の有害事象発現率は10mg BID 群に比べて高かったが、5mg BID 群の総曝露期間が10mg BID 群よりも長かったためであると考えられる。</p>
----------------------	--

23) 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) [L20120705090]

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

- 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。
- 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。

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：なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{24)、25)}

トファシチニブは、JAK ファミリーの強力な阻害薬であり、ヒトのキナーゼ群の中で高い選択性を示す。トファシチニブは、キナーゼアッセイで JAK1、JAK2、JAK3 を阻害し、TyK2 も軽度に阻害する。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 JAK3 又は JAK1 に会合するヘテロ二量体受容体によるシグナル伝達を強力に阻害し、その機能的選択性は JAK2 に会合するホモ二量体受容体によるシグナル伝達に対する阻害よりも高い。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が遮断される。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。

(2) 薬効を裏付ける試験成績²⁶⁾

1) *in vitro* 試験による酵素活性阻害作用

トファシチニブの JAK1、JAK2、JAK3 及び TyK2 に対する IC_{50} 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

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6, 656nmol/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²⁷⁾

炎症反応が確立した時期 (試験 43 日) にトファシチニブ (10 または 50mg/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。

10mg/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。

50mg/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 または 50mg/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²⁸⁾

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) または 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: 15mg/kg BID; 29mg/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 >100mg/kg、QD では 3、7 及び 91mg/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²⁹⁾

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 (50mg/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 (50mg/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 (50mg/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³⁰⁾

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 0.06～60mg/kg BID または 0.06～18.5mg/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 0.06mg/kg BID 未満及び 0.66mg/kg QD であった。6.17mg/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、1.7mg/kg BID 及び 16.7mg/kg QD であった。血漿中 IL-6 及び IL-17 ならびに血漿中 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 (6.17mg/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 : 0.97mg/kg BID ; 1.40mg/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 0.02～18.5mg/kg BID または 0.06～18.5mg/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 : 0.15mg/kg BID、6.3mg/kg QD、7.1mg/kg QOD) 。

トファシチニブの BID または 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 : 2.0mg/kg BID; 11.1mg/kg QD; >30mg/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 : 0.74mg/kg BID、0.89mg/kg QD、16.60mg/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 0.02～18.5mg/kg BID または 0.06～18.5mg/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³¹⁾

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 (6.2mg/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 (6.2mg/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)

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また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=6ng/mL 未満～101ng/mL)。最高用量の 15mg/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 2mg/kg/日と算出され、ED₅₀ での血清 Cave は約 12ng/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³²⁾

カニクイザルにトファシチニブ 10、50 または 200mg/kg/日 (3.3、16.7 または 66.7mg/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。

(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・測定法
 - (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

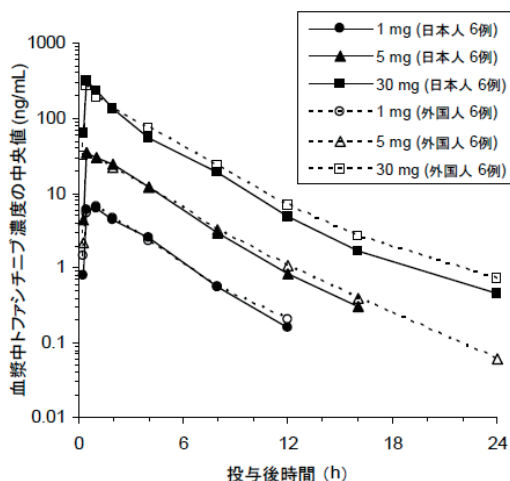
 - (2) 最高血中濃度到達時間
VII-1- (3) の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与（健康成人）¹⁴⁾

日本人及び外国人健康成人各6例に、トファシチニブ1、5及び30mg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-∞})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5mg及び30mg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		
		1mg (N=6)	5mg (N=6)	30mg (N=6)	1mg (N=6)	5mg (N=6)	30mg (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-∞} (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} (hr)	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} (hr)	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(%)、NA：該当せず

a) 幾何平均の比(日本人/外国人)

b) 中央値または算術平均の差(日本人-外国人)

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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) 反復投与（日本人健康成人）¹⁴⁾

日本人健康被験者 6 例に、トファシチニブ 5 日間 15mg 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。

5mg 単回及び15mg 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 ^{a)}
		1 日目 (N=6)	8 日目 (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} (hr)	中央値	0.75	0.75
	範囲	0.05-1.00	0.05-1.00
$T_{1/2}$ (hr)	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

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}

N: 被験者数 %CV: 変動係数 (%)

3) RA 患者⁶⁾、³³⁾

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 RA 患者（男性、70 kg、55 歳）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。また推定値より計算した本剤 5mg を 1 日 2 回経口反復投与^{注)}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。

<参考>

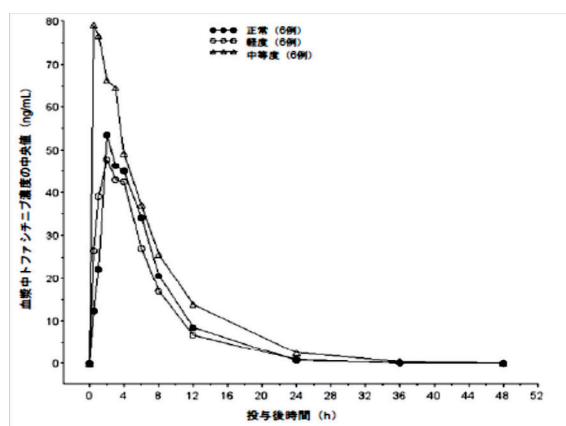
4) 高齢者（外国人データ）³³⁾

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 116ng/mL) 及び C_{avg} の幾何平均値 (45.2 vs 42.2ng/mL) は、高齢群において、それぞれ約 4% 及び 7% 高かった。

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

5) 肝機能障害（外国人データ、A3921015）³⁾

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 例にトファシチニブ 10mg 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 6	軽度 6	中等度 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} (hr)	中央値	3.0	2.5	0.8
	(範囲)	(1.0 - 6.0)	(0.5-4.0)	(0.5-2.0)
$t_{1/2}$ (hr)	算術平均値	4.09	4.37	5.41
	(標準偏差)	(0.94)	(0.41)	(1.08)

^{a)} %CV : 変動係数 (%) CI : 信頼区間

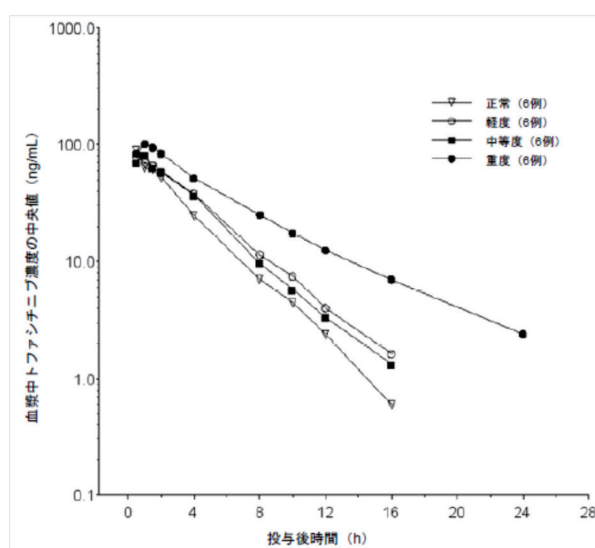
a) C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は幾何平均 (標準偏差)、 t_{max} は中央値 (範囲)、 $t_{1/2}$ は算術平均 (標準偏差)

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

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

6) 腎機能障害（外国人データ、A39210006）²⁾

軽度、中等度、重度（CLcr<30mL/min）の腎機能障害患者各 6 例及び腎機能正常被験者（80mL/min<CLcr）各 6 例にトファシチニブ 10mg 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-∞} 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 6	軽度 6	中等度 6	重度 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)} 比の 90% CI	-	93.15 67.22、129.06	104.17 75.18、144.34	117.65 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)} 比の 90% CI	-	137.26 96.77、194.69	142.59 100.53、202.24	222.71 157.02、315.89
t _{max} (hr)	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} (hr)	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（標準偏差）、t_{max} は中央値（範囲）、t_{1/2} は算術平均（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

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響（外国人データ）³⁴⁾

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）にトファシチニブ 10mg 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

