

ゼルヤンツ錠 5mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、ファイザー株式会社にあります。当該製品の適正使用の目的以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

ファイザー株式会社

1. 開発経緯図

開発の経緯図を [Table 1](#) に示す。

Table 1. 開発の経緯図

試験項目		試験内容	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
			平成 21	平成 22	平成 23	平成 24	平成 25	平成 26	平成 27	平成 28
薬物動態試験	外国	代謝								
		薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）								
臨床試験	外国	第1相試験	A3921143：メトホルミンとの相互作用		7 8					
			A3921152：糸球体濾過速度への影響			4	3			
	外国	第2相試験	A3921063：二重盲検用量反応性試験（8週間）	1	9					
	外国	第3相試験	A3921094：二重盲検寛解導入試験（8週間）			4			5	
	外国		A3921095：二重盲検寛解導入試験（8週間）			6			6	
	外国		A3921096：二重盲検寛解維持試験（52週間）			7				5
	外国		A3921139：長期非盲検試験				10			継続中

トファシチニブは、米国ではメトトレキサート（MTX）で効果不十分または不耐容となった中等度から重度の活動性関節リウマチ（RA）の成人患者に対する治療薬として、1回5mgの1日2回（BID）投与（即放錠、2012年11月6日承認）および11mgの1日1回（QD）投与（徐放錠、2016年2月23日承認）で、それぞれ承認されている。単独療法、あるいはMTXまたは他の非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法でも使用可能である。欧州連合（EU）においても、MTXとの併用で、1種類以上のDMARDに効果不十分または不耐容となった中等度から重度までの活動性RAの成人患者に対する治療薬として、1回5mgのBID投与（即放錠、2017年3月22日承認）で承認された。2018年2月22日現在、RAの治療薬として、5mgをBID投与（即放錠）の用法・用量で米国、EU、日本を含む85カ国で、5mgまたは10mgをBID投与（即放錠）の用法・用量でロシア、スイス、ボツワナの3カ国で承認されている。

また、RAに加え、ロシアでは2015年10月8日に全身療法または光線療法の適応となる中等症から重症の成人慢性局面型乾癬患者に対する治療薬として、1回10mgのBID投与（即放錠）で、米国およびレバノンでは、2017年12月14日および2018年2月12日に、MTXまたはDMARDで効果不十分または不耐容となった活動性関節症性乾癬（PsA）の成人患者に対する治療薬として、1回5mgのBID投与（即放錠）および11mgのQD投与（徐放錠）で、それぞれ承認されている。

米国およびEUの添付文書の原文と和訳の概要、および企業中核データシート（CDS）を添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use XELJANZ/XELJANZ XR safely and effectively. See full prescribing information for XELJANZ.

XELJANZ® (tofacitinib) tablets, for oral use

XELJANZ® XR (tofacitinib) extended release tablets, for oral use

Initial U.S. Approval: 2012

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY

See full prescribing information for complete boxed warning.

- Serious infections leading to hospitalization or death, including tuberculosis and bacterial, invasive fungal, viral, and other opportunistic infections, have occurred in patients receiving XELJANZ. (5.1)
- If a serious infection develops, interrupt XELJANZ/XELJANZ XR until the infection is controlled. (5.1)
- Prior to starting XELJANZ/XELJANZ XR, perform a test for latent tuberculosis; if it is positive, start treatment for tuberculosis prior to starting XELJANZ/XELJANZ XR. (5.1)
- Monitor all patients for active tuberculosis during treatment, even if the initial latent tuberculosis test is negative. (5.1)
- Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with XELJANZ. Epstein Barr Virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder has been observed at an increased rate in renal transplant patients treated with XELJANZ and concomitant immunosuppressive medications. (5.2)

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage, Psoriatic Arthritis (1.2)	12/2017
Dosage and Administration, Dosage in Psoriatic Arthritis (2.2)	12/2017
Warnings and Precautions, Serious Infections (5.1)	12/2017
Warnings and Precautions, Malignancy and Lymphoproliferative Disorders (5.2)	12/2017
Warnings and Precautions, Gastrointestinal Perforations (5.3)	12/2017
Warnings and Precautions, Vaccinations (5.5)	8/2017

INDICATIONS AND USAGE

- XELJANZ/XELJANZ XR is an inhibitor of Janus kinases (JAKs) indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate. It may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). (1.1)
- XELJANZ/XELJANZ XR is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate or other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). (1.2)
- Limitations of Use: Use of XELJANZ/XELJANZ XR in combination with biologic DMARDs or potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended. (1.1, 1.2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Rheumatoid Arthritis

- Recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily. (2.1)
- Recommended dose of XELJANZ XR is 11 mg once daily. (2.1)
- Recommended dose in patients with moderate and severe renal impairment and moderate hepatic impairment is XELJANZ 5 mg once daily. (2.5, 8.7, 8.8)
- Use of XELJANZ/XELJANZ XR in patients with severe hepatic impairment is not recommended. (2.5, 8.7)

Psoriatic Arthritis

- Recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily, used in combination with nonbiologic DMARDs. (2.2)
- Recommended dose of XELJANZ XR is 11 mg once daily, used in combination with nonbiologic DMARDs. (2.2)
- Recommended dose in patients with moderate and severe renal impairment and moderate hepatic impairment is XELJANZ 5 mg once daily. (2.5, 8.7, 8.8)
- Use of XELJANZ/XELJANZ XR in patients with severe hepatic impairment is not recommended. (2.5, 8.7)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

XELJANZ Tablets: 5 mg (3)

XELJANZ XR Tablets: 11 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

None (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Avoid use of XELJANZ/XELJANZ XR during an active serious infection, including localized infections. (5.1)
- Gastrointestinal Perforations – Use with caution in patients that may be at increased risk. (5.3)
- Laboratory Monitoring – Recommended due to potential changes in lymphocytes, neutrophils, hemoglobin, liver enzymes and lipids. (5.4)
- Immunizations – Live vaccines: Avoid use with XELJANZ/XELJANZ XR. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

- The most commonly reported adverse reactions during the first 3 months in controlled clinical trials (occurring in greater than or equal to 2% of patients treated with XELJANZ monotherapy or in combination with DMARDs) were upper respiratory tract infections, headache, diarrhea and nasopharyngitis. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Pfizer, Inc at 1-800-438-1985 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

- Potent inhibitors of Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (e.g., ketoconazole):
 - Recommended dose is XELJANZ 5 mg once daily. (2.4, 7.1)
- One or more concomitant medications that result in both moderate inhibition of CYP3A4 and potent inhibition of CYP2C19 (e.g., fluconazole):
 - Recommended dose is XELJANZ 5 mg once daily. (2.4, 7.2)
- Potent CYP inducers (e.g., rifampin): May result in loss of or reduced clinical response. (2.4, 7.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 12/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Rheumatoid Arthritis
- 1.2 Psoriatic Arthritis

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Dosage in Rheumatoid Arthritis
- 2.2 Dosage in Psoriatic Arthritis
- 2.3 Dosage Modifications due to Serious Infections and Cytopenias
- 2.4 Dosage Modifications due to Drug Interactions
- 2.5 Dosage Modifications in Patients with Renal or Hepatic Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Serious Infections
- 5.2 Malignancy and Lymphoproliferative Disorders
- 5.3 Gastrointestinal Perforations
- 5.4 Laboratory Abnormalities
- 5.5 Vaccinations
- 5.6 General

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trial Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Potent CYP3A4 Inhibitors
- 7.2 Moderate CYP3A4 and Potent CYP2C19 Inhibitors

- 7.3 Potent CYP3A4 Inducers

- 7.4 Immunosuppressive Drugs

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.3 Females and Males of Reproductive Potential
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Use in Diabetics
- 8.7 Hepatic Impairment
- 8.8 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Rheumatoid Arthritis
- 14.2 Psoriatic Arthritis

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY

SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with XELJANZ/XELJANZ XR are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death [see *Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)*]. Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as methotrexate or corticosteroids.

If a serious infection develops, interrupt XELJANZ/XELJANZ XR until the infection is controlled.

Reported infections include:

- Active tuberculosis, which may present with pulmonary or extrapulmonary disease. Patients should be tested for latent tuberculosis before XELJANZ/XELJANZ XR use and during therapy. Treatment for latent infection should be initiated prior to XELJANZ/XELJANZ XR use.
- Invasive fungal infections, including cryptococcosis and pneumocystosis. Patients with invasive fungal infections may present with disseminated, rather than localized, disease.
- Bacterial, viral, including herpes zoster, and other infections due to opportunistic pathogens.

The risks and benefits of treatment with XELJANZ/XELJANZ XR should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with XELJANZ/XELJANZ XR, including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

MALIGNANCIES

Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with XELJANZ. Epstein Barr Virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder has been observed at an increased rate in renal transplant patients treated with XELJANZ and concomitant immunosuppressive medications [see *Warnings and Precautions (5.2)*].

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Rheumatoid Arthritis

- XELJANZ/XELJANZ XR (tofacitinib) is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate. It may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).

- Limitations of Use: Use of XELJANZ/XELJANZ XR in combination with biologic DMARDs or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended.

1.2 Psoriatic Arthritis

- XELJANZ/XELJANZ XR (tofacitinib) is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate or other disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).
- Limitations of Use: Use of XELJANZ/XELJANZ XR in combination with biologic DMARDs or with potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily and the recommended dose of XELJANZ XR is 11 mg once daily.
- XELJANZ/XELJANZ XR is given orally with or without food.
- Swallow XELJANZ XR tablets whole and intact. Do not crush, split, or chew.

Switching from XELJANZ Tablets to XELJANZ XR Tablets

Patients treated with XELJANZ 5 mg twice daily may be switched to XELJANZ XR 11 mg once daily the day following the last dose of XELJANZ 5 mg.

2.1 Dosage in Rheumatoid Arthritis

- XELJANZ/XELJANZ XR may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily and the recommended dose of XELJANZ XR is 11 mg once daily.

2.2 Dosage in Psoriatic Arthritis

The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily, used in combination with nonbiologic DMARDs.

The recommended dose of XELJANZ XR is 11 mg once daily used in combination with nonbiologic DMARDs.

The efficacy of XELJANZ/XELJANZ XR as a monotherapy has not been studied in psoriatic arthritis.

2.3 Dosage Modifications due to Serious Infections and Cytopenias (see Tables 1, 2, and 3 below)

- It is recommended that XELJANZ/XELJANZ XR not be initiated in patients with an absolute lymphocyte count less than 500 cells/mm³, an absolute neutrophil count (ANC) less than 1000 cells/mm³ or who have hemoglobin levels less than 9 g/dL.
- Dose interruption is recommended for management of lymphopenia, neutropenia and anemia [see *Warnings and Precautions* (5.4) and *Adverse Reactions* (6.1)].

- Avoid use of XELJANZ/XELJANZ XR if a patient develops a serious infection until the infection is controlled.

2.4 Dosage Modifications due to Drug Interactions

- In patients receiving:
 - potent inhibitors of Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (e.g., ketoconazole), or
 - one or more concomitant medications that result in both moderate inhibition of CYP3A4 and potent inhibition of CYP2C19 (e.g., fluconazole),
 the recommended dose is XELJANZ 5 mg once daily.
- Coadministration of potent inducers of CYP3A4 (e.g., rifampin) with XELJANZ/XELJANZ XR may result in loss of or reduced clinical response to XELJANZ/XELJANZ XR.
- Coadministration of potent inducers of CYP3A4 with XELJANZ/XELJANZ XR is not recommended.

2.5 Dosage Modifications in Patients with Renal or Hepatic Impairment

- In patients with:
 - moderate or severe renal insufficiency, or
 - moderate hepatic impairment,
 the recommended dose is XELJANZ 5 mg once daily.
- Use of XELJANZ/XELJANZ XR in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

Table 1: Dose Adjustments for Lymphopenia

Low Lymphocyte Count [see Warnings and Precautions (5.4)]	
Lab Value (cells/mm ³)	Recommendation
Lymphocyte count greater than or equal to 500	Maintain dose
Lymphocyte count less than 500	Discontinue XELJANZ/XELJANZ XR
(Confirmed by repeat testing)	

Table 2: Dose Adjustments for Neutropenia

Low ANC [see Warnings and Precautions (5.4)]	
Lab Value (cells/mm ³)	Recommendation
ANC greater than 1000	Maintain dose
ANC 500-1000	For persistent decreases in this range, interrupt dosing until ANC is greater than 1000 • When ANC is greater than 1000, resume XELJANZ 5 mg twice daily/XELJANZ XR 11 mg once daily
ANC less than 500	Discontinue XELJANZ/XELJANZ XR
(Confirmed by repeat testing)	

Table 3: Dose Adjustments for Anemia

Low Hemoglobin Value [see Warnings and Precautions (5.4)]	
Lab Value (g/dL)	Recommendation
Less than or equal to 2 g/dL decrease and greater than or equal to 9.0 g/dL	Maintain dose
Greater than 2 g/dL decrease or less than 8.0 g/dL (Confirmed by repeat testing)	Interrupt the administration of XELJANZ/XELJANZ XR until hemoglobin values have normalized

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

XELJANZ is provided as 5 mg tofacitinib (equivalent to 8 mg tofacitinib citrate) tablets: White, round, immediate-release film-coated tablets, debossed with “Pfizer” on one side, and “JKI 5” on the other side.

XELJANZ XR is provided as 11 mg tofacitinib (equivalent to 17.77 mg tofacitinib citrate) tablets: Pink, oval, extended release film-coated tablets with a drilled hole at one end of the tablet band and “JKI 11” printed on one side of the tablet.

4 CONTRAINDICATIONS

None

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Infections

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving XELJANZ. The most common serious infections reported with XELJANZ included pneumonia, cellulitis, herpes zoster, urinary tract infection, diverticulitis, and appendicitis. Among opportunistic infections, tuberculosis and other mycobacterial infections, cryptococcosis, histoplasmosis, esophageal candidiasis, pneumocystosis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus infections, BK virus infection, and listeriosis were reported with XELJANZ. Some patients have presented with disseminated rather than localized disease, and were often taking concomitant immunomodulating agents such as methotrexate or corticosteroids.

Other serious infections that were not reported in clinical studies may also occur (e.g., coccidioidomycosis).

Avoid use of XELJANZ/XELJANZ XR in patients with an active, serious infection, including localized infections. The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating XELJANZ/XELJANZ XR in patients:

- with chronic or recurrent infection
- who have been exposed to tuberculosis

- with a history of a serious or an opportunistic infection
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with XELJANZ/XELJANZ XR. XELJANZ/XELJANZ XR should be interrupted if a patient develops a serious infection, an opportunistic infection, or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with XELJANZ/XELJANZ XR should undergo prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient; appropriate antimicrobial therapy should be initiated, and the patient should be closely monitored.

Caution is also recommended in patients with a history of chronic lung disease, or in those who develop interstitial lung disease, as they may be more prone to infections.

Risk of infection may be higher with increasing degrees of lymphopenia and consideration should be given to lymphocyte counts when assessing individual patient risk of infection. Discontinuation and monitoring criteria for lymphopenia are discussed in Dosage Modifications due to Serious Infections and Cytopenias [see *Dosage and Administration (2.2)*].

Tuberculosis

Patients should be evaluated and tested for latent or active infection prior to and per applicable guidelines during administration of XELJANZ /XELJANZ XR.

Anti-tuberculosis therapy should also be considered prior to administration of XELJANZ/XELJANZ XR in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but who have risk factors for tuberculosis infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis is recommended to aid in the decision about whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate for an individual patient.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of tuberculosis, including patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy.

Patients with latent tuberculosis should be treated with standard antimycobacterial therapy before administering XELJANZ/XELJANZ XR.

Viral Reactivation

Viral reactivation, including cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster), were observed in clinical studies with XELJANZ. The impact of XELJANZ/XELJANZ XR on chronic viral hepatitis reactivation is unknown. Patients who screened positive for hepatitis B or C were excluded from clinical trials. Screening for viral hepatitis should be performed in accordance with clinical guidelines before starting therapy with XELJANZ/XELJANZ XR. The risk of herpes zoster is increased in patients treated with XELJANZ/XELJANZ XR and appears to be higher in patients treated with XELJANZ in Japan and Korea.

5.2 Malignancy and Lymphoproliferative Disorders

Consider the risks and benefits of XELJANZ/XELJANZ XR treatment prior to initiating therapy in patients with a known malignancy other than a successfully treated non-melanoma skin cancer (NMSC) or when considering continuing XELJANZ/XELJANZ XR in patients who develop a malignancy. Malignancies were observed in clinical studies of XELJANZ [*see Adverse Reactions (6.1)*].

In the seven controlled rheumatoid arthritis clinical studies, 11 solid cancers and one lymphoma were diagnosed in 3328 patients receiving XELJANZ with or without DMARD, compared to 0 solid cancers and 0 lymphomas in 809 patients in the placebo with or without DMARD group during the first 12 months of exposure. Lymphomas and solid cancers have also been observed in the long-term extension studies in rheumatoid arthritis patients treated with XELJANZ.

In the 2 controlled Phase 3 clinical trials in patients with active psoriatic arthritis, there were 3 malignancies (excluding NMSC) in 474 patients receiving XELJANZ plus nonbiologic DMARD (6 to 12 months exposure) compared with 0 malignancies in 236 patients in the placebo plus nonbiologic DMARD group (3 months exposure) and 0 malignancies in 106 patients in the adalimumab plus nonbiologic DMARD group (12 months exposure). No lymphomas were reported. Malignancies have also been observed in the long-term extension study in psoriatic arthritis patients treated with XELJANZ.

In Phase 2B, controlled dose-ranging trials in *de-novo* renal transplant patients, all of whom received induction therapy with basiliximab, high-dose corticosteroids, and mycophenolic acid products, Epstein Barr Virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder was observed in 5 out of 218 patients treated with XELJANZ (2.3%) compared to 0 out of 111 patients treated with cyclosporine.

Other malignancies were observed in clinical studies and the post-marketing setting, including, but not limited to, lung cancer, breast cancer, melanoma, prostate cancer, and pancreatic cancer.

Non-Melanoma Skin Cancer

Non-melanoma skin cancers (NMSCs) have been reported in patients treated with XELJANZ. Periodic skin examination is recommended for patients who are at increased risk for skin cancer.

5.3 Gastrointestinal Perforations

Events of gastrointestinal perforation have been reported in clinical studies with XELJANZ, although the role of JAK inhibition in these events is not known.

XELJANZ/XELJANZ XR should be used with caution in patients who may be at increased risk for gastrointestinal perforation (e.g., patients with a history of diverticulitis). Patients presenting with new onset abdominal symptoms should be evaluated promptly for early identification of gastrointestinal perforation [*see Adverse Reactions (6.1)*].

5.4 Laboratory Abnormalities

Lymphocyte Abnormalities

Treatment with XELJANZ was associated with initial lymphocytosis at one month of exposure followed by a gradual decrease in mean absolute lymphocyte counts below the baseline of approximately 10% during 12 months of therapy. Lymphocyte counts less than 500 cells/mm³ were associated with an increased incidence of treated and serious infections.

Avoid initiation of XELJANZ/XELJANZ XR treatment in patients with a low lymphocyte count (i.e., less than 500 cells/mm³). In patients who develop a confirmed absolute lymphocyte count less than 500 cells/mm³, treatment with XELJANZ/XELJANZ XR is not recommended.

Monitor lymphocyte counts at baseline and every 3 months thereafter. For recommended modifications based on lymphocyte counts [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Neutropenia

Treatment with XELJANZ was associated with an increased incidence of neutropenia (less than 2000 cells/mm³) compared to placebo.

Avoid initiation of XELJANZ/XELJANZ XR treatment in patients with a low neutrophil count (i.e., ANC less than 1000 cells/mm³). For patients who develop a persistent ANC of 500-1000 cells/mm³, interrupt XELJANZ/XELJANZ XR dosing until ANC is greater than or equal to 1000 cells/mm³. In patients who develop an ANC less than 500 cells/mm³, treatment with XELJANZ/XELJANZ XR is not recommended.

Monitor neutrophil counts at baseline and after 4-8 weeks of treatment and every 3 months thereafter. For recommended modifications based on ANC results [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Anemia

Avoid initiation of XELJANZ/XELJANZ XR treatment in patients with a low hemoglobin level (i.e., less than 9 g/dL). Treatment with XELJANZ/XELJANZ XR should be interrupted in patients who develop hemoglobin levels less than 8 g/dL or whose hemoglobin level drops greater than 2 g/dL on treatment.

Monitor hemoglobin at baseline and after 4-8 weeks of treatment and every 3 months thereafter. For recommended modifications based on hemoglobin results [*see Dosage and Administration (2.3)*].

Liver Enzyme Elevations

Treatment with XELJANZ was associated with an increased incidence of liver enzyme elevation compared to placebo. Most of these abnormalities occurred in studies with background DMARD (primarily methotrexate) therapy.

Routine monitoring of liver tests and prompt investigation of the causes of liver enzyme elevations is recommended to identify potential cases of drug-induced liver injury. If

drug-induced liver injury is suspected, the administration of XELJANZ/XELJANZ XR should be interrupted until this diagnosis has been excluded.

Lipid Elevations

Treatment with XELJANZ was associated with increases in lipid parameters including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Maximum effects were generally observed within 6 weeks. The effect of these lipid parameter elevations on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined.

Assessment of lipid parameters should be performed approximately 4-8 weeks following initiation of XELJANZ/XELJANZ XR therapy.

Manage patients according to clinical guidelines [e.g., National Cholesterol Educational Program (NCEP)] for the management of hyperlipidemia.

5.5 Vaccinations

Avoid use of live vaccines concurrently with XELJANZ/XELJANZ XR. The interval between live vaccinations and initiation of tofacitinib therapy should be in accordance with current vaccination guidelines regarding immunosuppressive agents.

A patient experienced dissemination of the vaccine strain of varicella zoster virus, 16 days after vaccination with live attenuated (Zostavax) virus vaccine and 2 days after treatment start with tofacitinib 5 mg twice daily. The patient was varicella virus naïve, as evidenced by no previous history of varicella infection and no anti-varicella antibodies at baseline. Tofacitinib was discontinued and the patient recovered after treatment with standard doses of antiviral medication.

Update immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating XELJANZ/XELJANZ XR therapy.

5.6 General

Specific to XELJANZ XR

As with any other non-deformable material, caution should be used when administering XELJANZ XR to patients with pre-existing severe gastrointestinal narrowing (pathologic or iatrogenic). There have been rare reports of obstructive symptoms in patients with known strictures in association with the ingestion of other drugs utilizing a non-deformable extended release formulation.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trial Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical

studies of another drug and may not predict the rates observed in a broader patient population in clinical practice.

Rheumatoid Arthritis

The clinical studies described in the following sections were conducted using XELJANZ. Although other doses of XELJANZ have been studied, the recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

The recommended dose for XELJANZ XR is 11 mg once daily.

The following data includes two Phase 2 and five Phase 3 double-blind, controlled, multicenter trials. In these trials, patients were randomized to doses of XELJANZ 5 mg twice daily (292 patients) and 10 mg twice daily (306 patients) monotherapy, XELJANZ 5 mg twice daily (1044 patients) and 10 mg twice daily (1043 patients) in combination with DMARDs (including methotrexate) and placebo (809 patients). All seven protocols included provisions for patients taking placebo to receive treatment with XELJANZ at Month 3 or Month 6 either by patient response (based on uncontrolled disease activity) or by design, so that adverse events cannot always be unambiguously attributed to a given treatment. Therefore some analyses that follow include patients who changed treatment by design or by patient response from placebo to XELJANZ in both the placebo and XELJANZ group of a given interval. Comparisons between placebo and XELJANZ were based on the first 3 months of exposure, and comparisons between XELJANZ 5 mg twice daily and XELJANZ 10 mg twice daily were based on the first 12 months of exposure.

The long-term safety population includes all patients who participated in a double-blind, controlled trial (including earlier development phase studies) and then participated in one of two long-term safety studies. The design of the long-term safety studies allowed for modification of XELJANZ doses according to clinical judgment. This limits the interpretation of the long-term safety data with respect to dose.

The most common serious adverse reactions were serious infections [*see Warnings and Precautions (5.1)*].

The proportion of patients who discontinued treatment due to any adverse reaction during the 0 to 3 months exposure in the double-blind, placebo-controlled trials was 4% for patients taking XELJANZ and 3% for placebo-treated patients.

Overall Infections

In the seven controlled trials, during the 0 to 3 months exposure, the overall frequency of infections was 20% and 22% in the 5 mg twice daily and 10 mg twice daily groups, respectively, and 18% in the placebo group.

The most commonly reported infections with XELJANZ were upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, and urinary tract infections (4%, 3%, and 2% of patients, respectively).

Serious Infections

In the seven controlled trials, during the 0 to 3 months exposure, serious infections were reported in 1 patient (0.5 events per 100 patient-years) who received placebo and 11 patients (1.7 events per 100 patient-years) who received XELJANZ 5 mg or 10 mg twice daily. The rate difference between treatment groups (and the corresponding 95% confidence interval) was 1.1 (-0.4, 2.5) events per 100 patient-years for the combined 5 mg twice daily and 10 mg twice daily XELJANZ group minus placebo.

In the seven controlled trials, during the 0 to 12 months exposure, serious infections were reported in 34 patients (2.7 events per 100 patient-years) who received 5 mg twice daily of XELJANZ and 33 patients (2.7 events per 100 patient-years) who received 10 mg twice daily of XELJANZ. The rate difference between XELJANZ doses (and the corresponding 95% confidence interval) was -0.1 (-1.3, 1.2) events per 100 patient-years for 10 mg twice daily XELJANZ minus 5 mg twice daily XELJANZ.

The most common serious infections included pneumonia, cellulitis, herpes zoster, and urinary tract infection [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Tuberculosis

In the seven controlled trials, during the 0 to 3 months exposure, tuberculosis was not reported in patients who received placebo, 5 mg twice daily of XELJANZ, or 10 mg twice daily of XELJANZ.

In the seven controlled trials, during the 0 to 12 months exposure, tuberculosis was reported in 0 patients who received 5 mg twice daily of XELJANZ and 6 patients (0.5 events per 100 patient-years) who received 10 mg twice daily of XELJANZ. The rate difference between XELJANZ doses (and the corresponding 95% confidence interval) was 0.5 (0.1, 0.9) events per 100 patient-years for 10 mg twice daily XELJANZ minus 5 mg twice daily XELJANZ.

Cases of disseminated tuberculosis were also reported. The median XELJANZ exposure prior to diagnosis of tuberculosis was 10 months (range from 152 to 960 days) [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Opportunistic Infections (excluding tuberculosis)

In the seven controlled trials, during the 0 to 3 months exposure, opportunistic infections were not reported in patients who received placebo, 5 mg twice daily of XELJANZ, or 10 mg twice daily of XELJANZ.

In the seven controlled trials, during the 0 to 12 months exposure, opportunistic infections were reported in 4 patients (0.3 events per 100 patient-years) who received 5 mg twice daily of XELJANZ and 4 patients (0.3 events per 100 patient-years) who received 10 mg twice daily of XELJANZ. The rate difference between XELJANZ doses (and the corresponding 95% confidence interval) was 0 (-0.5, 0.5) events per 100 patient-years for 10 mg twice daily XELJANZ minus 5 mg twice daily XELJANZ.

The median XELJANZ exposure prior to diagnosis of an opportunistic infection was 8 months (range from 41 to 698 days) [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Malignancy

In the seven controlled trials, during the 0 to 3 months exposure, malignancies excluding NMSC were reported in 0 patients who received placebo and 2 patients (0.3 events per 100 patient-years) who received either XELJANZ 5 mg or 10 mg twice daily. The rate difference between treatment groups (and the corresponding 95% confidence interval) was 0.3 (-0.1, 0.7) events per 100 patient-years for the combined 5 mg and 10 mg twice daily XELJANZ group minus placebo.

In the seven controlled trials, during the 0 to 12 months exposure, malignancies excluding NMSC were reported in 5 patients (0.4 events per 100 patient-years) who received 5 mg twice daily of XELJANZ and 7 patients (0.6 events per 100 patient-years) who received 10 mg twice daily of XELJANZ. The rate difference between XELJANZ doses (and the corresponding 95% confidence interval) was 0.2 (-0.4, 0.7) events per 100 patient-years for 10 mg twice daily XELJANZ minus 5 mg twice daily XELJANZ. One of these malignancies was a case of lymphoma that occurred during the 0 to 12 month period in a patient treated with XELJANZ 10 mg twice daily.

The most common types of malignancy, including malignancies observed during the long-term extension, were lung and breast cancer, followed by gastric, colorectal, renal cell, prostate cancer, lymphoma, and malignant melanoma [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

Laboratory Abnormalities

Lymphopenia

In the controlled clinical trials, confirmed decreases in absolute lymphocyte counts below 500 cells/mm³ occurred in 0.04% of patients for the 5 mg twice daily and 10 mg twice daily XELJANZ groups combined during the first 3 months of exposure.

Confirmed lymphocyte counts less than 500 cells/mm³ were associated with an increased incidence of treated and serious infections [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Neutropenia

In the controlled clinical trials, confirmed decreases in ANC below 1000 cells/mm³ occurred in 0.07% of patients for the 5 mg twice daily and 10 mg twice daily XELJANZ groups combined during the first 3 months of exposure.

There were no confirmed decreases in ANC below 500 cells/mm³ observed in any treatment group.

There was no clear relationship between neutropenia and the occurrence of serious infections.

In the long-term safety population, the pattern and incidence of confirmed decreases in ANC remained consistent with what was seen in the controlled clinical trials [see *Warnings and Precautions* (5.4)].

Liver Enzyme Elevations

Confirmed increases in liver enzymes greater than 3 times the upper limit of normal (3x ULN) were observed in patients treated with XELJANZ. In patients experiencing liver enzyme elevation, modification of treatment regimen, such as reduction in the dose of concomitant DMARD, interruption of XELJANZ, or reduction in XELJANZ dose, resulted in decrease or normalization of liver enzymes.

In the controlled monotherapy trials (0-3 months), no differences in the incidence of ALT or AST elevations were observed between the placebo, and XELJANZ 5 mg, and 10 mg twice daily groups.

In the controlled background DMARD trials (0-3 months), ALT elevations greater than 3x ULN were observed in 1.0%, 1.3% and 1.2% of patients receiving placebo, 5 mg, and 10 mg twice daily, respectively. In these trials, AST elevations greater than 3x ULN were observed in 0.6%, 0.5% and 0.4% of patients receiving placebo, 5 mg, and 10 mg twice daily, respectively.

One case of drug-induced liver injury was reported in a patient treated with XELJANZ 10 mg twice daily for approximately 2.5 months. The patient developed symptomatic elevations of AST and ALT greater than 3x ULN and bilirubin elevations greater than 2x ULN, which required hospitalizations and a liver biopsy.

Lipid Elevations

In the controlled clinical trials, dose-related elevations in lipid parameters (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides) were observed at one month of exposure and remained stable thereafter. Changes in lipid parameters during the first 3 months of exposure in the controlled clinical trials are summarized below:

- Mean LDL cholesterol increased by 15% in the XELJANZ 5 mg twice daily arm and 19% in the XELJANZ 10 mg twice daily arm.
- Mean HDL cholesterol increased by 10% in the XELJANZ 5 mg twice daily arm and 12% in the XELJANZ 10 mg twice daily arm.
- Mean LDL/HDL ratios were essentially unchanged in XELJANZ-treated patients.

In a controlled clinical trial, elevations in LDL cholesterol and ApoB decreased to pretreatment levels in response to statin therapy.

In the long-term safety population, elevations in lipid parameters remained consistent with what was seen in the controlled clinical trials.

Serum Creatinine Elevations

In the controlled clinical trials, dose-related elevations in serum creatinine were observed with XELJANZ treatment. The mean increase in serum creatinine was <0.1 mg/dL in the 12-month pooled safety analysis; however with increasing duration of exposure in the long-term extensions, up to 2% of patients were discontinued from XELJANZ treatment due to the protocol-specified discontinuation criterion of an increase in creatinine by more than 50% of baseline. The clinical significance of the observed serum creatinine elevations is unknown.

Other Adverse Reactions

Adverse reactions occurring in 2% or more of patients on 5 mg twice daily or 10 mg twice daily XELJANZ and at least 1% greater than that observed in patients on placebo with or without DMARD are summarized in Table 4.

Table 4: Adverse Reactions Occurring in at Least 2% or More of Patients on 5 or 10 mg Twice Daily XELJANZ With or Without DMARD (0-3 months) and at Least 1% Greater Than That Observed in Rheumatoid Arthritis Patients on Placebo

	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg Twice Daily*	Placebo
Preferred Term	N = 1336 (%)	N = 1349 (%)	N = 809 (%)
Diarrhea	4.0	2.9	2.3
Nasopharyngitis	3.8	2.8	2.8
Upper respiratory tract infection	4.5	3.8	3.3
Headache	4.3	3.4	2.1
Hypertension	1.6	2.3	1.1

N reflects randomized and treated patients from the seven clinical trials

*The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

Other adverse reactions occurring in controlled and open-label extension studies included:

Blood and lymphatic system disorders: Anemia

Infections and infestations: Diverticulitis

Metabolism and nutrition disorders: Dehydration

Psychiatric disorders: Insomnia

Nervous system disorders: Paresthesia

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Dyspnea, cough, sinus congestion, interstitial lung disease (some fatal)

Gastrointestinal disorders: Abdominal pain, dyspepsia, vomiting, gastritis, nausea

Hepatobiliary disorders: Hepatic steatosis

Skin and subcutaneous tissue disorders: Rash, erythema, pruritus

Musculoskeletal, connective tissue and bone disorders: Musculoskeletal pain, arthralgia, tendonitis, joint swelling

Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps): Non-melanoma skin cancers

General disorders and administration site conditions: Pyrexia, fatigue, peripheral edema

Clinical Experience in Methotrexate-Naïve Patients

Study VI was an active-controlled clinical trial in methotrexate-naïve patients [see *Clinical Studies (14)*]. The safety experience in these patients was consistent with Studies I-V.

Psoriatic Arthritis

XELJANZ 5 mg twice daily and 10 mg twice daily were studied in 2 double-blind Phase 3 clinical trials in patients with active psoriatic arthritis (PsA).

Study PsA-I (NCT01877668) had a duration of 12 months and enrolled patients who had an inadequate response to a nonbiologic DMARD and who were naïve to treatment with a TNF-inhibitor (TNFi). Study PsA-I included a 3-month placebo-controlled period and also included adalimumab 40 mg subcutaneously once every 2 weeks for 12 months.

Study PsA-II (NCT01882439) had a duration of 6 months and enrolled patients who had an inadequate response to at least one approved TNFi. This clinical trial included a 3-month placebo controlled period.

In these combined Phase 3 clinical trials, 238 patients were randomized and treated with XELJANZ 5 mg twice daily and 236 patients were randomized and treated with XELJANZ 10 mg twice daily. All patients in the clinical trials were required to receive treatment with a stable dose of a nonbiologic DMARD [the majority (79%) received methotrexate]. The study population randomized and treated with XELJANZ (474 patients) included 45 (9.5%) patients aged 65 years or older and 66 (13.9%) patients with diabetes at baseline.

The safety profile observed in patients with active psoriatic arthritis treated with XELJANZ was consistent with the safety profile observed in rheumatoid arthritis patients.

7 DRUG INTERACTIONS

All information provided in this section is applicable to XELJANZ and XELJANZ XR as they contain the same active ingredient (tofacitinib).

7.1 Potent CYP3A4 Inhibitors

Tofacitinib exposure is increased when XELJANZ is coadministered with potent inhibitors of cytochrome P450 (CYP) 3A4 (e.g., ketoconazole) [see *Dosage and Administration (2.4)* and *Figure 3*].

7.2 Moderate CYP3A4 and Potent CYP2C19 Inhibitors

Tofacitinib exposure is increased when XELJANZ is coadministered with medications that result in both moderate inhibition of CYP3A4 and potent inhibition of CYP2C19 (e.g., fluconazole) [see *Dosage and Administration (2.4)* and *Figure 3*].

7.3 Potent CYP3A4 Inducers

Tofacitinib exposure is decreased when XELJANZ is coadministered with potent CYP3A4 inducers (e.g., rifampin) [see *Dosage and Administration (2.4)* and *Figure 3*].

7.4 Immunosuppressive Drugs

There is a risk of added immunosuppression when XELJANZ/XELJANZ XR is coadministered with potent immunosuppressive drugs (e.g., azathioprine, tacrolimus, cyclosporine). Combined use of multiple-dose XELJANZ/XELJANZ XR with potent immunosuppressants has not been

studied in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Use of XELJANZ/XELJANZ XR in combination with biologic DMARDs or potent immunosuppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

All information provided in this section is applicable to XELJANZ and XELJANZ XR as they contain the same active ingredient (tofacitinib).

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to XELJANZ/XELJANZ XR during pregnancy. Patients should be encouraged to enroll in the XELJANZ/XELJANZ XR pregnancy registry if they become pregnant. To enroll or obtain information from the registry, patients can call the toll free number 1-877-311-8972.

Risk Summary

There are no adequate and well-controlled studies of XELJANZ/XELJANZ XR use in pregnant women.

The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. The background risks in the U.S. general population of major birth defects and miscarriages are 2-4% and 15-20% of clinically recognized pregnancies, respectively.

Based on animal studies, XELJANZ/XELJANZ XR has the potential to affect a developing fetus. Fetocidal and teratogenic effects were noted when pregnant rats and rabbits received tofacitinib during the period of organogenesis at exposures multiples of 146 times and 13 times the human dose of 5 mg twice daily, respectively [*see Data*]. Further, in a peri and post-natal study in rats, tofacitinib resulted in reductions in live litter size, postnatal survival, and pup body weights at exposure multiples of approximately 73 times the human dose of 5 mg twice daily.

Data

Human Data

In the tofacitinib clinical development programs, birth defects and miscarriages were reported.

Animal Data

In a rat embryofetal developmental study, in which pregnant rats received tofacitinib during organogenesis, tofacitinib was teratogenic at exposure levels approximately 146 times the human dose of 5 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 100 mg/kg/day in rats). Teratogenic effects consisted of external and soft tissue malformations of anasarca and membranous ventricular septal defects, respectively; and skeletal malformations or variations (absent cervical arch; bent femur, fibula, humerus, radius, scapula, tibia, and ulna; sternoschisis; absent rib; misshapen femur; branched rib; fused rib; fused sternebra; and hemicentric thoracic centrum). In

addition, there was an increase in post-implantation loss, consisting of early and late resorptions, resulting in a reduced number of viable fetuses. Mean fetal body weight was reduced. No developmental toxicity was observed in rats at exposure levels approximately 58 times the human dose of 5 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 30 mg/kg/day in pregnant rats).

In a rabbit embryofetal developmental study in which pregnant rabbits received tofacitinib during the period of organogenesis, tofacitinib was teratogenic at exposure levels approximately 13 times the human dose of 5 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 30 mg/kg/day in rabbits) in the absence of signs of maternal toxicity. Teratogenic effects included thoracogastroschisis, omphalocele, membranous ventricular septal defects, and cranial/skeletal malformations (microstomia, microphthalmia), mid-line and tail defects. In addition, there was an increase in post-implantation loss associated with late resorptions. No developmental toxicity was observed in rabbits at exposure levels approximately 3 times the human dose of 5 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 10 mg/kg/day in pregnant rabbits).

In a peri- and postnatal development study in pregnant rats that received tofacitinib from gestation day 6 through day 20 of lactation, there were reductions in live litter size, postnatal survival, and pup body weights at exposure levels approximately 73 times the human dose of 5 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 50 mg/kg/day in rats). There was no effect on behavioral and learning assessments, sexual maturation or the ability of the F1 generation rats to mate and produce viable F2 generation fetuses in rats at exposure levels approximately 17 times the human dose of 5 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 10 mg/kg/day in rats).

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether tofacitinib is excreted in human milk. Additionally, there are no data to assess the effects of the drug on the breastfed child. However, tofacitinib is excreted in rat milk at concentrations higher than in maternal serum [*see Data*]. Women should not breastfeed while treated with XELJANZ/XELJANZ XR. A decision should be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue XELJANZ/XELJANZ XR.

Data

Human Data

There are no adequate and well-controlled studies of XELJANZ/XELJANZ XR use during breastfeeding.

Animal Data

Following administration of tofacitinib to lactating rats, concentrations of tofacitinib in milk over time paralleled those in serum, and were approximately 2 times higher in milk relative to maternal serum at all time points measured.

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Contraception

Females

Embryofetal toxicity including malformations occurred in embryofetal development studies in rats and rabbits [see *Use in Specific Populations (8.1)*].

Females of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment with XELJANZ/XELJANZ XR and for at least 4 weeks after the last dose. Advise females to contact their healthcare provider if they become pregnant, or if pregnancy is suspected, during treatment with XELJANZ/XELJANZ XR.

Infertility

Females

Based on findings in rats, treatment with XELJANZ/XELJANZ XR may result in reduced fertility in females of reproductive potential [see *Nonclinical Toxicology (13.1)*].

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of XELJANZ/XELJANZ XR in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 3315 patients who enrolled in rheumatoid arthritis Studies I to V, a total of 505 rheumatoid arthritis patients were 65 years of age and older, including 71 patients 75 years and older. The frequency of serious infection among XELJANZ-treated subjects 65 years of age and older was higher than among those under the age of 65.

As there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used when treating the elderly.

8.6 Use in Diabetics

As there is a higher incidence of infection in diabetic population in general, caution should be used when treating patients with diabetes.

8.7 Hepatic Impairment

XELJANZ-treated patients with moderate hepatic impairment had greater tofacitinib levels than XELJANZ-treated patients with normal hepatic function [see *Clinical Pharmacology (12.3)*]. Higher blood levels may increase the risk of some adverse reactions, therefore, the recommended dose is XELJANZ 5 mg once daily in patients with moderate hepatic impairment [see *Dosage and Administration (2.5)*]. XELJANZ/XELJANZ XR has not been studied in patients with severe hepatic impairment; therefore, use of XELJANZ/XELJANZ XR in patients with severe hepatic impairment is not recommended. No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment. The safety and efficacy of XELJANZ/XELJANZ XR have not been studied in patients with positive hepatitis B virus or hepatitis C virus serology.

8.8 Renal Impairment

XELJANZ-treated patients with moderate and severe renal impairment had greater tofacitinib blood levels than XELJANZ-treated patients with normal renal function; therefore, the recommended dose is XELJANZ 5 mg once daily in patients with moderate and severe renal impairment [see *Dosage and Administration* (2.5)]. In clinical trials, XELJANZ/XELJANZ XR was not evaluated in rheumatoid arthritis patients with baseline creatinine clearance values (estimated by the Cockcroft-Gault equation) less than 40 mL/min (or in patients with active psoriatic arthritis with creatinine clearance values less than 50 mL/min). No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment.

10 OVERDOSAGE

Signs, Symptoms, and Laboratory Findings of Acute Overdosage in Humans

There is no experience with overdose of XELJANZ/XELJANZ XR.

Treatment or Management of Overdose

Pharmacokinetic data up to and including a single dose of 100 mg in healthy volunteers indicate that more than 95% of the administered dose is expected to be eliminated within 24 hours.

