

ゼルヤンツ[®]錠5mg

XELJANZ[®] Tablets

トファシチニブクエン酸塩錠

貯法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22500AMX00869
薬価収載	2013年5月
販売開始	2013年7月
効能追加	2018年5月
国際誕生	2012年11月

【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〕

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〕

(2) 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊髄、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。〔「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照〕

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。

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

【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
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。〕
3. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
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。〕
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〕

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〕
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〕
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〕

【組成・性状】

1. 組成

1錠中：

有効成分 (含量)	トファシチニブクエン酸塩 8.078 mg (トファシチニブとして5 mg)
添加物	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

2. 性状

外形			識別コード	色調等
上面	下面	側面		
			JKI 5	白色 フィルム コーティング錠
直径：約8.0 mm 厚さ：約4.2 mm				

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ

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

※※【効能・効果に関連する使用上の注意】

関節リウマチ

過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与する。

潰瘍性大腸炎

過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、免疫抑制剤又は生物製剤）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

【用法・用量】

※※関節リウマチ

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。

※※潰瘍性大腸炎

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

維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10mgを1日2回投与することができる。

※※【用法・用量に関連する使用上の注意】

関節リウマチ

1. 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5 mgを1日1回経口投与する。〔薬物動態〕の項参照]
2. 中等度の肝機能障害を有する患者には、5 mgを1日1回経口投与する。〔薬物動態〕の項参照]
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、ミゾリピン等の強力な免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。
なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

潰瘍性大腸炎

1. 本剤の導入療法の開始後16週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。
2. 本剤の維持療法中に本剤1回10 mgを1日2回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。
3. 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し(1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす)、本剤を慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]
4. 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。
なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

【使用上の注意】

1. 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]
- (2) 結核の既往感染者(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ので、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]
- (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。]
- (4) 高齢者 [〔高齢者への投与〕の項参照]
- (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]
- (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]
- (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]
- (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]
- (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]

2. 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。関節リウマチ患者において、本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬(メトトレキサートを含むDMARD)併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。〔その他の注意〕の項参照]

- (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はないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。〔臨床成績〕の項参照]
 - (3) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - 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- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
 - 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]
- ※※(4) 本剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)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又は既往感染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。
- (5) ヘルペスウイルス等の再活性化(带状疱疹等)が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な带状疱疹であったこと、播種性带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]
 - (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]
 - (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]
 - (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9 g/dL未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。また、ヘモグロビン値が8 g/dL未満である患者又は本剤投与開始後に2 g/dLを超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。〔重大な副作用〕、〔その他の注意〕の項参照]
 - (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。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
 - (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。

- ※※(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、関節リウマチ患者にお

いて、メトトレキサートを含むDMARD等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現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〕

(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ヶ月経周期は、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〕

3. 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。

※※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、バラ バミル) 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)	トファシチニブの曝露量が 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、トファシチ ニブのAUCが103%、C _{max} が16%増加したとの報告が ある。併用時には本剤を減 量（1回投与量を減量。1 回投与量を減量することが できない場合は投与回数を 減らす。）するなど用量に 注意すること。〔「薬物動態」 の項参照〕	これらの薬剤等はCYP3A4 による本剤の代謝を阻害 するため、トファシチニ ブの血中濃度が上昇する 可能性がある。
グレープフルーツ		
フルコナゾール	トファシチニブの曝露量が 増加するおそれがある。 本剤とフルコナゾール併用 での単回投与時にトファシ チニブのAUCが79%、C _{max} が27%増加した。 併用時には本剤を減量（1 回投与量を減量。1回投与 量を減量することができな い場合は投与回数を減ら す。）するなど用量に注意 すること。〔「薬物動態」の 項参照〕	フルコナゾールはCYP3A4 及びCYP2C19の代謝活性 を阻害するため、トファ シチニブの血中濃度が上 昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 抗てんかん剤 (バルビツール酸誘導 体、カルバマゼピン、 フェノバルビタール、 フェニトイン等) リファンピシン リファブチン モダフィニル セイヨウオトギリソウ (St. John's Wort)、セント・ジョー ンズ・ワート) 含有食品	トファシチニブの曝露量が 減少するおそれがある。 本剤とリファンピシン併用 時にトファシチニブのAUC が84%、C _{max} が74%減少し た。 トファシチニブの血漿中濃 度が低下し、本剤の効果が 減弱する可能性があるの で、CYP3A4誘導作用のな い又は弱い薬剤への代替を 考慮すること。〔「薬物動態」 の項参照〕	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。