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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) 併用薬の影響（外国人データ）

① メトトレキサート（A3921013）³⁵⁾

トファシチニブとメトトレキサート（15～25mg 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、トファシチニブ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。

② ケトコナゾール（A3921054）³⁶⁾

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、トファシチニブ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。

③ フルコナゾール（A3921014）³⁷⁾

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、トファシチニブ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。

④ タクロリムス及びシクロスポリン（A3921020）³⁸⁾

CYP3A4の阻害薬であるタクロリムス（Tac）との併用投与により、トファシチニブ単独投与時と比較して、トファシチニブ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、トファシチニブ単独投与時と比較して、トファシチニブ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）³⁹⁾

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、トファシチニブ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。

⑥ ミダゾラム（A3921059）⁴⁰⁾

トファシチニブ（30mg 1日2回投与）^{注)}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）⁴¹⁾

健康女性被験者において、トファシチニブ（30mg 1日2回投与）^{注)}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。トファシチニブ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。トファシチニブ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。

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因³³⁾

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、非線形混合モデル (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。

PPK 解析の結果、年齢及び体重なら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。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

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。

第Ⅱ相、Ⅲ相試験でのポピュレーション PK 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) バイオアベイラビリティ（外国人データ）⁴²⁾

外国人健康被験者にトファシチニブ 10mg 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。トファシチニブ 10mg 経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは 74.14% (90%CI : 70.32%~78.16%) であった。

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス³³⁾

ポピュレーション PK 解析により推定された RA 患者に経口投与したときの見かけのクリアランス (CL/F) は、 18.4 ± 8.48 L/h であった。

(6) 分布容積³³⁾

ポピュレーション PK 解析により推定された RA 患者に経口投与したときの見かけの分布容積 (V/F) は、 96.0 ± 1.76 L であった

(7) 血漿蛋白結合率 (*in vitro*、ヒト)^{43)、44)}

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。

3. 吸収⁴²⁾

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。

4. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>⁴⁵⁾

ラットに [¹⁴C]トファシチニブ 10mg/kg を単回強制経口投与したとき、 C_{max} または 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

該当資料なし

<参考：ラット>⁴⁶⁾

授乳中の雌ラットにトファシチニブを 10mg/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)⁴⁷⁾

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。

5. 代謝^{1)、48)～50)}

(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と考えられる。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 試験により、トファシチニブは10mg 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 μM) の125倍の濃度 (30 μM) 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。

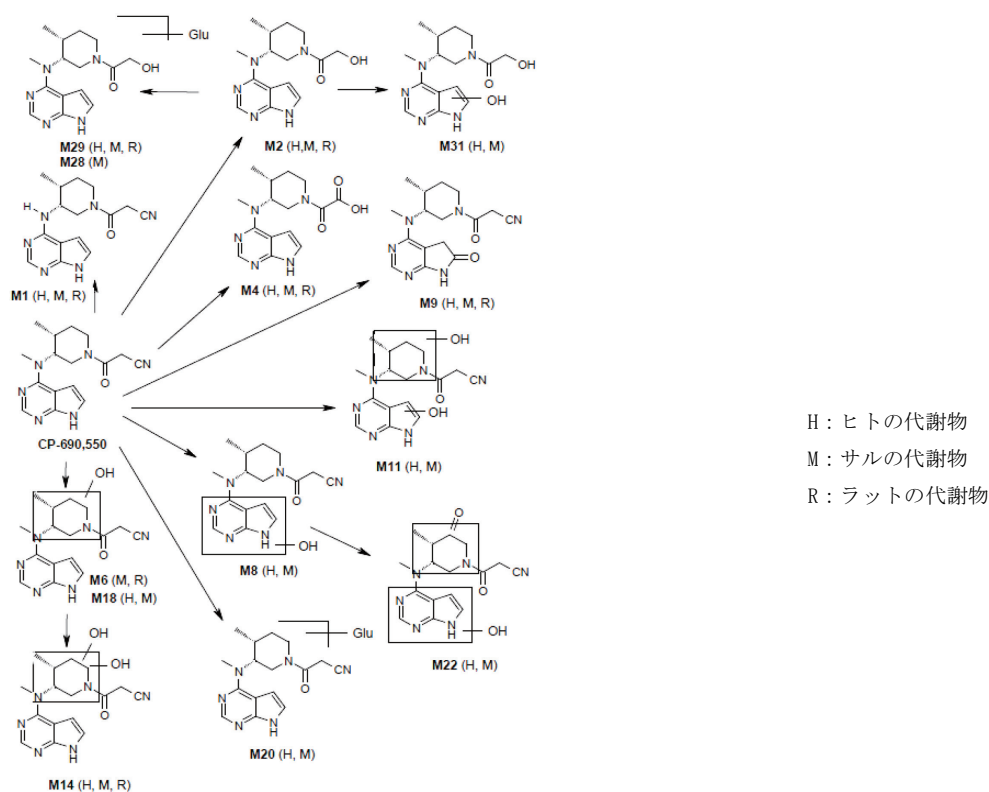
(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：通常、トファシチニブとして1回5mg を1日2回経口投与する。

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50mg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。



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 (CYP450 等) の分子種

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ことが考えられる。

(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 ($Q = 1450\text{ mL/min}$) から初回循環抽出率 (E) は約 0.20 と算出された (「6. 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比率 (外国人データ)

健康男性被験者に [^{14}C] 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、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。

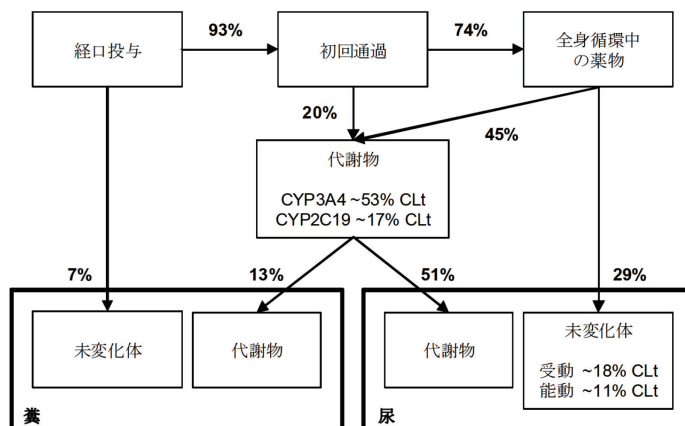
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

[^{14}C] 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 94% 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ことが考えられた。



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¹⁴⁾

主な排泄経路は尿中であつた。

(2) 排泄率 (外国人データ、A3921010 試験)¹⁴⁾

健康男性被験者に¹⁴Cトファシチニブを50mg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。

(3) 排泄速度

該当資料なし

(4) P 糖蛋白^{51)、52)}

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; トファシチニブを10mg 1日2回投与^{注)}したときの非結合型C_{max}の1300倍)。

(5) ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT2)^{53)、54)}

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; トファシチニブを10mg 1日2回投与^{注)}したときの非結合型C_{max}の625倍)。

(6) ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP1B1 又は 1B3)^{55)~57)}

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; トファシチニブを10mg 1日2回投与^{注)}したときのC_{max}における血漿中非結合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。

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量: 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。

7. 透析等による除去率(外国人データ、A3921004 試験)²⁾

血液透析を受けている末期腎疾患患者にトファシチニブを単回投与したとき、トファシチニブの速やかな吸収(t_{max}:0.5時間)と消失(t_{1/2}:3.5時間)が認められ、腎外クリアランスが大きいことが示唆されたことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さかった。

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

【警告】

1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致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。[「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]

<解説>

トファシチニブ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本剤に関する臨床試験において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患者は健康成人より感染症のリスクが高く、十分な注意が必要であることから、設定した。

さらに、臨床試験において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。

2. 感染症

(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。[「重要な基本的注意」「重大な副作用」の項参照]

<解説>

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 5mg 1日2回投与群 1216例、本剤 10mg 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ヵ月時までに本剤 5mg 群ではニューモシスティス肺炎、播種性帯状疱疹各1件、本剤 10mg 群ではサイトメガロウイルス血症1件、帯状疱疹 13件などが認められた。

国内外長期投与試験 [(A3921041 試験及び A3921024 試験) (本剤 5mg 1日2回投与群 1321例、本剤 10mg 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、ニューモシスティス肺炎 1件、結核 1件などが報告された。