There is no specific antidote for overdose with XELJANZ/XELJANZ XR. In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for signs and symptoms of adverse reactions. Patients who develop adverse reactions should receive appropriate treatment.

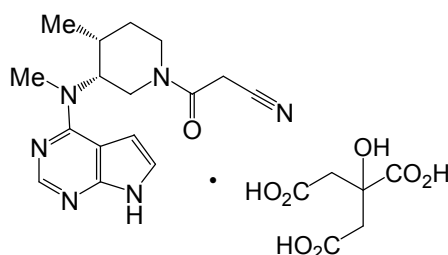
11 DESCRIPTION

XELJANZ/XELJANZ XR are formulated with the citrate salt of tofacitinib, a JAK inhibitor.

Tofacitinib citrate is a white to off-white powder with the following chemical name: (3R,4R)-4-methyl-3-(methyl-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-4-ylamino)- β -oxo-1-piperidinepropanenitrile, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylate (1:1).

The solubility of tofacitinib citrate in water is 2.9 mg/mL.

Tofacitinib citrate has a molecular weight of 504.5 Daltons (or 312.4 Daltons as the tofacitinib free base) and a molecular formula of $C_{16}H_{20}N_6O \cdot C_6H_8O_7$. The chemical structure of tofacitinib citrate is:



XELJANZ is supplied for oral administration as 5 mg tofacitinib (equivalent to 8 mg tofacitinib citrate) white round, immediate-release film-coated tablet. Each tablet of XELJANZ contains the appropriate amount of tofacitinib as a citrate salt and the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, HPMC 2910/Hypromellose 6cP, titanium dioxide, macrogol/PEG3350, and triacetin.

XELJANZ XR is supplied for oral administration as 11 mg tofacitinib (equivalent to 17.77 mg tofacitinib citrate) pink, oval, extended release film-coated tablet with a drilled hole at one end of the tablet band. Each tablet of XELJANZ XR contains the appropriate amount of tofacitinib as a citrate salt and the following inactive ingredients: sorbitol, hydroxyethyl cellulose, copovidone, magnesium stearate, cellulose acetate, hydroxypropyl cellulose, HPMC 2910/Hypromellose, titanium dioxide, triacetin, and red iron oxide. Printing ink contains shellac glaze, ammonium hydroxide, propylene glycol, and ferrosoferric oxide/black iron oxide.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Tofacitinib is a Janus kinase (JAK) inhibitor. JAKs are intracellular enzymes which transmit signals arising from cytokine or growth factor-receptor interactions on the cellular membrane to influence cellular processes of hematopoiesis and immune cell function. Within the signaling pathway, JAKs phosphorylate and activate Signal Transducers and Activators of Transcription (STATs) which modulate intracellular activity including gene expression. Tofacitinib modulates the signaling pathway at the point of JAKs, preventing the phosphorylation and activation of STATs. JAK enzymes transmit cytokine signaling through pairing of JAKs (e.g., JAK1/JAK3, JAK1/JAK2, JAK1/TyK2, JAK2/JAK2). Tofacitinib inhibited the *in vitro* activities of JAK1/JAK2, JAK1/JAK3, and JAK2/JAK2 combinations with IC₅₀ of 406, 56, and 1377 nM, respectively. However, the relevance of specific JAK combinations to therapeutic effectiveness is not known.

12.2 Pharmacodynamics

Treatment with XELJANZ was associated with dose-dependent reductions of circulating CD16/56+ natural killer cells, with estimated maximum reductions occurring at approximately 8-10 weeks after initiation of therapy. These changes generally resolved within 2-6 weeks after

discontinuation of treatment. Treatment with XELJANZ was associated with dose-dependent increases in B cell counts. Changes in circulating T-lymphocyte counts and T-lymphocyte subsets (CD3+, CD4+ and CD8+) were small and inconsistent. The clinical significance of these changes is unknown.

Total serum IgG, IgM, and IgA levels after 6-month dosing in patients with rheumatoid arthritis were lower than placebo; however, changes were small and not dose-dependent.

After treatment with XELJANZ in patients with rheumatoid arthritis, rapid decreases in serum C-reactive protein (CRP) were observed and maintained throughout dosing. Changes in CRP observed with XELJANZ treatment do not reverse fully within 2 weeks after discontinuation, indicating a longer duration of pharmacodynamic activity compared to the pharmacokinetic half-life.

Similar changes in T cells, B cells, and serum CRP have been observed in patients with active psoriatic arthritis although reversibility was not assessed. Total serum immunoglobulins were not assessed in patients with active psoriatic arthritis.

12.3 Pharmacokinetics

XELJANZ

Following oral administration of XELJANZ, peak plasma concentrations are reached within 0.5-1 hour, elimination half-life is ~3 hours and a dose-proportional increase in systemic exposure was observed in the therapeutic dose range. Steady state concentrations are achieved in 24-48 hours with negligible accumulation after twice daily administration.

XELJANZ XR

Following oral administration of XELJANZ XR, peak plasma concentrations are reached at 4 hours and half-life is ~6 hours. Steady state concentrations are achieved within 48 hours with negligible accumulation after once daily administration. AUC and $C_{\max}$ of tofacitinib for XELJANZ XR 11 mg administered once daily are equivalent to those of XELJANZ 5 mg administered twice daily.

Absorption

XELJANZ

The absolute oral bioavailability of XELJANZ is 74%. Coadministration of XELJANZ with a high-fat meal resulted in no changes in AUC while $C_{\max}$ was reduced by 32%. In clinical trials, XELJANZ was administered without regard to meals.

XELJANZ XR

Coadministration of XELJANZ XR with a high-fat meal resulted in no changes in AUC while $C_{\max}$ was increased by 27% and $T_{\max}$ was extended by approximately 1 hour.

Distribution

After intravenous administration, the volume of distribution is 87 L. The protein binding of tofacitinib is ~40%. Tofacitinib binds predominantly to albumin and does not appear to bind to α 1-acid glycoprotein. Tofacitinib distributes equally between red blood cells and plasma.

Metabolism and Elimination

Clearance mechanisms for tofacitinib are approximately 70% hepatic metabolism and 30% renal excretion of the parent drug. The metabolism of tofacitinib is primarily mediated by CYP3A4 with minor contribution from CYP2C19. In a human radiolabeled study, more than 65% of the total circulating radioactivity was accounted for by unchanged tofacitinib, with the remaining 35% attributed to 8 metabolites, each accounting for less than 8% of total radioactivity. The pharmacologic activity of tofacitinib is attributed to the parent molecule.

Pharmacokinetics in Rheumatoid Arthritis Patients

Population PK analysis in rheumatoid arthritis patients indicated no clinically relevant change in tofacitinib exposure, after accounting for differences in renal function (i.e., creatinine clearance) between patients, based on age, weight, gender and race (Figure 1). An approximately linear relationship between body weight and volume of distribution was observed, resulting in higher peak ($C_{\max}$) and lower trough ($C_{\min}$) concentrations in lighter patients. However, this difference is not considered to be clinically relevant. The between-subject variability (% coefficient of variation) in AUC of tofacitinib is estimated to be approximately 27%.

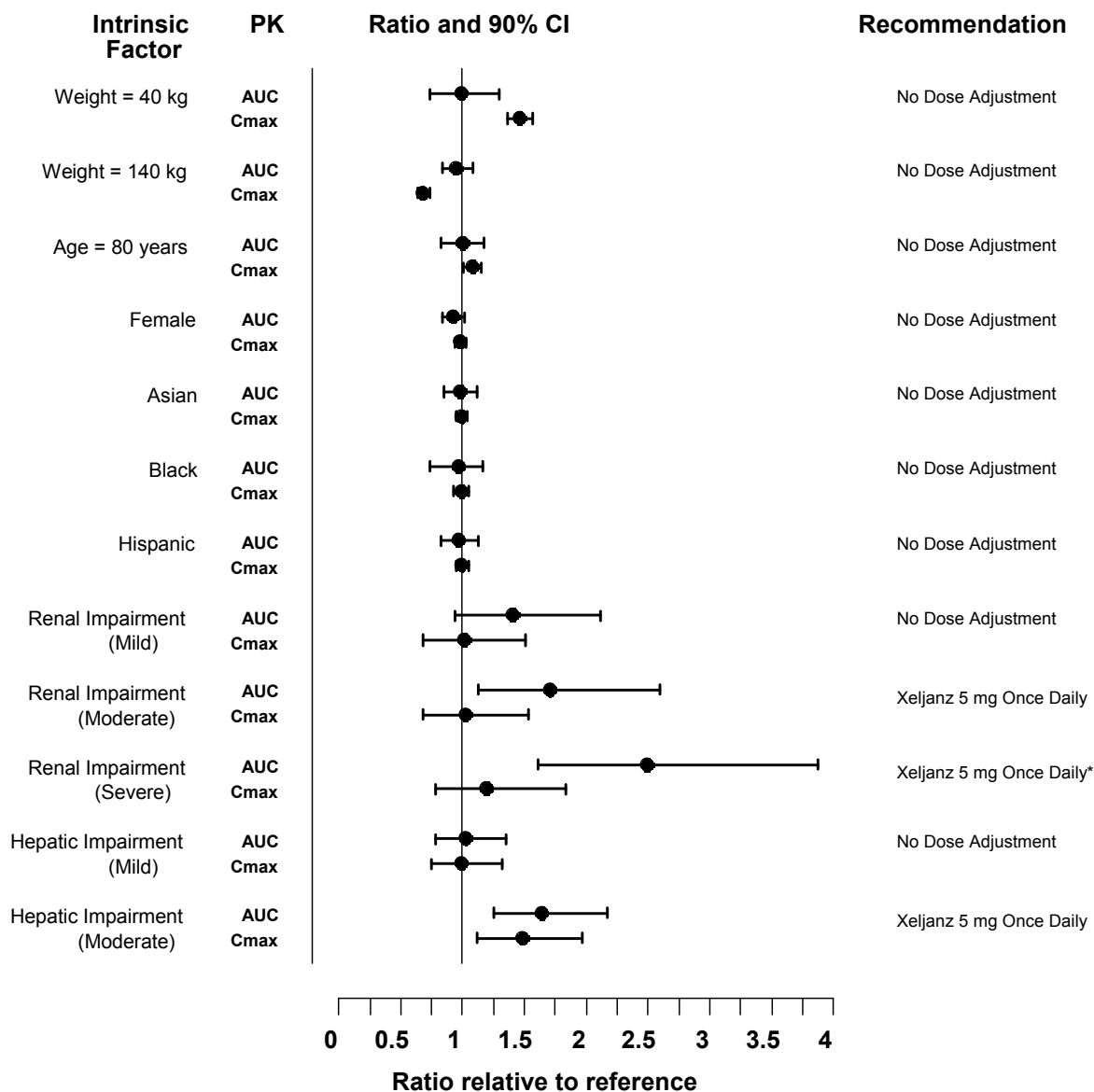
Pharmacokinetics in Patients with Active Psoriatic Arthritis

Results from population PK analysis in patients with active psoriatic arthritis were consistent with those in patients with rheumatoid arthritis.

Specific Populations

The effect of renal and hepatic impairment and other intrinsic factors on the pharmacokinetics of tofacitinib is shown in Figure 1.

Figure 1: Impact of Intrinsic Factors on Tofacitinib Pharmacokinetics



* Supplemental doses are not necessary in patients after dialysis. Reference values for weight, age, gender, and race comparisons are 70 kg, 55 years, male, and White, respectively; reference groups for renal and hepatic impairment data are subjects with normal renal and hepatic function.

Drug Interactions

Potential for XELJANZ/XELJANZ XR to Influence the PK of Other Drugs

In vitro studies indicate that tofacitinib does not significantly inhibit or induce the activity of the major human drug-metabolizing CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4) at concentrations exceeding 80 times the steady state C_{max} of a 5 mg twice daily dose. These *in vitro* results were confirmed by a human drug interaction study

showing no changes in the PK of midazolam, a highly sensitive CYP3A4 substrate, when coadministered with XELJANZ.

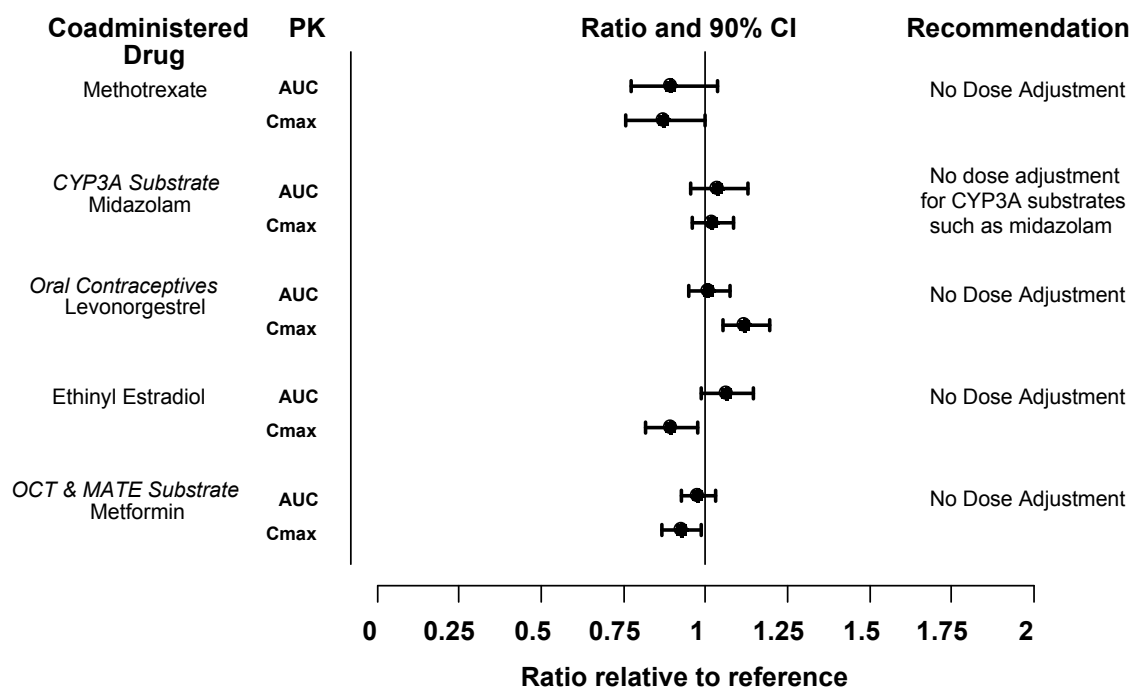
In vitro studies indicate that tofacitinib does not significantly inhibit the activity of the major human drug-metabolizing uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs) [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7] at concentrations exceeding 250 times the steady state C_{max} of a 5 mg twice daily dose.

In rheumatoid arthritis patients, the oral clearance of tofacitinib does not vary with time, indicating that tofacitinib does not normalize CYP enzyme activity in rheumatoid arthritis patients. Therefore, coadministration with XELJANZ/XELJANZ XR is not expected to result in clinically relevant increases in the metabolism of CYP substrates in rheumatoid arthritis patients.

In vitro data indicate that the potential for tofacitinib to inhibit transporters such as P-glycoprotein, organic anionic or cationic transporters at therapeutic concentrations is low.

Dosing recommendations for coadministered drugs following administration with XELJANZ/XELJANZ XR are shown in Figure 2.

Figure 2. Impact of Tofacitinib on PK of Other Drugs

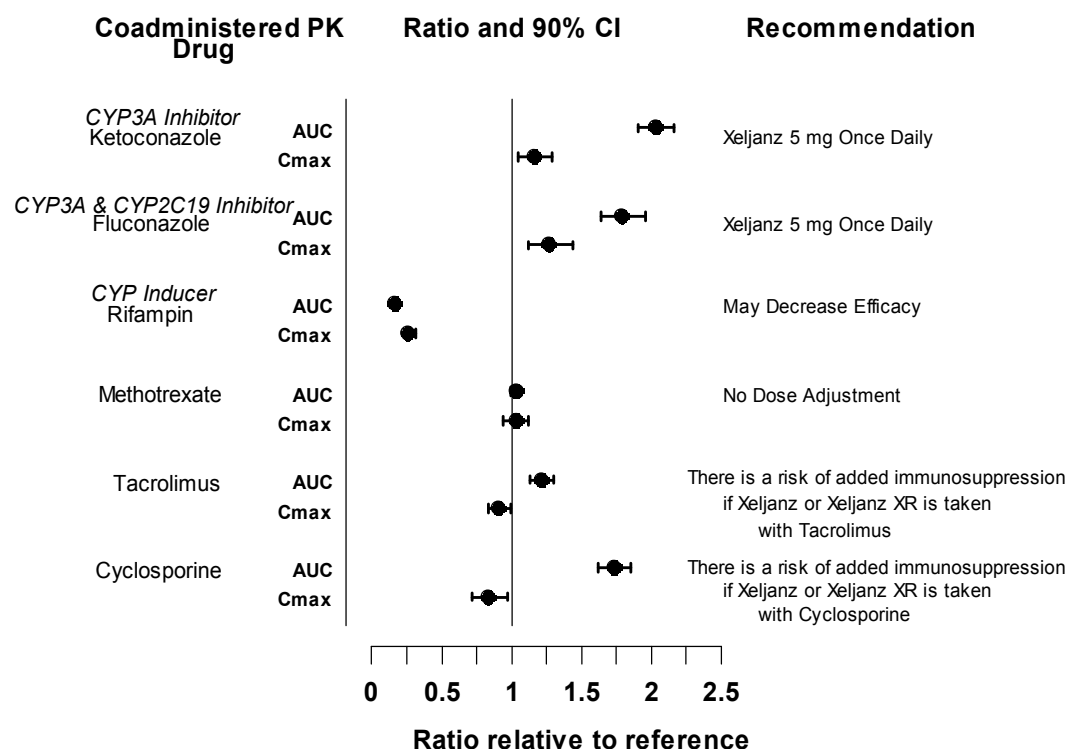


Note: Reference group is administration of concomitant medication alone; OCT = Organic Cationic Transporter; MATE = Multidrug and Toxic Compound Extrusion

Potential for Other Drugs to Influence the PK of Tofacitinib

Since tofacitinib is metabolized by CYP3A4, interaction with drugs that inhibit or induce CYP3A4 is likely. Inhibitors of CYP2C19 alone or P-glycoprotein are unlikely to substantially alter the PK of tofacitinib. Dosing recommendations for XELJANZ/XELJANZ XR for administration with CYP inhibitors or inducers are shown in Figure 3.

Figure 3. Impact of Other Drugs on PK of Tofacitinib



Note: Reference group is administration of tofacitinib alone

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

In a 39-week toxicology study in monkeys, tofacitinib at exposure levels approximately 6 times the human dose (on an AUC basis at oral doses of 5 mg/kg twice daily) produced lymphomas. No lymphomas were observed in this study at exposure levels 1 times the human dose (on an AUC basis at oral doses of 1 mg/kg twice daily).

The carcinogenic potential of tofacitinib was assessed in 6-month rasH2 transgenic mouse carcinogenicity and 2-year rat carcinogenicity studies. Tofacitinib, at exposure levels approximately 34 times the human dose (on an AUC basis at oral doses of 200 mg/kg/day) was not carcinogenic in mice.

In the 24-month oral carcinogenicity study in Sprague-Dawley rats, tofacitinib caused benign Leydig cell tumors, hibernomas (malignancy of brown adipose tissue), and benign thymomas at

doses greater than or equal to 30 mg/kg/day (approximately 42 times the exposure levels at the human dose on an AUC basis). The relevance of benign Leydig cell tumors to human risk is not known.

Tofacitinib was not mutagenic in the bacterial reverse mutation assay. It was positive for clastogenicity in the *in vitro* chromosome aberration assay with human lymphocytes in the presence of metabolic enzymes, but negative in the absence of metabolic enzymes. Tofacitinib was negative in the *in vivo* rat micronucleus assay and in the *in vitro* CHO-HGPRT assay and the *in vivo* rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay.

In rats, tofacitinib at exposure levels approximately 17 times the human dose (on an AUC basis at oral doses of 10 mg/kg/day) reduced female fertility due to increased post-implantation loss. There was no impairment of female rat fertility at exposure levels of tofacitinib equal to the human dose (on an AUC basis at oral doses of 1 mg/kg/day). Tofacitinib exposure levels at approximately 133 times the human dose (on an AUC basis at oral doses of 100 mg/kg/day) had no effect on male fertility, sperm motility, or sperm concentration.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Rheumatoid Arthritis

The XELJANZ clinical development program included two dose-ranging trials and five confirmatory trials. Although other doses have been studied, the recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

Dose-Ranging Trials

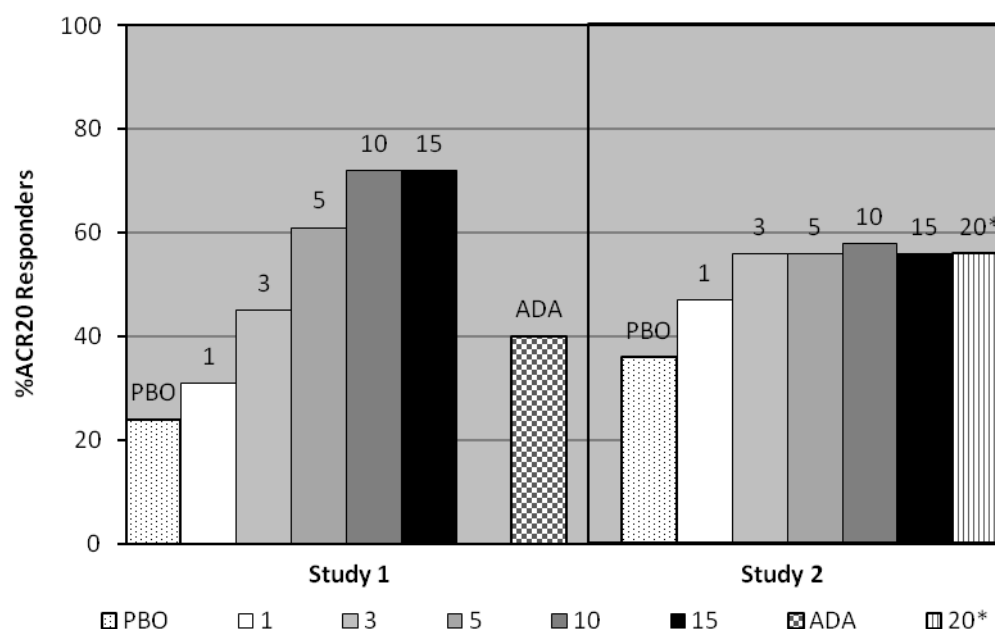
Dose selection for XELJANZ was based on two pivotal dose-ranging trials.

Dose-Ranging Study 1 was a 6-month monotherapy trial in 384 patients with active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to a DMARD. Patients who previously received adalimumab therapy were excluded. Patients were randomized to 1 of 7 monotherapy treatments: XELJANZ 1, 3, 5, 10 or 15 mg twice daily, adalimumab 40 mg subcutaneously every other week for 10 weeks followed by XELJANZ 5 mg twice daily for 3 months, or placebo.

Dose-Ranging Study 2 was a 6-month trial in which 507 patients with active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to MTX alone received one of 6 dose regimens of XELJANZ (20 mg once daily; 1, 3, 5, 10 or 15 mg twice daily), or placebo added to background MTX.

The results of XELJANZ-treated patients achieving ACR20 responses in Studies 1 and 2 are shown in Figure 4. Although a dose-response relationship was observed in Study 1, the proportion of patients with an ACR20 response did not clearly differ between the 10 mg and 15 mg doses. In Study 2, a smaller proportion of patients achieved an ACR20 response in the placebo and XELJANZ 1 mg groups compared to patients treated with the other XELJANZ doses. However, there was no difference in the proportion of responders among patients treated with XELJANZ 3, 5, 10, 15 mg twice daily or 20 mg once daily doses.

Figure 4: Proportion of Patients with ACR20 Response at Month 3 in Dose-Ranging Studies 1 and 2



* XELJANZ twice daily dosing in mg, except for 20 mg which is once daily dosing in mg.
PBO is placebo; ADA is adalimumab 40 mg subcutaneous injection every other week.

Study 1 was a dose-ranging monotherapy trial not designed to provide comparative effectiveness data and should not be interpreted as evidence of superiority to adalimumab.

Confirmatory Trials

Study I (NCT00814307) was a 6-month monotherapy trial in which 610 patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to a DMARD (nonbiologic or biologic) received XELJANZ 5 or 10 mg twice daily or placebo. At the Month 3 visit, all patients randomized to placebo treatment were advanced in a blinded fashion to a second predetermined treatment of XELJANZ 5 or 10 mg twice daily. The primary endpoints at Month 3 were the proportion of patients who achieved an ACR20 response, changes in Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI), and rates of Disease Activity Score DAS28-4(ESR) less than 2.6.

Study II (NCT00856544) was a 12-month trial in which 792 patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to a nonbiologic DMARD received XELJANZ 5 or 10 mg twice daily or placebo added to background DMARD treatment (excluding potent immunosuppressive treatments such as azathioprine or cyclosporine). At the Month 3 visit, nonresponding patients were advanced in a blinded fashion to a second predetermined treatment of XELJANZ 5 or 10 mg twice daily. At the end of Month 6, all placebo patients were advanced to their second predetermined treatment in a blinded fashion. The primary endpoints were the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Month 6, changes in HAQ-DI at Month 3, and rates of DAS28-4(ESR) less than 2.6 at Month 6.

Study III (NCT00853385) was a 12-month trial in 717 patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to MTX. Patients received XELJANZ 5 or 10 mg twice daily, adalimumab 40 mg subcutaneously every other week, or placebo added to background MTX. Placebo patients were advanced as in Study II. The primary endpoints were the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Month 6, HAQ-DI at Month 3, and DAS28-4(ESR) less than 2.6 at Month 6.

Study IV (NCT00847613) was a 2-year trial with a planned analysis at 1 year in which 797 patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to MTX received XELJANZ 5 or 10 mg twice daily or placebo added to background MTX. Placebo patients were advanced as in Study II. The primary endpoints were the proportion of patients who achieved an ACR20 response at Month 6, mean change from baseline in van der Heijde-modified total Sharp Score (mTSS) at Month 6, HAQ-DI at Month 3, and DAS28-4(ESR) less than 2.6 at Month 6.

Study V (NCT00960440) was a 6-month trial in which 399 patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis who had an inadequate response to at least one approved TNF-inhibiting biologic agent received XELJANZ 5 or 10 mg twice daily or placebo added to background MTX. At the Month 3 visit, all patients randomized to placebo treatment were advanced in a blinded fashion to a second predetermined treatment of XELJANZ 5 or 10 mg twice daily. The primary endpoints at Month 3 were the proportion of patients who achieved an ACR20 response, HAQ-DI, and DAS28-4(ESR) less than 2.6.

Study VI (NCT01039688) was a 2-year monotherapy trial with a planned analysis at 1 year in which 952 MTX-naïve patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis received XELJANZ 5 or 10 mg twice daily or MTX dose-titrated over 8 weeks to 20 mg weekly. The primary endpoints were mean change from baseline in van der Heijde-modified Total Sharp Score (mTSS) at Month 6 and the proportion of patients who achieved an ACR70 response at Month 6.

Clinical Response

The percentages of XELJANZ-treated patients achieving ACR20, ACR50, and ACR70 responses in Studies I, IV, and V are shown in Table 5. Similar results were observed with Studies II and III. In trials I-V, patients treated with either 5 or 10 mg twice daily XELJANZ had higher ACR20, ACR50, and ACR70 response rates versus placebo, with or without background DMARD treatment, at Month 3 and Month 6. Higher ACR20 response rates were observed within 2 weeks compared to placebo. In the 12-month trials, ACR response rates in XELJANZ-treated patients were consistent at 6 and 12 months.

Table 5: Proportion of Patients with an ACR Response

	Percent of Patients								
	Monotherapy in Nonbiologic or Biologic DMARD Inadequate Responders ^c			MTX Inadequate Responders ^d			TNF Inhibitor Inadequate Responders ^e		
	Study I			Study IV			Study V		
N ^a	PBO	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg Twice Daily ^f	PBO + MTX	XELJANZ 5 mg Twice Daily + MTX	XELJANZ 10 mg Twice Daily + MTX ^f	PBO + MTX	XELJANZ 5 mg Twice Daily + MTX	XELJANZ 10 mg Twice Daily + MTX ^f
	122	243	245	160	321	316	132	133	134
ACR20									
Month 3	26%	59%	65%	27%	55%	67%	24%	41%	48%
Month 6	NA ^b	69%	70%	25%	50%	62%	NA	51%	54%
ACR50									
Month 3	12%	31%	36%	8%	29%	37%	8%	26%	28%
Month 6	NA	42%	46%	9%	32%	44%	NA	37%	30%
ACR70									
Month 3	6%	15%	20%	3%	11%	17%	2%	14%	10%
Month 6	NA	22%	29%	1%	14%	23%	NA	16%	16%

^a N is number of randomized and treated patients.

^b NA Not applicable, as data for placebo treatment is not available beyond 3 months in Studies I and V due to placebo advancement.

^c Inadequate response to at least one DMARD (biologic or nonbiologic) due to lack of efficacy or toxicity.

^d Inadequate response to MTX defined as the presence of sufficient residual disease activity to meet the entry criteria.

^e Inadequate response to a least one TNF inhibitor due to lack of efficacy and/or intolerance.

^f The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

In Study IV, a greater proportion of patients treated with XELJANZ 5 mg or 10 mg twice daily plus MTX achieved a low level of disease activity as measured by a DAS28-4(ESR) less than 2.6 at 6 months compared to those treated with MTX alone (Table 6).

Table 6: Proportion of Patients with DAS28-4(ESR) Less Than 2.6 with Number of Residual Active Joints

Study IV			
DAS28-4(ESR) Less Than 2.6	Placebo + MTX	XELJANZ 5 mg Twice Daily + MTX	XELJANZ 10 mg Twice Daily + MTX*
	160	321	316
Proportion of responders at Month 6 (n)	1% (2)	6% (19)	13% (42)
Of responders, proportion with 0 active joints (n)	50% (1)	42% (8)	36% (15)
Of responders, proportion with 1 active joint (n)	0	5% (1)	17% (7)
Of responders, proportion with 2 active joints (n)	0	32% (6)	7% (3)
Of responders, proportion with 3 or more active joints (n)	50% (1)	21% (4)	40% (17)

*The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

The results of the components of the ACR response criteria for Study IV are shown in Table 7. Similar results were observed for XELJANZ in Studies I, II, III, V, and VI.

Table 7: Components of ACR Response at Month 3

	Study IV					
	XELJANZ 5 mg Twice Daily + MTX N=321		XELJANZ 10 mg^d Twice Daily + MTX N=316		Placebo + MTX N=160	
	Baseline	Month 3 ^a	Baseline	Month 3 ^a	Baseline	Month 3 ^a
Number of tender joints (0-68)	24 (14)	13 (14)	23 (15)	10 (12)	23 (13)	18 (14)
Number of swollen joints (0-66)	14 (8)	6 (8)	14 (8)	6 (7)	14 (9)	10 (9)
Pain ^b	58 (23)	34 (23)	58 (24)	29 (22)	55 (24)	47 (24)
Patient global assessment ^b	58 (24)	35 (23)	57 (23)	29 (20)	54 (23)	47 (24)

Disability index (HAQ-DI) ^c	1.41 (0.68)	0.99 (0.65)	1.40 (0.66)	0.84 (0.64)	1.32 (0.67)	1.19 (0.68)
Physician global assessment ^b	59 (16)	30 (19)	58 (17)	24 (17)	56 (18)	43 (22)
CRP (mg/L)	15.3 (19.0)	7.1 (19.1)	17.1 (26.9)	4.4 (8.6)	13.7 (14.9)	14.6 (18.7)

^aData shown is mean (Standard Deviation) at Month 3.

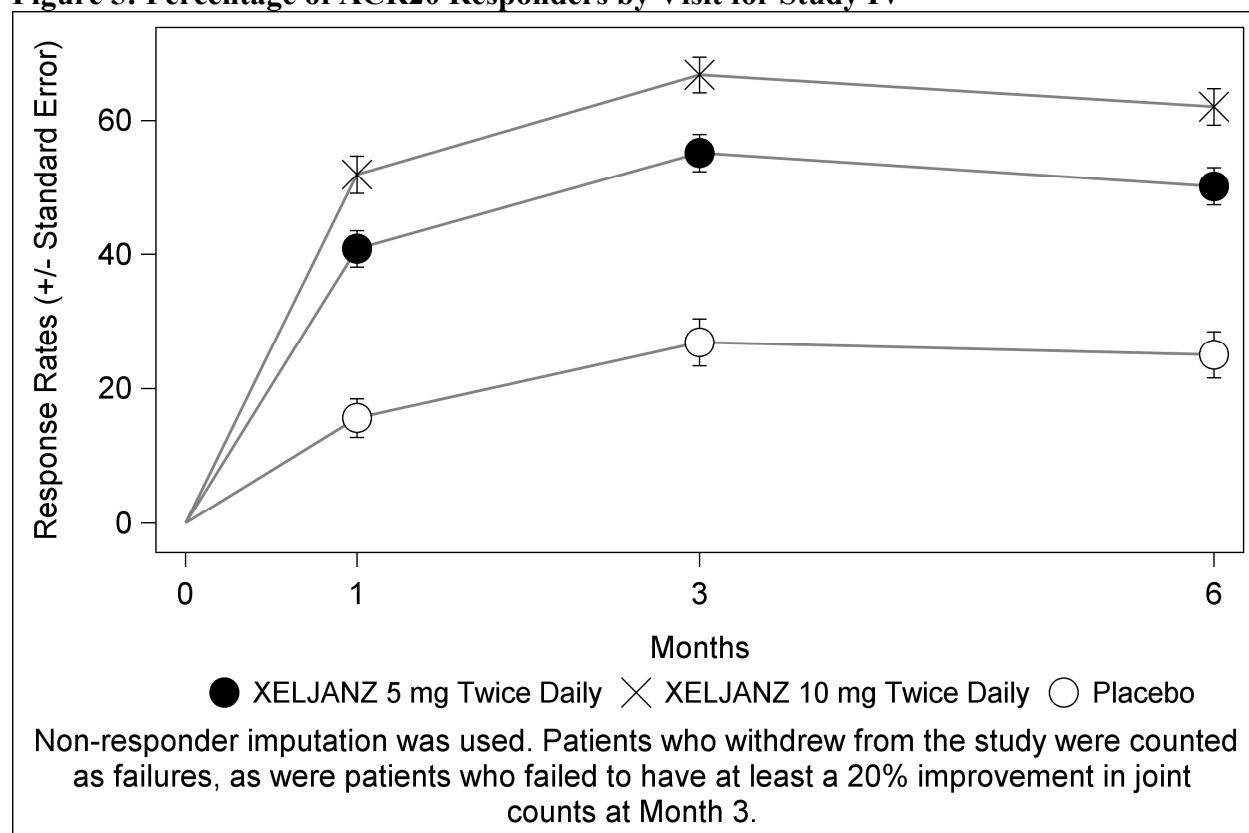
^bVisual analog scale: 0 = best, 100 = worst.

^cHealth Assessment Questionnaire Disability Index: 0 = best, 3 = worst; 20 questions; categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

^dThe recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

The percent of ACR20 responders by visit for Study IV is shown in Figure 5. Similar responses were observed for XELJANZ in Studies I, II, III, V, and VI.

Figure 5: Percentage of ACR20 Responders by Visit for Study IV



Radiographic Response

Two studies were conducted to evaluate the effect of XELJANZ on structural joint damage. In Study IV and Study VI, progression of structural joint damage was assessed radiographically and expressed as change from baseline in mTSS and its components, the erosion score and joint

space narrowing score, at Months 6 and 12. The proportion of patients with no radiographic progression (mTSS change less than or equal to 0) was also assessed.

In Study IV, XELJANZ 10 mg twice daily plus background MTX reduced the progression of structural damage compared to placebo plus MTX at Month 6. When given at a dose of 5 mg twice daily, XELJANZ exhibited similar effects on mean progression of structural damage (not statistically significant). These results are shown in Table 8. Analyses of erosion and joint space narrowing scores were consistent with the overall results.

In the placebo plus MTX group, 74% of patients experienced no radiographic progression at Month 6 compared to 84% and 79% of patients treated with XELJANZ plus MTX 5 or 10 mg twice daily.

In Study VI, XELJANZ monotherapy inhibited the progression of structural damage compared to MTX at Months 6 and 12 as shown in Table 8. Analyses of erosion and joint space narrowing scores were consistent with the overall results.

In the MTX group, 55% of patients experienced no radiographic progression at Month 6 compared to 73% and 77% of patients treated with XELJANZ 5 or 10 mg twice daily.

Table 8: Radiographic Changes at Months 6 and 12

	Study IV				
	Placebo N=139 Mean (SD)^a	XELJANZ 5 mg Twice Daily N=277 Mean (SD)^a	XELJANZ 5 mg Twice Daily Mean Difference from Placebo^b (CI)	XELJANZ 10 mg Twice Daily^d N=290 Mean (SD)^a	XELJANZ 10 mg Twice Daily Mean Difference from Placebo^b (CI)
mTSS ^c Baseline Month 6	33 (42) 0.5 (2.0)	31 (48) 0.1 (1.7)	- -0.3 (-0.7, 0.0)	37 (54) 0.1 (2.0)	- -0.4 (-0.8, 0.0)
	Study VI				
	MTX N=166 Mean (SD)^a	XELJANZ 5 mg Twice Daily N=346 Mean (SD)^a	XELJANZ 5 mg Twice Daily Mean Difference from MTX^b (CI)	XELJANZ 10 mg Twice Daily^d N=369 Mean (SD)^a	XELJANZ 10 mg Twice Daily Mean Difference from MTX^b (CI)
mTSS ^c Baseline Month 6 Month 12	17 (29) 0.8 (2.7) 1.3 (3.7)	20 (40) 0.2 (2.3) 0.4 (3.0)	- -0.7 (-1.0, -0.3) -0.9 (-1.4, -0.4)	19 (39) 0.0 (1.2) 0.0 (1.5)	- -0.8 (-1.2, -0.4) -1.3 (-1.8, -0.8)

^aSD = Standard Deviation

^bDifference between least squares means XELJANZ minus placebo or MTX (95% CI = 95% confidence interval)

^cMonth 6 and Month 12 data are mean change from baseline.

^dThe recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

Physical Function Response

Improvement in physical functioning was measured by the HAQ-DI. Patients receiving XELJANZ 5 and 10 mg twice daily demonstrated greater improvement from baseline in physical functioning compared to placebo at Month 3.

The mean (95% CI) difference from placebo in HAQ-DI improvement from baseline at Month 3 in Study III was -0.22 (-0.35, -0.10) in patients receiving 5 mg XELJANZ twice daily and -0.32 (-0.44, -0.19) in patients receiving 10 mg XELJANZ twice daily. Similar results were obtained in Studies I, II, IV and V. In the 12-month trials, HAQ-DI results in XELJANZ-treated patients were consistent at 6 and 12 months.

Other Health-Related Outcomes

General health status was assessed by the Short Form health survey (SF-36). In studies I, IV, and V, patients receiving XELJANZ 5 mg twice daily or XELJANZ 10 mg twice daily demonstrated greater improvement from baseline compared to placebo in physical component summary (PCS), mental component summary (MCS) scores and in all 8 domains of the SF-36 at Month 3.

14.2 Psoriatic Arthritis

The XELJANZ clinical development program to assess efficacy and safety included 2 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled confirmatory trials in 816 patients 18 years of age and older (PsA-I and PsA-II). Although other doses have been studied, the recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily. All patients had active psoriatic arthritis for at least 6 months based upon the Classification Criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR), at least 3 tender/painful joints and at least 3 swollen joints, and active plaque psoriasis. Patients randomized and treated across the 2 clinical trials represented different psoriatic arthritis subtypes at screening, including <5 joints or asymmetric involvement (21%), ≥5 joints involved (90%), distal interphalangeal (DIP) joint involvement (61%), arthritis mutilans (8%), and spondylitis (19%). Patients in these clinical trials had a diagnosis of psoriatic arthritis for a mean (SD) of 7.7 (7.2) years. At baseline, 80% and 53% of patients had enthesitis and dactylitis, respectively. At baseline, all patients were required to receive treatment with a stable dose of a nonbiologic DMARD (79% received methotrexate, 13% received sulfasalazine, 7% received leflunomide, 1% received other nonbiologic DMARDs). In both clinical trials, the primary endpoints were the ACR20 response and the change from baseline in HAQ-DI at Month 3.

Study PsA-I was a 12-month clinical trial in 422 patients who had an inadequate response to a nonbiologic DMARD (67% and 33% were inadequate responders to 1 nonbiologic DMARD and ≥2 nonbiologic DMARDs, respectively) and who were naïve to treatment with a TNF-inhibitor (TNFi). Patients were randomized in a 2:2:2:1:1 ratio to receive XELJANZ 5 mg twice daily, XELJANZ 10 mg twice daily, adalimumab 40 mg subcutaneously once every 2 weeks, placebo to XELJANZ 5 mg twice daily treatment sequence, or placebo to XELJANZ 10 mg twice daily treatment sequence, respectively; study drug was added to background nonbiologic DMARD treatment. At the Month 3 visit, all patients randomized to placebo treatment were advanced in a blinded fashion to a predetermined XELJANZ dose of 5 mg or 10 mg twice daily. Study PsA-I was not designed to demonstrate noninferiority or superiority to adalimumab.

Study PsA-II was a 6-month clinical trial in 394 patients who had an inadequate response to at least 1 approved TNFi (66%, 19%, and 15% were inadequate responders to 1 TNFi, 2 TNFi and ≥ 3 TNFi, respectively). Patients were randomized in a 2:2:1:1 ratio to receive XELJANZ 5 mg twice daily, XELJANZ 10 mg twice daily, placebo to XELJANZ 5 mg twice daily treatment sequence, or placebo to XELJANZ 10 mg twice daily treatment sequence, respectively; study drug was added to background nonbiologic DMARD treatment. At the Month 3 visit, placebo patients were advanced in a blinded fashion to a predetermined XELJANZ dose of 5 mg or 10 mg twice daily as in Study PsA-I.

Clinical Response

At Month 3, patients treated with either XELJANZ 5 mg or 10 mg twice daily had higher ($p \leq 0.05$) response rates versus placebo for ACR20, ACR50, and ACR70 in Study PsA-I and for ACR20 and ACR50 in Study PsA-II; ACR70 response rates were also higher for both XELJANZ 5 mg or 10 mg twice daily versus placebo in Study PsA-II, although the differences versus placebo were not statistically significant ($p > 0.05$) (Tables 9 and 10).

Table 9: Proportion of Patients with an ACR Response in Study PsA-I* [Nonbiologic DMARD Inadequate Responders (TNFi-Naïve)]

Treatment Group	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily		XELJANZ 10 mg ^b Twice Daily	
N ^a	105	107		104	
	Response Rate	Response Rate	Difference (%) 95% CI from Placebo	Response Rate	Difference (%) 95% CI from Placebo
Month 3					
ACR20	33%	50%	17.1 (4.1, 30.2)	61%	27.2 (14.2, 40.3)
ACR50	10%	28%	18.5 (8.3, 28.7)	40%	30.9 (19.9, 41.8)
ACR70	5%	17%	12.1 (3.9, 20.2)	14%	9.7 (1.8, 17.6)

Subjects with missing data were treated as non-responders.