4. 副作用

※※関節リウマチ

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）

※※潰瘍性大腸炎

承認時までに国内外で実施された第Ⅱ相、第Ⅲ相試験及び長期投与試験において、本剤が投与された総症例1156例（日本人65例を含む）中603例（52.2%）において副作用が認められた。主な副作用は、鼻咽頭炎77例（6.7%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加77例（6.7%）、頭痛71例（6.1%）、高コレステロール血症54例（4.7%）等であった。日本人患者では65例中37例（57.0%）に副作用が認められ、主な副作用は、血中コレステロール増加11例（16.9%）、鼻咽頭炎9例（13.9%）、帯状疱疹6例（9.2%）等であった。（承認時）

※※(1)重大な副作用

- 1) 感染症：帯状疱疹（3.6%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎等を含む）（1.0%）、敗血症（0.1%）、結核（0.1%）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）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。
- 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。
- 3) 好中球減少（0.4%）、リンパ球減少（0.5%）、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。
- 4) 肝機能障害、黄疸：ALT（GPT）（1.2%）、AST（GOT）（0.9%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）があらわれることがあるので、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。
- 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チス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に通院を行うなど、注意すること。

※※(2)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。

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

	5%以上	1%以上 5%未満	0.1%以上 1%未満	0.1%未満	頻度不明
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	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	血中コレステロール増加、 γ -GTP増加	低比重リボ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リボ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常		
傷害、中毒及び処置合併症			靱帯捻挫		肉離れ

5. 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ので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]

6. 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、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30mg/kg/日）及び28倍（無毒性量：10mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍（無毒性量：1mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった¹⁾]

(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²⁾]

7. 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）。

8. 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。

9. 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。]

10. その他の注意

※※(1)関節リウマチ

関節リウマチ患者を対象とした本剤の単剤投与での6ヵ月間の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では0であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群³⁾でそれぞれ0.85及び3.5であった。

本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群³⁾でそれぞれ3.6及び2.9であった。

また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群³⁾でそれぞれ2.3及び4.9であった。

潰瘍性大腸炎

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

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を52週間（最長53週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解維持試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、プラセボ群では1.94であったのに対し、本剤5mg 1日2回群及び10mg 1日2回群では、それぞれ1.35及び0.64であった。日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者への本剤の投与群全体での100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

- (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。
- (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/日以上での雌）、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³⁾。
- (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^{4,5)}。
- (5)関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、本剤とメトトレキサート併用群では、プラセボ群及び本剤単剤投与群と比較して、肺炎球菌ワクチンに対する免疫応答を減弱させることが示唆されている^{6,7)}。

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

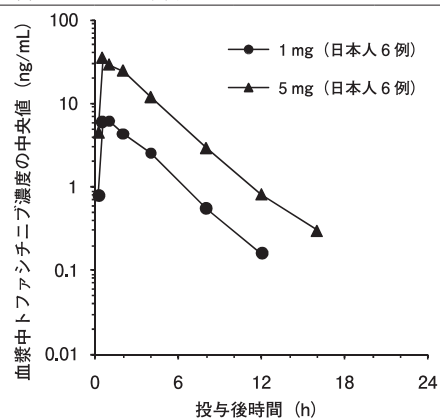
【薬物動態】

※※1. 血中濃度

(1)単回投与⁸⁾

日本人健康被験者6例に、本剤1及び5mgを空腹時単回経口投与⁸⁾したとき、トファシチニブの全身曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した。

		日本人被験者	
		1 mg (N = 6)	5 mg (N = 6)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	幾何平均値 % CV	22.0 28	111 22
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値 % CV	7.32 14	41.3 35
t _{max} (h)	中央値 範囲	0.75 0.50-2.00	0.50 0.50-1.00
t _{1/2} (h)	算術平均値 範囲	1.96 1.69-2.40	2.49 2.06-3.60



(2)反復投与⁸⁾

日本人健康被験者6例に本剤を5日間15mg 1日2回反復経口投与⁸⁾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AUC₀₋₁₂に対する反復投与5日目のAUC₀₋₁₂の比）は1.15であった。