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において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^{8) ~12)、22)、23)}。

(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、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロン γ 応答測定（クオンティフェロン）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。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

<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。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、国内外長期投与試験2試験でトファシチニブ10mg 1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。

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。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⁵⁸⁾。

3. 関節リウマチ患者では、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・効果」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。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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. 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。〕

<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。

3. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕

<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。

4. 重度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。〕

<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こと、さらに中等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外国第Ⅰ相試験（A3921015 試験）成績があるため設定した³⁾。

5. 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

<解説>

好中球数が $500/\text{mm}^3$ 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。

6. リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

<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 $500/\text{mm}^3$ 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。

7. ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者 [「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]

<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8g/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。

8. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [動物試験において催奇形性が報告されている。「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

<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。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」の「2. 用法及び用量」の項参照

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者 [本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。「重要な基本的注意」の項参照]

<解説>

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RA治療薬の添付文書を参考に、慎重投与としての注意喚起を設定した。

- (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） [結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。「重要な基本的注意」の項参照]

<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、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、慎重投与としての注意喚起を設定した。

- (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。]

<解説>

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、慎重投与としての注意喚起を設定した。

- (4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照]

<解説>

国内外で実施された臨床試験において、65歳以上の高齢者では感染症の発現頻度が高かったことから、慎重投与としての注意喚起を設定した。

- (5) 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。「重大な副作用」の項参照]

<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、慎重投与としての注意喚起を設定した。

(6) 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〔好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少が更に悪化するおそれがある。「重要な基本的注意」、「その他の注意」の項参照〕

<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、慎重投与としての注意喚起を設定した。

(7) 軽度又は中等度の肝機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕

<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、慎重投与としての注意喚起を設定した。

(8) 腎機能障害を有する患者〔副作用が強くあらわれるおそれがある。「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照〕

<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、慎重投与としての注意喚起を設定した。

(9) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕

<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、慎重投与としての注意喚起を設定した。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、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。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。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。 [「その他の注意」の項参照]

<解説>

トファシチニブ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において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。

- (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。本剤との因果関係は明らかでないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。 [「臨床成績」の項参照]

<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 試験において、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 5mg 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 10mg 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 患者において、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において、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。

悪性腫瘍の発現に JAK 阻害が及ぼす影響は明らかではないが、国内外で実施された臨床試験において悪性腫瘍が報告されていることから、設定した^{59) ~66)}。

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量 : 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。

(3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診、胸部レントゲン検査及びツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査、インターフェロングamma応答測定（クオンティフェロン）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、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 1) 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
- 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- 3) インターフェロングgamma応答測定（クオンティフェロン）又は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
- 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

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。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。[「慎重投与」の項参照]

<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、本剤の臨床試験においても、トファシチニブ療法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。またトファシチニブ投与を開始する前に標準的な抗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、国内外長期投与試験2試験*で、本剤10mg 1日2回投与群1例に結核が発現したことから、設定した。

(4) 抗リウマチ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。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。B型肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、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。

<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。そのため、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、生物学的製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから、設定した。

*カットオフ時点（2011年3月29日）までのデータ

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

- (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、日本人関節リウマチ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。[「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照]

<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。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5mg 1日2回投与群0.2%（3/1216例）、10mg 1日2回投与群1.1%（13/1214例）、国内外長期投与試験2試験では、5mg 1日2回投与群5.8%（77/1321例）、10mg 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において高い発現率が認められた。また、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。

以上のように、本剤の臨床試験において、日本人RA患者で、日和見感染症、重篤な帯状疱疹の発現があったことから、設定した^{12）、67）～69）}。

- (6) 本剤投与により好中球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を確認すること。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。また、本剤投与後、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。好中球数が500/mm³未満の場合は、本剤を投与しないこと。[「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国内外第Ⅲ相試験5試験では、トファシチニブ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、トファシチニブ5mg、15mg又は30mg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、トファシチニブの投与終了後、減少した好中球数は用量依存的に増加し、トファシチニブ5mg 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、炎症により短時間で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。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〕が認められた被験者の割合は、0.2%（6/2430例）、プラセボ群で0%でした。国内外長期投与試験2試験では、0.4%（13/3227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）}。

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

- (7) 本剤投与によりリンパ球減少が認められることから、リンパ球数が500/mm³未満の患者には本剤投与を開始しないこと。本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認し、リンパ球数が500/mm³未満の場合には、投与を中止すること。[「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照]

<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、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0.1%未満(1/2430例)、国内外長期投与試験2試験では0.2%(8/3227例)であった。国内外長期投与試験2試験においては、生命を脅かすリンパ球減少症(リンパ球数が500/mm³未満)に該当した被験者では、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から、設定した。

- (8) 本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が9g/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。また、ヘモグロビン値が8g/dL未満である患者又は本剤投与開始後に2g/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。[「重大な副作用」、「その他の注意」の項参照]

<解説>

トファシチニブは、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、トファシチニブが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、高用量のトファシチ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。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、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0.1%(3/2430例)、0.6%(15/2430例)、国内外長期投与試験2試験では0.3%(9/3227例)、1.1%(34/3227例)でした。国内外第Ⅲ相試験及び長期投与試験において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。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、臨床試験において報告されていることから、設定した⁷⁰⁾、⁷¹⁾。

- (9) 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。臨床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>

国内外第Ⅲ相試験5試験では、1ヵ月時から3ヵ月時までにはトファシチニブ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。

国内外第Ⅲ相試験5試験における、投与開始から3ヵ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試験における発現率は各々0.6%、0.1%未満、0.8%であった。

トファシチニブ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週間トファシチニブ10mg 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10mg/日又はアトルバスタチンプラセボのいずれかをトファシチニブと併用経口投与した。その結果、6週間のトファシチニブ10mg 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、臨床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⁷²⁾。

- (10) 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。

<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。

- (11) 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い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、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率上昇が認められているため、肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には特に注意すること。 [「重大な副作用」の項参照]

<解説>

国内外で実施された臨床試験において、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。

(12) 妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう注意を与えること。[「禁忌」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]

<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。

7. 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。[VII-5. (2) 「代謝に関与する酵素 (CYP450等) の分子種」参照]

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）【「薬物動態」の項参照】		
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	本剤の曝露量が増加するおそれがある。 本剤と CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（経口剤；国内未承認）併用での単回投与時に、本剤の AUC が 103%、 C_{max} が 16% 増加したとの報告があるので、併用時には本剤を 5mg 1 日 1 回に減量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、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
フルコナゾール	本剤の曝露量が増加するおそれがある。 本剤とフルコナゾール併用での単回投与時に本剤の AUC が 79%、 C_{max} が 27% 増加した。 フルコナゾールとの併用時には本剤を 5mg 1 日 1 回に減量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、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

<解説>

トファシチニブは 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³⁶⁾

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 400mg* を 1 日 1 回連日 3 日間（1～3 日目）経口投与し、3 日目にトファシチニブ 10mg を単回経口投与したとき、トファシチニブ単剤経口投与時と比較して、トファシチニブの $AUC_{0-\infty}$ 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 400mg 経口剤は国内未承認の剤形です。

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

フルコナゾール³⁷⁾

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 400mg 経口投与した後、さらに 6 日間 (2~7 日目) にわたり 200mg 1 日 1 回投与し、5 日目に トファシチニブ 30mg を単回経口投与したとき、トファシチニブの $AUC_{0-\infty}$ 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 5mg 1 日 1 回経口投与に減量するなど、用量に注意すること。

CYP3A4 誘導剤 抗てんかん剤 (バルピツール酸誘導体、 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	本剤の曝露量が減少するおそ れがある。 本剤とリファンピシン併用時 に本剤の AUC が 84%、 C_{max} が 74%減少した。	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>

トファシチニブの代謝は、主に CYP3A4 を介して行われるため、トファシチニブと 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³⁹⁾

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 600mg 1 日 1 回を 7 日間経口投与後にトファシチニブ 30mg を単回経口投与したとき、トファシチニブの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、トファシチニブ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。