* Subjects received one concomitant nonbiologic DMARD.

^a N is number of randomized and treated patients.

^b The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

Table 10: Proportion of Patients with an ACR Response in Study PsA-II* (TNFi Inadequate Responders)

Treatment Group	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily		XELJANZ 10 mg ^b Twice Daily	
N ^a	131	131		132	
	Response Rate	Response Rate	Difference (%) 95% CI from Placebo	Response Rate	Difference (%) 95% CI from Placebo
Month 3					
ACR20	24%	50%	26.0 (14.7, 37.2)	47%	23.3 (12.1, 34.5)
ACR50	15%	30%	15.3 (5.4, 25.2)	28%	13.5 (3.8, 23.3)
ACR70	10%	17%	6.9 (-1.3, 15.1)	14%	4.5 (-3.4, 12.4)

Subjects with missing data were treated as non-responders.

* Subjects received one concomitant nonbiologic DMARD.

^a N is number of randomized and treated patients.

^b The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

Improvements from baseline in the ACR response criteria components for both studies are shown in Table 11.

Table 11: Components of ACR Response at Baseline and Month 3 in Studies PsA-I and PsA-II

	Nonbiologic DMARD Inadequate Responders (TNFi-Naïve)			TNFi Inadequate Responders		
	Study PsA-I*			Study PsA-II*		
Treatment Group	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg ^d Twice Daily	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg ^d Twice Daily
N at Baseline	105	107	104	131	131	132
ACR Component ^a						
Number of tender/painful joints (0-68)						
Baseline	20.6	20.5	20.3	19.8	20.5	25.5
Month 3	14.6	12.2	9.9	15.1	11.5	14.5
Number of swollen joints (0-66)						
Baseline	11.5	12.9	11.7	10.5	12.1	12.8
Month 3	7.1	6.3	4.3	7.7	4.8	6.1
Patient assessment of arthritis pain ^b						
Baseline	53.2	55.7	54.4	54.9	56.4	59.5
Month 3	44.7	34.7	28.5	48.0	36.1	38.1
Patient global assessment of arthritis ^b						
Baseline	53.9	54.7	53.6	55.8	57.4	58.5
Month 3	44.4	35.5	29.8	49.2	36.9	38.8
HAQ-DI ^c						
Baseline	1.11	1.16	1.08	1.25	1.26	1.37
Month 3	0.95	0.81	0.71	1.09	0.88	1.03
Physician's Global Assessment of Arthritis ^b						
Baseline	53.8	54.6	55.2	53.7	53.5	55.8
Month 3	35.4	29.5	23.6	36.4	27.0	25.6
CRP (mg/L)						
Baseline	10.4	10.5	8.1	12.1	13.8	15.0
Month 3	8.6	4.0	2.7	11.4	7.7	7.3

* Subjects received one concomitant nonbiologic DMARD.

^a Data shown are mean value at baseline and at Month 3.

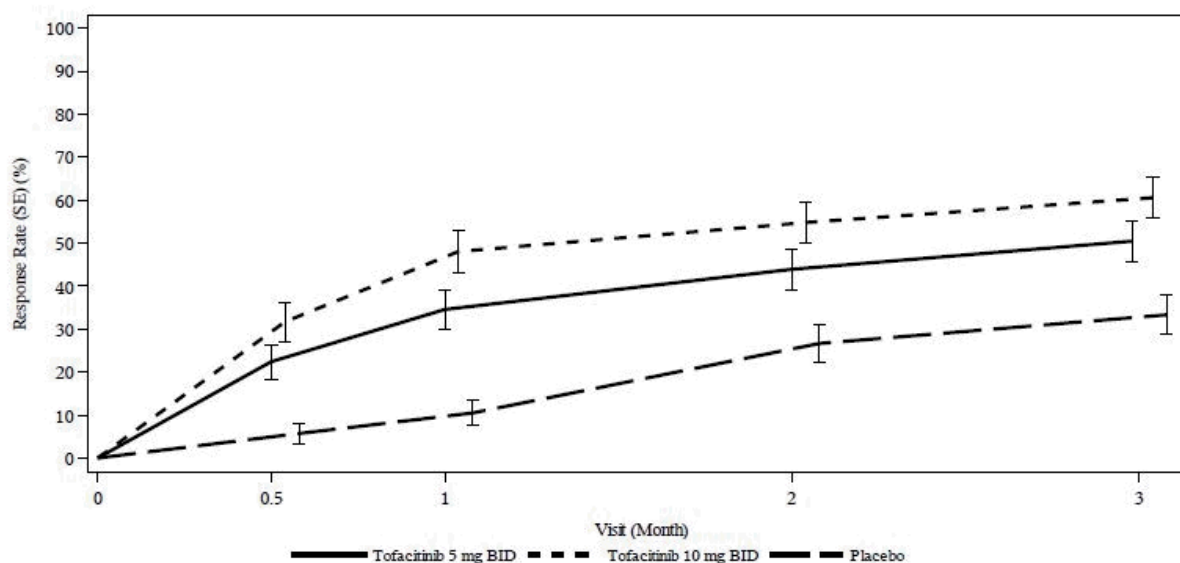
^b Visual analog scale (VAS): 0 = best, 100 = worst.

^c HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index: 0 = best, 3 = worst; 20 questions; categories: dressing and grooming, arising, eating, walking, hygiene, reach, grip, and activities.

^d The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

The percentage of ACR20 responders by visit for Study PsA-I is shown in Figure 6. Similar responses were observed in Study PsA-II. In both studies, improvement in ACR20 response on XELJANZ was observed at the first visit after baseline (Week 2).

Figure 6: Percentage of ACR20 Responders by Visit Through Month 3 in Study PsA-I*



BID=twice daily; SE=standard error.

Subjects with missing data were treated as non-responders.

* Subjects received one concomitant nonbiologic DMARD.

The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

In patients with active psoriatic arthritis evidence of benefit in enthesitis and dactylitis was observed with XELJANZ treatment.

Physical Function

Improvement in physical functioning was measured by the HAQ-DI. Patients receiving XELJANZ 5 mg or 10 mg twice daily demonstrated significantly greater improvement ($p \leq 0.05$) from baseline in physical functioning compared to placebo at Month 3 (Table 12).

Table 12: Change from Baseline in HAQ-DI in Studies PsA-I and PsA-II

	Least Squares Mean Change from Baseline In HAQ-DI at Month 3					
	Nonbiologic DMARD Inadequate Responders ^b (TNFi-Naïve)			TNFi Inadequate Responders ^c		
	Study PsA-I [*]			Study PsA-II [*]		
Treatment Group	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg ^d Twice Daily	Placebo	XELJANZ 5 mg Twice Daily	XELJANZ 10 mg ^d Twice Daily
N ^a	104	107	104	131	129	132
LSM Change from Baseline	-0.18	-0.35	-0.40	-0.14	-0.39	-0.35
Difference from Placebo (95% CI)	-	-0.17 (-0.29, -0.05)	-0.22 (-0.34, -0.10)	-	-0.25 (-0.38, -0.13)	-0.22 (-0.34, -0.09)

^{*} Subjects received one concomitant nonbiologic DMARD.

^a N is the total number of subjects in the statistical analysis.

^b Inadequate response to at least one nonbiologic DMARD due to lack of efficacy and/or intolerability.

^c Inadequate response to at least one TNF inhibitor (TNFi) due to lack of efficacy and/or intolerability.

^d The recommended dose of XELJANZ is 5 mg twice daily.

In Study PsA-I, the HAQ-DI responder rate (response defined as having improvement from baseline of ≥ 0.35) at Month 3 was 53% in patients receiving XELJANZ 5 mg twice daily, 55% in patients receiving XELJANZ 10 mg twice daily, and 31% in patients receiving placebo. Similar responses were observed in Study PsA-II.

Other Health-Related Outcomes

General health status was assessed by the Short Form health survey (SF-36). In Studies PsA-I and PsA-II, patients receiving XELJANZ 5 mg twice daily or XELJANZ 10 mg twice daily had greater improvement from baseline compared to placebo in Physical Component Summary (PCS) score, but not in Mental Component Summary (MCS) score at Month 3. Patients receiving XELJANZ 5 mg twice daily reported consistently greater improvement relative to placebo in the domains of Physical Functioning, Bodily Pain, Vitality, and Social Functioning, but not in Role Physical, General Health, Role Emotional, or Mental Health.

Radiographic Response

Treatment effect on inhibition of radiographic progression in psoriatic arthritis could not be established from the results of Study PsA-I.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

XELJANZ is provided as 5 mg tofacitinib (equivalent to 8 mg tofacitinib citrate) tablets: White, round, immediate-release film-coated tablets, debossed with “Pfizer” on one side, and “JKI 5” on the other side, and available in:

XELJANZ

Bottles of 28:	NDC 0069-1001-03
Bottles of 60:	NDC 0069-1001-01
Bottles of 180:	NDC 0069-1001-02

XELJANZ XR is provided as 11 mg tofacitinib (equivalent to 17.77 mg tofacitinib citrate) tablets: Pink, oval, extended release tablet with a drilled hole at one end of the tablet band and “JKI 11” printed on one side of the tablet:

XELJANZ XR

Bottles of 14:	NDC 0069-0501-14
Bottles of 30:	NDC 0069-0501-30

Storage and Handling

Store XELJANZ/XELJANZ XR at 20°C to 25°C (68°F to 77°F). [See USP Controlled Room Temperature].

XELJANZ/XELJANZ XR

Do not repackage.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Patient Counseling

Advise patients of the potential benefits and risks of XELJANZ/XELJANZ XR.

Serious Infection

Inform patients that XELJANZ/XELJANZ XR may lower the ability of their immune system to fight infections. Advise patients not to start taking XELJANZ/XELJANZ XR if they have an active infection. Instruct patients to contact their healthcare provider immediately during treatment if symptoms suggesting infection appear in order to ensure rapid evaluation and appropriate treatment [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Advise patients that the risk of herpes zoster, some cases of which can be serious, is increased in patients treated with XELJANZ [see *Warnings and Precautions* (5.1)].

Malignancies and Lymphoproliferative Disorders

Inform patients that XELJANZ/XELJANZ XR may increase their risk of certain cancers, and that lymphoma and other cancers have been observed in patients taking XELJANZ. Instruct

patients to inform their healthcare provider if they have ever had any type of cancer [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

Important Information on Laboratory Abnormalities

Inform patients that XELJANZ/XELJANZ XR may affect certain lab test results, and that blood tests are required before and during XELJANZ/XELJANZ XR treatment [*see Warnings and Precautions (5.4)*].

Pregnancy

Inform patients that XELJANZ/XELJANZ XR should not be used during pregnancy unless clearly necessary, and advise patients to inform their doctors right away if they become pregnant while taking XELJANZ/XELJANZ XR. Inform patients that Pfizer has a registry for pregnant women who have taken XELJANZ/XELJANZ XR during pregnancy. Advise patients to contact the registry at 1-877-311-8972 to enroll [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Women of reproductive potential should be advised to use effective contraception during treatment with XELJANZ/XELJANZ XR and for at least 4 weeks after the last dose [*see Use in Specific Populations (8.3)*]. Inform patients that they should not breastfeed while taking XELJANZ/XELJANZ XR [*see Use in Specific Populations (8.2)*].

Residual Tablet Shell

Patients receiving XELJANZ XR may notice an inert tablet shell passing in the stool or via colostomy. Patients should be informed that the active medication has already been absorbed by the time the patient sees the inert tablet shell.

This product's label may have been updated. For current full prescribing information, please visit www.pfizer.com.



LAB-0445-12.0

Medication Guide
XELJANZ (ZEL' JANS')
XELJANZ XR (ZEL' JANS' EKS-AHR)
(tofacitinib)

What is the most important information I should know about XELJANZ/XELJANZ XR?

XELJANZ/XELJANZ XR may cause serious side effects including:

1. Serious infections.

XELJANZ/XELJANZ XR is a medicine that affects your immune system. XELJANZ/XELJANZ XR can lower the ability of your immune system to fight infections. Some people can have serious infections while taking XELJANZ/XELJANZ XR, including tuberculosis (TB), and infections caused by bacteria, fungi, or viruses that can spread throughout the body. Some people have died from these infections.

- Your healthcare provider should test you for TB before starting XELJANZ/XELJANZ XR and during treatment.
- Your healthcare provider should monitor you closely for signs and symptoms of TB infection during treatment with XELJANZ/XELJANZ XR.

You should not start taking XELJANZ/XELJANZ XR if you have any kind of infection unless your healthcare provider tells you it is okay. You may be at a higher risk of developing shingles (herpes zoster).

Before starting XELJANZ/XELJANZ XR, tell your healthcare provider if you:

- think you have an infection or have symptoms of an infection such as:
 - fever, sweating, or chills
 - cough
 - blood in phlegm
 - warm, red, or painful skin or sores on your body
 - burning when you urinate or urinating more often than normal
 - muscle aches
 - shortness of breath
 - weight loss
 - diarrhea or stomach pain
 - feeling very tired
- are being treated for an infection.
- get a lot of infections or have infections that keep coming back.
- have diabetes, chronic lung disease, HIV, or a weak immune system. People with these conditions have a higher chance for infections.
- have TB, or have been in close contact with someone with TB.
- live or have lived, or have traveled to certain parts of the country (such as the Ohio and Mississippi River valleys and the Southwest) where there is an increased chance for getting certain kinds of fungal infections (histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis). These infections may happen or become more severe if you use XELJANZ/XELJANZ XR. Ask your healthcare provider if you do not know if you have lived in an area where these infections are common.
- have or have had hepatitis B or C.

After starting XELJANZ/XELJANZ XR, call your healthcare provider right away if you have any symptoms of an infection. XELJANZ/XELJANZ XR can make you more likely to get infections or make worse any infection that you have.

2. Cancer and immune system problems. XELJANZ/XELJANZ XR may increase your risk of certain cancers by changing the way your immune system works.

- Lymphoma and other cancers including skin cancers can happen in patients taking XELJANZ/XELJANZ XR. Tell your healthcare provider if you have ever had any type of cancer.
- Some people who have taken XELJANZ with certain other medicines to prevent kidney transplant rejection have had a problem with certain white blood cells growing out of control (Epstein Barr Virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder).

3. Tears (perforation) in the stomach or intestines.

- Tell your healthcare provider if you have had diverticulitis (inflammation in parts of the large intestine) or ulcers in your stomach or intestines. Some people taking XELJANZ/XELJANZ XR can get tears in their stomach or intestines. This happens most often in people who also take

nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), corticosteroids, or methotrexate.

Tell your healthcare provider right away if you have fever and stomach-area pain that does not go away, and a change in your bowel habits.

4. Changes in certain laboratory test results. Your healthcare provider should do blood tests before you start receiving XELJANZ/XELJANZ XR and while you take XELJANZ/XELJANZ XR to check for the following side effects:

- **changes in lymphocyte counts.** Lymphocytes are white blood cells that help the body fight off infections.
- **low neutrophil counts.** Neutrophils are white blood cells that help the body fight off infections.
- **low red blood cell count.** This may mean that you have anemia, which may make you feel weak and tired.

Your healthcare provider should routinely check certain liver tests.

You should not receive XELJANZ/XELJANZ XR if your lymphocyte count, neutrophil count, or red blood cell count is too low or your liver tests are too high.

Your healthcare provider may stop your XELJANZ/XELJANZ XR treatment for a period of time if needed because of changes in these blood test results.

You may also have changes in other laboratory tests, such as your blood cholesterol levels. Your healthcare provider should do blood tests to check your cholesterol levels 4 to 8 weeks after you start receiving XELJANZ/XELJANZ XR, and as needed after that. Normal cholesterol levels are important to good heart health.

See “What are the possible side effects of XELJANZ/XELJANZ XR?” for more information about side effects.

What is XELJANZ/XELJANZ XR?

XELJANZ/XELJANZ XR is a prescription medicine called a Janus kinase (JAK) inhibitor.

XELJANZ/XELJANZ XR is used to treat adults with moderately to severely active rheumatoid arthritis in which methotrexate did not work well.

XELJANZ/XELJANZ XR is used to treat adults with active psoriatic arthritis in which methotrexate or other similar medicines called nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) did not work well.

It is not known if XELJANZ/XELJANZ XR is safe and effective in people with Hepatitis B or C.

XELJANZ/XELJANZ XR is not recommended for people with severe liver problems.

It is not known if XELJANZ/XELJANZ XR is safe and effective in children.

What should I tell my healthcare provider before taking XELJANZ/XELJANZ XR?

Before taking XELJANZ/XELJANZ XR, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have an infection. See “What is the most important information I should know about XELJANZ/XELJANZ XR?”
- have liver problems
- have kidney problems
- have any stomach area (abdominal) pain or been diagnosed with diverticulitis or ulcers in your stomach or intestines
- have had a reaction to tofacitinib or any of the ingredients in XELJANZ/XELJANZ XR
- have recently received or are scheduled to receive a vaccine. People who take XELJANZ/XELJANZ XR should not receive live vaccines. People taking XELJANZ/XELJANZ XR can receive non-live vaccines.
- plan to become pregnant or are pregnant. It is not known if XELJANZ/XELJANZ XR will harm an unborn baby. You should use effective birth control while you are taking XELJANZ/XELJANZ XR and for at least 4 weeks after you take your last dose.
 - **Pregnancy Registry:** Pfizer has a registry for pregnant women who take XELJANZ/XELJANZ XR. The purpose of this registry is to check the health of the pregnant mother and her baby. If you are pregnant or become pregnant while taking XELJANZ/XELJANZ XR, talk to your healthcare provider about how you can join this pregnancy registry or you may contact the registry at 1-877-311-8972 to enroll.
- plan to breastfeed or are breastfeeding. You and your healthcare provider should decide if you will take XELJANZ/XELJANZ XR or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. XELJANZ/XELJANZ XR and other medicines may affect each other causing side effects.

Especially tell your healthcare provider if you take:

- any other medicines to treat your rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis. You should not take tocilizumab (Actemra[®]), etanercept (Enbrel[®]), adalimumab (Humira[®]), infliximab (Remicade[®]), rituximab (Rituxan[®]), abatacept (Orencia[®]), anakinra (Kineret[®]), certolizumab (Cimzia[®]), golimumab (Simponi[®]), ustekinumab (Stelara[®]), secukinumab (Cosentyx[®]), azathioprine, cyclosporine, or other immunosuppressive drugs while you are taking XELJANZ or XELJANZ XR. Taking XELJANZ or XELJANZ XR with these medicines may increase your risk of infection.
- medicines that affect the way certain liver enzymes work. Ask your healthcare provider if you are not sure if your medicine is one of these.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take XELJANZ/XELJANZ XR?

- Take XELJANZ/XELJANZ XR exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take XELJANZ 2 times a day with or without food.
- Take XELJANZ XR 1 time a day with or without food.
- Swallow XELJANZ XR tablets whole and intact. Do not crush, split, or chew.
- When you take XELJANZ XR, you may see something in your stool that looks like a tablet. This is the empty shell from the tablet after the medicine has been absorbed by your body.
- If you take too much XELJANZ/XELJANZ XR, call your healthcare provider or go to the nearest hospital emergency room right away.
- For the treatment of psoriatic arthritis, take XELJANZ/XELJANZ XR in combination with methotrexate, sulfasalazine or leflunomide as instructed by your healthcare provider.

What are possible side effects of XELJANZ/XELJANZ XR?

XELJANZ/XELJANZ XR may cause serious side effects, including:

- See “What is the most important information I should know about XELJANZ/XELJANZ XR?”
- **Hepatitis B or C activation infection** in people who carry the virus in their blood. If you are a carrier of the hepatitis B or C virus (viruses that affect the liver), the virus may become active while you use XELJANZ/XELJANZ XR. Your healthcare provider may do blood tests before you start treatment with XELJANZ and while you are using XELJANZ/XELJANZ XR. Tell your healthcare provider if you have any of the following symptoms of a possible hepatitis B or C infection:
 - feel very tired
 - little or no appetite
 - clay-colored bowel movements
 - chills
 - muscle aches
 - skin rash
 - skin or eyes look yellow
 - vomiting
 - fevers
 - stomach discomfort
 - dark urine

Common side effects of XELJANZ/XELJANZ XR include:

- upper respiratory tract infections (common cold, sinus infections)
- headache
- diarrhea
- nasal congestion, sore throat, and runny nose (nasopharyngitis)

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of XELJANZ/XELJANZ XR. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

You may also report side effects to Pfizer at 1-800-438-1985.

How should I store XELJANZ/XELJANZ XR?

- Store XELJANZ/XELJANZ XR at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Safely throw away medicine that is out of date or no longer needed.

Keep XELJANZ/XELJANZ XR and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of XELJANZ/XELJANZ XR.

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Medication Guide. Do not use XELJANZ/XELJANZ XR for a condition for which it was not prescribed. Do not give XELJANZ/XELJANZ XR to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Medication Guide summarizes the most important information about XELJANZ/XELJANZ XR. If you would like more information, talk to your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about XELJANZ/XELJANZ XR that is written for health professionals.

What are the ingredients in XELJANZ?

Active ingredient: tofacitinib citrate

Inactive ingredients: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, HPMC 2910/Hypromellose 6cP, titanium dioxide, macrogol/PEG3350, and triacetin.

What are the ingredients in XELJANZ XR?

Active ingredient: tofacitinib citrate

Inactive ingredients: sorbitol, hydroxyethyl cellulose, copovidone, magnesium stearate, cellulose acetate, hydroxypropyl cellulose, HPMC 2910/Hypromellose, titanium dioxide, triacetin, and red iron oxide. Printing ink contains shellac glaze, ammonium hydroxide, propylene glycol, and ferrousferic oxide/black iron.



LAB-0535-6.0

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised: December 2017

米国添付文書の効能・効果、用法・用量、剤型および含量、禁忌、警告および使用上の注意、副作用、薬物相互作用、特別な患者集団への投与、過量投与の項の和訳を以下に示す。

添付文書完全版

警告：重篤な感染症および悪性腫瘍

重篤な感染症

本剤（ゼルヤンツ錠／ゼルヤンツ XR 徐放錠）の投与を受けた患者は、入院または死亡に至る可能性のある重篤な感染症が発現するリスクが高い〔警告および使用上の注意（5.1 項）および副作用（6.1 項）を参照〕。このような感染症が発現した患者のほとんどが、本剤とメトトレキサートやコルチコステロイドなどの免疫抑制薬の併用投与を受けていた。

重篤な感染症が発現した場合、感染症がコントロールされるまで本剤の投与を中断すること。

報告されている感染症は以下のとおりである：

- 肺疾患または肺外疾患を呈することがある活動性結核。本剤の投与開始前および本剤による治療期間中は、潜在性結核について患者を検査すること。本剤の投与開始に先立ち、潜在性感染の治療を開始すること。
- クリプトコッカス症およびニューモシスチス症などの侵襲性真菌感染症。侵襲性真菌感染症を発症する患者は、限局性疾患よりもむしろ播種性疾患を呈することがある。
- 日和見病原体による細菌感染症、帯状疱疹を含むウイルス感染症およびその他の感染症。

慢性感染症または反復性感染症を有する患者では、治療開始に先立ち、本剤投与のリスクおよびベネフィットを注意深く検討すること。

本剤の投与中および投与後は、本剤投与の開始前に潜在性結核感染に対する検査が陰性であった患者が結核を発現する可能性を含めて、感染症の徴候および症状の発現について、患者を注意深く観察すること〔警告および使用上の注意（5.1 項）を参照〕。

悪性腫瘍

本剤の投与を受けた患者で、リンパ腫などの悪性腫瘍が観察されている。本剤と免疫抑制薬の併用投与を受けた腎移植患者で、エプスタイン・バーウイルス関連移植後リンパ増殖性障害が高頻度に観察されている〔警告および使用上の注意（5.2 項）を参照〕。

1. 効能・効果

1.1. 関節リウマチ

- 本剤（トファシチニブ）は、メトトレキサートに対して効果不十分または不耐性の中等度から重度の活動性関節リウマチ成人患者の治療を適応とする。本剤は、単剤療法として、またはメトトレキサートや他の非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）との併用療法として投与される。
- 使用上の制約：本剤と生物学的 DMARD または強い免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリンなど）の併用は推奨されない。

1.2. 乾癬性関節炎

- 本剤は、メトトレキサートなどの DMARD に対して効果不十分または不耐性の活動性乾癬性関節炎成人患者の治療を適応とする。
- 使用上の制約: 本剤と生物学的 DMARD または強い免疫抑制薬(アザチオプリン, シクロスポリン など) の併用は推奨されない。

2. 用法・用量

- ゼルヤンツ錠の推奨用量は 5 mg 1 日 2 回であり、ゼルヤンツ XR 徐放錠の推奨用量は 11 mg 1 日 1 回である。
- 食事と一緒にまたは本剤のみを経口投与する。
- ゼルヤンツ XR 徐放錠は嚙まずに丸ごと飲み込むこと。錠剤を砕いたり、割ったり、嚙んだりしないこと。

ゼルヤンツ錠からゼルヤンツ XR 徐放錠への切り替え

ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回の投与を受けている患者は、ゼルヤンツ錠 5 mg の最終投与翌日から、ゼルヤンツ XR 徐放錠 11 mg 1 日 1 回の投与に切り替えることができる。

2.1. 関節リウマチ患者に対する用法・用量

- 本剤は、単剤療法として、またはメトトレキサートなどの非生物学的 DMARD との併用療法として投与される。ゼルヤンツ錠の推奨用量は 5 mg 1 日 2 回であり、ゼルヤンツ XR 徐放錠の推奨用量は 11 mg 1 日 1 回である。

2.2. 乾癬性関節炎患者に対する用法・用量

- ゼルヤンツ錠の推奨用量は 5 mg 1 日 2 回であり、非生物学的 DMARD との併用療法として投与される。
- ゼルヤンツ XR 徐放錠の推奨用量は 11 mg 1 日 1 回であり、非生物学的 DMARD との併用療法として投与される。
- 本剤を単剤療法として乾癬性関節炎患者に投与したときの有効性は検討されていない。

2.3. 重篤な感染症および血球減少症による用法・用量の変更（以下の Table 1, 2 および 3 を参照）

- リンパ球絶対数が $500/\text{mm}^3$ 未満もしくは好中球絶対数（ANC）が $1000/\text{mm}^3$ 未満に減少またはヘモグロビン値が 9 g/dL 未満に低下した患者には、本剤の投与を開始しないことが推奨される。
- リンパ球減少症、好中球減少症および貧血の管理には、本剤の投与の中断が推奨される。〔警告および使用上の注意（5.4 項）および副作用（6.1 項）を参照〕。
- 患者に重篤な感染症が発現した場合、感染症をコントロールできるようになるまで本剤の投与を避けること。

2.4. 薬物相互作用による用法・用量の変更

- 以下の患者へのゼルヤンツ錠の推奨用量は、5 mg 1 日 1 回である。
 - 強いシトクロム P450 (CYP) 3A4 阻害薬 (ケトコナゾールなど) の投与を受ける患者、または
 - CYP3A4 を中程度に阻害し、かつ CYP2C19 (フルコナゾールなど) を強く阻害する 1 剤以上の薬剤と本剤の併用投与を受ける患者
- 本剤と強い CYP3A4 誘導薬 (リファンピシンなど) を併用すると、本剤の臨床効果が消失または減弱することがある。
- 本剤と強い CYP3A4 誘導薬の併用は推奨されない。

2.5. 腎機能障害または肝機能障害を有する患者に対する用法・用量の変更

- 以下の患者へのゼルヤンツ錠の推奨用量は、5 mg 1 日 1 回である。
 - 中等度もしくは重度の腎機能障害を有する患者、または
 - 中等度の肝機能障害を有する患者
- 重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与は推奨されない。

Table 1. リンパ球減少症による用量調節

リンパ球数が減少した場合 [警告および使用上の注意 (5.4 項) を参照]	
臨床検査値 (/mm ³)	推奨
リンパ球数が 500/mm ³ 以上	現行の用量を維持する
リンパ球数が 500/mm ³ 未満 (再検査で確認した場合)	本剤の投与を中止する

Table 2. 好中球減少症による用量調節

ANC が減少した場合 [警告および使用上の注意 (5.4 項) を参照]	
臨床検査値 (/mm ³)	推奨
ANC が 1000/mm ³ 超	現行の用量を維持する
ANC が 500～1000/mm ³	この範囲で ANC が持続的に減少した場合、ANC が 1000/mm ³ を超えるまで、本剤の投与を中断する ANC が 1000/mm ³ を超えた場合、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回/ゼルヤンツ XR 徐放錠 11 mg 1 日 1 回の投与を再開する
ANC が 500/mm ³ 未満 (再検査で確認した場合)	本剤の投与を中止する

Table 3. 貧血による用量調節

ヘモグロビン値が低下した場合 [警告および使用上の注意 (5.4 項) を参照]	
臨床検査値 (g/dL)	推奨
2 g/dL 以下のヘモグロビン値の 低下およびヘモグロビン値が 9.0 g/dL 以上	現行の用量を維持する
2 g/dL を超えるヘモグロビン値の 低下またはヘモグロビン値が 8.0 g/dL 未満 (再検査で確認した場合)	ヘモグロビン値が正常に回復するまで、本剤の投与を中断する

3. 剤型および含量

ゼルヤンツ錠は、トファシチニブ 5 mg (トファシチニブクエン酸塩 8 mg に相当) を含有する錠剤として提供される。白色丸形の即放性フィルムコーティング錠であり、上面に「JKI 5」、下面に「Pfizer」の文字が刻印されている。

ゼルヤンツ XR 徐放錠は、トファシチニブ 11 mg (トファシチニブクエン酸塩 17.77 mg に相当) を含有する錠剤として提供される。淡赤色の楕円形の徐放性フィルムコーティング錠であり、錠剤長端の側面の一方に薬物放出口があり、錠剤の片面に「JKI 11」と印字されている。

4. 禁忌

なし

5. 警告および使用上の注意

5.1. 重篤な感染症

本剤の投与を受けた患者で細菌、マイコバクテリア、侵襲性真菌、ウイルスなどの日和見病原体に起因する重篤で死亡に至ることもある感染症が報告されている。本剤投与時に報告された主な重篤な感染症は、肺炎、蜂巣炎、带状疱疹、尿路感染、憩室炎および虫垂炎であった。日和見感染症のうち、結核などのマイコバクテリア感染、クリプトコッカス症、ヒストプラズマ症、食道カンジダ症、ニューモシスチス症、多神経分節性带状疱疹、サイトメガロウイルス感染、BK ウイルス感染およびリステリア症が、本剤投与時に報告された。患者の一部は、限局性疾患よりもむしろ播種性疾患を呈し、本剤とメトトレキサートやコルチコステロイドなどの免疫抑制薬の併用投与を高頻度で受けていた。

臨床試験で報告されなかった他の重篤な感染症(コクシジオイデス症など)も発現する可能性がある。

限局性感染症などの重篤な活動性感染が発現した患者には、本剤の投与を避けること。以下の患者では、本剤投与の開始に先立ち、本剤投与のリスクおよびベネフィットを検討すること。

- 慢性感染症または反復性感染症を有する患者
- 結核感染歴のある患者
- 重篤な感染症または日和見感染症の既往がある患者
- 地方病性結核または地方病性真菌症のみられる地域に居住もしくは旅行歴のある患者、または

- 感染症に罹患しやすい基礎疾患を有する患者

本剤の投与中および投与後は、感染症の徴候および症状の発現について、患者を注意深く観察すること。患者に重篤な感染症、日和見感染症または敗血症が発現した場合には、本剤の投与を中断すること。本剤の投与期間中に、新たに感染症が発現した患者では、免疫低下患者に適した一連の診断検査を速やかに実施し、適切な抗菌薬療法を開始し、注意深く観察すること。

慢性肺疾患の既往がある患者または間質性肺疾患を発症した患者も感染症に罹患しやすいため、注意が必要である。

感染症のリスクは、リンパ球減少症の進行に伴い高まる可能性があることから、個々の患者の感染症のリスクを評価する際にはリンパ球数を考慮すること。リンパ球減少症に関する中止基準および観察基準については、重篤な感染症および血球減少症による用法・用量の変更の項に示す〔用法・用量 (2.3 項) を参照〕。

結核

本剤投与の開始に先立ち、また関連するガイドラインに従って投与期間中に、潜在性感染または活動性感染について患者を評価し、検査を実施すること。

潜在性結核または活動性結核の既往があり治療の経過を十分に確認できない患者および潜在性結核に対する検査が陰性であったが結核感染の危険因子を有する患者では、本剤投与の開始に先立ち、抗結核療法も検討すること。個々の患者に対する抗結核療法の開始が適切か否かを判断できるよう、結核治療の専門知識を有する医師との相談が推奨される。

治療開始前の検査で潜在性結核感染が陰性であった患者を含めて、結核の徴候および症状の発現について、患者を注意深く観察すること。

潜在性結核を有する患者には、本剤投与を開始する前に標準的な抗マイコバクテリア療法で治療すること。

ウイルスの再活性化

本剤の臨床試験では、ヘルペスウイルスの再活性化の症例（帯状疱疹など）などのウイルスの再活性化が観察されている。慢性ウイルス性肝炎の再活性化に対する本剤の影響は不明である。スクリーニング検査で B 型肝炎または C 型肝炎に陽性であった患者は、臨床試験から除外された。本剤による治療の開始前には、診療ガイドラインに従って、ウイルス性肝炎のスクリーニング検査を実施すること。本剤の投与を受けた患者で、帯状疱疹が発現するリスクが上昇している。日本および韓国で本剤の投与を受けた患者において帯状疱疹が発現するリスクは高いと考えられる。

5.2. 悪性腫瘍およびリンパ増殖性障害

治療が成功した非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の悪性腫瘍の既往がある患者に対しては治療開始に先立ち、または本剤の投与中に悪性腫瘍が発現した患者に本剤の継続投与を検討する際には、本剤投与のリスクおよびベネフィットを考慮すること。本剤の臨床試験で悪性腫瘍の発現が認められている〔副作用 (6.1 項) を参照〕。

関節リウマチ患者を対象とした比較対照試験 7 試験では、投与開始から 12 ヶ月間で、本剤の単独投与または本剤と DMARD の併用投与を受けた 3328 例中 11 例が固形癌、1 例がリンパ腫と診断されたのに対し、プラセボの単独投与またはプラセボと DMARD の併用投与を受けた 809 例では、固形癌

またはリンパ腫と診断された患者はいなかった。関節リウマチ患者が本剤の投与を受けた長期継続投与試験でも、リンパ腫および固形癌の発現が認められている。

活動性乾癬性関節炎患者を対象とした第3相比較対照試験2試験では、本剤と非生物学的DMARDの併用投与（投与期間：6～12ヵ月）を受けた474例中3例に悪性腫瘍（NMSCを除く）の発現が認められたのに対し、プラセボと非生物学的DMARDの併用投与（投与期間：3ヵ月）を受けた236例およびアダリムマブと非生物学的DMARDの併用投与（投与期間：12ヵ月）を受けた106例では、悪性腫瘍が発現した被験者はいなかった。リンパ腫の発現は報告されなかった。乾癬性関節炎患者が本剤の投与を受けた長期継続投与試験でも、悪性腫瘍の発現が認められている。

新規腎移植患者（全例がバシリキシマブ、高用量のコルチコステロイドおよびミコフェノール酸製剤による寛解導入治療を受けていた）を対象とした後期第2相比較対照用量設定試験では、本剤の投与を受けた218例中5例（2.3%）にエプスタイン・バーウイルス関連移植後リンパ増殖性障害の発現が認められたのに対し、シクロスポリンの投与を受けた111例では、エプスタイン・バーウイルス関連移植後リンパ増殖性障害が発現した患者はいなかった。

臨床試験および市販後において、肺癌、乳癌、黒色腫、前立腺癌および膀胱癌を含む（これらに限定されない）上記以外の悪性腫瘍の発現が認められた。

非黒色腫皮膚癌

本剤の投与を受けた患者で、NMSCの発現が報告されている。皮膚癌が発現するリスクが高い患者では、定期的な皮膚検査が推奨される。

5.3. 消化管穿孔

本剤の臨床試験では、消化管穿孔の発現が報告されている。ただし、本発現におけるヤヌスキナーゼ（JAK）阻害の役割は不明である。

消化管穿孔が発現するリスクが高い可能性のある患者（憩室炎の既往がある患者など）には、本剤を慎重に投与すること。腹部症状が新たに発現した患者では、消化管穿孔を早期に特定するために速やかに評価すること〔副作用（6.1項）を参照〕。

5.4. 臨床検査値異常

リンパ球数の異常

12ヵ月の治療期間中、本剤の投与により投与開始後1ヵ月の時点で、最初のリンパ球増加症が認められ、その後、平均リンパ球絶対数はベースライン値を約10%下回った。 $500/\text{mm}^3$ 未満のリンパ球数は、治療を要した感染症および重篤な感染症の発現頻度の上昇と関連していた。

リンパ球数が低値（すなわち、 $500/\text{mm}^3$ 未満）患者には、本剤の投与開始を避けること。リンパ球絶対数が $500/\text{mm}^3$ 未満となったことが確認された患者には、本剤の投与は推奨されない。

ベースライン時およびその後は3ヵ月ごとにリンパ球数をモニタリングすること。リンパ球数に基づき推奨される用量変更については、用法・用量（2.3項）を参照のこと。

好中球減少症

本剤を投与すると、プラセボ投与時よりも好中球減少症（ANCが $2000/\text{mm}^3$ 未満）の発現頻度が上昇した。

好中球数が低値（すなわち、ANC が $1000/\text{mm}^3$ 未満）の患者には、本剤の投与開始を避けること。ANC が $500\sim1000/\text{mm}^3$ で持続する患者では、ANC が $1000/\text{mm}^3$ を超えるまで、本剤の投与を中断すること。ANC が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者には、本剤の投与は推奨されない。

ベースライン時、本剤の投与開始から 4～8 週間後およびその後は 3 ヶ月ごとに、好中球数をモニタリングすること。ANC の検査結果に基づき推奨される用量変更については、用法・用量（2.3 項）を参照のこと。

貧血

ヘモグロビン値が低値（すなわち、 9 g/dL 未満）の患者には、本剤の投与開始を避けること。本剤の投与中に、ヘモグロビン値が 8 g/dL 未満、または 2 g/dL を超えるヘモグロビン値の低下を示す患者では、本剤の投与を中断すること。

ベースライン時、本剤の投与開始から 4～8 週間後およびその後は 3 ヶ月ごとに、ヘモグロビン値をモニタリングすること。ヘモグロビン値の検査結果に基づき推奨される用量変更については、用法・用量（2.3 項）を参照のこと。

肝酵素値上昇

本剤投与時では、プラセボ投与時よりも肝酵素値上昇の発現頻度が高かった。これらの異常のほとんどは、基礎療法として DMARD（主に、メトトレキサート）を投与する臨床試験において発現した。

薬物性肝障害の可能性を確認するために、肝機能検査の定期的なモニタリングと肝酵素値上昇の原因についての速やかな検査が推奨される。薬物性肝障害が疑われる場合には、この診断が除外されるまで、本剤の投与を中断すること。

脂質値上昇

本剤の投与は、総コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロールおよび高比重リポタンパク質（HDL）コレステロールなどの脂質パラメータの上昇と関連していた。概して投与開始から 6 週間以内に、本剤による影響は最大となった。これらの脂質パラメータの上昇が心血管系疾患の罹患率や死亡率に及ぼす影響は確定していない。

本剤による治療の開始から約 4～8 週間後に、脂質パラメータを評価すること。

高脂血症の管理を目的とする診療ガイドライン [National Cholesterol Educational Program (NCEP) など] に従って、患者を管理すること。

5.5. ワクチン接種

本剤投与中の生ワクチン接種は避けること。生ワクチン接種から本剤の投与開始までの間隔は、免疫抑制薬に関する最新の予防接種ガイドラインに従って設定すること。

1 例の患者が弱毒生ワクチン（Zostavax）接種 16 日後かつトファシチニブ 5 mg 1 日 2 回投与開始 2 日後に、水痘帯状疱疹ウイルスのワクチン株に感染した。この患者はベースライン時点で水痘の既往がなく、抗水痘帯状疱疹ウイルス抗体が検出されなかったことから、水痘帯状疱疹ウイルスに対する免疫がなかった。トファシチニブの投与は中止され、標準的な用量の抗ウイルス薬による治療後に患者は回復した。

本剤による治療の開始に先立ち、最新の予防接種ガイドラインに従って予防接種に関する情報を更新すること。

5.6. 一般的注意事項

ゼルヤンツ XR 徐放錠に固有の注意事項

他のあらゆる変形しにくい材質と同様に、既存の重度の消化管狭窄（病的疾患または医原性疾患）を有する患者にゼルヤンツ XR 徐放錠を投与する際には注意を必要とする。狭窄が既知の患者に対し、他の薬剤が変形しにくい徐放性製剤を経口投与する際に、閉塞症状が認められたことがまれに報告されている。

6. 副作用

6.1. 臨床試験成績

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤を検討する臨床試験で認められた副作用の発現頻度は、他の薬剤を検討する臨床試験での副作用の発現頻度と直接比較することはできず、このような発現頻度からは、診療でより広範な患者集団に認められる副作用の発現頻度を予測できない可能性がある。

関節リウマチ

以下に述べる臨床試験は、ゼルヤンツ錠を用いて実施されたものである。ゼルヤンツ錠の用量は、5 mg 1 日 2 回以外でも検討されているが、推奨用量は 5 mg 1 日 2 回である。

ゼルヤンツ XR 徐放錠の推奨用量は、11 mg 1 日 1 回である。

以下に説明するデータには、二重盲検、比較対照、多施設共同試験として、第 2 相臨床試験 2 試験と第 3 相臨床試験 5 試験のデータが含まれる。これらの臨床試験では、患者はゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群（292 例）、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群（306 例）、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回 + DMARD（メトトレキサートなど）併用群（1044 例）、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回 + DMARD 併用群（1043 例）およびプラセボ群（809 例）に無作為割り付けされた。上記 7 試験の治験実施計画書では、プラセボ群の患者は、（コントロール不良の疾患活動性に基づく）患者の反応により、または試験デザインにより投与 3 ヶ月または 6 ヶ月の時点で、ゼルヤンツ錠の投与を受けることが規定されていた。このため、有害事象は、必ずしも特定の投与方法に明らかに起因するとは限らない。したがって、有害事象発現後に実施された解析の一部では、試験デザインまたは患者の反応により、プラセボからゼルヤンツ錠の投与に変更した患者が、特定の投与期間ではプラセボ群とゼルヤンツ錠群の両方に含まれている。投与開始から 3 ヶ月間のデータに基づき、プラセボとゼルヤンツ錠の投与を受けた患者との間で比較し、また、投与開始から 12 ヶ月間のデータに基づき、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群とゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群との間で比較した。

長期安全性解析集団には、二重盲検、比較対照試験（早期の開発相の試験など）に参加し、その後に長期安全性試験 2 試験のうち 1 試験に参加したすべての患者を含めた。長期安全性試験のデザインは、臨床判断に基づいてゼルヤンツ錠の用量を調節できるように設定された。このことにより、用量に関して、長期安全性データの解釈は制限される。