		単回投与		反復投与	
		1日目 ^{注1)} (N=6)	8日目 ^{注1)} (N=6)	1日目 ^{注1)} (N=6)	8日目 ^{注1)} (N=6)
AUC _τ ^{注2)} (ng·h/mL)	幾何平均値 % CV	387 32	445 25		
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値 % CV	141 34	136 32		
t _{max} (h)	中央値 範囲	0.75 0.50-1.00	0.75 0.50-1.00		
t _{1/2} (h)	算術平均値 範囲	3.14 2.36-4.06	3.28 2.58-3.97		
累積係数 ^{注3)}	幾何平均値 % CV	- -	1.15 10		

注1: 投薬スケジュール: 1日目 単回投与、2-3日目 休業期間、4-8日目 反復投与 (8日目は朝1回のみ投与)

注2: 投与間隔 (τ): 12時間

注3: 8日目のAUC_τ/1日目のAUC_τ

(3) 関節リウマチ患者における反復投与⁹⁾

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

(4) 潰瘍性大腸炎患者における反復投与¹⁰⁾

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

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

中央値 [最小値、最大値]

定量下限 (0.100 ng/mL) 未満の場合は0.00とした。

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

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

※2. 吸収¹¹⁾

外国人健康被験者12例に本剤及び静脈注射用製剤10 mgを単回経口及び静脈内 (IV) 投与^{注1)}し、トファシチニブの絶対的バイオアベイラビリティを評価した。本剤10 mg経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは74.14% (90% CI: 70.32%~78.16%) であった。

3. 食事の影響 (外国人データ)¹²⁾

外国人健康被験者16例に、本剤10 mgを単回経口投与^{注1)}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、摂食下では約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。

4. 分布¹³⁻¹⁵⁾

静脈内投与後、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積 (V_{ss}) は87 Lと推定された。トファシチニブのヒト血漿蛋白結合率は0.39であった。トファシチニブの血液-血漿濃度比は1 μM (312 ng/mL) において1.2であった。

※5. 代謝¹⁶⁻¹⁹⁾

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、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10 mg 1日2回投与^{注1)}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 (IC₅₀>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。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10 mg 1日2回投与^{注1)}したときの定常状態における非結合型C_{max}

(0.24 μM) の417倍の濃度 (IC₅₀>100 μM) で、ヒトの主要な薬物代謝酵素UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9及びUGT2B7) の活性を有意に阻害しないことが示されている。

※6. 排泄¹⁶⁾

ヒトのマスバランス試験から、放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として、それぞれ尿中に排泄されることが示された。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。総回収率は約94%であった。

(1) P糖蛋白質²⁰⁾

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

(2) ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT1又はhOCT2)²¹⁻²⁵⁾

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

(3) ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP 1B1又は1B3)²⁶⁻²⁹⁾

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

(4) サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込み³⁰⁾

サンドイッチ培養ヒト肝細胞を用いた*in vitro*試験 (1 μM及び20 μM: 日本人関節リウマチ患者に本剤10 mg 1日2回投与^{注1)}したときの非結合型C_{max}の4.17及び833倍) により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された。

※7. 相互作用 (外国人データ)

(1) メトトレキサート³¹⁾

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

(2) ケトコナゾール³²⁾

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

(3) フルコナゾール³²⁾

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

(4) タクロリムス及びシクロスポリン³³⁾

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

(5) リファンピシン³⁴⁾

CYP3A4の誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ84% (90%信頼区間: 82~86%) 及び74% (90%信頼区間: 69~77%) 低下した。[[相互作用]の項参照]

(6) ミダゾラム³⁵⁾

本剤 (30 mg 1日2回投与^{注1)}) 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³⁶⁾

健康女性被験者において、本剤 (30 mg 1日2回投与^{注1)}) の併用投与により、経口避妊薬 (レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール) の薬物動態に影響は認められなかった。本剤との併用時

のレボノルゲストレルのAUCは1% (90%信頼区間: -5~7%) 増加し、C_{max}は12% (90%信頼区間: 5~20%) 増加した。本剤との併用時のエチニルエストラジオールのAUCは7% (90%信頼区間: -1~15%) 増加し、C_{max}は10% (90%信頼区間: 2~18%) 減少した。

(8)メトホルミン³⁷⁾

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

※8.腎機能障害患者 (外国人データ)³⁸⁾

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例に本剤10 mgを単回経口投与^注したとき、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。