CYP3A4 誘導剤 (例: リファンピシン) とトファシチニブを併用したとき、トファシチニブの臨床効果は消失又は減弱すると考えられたことから、設定した。

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量: 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。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までに国内外で実施された第Ⅲ相試験の試験開始から3ヵ月までに本剤が投与された総症例2430例（日本人94例を含む）中765例（31.5%）において副作用が認められた。主な副作用は、頭痛61例（2.5%）、上気道感染51例（2.1%）、下痢44例（1.8%）、悪心36例（1.5%）等であった。日本人患者では94例中51例（54.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎10例（10.6%）、発熱4例（4.3%）、带状疱疹4例（4.3%）等であった。

また、承認時に国内外で実施中の長期投与試験において、本剤が投与された総症例3227例中1365例（42.3%）において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎215例（6.7%）、上気道感染129例（4.0%）、带状疱疹112例（3.5%）、気管支炎84例（2.6%）等であった。国内で実施中の長期投与試験では、本剤が投与された総症例427例中375例（87.8%）において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎182例（42.6%）、带状疱疹51例（11.9%）、高脂血症35例（8.2%）、高血圧30例（7.0%）等であった。（承認時）

<解説>

国内外第Ⅲ相試験5試験及び国内外長期投与試験2試験の成績に基づき記載した。なお、第Ⅲ相試験におけるプラセボ投与期間は、試験ごとに投与開始から3ヵ月時又は6ヵ月時までであり、プラセボ群に割り付けられていた患者は3ヵ月時又は6ヵ月時にトファシチニブに切り替えたため、「投与開始から3ヵ月時まで」の期間について設定した。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **感染症**：帯状疱疹（3.5%）、肺炎（ニューモシスティス肺炎等を含む）（0.9%）、敗血症（0.1%）、結核（0.1%未満）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。

<解説>

トファシチニブ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。

- 2) **消化管穿孔（0.1%）**：消化管穿孔があらわれることがあるので、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。

<解説>

本剤との因果関係を否定できない消化管穿孔が、国内外第Ⅲ相試験 5 試験（投与開始から 3 ヶ月まで）で 10mg 1 日 2 回投与群で 0.1%（1/1214 例）、国内外長期投与試験 2 試験で 5mg 1 日 2 回投与群で 0.1%（1/1321 例）、10mg 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。

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、コンピュータ断層撮影法（CT：Computed Tomography）等の検査や処置を行うこと。

（注意）国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

- 3) **好中球減少（0.4%）、リンパ球減少（0.2%）、ヘモグロビン減少（0.3%）**：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

<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。

国内外第Ⅲ相試験5試験及び国内外長期投与試験2試験において、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次に示す。

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			
	トファシチニブ			プラセボ	トファシチニブ			プラセボ
	全体	5mg 1日2回	10mg 1日2回		全体	5mg 1日2回	10mg 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

ヘモグロビン減少及び貧血の発現率（％）

		トファシチニブ			プラセボ
		全体	5mg 1日2回	10mg 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

4) 肝機能障害、黄疸：AST (GOT) (0.9%)、ALT (GPT) (1.2%) 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ので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

<解説>

国内外で実施された臨床試験成績に基づき設定した。

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肝機能障害発現率は AST (GOT) 上昇 0.7%、ALT (GPT) 上昇 0.9% であった。国内外長期投与試験 2 試験における発現率は、AST (GOT) 上昇 0.9%、ALT (GPT) 上昇 1.2%、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。

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。

肝機能障害の発現率（％）

		トファシチニブ			プラセボ
		全体	5mg 1日2回	10mg 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
	AST (GOT) 上昇	17 (0.7)	10 (0.8)	7 (0.6)	3 (0.4)
	ALT (GPT) 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 (GOT) 上昇	30 (0.9)	26 (2.0)	4 (0.2)	-
	ALT (GPT) 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

5) 間質性肺炎（0.1％）：間質性肺炎があらわれることがあるので、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テイ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。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行うなど、注意すること。

<解説>

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率は、いずれの投与群も 0％であった。国内外長期投与試験 2 試験では、5mg 1 日 2 回投与群で 0.1％（1/1321 例）、10mg 1 日 2 回投与群で 0.1％（1/1906 例）であった。

本剤の RA 患者を対象とした臨床試験では、トファシチニブ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。

(注意) 国内で承認された本剤の用法及び用量：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。

(3) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。

頻度 種類	5%以上	1%以上 5%未満	0.1%以上 1%未満	0.1%未満
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	帯状疱疹、気管支炎、インフルエンザ、副鼻腔炎、膀胱炎、咽頭炎	肺炎、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、ウイルス感染、単純ヘルペス	脳炎(BK ウイルス脳炎を含む)、壊死性筋膜炎、クリプトコッカス性髄膜炎、ニューモシスティス肺炎、ブドウ球菌性菌血症、結核、細菌性関節炎、非定型マイコバクテリア感染、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、サイトメガロウイルス感染、菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血	白血球減少、好中球減少、リンパ球減少	
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			呼吸困難、咳嗽、副鼻腔うっ血	
胃腸障害		下痢、悪心、消化不良	腹痛、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、紅斑、そう痒症	
筋骨格系及び結合組織障害			筋骨格痛、関節痛	腱炎、関節腫脹
一般・全身障害及び投与部位の状態			発熱、疲労、末梢性浮腫	
臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	肝酵素上昇、低比重リポ蛋白増加、高比重リポ蛋白増加、血中コレステロール増加、体重増加、トランスアミナーゼ上昇、血中クレアチニン増加、 γ -GTP 増加、肝機能検査異常	
傷害、中毒及び処置合併症				関節捻挫、肉離れ

<解説>

国内外第Ⅲ相試験5試験及び国内外長期投与試験2試験を合わせて解析し、その成績に基づき記載した。なお、発現頻度は、副作用と判断した事象の第Ⅲ相試験（試験開始から3ヵ月まで）及び長期投与試験における因果関係を否定できない（treatment related）有害事象の発現頻度の高い方の頻度に基づき区分した。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。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

副作用発現状況一覧表

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	5mg 1日2回	10mg 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)
血液及びリンパ系障害	20 (1.6)	20 (1.6)	40 (1.6)
貧血	10 (0.8)	5 (0.4)	15 (0.6)
鉄欠乏性貧血	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
汎血球減少症	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)
耳及び迷路障害	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	9 (0.7)	6 (0.5)	15 (0.6)
眼球乾燥	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)
結膜炎	2 (0.2)	0	2 (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)
胃腸障害	131 (10.8)	108 (8.9)	239 (9.8)
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)

第Ⅲ相試験	5mg 1日2回	10mg 1日2回	計
歯肉痛	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
歯肉炎	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
歯周炎	1 (0.1)	0	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)
逆流性食道炎	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	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
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)
アフタ性口内炎	0	2 (0.2)	2 (0.1)
口唇炎	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (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MedDRA v13.1の基本語 (PT) で記載

※本剤の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5mgを1日2回経口投与する。」である。

第Ⅲ相試験	5mg 1日2回	10mg 1日2回	計
舌炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
舌痛	0	2 (0.2)	2 (0.1)
舌障害	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・全身障害及び投与部位の状態	24 (2.0)	18 (1.5)	42 (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)
易刺激性	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
浮腫	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
末梢性浮腫	7 (0.6)	3 (0.2)	10 (0.4)
疼痛	0	1 (0.1)	1 (<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)
肝機能異常	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
肝炎	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
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)
感染症及び寄生虫症	122 (10.0)	139 (11.4)	261 (10.7)
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)
毛包炎	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
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)
カンジダ症	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
皮膚真菌感染	3 (0.2)	2 (0.2)	5 (0.2)
口腔カンジダ症	3 (0.2)	1 (0.1)	4 (0.2)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	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)

第Ⅲ相試験	5mg 1日2回	10mg 1日2回	計
白癬感染	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.1)
足部白癬	0	2 (0.2)	2 (0.1)
癬風	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
外陰腔真菌感染	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
急性扁桃炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
気管支炎	7 (0.6)	5 (0.4)	12 (0.5)
気管支肺炎	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.1)
子宮頸管炎	1 (0.1)	1 (0.1)	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)
胃腸炎	6 (0.5)	3 (0.2)	9 (0.4)
歯肉感染	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
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	18 (1.5)	17 (1.4)	35 (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)
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	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
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)	0	1 (<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)
膣感染	0	1 (0.1)	1 (<0.1)