報告された主な重篤な副作用は、重篤な感染症であった [警告および使用上の注意 (5.1 項) を参照]。

二重盲検、プラセボ対照試験で、投与開始から 3 ヶ月間で何らかの副作用により投与を中止した患者の割合は、ゼルヤンツ錠の投与を受けた患者では 4%、プラセボの投与を受けた患者では 3%であった。

全般的な感染症

比較対照試験 7 試験では、投与開始から 3 ヶ月間における感染症の全発現頻度は、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群およびプラセボ群でそれぞれ、20%、22%および 18%であった。

ゼルヤンツ錠投与に伴う報告された主な感染症は、上気道感染、鼻咽頭炎および尿路感染（発現頻度はそれぞれ、4%、3%および 2%）であった。

重篤な感染症

比較対照試験 7 試験では、投与開始から 3 ヶ月間で、プラセボ群の 1 例（100 人年あたり 0.5 件）、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群またはゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の 11 例（100 人年あたり 1.7 件）で重篤な感染症が報告された。ゼルヤンツ錠投与群（5 mg 1 日 2 回群と 10 mg 1 日 2 回群を併合）とプラセボ群との重篤な感染症の発現頻度の差（ゼルヤンツ錠投与群における発現頻度－プラセボ群における発現頻度）は、100 人年あたり 1.1 件（95%信頼区間：-0.4, 2.5）であった。

比較対照試験 7 試験では、投与開始から 12 ヶ月間で、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群の 34 例（100 人年あたり 2.7 件）、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の 33 例（100 人年あたり 2.7 件）で重篤な感染症が報告された。ゼルヤンツ錠投与群間での重篤な感染症の発現頻度の差（10 mg 1 日 2 回群における発現頻度－5 mg 1 日 2 回群における発現頻度）は、100 人年あたり -0.1 件（95%信頼区間：-1.3, 1.2）であった。

主な重篤な感染症は、肺炎、蜂巣炎、带状疱疹および尿路感染であった〔警告および使用上の注意（5.1 項）を参照〕。

結核

比較対照試験 7 試験では、投与開始から 3 ヶ月間で、プラセボ群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群またはゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の患者で、結核の発現は報告されなかった。

比較対照試験 7 試験では、投与開始から 12 ヶ月間で、結核の発現はゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群では報告されなかったのに対し、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の 6 例（100 人年あたり 0.5 件）で報告された。ゼルヤンツ錠投与群間での結核の発現頻度の差（10 mg 1 日 2 回群における発現頻度－5 mg 1 日 2 回群における発現頻度）は、100 人年あたり 0.5 件（95%信頼区間：0.1, 0.9）であった。

播種性結核の症例も報告された。結核と診断されるまでのゼルヤンツ錠の投与期間（中央値）は 10 ヶ月間（範囲：152～960 日間）であった〔警告および使用上の注意（5.1 項）を参照〕。

日和見感染症（結核を除く）

比較対照試験 7 試験では、投与開始から 3 ヶ月間で、プラセボ群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群またはゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の患者で、日和見感染症の発現は報告されなかった。

比較対照試験 7 試験では、投与開始から 12 ヶ月間で、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群の 4 例（100 人年あたり 0.3 件）、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の 4 例（100 人年あたり 0.3 件）で日和見感染症が報告された。ゼルヤンツ錠投与群間での日和見感染症の発現頻度の差（10 mg 1 日 2 回群における発現頻度－5 mg 1 日 2 回群における発現頻度）は、100 人年あたり 0 件（95%信頼区間：-0.5, 0.5）であった。

日和見感染症と診断されるまでのゼルヤンツ錠の投与期間（中央値）は、8 ヶ月間（範囲：41～698 日間）であった〔警告および使用上の注意（5.1 項）を参照〕。

悪性腫瘍

比較対照試験 7 試験では、投与開始から 3 ヶ月間で、悪性腫瘍（NMSC を除く）が、プラセボ群では報告されなかったのに対し、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群またはゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の 2 例（100 人年あたり 0.3 件）で報告された。ゼルヤンツ錠投与群（5 mg 1 日 2 回群と 10 mg 1 日 2 回群を併合）とプラセボ群との悪性腫瘍の発現頻度の差（ゼルヤンツ錠投与群における発現頻度－プラセボ群における発現頻度）は、100 人年あたり 0.3 件（95%信頼区間：-0.1, 0.7）であった。

比較対照試験 7 試験では、投与開始から 12 ヶ月間で、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群の 5 例（100 人年あたり 0.4 件）、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の 7 例（100 人年あたり 0.6 件）で、悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現が報告された。ゼルヤンツ錠投与群間での悪性腫瘍の発現頻度の差（10 mg 1 日 2 回群における発現頻度－5 mg 1 日 2 回群における発現頻度）は、100 人年あたり 0.2 件（95%信頼区間：-0.4, 0.7）であった。これらの悪性腫瘍例のうち 1 例は、投与開始から 12 ヶ月間でゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の患者に発現したリンパ腫であった。

長期継続投与試験の期間中にみられた悪性腫瘍を含めた主な悪性腫瘍の種類は、肺癌および乳癌であり、続いて、胃癌、結腸直腸癌、腎細胞癌、前立腺癌、リンパ腫、悪性黒色腫の順であった〔警告および使用上の注意（5.2 項）を参照〕。

臨床検査値異常

リンパ球減少症

比較対照試験では、投与開始から 3 ヶ月間で、ゼルヤンツ錠投与群（5 mg 1 日 2 回群と 10 mg 1 日 2 回群を併合）の患者の 0.04%で、リンパ球絶対数の 500/mm³未満への減少が確認された。

確認された 500/mm³未満のリンパ球数は、治療を要した感染症および重篤な感染症の発現頻度の上昇と関連していた〔警告および使用上の注意（5.4 項）を参照〕。

好中球減少症

比較対照試験では、投与開始から 3 ヶ月間で、ゼルヤンツ錠投与群（5 mg 1 日 2 回群と 10 mg 1 日 2 回群を併合）の患者の 0.07%で、ANC の 1000/mm³未満への減少が確認された。

いずれの投与群でも、ANC の 500/mm³未満への減少は確認されなかった。

好中球減少症と重篤な感染症の発現との間に明らかな関係は認められなかった。

長期安全性解析集団で確認された ANC 減少のパターンおよび発現頻度は、比較対照試験でみられたものと一致していた〔警告および使用上の注意（5.4 項）を参照〕。

肝酵素値上昇

ゼルヤンツ錠の投与を受けた患者で、基準値上限の 3 倍（3 × ULN）を超える肝酵素値上昇が確認された。肝酵素値上昇が認められた患者に対して、投与法を変更（併用薬である DMARD を減量、ゼルヤンツ錠の投与を中断またはゼルヤンツ錠を減量）したところ、肝酵素値は低下または正常化した。

比較対照単剤療法試験（投与開始から 3 ヶ月間）では、プラセボ群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の間で、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加の発現頻度に差は認められなかった。

基礎療法として DMARD を投与した比較対照試験（投与開始から 3 ヶ月間）では、それぞれ、プラセボ群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の患者の 1.0%、1.3%お

よび 1.2%に、 $3 \times \text{ULN}$ を超える ALT 増加が認められた。これらの臨床試験では、それぞれ、プラセボ群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群の患者の 0.6%、0.5%および 0.4%に、 $3 \times \text{ULN}$ を超える AST 増加が認められた。

ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回の投与を約 2.5 ヶ月間受けた 1 例で、薬物性肝障害の発現が 1 件報告された。当該患者には、 $3 \times \text{ULN}$ を超える症候性の ALT 増加および AST 増加ならびに $2 \times \text{ULN}$ を超えるビリルビン増加が認められ、入院および肝生検が必要であった。

脂質値上昇

比較対照試験では、脂質パラメータ（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド）の用量依存的な上昇が投与開始後 1 ヶ月の時点で認められ、その後、脂質パラメータは変化しなかった。比較対照試験での投与開始から 3 ヶ月間の脂質パラメータの変化について、以下に要約する：

- LDL コレステロールの平均値が、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群では 15%増加し、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群では 19%増加した。
- HDL コレステロールの平均値が、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群では 10%増加し、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群では 12%増加した。
- ゼルヤンツ錠の投与を受けた患者において、LDL/HDL 比の平均値は本質的に変化しなかった。

比較対照試験 1 試験では、上昇していた LDL コレステロール値およびアポリポタンパク質 B (ApoB) 値は、スタチン療法が奏効して投与前のレベルまで低下した。

長期安全性解析集団で認められた脂質パラメータの上昇は、比較対照試験でみられたものと一致していた。

血清クレアチニン値上昇

比較対照試験では、ゼルヤンツ錠の投与により、血清クレアチニン値の用量依存的な上昇が認められた。血清クレアチニン値の上昇量は、投与開始から 12 ヶ月間の安全性併合解析では、平均すると 0.1 mg/dL 未満であった。しかしながら、長期継続投与試験で投与期間が延長するにつれて最大で患者の 2%が、治験実施計画書で規定した投与中止基準（ベースライン値の 50%を超えるクレアチニン値の上昇）に該当したため、ゼルヤンツ錠の投与を中止した。モニタリングされた血清クレアチニン値上昇の臨床的な意義は不明である。

その他の副作用

DMARD 併用の有無を問わず、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群または 10 mg 1 日 2 回群の患者で発現頻度が 2%以上かつプラセボ群よりも 1%以上高い副作用を Table 4 に要約する。

Table 4. DMARD 併用の有無を問わず（投与開始から3ヵ月間）ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群または 10 mg 1 日 2 回群の関節リウマチ患者で発現頻度が 2%以上かつプラセボ群よりも 1%以上高い副作用

	ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回群	ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回群*	プラセボ群
基本語	N = 1336 (%)	N = 1349 (%)	N = 809 (%)
下痢	4.0	2.9	2.3
鼻咽頭炎	3.8	2.8	2.8
上気道感染	4.5	3.8	3.3
頭痛	4.3	3.4	2.1
高血圧	1.6	2.3	1.1

N は、臨床試験 7 試験で無作為割り付けされ治験薬の投与を受けた患者数を示したものである。

*ゼルヤンツ錠の推奨用量は 5 mg 1 日 2 回である。

比較対照試験および非盲検継続投与試験で患者に発現した他の副作用は以下のとおりである：

血液およびリンパ系障害：貧血

感染症および寄生虫症：憩室炎

代謝および栄養障害：脱水

精神障害：不眠症

神経系障害：錯感覚

呼吸器、胸郭および縦隔障害：呼吸困難、咳嗽、副鼻腔うっ血、間質性肺疾患（死亡例を含む）

胃腸障害：腹痛、消化不良、嘔吐、胃炎、悪心

肝胆道系障害：脂肪肝

皮膚および皮下組織障害：発疹、紅斑、そう痒症

筋骨格系、結合組織および骨障害：筋骨格痛、関節痛、腱炎、関節腫脹

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）：非黒色腫皮膚癌

一般・全身障害および投与部位の状態：発熱、疲労、末梢性浮腫

メトトレキサート未治療患者における臨床経験

試験 VI は、メトトレキサート未治療患者を対象とした実薬対照試験であった [臨床成績 (14 章) を参照]。メトトレキサート未治療患者における安全性に関する経験は、試験 I～V で得られたものと一致していた。

乾癬性関節炎

活動性乾癬性関節炎 (PsA) 患者を対象とした第 3 相二重盲検試験 2 試験において、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回および 10 mg 1 日 2 回の投与を検討した。

PsA-I (NCT01877668) 試験は、試験期間が 12 ヶ月であり、非生物学的 DMARD に対して効果不十分の患者と TNF 阻害薬未治療の患者が組み入れられた。PsA-I 試験では、3 ヶ月間のプラセボ対照期間が設定され、アダリムマブ 40 mg の 2 週間ごとの皮下投与も 12 ヶ月間行われた。

PsA-II (NCT01882439) 試験は、試験期間が 6 ヶ月間であり、1 剤以上の TNF 阻害薬（既承認薬）に対して効果不十分の患者が組み入れられた。PsA-II 試験では、3 ヶ月間のプラセボ対照期間が設定された。

上記の第 3 相試験 2 試験合計で 238 例が無作為割り付け後にゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回の投与を受け、236 例が無作為割り付け後にゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回の投与を受けた。2 試験の患者全例が一定用量の非生物学的 DMARD [大部分 (79%) がメトトレキサート] の投与を必要とした。無作為割り付け後にゼルヤンツ錠の投与を受けた試験集団 (474 例) には、65 歳以上の患者 45 例 (9.5%) とベースライン時に糖尿病が認められた患者 66 例 (13.9%) が含まれた。

ゼルヤンツ錠の投与を受けた活動性乾癬性関節炎患者における安全性プロファイルは、関節リウマチ患者における安全性プロファイルと同様であった。

7. 薬物相互作用

本項で述べる情報はすべて、ゼルヤンツ錠およびゼルヤンツ XR 徐放錠にあてはまる。これは、両錠剤が同じ有効成分（トファシチニブ）を含有するためである。

7.1. 強い CYP3A4 阻害薬

本剤を強い CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾールなど）と併用すると、トファシチニブの曝露量は増加する。[用法・用量 (2.4 項) および Figure 3 を参照]。

7.2. CYP3A4 を中程度に阻害しかつ CYP2C19 を強く阻害する薬剤

本剤を、CYP3A4 を中程度に阻害しかつ CYP2C19 を強く阻害する薬剤（フルコナゾールなど）と併用すると、トファシチニブの曝露量は増加する [用法・用量 (2.4 項) および Figure 3 を参照]。

7.3. 強い CYP3A4 誘導薬

本剤を強い CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）と併用すると、トファシチニブの曝露量は減少する [用法・用量 (2.4 項) および Figure 3 を参照]。

7.4. 免疫抑制薬

本剤を強い免疫抑制薬（アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンなど）と併用すると、免疫抑制が増強されるリスクがある。関節リウマチ患者および乾癬性関節炎患者を対象として、本剤の反復投与と強い免疫抑制薬との併用については検討されていない。本剤と生物学的 DMARD またはアザチオプリンやシクロスポリンなどの強い免疫抑制薬の併用は、推奨されない。

8. 特別な患者集団への投与

本項で述べる情報はすべて、ゼルヤンツ錠およびゼルヤンツ XR 徐放錠にあてはまる。これは、両錠剤が同じ有効成分（トファシチニブ）を含有するためである。

8.1. 妊婦への投与

妊娠中の医薬品曝露に関するレジストリ

妊娠中に本剤に曝露した女性の妊娠転帰を観察する妊娠中の医薬品曝露に関するレジストリが設定されている。妊娠した場合は、この妊娠中の医薬品曝露に関するレジストリに登録するよう患者に推奨すること。患者はフリーダイヤルで 1-877-311-8972 へ連絡し、同レジストリへの登録や同レジストリからの情報収集を行うことができる。

リスクの概要

妊婦を対象とした本剤の投与に関する適切かつ十分に管理された試験は実施されていない。

本剤投与の対象となる患者集団における重大な先天異常および流産の推定背景リスクは不明である。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常および流産の背景リスクは、それぞれ 2%~4% および 15%~20% である。

動物試験の結果から、本剤は胎児発生に影響を及ぼす可能性がある。妊娠したラットおよびウサギに、トファシチニブを臨床用量（5 mg 1 日 2 回）のそれぞれ 146 倍および 13 倍に相当する曝露量で器官形成期に投与したところ、胎児死亡および催奇形作用が認められた [データを参照]。さらに、ラットを用いた出生前および出生後の発生に関する試験では、トファシチニブを臨床用量（5 mg 1 日 2 回）の約 73 倍に相当する曝露量で投与したとき、生存同腹児数の減少、出生後の生存率の低下および出生児体重の減少が認められた。

データ

臨床データ

トファシチニブの臨床開発計画において、先天異常および流産が報告されている。

非臨床データ

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（妊娠ラットにトファシチニブを器官形成期に投与）では、トファシチニブは、臨床用量（5 mg 1 日 2 回）の約 146 倍に相当する曝露量（ラットに 100 mg/kg/日を経口投与したときに得られた AUC に基づく）で催奇形性を示した。催奇形作用として、全身浮腫（外表奇形）、膜性部心室中隔欠損（軟部組織奇形）および骨格奇形または骨格変異（頸椎弓欠損；大腿骨、腓骨、上腕骨、橈骨、肩甲骨、脛骨および尺骨の湾曲；胸骨裂；肋骨欠損；大腿骨奇形；肋骨分岐；肋骨癒合；胸骨分節癒合および胸椎の半椎）が認められた。さらに、着床後死亡（早期吸収および後期吸収）が増加し、その結果、生存胎児数が減少した。トファシチニブの投与により、胎児の平均体重は減少した。ラットでは、臨床用量（5 mg 1 日 2 回）の約 58 倍に相当する曝露量（妊娠ラットに 30 mg/kg/日を経口投与したときに得られた AUC に基づく）で、トファシチニブによる発生毒性は認められなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験（妊娠ウサギにトファシチニブを器官形成期に投与）では、トファシチニブは、母体毒性の徴候は認められなかったが、臨床用量（5 mg 1 日 2 回）の約 13 倍に相当する曝露量（ウサギに 30 mg/kg/日を経口投与したときに得られた AUC に基づく）で、催奇形性を示した。催奇形作用として、胸腹壁破裂、臍帯ヘルニア、膜性部心室中隔欠損、頭蓋／骨格奇形（小口症、小眼球症）、正中線欠損および尾部欠損が認められた。さらに、後期吸収と関連する着床後死亡の増加が認められた。ウサギでは、臨床用量（5 mg 1 日 2 回）の約 3 倍に相当する曝露量（妊娠ウサギに 10 mg/kg/日を経口投与したときに得られた AUC に基づく）で、トファシチニブによる発生毒性は認められなかった。

出生前および出生後の発生に関する試験（妊娠ラットにトファシチニブを妊娠 6 日から授乳 20 日に投与）では、臨床用量（5 mg 1 日 2 回）の約 73 倍に相当する曝露量（ラットに 50 mg/kg/日を経口投与したときに得られた AUC に基づく）で、生存同腹児数の減少、出生後の生存率の低下および出生児体重の減少が認められた。ラットでは、臨床用量（5 mg 1 日 2 回）の約 17 倍に相当する曝露量（ラットに 10 mg/kg/日を経口投与したときに得られた AUC に基づく）で、行動評価や学習評価、性成熟または F1 世代ラットが交尾し F2 世代の生存胎児を出生する能力への影響は認められなかった。

8.2. 授乳婦への投与

リスクの概要

トファシチニブがヒト乳汁中に排出されるかどうかは不明である。さらに、本剤が母乳児に及ぼす影響を検討するためのデータは得られていない。しかしながら、トファシチニブは、ラットの母体血清中よりも高い濃度で、乳汁中に排出される [データを参照]。本剤の投与中には授乳しないこと。授乳を中止するか、本剤の投与を中止するかを判断すること。

データ

臨床データ

授乳婦を対象とした本剤の投与に関する適切かつ十分に管理された試験は実施されていない。

非臨床データ

授乳ラットにトファシチニブを投与したとき、乳汁中トファシチニブ濃度は母体の血清中トファシチニブ濃度と平行して推移し、すべての測定時点で血清中濃度よりも約 2 倍高かった。

8.3. 生殖能を有する女性および男性への投与

避妊

女性

ラットおよびウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、奇形を含む胚・胎児毒性が認められた [特別な患者集団への投与 (8.1 項) を参照]。

生殖能を有する女性には、本剤の投与中および最終投与後 4 週間以上にわたって有効な避妊法を用いるよう指導すること。本剤の投与中に妊娠した場合または妊娠が疑われる場合は、医療従事者に連絡するよう女性を指導すること。

不妊

女性

ラットの試験結果から、本剤の投与により生殖能を有する女性の妊孕性が低下する可能性がある [非臨床毒性 (13.1 項) を参照]。

8.4. 小児への投与

小児患者における本剤の安全性および有効性は確立されていない。

8.5. 高齢者への投与

関節リウマチ患者を対象とした試験 I～V に登録された 3315 例のうち、計 505 例が 65 歳以上であり、このうち 71 例は 75 歳以上であった。本剤の投与を受けた 65 歳以上の患者における重篤な感染症の発現頻度は、65 歳未満の患者と比べて高かった。

一般的に高齢者集団における感染症の発現頻度は高いため、高齢患者に本剤を投与する際には注意を必要とする。

8.6. 糖尿病患者への投与

一般的に糖尿病集団における感染症の発現頻度は高いため、糖尿病を有する患者に本剤を投与する際には注意を必要とする。

8.7. 肝機能障害を有する患者への投与

肝機能が正常な患者と比べて、中等度の肝機能障害を有する患者が本剤の投与を受けた場合のトファシチニブの血中濃度は高かった [臨床薬理 (12.3 項) を参照]。トファシチニブの血中濃度が高いと、一部の副作用の発現リスクが上昇する可能性がある。このため、中等度の肝機能障害を有する患者への推奨用量は、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 1 回とする [用法・用量 (2.5 項) を参照]。本剤は、重度の肝機能障害を有する患者では検討されていない。したがって、重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与は推奨されない。軽度の肝機能障害を有する患者に対しては、用量調節の必要はない。血清検査で B 型肝炎ウイルス陽性または C 型肝炎ウイルス陽性を示した患者では、本剤の安全性および有効性は検討されていない。

8.8. 腎機能障害を有する患者への投与

腎機能が正常な患者と比べて、中等度および重度の腎機能障害を有する患者が本剤の投与を受けた場合のトファシチニブの血中濃度は高かった。このため、中等度および重度の腎機能障害を有する患者への推奨用量は、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 1 回とする [用法・用量 (2.5 項) を参照]。臨床試験では、ベースライン時のクレアチニンクリアランス値 (Cockcroft-Gault 式により推定) が 40 mL/分未満の関節リウマチ患者 (またはクレアチニンクリアランス値が 50 mL/分未満の活動性乾癬性関節炎患者) を対象として本剤は評価されなかった。軽度の腎機能障害を有する患者に対しては、用量調節の必要はない。

10. 過量投与

ヒトにおける急性過量投与時の徴候、症状および臨床検査所見

本剤の過量投与に関する経験はない。

過量投与時の治療または管理

健康被験者を対象に本剤を最大 100 mg の用量で投与 (単回投与も含む) したときの薬物動態データから、投与後 24 時間以内に投与量の 95%超が排泄されると予測される。

本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。過量投与した場合には、副作用の徴候および症状について患者を観察することが推奨される。副作用が発現した患者には、適切な治療を行うこと。

ANNEX I
SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

XELJANZ 5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains tofacitinib citrate, equivalent to 5 mg tofacitinib.

Excipient with known effect

Each tablet contains 59.44 mg lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

White, round tablet of 7.9 mm diameter, debossed “Pfizer” on one side and “JKI 5” on the reverse.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indication

XELJANZ in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) in adult patients who have responded inadequately to, or who are intolerant to one or more disease-modifying antirheumatic drugs. XELJANZ can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or when treatment with MTX is inappropriate (see sections 4.4 and 4.5).

4.2 Posology and method of administration

Treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of RA.

Posology

The recommended dose is 5 mg administered twice daily.

Dose adjustment

No dose adjustment is required when used in combination with methotrexate.

Dose interruption and discontinuation

XELJANZ treatment should be interrupted if a patient develops a serious infection until the infection is controlled.

Interruption of dosing may be needed for management of dose-related laboratory abnormalities including lymphopenia, neutropenia and anaemia. As described in Tables 1, 2 and 3 below, recommendations for temporary dose interruption or permanent discontinuation of treatment are made according to the severity of laboratory abnormalities. (see section 4.4)

It is recommended not to initiate dosing in patients with an absolute lymphocyte count less than 750 cells/mm³.

Table 1: Low Absolute Lymphocyte Count

Low Absolute Lymphocyte Count (ALC) (see section 4.4)	
Lab Value (cells/mm³)	Recommendation
ALC greater than or equal to 750	Dose should be maintained.
ALC 500-750	For persistent (2 sequential values in this range on routine testing) decrease in this range, dosing should be interrupted until ALC is greater than 750. When ALC is greater than 750, resume 5 mg twice daily.
ALC less than 500	If lab value confirmed by repeat testing within 7 days, dosing should be discontinued.

It is recommended not to initiate dosing in patients with an absolute neutrophil count (ANC) less than 1,000 cells/mm³.

Table 2: Low Absolute Neutrophil Count

Low Absolute Neutrophil Count (ANC) (see section 4.4)	
Lab Value (cells/mm³)	Recommendation
ANC greater than 1,000	Dose should be maintained.
ANC 500-1,000	For persistent (2 sequential values in this range on routine testing) decreases in this range, dosing should be interrupted until ANC is greater than 1,000. When ANC is greater than 1,000, resume 5 mg twice daily.
ANC less than 500	If lab value confirmed by repeat testing within 7 days, dosing should be discontinued.

It is recommended not to initiate dosing in patients with haemoglobin less than 9 g/dL.

Table 3: Low Haemoglobin Value

Low Haemoglobin Value (Section 4.4)	
Lab Value (g/dL)	Recommendation
Less than or equal to 2 g/dL decrease and greater than or equal to 9.0 g/dL	Dose should be maintained.
Greater than 2 g/dL decrease or less than 8.0 g/dL (Confirmed by repeat testing)	Dosing should be interrupted until haemoglobin values have normalised.

Special populations

Renal impairment

No dose adjustment is required in patients with mild (creatinine clearance 50-80 mL/min) or moderate (creatinine clearance 30-49 mL/min) renal impairment. XELJANZ dose should be reduced to 5 mg once daily in patients with severe (creatinine clearance <30 mL/min) renal impairment (see sections 4.4 and 5.2). Patients with severe renal impairment should remain on a reduced dose of 5 mg once daily even after haemodialysis.

Hepatic impairment

No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A). The dose should be reduced to 5 mg once daily in patients with moderate hepatic impairment (Child Pugh B) (see sections 4.4 and 5.2). XELJANZ should not be used in patients with severe hepatic impairment (Child Pugh C) (see section 4.3).

Elderly

No dose adjustment is required in patients aged 65 years and older. There are limited data in patients aged 75 years and older.

For elderly patients who have difficulties swallowing, XELJANZ 5 mg tablets may be crushed and taken with water.

Paediatric population

The safety and efficacy of XELJANZ in children aged from 2 years to less than 18 years of age have not yet been established. No data are available.

There is no relevant use of XELJANZ in patients aged less than 2 years for the indication of juvenile idiopathic arthritis.

Drug-drug interactions

XELJANZ dose should be reduced to 5 mg once daily in patients receiving potent inhibitors of cytochrome (CYP) P450 3A4 (e.g., ketoconazole). XELJANZ dosage should be reduced to 5 mg once daily in patients receiving one or more concomitant medicinal products that result in both moderate inhibition of CYP3A4 as well as potent inhibition of CYP2C19 (e.g., fluconazole) (see sections 4.4 and 4.5).

Method of administration

Oral use.

XELJANZ is given orally with or without food.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
- Active tuberculosis (TB), serious infections such as sepsis, or opportunistic infections (see section 4.4).
- Severe hepatic impairment (see section 4.2).
- Pregnancy and lactation (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Combination with other RA therapies

XELJANZ has not been studied and its use should be avoided in RA patients in combination with biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as tumour necrosis factor (TNF) antagonists, interleukin (IL)-1R antagonists, IL-6R antagonists, anti-CD20 monoclonal antibodies, selective co-stimulation modulators and potent immunosuppressants such as azathioprine, ciclosporine and tacrolimus because of the possibility of increased immunosuppression and increased risk of infection.

There is a higher incidence of adverse events for the combination of XELJANZ with MTX versus XELJANZ as monotherapy.

Serious infections

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in RA patients receiving XELJANZ. The risk of opportunistic infections is higher in Asian geographic regions (see section 4.8).

XELJANZ should not be initiated in patients with active infections, including localised infections.

The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating XELJANZ in patients:

- with recurrent infections,
- with a history of a serious or an opportunistic infection,
- who have resided or travelled in areas of endemic mycoses,
- who have underlying conditions that may predispose them to infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with XELJANZ. Treatment should be interrupted if a patient develops a serious infection, an opportunistic infection, or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with XELJANZ should undergo prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient, appropriate antimicrobial therapy should be initiated, and the patient should be closely monitored.

As there is a higher incidence of infections in the elderly and in the diabetic populations in general, caution should be used when treating the elderly and patients with diabetes (see section 4.8). Risk of infection may be higher with increasing degrees of lymphopenia and consideration should be given to lymphocyte counts when assessing individual patient risk of infection. Discontinuation and monitoring criteria for lymphopenia are discussed in section 4.2.

Tuberculosis

The risks and benefits of treatment should be considered prior to initiating XELJANZ in patients:

- who have been exposed to TB,
- who have resided or travelled in areas of endemic TB

Patients should be evaluated and tested for latent or active infection prior to and per applicable guidelines during administration of XELJANZ.

Patients with latent TB, who test positive, should be treated with standard antimycobacterial therapy before administering XELJANZ.

Antituberculosis therapy should also be considered prior to administration of XELJANZ in patients who test negative for TB but who have a past history of latent or active TB and where an adequate course of treatment cannot be confirmed; or those who test negative but who have risk factors for TB infection. Consultation with a healthcare professional with expertise in the treatment of TB is recommended to aid in the decision about whether initiating antituberculosis therapy is appropriate for

an individual patient. Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of TB, including patients who tested negative for latent TB infection prior to initiating therapy.

Viral reactivation

Viral reactivation and cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster) were observed in clinical studies with XELJANZ. In patients treated with XELJANZ, the incidence of herpes zoster appears to be increased in Japanese and Korean patients, as well as in those patients with long standing RA who have previously received two or more biological DMARDs. Patients with an absolute lymphocyte count (ALC) less than 1,000 cells/mm³ may have an increased risk of herpes zoster (see section 4.2).

The impact of XELJANZ on chronic viral hepatitis reactivation is unknown. Patients screened positive for hepatitis B or C were excluded from clinical trials. Screening for viral hepatitis should be performed in accordance with clinical guidelines before starting therapy with XELJANZ.

Malignancy and lymphoproliferative disorder

The risks and benefits of XELJANZ treatment should be considered prior to initiating therapy in patients with current or a history of malignancy other than a successfully treated non-melanoma skin cancer (NMSC) or when considering continuing XELJANZ in patients who develop a malignancy. The possibility exists for XELJANZ to affect host defences against malignancies.

Lymphomas have been observed in patients treated with XELJANZ. Patients with RA, particularly those with highly active disease may be at a higher risk (up to several-fold) than the general population for the development of lymphoma. The effect of XELJANZ on the development of lymphoma is uncertain.

Other malignancies were observed in clinical studies and the post-marketing setting, including, but not limited to, lung cancer, breast cancer, melanoma, prostate cancer, and pancreatic cancer.

The effect of XELJANZ on the development and course of malignancies is not known.

Non-melanoma skin cancer

NMSCs have been reported in patients treated with XELJANZ. Periodic skin examination is recommended for patients who are at increased risk for skin cancer (see Table 4 in section 4.8).

Interstitial lung disease

Caution is also recommended in patients with a history of chronic lung disease as they may be more prone to infections. Events of interstitial lung disease (some of which had a fatal outcome) have been reported in patients treated with XELJANZ in clinical trials and in the post-marketing setting although the role of Janus kinase (JAK) inhibition in these events is not known. Asian RA patients are known to be at higher risk of interstitial lung disease, thus caution should be exercised in treating these patients.

Gastrointestinal perforations

Events of gastrointestinal perforation have been reported in clinical trials although the role of JAK inhibition in these events is not known. XELJANZ should be used with caution in patients who may be at increased risk for gastrointestinal perforation (e.g., patients with a history of diverticulitis, patients with concomitant use of corticosteroids and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs). Patients presenting with new onset abdominal signs and symptoms should be evaluated promptly for early identification of gastrointestinal perforation.

Cardiovascular risk

RA patients have an increased risk for cardiovascular disorders and should have risk factors (e.g., hypertension, hyperlipidaemia) managed as part of usual standard of care.

Liver enzymes

Treatment with XELJANZ was associated with an increased incidence of liver enzyme elevation in some patients (see section 4.8 liver enzyme tests). Caution should be exercised when considering initiation of XELJANZ treatment in patients with elevated alanine aminotransferase (ALT) or

aspartate aminotransferase (AST), particularly when initiated in combination with potentially hepatotoxic medicinal products such as methotrexate. Following initiation, routine monitoring of liver tests and prompt investigation of the causes of any observed liver enzyme elevations are recommended to identify potential cases of drug-induced liver injury. If drug-induced liver injury is suspected, the administration of XELJANZ should be interrupted until this diagnosis has been excluded.

Laboratory parameters

Lymphocytes

Treatment with XELJANZ was associated with an increased incidence of lymphopenia compared to placebo. Lymphocyte counts less than 750 cells/mm³ were associated with an increased incidence of serious infections. It is not recommended to initiate or continue XELJANZ treatment in patients with a confirmed lymphocyte count less than 750 cells/mm³. Lymphocytes should be monitored at baseline and every 3 months thereafter. For recommended modifications based on lymphocyte counts, see section 4.2.

Neutrophils

Treatment with XELJANZ was associated with an increased incidence of neutropenia (less than 2,000 cells/mm³) compared to placebo. It is not recommended to initiate XELJANZ treatment in patients with an ANC less than 1,000 cells/mm³. ANC should be monitored at baseline and after 4 to 8 weeks of treatment and every 3 months thereafter. For recommended modifications based on ANC, see section 4.2.

Haemoglobin

Treatment with XELJANZ has been associated with decreases in haemoglobin levels. It is not recommended to initiate XELJANZ treatment in patients with a haemoglobin value less than 9 g/dL. Haemoglobin should be monitored at baseline and after 4 to 8 weeks of treatment and every 3 months thereafter. For recommended modifications based on haemoglobin level, see section 4.2.

Lipid monitoring

Treatment with XELJANZ was associated with increases in lipid parameters such as total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Maximum effects were generally observed within 6 weeks. Assessment of lipid parameters should be performed after 8 weeks following initiation of XELJANZ therapy. Patients should be managed according to clinical guidelines for the management of hyperlipidaemia. Increases in total and LDL cholesterol associated with XELJANZ may be decreased to pretreatment levels with statin therapy.

Vaccinations

Prior to initiating XELJANZ, it is recommended that all patients be brought up to date with all immunisations in agreement with current immunisation guidelines. It is recommended that live vaccines not be given concurrently with XELJANZ. The decision to use live vaccines prior to XELJANZ treatment should take into account the degree of immunocompetence of a given patient.

Prophylactic zoster vaccination should be considered in accordance with vaccination guidelines. Particular consideration should be given to patients with longstanding RA who have previously received two or more biological DMARDs. If live zoster vaccine is administered; it should only be administered to patients with a known history of chickenpox or those that are seropositive for varicella zoster virus (VZV). If the history of chickenpox is considered doubtful or unreliable it is recommended to test for antibodies against VZV.

Vaccination with live vaccines should occur at least 2 weeks but preferably 4 weeks prior to initiation of XELJANZ or in accordance with current vaccination guidelines regarding immunomodulatory medicinal products. No data are available on the secondary transmission of infection by live vaccines to patients receiving XELJANZ.

Elderly

The elderly population in general has an increased risk of adverse events, of increased severity; caution should be used when treating the elderly, see section 4.8.

Lactose

XELJANZ contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

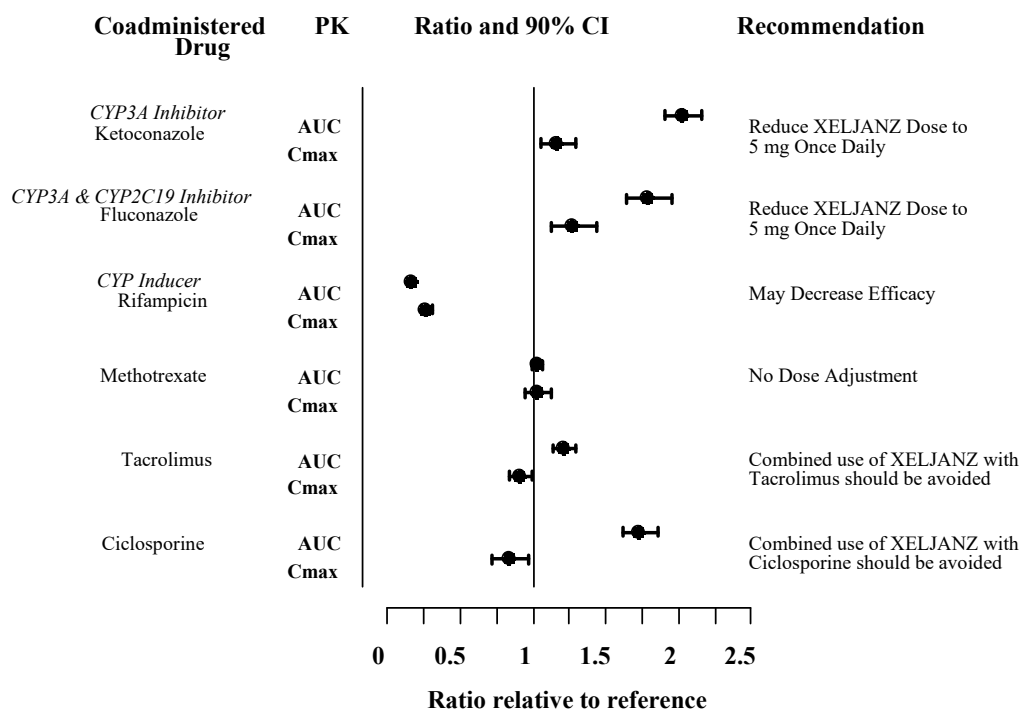
Potential for other medicinal products to influence the PK of XELJANZ

Since XELJANZ is metabolised by CYP3A4, interaction with medicinal products that inhibit or induce CYP3A4 is likely. XELJANZ exposure is increased when coadministered with potent inhibitors of CYP3A4 (e.g., ketoconazole) or when administration of one or more concomitant medications results in both moderate inhibition of CYP3A4 and potent inhibition of CYP2C19 (e.g., fluconazole) (see section 4.2).

XELJANZ exposure is decreased when coadministered with potent CYP inducers (e.g., rifampicin). Inhibitors of CYP2C19 alone or P-glycoprotein are unlikely to significantly alter the PK of XELJANZ.

Coadministration with ketoconazole (strong CYP3A4 inhibitor), fluconazole (moderate CYP3A4 and potent CYP2C19 inhibitor), tacrolimus (mild CYP3A4 inhibitor) and ciclosporine (moderate CYP3A4 inhibitor) increased XELJANZ AUC, while rifampicin (potent CYP inducer) decreased XELJANZ AUC. Coadministration of XELJANZ with potent CYP inducers (e.g., rifampicin) may result in a loss of or reduced clinical response (see Figure 1). Coadministration of potent inducers of CYP3A4 with XELJANZ is not recommended. Coadministration with ketoconazole and fluconazole increased XELJANZ C_{max} , while tacrolimus, ciclosporine and rifampicin decreased XELJANZ C_{max} . Concomitant administration with MTX 15-25 mg once weekly had no effect on the PK of XELJANZ in RA patients (see Figure 1).

Figure 1. Impact of Other Drugs on PK of XELJANZ



Note: Reference group is administration of XELJANZ alone

Potential for XELJANZ to influence the PK of other medicinal products

In vitro studies indicate that tofacitinib does not significantly inhibit or induce the activity of the major human drug metabolizing CYPs (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, and CYP3A4) at concentrations exceeding 160 and 268 times the respective steady state total and free C_{max}, respectively, of a 5 mg twice daily dose in RA patients. These *in vitro* results were confirmed by a human drug interaction study showing no changes in the PK of midazolam, a highly sensitive CYP3A4 substrate, when coadministered with XELJANZ.

In vitro studies indicate that tofacitinib does not significantly inhibit the activity of the major human drug metabolizing uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (UGTs), [UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, and UGT2B7] at concentrations exceeding 535 and 893 times the steady state total and free C_{max} of a 5 mg twice daily dose in RA patients.

In vitro data indicate that the potential for XELJANZ to inhibit transporters such as multidrug resistance (MDR1), organic anion transporting polypeptide (OATP1B1/1B3), organic anionic (OAT1/3), organic cationic (OCT2), or multidrug resistance-associated protein (MRP2) transporters at therapeutic concentrations is also low.

Coadministration of XELJANZ did not have an effect on the PK of oral contraceptives, levonorgestrel and ethinyl estradiol, in healthy female volunteers.

In RA patients, coadministration of XELJANZ with MTX 15-25 mg once weekly decreased the AUC and C_{max} of MTX by 10% and 13%, respectively. The extent of decrease in MTX exposure does not warrant modifications to the individualised dosing of MTX.

Coadministration of XELJANZ did not have an effect on the PK of metformin, indicating that XELJANZ does not interfere with the organic cationic transporter (OCT2) in healthy volunteers.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There are no adequate and well-controlled studies on the use of tofacitinib in pregnant women. Tofacitinib has been shown to be teratogenic in rats and rabbits, and to affect parturition and peri/postnatal development (see section 5.3).

As a precautionary measure, the use of XELJANZ during pregnancy is contraindicated (see section 4.3).

Women of childbearing potential/contraception in females

Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception during treatment with XELJANZ and for at least 4 weeks after the last dose.

Breast-feeding

It is not known whether XELJANZ is secreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. Tofacitinib was secreted in the milk of lactating rats (see section 5.3). As a precautionary measure, the use of XELJANZ during breast-feeding is contraindicated (see section 4.3).

Fertility

Formal studies of the potential effect on human fertility have not been conducted. Tofacitinib impaired female fertility but not male fertility in rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

XELJANZ has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety data includes 6 double-blind, controlled, multicentre studies of varying durations from 6-24 months (Studies I-VI, see section 5.1). A total of 6194 patients (Phases 1, 2, 3 and long-term extension studies) were treated with any dose of XELJANZ, with a mean duration of 3.13 years, with 19405.8 patient-years of accumulated total drug exposure based on up to 8 years of continuous exposure to XELJANZ.

All patients in these studies had moderate to severe RA. The study XELJANZ population had a mean age of 52.1 years and 83.2% were female.

The most common serious adverse reactions were serious infections (see section 4.4). The most common serious infections reported with XELJANZ were pneumonia, cellulitis, herpes zoster, urinary tract infection, diverticulitis, and appendicitis. Among opportunistic infections, TB and other mycobacterial infections, cryptococcus, histoplasmosis, oesophageal candidiasis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus, BK virus infections and listeriosis were reported with XELJANZ. Some patients have presented with disseminated rather than localised disease. Other serious infections that were not reported in clinical studies may also occur (e.g., coccidioidomycosis).

The most commonly reported adverse reactions during the first 3 months in controlled clinical trials were headache, upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, diarrhoea, nausea and hypertension (see Table 4, Adverse Drug Reactions (ADRs) based on all study durations).

The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse reactions during first 3 months of the double-blind, placebo or MTX controlled studies was 3.8% for patients taking XELJANZ. The most common infections resulting in discontinuation of therapy were herpes zoster and pneumonia.