	正常 (N = 6)	軽度 (N = 6)	中等度 (N = 6)	重度 (N = 6)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	260 (71.5)	357 (109)	370 (154)	579 (214)
C _{max} (ng/mL)	91.2 (25.3)	84.9 (23.2)	95.0 (47.5)	107 (28.6)
t _{max} (h)	0.8 (0.5-1.5)	1.0 (0.5-1.5)	0.8 (0.5-2.0)	0.8 (0.5-1.5)
t _{1/2} (h)	2.37 (0.36)	2.83 (0.86)	2.88 (0.65)	3.77 (0.48)

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

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】、「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照

※9.肝機能障害患者 (外国人データ)³⁹⁾

軽度及び中等度の肝機能障害患者各6例、肝機能正常被験者6例に本剤10 mgを単回経口投与^注したとき、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-∞}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-∞}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。

	正常 (N = 6)	軽度 (N = 6)	中等度 (N = 6)
AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	355 (82.6)	366 (55.9)	584 (280)
C _{max} (ng/mL)	60.5 (14.2)	60.1 (17.0)	89.9 (30.6)
t _{max} (h)	3.0 (1.0-6.0)	2.5 (0.5-4.0)	0.8 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	4.09 (0.94)	4.37 (0.41)	5.41 (1.08)

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

【用法・用量に関連する使用上の注意】、「慎重投与」、「高齢者への投与」の項参照

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

【臨床成績】

※関節リウマチ

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5 mg 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)⁴⁰⁾

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ヵ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 (本剤1、3、5、10 mg 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ヵ月時であった。

(2)国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (単剤、A3921040試験)⁴¹⁾

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ヵ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 (本剤1、3、5、10、15 mg 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ヵ月時であった。

(3)外国第Ⅱ相二重盲検比較試験 (単剤、A3921035試験)⁴²⁾

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ヵ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 (本剤1、3、5、10、15 mg 1日2回投与^注)、アダリムマブ40 mg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ヵ月時であった。

(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)⁴³⁾

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ヵ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 (本剤5、10 mg 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ヵ月時であった。

(5)外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (単剤、A3921045試験)⁴⁴⁾

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ヵ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 (本剤5、10 mg 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ヵ月時であった。

(6)外国第Ⅲ相二重盲検比較試験 (DMARD併用、A3921046試験)⁴⁵⁾

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ヵ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 (本剤5、10 mg 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ヵ月時であった。

(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)⁴⁶⁾

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ヵ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 (本剤5、10 mg 1日2回投与^注)、アダリムマブ40 mg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ヵ月時であった。

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
A3921039試験 (メトトレキサート併用、3ヵ月時)			
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ヵ月時)			
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ヵ月時)			
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 ^注	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ヵ月時)			
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ヵ月時)			
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ヵ月時)			
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ヵ月時)			
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 ^注	47.2 (94/199)	27.6 (55/199)	9.0 (18/199)

% (例数/評価対象例数)、BID: 1日2回投与、注: 40 mg隔週投与

2.国際共同試験⁴⁷⁾

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 (本剤5、10 mg 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本剤5 mg 1日2回投与群及びプラセボ群における投与後6ヵ月時の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5 mg 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)。

	5 mg BID (全体)	プラセボ (全体)	5 mg BID (日本人)	プラセボ (日本人)
ACR20 ^{注1)}	51.5 (159/309) ^{注2)}	25.3 (39/154)	59.6 (28/47)	20.8 (5/24)
ACR50 ^{注1)}	32.4 (100/309)	8.4 (13/154)	46.8 (22/47)	8.3 (2/24)
ACR70 ^{注1)}	14.6 (45/309)	1.3 (2/154)	23.4 (11/47)	0 (0/24)
mTSSの 平均変化量 ^{注3)}	277例 0.12 ^{注4)}	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ヵ月時

注1：% (例数/評価対象例数)

注2：p<0.0001、正規近似に基づく方法

注3：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

注4：p=0.0792

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(非黒色腫瘍を除く)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(非黒色腫瘍を除く)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(非黒色腫瘍を除く)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。

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]

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

※※潰瘍性大腸炎

1. 国際共同試験(寛解導入試験：A3921094試験⁴⁸⁾)