副作用名はMedDRA v13.1の基本語 (PT) で記載

※本剤の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5mgを1日2回経口投与する。」である。

第Ⅲ相試験	5mg 1日2回	10mg 1日2回	計
外陰部腔炎	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
肛門性器疣贅	0	1 (0.1)	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、中毒及び処置合併症	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)
INR増加	2 (0.2)	0	2 (0.1)

第Ⅲ相試験	5mg 1日2回	10mg 1日2回	計
リンパ球数減少	2 (0.2)	2 (0.2)	4 (0.2)
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)	2 (0.2)	3 (0.1)
トランスアミナーゼ上昇	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MedDRA v13.1の基本語 (PT) で記載

※本剤の国内で承認された用法・用量は「通常、トファシニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。」である。

第Ⅲ相試験	5mg 1日2回	10mg 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)
代謝及び栄養障害	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)
筋骨格系及び結合組織障害	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、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	2 (0.2)	3 (0.2)	5 (0.2)
乳癌	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)
転移性腎細胞癌	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
基底細胞癌	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
神経系障害	58 (4.8)	46 (3.8)	104 (4.3)
頭痛	36 (3.0)	25 (2.1)	61 (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)
浮動性めまい	10 (0.8)	7 (0.6)	17 (0.7)

第Ⅲ相試験	5mg 1日2回	10mg 1日2回	計
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)
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)
腎及び尿路障害	4 (0.3)	5 (0.4)	9 (0.4)
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)
膿尿	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
尿失禁	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
生殖系及び乳房障害	7 (0.6)	7 (0.6)	14 (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)
子宮出血	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
腔分泌物	2 (0.2)	0	2 (0.1)
腔障害	1 (0.1)	0	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	20 (1.6)	15 (1.2)	35 (1.4)
急性呼吸窮迫症候群	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MedDRA v13.1の基本語 (PT) で記載

※本剤の国内で承認された用法・用量は「通常、トファシニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。」である。

第Ⅲ相試験	5mg 1日2回	10mg 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)
皮膚及び皮下組織障害	25 (2.1)	40 (3.3)	65 (2.7)
蕁麻疹	0	2 (0.2)	2 (0.1)
皮膚嚢腫	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)
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)

第Ⅲ相試験	5mg 1日2回	10mg 1日2回	計
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)
ひび・あかぎれ	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
皮膚亀裂	1 (0.1)	0	1 (<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)
顔面腫脹	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)
外科及び内科処置	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MedDRA v13.1の基本語 (PT) で記載

※本剤の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5mgを1日2回経口投与する。」である

国内外長期投与試験2試験においてみられた副作用

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）
血液及びリンパ系障害	96（3.0）
貧血	34（1.1）
二血球減少症	1（<0.1）
低色素性貧血	1（<0.1）
鉄欠乏性貧血	13（0.4）
汎血球減少症	1（<0.1）
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）
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、家族性及び遺伝性障害	2（0.1）
無歯症	1（<0.1）
混合型高脂血症	1（<0.1）

長期投与試験	計
耳及び迷路障害	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	5（0.2）
甲状腺腫	3（0.1）
甲状腺機能亢進症	1（<0.1）
慢性甲状腺炎	1（<0.1）
眼障害	59（1.8）
白内障	6（0.2）
眼乾燥	7（0.2）
眼の障害	1（<0.1）
乾性角結膜炎	3（0.1）
流涙増加	2（0.1）
乾燥症候群	1（<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）
結膜炎	15（0.5）
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）
網膜炎	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	304（9.4）
裂孔ヘルニア	2（0.1）

副作用名はMedDRA v13.1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
結腸ポリープ	1 (<0.1)
十二指腸ポリープ	1 (<0.1)
胃ポリープ	3 (0.1)
齲歯	17 (0.5)
歯肉障害	1 (<0.1)
歯肉増殖	1 (<0.1)
歯肉炎	8 (0.2)
歯周病	2 (0.1)
歯周炎	13 (0.4)
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)
虚血性大腸炎	1 (<0.1)
小腸炎	4 (0.1)
腸炎	7 (0.2)
胃炎	19 (0.6)
萎縮性胃炎	1 (<0.1)
出血性胃炎	1 (<0.1)
胃十二指腸炎	1 (<0.1)
食道炎	1 (<0.1)
肛門周囲炎	1 (<0.1)
逆流性食道炎	2 (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	3 (0.1)
排便回数減少	1 (<0.1)
過敏性腸症候群	2 (0.1)
腹部不快感	18 (0.6)
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)
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)
アフタ性口内炎	2 (0.1)
口唇炎	4 (0.1)
歯肉腫脹	1 (<0.1)
口腔内潰瘍形成	5 (0.2)
嚥下痛	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・全身障害及び投与部位の状態	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)
易刺激性	1 (<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)
腫瘍	1 (<0.1)
小結節	3 (0.1)
肝胆道系障害	19 (0.6)
胆道ジスキネジー	1 (<0.1)
胆嚢炎	1 (<0.1)
慢性胆嚢炎	4 (0.1)
胆石症	4 (0.1)
肝臓うっ血	1 (<0.1)
肝機能異常	1 (<0.1)
脂肪肝	4 (0.1)
肝炎	1 (<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MedDRA v13.1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)
感染症及び寄生虫症	794 (24.6)
細菌感染	1 (<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)
毛包炎	4 (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)
細菌性膣炎	2 (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)
カンジダ症	1 (<0.1)
皮膚糸状菌症	2 (0.1)
真菌感染	1 (<0.1)
皮膚真菌感染	8 (0.2)
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	17 (0.5)
口腔カンジダ症	3 (0.1)
ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	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	25 (0.8)
癬風	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)
急性扁桃炎	2 (0.1)
アデノイド咽頭炎	1 (<0.1)
虫垂炎	1 (<0.1)
気管支拡張症	1 (<0.1)
気管支炎	84 (2.6)
気管支肺炎	4 (0.1)
熱傷部感染	1 (<0.1)
慢性副鼻腔炎	4 (0.1)
膀胱炎	39 (1.2)
涙嚢炎	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)
感染性腸炎	5 (0.2)
感染性小腸結腸炎	1 (<0.1)
硬膜外膿瘍	1 (<0.1)
せつ	1 (<0.1)
胃腸炎	28 (0.9)
消化管感染	1 (<0.1)
歯肉膿瘍	2 (0.1)
歯肉感染	1 (<0.1)
血腫感染	1 (<0.1)
麦粒腫	7 (0.2)
膿痂疹	2 (0.1)
感染性表皮嚢胞	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)
咽頭炎	39 (1.2)
咽頭扁桃炎	2 (0.1)
肺炎	27 (0.8)
処置後感染	1 (<0.1)

副作用名はMedDRA v13.1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)
膿疱性皮疹	1 (<0.1)
気道感染	6 (0.2)
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	6 (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)
腔感染	5 (0.2)
外陰部膿瘍	1 (<0.1)
外陰部炎	1 (<0.1)
外陰部腔炎	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	112 (3.5)
眼帯状疱疹	1 (<0.1)
インフルエンザ	41 (1.3)
伝染性軟属腫	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	25 (0.8)
ウイルス感染	3 (0.1)
ウイルス性咽頭炎	1 (<0.1)

長期投与試験	計
ウイルス性上気道感染	2 (0.1)
傷害、中毒及び処置合併症	25 (0.8)
足骨折	2 (0.1)
半月板障害	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)
交通事故	4 (0.1)
皮膚裂傷	1 (<0.1)
腱断裂	1 (<0.1)
歯牙破折	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MedDRA v13.1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	12 (0.4)
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)
代謝及び栄養障害	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)
糖尿病	1 (<0.1)

長期投与試験	計
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)
筋骨格系及び結合組織障害	100 (3.1)
骨痛	1 (<0.1)
骨粗鬆症	4 (0.1)
骨膜炎	1 (<0.1)
脊椎障害	1 (<0.1)
シェーグレン症候群	3 (0.1)
関節痛	12 (0.4)
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)
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)
肩胛部痛	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)
四肢の結節	1 (<0.1)
四肢痛	3 (0.1)
足底筋膜炎	1 (<0.1)
上肢腫瘍	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MedDRA v13.1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、悪性及び詳細不明の新生物(嚢胞及びポリープを含む)	34 (1.1)
乳癌	2 (0.1)
乳房パジェット病	1 (<0.1)
脂漏性角化症	1 (<0.1)
皮膚乳頭腫	4 (0.1)
甲状腺新生物	3 (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)
転移性卵巣癌	1 (<0.1)
気管支癌	1 (<0.1)
肺腺癌	1 (<0.1)
転移性肺腺癌	1 (<0.1)
肺新生物	1 (<0.1)
転移性小細胞肺癌	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	142 (4.4)
脳炎	1 (<0.1)
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)
顔面不全麻痺	1 (<0.1)
第3脳神経麻痺	1 (<0.1)
第7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)