Tabulated list of adverse reactions

The ADRs listed in the table below are presented by System Organ Class (SOC) and frequency categories, defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$) or rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Table 4: Adverse Drug Reactions

System Organ Class	Very Common $\geq 1/10$	Common $\geq 1/100$ to $< 1/10$	Uncommon $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$	Rare $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$
Infections and infestations	Nasopharyngitis	Pneumonia Influenza Herpes zoster Urinary tract infection Sinusitis Bronchitis Pharyngitis	Sepsis Tuberculosis Pneumonia pneumococcal Pneumonia bacterial Diverticulitis Pyelonephritis Cellulitis Arthritis bacterial Herpes simplex Gastroenteritis viral Viral infection	TB of central nervous system Meningitis cryptococcal Urosepsis Disseminated TB Necrotizing fasciitis Bacteraemia Staphylococcal bacteraemia <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia Encephalitis Atypical mycobacterial infection <i>Mycobacterium avium</i> complex infection Cytomegalovirus infection
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)			Non-melanoma skin cancers	
Blood and lymphatic system disorders		Leukopenia Anaemia	Lymphopenia Neutropenia	
Metabolism and nutrition disorders		Dyslipidaemia Hyperlipidaemia	Dehydration	
Psychiatric disorders		Insomnia		
Nervous system disorders		Headache	Paraesthesia	
Vascular disorders		Hypertension		
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Dyspnoea Cough	Sinus congestion	

System Organ Class	Very Common ≥1/10	Common ≥1/100 to <1/10	Uncommon ≥1/1,000 to <1/100	Rare ≥1/10,000 to <1/1,000
Gastrointestinal disorders		Abdominal pain Vomiting Diarrhoea Nausea Gastritis Dyspepsia		
Hepatobiliary disorders			Hepatic steatosis	
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rash	Erythema Pruritus	
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Musculoskeletal pain Arthralgia	Joint swelling Tendonitis	
General disorders and administration site conditions		Pyrexia Oedema peripheral Fatigue		
Investigations		Hepatic enzyme increased Blood cholesterol increased Weight increased Blood creatine phosphokinase increased	Transaminases increased Liver function test abnormal Gamma glutamyl-transferase increased Blood creatinine increased Low density lipoprotein increased	
Injury, poisoning and procedural complications			Ligament sprain Muscle strain	

Description of selected adverse reactions

Overall infections

In controlled Phase 3 clinical studies, the rates of infections over 0-3 months in the 5 mg twice daily (total 616 patients) and 10 mg twice daily (total 642 patients) XELJANZ monotherapy groups were 16.2% (100 patients) and 17.9% (115 patients), respectively, compared to 18.9% (23 patients) in the placebo group (total 122 patients). In controlled Phase 3 clinical studies with background DMARDs, the rates of infections over 0-3 months in the 5 mg twice daily (total 973 patients) and 10 mg twice daily (total 969 patients) XELJANZ plus DMARD group were 21.3% (207 patients) and 21.8% (211 patients), respectively, compared to 18.4% (103 patients) in the placebo plus DMARD group (total 559 patients).

The most commonly reported infections were upper respiratory tract infections and nasopharyngitis (3.7% and 3.2%, respectively).

The overall incidence rate of infections with XELJANZ in the long-term safety all exposure population (total 4867 patients) was 46.1 patients with events per 100 patient-years (43.8 and 47.2 patients with events for 5 mg and 10 mg twice daily, respectively). For patients (total 1750) on

monotherapy, the rates were 48.9 and 41.9 patients with events per 100 patient-years for 5 mg and 10 mg twice daily, respectively. For patients (total 3117) on background DMARDs, the rates were 41.0 and 50.3 patients with events per 100 patient-years for 5 mg and 10 mg twice daily, respectively.

Serious infections

In the 6-month and 24-month, controlled clinical studies, the rate of serious infections in the 5 mg twice daily XELJANZ monotherapy group was 1.7 patients with events per 100 patient-years. In the 10 mg twice daily XELJANZ monotherapy group the rate was 1.6 patients with events per 100 patient-years, the rate was 0 events per 100 patient-years for the placebo group, and the rate was 1.9 patients with events per 100 patient-years for the MTX group.

In studies of 6-, 12-, or 24-month duration, the rates of serious infections in the 5 mg twice daily and 10 mg twice daily XELJANZ plus DMARD groups were 3.6 and 3.4 patients with events per 100 patient-years, respectively, compared to 1.7 patients with events per 100 patient-years in the placebo plus DMARD group.

In the long-term safety all exposure population, the overall rates of serious infections were 2.4 and 3.0 patients with events per 100 patient-years for 5 mg and 10 mg twice daily XELJANZ groups, respectively. The most common serious infections included pneumonia, herpes zoster, urinary tract infection, cellulitis, gastroenteritis and diverticulitis. Cases of opportunistic infections have been reported (see section 4.4).

Serious infections in the elderly

Of the 4271 patients who enrolled in Studies I-VI (see section 5.1), a total of 608 RA patients were 65 years of age and older, including 85 patients 75 years and older. The frequency of serious infection among XELJANZ-treated patients 65 years of age and older was higher than those under the age of 65 (4.8 per 100 patient-years vs. 2.4 per 100 patient-years, respectively). As there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used when treating the elderly (see section 4.4).

Viral reactivation

In XELJANZ clinical trials, Japanese and Korean patients appeared to have a higher rate of herpes zoster than that observed in other populations, as do patients with long standing RA who have previously received two or more biological DMARDs. Patients with an ALC less than 1,000 cells/mm³ may have an increased risk of herpes zoster (see section 4.4).

Laboratory tests

Lymphocytes

In the controlled clinical studies, confirmed decreases in ALC below 500 cells/mm³ occurred in 0.3% of patients and for ALC between 500 and 750 cells/mm³ in 1.9% of patients for the 5 mg twice daily and 10 mg twice daily doses combined.

In the long-term safety population, confirmed decreases in ALC below 500 cells/mm³ occurred in 1.3% of patients and for ALC between 500 and 750 cells/mm³ in 8.4% of patients for the 5 mg twice daily and 10 mg twice daily doses combined.

Confirmed ALC less than 750 cells/mm³ were associated with an increased incidence of serious infections (see section 4.4).

Neutrophils

In the controlled clinical studies, confirmed decreases in ANC below 1,000 cells/mm³ occurred in 0.08% of patients for the 5 mg twice daily and 10 mg twice daily doses combined. There were no confirmed decreases in ANC below 500 cells/mm³ observed in any treatment group. There was no clear relationship between neutropenia and the occurrence of serious infections.

In the long-term safety population, the pattern and incidence of confirmed decreases in ANC remained consistent with what was seen in the controlled clinical studies (see section 4.4).

Liver enzyme tests

Confirmed increases in liver enzymes greater than 3 times the upper limit of normal (3x ULN) were uncommonly observed. In patients experiencing liver enzyme elevation, modification of treatment regimen, such as reduction in the dose of concomitant DMARD, interruption of XELJANZ, or reduction in XELJANZ dose, resulted in decrease or normalisation of liver enzymes.

In the controlled portion of the Phase 3 monotherapy study (0-3 months), (Study I, see section 5.1), ALT elevations greater than 3x ULN were observed in 1.65%, 0.41%, and 0% of patients receiving placebo, XELJANZ 5 mg and 10 mg twice daily, respectively. In this study, AST elevations greater than 3x ULN were observed in 1.65%, 0.41% and 0% of patients receiving placebo, XELJANZ 5 mg and 10 mg twice daily, respectively.

In the Phase 3 monotherapy study (0-24 months) (Study VI, see section 5.1), ALT elevations greater than 3x ULN were observed in 7.1%, 3.0%, and 3.0% of patients receiving MTX, XELJANZ 5 mg and 10 mg twice daily, respectively. In this study, AST elevations greater than 3x ULN were observed in 3.3%, 1.6% and 1.5% of patients receiving MTX, XELJANZ 5 mg and 10 mg twice daily, respectively.

In the controlled portion of the Phase 3 studies on background DMARDs (0-3 months), (Study II-V, see section 5.1), ALT elevations greater than 3x ULN were observed in 0.9%, 1.24% and 1.14% of patients receiving placebo, XELJANZ 5 mg and 10 mg twice daily, respectively. In these studies, AST elevations greater than 3x ULN were observed in 0.72%, 0.5% and 0.31% of patients receiving placebo, XELJANZ 5 mg and 10 mg twice daily, respectively.

In the long-term extension studies, on monotherapy, ALT elevations greater than 3x ULN were observed in 1.1% and 1.4% of patients receiving XELJANZ 5 mg and 10 mg twice daily, respectively. AST elevations greater than 3x ULN were observed in <1.0% in both the tofacitinib 5 mg and 10 mg twice daily groups.

In the long-term extension studies, on background DMARDs, ALT elevations greater than 3x ULN were observed in 1.8% and 1.6% of patients receiving XELJANZ 5 mg and 10 mg twice daily, respectively. AST elevations greater than 3x ULN were observed in <1.0% in both the XELJANZ 5 mg and 10 mg twice daily groups.

Lipids

Elevations in lipid parameters (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides) were first assessed at one month following initiation of XELJANZ in the controlled double-blind clinical trials of RA. Increases were observed at this time point and remained stable thereafter.

Changes in lipid parameters from baseline through the end of the study (6-24 months) in the controlled clinical studies in RA are summarised below:

- Mean LDL cholesterol increased by 15% in the XELJANZ 5 mg twice daily arm and 20% in the XELJANZ 10 mg twice daily arm at Month 12, and increased by 16% in the XELJANZ 5 mg twice daily arm and 19% in the XELJANZ 10 mg twice daily arm at Month 24.
- Mean HDL cholesterol increased by 17% in the XELJANZ 5 mg twice daily arm and 18% in the XELJANZ 10 mg twice daily arm at Month 12, and increased by 19% in the XELJANZ 5 mg twice daily arm and 20% in the XELJANZ 10 mg twice daily arm at Month 24.

Upon withdrawal of XELJANZ treatment, lipid levels returned to baseline.

Mean LDL cholesterol/HDL cholesterol ratios and Apolipoprotein B (ApoB)/ApoA1 ratios were essentially unchanged in XELJANZ-treated patients.

In a controlled clinical trial, elevations in LDL cholesterol and ApoB decreased to pretreatment levels in response to statin therapy.

In the long-term safety populations, elevations in the lipid parameters remained consistent with what was seen in the controlled clinical studies.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for signs and symptoms of adverse reactions. There is no specific antidote for overdose with XELJANZ. Treatment should be symptomatic and supportive.

Pharmacokinetic data up to and including a single dose of 100 mg in healthy volunteers indicate that more than 95% of the administered dose is expected to be eliminated within 24 hours.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Selective Immunosuppressants; ATC code: L04AA29

Mechanism of action

Tofacitinib is a potent, selective inhibitor of the JAK family. In enzymatic assays, tofacitinib inhibits JAK1, JAK2, JAK3, and to a lesser extent TyK2. In contrast, tofacitinib has a high degree of selectivity against other kinases in the human genome. In human cells, tofacitinib preferentially inhibits signalling by heterodimeric cytokine receptors that associate with JAK3 and/or JAK1 with functional selectivity over cytokine receptors that signal via pairs of JAK2. Inhibition of JAK1 and JAK3 by tofacitinib attenuates signalling of interleukins (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15, -21) and type I and type II interferons, which will result in modulation of the immune and inflammatory response.

Pharmacodynamic effects

In patients with RA, treatment up to 6 months with XELJANZ was associated with dose-dependent reductions of circulating CD16/56+ natural killer (NK) cells, with estimated maximum reductions occurring at approximately 8-10 weeks after initiation of therapy. These changes generally resolved within 2-6 weeks after discontinuation of treatment. Treatment with XELJANZ was associated with dose-dependent increases in B cell counts. Changes in circulating T-lymphocyte counts and T-lymphocyte subsets (CD3+, CD4+ and CD8+) were small and inconsistent.

Following long-term treatment (median duration of XELJANZ treatment of approximately 5 years), CD4+ and CD8+ counts showed median reductions of 28% and 27%, respectively, from baseline. In contrast to the observed decrease after short-term dosing, CD16/56+ natural killer cell counts showed a median increase of 73% from baseline. CD19+ B cell counts showed no further increases after long-term XELJANZ treatment. All these lymphocyte subset changes returned toward baseline after temporary discontinuation of treatment. There was no evidence of a relationship between serious or opportunistic infections or herpes zoster and lymphocyte subset counts (see section 4.2 for absolute lymphocyte count monitoring).

Changes in total serum IgG, IgM, and IgA levels over 6-month XELJANZ dosing in patients with RA were small, not dose-dependent and similar to those seen on placebo, indicating a lack of systemic humoral suppression.

After treatment with XELJANZ in RA patients, rapid decreases in serum C-reactive protein (CRP) were observed and maintained throughout dosing. Changes in CRP observed with XELJANZ treatment do not reverse fully within 2 weeks after discontinuation, indicating a longer duration of pharmacodynamic activity compared to the half-life.

Vaccine studies

In a controlled clinical trial of patients with RA initiating XELJANZ 10 mg twice daily or placebo, the number of responders to influenza vaccine was similar in both groups: XELJANZ (57%) and placebo (62%). For pneumococcal polysaccharide vaccine the number of responders was as follows: 32% in patients receiving both XELJANZ and MTX; 62% for XELJANZ monotherapy; 62% for MTX monotherapy; and 77% for placebo. The clinical significance of this is unknown, however, similar results were obtained in a separate vaccine study with influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in patients receiving long-term XELJANZ 10 mg twice daily.

A controlled study was conducted in patients with RA on background MTX immunised with a live attenuated virus vaccine (Zostavax[®]) 2 to 3 weeks before initiating a 12-week treatment with XELJANZ 5 mg twice daily or placebo. Evidence of humoral and cell-mediated responses to VZV was observed in both XELJANZ and placebo-treated patients at 6 weeks. These responses were similar to those observed in healthy volunteers aged 50 years and older. A patient with no previous history of varicella infection and no anti-varicella antibodies at baseline experienced dissemination of the vaccine strain of varicella 16 days after vaccination. XELJANZ was discontinued and the patient recovered after treatment with standard doses of antiviral medication. This patient subsequently made a robust, though delayed, humoral and cellular response to the vaccine (see section 4.4).

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of XELJANZ were assessed in 6 randomised, double-blind, controlled multicentre studies in patients greater than 18 years of age with active RA diagnosed according to American College of Rheumatology (ACR) criteria. Table 5 provides information regarding the pertinent study design and population characteristics.

Table 5: Phase 3 Clinical Trials of Tofacitinib 5 and 10 mg Twice Daily Doses in Patients with RA

Studies	Study I (ORAL Solo)	Study II (ORAL Sync)	Study III (ORAL Standard)	Study IV (ORAL Scan)	Study V (ORAL Step)	Study VI (ORAL Start)
Population	DMARD-IR	DMARD-IR	MTX-IR	MTX-IR	TNFi-IR	MTX-naïve ^a
Control	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	MTX
Background treatment	None ^b	csDMARDs	MTX	MTX	MTX	None ^b
Key features	Monotherapy	Various csDMARDs	Active control (adalimumab)	X-Ray	TNFi-IR	Monotherapy, Active comparator (MTX), X- Ray
Number of patients treated	610	792	717	797	399	956
Total study duration	6 months	1 year	1 year	2 years	6 months	2 years

Studies	Study I (ORAL Solo)	Study II (ORAL Sync)	Study III (ORAL Standard)	Study IV (ORAL Scan)	Study V (ORAL Step)	Study VI (ORAL Start)
Co-primary efficacy endpoints ^c	Month 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR)<2.6	Month 6: ACR20 DAS28-4(ESR)<2.6 Month 3: HAQ-DI	Month 6: ACR20 DAS28-4(ESR)<2.6 Month 3: HAQ-DI	Month 6: ACR20 mTSS DAS28-4(ESR)<2.6 Month 3: HAQ-DI	Month 3: ACR20 HAQ-DI DAS28-4(ESR)<2.6	Month 6: mTSS ACR70
Time of mandatory placebo rescue to tofacitinib 5 or 10 mg twice daily	Month 3	Month 6 (placebo subjects with <20% improvement in swollen and tender joint counts advanced to tofacitinib at Month 3)			Month 3	NA

^a ≤3 weekly doses (MTX-naïve).

^b Antimalarials were allowed.

^c Co-primary endpoints as follows: mean change from baseline in mTSS; percent of subjects achieving ACR20 or ACR70 responses; mean change from baseline in HAQ-DI; percent of subjects achieving a DAS28-4(ESR) <2.6 (remission). mTSS=modified Total Sharp Score, ACR20(70)=American College of Rheumatology ≥20% (≥70%) improvement, DAS28=Disease Activity Score 28 joints, ESR=Erythrocyte Sedimentation Rate, HAQ-DI=Health Assessment Questionnaire Disability Index, DMARD=disease-modifying antirheumatic drug, IR=inadequate responder, csDMARD=conventional synthetic DMARD, TNFi=tumour necrosis factor inhibitor, NA=not applicable

Clinical response

ACR response

The percentages of tofacitinib-treated patients achieving ACR20, ACR50 and ACR70 responses in Studies ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, ORAL Scan, ORAL Step, and ORAL Start are shown in Table 6. In all studies, patients treated with either 5 or 10 mg twice daily tofacitinib had statistically significant ACR20, ACR50 and ACR70 response rates at Month 3 and Month 6 vs. placebo (or vs. MTX in ORAL Start) treated patients.

The treatment effect was similar in patients independent of rheumatoid factor status, age, gender, race, or disease status. Time to onset was rapid (as early as Week 2 in Studies ORAL Solo, ORAL Sync, and ORAL Step) and the magnitude of response continued to improve with duration of treatment. As with the overall ACR response in patients treated with 5 mg or 10 mg twice daily tofacitinib, each of the components of the ACR response was consistently improved from baseline including: tender and swollen joint counts; patient and physician global assessment; disability index scores; pain assessment and CRP compared to patients receiving placebo plus MTX or other DMARDs in all studies.

Table 6: Proportion (%) of Patients with an ACR Response

ORAL Solo: DMARD Inadequate Responders				
Endpoint	Time	Placebo N=122	Tofacitinib 5 mg Twice Daily Monotherapy N=241	Tofacitinib 10 mg Twice Daily Monotherapy N=243
ACR20	Month 3	26	60***	65***
	Month 6	NA	69	71
ACR50	Month 3	12	31***	37***
	Month 6	NA	42	47
ACR70	Month 3	6	15*	20***
	Month 6	NA	22	29

ORAL Sync: DMARD Inadequate Responders					
Endpoint	Time	Placebo + DMARD(s) N=158	Tofacitinib 5 mg Twice Daily + DMARD(s) N=312		Tofacitinib 10 mg Twice Daily + DMARD(s) N=315
ACR20	Month 3	27	56***		63***
	Month 6	31	53***		57***
	Month 12	NA	51		56
ACR50	Month 3	9	27***		33***
	Month 6	13	34***		36***
	Month 12	NA	33		42
ACR70	Month 3	2	8**		14***
	Month 6	3	13***		16***
	Month 12	NA	19		25
ORAL Standard: MTX Inadequate Responders					
Endpoint	Time	Placebo	Tofacitinib Twice Daily + MTX		Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ACR20		N=105	5 mg N=198	10 mg N=197	N=199
	Month 3	26	59***	57***	56***
	Month 6	28	51***	51***	46**
	Month 12	NA	48	49	48
ACR50	Month 3	7	33***	27***	24***
	Month 6	12	36***	34***	27**
	Month 12	NA	36	36	33
ACR70	Month 3	2	12**	15***	9*
	Month 6	2	19***	21***	9*
	Month 12	NA	22	23	17
ORAL Scan: MTX Inadequate Responders					
Endpoint	Time	Placebo + MTX N=156	Tofacitinib 5 mg Twice Daily + MTX N=316		Tofacitinib 10 mg Twice Daily + MTX N=309
ACR20	Month 3	27	55***		66***
	Month 6	25	50***		62***
	Month 12	NA	47		55
	Month 24	NA	40		50
ACR50	Month 3	8	28***		36***
	Month 6	8	32***		44***
	Month 12	NA	32		39
	Month 24	NA	28		40
ACR70	Month 3	3	10**		17***
	Month 6	1	14***		22***
	Month 12	NA	18		27
	Month 24	NA	17		26

ORAL Step: TNF Inhibitor Inadequate Responders				
Endpoint	Time	Placebo + MTX N=132	Tofacitinib 5 mg Twice Daily + MTX N=133	Tofacitinib 10 mg Twice Daily + MTX N=134
ACR20	Month 3	24	41*	48***
	Month 6	NA	51	54
ACR50	Month 3	8	26***	28***
	Month 6	NA	37	30
ACR70	Month 3	2	14***	10*
	Month 6	NA	16	16
ORAL Start: MTX-naïve				
Endpoint	Time	MTX N=184	Tofacitinib 5 mg Twice Daily Monotherapy N=370	Tofacitinib 10 mg Twice Daily Monotherapy N=394
ACR20	Month 3	52	69***	77***
	Month 6	51	71***	75***
	Month 12	51	67**	71***
	Month 24	42	63***	64***
ACR50	Month 3	20	40***	49***
	Month 6	27	46***	56***
	Month 12	33	49**	55***
	Month 24	28	48***	49***
ACR70	Month 3	5	20***	26***
	Month 6	12	25***	37***
	Month 12	15	28**	38***
	Month 24	15	34***	37***

*p<0.05, **p<0.001, ***p<0.0001 versus placebo (versus MTX for ORAL Start), QOW=every other week, N=number of subjects analysed, ACR20/50/70=American College of Rheumatology ≥20, 50, 70% improvement, NA=not applicable.

DAS28-4(ESR) response

Patients in the Phase 3 studies had a mean Disease Activity Score (DAS28-4[ESR]) of 6.1-6.7 at baseline. Significant reductions in DAS28-4(ESR) from baseline (mean improvement) of 1.8-2.0 and 1.9-2.2 were observed in patients treated with 5 mg and 10 mg twice daily doses, respectively, compared to placebo-treated patients (0.7-1.1) at Month 3. The proportion of patients achieving a DAS28 clinical remission (DAS28-4(ESR) <2.6) in ORAL Step, ORAL Sync, and ORAL Standard is shown in Table 7.

Table 7: Number (%) of Subjects Achieving DAS28-4(ESR) <2.6 Remission at Months 3 and 6

	Time Point	N	%
ORAL Step: TNF Inhibitor Inadequate Responders			
Tofacitinib 5 mg twice daily + MTX	Month 3	133	6
Tofacitinib 10 mg twice daily + MTX	Month 3	134	8*
Placebo + MTX	Month 3	132	2
ORAL Sync: DMARD Inadequate Responders			
Tofacitinib 5 mg twice daily	Month 6	312	8*
Tofacitinib 10 mg twice daily	Month 6	315	11***
Placebo	Month 6	158	3
ORAL Standard: MTX Inadequate Responders			
Tofacitinib 5 mg twice daily + MTX	Month 6	198	6*
Tofacitinib 10 mg twice daily + MTX	Month 6	197	11***
Adalimumab 40 mg SC QOW + MTX	Month 6	199	6*
Placebo + MTX	Month 6	105	1

*p < 0.05, ***p < 0.0001 versus placebo, SC=subcutaneous, QOW=every other week, N=number of subjects analysed, DAS28=Disease Activity Scale 28 joints, ESR=Erythrocyte Sedimentation Rate.

Radiographic response

In ORAL Scan and ORAL Start, inhibition of progression of structural joint damage was assessed radiographically and expressed as mean change from baseline in mTSS and its components, the erosion score and joint space narrowing (JSN) score, at Months 6 and 12.

In ORAL Scan, tofacitinib 10 mg twice daily plus background MTX resulted in significantly greater inhibition of the progression of structural damage compared to placebo plus MTX at Months 6 and 12. When given at a dose of 5 mg twice daily, tofacitinib plus MTX exhibited similar effects on mean progression of structural damage (not statistically significant). Analysis of erosion and JSN scores were consistent with overall results.

In the placebo plus MTX group, 78% of patients experienced no radiographic progression (mTSS change less than or equal to 0.5) at Month 6 compared to 89% and 87% of patients treated with tofacitinib 5 or 10 mg (plus MTX) twice daily respectively, (both significant vs. placebo plus MTX). In ORAL Start, tofacitinib monotherapy resulted in significantly greater inhibition of the progression of structural damage compared to MTX at Months 6 and 12 as shown in Table 8, which was also maintained at Month 24. Analyses of erosion and JSN scores were consistent with overall results.

In the MTX group, 70% of patients experienced no radiographic progression at Month 6 compared to 83% and 90% of patients treated with tofacitinib 5 or 10 mg twice daily respectively, both significant versus MTX.

Table 8: Radiographic Changes at Months 6 and 12

	ORAL Scan: MTX Inadequate Responders				
	Placebo + MTX N=139 Mean (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg Twice Daily + MTX N=277 Mean (SD) ^a	Tofacitinib 5 mg Twice Daily + MTX Mean Difference from Placebo ^b (CI)	Tofacitinib 10 mg Twice Daily + MTX N=290 Mean (SD) ^a	Tofacitinib 10 mg Twice Daily + MTX Mean Difference from Placebo ^b (CI)
mTSS ^c					
Baseline	33 (42)	31 (48)	-	37 (54)	-
Month 6	0.5 (2.0)	0.1 (1.7)	-0.3 (-0.7, 0.0)	0.1 (2.0)	-0.4 (-0.8, 0.0)
Month 12	1.0 (3.9)	0.3 (3.0)	-0.6 (-1.3, 0.0)	0.1 (2.9)	-0.9 (-1.5, -0.2)

	ORAL Start: MTX-naïve				
	MTX N=168 Mean (SD)^a	Tofacitinib 5 mg Twice Daily N=344 Mean (SD)^a	Tofacitinib 5 mg Twice Daily Mean Difference from MTX^d (CI)	Tofacitinib 10 mg Twice Daily N=368 Mean (SD)^a	Tofacitinib 10 mg Twice Daily Mean Difference from MTX^d (CI)
mTSS ^c					
Baseline	16 (29)	20 (41)	-	19 (39)	-
Month 6	0.9 (2.7)	0.2 (2.3)	-0.7 (-1.0, -0.3)	0.0 (1.2)	-0.8 (-1.2, -0.4)
Month 12	1.3 (3.7)	0.4 (3.0)	-0.9 (-1.4, -0.4)	0.0 (1.5)	-1.3 (-1.8, -0.8)

^a SD = Standard Deviation

^b Difference between least squares means tofacitinib minus placebo (95% CI = 95% confidence interval)

^c Month 6 and Month 12 data are mean change from baseline

^d Difference between least squares means tofacitinib minus MTX (95% CI = 95% confidence interval)

Physical function response and health-related outcomes

XELJANZ, alone or in combination with MTX, has shown improvements in physical function, as measured by the HAQ-DI. Patients receiving tofacitinib 5 or 10 mg twice daily demonstrated significantly greater improvement from baseline in physical functioning compared to placebo at Month 3 (Studies ORAL Solo, ORAL Sync, ORAL Standard, and ORAL Step) and Month 6 (Studies ORAL Sync and ORAL Standard). Tofacitinib 5 or 10 mg twice daily-treated patients demonstrated significantly greater improvement in physical functioning compared to placebo as early as Week 2 in ORAL Solo and ORAL Sync. Changes from baseline in HAQ-DI in studies ORAL Standard, ORAL Step and ORAL Sync are shown in Table 9.

Table 9: LS Mean Change from Baseline in HAQ-DI at Month 3

	Placebo + MTX	Tofacitinib 5 mg Twice Daily + MTX	Tofacitinib 10 mg Twice Daily + MTX	Adalimumab 40 mg QOW + MTX
ORAL Standard: MTX Inadequate Responders				
N=96		N=185	N=183	N=188
-0.24		-0.54***	-0.61***	-0.50***
ORAL Step: TNF Inhibitor Inadequate Responders				
N=118		N=117	N=125	NA
-0.18		-0.43***	-0.46***	NA
Placebo + DMARD(s)		Tofacitinib 5 mg Twice Daily + DMARD(s)	Tofacitinib 10 mg Twice Daily + DMARD(s)	
ORAL Sync: DMARD Inadequate Responders				
N=147		N=292	N=292	NA
-0.21		-0.46***	-0.56***	NA

*** p<0.0001, tofacitinib vs. placebo + MTX, LS = least squares, N = number of patients, QOW = every other week, NA = not applicable, HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire Disability Index

Health-related quality of life was assessed by the Short Form Health Survey (SF-36). Patients receiving either 5 or 10 mg tofacitinib twice daily experienced significantly greater improvement from baseline compared to placebo in all 8 domains as well as the Physical Component Summary and Mental Component Summary scores at Month 3 in ORAL Solo, ORAL Scan and ORAL Step. In ORAL Scan, mean SF-36 improvements were maintained to 12 months in tofacitinib-treated patients.

Improvement in fatigue was evaluated by the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scale at Month 3 in all studies. Patients receiving tofacitinib 5 or 10 mg twice daily demonstrated significantly greater improvement from baseline in fatigue compared to placebo in all 5 studies. In ORAL Standard and ORAL Scan, mean FACIT-F improvements were maintained to 12 months in tofacitinib-treated patients.

Improvement in sleep was assessed using the Sleep Problems Index I and II summary scales of the Medical Outcomes Study Sleep (MOS-Sleep) measure at Month 3 in all studies. Patients receiving tofacitinib 5 or 10 mg twice daily demonstrated significantly greater improvement from baseline in both scales compared to placebo in ORAL Sync, ORAL Standard and ORAL Scan. In ORAL Standard and ORAL Scan, mean improvements in both scales were maintained to 12 months in tofacitinib-treated patients.

Durability of clinical responses

Durability of effect was assessed by ACR20, ACR50, ACR70 response rates in studies of duration of up to two years. Changes in mean HAQ-DI and DAS28-4(ESR) were maintained in both tofacitinib treatment groups through to the end of the studies.

Evidence of persistence of efficacy with tofacitinib treatment for up to 7 years is also provided from data in the one ongoing and one completed open-label, long-term follow-up studies.

Paediatric population

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit results of studies in XELJANZ in one or more subsets of the paediatric population in juvenile idiopathic arthritis (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic (PK) profile of tofacitinib is characterised by rapid absorption (peak plasma concentrations are reached within 0.5-1 hour), rapid elimination (half-life of ~3 hours) and dose-proportional increases in systemic exposure. Steady state concentrations are achieved in 24-48 hours with negligible accumulation after twice daily administration.

Absorption and distribution

Tofacitinib is well-absorbed, with an oral bioavailability of 74%. Coadministration of tofacitinib with a high-fat meal resulted in no changes in AUC while C_{max} was reduced by 32%. In clinical trials, tofacitinib was administered without regard to meal.

After intravenous administration, the volume of distribution is 87 L. Approximately 40% of circulating tofacitinib is bound to plasma proteins. Tofacitinib binds predominantly to albumin and does not appear to bind to α 1-acid glycoprotein. Tofacitinib distributes equally between red blood cells and plasma.

Metabolism and elimination

Clearance mechanisms for tofacitinib are approximately 70% hepatic metabolism and 30% renal excretion of the parent drug. The metabolism of tofacitinib is primarily mediated by CYP3A4 with minor contribution from CYP2C19. In a human radiolabeled study, more than 65% of the total circulating radioactivity was accounted for by unchanged active substance, with the remaining 35% attributed to 8 metabolites, each accounting for less than 8% of total radioactivity. All metabolites have been observed in animal species and are predicted to have less than 10-fold potency than tofacitinib for JAK1/3 inhibition. No evidence of stereo conversion in human samples was detected. The pharmacologic activity of tofacitinib is attributed to the parent molecule. *In vitro*, tofacitinib is a substrate for MDR1, but not for breast cancer resistance protein (BCRP), OATP1B1/1B3, or OCT1/2, and is not an inhibitor of MDR1, OATP1B1/1B3, OCT2, OAT1/3, or MRP at clinically meaningful concentrations.

Pharmacokinetics in RA patients

The enzymatic activity of CYP enzymes is reduced in RA patients due to chronic inflammation. In RA patients, the oral clearance of XELJANZ does not vary with time, indicating that treatment with XELJANZ does not normalise CYP enzyme activity.

Population PK analysis in RA patients indicated that systemic exposure (AUC) of tofacitinib in the extremes of body weight (40 kg, 140 kg) were similar (within 5%) to that of a 70 kg patient. Elderly patients 80 years of age were estimated to have less than 5% higher AUC relative to the mean age of 55 years. Women were estimated to have 7% lower AUC compared to men. The available data have also shown that there are no major differences in tofacitinib AUC between White, Black and Asian patients. An approximate linear relationship between body weight and volume of distribution was observed, resulting in higher peak (C_{max}) and lower trough (C_{min}) concentrations in lighter patients. However, this difference is not considered to be clinically relevant. The between-subject variability (percentage coefficient of variation) in AUC of tofacitinib is estimated to be approximately 27%.

Renal impairment

Patients with mild (creatinine clearance 50-80 mL/min), moderate (creatinine clearance 30-49 mL/min), and severe (creatinine clearance <30 mL/min) renal impairment had 37%, 43% and 123% higher AUC, respectively, compared with healthy patients (see section 4.2). In patients with end-stage renal disease (ESRD), contribution of dialysis to the total clearance of tofacitinib was relatively small. Following a single dose of 10 mg, mean AUC in patients with ESRD based on concentrations measured on a non-dialysis day was approximately 40% (90% confidence intervals: 1.5-95%) higher compared with patients with normal renal function. In clinical trials, XELJANZ was not evaluated in patients with baseline creatinine clearance values (estimated by Cockcroft-Gault equation) less than 40 mL/min (see section 4.2).

Hepatic impairment

Patients with mild (Child Pugh A) and moderate (Child Pugh B) hepatic impairment had 3%, and 65% higher AUC, respectively, compared with healthy subjects. In clinical trials, XELJANZ was not evaluated in patients with severe (Child Pugh C) hepatic impairment (see sections 4.2 and 4.4), or in patients screened positive for hepatitis B or C.

5.3 Preclinical safety data

In non-clinical studies, effects were observed on the immune and haematopoietic systems that were attributed to the pharmacological properties (JAK inhibition) of tofacitinib. Secondary effects from immunosuppression, such as bacterial and viral infections and lymphoma were observed at clinically relevant doses. Lymphoma was observed in 3 of 8 adult monkeys at 6 times the clinical tofacitinib exposure level (unbound AUC in humans at a dose of 5 mg twice daily), and 0 of 14 juvenile monkeys at 5 times the clinical exposure level. Exposure in monkeys at the no observed adverse effect level (NOAEL) for the lymphomas was approximately equal to the clinical exposure level. Other findings at doses exceeding human exposures included effects on the hepatic and gastrointestinal systems.

Tofacitinib is not mutagenic or genotoxic based on the results of a series of in vitro and in vivo tests for gene mutations and chromosomal aberrations.

The carcinogenic potential of tofacitinib was assessed in 6-month rasH2 transgenic mouse carcinogenicity and 2-year rat carcinogenicity studies. Tofacitinib was not carcinogenic in mice at exposures up to 38 times the clinical exposure level. Benign testicular interstitial (Leydig) cell tumours were observed in rats: benign Leydig cell tumours in rats are not associated with a risk of Leydig cell tumours in humans. Hibernomas (malignancy of brown adipose tissue) were observed in female rats at exposures greater than or equal to 83 times the clinical exposure level. Benign thymomas were observed in female rats at 187 times the clinical exposure level.

Tofacitinib was shown to be teratogenic in rats and rabbits, and have effects in rats on female fertility (decreased pregnancy rate; decreases in the numbers of corpora lutea, implantation sites, and viable foetuses; and an increase in early resorptions), parturition, and peri/postnatal development. Tofacitinib had no effects on male fertility, sperm motility or sperm concentration. Tofacitinib was secreted in milk of lactating rats at concentrations approximately 2-fold those in serum from 1 to 8 hours postdose.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

microcrystalline cellulose
lactose monohydrate
croscarmellose sodium
magnesium stearate

Film coat:

hypromellose 6cP (E464)
titanium dioxide (E171)
lactose monohydrate
macrogol 3350
triacetin (E1518)

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Store in the original, bottle and/or blister, in order to protect from moisture.

6.5 Nature and contents of container

HDPE bottles with silica gel desiccant and child-resistant caps containing 60 or 180 film-coated tablets.

Aluminium foil/PVC backed aluminium foil blisters containing 14 film-coated tablets. Each pack contains 56 or 182 film-coated tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements for disposal.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/17/1178/001

EU/1/17/1178/002

EU/1/17/1178/003

EU/1/17/1178/004

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 22 March 2017

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

欧州製品特性概要の 1～3 項，4.1～4.9 項の和訳を以下に示す。

1. 販売名

ゼルヤンツ 5 mg フィルムコーティング錠

2. 成分および組成

フィルムコーティング錠 1 錠あたりトファシチニブ 5 mg に相当するトファシチニブクエン酸塩を含有する。

作用が既知の添加剤

1 錠あたり乳糖 59.44 mg を含有する。

添加剤の一覧は 6.1 項を参照すること。

3. 剤型

フィルムコーティング錠

上面に「JKI 5」，下面に「Pfizer」の文字が刻印されている，直径 7.9 mm の白色，丸型の錠剤

4. 臨床に関する詳細

4.1. 効能・効果

本剤は，メトトレキサートとの併用で，1 剤以上の疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）に効果不十分または不耐性の中等度から重度の活動性関節リウマチ成人患者に対する治療を適応とする。メトトレキサートに不耐性である場合，またはメトトレキサートによる治療が不適切な場合は，本剤を単剤療法として投与することもできる（4.4 項および 4.5 項参照）。

4.2. 用法・用量

関節リウマチの診断および治療の経験が豊富な医師が治療を開始し，監督すること。

用量

推奨用量は 5 mg 1 日 2 回である。

用量調節

メトトレキサートと併用する場合は，用量調節の必要はない。

投与の中断および中止

患者に重篤な感染症が発現した場合，感染症をコントロールできるようになるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球減少症、好中球減少症および貧血を含む用量依存的な臨床検査値異常を管理するために、本剤の投与の中断が必要となる場合がある。以下の Table 1, Table 2 および Table 3 に示すように、臨床検査値異常の重症度に応じて投与の中断または中止が推奨される（4.4 項参照）。

リンパ球絶対数 (ALC) が $750/\text{mm}^3$ 未満の患者には、本剤の投与を開始しないことが推奨される。

Table 1. リンパ球絶対数の減少

ALC が減少した場合（4.4 項参照）	
臨床検査値 ($/\text{mm}^3$)	推奨
ALC が $750/\text{mm}^3$ 以上	現行の用量を維持する
ALC が $500 \sim 750/\text{mm}^3$	ALC がこの範囲で持続的に（定期検査で 2 回連続して）減少した場合、ALC が $750/\text{mm}^3$ を超えるまで、本剤の投与を中断する
	ALC が $750/\text{mm}^3$ を超えた場合は、本剤 5 mg 1 日 2 回の投与を再開する
ALC が $500/\text{mm}^3$ 未満	7 日以内に再検査で確認した場合は、本剤の投与を中止する

好中球絶対数 (ANC) が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者には、本剤の投与を開始しないことが推奨される。

Table 2. 好中球絶対数の減少

ANC が減少した場合（4.4 項参照）	
臨床検査値 ($/\text{mm}^3$)	推奨
ANC が $1000/\text{mm}^3$ 超	現行の用量を維持する
ANC が $500 \sim 1000/\text{mm}^3$	ANC がこの範囲で持続的に（定期検査で 2 回連続して）減少した場合、ANC が $1000/\text{mm}^3$ を超えるまで、本剤の投与を中断する
	ANC が $1000/\text{mm}^3$ を超えた場合は、本剤 5 mg 1 日 2 回の投与を再開する
ANC が $500/\text{mm}^3$ 未満	7 日以内に再検査で確認した場合は、本剤の投与を中止する

ヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の患者には、本剤の投与を開始しないことが推奨される。

Table 3. ヘモグロビン値の低下

ヘモグロビン値が低下した場合（4.4 項参照）	
臨床検査値 (g/dL)	推奨
2 g/dL 以下のヘモグロビン値の低下およびヘモグロビン値が 9.0 g/dL 以上	現行の用量を維持する
2 g/dL を超えるヘモグロビン値の低下またはヘモグロビン値が 8.0 g/dL 未満（再検査で確認した場合）	ヘモグロビン値が正常化するまで、本剤の投与を中断する

特別な患者集団

腎機能障害

軽度（クレアチニンクリアランスが 50～80 mL/min）または中等度（クレアチニンクリアランスが 30～49 mL/min）の腎機能障害を有する患者に対しては、用量調節の必要はない。重度（クレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）の腎機能障害を有する患者に対しては、本剤を 5 mg 1 日 1 回投与に減量すること（4.4 項および 5.2 項参照）。重度の腎機能障害を有する患者に対しては、透析後であっても 5 mg 1 日 1 回投与への減量を維持すること。

肝機能障害

軽度の肝機能障害（Child Pugh 分類 A）を有する患者に対しては、用量調節の必要はない。中等度の肝機能障害（Child Pugh 分類 B）を有する患者に対しては、本剤を 5 mg 1 日 1 回投与に減量すること（4.4 項および 5.2 項参照）。重度の肝機能障害（Child Pugh 分類 C）を有する患者に対しては、本剤を投与しないこと（4.3 項参照）。

高齢者

65 歳以上の患者に対しては、用量調節の必要はない。75 歳以上の患者についてはデータが限られている。

嚥下困難な高齢患者は、ゼルヤンツ 5 mg 錠を粉砕し水とともに服用してもよい。

小児

2 歳以上 18 歳未満の小児に対する本剤の安全性および有効性は確立されておらず、データが得られていない。

2 歳未満の若年性特発性関節炎患者に対する本剤の使用経験はない。

薬物相互作用

強いシトクロム P450（CYP）3A4 阻害薬（ケトコナゾールなど）と本剤の併用投与を受ける患者は、本剤を 5 mg 1 日 1 回投与に減量すること。CYP3A4 を中程度に阻害しかつ CYP2C19 を強く阻害する薬剤（フルコナゾールなど）を 1 剤以上と本剤の併用投与を受ける患者では、本剤を 5 mg 1 日 1 回投与に減量すること（4.4 項および 4.5 項参照）。

用法

経口投与

食事と一緒にまたは本剤のみを経口投与する。

4.3. 禁忌

- 本剤の有効成分または 6.1 項に示す添加剤に対し過敏症の患者

- 活動性結核、敗血症などの重篤な感染症または日和見感染症の患者（4.4 項参照）
- 重度の肝機能障害を有する患者（4.2 項参照）
- 妊婦および授乳婦（4.6 項参照）

4.4. 警告および使用上の注意

他の抗リウマチ薬との併用

関節リウマチ患者では、本剤と腫瘍壊死因子（TNF）拮抗薬、インターロイキン（IL）-1R 拮抗薬、IL-6R 拮抗薬、抗 CD20 モノクローナル抗体、選択的副刺激調節薬などの生物学的 DMARD ならびに強い免疫抑制薬（アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムスなど）との併用投与では検討されておらず、免疫抑制が増強され、感染症のリスクが上昇する可能性があるため、本剤とこれらの薬剤の併用は避けること。