前治療(ステロイド、アザチオプリン(AZA)又は6-メルカプトプリン(6-MP)、あるいはTNF阻害剤)の少なくとも1つの治療に対して効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期にある日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者^{注)}(全体598例、うち日本人62例を含む)を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である8週時の寛解率は、試験全体で本剤1回10mg、1日2回投与群がプラセボ投与群と比較して有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた(表1)。

表1 8週時の寛解率(中央読影機関による読影)

	10 mg BID		プラセボ		プラセボとの差	
	N	n (%)	N	n (%)	差 (95%信頼区間)	p値 ^{a)}
寛解率						
全体	476	88 (18.5)	122	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
日本人	49	11 (22.4)	13	1 (7.7)	14.8 (-3.9, 33.4)	NA

N：評価対象例数、n：例数、% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与、NA：該当なし

a. TNF阻害剤の前治療の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化されたCochran-Mantel-Haenszel (CMH) χ^2 検定

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

注：本剤1回15mg、1日2回投与群の16例(日本人3例を含む)は有効性の解析から除外した。

2. 国際共同試験(寛解維持試験：A3921096試験⁴⁹⁾)

寛解導入試験(A3921094試験又はA3921095試験)のいずれか1試験を完了し、臨床反応(ベースライン時に比べMayoスコアの3点以上かつ30%以上の低下があり、Mayoスコアの直腸出血サブスコアの1点以上の低下又はMayoスコアの直腸出血サブスコアの絶対値が0点又は1点と定義した)が認められた日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者(全体は、本剤1回5mg、1日2回投与群198例、1回10mg、1日2回投与群197例、プラセボ投与群198例であり、うち日本人は、本剤1回5mg、1日2回投与群16例、1回10mg、1日2回投与群12例、プラセボ投与群11例を含む)を対象として実施された比較試験において、主要評価項目である52週時の寛解率は、全体の結果において、本剤1回5mg、1日2回投与群、1回10mg、1日2回投与群ともにプラセボ投与群と比較して、統計的に有意に高かった。また、日本人においても全体と同様の傾向がみられた(表2)。

表2 52週時の寛解率(中央読影機関による読影)

投与群	n/N (%)	プラセボとの差 (95%信頼区間)		p値 ^{a)}
		5 mg BID	10 mg BID	
全体	22/198 (11.1)	NA	NA	NA
	5 mg BID	68/198 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001
	10 mg BID	80/197 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
日本人	1/11 (9.1)	NA	NA	NA
	5 mg BID	5/16 (31.3)	22.2 (-6.2, 50.5)	NA
	10 mg BID	8/12 (66.7)	57.6 (26.0, 89.2)	NA

% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与、NA：該当なし、FAS：最大の解析対象集団

a. 寛解導入試験での投与群及びベースライン時の寛解達成状況に基づき層別化されたCMH χ^2 検定

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

寛解維持試験(A3921096試験)の52週時の寛解率について、TNF阻害剤無効例以外の被験者において、本剤1回5mg、1日2回投与群及び1回10mg、1日2回投与群で同様であった。一方、TNF阻害剤無効例において、本剤1回10mg、1日2回投与群の治療効果は1回5mg、1日2回投与群に比べ高かった(表3)。

表3 52週時の寛解率(TNF阻害剤無効の有無別、中央読影機関による読影)

	プラセボ N=198	5 mg BID N=198	10 mg BID N=197	プラセボとの差 (95%信頼区間)	
				5 mg BID	10 mg BID
TNF阻害剤無効例	10/89 (11.2%)	20/83 (24.1%)	34/93 (36.6%)	12.9% (1.6, 24.2)	25.3% (13.5, 37.1)
TNF阻害剤無効例以外	12/109 (11.0%)	48/115 (41.7%)	46/104 (44.2%)	30.7% (20.0, 41.5)	33.2% (22.0, 44.4)

N：評価対象例数、% (例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与

寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

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比較試験4試験及び長期投与試験における全用量群では、リンパ腫1例を含む悪性腫瘍(非黒色腫瘍を除く)7例が報告され、いずれもPD(Predominant Dose：主要用量)1回10mg、1日2回投与群^{注1)}に認められた(表4)。非黒色腫瘍は10例報告され、9例はPD1回10mg、1日2回投与群であった。PD1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫瘍の発現率はPD1回5mg、1日2回投与群^{注2)}より高かった。同様に、PInd^{注3)}(Post-Induction dose：寛解導入後用量)1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫瘍の発現率はPInd1回5mg、1日2回投与群より高かった(表4)。非黒色腫瘍の発現率は投与期間の長さ按比例して増加する傾向はみられなかった⁵⁰⁾。