長期投与試験	計
精神運動亢進	1 (<0.1)
振戦	5 (0.2)
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	3 (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)
痙攣	1 (<0.1)
てんかん	1 (<0.1)
側頭葉てんかん	1 (<0.1)
頸腕症候群	1 (<0.1)
坐骨神経痛	3 (0.1)
大脳萎縮	1 (<0.1)
妊娠、産褥及び周産期の状態	1 (<0.1)
自然流産	1 (<0.1)
精神障害	32 (1.0)
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)
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)
腎及び尿路障害	47 (1.5)
非感染性膀胱炎	1 (<0.1)
緊張性膀胱	2 (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)
急性腎不全	1 (<0.1)

副作用名はMedDRA v13.1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
腎機能障害	1 (<0.1)
アルブミン尿	1 (<0.1)
排尿困難	5 (0.2)
遺尿	1 (<0.1)
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)
膿尿	5 (0.2)
尿失禁	1 (<0.1)
尿管結石	1 (<0.1)
尿路結石	1 (<0.1)
腎結石症	3 (0.1)
生殖系及び乳房障害	26 (0.8)
乳房過形成	1 (<0.1)
乳房腫瘤	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)
精巣上体炎	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)
性器分泌物	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	1 (<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、胸郭及び縦隔障害	126 (3.9)
喘息	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)
器質化肺炎	1 (<0.1)
肺肉芽腫	1 (<0.1)
胸水	3 (0.1)

長期投与試験	計
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)
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)
口腔咽頭不快感	2 (0.1)
口腔咽頭痛	16 (0.5)
湿性咳嗽	3 (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)
皮膚及び皮下組織障害	136 (4.2)
血管浮腫	1 (<0.1)
蕁麻疹	7 (0.2)
日光性角化症	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)
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)
顔面感覚鈍麻	1 (<0.1)
間擦疹	2 (0.1)
硬化性苔癬	1 (<0.1)
丘疹	1 (<0.1)
光線性皮膚症	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MedDRA v13.1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
小水疱性皮膚疹	1 (<0.1)
痂皮	1 (<0.1)
癬痕	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)
顔面腫脹	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)
皮膚腫瘤	1 (<0.1)
皮膚小結節	1 (<0.1)
皮膚潰瘍	3 (0.1)
皮下結節	3 (0.1)
ざ瘡	7 (0.2)
脱毛症	4 (0.1)
紅色汗疹	1 (<0.1)
汗腺炎	1 (<0.1)

長期投与試験	計
多汗症	3 (0.1)
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)
高血圧クライゼ	2 (0.1)
静脈瘤	1 (<0.1)

副作用名はMedDRA v13.1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

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

「VIII-2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」の項を参照。

9. 高齢者への投与

高齢者において重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に高齢者では生理機能が低下しているため減量するなど注意すること。[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。「薬物動態」の項参照]

<解説>

国内外第Ⅲ相試験5試験において、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トファシニブ群では65歳未満の被験者と65歳以上の被験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歳以上の被験者で65歳未満の被験者に比べて高い傾向がみられた。プラセボ群においても投与開始から3ヵ月時までの重篤な有害事象の発現率は65歳以上の被験者で65歳未満の被験者に比べて高値であった。

国内外第Ⅲ相試験5試験では重篤な感染症、日和見感染、悪性腫瘍及び心血管系事象（高血圧など）が、国内外長期投与試験2試験では重篤な感染症、帯状疱疹、悪性腫瘍の発現率についても、65歳以上の被験者で65歳未満の被験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^{63)、68)、73)~76)}。

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、投与の際には十分に注意すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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、ヒトに本剤を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：30mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10mg/kg/日）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5.7倍（無毒性量：1mg/kg/日）であった。〕

<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婦人に本剤を投与しないこと。

[参考]

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、100mg/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、30mg/kg/日以上で胎児の外表、内臓及び骨格の異常が、100mg/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100mg/kg/日以上で、ウサギでは30mg/kg/日以上で催奇形性を示し、催奇形性に関する安全域はヒト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：30mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10mg/kg/日）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100mg/kg/日の用量で経口投与したところ、雌では、10mg/kg/日で着床後胚死亡率にごく軽度の増加、100mg/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1mg/kg/日と考えられ、安全域は5.7倍であった。

なお、安全域はトファシチニブ5mg 1日2回投与したRA患者における非結合型の C_{max} 39ng/mL及び AUC_{0-24} 319ng・h/mLならびに結合型+非結合型の AUC_{0-24} 523ng・h/mLに基づいて算出した⁷⁷⁾。

(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。〔ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。〕

<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10mg/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、本剤投与中は授乳を中止させること⁴⁶⁾。

11. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験はない）

<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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与の場合、本剤に特異的な解毒薬はないので、患者の状態を十分に観察すること。副作用症状が発現した場合は適切な対症療法と支持療法を行うこと。

<解説>

本剤の臨床試験で過量投与の例はないことから、参考となる情報を記載した。

トファシチニブ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。

14. 適用上の注意

薬剤交付時：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報告されている。〕

<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。

15. その他の注意

(1) 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、トファシチニブ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、トファシチニブ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、トファシチニブ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。

注：本剤の承認用法・用量は、5mg 1日2回経口投与である。

<解説>

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一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。

国内外第Ⅲ相試験5試験において、トファシチニブの6ヵ月の投与による重篤な感染症発現のリスクは、単剤投与において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との併用投与において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。

(2) 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ならびにリンパ腫）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。

<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ヵ月間の反復投与毒性試験で1及び10mg/kg/日の用量において、カンクイザルでは最長39週間の反復投与毒性試験で2mg/kg/日の用量において、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細胞数の減少なら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週間投与毒性試験において、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10mg/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30mg/kg/日以上及びサルの50mg/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ならびにリンパ腫は、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においてみられた^{70)、71)}。

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

<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、75mg/kg/日の雄における良性ライディッヒ細胞腫、10mg/kg/日の雄における腸間膜リンパ節の良性血管腫、75mg/kg/日の雌における良性胸腺腫及び30mg/kg/日以上)の雌における悪性褐色脂肪腫が認められた⁷⁸⁾。

(4) サル39週間投与試験では10mg/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。

<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10mg/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(免疫抑制薬の併用)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^{71)、79)、80)}。

16. その他

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使用ガイドライン」を参照のこと。

http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib_130524.html

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) 副次的薬理試験^{81) ~84)}

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。

(3) 安全性薬理試験⁸⁵⁾

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 μM	hERG 電流振幅を 6.4%阻害	
			10、30、100 μM	hERG 電流振幅阻害 10 μM : 0.8% 30 μM : 3.6% 100 μM : : 17.8% IC ₅₀ >100 μM	
	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 μM	0.1~10 μM 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 μM	1~100 μM 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 μM	0.1~100 μM の濃度で影響はみられなかつ た。
	血圧 心拍数 等 (TK)	ラット (雌)	経口	10、30、75mg/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 (≥10mg/kg) 心拍数の減少 (30、75mg/kg)
血圧、心拍 数、心電図	サル (雄)	経口	100、300mg/kg	一過性の軽度心拍数増加 (300mg/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)		3.2~32、100、 320、1000mg/kg (単回)	3.2~32mg/kg で影響はみられなかった。 閉眼回数の増加 (100mg/kg) 自発運動の減少、背弯~伏臥姿勢、後肢開脚、 発声 (≥100mg/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 (≥320mg/kg) 1000mg/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、100mg/kg (単回)	動脈血の PO ₂ 上昇 (100mg/kg)	
PTZ 誘発痙攣	マウス (雄)	経口	3.2、10、32mg/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、100mg/kg (単回)	カリウム排泄増加、塩素排泄及び尿量減少傾 向 (100mg/kg)	
胃腸管系	ラット (雄)	経口	10、30、100mg/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 (≥30mg/kg)	