有害事象の発現頻度は、本剤の単剤投与よりもメトトレキサートとの併用投与の方が高かった。

重篤な感染症

本剤の投与を受けた関節リウマチ患者で細菌、マイコバクテリア、侵襲性真菌、ウイルスなどの日和見病原体に起因する重篤で死亡に至ることもある感染症が報告されている。日和見感染症のリスクは、アジア地域で高い（4.8 項参照）。

限局性感染症などの活動性感染が発現した患者には、本剤の投与を開始しないこと。

以下の患者では、本剤の投与開始に先立ち、本剤による治療のリスクおよびベネフィットを検討すること。

- 反復性感染症を有する患者
- 重篤な感染症または日和見感染症の既往がある患者
- 地方病性真菌症がみられる地域に居住または旅行歴のある患者
- 感染症に罹患しやすい基礎疾患を有する患者

本剤の投与中および投与後は、感染症の徴候および症状の発現について、患者を注意深く観察すること。患者に重篤な感染症、日和見感染症または敗血症が発現した場合には、本剤の投与を中断すること。本剤の投与期間中に、新たに感染症が発現した患者では、免疫低下患者に適した一連の診断検査を速やかに実施し、適切な抗菌薬療法を開始し、注意深く観察すること。

一般的に高齢者集団および糖尿病集団における感染症の発現頻度は高いため、高齢患者および糖尿病患者に本剤を投与する際には注意すること（4.8 項参照）。リンパ球減少症の重症度の悪化に伴い感染症のリスクが上昇する可能性があるため、個々の患者の感染症のリスクを評価する際にはリンパ球数を考慮すること。リンパ球減少症による投与中止基準およびモニタリング基準については 4.2 項に示す。

結核

以下の患者では、本剤の投与開始に先立ち、本剤による治療のリスクおよびベネフィットを検討すること。

- 結核感染歴のある患者
- 地方病性結核のみられる地域に居住または旅行歴のある患者

本剤の投与開始前、および投与中は適切なガイドラインに従って、潜在性感染または活動性感染について患者を評価し、検査を実施すること。

検査が陽性であった潜在性結核を有する患者には、本剤投与を開始する前に標準的な抗マイコバクテリア療法で治療すること。

結核検査が陰性であったが、潜在性結核または活動性結核の既往があり、治療の経過を十分に確認できない患者、または結核検査が陰性であったが結核感染のリスク因子を有する患者では、本剤の投与開始に先立ち、抗結核療法も検討すること。個々の患者に対して抗結核療法の開始が適切か否かを判断できるよう、結核治療の専門知識を有する医療従事者との相談が推奨される。治療開始前の検査で潜在性結核感染が陰性であった患者を含めて、結核の徴候および症状の発現について、患者を注意深く観察すること。

ウイルスの再活性化

本剤の臨床試験では、ウイルスの再活性化およびヘルペスウイルスの再活性化の症例（带状疱疹など）が認められている。本剤の投与を受けた患者では、日本人患者および韓国人患者ならびに2剤以上の生物学的DMARDの投与を受けたことのある関節リウマチの長期罹患患者で带状疱疹の発現頻度が高いと考えられる。ALCが $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者は、带状疱疹のリスクが上昇する可能性がある（4.2項参照）。

慢性ウイルス性肝炎の再活性化に対する本剤の影響は不明である。スクリーニング検査でB型肝炎またはC型肝炎が陽性であった患者は、臨床試験から除外された。本剤による治療の開始前に、診療ガイドラインに従って、ウイルス性肝炎のスクリーニング検査を実施すること。

悪性腫瘍およびリンパ増殖性障害

治療が成功した非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の悪性腫瘍を有するまたは既往がある患者に対しては治療開始に先立ち、または本剤の投与中に悪性腫瘍が発現した患者に本剤の継続投与を検討する際には、本剤投与のリスクおよびベネフィットを考慮すること。本剤は、悪性腫瘍に対する宿主防御に影響する可能性がある。

本剤の投与を受けた患者に、リンパ腫が認められている。特に高疾患活動性関節リウマチ患者は、一般集団よりもリンパ腫の発現リスクが高い（最高で数倍）可能性がある。リンパ腫発現に対する本剤の影響は不明である。

臨床試験および市販後調査で肺癌、乳癌、黒色腫、前立腺癌および膵癌などの他の悪性腫瘍が認められている。

悪性腫瘍の発現および経過に対する本剤の影響は不明である。

非黒色腫皮膚癌

本剤の投与を受けた患者に、NMSC の発現が報告されている。皮膚癌の発現リスクが高い患者には、定期的に皮膚検査を実施することが推奨される（4.8 項の Table 4 参照）。

間質性肺疾患

慢性肺疾患の既往がある患者は感染しやすい可能性があるため、本剤を投与する際に注意することが推奨される。臨床試験および市販後調査で本剤の投与を受けた患者に間質性肺疾患の発現（一部は死亡に至った）が報告されているが、本発現におけるヤヌスキナーゼ（JAK）阻害の役割は不明である。アジア人の関節リウマチ患者は間質性肺疾患の発現リスクが高いことが知られているため、本剤を投与する際には注意すること。

消化管穿孔

臨床試験で消化管穿孔の発現が報告されているが、本発現における JAK 阻害の役割は不明である。消化管穿孔の発現リスクが高い可能性のある患者〔憩室炎の既往がある患者やコルチコステロイドおよび（または）非ステロイド性抗炎症薬の併用投与を受けている患者など〕には、本剤を慎重に投与すること。腹部の徴候および症状が新たに発現した患者については、消化管穿孔を早期に特定するために速やかに評価すること。

心血管系リスク

関節リウマチ患者は心血管障害の発現リスクが高いため、通常の標準治療の一環としてリスク因子（高血圧や高脂血症など）を管理すること。

肝酵素値

一部の患者では、本剤の投与により肝酵素値上昇の発現頻度が高くなった（4.8 項 肝酵素値検査参照）。アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の増加が認められ、特にメトトレキサートなどの潜在的に肝毒性を有する薬剤を併用している患者に対して本剤の投与を開始する際には注意すること。投与開始後は、薬物性肝障害の可能性を確認するために、肝機能検査の定期的なモニタリングおよび肝酵素値上昇の原因についての速やかな検査が推奨される。薬物性肝障害が疑われる場合には、この診断が除外されるまで、本剤の投与を中断すること。

臨床検査値パラメータ

リンパ球

本剤の投与により、プラセボと比較してリンパ球減少症の発現頻度が上昇した。750/mm³ 未満のリンパ球数は重篤な感染症の発現頻度の上昇と関連していた。リンパ球数が 750/mm³ 未満である

ことが確認された患者には、本剤投与の開始または継続は推奨されない。ベースライン時およびその後は3ヵ月ごとにリンパ球数をモニタリングすること。リンパ球数に基づき推奨される用量変更については、4.2項を参照のこと。

好中球

本剤の投与により、プラセボと比較して好中球減少症（ $2000/\text{mm}^3$ 未満）の発現頻度が上昇した。ANCが $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者には、本剤投与の開始は推奨されない。ベースライン時、本剤の投与開始から4～8週間後およびその後は3ヵ月ごとにANCをモニタリングすること。ANCに基づき推奨される用量変更については、4.2項を参照のこと。

ヘモグロビン

本剤の投与により、ヘモグロビン値が低下した。ヘモグロビン値が9 g/dL未満の患者には、本剤投与の開始は推奨されない。ベースライン時、本剤の投与開始から4～8週間後およびその後は3ヵ月ごとにヘモグロビン値をモニタリングすること。ヘモグロビン値に基づき推奨される用量変更については、4.2項を参照のこと。

脂質モニタリング

本剤の投与により、総コレステロール、低比重リポタンパク質（LDL）コレステロールおよび高比重リポタンパク質（HDL）コレステロールなどの脂質パラメータが上昇した。概して投与開始から6週間以内に、本剤による影響は最大となった。本剤の投与開始から8週間後に脂質パラメータを評価すること。高脂血症の管理を目的とする診療ガイドラインに従って、患者を管理すること。本剤の投与に伴う総コレステロールおよびLDLコレステロールの上昇は、スタチン療法により投与前値まで低下する可能性がある。

ワクチン接種

本剤の投与開始に先立ち、最新の予防接種ガイドラインに従ってすべての予防接種の最新情報をすべての患者に知らせることが推奨される。本剤投与中の生ワクチン接種は行わないことが推奨される。本剤の投与開始前の生ワクチン接種の決定に際しては、患者の免疫能を考慮すること。

予防接種ガイドラインに従って、带状疱疹の予防接種を検討すること。特に、2剤以上の生物学的DMARDの投与を受けたことのある関節リウマチの長期罹患患者では検討すること。带状疱疹生ワクチンを接種する場合は、水痘の既往のある患者または水痘带状疱疹ウイルス（VZV）に対する血清反応陽性患者に対してのみ行うこと。水痘の既往が疑わしいまたは不確かである場合は、VZVの抗体検査を行うことが推奨される。

免疫調節薬に関する最新の予防接種ガイドラインに従って、本剤の投与開始の2週間以上前、できれば4週間前に生ワクチン接種を行うこと。本剤を投与中の患者への生ワクチン接種による感染症の二次伝播に関するデータは得られていない。

高齢者

一般的に高齢者集団では、有害事象が発現するリスクおよび重症度が悪化するリスクが上昇するため、高齢患者に本剤を投与する際には注意すること（4.8 項参照）。

乳糖

本剤は乳糖を含有する。ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症またはグルコース・ガラクトース吸収不良症などのまれな遺伝性疾患を有する患者には本剤を投与しないこと。

4.5. 他の薬剤との相互作用およびその他の相互作用

他の薬剤が本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性

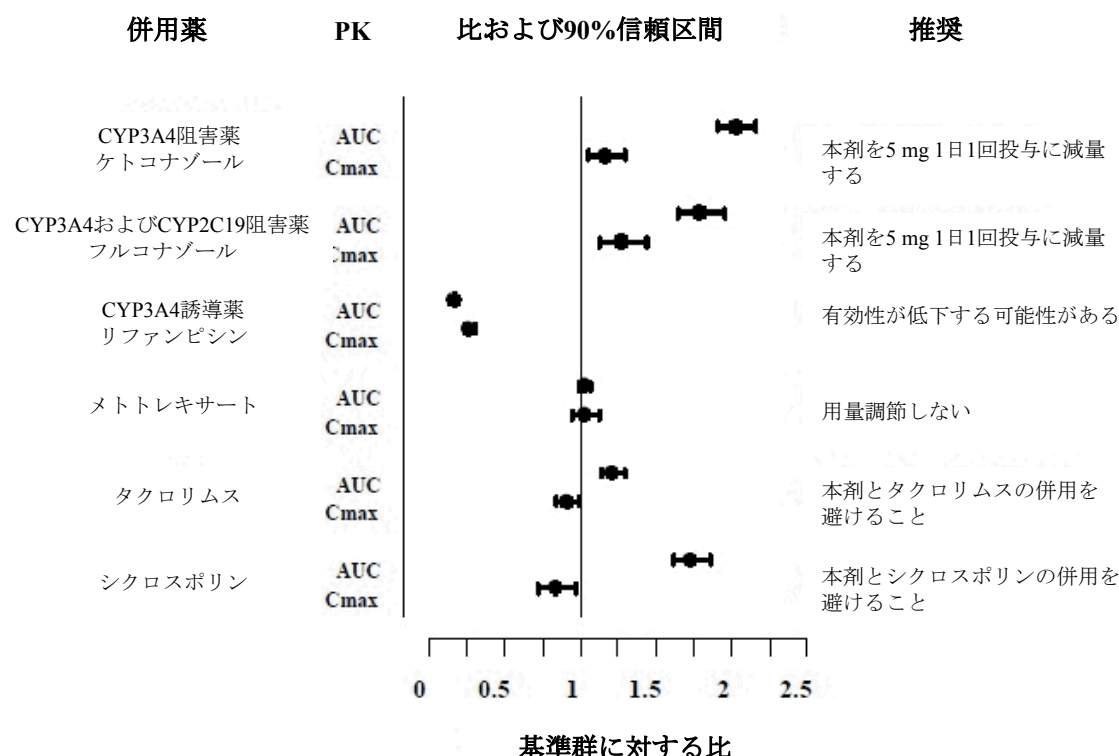
本剤は CYP3A4 によって代謝されるため、CYP3A4 を阻害または誘導する薬剤との相互作用が起こる可能性は高い。本剤を、強い CYP3A4 阻害薬（ケトコナゾールなど）または CYP3A4 を中程度に阻害しかつ CYP2C19 を強く阻害する薬剤（フルコナゾールなど）1 剤以上と併用すると、本剤の曝露量は増加する（4.2 項参照）。

本剤を強い CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）と併用すると、本剤の曝露量は減少する。CYP2C19 のみを阻害する薬剤または P-糖タンパク質が、本剤の薬物動態（PK）を著しく変化させる可能性は低い。

本剤を、ケトコナゾール（強い CYP3A4 阻害薬）、フルコナゾール（中程度の CYP3A4 阻害薬かつ強い CYP2C19 阻害薬）、タクロリムス（弱い CYP3A4 阻害薬）およびシクロスポリン（中程度の CYP3A4 阻害薬）と併用すると本剤の濃度 - 時間曲線下面積（AUC）は増加し、リファンピシン（強い CYP3A4 誘導薬）と併用すると本剤の AUC は減少した。本剤を強い CYP3A4 誘導薬（リファンピシンなど）と併用すると本剤の臨床効果が消失または減弱する可能性がある

（Figure 1 参照）。本剤は、強い CYP3A4 誘導薬との併用は推奨されない。本剤を、ケトコナゾールおよびフルコナゾールと併用すると本剤の最高濃度（C_{max}）は上昇し、タクロリムス、シクロスポリンおよびリファンピシンと併用すると本剤の C_{max} は低下した。関節リウマチ患者で本剤をメトトレキサート 15～25 mg 週 1 回と併用したときに、本剤の PK に対する影響は認められなかった（Figure 1 参照）。

Figure 1. 他の薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響



注：基準群はゼルヤンツ単剤投与群である。

本剤が他の薬剤の PK に影響を及ぼす可能性

In vitro 試験により、トファシチニブは5 mg 1日2回の用量で関節リウマチ患者に投与したときに得られる定常状態の総濃度 C_{max} および非結合型 C_{max} のそれぞれ160倍および268倍を超える濃度で、主要なヒト薬物代謝酵素 CYP (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 および CYP3A4) の活性を有意に阻害および誘導しないことが示されている。これらの in vitro 試験の結果は、ヒトでの薬物相互作用試験により確認され、本剤を併用したときに、感受性の高い CYP3A4 の基質であるミダゾラムの PK に変化がみられないことが明らかになっている。

In vitro 試験により、トファシチニブは5 mg 1日2回の用量で関節リウマチ患者に投与したときに得られる定常状態の総濃度 C_{max} および非結合型 C_{max} のそれぞれ535倍および893倍を超える濃度で、主要なヒト薬物代謝酵素である UDP グルクロン酸転移酵素 [UGT (UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 および UGT2B7)] の活性を有意に阻害しないことが示されている。

In vitro データから、本剤が治療濃度で、多剤耐性タンパク質 (MDR1), 有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP1B1 または OATP1B3), 有機アニオントランスポーター (OAT1 または OAT3), 有機カチオントランスポーター (OCT2), 多剤耐性関連タンパク質 (MRP2) などのトランスポーターを阻害する可能性も低いことが示されている。

健康な女性被験者に本剤を経口避妊薬のレボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオールと併用したときに、これらの薬剤の PK に影響を及ぼさなかった。

関節リウマチ患者に、本剤をメトトレキサート 15～25 mg 週 1 回と併用したときに、メトトレキサートの AUC および C_{max} はそれぞれ 10%減少および 13%低下した。メトトレキサートの曝露量の減少の程度は、個々のメトトレキサートの用量を変更する根拠とはならない。

本剤をメトホルミンと併用したときに、本剤はメトホルミンの PK に影響を及ぼさず、これは健康被験者で本剤が OCT2 を阻害しないことを示している。

4.6. 受胎能、妊婦、授乳婦等への影響

妊婦

妊婦を対象としたトファシチニブの投与に関する適切かつ十分に管理された比較対照試験は実施されていない。トファシチニブは、ラットおよびウサギに催奇形性、ならびに分娩および出生前後の発達に対する影響が認められている（5.3 項参照）。

予防策として、妊娠中は本剤を投与しないこと（4.3 項参照）。

妊娠可能な女性／女性の避妊法

妊娠可能な女性には、本剤の投与期間中および最終投与後 4 週間以上は、有効な避妊法を実施するように指導すること。

授乳婦

本剤がヒト母乳中に排出されるかどうかは不明であるが、授乳児に対するリスクは否定できない。トファシチニブは、授乳中のラットの乳汁中に排出された（5.3 項参照）。予防策として、授乳中は本剤を投与しないこと（4.3 項参照）。

受胎能

本剤がヒトの受胎能に影響する可能性を検討する正式な試験は実施されていない。トファシチニブにより雌ラットの受胎能は低下したが、雄ラットの受胎能は低下しなかった（5.3 項参照）。

4.7. 自動車の運転および機械の操作に及ぼす影響

本剤は、自動車の運転能力および機械の操作能力に影響を及ぼさないか、及ぼしたとしてもわずかなである。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

安全性データには、6～24 ヶ月間の異なる期間で実施した多施設共同、二重盲検、比較対照試験 6 試験（試験 I～VI、5.1 項参照）が含まれる。計 6194 例（第 1、第 2 および第 3 相試験ならびに長期継続投与試験）が各用量で本剤の投与を受け、平均投与期間は 3.13 年、最長 8 年間の投与期間に基づく本剤の累積総曝露量は 19405.8 人年であった。

これらの試験の被験者はいずれも、中等度から重度の関節リウマチを有していた。本剤の投与を受けた試験対象集団の平均年齢は 52.1 歳であり、83.2%が女性であった。

主な重篤な副作用は、重篤な感染症であった（4.4 項参照）。本剤の投与に伴って報告された主な重篤な感染症は、肺炎、蜂巣炎、带状疱疹、尿路感染、憩室炎および虫垂炎であった。日和見感染症のうち、結核などのマイコバクテリア感染、クリプトコッカス症、ヒストプラズマ症、食道カンジダ症、多神経分節性带状疱疹、サイトメガロウイルス感染、BK ウイルス感染およびリステリア症が、本剤の投与に伴って報告された。一部の患者は、限局性疾患よりもむしろ播種性疾患を呈した。臨床試験で報告されなかった他の重篤な感染症（コクシジオイデス症など）も発現する可能性がある。

比較対照試験で投与開始から 3 ヶ月間に発現した主な副作用は、頭痛、上気道感染、鼻咽頭炎、下痢、悪心および高血圧であった（Table 4 参照、全試験期間における副作用）。

二重盲検、プラセボまたはメトトレキサート比較対照試験で投与開始から 3 ヶ月間に発現した副作用により投与を中止した患者の割合は、本剤の投与を受けた患者の 3.8%であった。投与中止に至った主な感染症は、带状疱疹および肺炎であった。

副作用の一覧表

以下の表に副作用を器官別大分類および発現頻度の分類別に示す。発現頻度は、very common（10%以上）、common（1%以上 10%未満）、uncommon（0.1%以上 1%未満）、rare（0.01%以上 0.1%未満）と定義する。発現頻度の各分類内では、重篤性の高い順に副作用を記載する。

Table 4. 副作用

MedDRA 器官別 大分類	Very Common 10%以上	Common 1%以上 10%未満	Uncommon 0.1%以上 1%未満	Rare 0.01%以上 0.1%未満
感染症および 寄生虫症	鼻咽頭炎	肺炎、インフルエンザ、带状疱疹、尿路感染、副鼻腔炎、気管支炎、咽頭炎	敗血症、結核、肺炎球菌性肺炎、細菌性肺炎、憩室炎、腎盂腎炎、蜂巣炎、細菌性関節炎、単純ヘルペス、ウイルス性胃腸炎、ウイルス感染	中枢神経系結核、クリプトコッカス性髄膜炎、尿路性敗血症、播種性結核、壊死性筋膜炎、菌血症、ブドウ球菌性菌血症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、脳炎、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

Table 4. 副作用

MedDRA 器官別 大分類	Very Common 10%以上	Common 1%以上 10%未満	Uncommon 0.1%以上 1%未満	Rare 0.01%以上 0.1%未満
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)			非黒色腫皮膚癌	
血液およびリンパ系障害		白血球減少症、貧血	リンパ球減少症、好中球減少症	
代謝および栄養障害		脂質異常症、高脂血症	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、胸郭および縦隔障害		呼吸困難、咳嗽	副鼻腔うっ血	
胃腸障害		腹痛、嘔吐、下痢、悪心、胃炎、消化不良		
肝胆道系障害			脂肪肝	
皮膚および皮下組織障害		発疹	紅斑、そう痒症	
筋骨格系および結合組織障害		筋骨格痛、関節痛	関節腫脹、腱炎	
一般・全身障害および投与部位の状態		発熱、末梢性浮腫、疲労		
臨床検査		肝酵素上昇、血中コレステロール増加、体重増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加	トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、低比重リポ蛋白増加	
傷害、中毒および処置合併症			靱帯捻挫、肉離れ	

特定の副作用の説明

全般的な感染症

第3相比較対照試験における投与開始から3ヵ月間の感染症の発現頻度は、プラセボ投与群（計122例）では18.9%（23例）であったのに対し、ゼルヤンツ錠5mg 1日2回単剤投与群（計616例）およびゼルヤンツ錠10mg 1日2回単剤投与群（計642例）でそれぞれ16.2%（100例）お

よび 17.9% (115 例) であった。基礎療法として DMARD を投与する第 3 相比較対照試験における投与開始から 3 ヶ月間の感染症の発現頻度は、プラセボ + DMARD 併用投与群 (計 559 例) では 18.4% (103 例) であったのに対し、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回 + DMARD 併用投与群 (計 973 例) およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回 + DMARD 併用投与群 (計 969 例) でそれぞれ 21.3% (207 例) および 21.8% (211 例) であった。

主な感染症は、上気道感染 (3.7%) および鼻咽頭炎 (3.2%) であった。

長期安全性全曝露集団 (計 4867 例) における、本剤による感染症の全発現頻度は、100 人年あたり 46.1 件 (ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 43.8 件および 47.2 件) であった。単剤投与を受けた患者 (計 1750 例) における発現頻度は、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 100 人年あたり 48.9 件および 41.9 件であった。基礎療法として DMARD を投与した患者 (計 3117 例) における発現頻度は、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 100 人年あたり 41.0 件および 50.3 件であった。

重篤な感染症

6 ヶ月間および 24 ヶ月間の比較対照試験における重篤な感染症の発現頻度は、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回単剤投与群で 100 人年あたり 1.7 件、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回単剤投与群で 100 人年あたり 1.6 件、プラセボ投与群で 100 人年あたり 0 件、メトトレキサート投与群で 100 人年あたり 1.9 件であった。

6、12 または 24 ヶ月間の試験における重篤な感染症の発現頻度は、プラセボ + DMARD 併用投与群で 100 人年あたり 1.7 件であったのに対し、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回 + DMARD 併用投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回 + DMARD 併用投与群ではそれぞれ 100 人年あたり 3.6 件および 3.4 件であった。

長期安全性全曝露集団における、重篤な感染症の全発現頻度は、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群でそれぞれ 100 人年あたり 2.4 件および 3.0 件であった。主な重篤な感染症は、肺炎、帯状疱疹、尿路感染、蜂巣炎、胃腸炎および憩室炎であった。日和見感染症の症例も報告されている (4.4 項参照)。

高齢者における重篤な感染症

試験 I~VI (5.1 項参照) に登録された関節リウマチ患者 4271 例のうち、計 608 例が 65 歳以上であり、このうち 85 例が 75 歳以上であった。本剤の投与を受けた 65 歳以上の患者 (100 人年あたり 4.8 件) における重篤な感染症の発現頻度は、65 歳未満の患者 (100 人年あたり 2.4 件) よりも高かった。一般的に高齢者集団における感染症の発現頻度は高いため、高齢者に本剤を投与する際には注意すること (4.4 項参照)。

ウイルスの再活性化

本剤の臨床試験では、他の集団と比べて日本人患者および韓国人患者で帯状疱疹の発現頻度が高く、2 剤以上の生物学的 DMARD の投与を受けたことのある関節リウマチの長期罹患患者でも同

様に帯状疱疹の発現頻度が高かった。ALC が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者は、帯状疱疹のリスクが上昇する可能性がある (4.4 項参照)。

臨床検査値

リンパ球

比較対照試験では、ゼルヤンツ錠投与群 (5 mg 1 日 2 回投与群と 10 mg 1 日 2 回投与群を併合) の患者の 0.3% に ALC の $500/\text{mm}^3$ 未満への減少、1.9% に ALC の $500\sim 750/\text{mm}^3$ への減少が確認された。

長期安全性解析集団では、ゼルヤンツ錠投与群 (5 mg 1 日 2 回投与群と 10 mg 1 日 2 回投与群を併合) の患者の 1.3% に ALC の $500/\text{mm}^3$ 未満への減少、8.4% に ALC の $500\sim 750/\text{mm}^3$ への減少が確認された。

確認された $750/\text{mm}^3$ 未満の ALC は、重篤な感染症の発現頻度の上昇と関連していた (4.4 項参照)。

好中球

比較対照試験では、ゼルヤンツ錠 (5 mg 1 日 2 回投与群と 10 mg 1 日 2 回投与群を併合) の患者の 0.08% に ANC の $1000/\text{mm}^3$ 未満への減少が確認された。いずれの投与群でも ANC の $500/\text{mm}^3$ 未満への減少は確認されなかった。好中球減少症と重篤な感染症の発現との間に明らかな関連は認められなかった。

長期安全性解析集団で認められた ANC 減少のパターンおよび発現頻度は、比較対照試験で認められたものと一致していた (4.4 項参照)。

肝酵素値検査

基準値上限の 3 倍 ($3 \times \text{ULN}$) を超える肝酵素値上昇が確認された。肝酵素値上昇が認められた患者に対して、治療方法を変更 (併用薬である DMARD を減量、本剤の投与を中断または本剤を減量) したところ、肝酵素値は低下または正常化した。

第 3 相単剤投与試験の比較対照期 (投与開始から 3 ヶ月後まで、試験 I, 5.1 項参照) では、プラセボ投与群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群の患者のそれぞれ 1.65%, 0.41% および 0% に、 $3 \times \text{ULN}$ を超える ALT 増加が認められた。本試験では、プラセボ投与群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群の患者のそれぞれ 1.65%, 0.41% および 0% に、 $3 \times \text{ULN}$ を超える AST 増加が認められた。

第 3 相単剤投与試験 (投与開始から 24 ヶ月後まで、試験 VI, 5.1 項参照) では、メトトレキサート投与群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群の患者のそれぞれ 7.1%, 3.0% および 3.0% に、 $3 \times \text{ULN}$ を超える ALT 増加が確認された。本試験では、メトトレキサート投与群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群の患者のそれぞれ 3.3%, 1.6% および 1.5% に、 $3 \times \text{ULN}$ を超える AST 増加が確認された。

基礎療法として DMARD を投与する第 3 相試験の比較対照期（投与開始から 3 ヶ月後まで、試験 II～V、5.1 項参照）では、プラセボ投与群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群の患者のそれぞれ 0.9%、1.24%および 1.14%に、 $3 \times \text{ULN}$ を超える ALT 増加が確認された。これらの試験では、プラセボ投与群、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群の患者のそれぞれ 0.72%、0.5%および 0.31%に、 $3 \times \text{ULN}$ を超える AST 増加が確認された。

本剤を単剤投与する長期継続投与試験では、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群の患者のそれぞれ 1.1%および 1.4%に、 $3 \times \text{ULN}$ を超える ALT 増加が確認された。ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群のいずれにおいても、 $3 \times \text{ULN}$ を超える AST 増加は患者の 1.0%未満に認められた。

基礎療法として DMARD を投与する長期継続投与試験では、ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群の患者のそれぞれ 1.8%および 1.6%に、 $3 \times \text{ULN}$ を超える ALT 増加が確認された。ゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群およびゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群のいずれにおいても、 $3 \times \text{ULN}$ を超える AST 増加は患者の 1.0%未満に認められた。

脂質

関節リウマチを対象とした二重盲検、比較対照試験では、本剤の投与開始から 1 ヶ月後に脂質パラメータ（総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド）上昇の初回評価を行った。投与開始から 1 ヶ月後に脂質パラメータ上昇が認められたが、その後は変化しなかった。関節リウマチを対象とした比較対照試験における試験終了まで（6～24 ヶ月後まで）の脂質パラメータのベースラインからの変化について、以下に要約する。

- LDL コレステロールの平均値は、投与 12 ヶ月後ではゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群で 15%、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群で 20%増加し、投与 24 ヶ月後ではゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群で 16%、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群で 19%増加した。
- HDL コレステロールの平均値は、投与 12 ヶ月後ではゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群で 17%、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群で 18%増加し、投与 24 ヶ月後ではゼルヤンツ錠 5 mg 1 日 2 回投与群で 19%、ゼルヤンツ錠 10 mg 1 日 2 回投与群で 20%増加した。

本剤の投与中止により、脂質値はベースライン値まで回復した。

本剤の投与を受けた患者では、LDL コレステロール／HDL コレステロール比の平均値およびアポリタンパク質 B（ApoB）／ApoA1 比は本質的に変化しなかった。

比較対照試験 1 試験では、LDL コレステロールおよび ApoB の上昇は、スタチン療法に奏効して投与前値まで低下した。

長期安全性解析集団で認められた脂質パラメータの上昇は、比較対照試験で認められたものと一致していた。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品の承認後に副作用が疑われる事象を報告することは重要である。これにより、医薬品のベネフィット／リスクのバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は付録 V に掲載する各国の報告システムにより、副作用が疑われる事象を報告することが求められる。

4.9. 過量投与

過量投与した場合には、副作用の徴候および症状について患者を観察することが推奨される。本剤の過量投与に対する特定の解毒剤はない。対症療法および支持療法を実施すること。

健康被験者を対象に本剤を最大 100 mg の用量で投与（単回投与も含む）したときの薬物動態データから、投与後 24 時間以内に投与量の 95%超が排泄されると予測される。

PREPARED BY PFIZER INC

CDS EFFECTIVE DATE: [REDACTED]

Date of Superseded CDS: [REDACTED]

TOFACITINIB

CORE DATA SHEET

VERSION [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

*以下、非開示のためCDS 3～116ページを削除

本剤および本剤の同種同効品として、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）およびゴリムマブ（遺伝子組換え）の情報を [Table 1](#) およびに [Table 2](#) 示す。

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

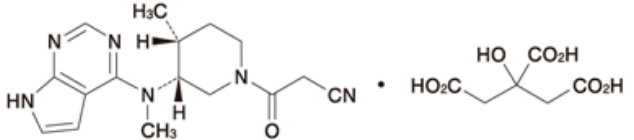
一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤																										
販 売 名	ゼルヤンツ®錠 5mg	レミケード®点滴静注用 100																										
会 社 名	ファイザー株式会社	田辺三菱製薬株式会社																										
承 認 年 月 日	2013 年 3 月 25 日	2002 年 1 月 17 日																										
再 審 査 年 月 日	-	2017 年 12 月 21 日																										
再 評 価 年 月 日	-	-																										
規 制 区 分	劇薬，処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること	生物由来製品，劇薬，処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）																										
化 学 構 造 式 質 ま た は 本 質		本 質：ヒト IgG1 定常領域及び TNFα特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で，1,328 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。 分子量：約 149,000																										
剤 形 ・ 含 量	1. 組成 1 錠中： <table><tr><td>有効成分 (含量)</td><td>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)</td></tr><tr><td>添加物</td><td>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</td></tr></table> 2. 性状 <table><tr><td>外形</td><td rowspan="2">識別コード</td><td rowspan="2">色調等</td></tr><tr><td>上面 下面 側面</td></tr><tr><td></td><td rowspan="2">JKI 5</td><td rowspan="2">白色 フィルム コーティング錠</td></tr><tr><td>直径：約8.0mm 厚さ：約4.2mm</td></tr></table>	有効成分 (含量)	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)	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	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8.0mm 厚さ：約4.2mm	凍結乾燥品。用時，日局注射用水で溶解し，日局生理食塩液で希釈して用いる注射剤である。 <table><tr><td colspan="2">販売名</td><td>レミケード 点滴静注用100</td></tr><tr><td rowspan="2">成分・含量 (1バイアル中)</td><td>有効成分</td><td>インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg</td></tr><tr><td>添加物</td><td>精製白糖：500mg ポリソルベート 80：0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する</td></tr><tr><td colspan="2">容器</td><td>20mLバイアル</td></tr><tr><td colspan="2">製剤の性状</td><td>白色の塊（凍結乾燥ケーキ）</td></tr></table> 本剤は，マウス骨髓腫由来細胞を用いて製造される。マスターセルバンク調製時にウシ胎児血清を，また，製造工程において，培地成分としてウシの脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）及び血液由来成分（血清アルブミン，胎児血清，リボプロテイン，アポトランスフェリン）を使用している。	販売名		レミケード 点滴静注用100	成分・含量 (1バイアル中)	有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg	添加物	精製白糖：500mg ポリソルベート 80：0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する	容器		20mLバイアル	製剤の性状		白色の塊（凍結乾燥ケーキ）
有効成分 (含量)	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)																											
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																											
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8.0mm 厚さ：約4.2mm																												
販売名		レミケード 点滴静注用100																										
成分・含量 (1バイアル中)	有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg																										
	添加物	精製白糖：500mg ポリソルベート 80：0.5mg リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.2mg リン酸水素二ナトリウム二水和物：6.1mg その他の添加物としてpH調整剤を含有する																										
容器		20mLバイアル																										
製剤の性状		白色の塊（凍結乾燥ケーキ）																										

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ、インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
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る）	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病 川崎病の急性期 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
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。	<関節リウマチ> 1) 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から14週以内に得られることが確認されている。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。 〔「重要な基本的注意」の項13）参照〕 <ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎>

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
		過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の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本剤の投与を行うこと。 <乾癬> 過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。 <強直性脊椎炎> 過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の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本剤の投与を行うこと。 <腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病> 過去の治療において、他の薬物療法等の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本剤の投与を行うこと。 <川崎病の急性期> 過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。 <クローン病> 過去の治療において、栄養療法，他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）等の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本剤の投与を行うこと。 なお，寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。 <潰瘍性大腸炎> 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤，ステロイド，アザチオプリン等）等の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本剤の投与を行うこと。

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
		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本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。
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。	＜関節リウマチ＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 3mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 ＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 5mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。 ＜乾癬＞ 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）として、体重 1kg 当たり 5mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重 1kg 当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg とする。また、最短

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
		の投与間隔は4週間とする。 ＜強直性脊椎炎＞ 通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）として，体重1kg 当たり 5mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2週，6週に投与し，以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。 ＜腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病＞ 通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）として，体重1kg 当たり 5mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2週，6週に投与し，以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお，6週の投与以後，効果が減弱又は効果が減弱した場合には，体重1kg 当たり 10mg を1回の投与量とすることができる。 ＜川崎病の急性期＞ 通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）として，体重1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。 ＜クローン病＞ 通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）として，体重1kg 当たり 5mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2週，6週に投与し，以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお，6週の投与以後，効果が減弱した場合には，投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は，体重1kg 当たり 10mg を1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は，体重1kg 当たり 5mg を1回の投与量とし，最短4週間の間隔で投与することができる。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 通常，インフリキシマブ（遺伝子組換え）として，体重1kg 当たり 5mg を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後，2週，6週に投与し，以後8週間の間隔で投与

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
		を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。
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、5mg 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、5mg 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、ミゾリビン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。 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 10mg 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〕	1) 溶解及び希釈方法 本剤 1 バイアル当たり 10mL の日局注射用水で溶解する。患者の体重から換算した必要溶解液量を成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しないこと。体重が 100kg を超える患者に投与する場合には、希釈後のインフリキシマブ濃度が 4mg/mL を超えないよう、日局生理食塩液の量を調整すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 2) 投与方法 本剤は独立した点滴ラインにより、原則、2 時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用上の注意」の項参照〕 3) メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ） 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサート製剤併用での有効性及び安全性が確認されている。国内臨床試験におけるメトトレキサート製剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキサート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メトトレキサート非併用時よりも低かった。なお、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立していない。 4) 関節リウマチにおいて、初回、2 週、6 週投与までは 10mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため、

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	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。	感染症の発現には十分注意すること。〔10mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより、重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある「その他の注意」の項 4）参照〕 5) 乾癬において、初回，2 週，6 週投与までは 10mg/kg 等への増量投与は行わないこと。また，増量により感染症の発現頻度が高まる恐れがあるため，感染症の発現には十分注意すること〔関節リウマチ患者において，10mg/kg 等の高用量を初回投与から行うことにより，重篤な感染症の発現頻度が高まったとの報告がある。「その他の注意」の項 4）参照〕。本剤による効果が全く認められない場合や，増量や投与間隔の短縮を行っても症状の改善が認められない場合には，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 6) 腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病において，初回，2 週，6 週投与までは 10mg/kg への増量投与は行わないこと。増量を行っても，症状や検査所見の改善が認められない場合には，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 7) クロウン病において，本剤を初回投与後，2 週，6 週と投与した後，臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には，さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり，他の治療法を考慮すること。また，10mg/kg への増量や投与間隔の短縮は，5mg/kg 8 週間隔投与による治療により効果は認められたものの，維持療法中に効果が減弱し，症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量又は投与間隔の短縮を行っても効果が認められない場合には，他の治療法を考慮すること。

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
		8) 潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、2 週、6 週と投与した後、8 週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。
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] 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	1) 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、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まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2) 感染症 ①重篤な感染症 敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 ②結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。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

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ、インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	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。	と。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。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。 3) 本剤投与に関連する反応 ①Infusion reaction 本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現する infusion reaction のうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項8）参照〕 ②遅発性過敏症（再投与の場合） 本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項8）参照〕 4) 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
		患者を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。 5) 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他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。 6) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。 7) 乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。 8) 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。 9) 腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬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腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。 10) 川崎病患者では、本剤の治療を行う前に、免疫グロ

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
		ブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。 11) クロウン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬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クロウン病治療の経験をもつ医師が使用すること。 12) 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。
禁 忌	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〕	1) 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。〕 2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3) 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型，キメラ型，ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者 4) 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕 5) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項 2）参照〕
使 用 上 の 注 意	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」	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。〕

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	の項参照] (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) 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。] 3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者[脱髄疾患発現のおそれがあるため，適宜画像診断等の検査を実施し，十分注意すること。] 4) 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] 5) 重篤な血液疾患（汎血球減少，再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者[血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照] 6) 本剤投与経験のある患者[「警告」の項3) 参照] 7) 高齢者[「高齢者への投与」の項参照] 8) 小児等[「小児等への投与」の項参照]
	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	重要な基本的注意 1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/kg 投与時は少なくとも8～12週間），この間には副作用の発現に注意すること。また，他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。 2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ、インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	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	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。川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。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、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。 (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などの検査により、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症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。 3) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された 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 抗体または 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

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ、インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	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（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったことから、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（$1000/\text{mm}^3$ 未満）については、本剤投与を開始しないことが望まし	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。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。 4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部 CT 検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。 5) メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。 6) 本剤治療中は、生ワクチン接種を行わないこと。また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあげることが望ましい。やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあげることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない）。 7) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	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 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〕 (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	十分に観察を行うこと。 8) 本剤投与により infusion reaction が発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン，副腎皮質ホルモン剤，抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（3 日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹，発熱，そう痒，手・顔面浮腫，蕁麻疹，頭痛等が発現した場合，主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。 9) 臨床試験における投与後 3 年間の追跡調査で，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合，感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また，本剤を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても，悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが，悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項 9 参照〕 10) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため，ヒトには異種蛋白であり，投与後，本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項 1 参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は，抗体が産生されなかった患者群に比べ，infusion reaction の発現が多い傾向にあり，また，本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ，血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお，本剤の臨床試験において，メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では，本剤に対する抗体の産生率は低かった。 11) 本剤投与後にループス様症候群が発現し，さらに抗

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	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 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〕	dsDNA 抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗 dsDNA 抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。 12) 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。 13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。 また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。 14) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分^{注)}を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE 伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活化/陽イオン交換カラム処理、ウイ

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤						
		ルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウエスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与により TSE がヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤による TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。 注）：血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リボプロテイン、アポトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量 1,000 以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分）						
	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〕 <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>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</td><td>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}</td><td>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。 る。</td></tr> </tbody> </table>	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	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}	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。 る。	相互作用 -
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	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}	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。 る。						

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	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	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）
	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 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。

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	るなど用量に注意すること。（「薬物動態」の項参照） 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。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。	
	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 ヶ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%）	副作用 ＜承認時までの試験＞ 国内で実施された関節リウマチ，クローン病，ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎，乾癬，強直性脊椎炎，潰瘍性大腸炎，腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病を含む臨床試験で，本剤が投与された 1,115 例中，副作用が報告されたのは 959 例（86.0%）であり，その主なものは咽喉頭炎（22.2%），発熱（9.9%），発疹（8.3%），ウイルス感染（5.1%）等であった。また，主な臨床検査値異常変動は ALT（GPT）増加（8.8%），AST（GOT）増加（6.6%），LDH 増加（6.0%），血尿（尿潜血）（5.1%）等であった。また，海外で実施された関節リウマチ，クローン病，

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	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	乾癬，強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で，本剤が投与された 5,979 例中，副作用が報告されたのは 3,226 例（54.0%）であり，その主なものは，頭痛（9.1%），気道感染（9.1%），発疹（5.6%），悪心（5.5%）等であった。（クローン病用法・用量追加時） なお，国内で実施された川崎病に対する臨床試験で，本剤が投与された 16 例中，副作用が報告されたのは 11 例（68.8%）であり，神経痛（6.3%），発疹（6.3%）等であった。（川崎病の急性期効能・効果追加時） <承認後の調査> 関節リウマチ：使用成績調査及び特定使用成績調査において，8,341 例中 1,933 例（23.2%）に副作用が報告された。主なものは発熱（3.3%），発疹（2.3%），頭痛（2.2%），ほてり（1.5%），肺炎（1.5%）であった。（再審査終了時） 乾癬：特定使用成績調査において，764 例中 172 例（22.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（3.9%），発熱（2.5%），関節痛（1.7%），肝機能異常（1.4%），帯状疱疹（1.2%）であった。（再審査終了時） クローン病：使用成績調査及び特定使用成績調査において，3,762 例中 901 例（24.0%）に副作用が報告された。主なものは発熱（2.8%），頭痛（2.2%），白血球数減少（1.7%），発疹（1.5%），呼吸困難（1.3%）であった。（調査終了時） 潰瘍性大腸炎：特定使用成績調査において，557 例中 103 例（18.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（6.3%），発疹（1.1%）であった。（調査終了時） (1) 重大な副作用 1) 感染症（3.5%）：敗血症，肺炎（ニューモシス