表4 悪性腫瘍の発現率

悪性腫瘍の分類	投与量 ^{注1-3)}	N(人)	曝露量 (人・年)	n (%)	発現率(/100人・年) (95%信頼区間)	
						全用量群
悪性腫瘍 (非黒色腫瘍 を除く)	全用量群	1123	1410.5	7 (0.6)	0.50 (0.20, 1.02)	
	PD	5 mg BID	172	289.9	0	0.00 (0.00, 1.27)
		10 mg BID	951	1120.6	7 (0.7)	0.62 (0.25, 1.29)
	PInd	5 mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
		10 mg BID	768	966.5	5 (0.7)	0.52 (0.17, 1.21)
	結腸直腸癌	全用量群	1123	1412.2	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)
PD		5 mg BID	172	289.9	0	0.00 (0.00, 1.27)
		10 mg BID	951	1122.4	1 (0.1)	0.09 (0.00, 0.50)
PInd		5 mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
		10 mg BID	768	968.1	0	0.00 (0.00, 0.38)
悪性リンパ腫及び リンパ増殖性 疾患		全用量群	1123	1412.2	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)
	PD	5 mg BID	172	289.9	0	0.00 (0.00, 1.27)
		10 mg BID	951	1122.4	1 (0.1)	0.09 (0.00, 0.50)
	PInd	5 mg BID	216	258.8	0	0.00 (0.00, 1.43)
		10 mg BID	768	968.1	1 (0.1)	0.10 (0.00, 0.58)
	非黒色腫瘍皮膚癌	全用量群	1123	1402.8	10 (0.9)	0.71 (0.34, 1.31)
PD		5 mg BID	172	289.8	1 (0.6)	0.35 (0.01, 1.92)
		10 mg BID	951	1113.0	9 (0.9)	0.81 (0.37, 1.54)
PInd		5 mg BID	216	258.7	1 (0.5)	0.39 (0.01, 2.15)
		10 mg BID	768	958.9	8 (1.0)	0.83 (0.36, 1.64)

N：評価対象例数、n：発現例数、% (発現例数/評価対象例数)、BID：1日2回投与、PD：Predominant Dose(主要用量)、PInd：Post-Induction dose(寛解導入後用量)

注1：1日平均投与量が15mg以上

注2：1日平均投与量が15mg未満

注3：8週間の第Ⅲ相寛解導入試験で本剤の投与を完了し、寛解維持試験又は長期投与試験で本剤5mg、1日2回又は10mg、1日2回の投与を継続して受けた被験者、もしくは寛解導入試験でプラセボの投与を受けた後、寛解維持試験又は長期投与試験で本剤の投与を8週間以上受けた被験者。これらの被験者を寛解導入療法後の最初の投与の用量に基づき、PInd1回10mg、1日2回投与群又はPInd1回5mg、1日2回投与群に分類した。

【薬効薬理】

作用機序

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も軽度にも阻害する。細胞内では2分子のJAKが介在してシグナル伝達が行われるが、トファシチニブは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。

【有効成分に関する理化学的知見】

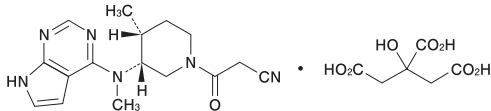
一般名：トファシチニブクエン酸塩 (Tofacitinib Citrate)

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

分子式：C₁₆H₂₀N₆O · C₆H₈O₇

分子量：504.49

構造式：



性状：本品は白色の粉末である。本品は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。

【承認条件】

※※医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※※関節リウマチ

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。

※※潰瘍性大腸炎

国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

ゼルヤンツ錠 5 mg : 28錠 (PTP)

【主要文献】

- 1) 社内資料：生殖発生毒性試験 [L20120705046]
- 2) 社内資料：授乳ラットにおける組織分布 [L20120705038]
- 3) 社内資料：がん原性試験 [L20120705045]
- 4) 社内資料：単回及び反復投与毒性試験(サル) [L20120705041]
- 5) Borie, D. C. et al. : Transplantation 80(12) : 1756, 2005 [L20110811076]
- 6) 社内資料：外国第Ⅱ相試験 インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 [L20140701001]
- 7) 社内資料：外国第Ⅱ/Ⅲ相試験 インフルエンザワクチン及び肺炎球菌ワクチン接種後の免疫応答への影響 [L20140701002]
- 8) 社内資料：健康成人における薬物動態(単回及び反復投与) [L20120705067]
- 9) 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]