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{71)、86)}

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	500mg/kg	死亡、一般状態の変化(≥500mg/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 (500mg/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(≥500mg/kg) 胃膨満、肝臓の単細胞壊死、白脾髄内リンパ 球溶解(1000mg/kg)
ラット 雌雄各10/群	静脈内	0.5、1、3	> 3mg/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：200mg/kg	死亡例はみられなかった。 嘔吐及び活動性の低下(≥200mg/kg)

(2) 反復投与毒性試験^{70)、71)}

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(≥10mg/kg/日) 骨髄における骨髄細胞全般の枯渇(≥100mg/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(30/300/1000mg/kg/日) 300mg/kg/日以上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(≥50mg/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(≥200mg/kg/日) 200mg/kg/日以上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	100mg/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ヵ月	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(≥1mg/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(≥10mg/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、膵臓ランゲルハンス島変性(100mg/kg/日)
サル 雌雄各3、5/ 群	経口 1ヵ月 (1ヵ月間 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(10mg/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 (50mg/kg/日以上) 瀕死(100mg/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(0.5mg/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(10mg/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300mg/kg/日、11～14日に1000mg/kg/日に増量した。

b) 20mg/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500mg/kgに増量した。

(3) 生殖発生毒性試験⁷⁷⁾

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100mg/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、10mg/kg/日で着床後胚死亡率にごく軽度の増加が、100mg/kg/日で妊娠率低下、黄体数、着床数及び生存胎児数の減少なら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、100mg/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。100mg/kg/日でも、雄の授胎能への影響はみられなかった。雄で100mg/kg/日の1例が死亡したのに対し、雌では100mg/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10mg/kg/日、雌で100mg/kg/日と考えられた。また、雌の10mg/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100mg/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1mg/kg/日、雄の授胎能に関する無毒性量は100mg/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30mg/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。30mg/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300mg/kgまで増量し、トファシチニブ30、100及び300mg/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。

300mg/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。100mg/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。

100mg/kg/日で体重抑制、摂餌量減少などが認められたものの、300mg/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30mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は300mg/kg/日と考えられた。また、100mg/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30mg/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100mg/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。

100mg/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。30mg/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、30mg/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100mg/kg/日と考えられた。30mg/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10mg/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50mg/kgのトファシチニブを妊娠6日から分娩後20日または妊娠24日（未分娩の場合）まで経口投与した。

50mg/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。

50mg/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。10mg/kg/日ではF₁世代のラットの性成熟または学習能、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50mg/kg/日、生殖能に関する無毒性量は10mg/kg/日で、出生児の生存率及び成長に関する無毒性量も10mg/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100mg/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。

10mg/kg/日群以上の雌及び100mg/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100mg/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100mg/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。10mg/kg/日群以上の雌及び100mg/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100mg/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。

1mg/kg/日以上以上の雌及び10mg/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、10mg/kg/日以上で好塩基球数の減少、網状赤血球数の減少傾向、100mg/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。

1mg/kg/日以上以上の雌及び10mg/kg/日以上以上の雄で脾臓重量の減少、10mg/kg/日以上で胸腺重量の減少、100mg/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。

10mg/kg/日以上で脾臓の種々の細胞の密度低下が、10mg/kg/日以上以上の雌及び100mg/kg/日の雄で胸腺及び腸間膜リンパ節の、100mg/kg/日で下顎リンパ節の、100mg/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（10mg/kg/日以上でのリンパ組織のリンパ球枯渇及び1mg/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（1mg/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、10mg/kg/日以上ないしは100mg/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また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または回復傾向を示した。

(4) その他の特殊毒性^{78)、87)、88)、89)}

1) 遺伝毒性

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。

2) がん原性

rasH2 トランスジェニックマウスに200mg/kg/日までを経口投与した6ヵ月間がん原性試験では、トファシ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。

3) 局所刺激性

トファシニブは、マウス局所リンパ節試験で接触感作性を示さなかった。

4) 光毒性試験

トファシニブは、3T3 ニュー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。

5) ヒト血液を用いた *in vitro* 血液適合性試験

トファシ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、処方せん医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

- ・本剤は処方せん医薬品に指定されている。(注意－医師等の処方せんにより使用すること)
- ・本剤は、特定使用成績調査(全例調査)の契約締結医療機関、もしくは、全例調査契約締結医療機関から発行される処方せんの応需に伴い調剤を行う薬局に対して納品されるよう納入管理を行う。

(2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

- ・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、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-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」及び「VIII-8. 重大な副作用と初期症状」の項参照〕。
- ・患者用資材〔XIII. 備考「その他の関連資料」の項参照〕を用いて、服薬指導を行うこと。
- ・患者向け医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り(日本語版、英語版)
- ・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報告されている。〕

5. 承認条件等

- (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。
- (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、本剤が投与された症例のデータは一定数集積されるまでの間は、投与症例全例を登録する使用成績調査とともに、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。

6. 包装

ゼルヤンツ錠 5mg : 28 錠 (PTP)

7. 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

8. 同一成分・同効薬

同一有効成分薬 : なし

同効薬 : 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)、メトトレキサートなどの抗リウマチ薬

9. 国際誕生年月日

2012 年 11 月 6 日 (米国承認日)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製品名	製造販売承認年月日	承認番号
ゼルヤンツ®錠 5mg	2013 年 3 月 25 日	22500AMX00869

11. 薬価基準収載年月日

2013 年 5 月 24 日

12. 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

該当しない

13. 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

14. 再審査期間

8 年 : 2013 年 3 月 25 日 ~ 2021 年 3 月 24 日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号 (平成 18 年 3 月 6 日付) に基づき、平成 26 年 5 月末日までは、投薬期間は 1 回 14 日分を限度とされています。

16. 各種コード

	HOT 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ゼルヤンツ [®] 錠 5mg	122426901	3999034F1020	622242601

17. 保険給付上の注意

本剤の製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「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)

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（1010試験） [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） [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） [L20120705070]
- 4) 社内資料：製品開発の根拠 [L20120705025]
- 5) Tanaka, Y. et al. : Arthritis Care Res 63 (8) : 1150, 2011 [L20110811041]
- 6) 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） [L20120705087]
- 7) Fleischmann, R. et al. : Arthritis Rheum 64 (3) : 617, 2012 [L20120314078]
- 8) Burmester, G. R. et al. : Lancet 381 (9865) : 451, 2013 [L20130212001]
- 9) Fleischmann, R. et al. : N Engl J Med 367 (6) : 495, 2012 [L20120914175]
- 10) 社内資料：外国第Ⅲ相試験（DMARD効果不十分例、DMARD併用、1046試験） ORAL Sync [L20120705081]
- 11) van Vollenhoven, R. F. et al. : N Engl J Med 367 (6) : 508, 2012 [L20120914072]
- 12) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum 65 (3) : 559, 2013 [L20130314182]
- 13) 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 [L20120705080]
- 14) 社内資料：健康成人における薬物動態（単回及び反復投与、1036試験） [L20120705067]
- 15) 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） [L20120705085]
- 16) 社内資料：外国前期第Ⅱ相試験（1019試験） [L20120705088]
- 17) 社内資料：外国後期第Ⅱ相試験（用量設定、1025試験） [L20120705084]
- 18) 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） [L20120705086]
- 19) 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 [L20120705079]
- 20) 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 [L20120705083]
- 21) 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 [L20120705082]
- 22) 社内資料：国内長期投与試験（MTX併用・単剤、1041試験） [L20120705089]
- 23) 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） [L20120705090]
- 24) Tanaka, Y. : Ann Rheum Dis 71 (Suppl. 2) : i70, 2012 [L20120413032]
- 25) Debra, M.M. J INFLAMM 7: 41, 2010 [L20120820001]
- 26) 社内資料：*in vitro* 及び*ex vivo*での薬理学的特性 [L20120705031]
- 27) 社内資料：関節炎モデルにおける単回投与試験（マウス） [L20130321081]
- 28) 社内資料：関節炎モデルにおける予防的投与試験（マウス） [L20130321082]
- 29) 社内資料：関節炎モデルにおける治療的投与試験（マウス） [L20130321083]
- 30) 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） [L20130321085]
- 31) 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） [L20130321086]
- 32) 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） [L20130321087]
- 33) 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 [L20120705091]
- 34) 社内資料：健康成人における食事の影響（1076試験） [L20120705065]
- 35) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用（1013試験） [L20120705068]
- 36) 社内資料：ケトコナゾールとの薬物相互作用（1054試験） [L20120705073]
- 37) 社内資料：フルコナゾールとの薬物相互作用（1014試験） [L20120705071]
- 38) 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（1020試験）