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤												
	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、定期的に問診を行うなど、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。 <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1%以上5%未満</td><td>0.1%以上1%未満</td><td>0.1%未満</td><td>頻度不明</td></tr><tr><td>感染症及</td><td>鼻咽頭炎</td><td>気管支炎、尿</td><td>単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイル</td><td>脳炎（BKウイルス脳炎</td><td>非定型マ</td></tr></table>		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	鼻咽頭炎	気管支炎、尿	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイル	脳炎（BKウイルス脳炎	非定型マ	ティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。 2) 結核（0.3%）：本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。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。 3) 重篤な infusion reaction（0.6%）：ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等の重篤な副作用）、痙攣があらわれることがある。重篤な infusion reaction が発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、本剤投与の際には、infusion reaction の発現に備えて適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで、投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。
	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	鼻咽頭炎	気管支炎、尿	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイル	脳炎（BKウイルス脳炎	非定型マ									

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ、インフリキシマブ）

一 般 的 名 称		トファシチニブ				インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	び寄生虫症		路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎	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	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	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	胃炎		

- 4) 脱髄疾患（0.1%）：脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）があらわれることがある。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（0.5%）：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、本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティ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、定期的に問診を行うなど、注意すること。〔「重要な基本的注意」の項4）参照〕
- 6) 肝機能障害（0.1%）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH等の著しい上昇を伴う重篤な肝機能障害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し、適切な処置を行うこと。
- 7) 遅発性過敏症（0.6%）：遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。
- 8) 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（0.4%）：
抗 dsDNA 抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称		トファシチニブ					インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤					
			吐				皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。 9) 重篤な血液障害（0.1％）：汎血球減少，血小板減少，白血球減少，顆粒球減少，血球貪食症候群，血小板減少性紫斑病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し，適切な処置を行うこと。 10) 横紋筋融解症（0.01％ ^{注2)} ）：横紋筋融解症があらわれることがあるので，脱力感，筋肉痛，CK（CPK）上昇，血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し，このような症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 副作用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。	頻度 種類	5%以上	1%以上～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}
	肝胆道系障害			脂肪肝								
	皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症, 紅斑								
	筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋骨格痛, 関節腫脹, 腱炎								
	一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労, 発熱	末梢性浮腫								
	臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中コレステロール増加, γ-GTP増加	低比重リポ蛋白増加, 体重増加, 肝酵素上昇, 血中クレアチニン増加, 高比重リポ蛋白増加, トランスアミナーゼ上昇, 肝機能検査異常								
傷害, 中毒及び処置合併症			靱帯捻挫			肉離れ						

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤				
					シー ^{注2)} ，てんかん ^{注2)} 発作 ^{注2)}	
		血液		貧血（鉄欠乏性貧血，溶血性貧血），カリウム減少，血小板数増加	リンパ節炎，脾腫，単球減少症，リンパ球減少症，リンパ球増加症，単球増加症，白血球増加症，好中球増加症，好酸球増加症，赤血球異常，低カリウム血症，好酸球数減少，骨髓球数増加，アミラーゼ増加，総蛋白減少，総蛋白増加，アルブミン減少，クロール減少，ナトリウム減少，血沈亢進，リンパ球形態異常（異形リンパ球），リンパ節症，後骨髓球数増加，尿酸増加，カリウム増加，CRP増加，ヘマトクリット減少	血栓性血小板減少性紫斑病

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤				
		循環器		ほてり，潮紅，高血圧，低血圧，動悸，血圧低下，血圧上昇	血腫，蒼白，末梢性虚血，徐脈，不整脈，頻脈，心室性期外収縮，狭心症，心不全，心拍数増加，血管炎（ヘノーホ・シェーンライン紫斑病） ^{注2)}	
		呼吸器	気道感染，咽喉頭炎	呼吸困難，気管支炎，咳嗽，鼻炎，副鼻腔炎	発声障害，咽喉絞扼感，鼻出血，胸膜炎，胸水，喘息，気管支痙攣，胸部 X 線（CT）異常，PaO ₂ 低下，KL-6 増加，扁桃炎	間質性肺線維症
		肝臓		ALP増加	脂肪肝，肝炎，胆嚢炎，肝腫大，高ビリルビン血症	
		泌尿器	血尿（尿潜血）	尿路感染，尿中ブドウ糖陽性，尿中蛋白陽性，BUN 増加，尿沈渣	腎盂腎炎，排尿困難，尿中白血球陽性，頻尿，クレアチニン増加，尿中ウロビリノーゲン増加，膀胱炎	
		消化器	悪心	嘔吐，下痢，腹痛，便秘，胃腸炎	上腹部痛，嚥下障害，逆流性食道炎，腸閉塞，腸管狭窄，消化不良，血便，腸管穿孔，胃炎，痔核，肛門周囲痛，憩室炎，腹	

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤				
					部膨満，胃ポリープ，胃潰瘍，腹膜炎，腹部不快感，腸炎，胃不快感，軟便，放屁	
				口内炎，歯周病	口腔内潰瘍形成，歯痛，口唇炎，口腔内痛，齲齒，唾液腺炎，口渇，舌炎	
		皮膚	発疹（膿疱性皮疹，斑状皮疹，斑状丘疹状皮疹，小水疱性皮疹，そう痒性皮疹，湿疹，紅斑性皮疹，頭部粧糠疹，丘疹，血管炎性皮疹）	白癬，皮膚炎（脂漏性皮膚炎，水疱性皮膚炎，乾癬様皮膚炎，ざ瘡様皮膚炎），毛包炎，そう痒症，蕁麻疹，紅斑（発赤），多汗症	麦粒腫，せつ，皮膚真菌感染，皮膚裂傷，皮膚囊腫，ざ瘡，皮膚乾燥，皮膚変色，皮膚剥脱，脱毛症，乾癬，斑状出血，点状出血，皮膚潰瘍，脂漏，過角化，光線過敏性反応，皮膚腫瘤，多毛症，アトピー性皮膚炎	
		投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛，注射部位炎症，注射部位腫脹，注射部位出血，注射部位そ	

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤				
					う痒感）	
		眼			眼内炎，涙器障害，角膜炎，眼瞼炎，視覚障害，眼痛，眼球乾燥，羞明，強膜炎，緑内障，眼圧上昇，眼脂，結膜炎，結膜充血，視野欠損，網膜静脈閉塞	
		耳			耳痛，回転性めまい，耳鳴，耳不快感（耳閉感），耳感染（外耳炎，中耳炎，迷路炎）	
		筋・骨格系		関節痛，筋痛	関節腫脹，背部痛，筋骨格硬直，頸部痛，関節炎，骨痛，腱炎，筋力低下，滑液包炎，CPK増加，筋骨格痛，多発性筋炎 ^{注2)}	皮膚筋炎
		抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性，抗カルジオリピン抗体陽性，抗核抗体	膿瘍	免疫グロブリン増加，爪周囲炎，限局性感染，サイトメガロウイルス抗原陽性，食道カンジダ症，蜂巣炎，非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症） ^{注2)} ，クリプト	ニューモシスティス症，サルモネラ症，サルコイドーシス

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤				
			陽性）， ウイルス感染 （帯状 疱疹， 単純ヘルペ ス， インフルエン ザ様疾患， インフルエン ザ）		コッカス症 ^{註 2)}	
		代謝		高コレステ ロール血症	糖尿病，高血 糖，抗利尿ホル モン不適合分 泌，コレステ ロール減少，ト リグリセリド 増加	
		その他	発熱	悪寒，熱感， 倦怠感，疲 労，胸痛， 疼痛，浮腫 （末梢性浮 腫，顔面浮 腫，全身性 浮腫，眼窩 周囲浮腫， 血管浮腫， 咽頭浮腫， 喉頭浮腫）	腔感染，勃起不 全，乳房肥大， 亀頭包皮炎，不 規則月経，腔出 血，性器分泌物 （白帯下），無 力症，不快感， 胸部不快感，囊 胞，食欲不振， 食欲亢進，過敏 症，体重増加， 体重減少，子宮 平滑筋腫，リビ ドー減退，末梢 腫脹	
副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出し						

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
		た。 注 1) 国内，海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない副作用については，頻度不明とした。 注 2) 承認時まで認められなかった副作用については，承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。
	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]	高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので，感染症等の副作用の発現に留意し，十分な観察を行うこと。
	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 2.8 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	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，治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒト TNF α 特異的で動物実験が実施できないため）。また，マウス TNF α を中和する抗体投与により，マウスを用いて検討された結果では，催奇形性，母体毒性，胎児毒性は認められていない。〕 2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを接種する際には注意が必要である。 3) 授乳中の婦人には，授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	乳汁中へ移行することが報告されている ²⁾ 。]	
	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）。	小児等への投与 1) クロウン病及び潰瘍性大腸炎 国内臨床試験において、6歳未満の幼児等に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には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し、副作用の発現に十分注意すること。 2) 川崎病の急性期 国内臨床試験において、1歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には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し、副作用の発現に十分注意すること。 3) 上記1)、2)以外の効能 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	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。	過量投与 -
	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。〕	適用上の注意 1) 投与器具：本剤は無菌・ピロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。 2) 投与経路及び投与速度：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。なお、6週の投与以後、それまでの投与で infusion reaction が認められなければ、点滴速度を上げて点滴

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
		時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり 5mg/kg を投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。 また、点滴時間を短縮した際に infusion reaction が認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項8）、「重大な副作用」の項3）参照〕 3) 溶解方法：本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。） ・ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-G あるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり 10mL の日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは使用しないこと。） ・バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。） ・蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。） ・溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。 4) 希釈方法：患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約 250mL、体重が 25kg 未満の小児は約 50mL、25kg 以上の小児は約 100mL の日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	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^(注)でそれぞれ0.85及び3.5であった。 本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群^(注)でそれぞれ3.6及び2.9であった。 また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群^(注)でそれぞれ2.3及び4.9であった。 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	際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mL とすること。 その他の注意 1) 本剤の臨床試験は、国内では62週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は2年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 2) 150例の中等度から重度のうっ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類III/IV度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。 3) 本剤はヒト及びチンパンジーのTNFαのみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNFαと結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。 4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から10mg/kgを投与された患者では、3mg/kgを投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
	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 ヶ月投与）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 of 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。	¹⁾。 5) 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。
作 成 ・ 改 訂 年 月	2018 年●月作成（第●版）	2018 年 2 月改訂（第 34 版）

トファシチニブ 潰瘍性大腸炎

1.7 同種同効品一覧表

Table 1. 同種同効品一覧表（トファシチニブ，インフリキシマブ）

一 般 的 名 称	トファシチニブ	インフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤
備 考	-	-

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)
販 売 名	ヒュミラ [®] 皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ [®] 皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ [®] 皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ [®] 皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ [®] 皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ [®] 皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ [®] 皮下注 80mg ペン 0.8mL	シンボニー [®] 皮下注 50mg シリンジ
会 社 名	エーザイ株式会社	田辺三菱製薬株式会社
承 認 年 月 日	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 承認年月日：2011年7月1日 ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL 承認年月日：2018年2月5日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 承認年月日：2008年4月16日 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL 承認年月日：2016年6月17日 ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL 承認年月日：2016年6月17日 ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 承認年月日：2017年7月28日 ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 承認年月日：2017年12月19日	2011年7月1日
再 審 査 年 月 日	-	-
再 評 価 年 月 日	-	-
規 制 区 分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品* * 注意-医師等の処方箋により使用すること
化 学 構 造 式 ま た は 本 質	本 質：ヒト抗ヒト TNF α モノクローナル抗体である IgG ₁ の重鎖 (γ 1 鎖) 及び軽鎖 (κ 鎖) をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムス	本 質：ゴリムマブは、ヒト腫瘍壊死因子 α に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称		アダリムマブ（遺伝子組換え）						ゴリムマブ（遺伝子組換え）	
		ター卵巢細胞で産生される451個のアミノ酸残基（ $C_{2197}H_{3396}N_{584}O_{678}S_{15}$ ；分子量：49,318.95，C末端のリジン残基が欠落しているもの $C_{2191}H_{3384}N_{582}O_{677}S_{15}$ ；分子量：49,190.78を含む）からなる重鎖2分子と214個のアミノ酸残基（ $C_{1027}H_{1606}N_{282}O_{332}S_6$ ；分子量：23,407.82）からなる軽鎖2分子からなる糖たん白質 分子量：約148,000						ゴリムマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。 ゴリムマブは、456個のアミノ酸残基からなるH鎖（ γ 1鎖）2分子及び215個のアミノ酸残基からなるL鎖（ κ 鎖）2分子で構成される糖タンパク質（分子量：149,802～151,064）である。 分子式：H鎖 $C_{2222}H_{3427}N_{595}O_{680}S_{17}$ L鎖 $C_{1043}H_{1608}N_{280}O_{333}S_5$ 分子量：149,802～151,064	
剤 形 ・ 含 量		ヒュミラ皮下注						販売名	シンボニー皮下注50mgシリンジ
販売名		20mgシリンジ		40mgシリンジ	40mgシリンジ	80mgシリンジ		成分・分量 (1シリンジ中)	ゴリムマブ（遺伝子組換え）50mg含有
					0.4mL	0.8mL		添加物 (1シリンジ中)	D-ソルビトール20.5mg, L-ヒスチジン0.44mg, ポリソルベート80 0.075mg
		0.4mL	0.2mL	0.8mL	40mgペン	80mgペン		色・性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに混濁した液
					0.4mL	0.8mL		pH	5.2～5.8
有効成分・含量※		アダリムマブ（遺伝子組換え）						浸透圧比	0.9～1.1（生理食塩液に対する比）
添加物※	D-マンニトール	4.8mg	8.4mg	9.6mg	16.8mg	33.6mg		本剤はマウスミエローマ（Sp2/0）細胞株を用いて製造される。	
	クエン酸水和物	0.522mg	-	1.044mg	-	-			
	クエン	0.122mg	-	0.244mg	-	-			

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）						ゴリムマブ（遺伝子組換え）		
	酸 ナトリウム水和物	0.612mg	-	1.224mg	-	-			
	リン 酸水素二ナトリウム二水和物	0.344mg	-	0.688mg	-	-			
	リン 酸二水素ナトリウム塩化ナトリウム	2.466mg	-	4.932mg	-	-			
	ポリソルベート80	0.4mg	0.2mg	0.8mg	0.4mg	0.8mg			
	水酸化ナトリウム	適量	-	適量	-	-			
	剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）							
	性状	無色澄明又はわずかにたん白質特有の乳白光を呈する液							
	pH	4.9～5.5							
	浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）							
	※1シリンジ又はペン中								

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）															
	本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分を使用している（「重要な基本的注意」の項参照）。																
効 能 ・ 効 果	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る） （参考） <table><tr><td></td><td colspan="4">ヒュミラ皮下注</td></tr><tr><td></td><td>20mg シリンジ 0.4mL</td><td>40mg シリンジ 0.8mL</td><td>40mg シリンジ 0.4mL</td><td>80mg シリンジ 0.8mL</td></tr><tr><td></td><td>20mg シリンジ</td><td></td><td>40mg ペン</td><td>80mg ペン</td></tr></table>		ヒュミラ皮下注					20mg シリンジ 0.4mL	40mg シリンジ 0.8mL	40mg シリンジ 0.4mL	80mg シリンジ 0.8mL		20mg シリンジ		40mg ペン	80mg ペン	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
	ヒュミラ皮下注																
	20mg シリンジ 0.4mL	40mg シリンジ 0.8mL	40mg シリンジ 0.4mL	80mg シリンジ 0.8mL													
	20mg シリンジ		40mg ペン	80mg ペン													

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ，ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）					ゴリムマブ（遺伝子組換え）
		0.2mL		0.4mL	0.8mL	
	関節リウマチ	-	○	○	○	
	尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬	-	○	○	○	
	強直性脊椎炎	-	○	○	○	
	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	○	○	○	-	
	腸管型ベーチェット病	-	○	○	○	
	クローン病	-	○	○	○	
	潰瘍性大腸炎	-	○	○	○	
	非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎	-	○	○	○	

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
効能・効果に関連する使用上の注 意	関節リウマチ (1) 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。 (2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）。 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬 (1) 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること。 (2) 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に投与すること。 強直性脊椎炎 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。 全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること。 腸管型ベーチェット病 過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。	関節リウマチ 1. 過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。 2. 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。（「重要な基本的注意」の項参照） 潰瘍性大腸炎 過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の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本剤の投与を行うこと。

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	クローン病 過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。 潰瘍性大腸炎 (1) 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、本剤よりも先に他の抗TNF製剤による治療を考慮すること〔国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない（「臨床成績」の項参照）〕。 (2) 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。 非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 過去の治療において、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。	
用 法 ・ 用 量	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.2mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を、体重 30kg 以上の場	関節リウマチ メトトレキサートを併用する場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 50mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。なお、患者の状態に応じて 1 回 100mg を使用することができる。 メトトレキサートを併用しない場合 通常、成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として 100mg を 4 週に 1 回、皮下注射する。

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	合は 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL ヒュミラ皮下注 40mg ペン 0.4mL ヒュミラ皮下注 80mg ペン 0.8mL 関節リウマチ 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる。 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を皮下注射し，以後 2 週に 1 回，40mg を皮下注射する。なお，効果不十分な場合には 1 回 80mg まで増量できる。 強直性脊椎炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。なお，効果不十分な場合，1 回 80mg まで増量できる。 腸管型ベーチェット病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。 クローン病 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。なお，効果が減弱した場合には 1 回 80mg に増量できる。 潰瘍性大腸炎	潰瘍性大腸炎 通常，成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に 200mg，初回投与 2 週後に 100mg を皮下注射する。初回投与 6 週目以降は 100mg を 4 週に 1 回，皮下注射する。

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を，初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。 非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎 通常，成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80mg を，初回投与 1 週間後に 40mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は，40mg を 2 週に 1 回，皮下注射する。	
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤の投与開始にあたっては，医療施設において，必ず医師によるか，医師の直接の監督のもとで投与を行うこと。本剤による治療開始後，医師により適用が妥当と判断された患者については，自己投与も可能である（「重要な基本的注意」の項参照）。 (2) 投与毎に注射部位を変えること。また，皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位），乾癬の部位には注射しないこと（「適用上の注意」の項参照）。 (3) 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 12 週以内に得られる。12 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 (4) 尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬において，本剤による治療反応は，通常投与開始から 16 週以内に得られる。16 週以内に治療反応が得られない場合は，現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。また，増量を行っても効果が得られない場合，現在の治療計画の継続を慎重に再考する	関節リウマチ 1. 100mg 投与を行う際は，100mg 投与は 50mg 投与に比較して，一部の重篤な副作用の発現頻度が高まる可能性があることを考慮すること。（「その他の注意」の項参照） 2. 本剤 3～4 回投与後に治療反応が得られない場合は，治療継続の可否も含め，治療計画を再考すること。 3. メトトレキサート併用下での 100mg 投与は，50mg 投与に比べて関節の構造的損傷の進展防止効果が優ることが示唆されていることから，患者の症状，関節の画像検査所見，臨床検査値等を勘案して関節の構造的損傷の進展が早いと考えられる場合に慎重に考慮すること。（「臨床成績」の項参照） 4. 本剤単独投与による有効性はメトトレキサート併用時に比べ低いことが示されているため，本剤の単独投与はメトトレキサートが使用できない場合等に考慮すること。（「臨床成績」の項参照） 潰瘍性大腸炎 本剤の投与開始後，14 週目の投与までに治療反応が得られない場合，本剤の継続の可否も含め，治療法を再考すること。

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	こと。 (5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。 (6) 腸管型ベーチェット病において、12週以内に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、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。 (7) クロウン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4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、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替を考慮すること。また、80mgへの増量は、40mgによる治療で効果は認められたものの、維持療法中に効果が減弱した患者に対して行うこと。80mgに増量しても効果が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。 (8) 潰瘍性大腸炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。 (9) 本剤は1回に全量を使用すること。	
警 告	1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患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	1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発現若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

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)
	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、本剤の投与において、重篤な副作用により、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の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2. 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命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 (2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。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。 3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発現もしくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を	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、本剤の投与において、重篤な副作用により、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において医師の管理指導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。 2. 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命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。 2) 結核 播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、致命的な例も報告されている。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。 3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発現若しくは悪化が、本剤を含む抗 TNF 製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しな

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	実施するなど、十分な観察を行うこと。 4. 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。 5. 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。 6. 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）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強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。 7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では、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若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用すること（「小児等への投与」の項参照）。 8. 腸管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用すること。 9. クローン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクローン病治療の経験をもつ医師が使用すること。 10. 潰瘍性大腸炎では、本剤の治療を行う前に、ステロ	いこととし、脱髄疾患を疑う患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。 4. 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。 5. 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	イド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。 11. 非感染性ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（ベーチェット病によるぶどう膜炎ではシクロスポリン等、その他の非感染性ぶどう膜炎では経口ステロイド剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と非感染性ぶどう膜炎治療の経験をもつ眼科医と本剤について十分な知識をもつ内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。	
禁 忌	1. 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。〕 2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕 5. うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕	1) 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。〕 2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕 3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 4) 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕 5) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
使 用 上 の 注 意	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 X 線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 X 線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) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴	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) 結核の既往歴を有する患者〔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) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)
	のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕 (4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕 (5) 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（「副作用」の項参照）。〕 (6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） (7) 小児等（「小児等への投与」の項参照） 重要な基本的注意 (1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、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。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、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。他の生物製剤との切替えの際も注意すること。また、患者に対しても、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。 (2) 本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現	要な基本的注意」の項参照）。〕 4) 重篤な血液疾患（汎血球減少症、白血球減少、好中球減少、血小板減少等）の患者又はその既往を有する患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 5) 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） 6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照） 重要な基本的注意 1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、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。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意を継続すること。患者には、感染症のリスクについて情報を提供し、感染源への接触を避けるようにすること。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。さらに、真菌症が流行している地域に居住又は渡航した患者が、重篤な全身性疾患を発現した場合には、流行性、侵襲性真菌感染症を検討すること。 2) 本剤を含む抗 TNF 製剤で、悪性リンパ腫、白血病の発現が報告されている。本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験において、抗 TNF 製剤投与群の悪性リンパ腫の発現頻度は、コントロール群に比較して高かった。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又は PUVA 療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。 (3) 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、本剤の投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部 X 線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する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 特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部 X 線検査等の適切な検査	悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。さらに、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。 本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等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。下記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-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症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）には速やかに担当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。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照） 4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された 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

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)
	を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。 (4) 本剤を含む抗 TNF 製剤を投与された 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認められ、致命的な例も報告されている。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。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。 (5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。 (6) 本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険	炎ウイルスの再活性化が認められている。報告された症例の多くは、免疫抑制作用をもつ薬剤を併用していた症例である。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。また、B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者においては、B 型肝炎に関して専門知識を持つ医師に相談することが望ましい。 5) 本剤投与中は、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。 6) 抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、各患者で神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。 7) 本剤の投与において、新たな自己抗体（抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること。 8) 充填済み注射器の注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むため、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。 9) メトトレキサート製剤による治療に併用して用いる

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。 (7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。 (8) 本剤を含む抗 TNF 療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。 (9) 本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗 TNF 製剤の投与中止によって回復したが、他の抗 TNF 製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。 (10) 本剤において、サルコイドーシスの悪化（皮膚、肺又は眼症状）が報告されている。サルコイドーシス患者に本剤を投与する場合には、十分な観察を行い、サルコイドーシスの悪化に注意すること。サルコイドーシス症状が悪化した場合には、適切	場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。 10) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	な処置を行うこと。 (11) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg 隔週投与への増量を行わないこと。 (12) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験における日本人での産生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%）、尋常性乾癬 11.6%、膿疱性乾癬 30.0%、強直性脊椎炎 16.0%、若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%）、腸管型ベーチェット病 5.0%、クローン病 6.1%、潰瘍性大腸炎 7.8%及び非感染性ぶどう膜炎 12.5%であった。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。 (13) 1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。 2) シリンジ又はペンの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジ又はペンを廃棄する容器を提供すること。 (14) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とし	

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	た臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗 TNF 製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。 (15) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE 伝播の原因であるプリオンタンパクを除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与により TSE 伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与により TSE をヒトに伝播したとの報告はない。	

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）						
	相互作用 併用注意（併用に注意すること） <table border="1" data-bbox="579 410 1230 521"> <tr> <th data-bbox="579 410 779 440">薬剤名等</th><th data-bbox="779 410 1003 440">臨床症状・措置方法</th><th data-bbox="1003 410 1230 440">機序・危険因子</th></tr> <tr> <td data-bbox="579 440 779 521">メトトレキサート</td><td data-bbox="779 440 1003 521">本剤のクリアランスが低下するおそれがある。</td><td data-bbox="1003 440 1230 521">機序不明</td></tr> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明	相互作用 -
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明						
	副作用 本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。 ＜国内臨床試験＞ 関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、腸管型ベーチェット病、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、日本人安全性評価対象 1,308 例中 1,079 例（82.5%）に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎 389 例（29.7%）、注射部位紅斑 126 例（9.6%）、注射部位反応 111 例（8.5%）、発疹 98 例（7.5%）、上気道感染 83 例（6.3%）等であった。 ＜海外臨床試験＞ 海外における関節リウマチ（本剤単独投与）、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病、潰瘍性大腸炎及び非感染性ぶどう膜炎の臨床試験において、本剤総症例数 6,594 例中 3,403 例（51.6%）に認められた主な副作用は、鼻咽頭炎 361 例（5.5%）、頭痛 347 例（5.3%）、注射部位反応 316 例（4.8%）、注射部位疼痛 247 例（3.7%）、上気道感染 231 例（3.5%）等であった。 （1）重大な副作用 1）敗血症（0.3%）、肺炎（2.8%）等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがある	副作用 関節リウマチ 既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者を対象に実施した国内臨床試験における安全性評価対象症例 581 例中 449 例（77.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、鼻咽頭炎 131 例（22.5%）、上気道感染 66 例（11.4%）、注射部位紅斑 54 例（9.3%）、注射部位反応 32 例（5.5%）、咽頭炎 32 例（5.5%）であった。（承認時） 潰瘍性大腸炎 既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同試験及び国内臨床試験における安全性評価対象症例 1357 例中 453 例（33.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 40 例（2.9%）、発疹 36 例（2.7%）、鼻咽頭炎 35 例（2.6%）、上気道感染 30 例（2.2%）、細菌感染 23 例（1.7%）であった。日本人では 212 例中 66 例（31.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、注射部位反応 11 例（5.2%）、細菌感染 6 例（2.8%）、帯状疱疹 4 例（1.9%）、鼻咽頭炎 4 例（1.9%）、発疹 4 例（1.9%）であった。（効能追加承認時） 1）重大な副作用 （1）敗血症性ショック、敗血症（頻度不明）、肺炎（0.9%）等の重篤な感染症：重篤な感染症及び真菌感染症等の日和見感染症があらわれることがある。また、						

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	ので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。 2) 結核（0.3%）：結核（肺外結核（胸膜，リンパ節等），播種性結核を含む）があらわれることがある。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あらわれることもある。結核の既感染者では、症状が顕在化するおそれがあるため、投与開始前に、結核菌感染の診断を行い、抗結核薬を投与すること。結核の既感染者には、問診及び胸部 X 線検査等を定期的に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（胸膜，リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。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。 3) ループス様症候群（0.1%）：ループス様症候群があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。 4) 脱髄疾患（頻度不明^{注1)}）：脱髄疾患（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等）の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある。異常が認められた場合には、投与を中止する等の適切な処置を行うこと。 5) 重篤なアレルギー反応（頻度不明^{注1)}）：アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある。十分に観察を行い、このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し、適切な処置を行うこと。	B 型肝炎ウイルスの再活性化があらわれることがある。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の適切な処置を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。 (2) 間質性肺炎（0.5%）：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ィ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，定期的に問診を行うなど，注意すること。 (3) 結核（頻度不明）：結核（播種性結核，肺外結核を含む）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の適切な処置を行うこと。 (4) 脱髄疾患（頻度不明）：中枢神経系又は末梢神経系の脱髄疾患（多発性硬化症，視神経炎，横断性脊髄炎，ギラン・バレー症候群等）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の適切な処置を行うこと。 (5) 重篤な血液障害（頻度不明）：汎血球減少症，白血球減少，好中球減少，血小板減少等の重篤な血液障害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の適切な処置を行うこと。 (6) うっ血性心不全（頻度不明）：うっ血性心不全の

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）					ゴリムマブ（遺伝子組換え）				
	6) 重篤な血液障害（汎血球減少症，血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症）（頻度不明^{注1)}）：再生不良性貧血を含む汎血球減少症，血球減少症（血小板減少症，白血球減少症，顆粒球減少症等）があらわれることがある。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。 7) 間質性肺炎（0.7%）：肺線維症を含む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注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部 X 線検査，胸部 CT 検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（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，定期的に問診を行うなど，注意すること。 8) 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全（頻度不明^{注1)}）：劇症肝炎，著しい AST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお，これらの中には B 型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた。 ^{注1)}海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明。 (2) その他の副作用 次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと。					発現又は悪化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の適切な処置を行うこと。 (7) 重篤なアレルギー反応（頻度不明）：アナフィラキシー様症状等の重篤なアレルギー反応があらわれることがあり，本剤初回投与後に発現した症例もある。観察を十分に行い，異常が認められた場合には本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。 (8) ループス様症候群（頻度不明）：ループス様症候群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本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。 2) その他の副作用				
		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎，上気道感染	咽頭炎，細菌感染，気管支炎，口腔ヘルペス，膀胱炎，皮膚真菌感染，带状疱疹，副鼻腔炎	扁桃炎，爪囲炎，インフルエンザ，蜂巣炎，膿瘍，喉頭炎，髄膜炎，鼻炎，侵襲性真菌感染，腎盂腎炎，ニューモシスティス症	ウイルス感染，下気道感染，非定型マイコバクテリア感染，原虫感染，細菌性関節炎，感染性滑液包炎，ヒストプラズマ症，コクシジオオイドス症
						血液およびリンパ系障害			貧血	
						免疫系障害		アレルギー反応	サルコイドーシス	自己抗体陽性
						神経系障害		浮動性め		錯感覚
精神	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}		頭痛	不眠症，回	脳出血，脳梗	気分障害，	

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称		アダリムマブ (遺伝子組換え)			ゴリムマブ (遺伝子組換え)				
	神経系		転性めまい, 浮動性めまい, 感覚減退	塞, 味覚異常, ラクナ梗塞, 神経痛, 健忘, 筋萎縮性側索硬化症, 脳虚血, 頸髄症, 頭蓋内動脈瘤, 頭蓋内圧上昇, 片頭痛, 腓骨神経麻痺, 神経根障害, 傾眠, くも膜下出血, 振戦, 三叉神経痛, 迷走神経障害, 不安障害, 譫妄, 摂食障害, 神経症, 良性神経鞘腫, 意識消失, 脳炎, 錯覚, 末梢性ニューロパチー, 気分変化, 体位性めまい, うつ病, 感情障害, 構音障害	神経過敏, 激越, 落ち着きのなさ, 神経感覚障害 (錯覚を含む), 睡眠障害			まい	
	血液・リンパ	自己抗体陽性 (抗DNA抗体陽性, 抗核抗体陽性) (16.4%)	貧血, リンパ球数減少, 好酸球数増加, 白血球百分率数異常 (白血球数増加を含む)	リンパ球形態異常, 血小板数増加, リンパ節症, リンパ節炎, 脾臓出血, 脾臓梗塞, リンパ管炎, リウマトイド因子 (RF) 増加,	特発性血小板減少性紫斑病 (ITP), APTT延長	血管障害		高血圧	全身性血管炎
						胃腸障害		便秘	
						肝胆道系障害		ALT (GPT) 上昇	AST (GOT) 上昇
						皮膚および皮下組織障害		発疹	乾癬 (手掌/足底乾癬, 膿疱性乾癬), 皮膚血管炎, 脱毛症
						全身障害および投与局所様態	注射部位反応 (紅斑, 硬結, そう痒感, 蕁麻疹等)	発熱	
						頻度は関節リウマチを対象とした国内臨床試験及び、潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験及び国際共同試験（日本人症例のみ）の集計結果による。 注）外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用			

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ (遺伝子組換え)					ゴリムマブ (遺伝子組換え)
				血中 β -D-グルカン増加, リンパ球百分率異常(百分率増加を含む), 単球数異常(百分率増加及び減少を含む), 大小不同赤血球陽性, 赤血球連鎖形成, 赤血球数増加, 好中球数増加, 血中免疫グロブリンE増加, リンパ球数増加, トロンビン・アンチトロンビンIII複合体増加, 血中アミラーゼ増加, 血中トリプシン増加		
	代謝・栄養		血中トリグリセリド上昇, 血中尿酸増加, 血中コレステロール上昇, 乳酸脱水素酵素(LDH)上昇, 体重増加, 高血糖, CK (CPK)	血中リン減少, 食欲不振, 血中アルブミン減少, 総蛋白増加, 血中カリウム減少, 血中カルシウム減少, 血中カルシウム増加, 血中クロール減少,		

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称		アダリムマブ (遺伝子組換え)			ゴリムマブ (遺伝子組換え)	
			上昇, CRP 上昇, 体重 減少, 高脂 血症, 糖尿 病	血中コレス テロール減 少, 血中ナト リウム減少, 血中トリグ リセリド減 少, CK (CPK) 減 少, 総蛋白減 少, 脱水, 高 カリウム血 症, 痛風, 食 欲亢進, 肥 満, 低血糖, 血中マグネ シウム増加, 血中リン増 加, グリコヘ モグロビン 増加		
	感 覚 器		結膜炎, 眼 の異常感, 麦粒腫	難聴, 中耳 炎, 耳鳴, 眼 瞼浮腫, 外耳 炎, 白内障, 耳不快感, 耳 出血, 結膜出 血, 眼脂, 乾 性角結膜炎, 乱視, 眼瞼 炎, 霰粒腫, 複視, 角膜 炎, 角膜症, 高眼圧症, 光 視症, 網膜変 性, 網膜静脈 閉塞, 高血圧 性網膜症, 強 膜出血, 強膜 炎, 真珠腫,	眼の刺激又 は炎症, 視 覚障害, 眼 球感 覚 障 害, 全眼球 炎, 虹彩炎, 耳介腫脹, 耳そう痒症	

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ (遺伝子組換え)					ゴリムマブ (遺伝子組換え)
				緑内障, 耳痛, 角膜損傷, 耳垢栓塞, 角膜びらん, 眼出血, 硝子体浮遊物, 耳感染, 聴覚刺激検査異常, 流涙増加, 霧視, 一過性視力低下, 網膜出血, 眼圧上昇		
	循環器		高血圧	動悸, 期外収縮, 低血圧, 心房細動, 狭心症, 心弁膜疾患, 不整脈, 心房頻脈, 心不全, 心タンポナーデ, 心血管障害, 冠動脈疾患, 心室拡張, 左房拡張, フィブリン D ダイマー増加, 頻脈, 血栓性静脈炎, 動脈硬化症, 出血, ほてり, 不安定血圧, 末梢動脈瘤, 静脈炎, 壊死性血管炎, 血管拡張, 急性心筋梗塞, 心電図	心停止, 冠動脈不全, 心嚢液貯留, 血腫, 血管閉塞, 大動脈狭窄, 大動脈瘤	

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ，ゴリムマブ）

一 般 的 名 称		アダリムマブ（遺伝子組換え）				ゴリムマブ（遺伝子組換え）	
				異常，レイノー現象			
	呼吸器	上気道感染（鼻咽頭炎等）(55.1%)，咳嗽	インフルエンザ，鼻炎，鼻漏，鼻閉	慢性気管支炎，喘息，気管支肺炎，喉頭気管気管支炎，インフルエンザ性肺炎，鼻出血，特発性器質化肺炎，発声障害，呼吸困難，中葉症候群，咽頭紅斑，くしゃみ，気管支狭窄，過換気，胸水，胸膜線維症，胸膜炎，気胸，喘鳴，声帯ポリープ，百日咳，咯血，下気道の炎症，肺塞栓症，扁桃肥大	肺水腫，咽頭浮腫		
	消化器	下痢	腹痛，歯周病，便秘，悪心，口内炎，腸炎，齲歯，嘔吐，胃炎，口唇炎，腹部膨満，口腔ヘルペス，イレウス	胃不快感，ウイルス性胃腸炎，痔核，食道炎，歯痛（歯知覚過敏を含む），胃潰瘍，口腔カンジダ症，口内乾燥，消化不良，歯肉腫脹，腹部不快感，腹部腫瘍，痔瘻，結	憩室炎，口腔内潰瘍形成，直腸出血，大腸炎，小腸炎		

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）				ゴリムマブ（遺伝子組換え）
				腸ポリープ, 腸憩室, 十二指腸潰瘍, 十二指腸炎, 心窩部不快感, 胃ポリープ, 消化管アミロイドーシス, 胃腸出血, 歯肉形成不全, 歯肉痛, 舌痛, 口 の感覚鈍麻, 過敏性腸症候群, 食道潰瘍, 腹膜炎, 肛門周囲痛, 顎下腺腫大, 舌苔, 歯の脱落, 食道静脈瘤, 腹部膿瘍, 胃腸感染, ヘリコバクター感染, 耳下腺炎, 歯膿瘍, 歯感染, 血便, 便通不規則, 歯不快感, 口唇乾燥, 耳下腺腫大, 舌腫脹, 歯の障害, カンピロバクター腸感染, 肛門周囲膿瘍, 歯髄炎, 膵臓の良性新生物, 腸管穿孔, 肛門	

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ (遺伝子組換え)					ゴリムマブ (遺伝子組換え)
				性器疣贅, 肛門狭窄, 横隔膜下膿瘍, 瘻痕ヘルニア, 鼠径ヘルニア, 胃酸過多, 脾腫大, 急性脾炎, 直腸腺腫, 胃腸異形成, 口唇痛, 唾液腺炎		
	肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝, 血中ビリルビン増加	胆石症, アルコール性肝疾患, 原発性胆汁性肝硬変, 胆嚢ポリープ, 肝臓うっ血, 肝機能検査値異常, ALP減少, 胆嚢炎, 胆管炎	肝壊死, 肝炎, B型肝炎の再燃	
	皮膚	発疹, そう痒症, 湿疹, 白癬感染	紅斑, 蕁麻疹, 毛包炎, 皮膚炎 (接触性皮膚炎, アレルギー性皮膚炎を含む), 皮膚真菌感染, 皮膚乳頭腫, 带状疱疹, ざ瘡	皮下出血, 脱毛症, 爪囲炎, 皮膚潰瘍, 皮膚乾燥, 過角化, 皮下組織膿瘍, 紫斑, 感染性表皮嚢胞, 伝染性軟属腫, 皮膚細菌感染, 手足口病, 膿痂疹, 膿皮症, 挫傷, 結核菌皮膚テスト陽性, メラノサイト性母	血管浮腫, 斑状出血, 脂肪織炎, 血管神経性浮腫, 皮膚血管炎	

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ (遺伝子組換え)					ゴリムマブ (遺伝子組換え)
				斑, 脂漏性角化症, 脂肪腫, 黄色腫, 紅色汗疹, ヘノッホ・シェンライン紫斑病, 膿疱性乾癬, 多汗症, 嵌入爪, 乾癬, 水疱, 褥瘡性潰瘍, 皮膚囊腫, 発汗障害, 皮膚疼痛, 光線過敏性反応, 脂漏, 皮膚びらん, 皮膚剥脱, 皮膚硬結, 顔面腫脹, 乾皮症, 黄色爪症候群, せつ, 冷汗, 面皰, 皮膚エリテマトーデス, 痂皮, 皮膚小結節, 肉芽腫, 肥厚性瘢痕, 多形紅斑, 爪の障害, 口唇色素沈着, 禿瘡		
	筋骨格系		背部痛, 関節痛	骨折, 四肢痛, 筋痛, 骨粗鬆症, 滑液囊腫, 腱断裂, 骨密度減少, 筋骨格硬	横紋筋融解症	

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）					ゴリムマブ（遺伝子組換え）
				直，変形性脊椎炎，関節破壊，筋骨格系胸痛，筋骨格痛，環軸椎不安定，𩑦径部腫瘤，椎間板突出，関節腫脹，四肢不快感，腰部脊柱管狭窄，筋痙縮，筋力低下，頸部痛，骨関節炎，肩回旋筋腱板症候群，筋肉減少症，関節炎，関節障害，四肢の結節，脊椎すべり症，臀部痛，椎間板変性症，関節周囲炎，肩痛，椎間板炎，関節捻挫，頸部腫瘤，筋炎，手根管症候群，滑液包炎，ミオパチー，骨壊死		
	内分泌系			甲状腺腫，甲状腺機能亢進症，血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン増加，甲状腺機能低下症，副腎腺	甲状腺障害	

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ (遺伝子組換え)					ゴリムマブ (遺伝子組換え)
				腫, クッシング様症状		
	泌尿器・生殖器		血尿, 膀胱炎, 女性生殖器系感染, 蛋白尿, 尿沈渣陽性	血中尿素増加, 尿中白血球エスラーゼ陽性, 尿中ブドウ糖陽性, 尿中ケトン体陽性, 尿中細菌検出, 夜間頻尿, 不正子宮出血, 腎・尿路結石, 腎膿瘍, 血中クレアチニン増加, 子宮平滑筋腫, 腎機能障害, 頻尿, 慢性腎不全, 水腎症, 腎梗塞, 腺筋症, 性器出血, 月経過多, 前立腺炎, 陰部そう痒症, 膣分泌物, 尿pH上昇, 陰嚢水腫, 尖圭コンジローマ, 淋疾, 尿道炎, 尿中結晶陽性, 排尿困難, 尿意切迫, 腎血管障害, 良性前立腺肥大症, 精巣上体炎, 膣腫脹, 前立腺	膀胱及び尿道症状, 腎臓痛, 月経周期障害	

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称		アダリムマブ (遺伝子組換え)				ゴリムマブ (遺伝子組換え)
					特異性抗原増加, 緊張性膀胱, 無月経, 不規則月経, 閉経期症状	
		全身症状	発熱	倦怠感, 浮腫, 胸痛, 季節性アレルギー, 単純ヘルペス感染	異常感, 胸部不快感, ウイルス感染, 悪寒, 冷感, 化膿, 口渇, 疲労, 腫瘍, 顔面浮腫, 熱感, 低体温, 治癒不良, 異物感, 潰瘍, 食物アレルギー, 抗酸性桿菌感染, クリプトコッカス症, 感染, 転倒, 背部損傷, 創腐敗, CT異常, 胸部 X 線異常, 免疫学的検査異常, 全身性エリテマトーデス, 線維腺腫, 乳房の良性新生物, 乳房痛, 乳頭痛, 側腹部痛, 真菌感染, 腋窩痛, 細菌感染, 疼痛, 圧迫感, 腫脹, 金属アレルギー	インフルエンザ様疾患, サルコイドーシス

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ、ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）					ゴリムマブ（遺伝子組換え）
				ギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延		
	投与部位	注射部位反応 ^{注2)} （紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等） (25.4%)				
	(頻度は国内の臨床試験の集計結果による) 注1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。 注2) 注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している。					

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリマブ、ゴリマブ）

一 般 的 名 称	アダリマブ（遺伝子組換え）	ゴリマブ（遺伝子組換え）
	高齢者への投与 高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、十分な観察を行い、感染症等の副作用の発現に留意すること。	高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。
	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、使用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〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。 (2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを投与する際には注意が必要である。 (3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている（「薬物動態」の項参照）〕。	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女性には、使用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。〔本剤はIgG1モノクローナル抗体であり、IgG抗体は胎盤通過性があることが知られている。従って、本剤の投与を受けた患者から産まれた乳児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、乳児に生ワクチンを投与する際には注意が必要である。〕 2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕 ¹⁾
	小児等への投与 (1) 若年性特発性関節炎 4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。） (2) 若年性特発性関節炎以外 小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	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（使用経験がない）。
	過量投与 ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において、関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では、用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は、有害事象の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。	過量投与 臨床試験において、10mg/kgまでの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。