※※10) 社内資料：潰瘍性大腸炎患者におけるポピュレーションPK解析

[L20180327010]

- 11) 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 [L20120705064]
- 12) 社内資料：健康成人における食事の影響 [L20120705065]
- 13) 社内資料：*in vitro*での血漿蛋白結合率の検討 [L20120705092]
- 14) 社内資料：*in vitro*での各種蛋白との結合率の検討 [L20120705093]
- 15) 社内資料：血球への移行の検討 [L20120705094]
- 16) 社内資料：健康成人におけるマスのバランスの検討 [L20120705066]
- 17) 社内資料：*in vitro*での代謝の検討 [L20120705095]
- 18) 社内資料：代謝に関連するヒトCYP酵素の検討 [L20120705096]
- 19) 社内資料：ヒトの薬物代謝酵素に対する影響 [L20120705097]
- 20) 社内資料：P糖蛋白質の基質としての評価試験 [L20120705098]
- 21) 社内資料：P糖蛋白質阻害作用の検討 [L20120705099]
- 22) 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]
- 23) 社内資料：健康成人における糸球体ろ過への影響の検討 [L20120705077]
- ※※24) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT1) の基質としての評価試験 [L20180327006]
- ※※25) 社内資料：ヒト有機カチオントランスポーター (hOCT2) の基質としての評価試験 [L20180327007]
- 26) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP 1B1) 阻害作用の検討 [L20120705101]
- 27) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP 1B3) 阻害作用の検討 [L20120705102]
- 28) Giacomini, K. M. et al. : Nat Rev Drug Discov 9(3) : 215, 2010 [L20130325001]
- ※※29) 社内資料：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド (hOATP1B1及びhOATP1B3) の基質としての評価試験 [L20180327008]
- ※※30) 社内資料：サンドイッチ培養ヒト肝細胞への取り込みの検討 [L20180327009]
- 31) 社内資料：メトトレキサートとの薬物相互作用 [L20120705068]
- ※※32) Gupta, P. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 3(1) : 72, 2014 [L20160510123]
- 33) 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 [L20120705072]
- 34) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用 [L20120705074]
- ※※35) Gupta, P. et al. : Br J Clin Pharmacol 74(1) : 109, 2012 [L20120713047]
- ※※36) Menon, S. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 5(5) : 336, 2016 [L20160927082]
- ※※37) Klamerus, K. J. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 3(6) : 499, 2014 [L20160217001]
- ※※38) Krishnaswami, S. et al. : J Clin Pharmacol : 54(1) : 46, 2014 [L20131113227]
- ※※39) Lawendy, N. et al. : Clin Pharmacol Drug Dev 3(6) : 421, 2014 [L20160217002]
- 40) Tanaka, Y. et al. : Arthritis Care Res 63(8) : 1150, 2011 [L20110811041]
- ※※41) Tanaka, Y. et al. : Mod Rheumatol 25(4) : 514, 2015 [L20150630132]
- 42) Fleischmann, R. et al. : Arthritis Rheum 64(3) : 617, 2012 [L20120314078]
- 43) Burmester, G. R. et al. : Lancet 381(9865) : 451, 2013 [L20130212001]
- 44) Fleischmann, R. et al. : N Engl J Med 367(6) : 495, 2012 [L20120914175]
- 45) 社内資料：外国第Ⅲ相試験 (DMARD効果不十分例、DMARD併用) [L20120705081]
- 46) van Vollenhoven, R. F. et al. : N Engl J Med 367(6) : 508, 2012 [L20120914072]
- 47) van der Heijde, D. et al. : Arthritis Rheum. 65(3) : 559, 2013 [L20130314182]
- ※※48) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解導入試験 (A3921094試験) [L20180327027]
- ※※49) 社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解維持試験 (A3921096試験) [L20180327029]
- ※※50) Lichtenstein, G. R. et al. : J Crohns Colitis 12(Suppl. 1) : S048, 2018 [L20180405003]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。
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
東京都渋谷区代々木3-22-7