- [L20120705072]
- 39) 社内資料：リファンピシンの薬物相互作用（1056試験） [L20120705074]
- 40) 社内資料：ミダゾラムとの薬物相互作用（1059試験） [L20120705075]
- 41) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用（1071試験） [L20120705076]
- 42) 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（1077試験） [L20120705064]
- 43) 社内資料：*in vitro*での血漿蛋白結合率の検討 [L20120705092]
- 44) 社内資料：*in vitro*での各種蛋白との結合率の検討 [L20120705093]
- 45) 社内資料：組織分布（ラット） [L20120705036]
- 46) 社内資料：授乳ラットにおける組織分布 [L20120705038]
- 47) 社内資料：血球への移行の検討 [L20120705094]
- 48) 社内資料：*in vitro*での代謝の検討 [L20120705095]
- 49) 社内資料：代謝に関連するヒトCYP酵素の検討 [L20120705096]
- 50) 社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響 [L20120705097]
- 51) 社内資料：P糖蛋白質の基質としての評価試験 [L20120705098]
- 52) 社内資料：P糖蛋白質阻害作用の検討 [L20120705099]
- 53) 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 [L20120705100]
- 54) 社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討（1033試験） [L20120705077]
- 55) 社内資料：ヒト有機アニオントランスポーター（hOATP 1B1）阻害作用の検討 [L20120705101]
- 56) 社内資料：ヒト有機アニオントランスポーター（hOATP 1B3）阻害作用の検討 [L20120705102]
- 57) Giacomini, K. M. et al. : Nat Rev Drug Discov 9 (3) : 215, 2010 [L20130325001]
- 58) Rosengren, S. et al. : Ann Rheum Dis. 71 (3) : 440, 2012 [L20120214138]
- 59) Khurana, R. et al. : J Rheumatol. 35 (9) : 1704, 2008 [L20130322013]
- 60) Smitten, A.L. et al. : Arthritis Res Ther. 10 (2) : R45, 2008 [L20130325002]
- 61) Abasolo, L. et al. : Semin Arthritis Rheum. 37 (6) : 388, 2008 [L20120709004]
- 62) Ekstrom, K. et al. : Arthritis Rheum. 48 (4) : 963, 2003 [L20130322009]
- 63) Wolfe, F. et al. : Arthritis Rheum. 56 (9) : 2886, 2007 [L70030000487]
- 64) Franklin, J. et al. : Arthritis Rheum. 56 (3) : 790, 2007 [L20130322008]
- 65) Geborek, P. et al. : Ann of Rheum Dis. 64 (5 May) : 699, 2005 [L70030007684]
- 66) Wolfe, F. et al. : Arthritis Rheum. 50 (6) : 1740, 2004 [L70030008636]
- 67) Smitten, A.L. et al. : Arthritis Rheum. 57 (8) : 1431, 2007 [L20130322007]
- 68) Strangfeld, A. et al. : JAMA 301 (7) : 737, 2009 [L70010001835]
- 69) Wolfe, F. et al : Rheumatology 45 (11) : 1370, 2006 [L70030003696]
- 70) 社内資料：反復投与毒性試験（ラット） [L20120705043]
- 71) 社内資料：単回及び反復投与毒性試験（サル） [L20120705041]
- 72) 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） [L20120705078]
- 73) Curtis, J.R. et al. : Arthritis Rheum. 56(4) : 1125, 2007 [L70030001814]
- 74) Bathon, J.M. et al. : J Rheumatol. 33(2 Feb) : 234, 2006 [L70030006768]
- 75) Galloway, J.B. et al. : Rheumatology 50(1) : 124, 2011 [L20110203047]
- 76) Evans, M.R. et al. : Arthritis Rheum. 63(5) : 1211, 2011 [L20130322014]
- 77) 社内資料：生殖発生毒性試験 [L20120705046]
- 78) 社内資料：がん原性試験 [L20120705045]
- 79) Borie, D.C. et al. : Transplantation 80 (12) : 1756, 2005 [L20110811076]
- 80) Borie, D.C. et al. : Transplantation 79 (7) : 791, 2005 [L20110811079]
- 81) 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） [L20120705032]
- 82) 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） [L20130321088]
- 83) 社内資料：循環血中網状赤血球への影響（サル） [L20130321089]
- 84) 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 [L20130321090]
- 85) 社内資料：一般薬理試験 [L20120705033]

- | | |
|------------------------|----------------|
| 86) 社内資料：単回投与毒性試験（ラット） | [L20120705042] |
| 87) 社内資料：局所刺激性試験 | [L20120705047] |
| 88) 社内資料：その他の毒性試験 | [L20120705048] |
| 89) 社内資料：遺伝毒性試験 | [L20120705044] |

2. その他の参考文献
該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、世界同時開発、同時申請（米国、EU：2011年10月承認申請）を行っており、2012年11月に米国で承認された。

米国添付文書の概略

国名	米国
販売名	XELJANZ [®]
販売元	Pfizer Inc.
承認年月日	2012年11月6日
製剤・含量	トファシチニブ 5mg（トファシチニブクエン酸塩として 8mg）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
適応症及び使用方法	<p>関節リウマチ</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤（トファシチニブ）は、メトトレキサートで効果不十分またはメトトレキサート不耐性の中等度から重度の成人活動性関節リウマチ患者に適応される。本剤は単独でまたはメトトレキサートやその他の非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）との併用が可能である。 本剤は、生物学的 DMARD またはアザチオプリンやシクロスポリン等の強力な免疫抑制剤と併用しないこと
用法・用量	<p>本剤は単独でまたはメトトレキサートやその他の非生物学的 DMARD との併用が可能である。本剤の推奨用量は 5mg 1日2回である。</p> <ul style="list-style-type: none"> リンパ球減少、好中球減少及び貧血が認められた場合は、投与を中断することが望ましい。 次の患者に投与する場合は本剤を 5mg 1日1回に減量すること。 <ul style="list-style-type: none"> 中等度または重度の腎機能不全を有する患者 中等度の肝障害を有する患者 強力なチトクロム P450 3A4（CYP3A4）の阻害剤（ケトコナゾール等）を投与中の患者 中等度の CYP3A4 阻害及び強力な CYP2C19 阻害作用を有する薬剤（フルコナゾール等）を1種類以上併用している患者

（2013年3月現在）

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

[効能・効果]

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

[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. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（FDA のカテゴリー分類）
米国添付文書には、以下のように記載されている。
妊娠カテゴリーC（2012年11月）

（参考：分類の概要）

FDA: Pregnancy Category C

Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus, but there are no adequate and well-controlled studies of humans. The benefits from the use of the drug in pregnant women might be acceptable despite its potential risks. Or animal studies have not been conducted and there are no adequate and well-controlled studies of humans.

XIII. 備考

その他の関連資料

医療関係者向け資料

- ・添付文書
- ・適正使用ガイド
- ・適正使用のための Q&A
- ・ゼルヤンツ錠 5mg 処方に際してのお願い
- ・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-
- ・新医薬品の「使用上の注意」の解説
- ・総合製品情報概要
- ・安全対策情報セット（上記他、患者向け資料 3 点を含む）

患者向け資料

- ・服薬指導冊子：ゼルヤンツを服用される患者さんご家族の方へ
- ・服薬指導箋：ゼルヤンツを服用される患者さんへ
- ・ゼルヤンツ手帳
- ・患者向けスターターキット（上記患者用資料 3 種を含む）
- ・ゼルヤンツお薬ホルダー

Web 情報

ゼルヤンツ.jp

http://pfizerpro.jp/cs/sv/pfizerpro/contents_list_PD/generalcontents_P/1259674943677

- ・医療関係者向け情報サイト
 - ・製品基本情報
 - ・処方上の注意点
 - ・全例調査 等
- ・患者さんご家族の方々のための情報サイト
 - ・ゼルヤンツについて
 - ・安全に服用していただくために
 - ・関節リウマチとは 等

日本リウマチ学会ガイドライン

「全例市販後調査のためのトファシチニブ使用ガイドライン」

http://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tofacitinib_130524.html

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