Table 2. 同種同効品一覧表 (アダリムマブ, ゴリムマブ)

一 般 的 名 称	アダリムマブ (遺伝子組換え)	ゴリムマブ (遺伝子組換え)
	適用上の注意 (1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。 (2) 投与時： 1) 注射部位は大腿部、腹部又は上腕部を選び、順番に場所を変更し、短期間に同一部位へ繰り返し注射は行わないこと。新たな注射部位は、前回の注射部位から少なくとも 3cm 離すこと。 2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発疹、発赤、硬結等の部位）には注射しないこと。 3) 他の薬剤と混合しないこと。 4) 本剤は 1 回使用の製剤であり、再使用しないこと。 その他の注意 (1) 本剤の臨床試験は、国内で 299 週間まで、海外では 13 年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。 (2) 尋常性乾癬、関節症性乾癬及び膿疱性乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について、有効性及び安全性は確立されていない。 (3) 海外の臨床試験において、抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は、プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに、新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが、投与中止後に改善した。 (4) 本剤は、マウス及びラット等げっ歯類に投与すると、中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ、十分な曝露量が得られない。このため、がん原性試験は実施されていない。	適用上の注意 1) 投与経路：皮下のみに投与すること。 2) 投与方法 皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。 (1) 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。 (2) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。 その他の注意 1) 関節リウマチについて、国内では 52 週間を超えた長期投与時の安全性は確立していない。 2) 本剤のがん原性試験は実施されていない。 3) 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の発現又は悪化が報告されている。他の抗 TNF 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。 4) 関節リウマチ、関節症性乾癬、軸性脊椎関節炎を対象とした海外臨床試験の併合解析における 5 年間の長期投与時の安全性データは以下の通りである。 (1) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において、100 人年あたりのリンパ腫の発現率は、50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.03（1 例）であったのに対して、100mg 群が追跡期間 5547 人年で 0.14（8 例）と高かった。 (2) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対

Table 2. 同種同効品一覧表（アダリムマブ，ゴリムマブ）

一 般 的 名 称	アダリムマブ（遺伝子組換え）	ゴリムマブ（遺伝子組換え）
	(5) 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが，本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また，他の抗 TNF 製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では，心不全症状の悪化，死亡率の上昇が報告されている。	照期間において，100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は，50mg 群が追跡期間 3185 人年で 2.54 (64 例)であったのに対して，100mg 群が追跡期間 5549 人年で 4.40 (159 例) と高かった。 また，100 人年あたりの結核の発現率は，50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.13 (4 例) であったのに対して，100mg 群が追跡期間 5549 人年で 0.34 (19 例) と高かった。 さらに，100 人年あたりの日和見感染症の発現率は，50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.09 (3 例) であったのに対して，100mg 群が追跡期間 5549 人年で 0.31 (17 例) と高かった。 (3) 本剤の海外臨床試験のプラセボ対照期間及び非対照期間において，100 人年あたりの脱髄疾患の発現率は，50mg 群が追跡期間 3185 人年で 0.00 (0 例) であったのに対して，100mg 群が追跡期間 5545 人年で 0.13 (7 例) と高かった。
作 成 ・ 改 訂 年 月	2018 年 3 月改訂（第 28 版）	2017 年 3 月改訂（第 9 版）
備 考	-	-

＊添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

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

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

劇薬、処方箋医薬品^{注）}ゼルヤンツ[®]錠 5mgXELJANZ[®] Tablets

トファシチニブクエン酸塩錠

日本標準商品分類番号
873999

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●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]

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

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[「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/mm³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/mm³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8 g/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る）

【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5 mgを1日2回経口投与する。

1.8.1 添付文書（案）

潰瘍性大腸炎

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

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

【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。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HBe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（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。〔「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～

1.8.1 添付文書（案）

- 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。臨床に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

本剤は本剤として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	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）併用時の単回投与時に、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。

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時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	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。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。

トファシニブ潰瘍性大腸炎

1.8.1 添付文書（案）

- 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、定期的に問診を行うなど、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
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、細菌性関節炎、サイトメガロウイルス感染、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎	脳炎（BKウイルス脳炎を含む）、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		
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	低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常		
傷害、中毒及び処置合併症			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5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30 mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10 mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は日本人関節リウマチ患者に本剤5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍（無毒性量：1 mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった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5 mg 1日2回投与群及び10 mg 1日2回投与群^{注)}でそれぞれ0.85及び3.5であった。

本剤のDMARD併用投与での6ヵ月間又は12ヵ月間投与の二重盲検比較試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率はプラセボ群では1.7であったのに対し、本剤5 mg 1日2回投与群及び10 mg 1日2回投与群^{注)}でそれぞれ3.6及び2.9であった。また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5 mg 1日2回投与群及び10 mg 1日2回投与群^{注)}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10 mg 1日2回投与群及びプラセボ群における重篤な感染症の発現割合は、それぞれ0.4%（476例中2例）及び0.0%（122例中0例）であった。

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

トファシチニブ潰瘍性大腸炎

1.8.1 添付文書（案）

- (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（75 mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30 mg/kg/日以上雌）、良性胸腺腫（75 mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10 mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた³⁾。
- (4) サル39週間投与試験では10 mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた^{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5 mg 1日2回経口投与である。

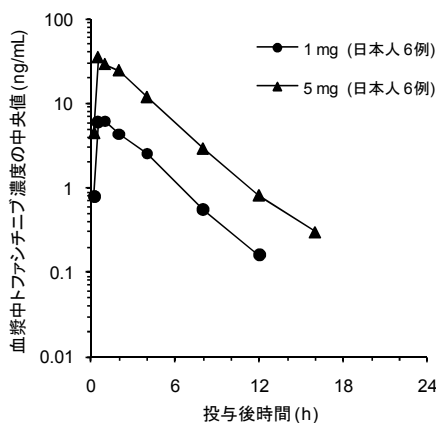
【薬物動態】

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5 mgを空腹時単回経口投与^{注1)}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	22.0	111
	%CV	28	22
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	7.32	41.3
	%CV	14	35
t _{max} (h)	中央値	0.75	0.50
	範囲	0.50-2.00	0.50-1.00
t _{1/2} (h)	算術平均値	1.96	2.49
	範囲	1.69-2.40	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^{注1)}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)	
AUC ₀₋₁₂ ^{注2)} (ng·h/mL)	幾何平均値	387		445	
	%CV	32		25	
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	141		136	
	%CV	34		32	
t _{max} (h)	中央値	0.75		0.75	
	範囲	0.50-1.00		0.50-1.00	
t _{1/2} (h)	算術平均値	3.14		3.28	
	範囲	2.36-4.06		2.58-3.97	

累積係数 ^{注3)}	幾何平均値	-	1.15
	%CV	-	10

注1：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）

注2：投与間隔（ τ ）：12時間

注3：8日目のAUC₀₋₁₂ / 1日目のAUC₀₋₁₂

(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ンクリアランス ≥ 80 mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、見かけのクリアランス（CL/F）は18.4 L/h、見かけの分布容積（V/F）は96.0 Lであった。また推定値より本剤5 mg 1日2回経口反復投与^{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（AUC₀₋₁₂）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	例数	トラフ濃度
		(ng/mL)		(ng/mL)
投与2週目	391	5.07 [0.00, 199]	46	4.78 [0.447, 21.9]
投与8週目	388	4.78 [0.00, 133]	46	4.46 [0.00, 112]

〔中央値〔最小値, 最大値〕〕

定量下限（0.100 ng/mL）未満の場合は0.00とした。

前回投与時から採血までの中央値（四分位範囲）は13時間（12～15時間）であった。日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験2試験並びに外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験1試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者（仮定した基準となる患者は、アジア人以外、男性、体重72 kg、年齢40歳、ベースラインのクレアチニンクリアランスが109 mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、CL/Fは26.3 L/h、V/Fは116 Lであった。また本剤5 mg及び10 mgを1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ〔幾何平均値（変動係数%）〕はそれぞれ、C_{max, ss} 46.9（19）及び90.8（20）ng/mL、AUC₀₋₁₂ 211（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^{11)、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 μ M（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 μ M）の125倍の濃度（IC₅₀>30 μ M）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素CYP450（CYP1A2、CYP2B6、

トファシチニブ潰瘍性大腸炎

1. 8. 1 添付文書（案）

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)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, 21)

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)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) ^(22~25)

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ンジと同等で、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)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)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)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)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 mg1日2回投与^(注)したときの非結合型C_{max}の4.17及び83.3倍) により、トファシチニブの肝取り込みにおいて、取り込みトランスポーターが主要な役割を担う可能性は低いことが示唆された。

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)）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)）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)

トファシチニブ潰瘍性大腸炎

1. 8. 1 添付文書（案）

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1)}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1)}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1)}、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1)}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1)}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1)}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1)}、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)

投与群	ACR20	ACR50	ACR70
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3)}	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3)}	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¹⁷⁾

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1)}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 ^{注3)}	277例	139例	44例	22例
平均変化量 ^{注3)}	0.12 ^{注4)}	0.47	-0.05	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1)}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

トファシチニブ潰瘍性大腸炎

1. 8. 1. 添付文書（案）

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、トファシチニブとして5 mg 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重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⁽²⁾（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10 mg、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阻害剤の前治療歴の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無、地域に基づき層別化されたCochran-Mantel-Haenszel（CMH） χ^2 検定

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

注）本剤1回15 mg、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点以上又は低下又は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5 mg、1日2回投与群198例、1回10 mg、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5 mg、1日2回投与群16例、1回10 mg、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5 mg、1日2回投与群、1回10 mg、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
全体	プラセボ	22/198 (11.1)	NA	NA
	5 mg BID	68/198 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001
	10 mg BID	80/197 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
日本人	プラセボ	1/11 (9.1)	NA	NA
	5 mg BID	5/16 (31.3)	22.2 (-6.2, 50.5)	NA
	10 mg BID	8/12 (66.7)	57.6 (26.0, 89.2)	NA

%（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5 mg、1日2回投与群及び1回10 mg、1日2回投与群と同様であった。一方、TNF阻害剤無効例において、本剤1回10 mg、1日2回投与群の治療効果は1回5 mg、1日2回投与群に比べ高かった（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）

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

N：評価対象例数、%（例数/評価対象例数）、BID：1日2回投与
寛解：Mayoスコアが2点以下で、個々のサブスコアが1点以下、直腸出血サブスコアが0点の場合と定義する。

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（非黒色腫皮膚癌を除く）7例が報告され、いずれもPD（Predominant Dose：主要用量）1回10 mg、1日2回投与群⁽¹⁾に認められた（表4）。非黒色腫皮膚癌は10例報告され、9例はPD 1回10 mg、1日2回投与群であった。PD 1回10 mg、1日2回投与群における非黒色腫皮膚癌の発現率はPD 1回5 mg、1日2回投与群⁽²⁾より高かった。同様に、PInd⁽³⁾（Post-Induction dose：寛解導入後用量）1回10 mg、1日2回投与群における非黒色腫皮膚癌の発現率はPInd 1回5 mg、1日2回投与群より高かった（表4）。非黒色腫皮膚癌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 ⁽¹⁻³⁾	N（人）	曝露量 （人・年）	n（%）	発現率（/100人・年） （95%信頼区間）
悪性腫瘍 （非黒色腫皮膚癌を除く）	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)
結腸直腸癌	10 mg BID	768	966.5	5 (0.7)	0.52 (0.17, 1.21)
	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)
悪性リンパ腫及び びリンパ増殖性 疾患	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)
	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)
非黒色腫皮膚癌	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)
	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15 mg以上

注2：1日平均投与量が15 mg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5 mg、1日2回又は10 mg、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本剤の用量に基づき、PInd 1回10 mg、1日2回投与群又はPInd 1回5 mg、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

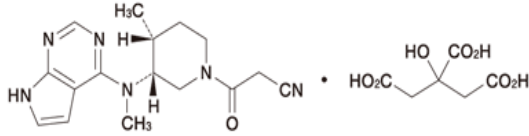
トファシチニブ潰瘍性大腸炎

1.8.1 添付文書（案）

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 monocitrate
分子式：C₁₆H₂₀N₆O₄・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 5mg：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も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

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	1
1. 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	2
1.1. 効能・効果（案）	2
1.2. 効能・効果（案）の設定根拠.....	2
2. 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	3
2.1. 用法・用量（案）	3
2.2. 用法・用量（案）の設定根拠.....	3
2.2.1. 寛解導入療法.....	3
2.2.2. 寛解維持療法.....	4
2.2.2.1. 寛解導入後の維持療法中に効果が減弱した患者	4

LIST OF TABLES

Table 1.	寛解導入試験（A3921094 および A3921095）における有効性評価項目の 要約 （Week 8, FAS, NRI, 中央読影機関による読影）	2
Table 2.	寛解維持試験（A3921096）における有効性評価項目の要約（Week 52, FAS, NRI, 中央読影機関による読影）	3

1. 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.1. 効能・効果（案）

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

1.2. 効能・効果（案）の設定根拠

中等症または重症の活動期にある潰瘍性大腸炎（UC）に対するゼルヤンツ錠 5 mg の効能・効果および用法・用量（案）は，既存の UC 治療に対し効果不十分，または忍容性が認められない被験者を対象として実施した第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）および第 3 相寛解維持試験（A3921096）の結果を中心に設定した。なお，寛解導入試験（A3921094）および寛解維持試験（A3921096）において，日本人集団と試験全体の集団の有効性の結果に一貫性があり，安全性プロファイルは両集団で同様であり，かつ日本人集団で新たな安全性上のシグナルがみられなかったことから，試験全体の成績を日本人集団に適用することは可能であると考えた（CTD 2.7.6.2.4.5 項および 2.7.6.4.4.5 項）。寛解導入試験（A3921094 および A3921095）および寛解維持試験（A3921096）の結果より，トファシチニブはプラセボに対して統計的に有意な寛解導入効果および寛解維持効果を示した（Table 1，Table 2）ことから，前述の効能・効果（案）を設定した。

Table 1. 寛解導入試験（A3921094 および A3921095）における有効性評価項目の要約（Week 8, FAS, NRI, 中央読影機関による読影）

	トファシチニブ 10 mg BID n/N (%)	プラセボ n/N (%)	プラセボとの差	
			差 (95%CI) ^a	p 値 ^b
寛解				
A3921094	88/476 (18.5)	10/122 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
A3921095	71/429 (16.6)	4/112 (3.6)	13.0 (8.1, 17.9)	0.0005
粘膜治癒				
A3921094	149/476 (31.3)	19/122 (15.6)	15.7 (8.1, 23.4)	0.0005
A3921095	122/429 (28.4)	13/112 (11.6)	16.8 (9.5, 24.1)	0.0002
臨床反応				
A3921094	285/476 (59.9)	40/122 (32.8)	27.1 (17.7, 36.5)	<0.0001
A3921095	236/429 (55.0)	32/112 (28.6)	26.4 (16.8, 36.0)	<0.0001

CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1, CTD 5.3.5.1 項 A3921095-report-body Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1

BID：1 日 2 回投与，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，n：基準に合致した例数，NRI：non-responder imputation，TNF：腫瘍壊死因子

a. 95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。

b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴の有無，ベースライン時のステロイド使用の有無および地域に基づき層別した CMH χ^2 検定に基づく。

Table 2. 寛解維持試験（A3921096）における有効性評価項目の要約（Week 52, FAS, NRI, 中央読影機関による読影）

	プラセボ n/N (%)	トファシチニブ 5 mg BID			トファシチニブ 10 mg BID		
		n/N (%)	プラセボとの差 (95% CI) ^a	p 値 ^b	n/N (%)	プラセボとの差 (95% CI) ^a	p 値 ^b
寛解	22/198 (11.1)	68/198 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001	80/197 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
粘膜治癒	26/198 (13.1)	74/198 (37.4)	24.2 (16.0, 32.5)	<0.0001	90/197 (45.7)	32.6 (24.2, 41.0)	<0.0001
ベースライン時に寛解であった被験者での持続的ステロイドフリー寛解（Week 24 およびWeek 52の両時点）^c	3/59 (5.1)	23/65 (35.4)	30.3 (17.4, 43.2)	<0.0001	26/55 (47.3)	42.2 (27.9, 56.5)	<0.0001

CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.2.2.1, Table 14.2.3.1, Table 14.2.4.1

BID：1日2回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，n：基準に合致した例数，NRI：non-responder imputation

a. 95% CIは二項比率の差に対する正規近似に基づく。

b. p 値は，寛解導入試験での投与群およびベースライン時の寛解達成状況に基づき層別した CMH χ^2 検定に基づく。

c. p 値は，寛解導入試験での投与群に基づき層別した CMH χ^2 検定に基づく。

2. 用法・用量（案）及びその設定根拠

2.1. 用法・用量（案）

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

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

2.2. 用法・用量（案）の設定根拠

2.2.1. 寛解導入療法

第3相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で得られた有効性データ（CTD 2.7.3.3.2.2 項）は，中等症から重症の UC 患者における寛解導入療法としてトファシチニブ 10 mg BID の使用を支持した。いずれの試験においても，トファシチニブ 10 mg BID は，主要評価項目である Week 8 の寛解率およびほとんどの副次評価項目において，統計的に有意な，かつ臨床的に意味のある有効性を示した。10 mg BID の有効性は，抗 TNF 薬による前治療で効果不十分な被験者（以降，抗 TNF 薬無効例と記載）と抗 TNF 薬無効例以外の被験者と同様であった（CTD 2.7.3.3.3.2.4 項）。

寛解導入療法におけるトファシチニブ 10 mg BID の短期安全性プロファイルをプラセボと比較するための併合解析のデータセット [コホート 1：第 2 相および第 3 相寛解導入試験（A3921063, A3921094 および A3921095）] において 10 mg BID の有害事象プロファイルに重要な安全性の懸念は認められなかった（CTD 2.7.4.2 項）。

また，E-R 解析の結果からもトファシチニブ 10 mg BID が中等症から重症の UC 患者に対する寛解導入療法の用法・用量として適切であると考えた。さらに，ポピュレーション PK ならびに有効性および安全性の E-R 解析の結果から，PK ならびに有効性および安全性と曝露量の関係に明らかな人種差は認められず（CTD 2.7.2.3.5.2 項），日本人と外国人で同様であったことから，日本人においても 10 mg BID が寛解導入療法の用法・用量として適切であると考えた。また，Week 8 時点で治療効果の判定を行い，臨床症状の改善が認められない場合は，さらに 8 週間の治療を継続することを考慮することが適切であると考えた。

2.2.2. 寛解維持療法

第 3 相寛解維持試験（A3921096）におけるトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の有効性データから，8 週間の寛解導入療法後の UC 患者における有効性維持に関し，いずれの用量でも臨床反応または寛解で統計的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットが示された（CTD 2.7.3.3.2.3 項）。これらのデータは，中等症から重症の UC 患者における寛解維持療法として 5 mg BID の使用を支持している。また，10 mg BID では 5 mg BID と比べて臨床的ベネフィットが増加し，一部の UC 患者，特に過去の薬物治療において難治性の患者（抗 TNF 薬無効例等）や疾患による負担が大きい患者には 10 mg BID 投与が適切であると考えた（CTD 2.7.3.4.1.2 項）。

2.2.2.1. 寛解導入後の維持療法中に効果が減弱した患者

寛解導入試験においてトファシチニブ 10 mg BID で臨床反応がみられ，その後，寛解維持試験で治療不成功^{注a)}となり，長期非盲検試験でトファシチニブ 10 mg BID を投与された被験者（寛解維持治療不成功集団）における有効性を検討した結果，再度臨床反応が得られた（CTD 2.7.6.5.2.2 項）。

トファシチニブ 5 mg BID で寛解維持療法中の患者または寛解により本剤の投与を中断した患者に症状の再燃等の UC の悪化を認めた場合は，そのリスク・ベネフィットを考慮した上で，再度本剤 10 mg BID による寛解導入療法を考慮することは可能と考えた。また，本剤の継続投与の必要性については，寛解導入療法に準じて慎重に検討し，漫然と投与しないことを注意喚起する必要があると考えた。

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

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES.....	1
---------------------	---

LIST OF TABLES

Table 1. 副作用集計表.....	13
----------------------	----

1. 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成 9 年 4 月 25 日付薬発第 606 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第 607 号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本申請における臨床試験成績、ファイザー社の Company Core Data Sheet (CCDS)、米国添付文書および同種同効薬の添付文書を参考に設定した。なお、関連する詳細なデータおよび情報については、「使用上の注意の解説」に記載し、注意喚起を図る予定である。

ゼルヤンツ錠 5 mg は平成 25 年 3 月 25 日に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」を効能・効果として承認されている。本項では、現行のゼルヤンツ錠 5 mg の添付文書 [平成 27 年 1 月 (第 3 版) 改訂] に対して、当該効能追加に伴い追加・変更を行った箇所につき下線を付し、設定の根拠を記載した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【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] 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（脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照]	1.～3. 現行のゼルヤンツ錠 5 mg の添付文書から変更なし。 4. 既存の治療で効果不十分な場合に投与することを明記した。また、安全性を確保するために、潰瘍性大腸炎の治療経験を持つ医師以外に、本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと本剤を使用することを、類薬の記載を参考に注意喚起を設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
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. <u>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。</u>	
【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 8 g/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〕	現行のゼルヤンツ錠 5 mg の添付文書から変更なし。
〔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 <u>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。</u>	関節リウマチに関する記載 現行のゼルヤンツ錠 5 mg の添付文書から変更なし。 本承認申請のために実施された潰瘍性大腸炎患者に対する導入療法に関する臨床試験において、ステロイド、免疫調節剤又は生物製剤のうち、少なくとも一つに対し効果不十分、もしくは忍容性が認められない被験者を組み入れた。したがって、これら患者集団に対して本剤を投与すべきと考え、当該注意事項を設定した。
〔用法・用量に関連する使用上の注意〕 関節リウマチ	関節リウマチに関する記載 1,2. 現行のゼルヤンツ錠 5 mg

使用上の注意（案）	設定根拠
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、<u>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。</u> 潰瘍性大腸炎 1. <u>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。</u> 2. <u>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。</u> 3. <u>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〕</u> 4. <u>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、潰瘍性大腸炎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。</u>	の添付文書から変更なし。 3. 潰瘍性大腸炎に関する記載4と統一し記載を整備した。 潰瘍性大腸炎に関する記載 1, 2. 本剤投与における安全性確保の観点から、2.7.3.4.に示した根拠に基づき設定した。 3. 本剤投与における安全性確保の観点から、関節リウマチ申請時 2.7.2.3 に示した根拠に基づき設定した。 4. 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感染のリスクが増すことから、潰瘍性大腸炎患者に対しても、注意喚起を設定した。
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〕	現行のゼルヤンツ錠 5 mg の添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
(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。<u>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。</u>〔「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-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（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。	(1)関節リウマチ患者が対象であることが明確になるよう記載を整備した。 (2)現行のゼルヤンツ錠 5 mg の添付文書から変更なし。 (3)現行のゼルヤンツ錠 5 mg の添付文書から変更なし。 (4) 国内市販後において、本剤投与例における 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、「抗リウマチ生物製剤」を「本剤」に変更した。 (5)本剤の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験においても帯状疱疹のようなヘルペスウイルスが再活性化した症例が報告されていることから、注意喚起の対象を「本剤を投与された日本人患者」に変更し設定した。 (6)～(10) 現行のゼルヤンツ錠 5 mg の添付文書から変更なし。 (11)メトトレキサートを含む DMARD 等併用時の注意喚起の対象が、関節リウマチ患者であることが明確になるよう記載を整備した。 (12)現行のゼルヤンツ錠 5 mg の添付文書から変更なし。

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠						
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、<u>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。</u>[「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] <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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）</td><td>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</td><td>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</td></tr></table>	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）	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	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	CYP3A4阻害剤、フルコナゾールに関する記載 現行のゼルヤンツ錠5 mgの添付文書から変更なし。 ただし、減量方法については「用法・用量に関連する使用上の注意」の記載に合わせて記載を整備した。
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）	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	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					

使用上の注意（案）			設定根拠
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	剤であるケトコナ ザール（経口剤；国 内未承認）併用での 単回投与時に、 <u>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）</u>	ファシチニブの 血中濃度が上昇 する可能性があ る。	また、「本剤」から「トファ シチニブ」に記載を整備した。 CYP3A4誘導剤に関する記載 現行のゼルヤンツ錠5 mgの添 付文書から変更なし。 なお、本剤と強力なCYP3A4 誘導剤の併用により本剤の臨 床効果が消失または減弱する 可能性があることから、併用 を避けることを推奨する注意 喚起を設定した。 また、「本剤」から「トファ シチニブ」に記載を整備した。
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、フェント 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・	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	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。	

使用上の注意（案）			設定根拠
ジョーンズ・ワート）含有食品	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）		
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%）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%）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%）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%）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			現行のゼルヤンツ錠5 mgの関節リウマチに関する添付文書に、潰瘍性大腸炎患者に対し国内外で実施した臨床試験〔第Ⅱ相試験：治験 No. A3921063, 第Ⅲ相試験：治験 No. A3921094, A3921095, A3921096, 長期投与試験：治験 No. A3921139 (データカットオフ 2016年7月)〕の成績を追加記載した。 (1)関節リウマチ患者、ならびに潰瘍性大腸炎患者を対象に国内外で実施された臨床試験で発現した有害事象を踏まえ、本剤のCCDSにおいてAdverse Drug Reactionsとして選択された事象に基づき、注意喚起すべき事象を設定した。 各事象の頻度は、関節リウマチ患者を対象に国内外で実施した第Ⅲ相試験（治験 No. A3921032, A3921044,

使用上の注意（案）						設定根拠
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%）：間質性肺炎の報告があるので、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、定期的に問診を行うなど、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。						A3921045, A3921046, A3921064), 長期投与試験（治験No.A3921024, A3921041), 並びに潰瘍性大腸炎患者に対し国内外で実施した臨床試験の成績のうち、最も高いデータを示した。なお、副作用の集計はMedDRA/J V19.0を用いた。 (2) 関節リウマチ患者を対象に国内外で実施した第Ⅲ相試験、長期投与試験、ならびに潰瘍性大腸炎患者に対し国内外で実施した臨床試験で発現した副作用をMedDRA/J V19.0を用いて集計し、上記試験成績のうち、最も高いデータに基づきその他の副作用表に示した。注意喚起すべき副作用は、関節リウマチ承認審査の過程で注意喚起すべき事象としたもの、および本剤のCCDSにおいてAdverse Drug Reactionsとして選択された事象を設定した。
種類	頻度	5%以上	1%以上 5%未満	0.1%以上 1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、細菌性関節炎、サイトメガロウイルス感染、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎	脳炎（BKウイルス脳炎を含む）、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		関節痛	筋骨格痛、関			

使用上の注意（案）						設定根拠
及び結合組織障害			節腫脹、腱炎			
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫			
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中コレステロール増加、γ-GTP増加	低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常			
傷害、中毒及び処置合併症			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〕						現行のゼルヤンツ錠5 mgの添付文書から変更なし。
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5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30 mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10 mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は日本人関節リウマチ患者に本剤5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍（無毒性量：1 mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった。〕 (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。〕						ラット及びウサギを用いた動物試験の結果に基づき記載した。 また、「日本人関節リウマチ患者に本剤5 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較した時の安全域」及び「潰瘍性大腸炎患者に本剤10 mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したときの安全域」の両方を記載していることが明確になるように変更した。
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）。						現行のゼルヤンツ錠5 mgの添付文書から変更なし。

使用上の注意（案）	設定根拠
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。	現行のゼルヤンツ錠5 mgの添付文書から変更なし。
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。]	現行のゼルヤンツ錠5 mgの添付文書から変更なし。
10.その他の注意 (1)関節リウマチ <u>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5 mg 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。</u> <u>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5 mg 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。</u> <u>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5 mg 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。</u> 潰瘍性大腸炎 <u>日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を8週間（最長9週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解導入試験において、本剤10 mg 1日2回群及びプラセボ群における重篤な感染症の発現割合は、それぞれ0.4%（476例中2例）及び0.0%（122例中0例）であった。</u> <u>日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤を52週間（最長53週間）投与した国際共同第Ⅲ相寛解維持試験において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、プラセボ群では1.94であったのに対し、本剤5 mg 1日2回群及び10 mg 1日2回群では、それぞれ1.35及び0.64であった。</u> <u>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。</u> (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（75 mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30 mg/kg/日以上での雌）、良性胸腺腫（75 mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10 mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた。 (4) サル39週間投与試験では10 mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例	(1) 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ことから、潰瘍性大腸炎患者に対し国内外で実施した臨床試験の成績に基づき追加記載した。 なお、関節リウマチ患者が対象であることを明確にし、「トファシチニブ」から「本剤」に記載を整備した。 (2)～(5) 現行のゼルヤンツ錠5 mgの添付文書から変更なし。

トファシチニブ 潰瘍性大腸炎

1.8 添付文書（案）

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
でリンパ腫が認められた。 (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。	

2. 副作用

潰瘍性大腸炎患者に対し国内外で実施した第Ⅱ相試験 1 試験（治験 No. A3921063）、第Ⅲ相試験 3 試験（治験 No. A3921094, A3921095, A3921096）、長期投与試験 1 試験（治験 No. A3921139）の解析結果を Table 1 に示し、その中の日本人における解析結果を Table 2 に示した。副作用用語は MedDRA/J V19.0 を用いた。

Table 1. 副作用集計表

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
安全性解析対象例数		1156	—
有害事象発現件数		603	52.16
血液およびリンパ系障害	貧血	9	0.78
	リンパ球減少症	6	0.52
	白血球減少症	5	0.43
	好酸球増加症	2	0.17
	好中球減少症	2	0.17
	出血性素因	1	0.09
	内出血発生の増加傾向	1	0.09
	鉄欠乏性貧血	1	0.09
	リンパ節症	1	0.09
	単球減少症	1	0.09
	汎血球減少症	1	0.09
	血小板増加症	1	0.09
心臓障害	動悸	5	0.43
	洞性頻脈	3	0.26
	うっ血性心不全	1	0.09
	心粗動	1	0.09
	心筋炎	1	0.09
	上室性期外収縮	1	0.09
	頻脈	1	0.09
	心室性期外収縮	1	0.09
先天性、家族性および遺伝性障害	ジルベール症候群	1	0.09
耳および迷路障害	回転性めまい	3	0.26
	耳鳴	2	0.17
	耳出血	1	0.09
	耳痛	1	0.09
	聴力低下	1	0.09
	感音性聴力低下	1	0.09
内分泌障害	クッシング様症状	1	0.09
	甲状腺腫	1	0.09
	甲状腺機能低下症	1	0.09
眼障害	視力障害	4	0.35
	眼瞼炎	3	0.26
	霧視	3	0.26
	虹彩炎	2	0.17
	調節障害	1	0.09
	一過性黒内障	1	0.09
	乱視	1	0.09
	眼瞼痙攣	1	0.09
	白内障	1	0.09
	角膜変性	1	0.09
	眼の障害	1	0.09
	眼刺激	1	0.09

Table 1. 副作用集計表

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
	眼痛	1	0.09
	眼瞼浮腫	1	0.09
	円錐角膜	1	0.09
	強膜炎	1	0.09
	潰瘍性角膜炎	1	0.09
	視力低下	1	0.09
胃腸障害	潰瘍性大腸炎	39	3.37
	悪心	28	2.42
	腹痛	17	1.47
	下痢	13	1.13
	消化不良	12	1.04
	嘔吐	12	1.04
	上腹部痛	11	0.95
	鼓腸	11	0.95
	腹部膨満	9	0.78
	便秘	8	0.69
	胃食道逆流性疾患	6	0.52
	アフタ性潰瘍	5	0.43
	口腔内潰瘍形成	5	0.43
	直腸出血	5	0.43
	下腹部痛	3	0.26
	腹部圧痛	3	0.26
	口内乾燥	3	0.26
	口内炎	3	0.26
	痔核	2	0.17
	耳下腺腫大	2	0.17
	歯痛	2	0.17
	腹部不快感	1	0.09
	空気嚥下	1	0.09
	裂肛	1	0.09
	肛門そう痒症	1	0.09
	腹水	1	0.09
	慢性胃炎	1	0.09
	便意切迫	1	0.09
	十二指腸炎	1	0.09
	嚥下障害	1	0.09
	排便回数増加	1	0.09
	胃炎	1	0.09
	歯肉痛	1	0.09
	血便排泄	1	0.09
	腸管穿孔	1	0.09
	過敏性腸症候群	1	0.09
	大腸ポリープ	1	0.09
	口唇乾燥	1	0.09
	口唇びらん	1	0.09
	非感染性歯肉炎	1	0.09
	嚥下痛	1	0.09
	口腔内不快感	1	0.09
	口腔粘膜疹	1	0.09
	口腔粘膜紅斑	1	0.09

Table 1. 副作用集計表

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
	腠脂肪変性	1	0.09
	肛門周囲紅斑	1	0.09
	肛門周囲痛	1	0.09
	潰瘍性直腸炎	1	0.09
	直腸しぶり	1	0.09
	舌腫脹	1	0.09
	舌苔	1	0.09
	舌潰瘍	1	0.09
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	27	2.34
	発熱	24	2.08
	末梢性浮腫	10	0.87
	胸痛	7	0.61
	無力症	6	0.52
	インフルエンザ様疾患	5	0.43
	倦怠感	5	0.43
	胸部不快感	2	0.17
	末梢腫脹	2	0.17
	口渇	2	0.17
	嚢胞	1	0.09
	顔面浮腫	1	0.09
	治癒不良	1	0.09
	粘膜乾燥	1	0.09
	小結節	1	0.09
	疼痛	1	0.09
肝胆道系障害	高ビリルビン血症	3	0.26
	脂肪肝	2	0.17
	肝機能異常	1	0.09
	肝病変	1	0.09
免疫系障害	季節性アレルギー	2	0.17
	過敏症	1	0.09
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎	77	6.66
	帯状疱疹	42	3.63
	上気道感染	33	2.86
	インフルエンザ	25	2.16
	毛包炎	22	1.90
	口腔ヘルペス	22	1.90
	尿路感染	21	1.82
	気管支炎	18	1.56
	咽頭炎	14	1.21
	副鼻腔炎	10	0.87
	扁桃炎	10	0.87
	膀胱炎	9	0.78
	胃腸炎	7	0.61
	麦粒腫	7	0.61
	鼻炎	7	0.61
	下気道感染	6	0.52
	結膜炎	5	0.43
	せつ	5	0.43
	単純ヘルペス	5	0.43
	肺炎	5	0.43

Table 1. 副作用集計表

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
	膿疱性皮疹	5	0.43
	気道感染	5	0.43
	歯膿瘍	5	0.43
	歯感染	4	0.35
	口角口唇炎	3	0.26
	皮膚真菌感染	3	0.26
	歯肉炎	3	0.26
	口腔真菌感染	3	0.26
	外陰部腔カンジダ症	3	0.26
	膿疱性ざ瘡	2	0.17
	蟻虫症	2	0.17
	大腸菌性尿路感染	2	0.17
	喉頭炎	2	0.17
	爪真菌症	2	0.17
	口腔カンジダ症	2	0.17
	歯周炎	2	0.17
	皮膚カンジダ	2	0.17
	ウイルス感染	2	0.17
	腸管膿瘍	1	0.09
	ダニ皮膚炎	1	0.09
	急性副鼻腔炎	1	0.09
	アメーバ症	1	0.09
	肛門膿瘍	1	0.09
	細菌性関節炎	1	0.09
	異型肺炎	1	0.09
	細菌性下痢	1	0.09
	カンジダ感染	1	0.09
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1	0.09
	細菌性結膜炎	1	0.09
	サイトメガロウイルス性小腸炎	1	0.09
	サイトメガロウイルス肝炎	1	0.09
	サイトメガロウイルス感染	1	0.09
	耳感染	1	0.09
	感染性腸炎	1	0.09
	眼感染	1	0.09
	熱性感染症	1	0.09
	真菌感染	1	0.09
	ウイルス性胃腸炎	1	0.09
	ウイルス性消化管感染	1	0.09
	陰部ヘルペス	1	0.09
	真菌性性器感染	1	0.09
	歯肉膿瘍	1	0.09
	ヘルペス性皮膚炎	1	0.09
	皮膚播種性帯状疱疹	1	0.09
	播種性帯状疱疹	1	0.09
	ヒストプラズマ症	1	0.09
	伝染性単核症	1	0.09
	ウイルス性喉頭炎	1	0.09
	乳腺炎	1	0.09
	伝染性軟属腫	1	0.09

Table 1. 副作用集計表

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
	鼻ヘルペス	1	0.09
	眼帯状疱疹	1	0.09
	爪囲炎	1	0.09
	扁桃周囲膿瘍	1	0.09
	処置後敗血症	1	0.09
	腎盂腎炎	1	0.09
	皮膚感染	1	0.09
	ブドウ球菌皮膚感染	1	0.09
	皮下組織膿瘍	1	0.09
	白癬感染	1	0.09
	癰疽	1	0.09
	気管気管支炎	1	0.09
	結核	1	0.09
	細菌性上気道感染	1	0.09
	尿道炎	1	0.09
	膣感染	1	0.09
	ウイルス性咽頭炎	1	0.09
	ウイルス性上気道感染	1	0.09
	外陰膣真菌感染	1	0.09
傷害、中毒および処置合併症	挫傷	2	0.17
	靱帯捻挫	2	0.17
	転倒	1	0.09
	皮膚擦過傷	1	0.09
	脛骨骨折	1	0.09
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	77	6.66
	血中コレステロール増加	24	2.08
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	13	1.13
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	13	1.13
	リンパ球数減少	11	0.95
	低比重リポ蛋白増加	10	0.87
	体重増加	10	0.87
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	0.69
	白血球数減少	5	0.43
	血中ビリルビン増加	4	0.35
	血中乳酸脱水素酵素増加	3	0.26
	高比重リポ蛋白増加	3	0.26
	血中アルカリホスファターゼ増加	2	0.17
	血中非結合ビリルビン増加	2	0.17
	血中クレアチニン増加	2	0.17
	血中トリグリセリド増加	2	0.17
	C-反応性蛋白増加	2	0.17
	好酸球数増加	2	0.17
	肝酵素上昇	2	0.17
	肝機能検査値上昇	2	0.17
	単球数減少	2	0.17
	血小板数減少	2	0.17
	血中カルシウム増加	1	0.09
	血中カリウム増加	1	0.09
	血中尿素増加	1	0.09

Table 1. 副作用集計表

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
	腎クレアチニン・クリアランス減少	1	0.09
	心電図異常	1	0.09
	大腸菌検査陽性	1	0.09
	グリコヘモグロビン増加	1	0.09
	ヘモグロビン減少	1	0.09
	B型肝炎DNA測定陽性	1	0.09
	高比重リポ蛋白減少	1	0.09
	脂質増加	1	0.09
	肝機能検査異常	1	0.09
	低比重リポ蛋白異常	1	0.09
	好中球数増加	1	0.09
	赤血球数増加	1	0.09
	トランスアミナーゼ上昇	1	0.09
	尿量増加	1	0.09
	ビタミンD減少	1	0.09
	体重減少	1	0.09
	白血球数増加	1	0.09
代謝および栄養障害	高コレステロール血症	54	4.67
	高脂血症	10	0.87
	脂質異常症	8	0.69
	食欲減退	4	0.35
	鉄欠乏	4	0.35
	糖尿病	2	0.17
	高トリグリセリド血症	2	0.17
	体液貯留	1	0.09
	高カルシウム血症	1	0.09
	高血糖	1	0.09
	ビタミンB 1 2 欠乏	1	0.09
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	42	3.63
	筋肉痛	10	0.87
	背部痛	6	0.52
	四肢痛	5	0.43
	関節炎	4	0.35
	筋骨格痛	3	0.26
	骨減少症	2	0.17
	腱鞘炎	2	0.17
	骨痛	1	0.09
	滑液包炎	1	0.09
	尾骨痛	1	0.09
	側腹部痛	1	0.09
	関節腫脹	1	0.09
	筋痙縮	1	0.09
	筋力低下	1	0.09
	筋骨格系胸痛	1	0.09
	筋骨格硬直	1	0.09
	頸部痛	1	0.09
	骨炎	1	0.09
	骨粗鬆症	1	0.09
	膝蓋大腿関節痛症候群	1	0.09
	末梢関節炎	1	0.09

Table 1. 副作用集計表

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	滑液嚢腫	1	0.09
	腱痛	1	0.09
	腱炎	1	0.09
	皮膚乳頭腫	9	0.78
	非黒色腫皮膚癌	5	0.43
	扁平上皮癌	4	0.35
	肛門性器疣贅	1	0.09
	ボーエン病	1	0.09
	肝内胆管癌	1	0.09
	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	1	0.09
	本態性血小板血症	1	0.09
	胃腸管腺腫	1	0.09
	肝血管肉腫	1	0.09
	平滑筋肉腫	1	0.09
	メラノサイト性母斑	1	0.09
	腹膜転移	1	0.09
	腎細胞癌	1	0.09
	甲状腺腺腫	1	0.09
神経系障害	頭痛	71	6.14
	浮動性めまい	11	0.95
	錯感覚	11	0.95
	片頭痛	3	0.26
	味覚異常	2	0.17
	感覚鈍麻	2	0.17
	失神寸前の状態	2	0.17
	坐骨神経痛	2	0.17
	痙攣発作	2	0.17
	健忘	1	0.09
	頸原性頭痛	1	0.09
	注意力障害	1	0.09
	顔面部神経痛	1	0.09
	全身性强直性間代性発作	1	0.09
	出血性卒中	1	0.09
	筋緊張亢進	1	0.09
	末梢性ニューロパチー	1	0.09
	眼振	1	0.09
	ヘルペス後神経痛	1	0.09
	精神運動亢進	1	0.09
	失神	1	0.09
	振戦	1	0.09
精神障害	不眠症	8	0.69
	不安	3	0.26
	睡眠障害	3	0.26
	抑うつ気分	2	0.17
	うつ病	2	0.17
	易刺激性	2	0.17
	異常な夢	1	0.09
	不安障害	1	0.09
	注意欠陥多動性障害	1	0.09
	全般性不安障害	1	0.09

Table 1. 副作用集計表

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
腎および尿路障害	リビドー減退	1	0.09
	神経過敏	1	0.09
	夢遊症	1	0.09
	血尿	3	0.26
	排尿困難	2	0.17
	腎臓痛	2	0.17
	出血性膀胱炎	1	0.09
	腎症	1	0.09
	頻尿	1	0.09
	蛋白尿	1	0.09
生殖系および乳房障害	腎機能障害	1	0.09
	尿管閉塞	1	0.09
	尿管結石症	1	0.09
	無月経	3	0.26
	乳房腫瘍	2	0.17
	月経困難症	2	0.17
	勃起不全	2	0.17
	乳房嚢胞	1	0.09
	子宮頸部上皮異形成	1	0.09
	乳管拡張症	1	0.09
	月経遅延	1	0.09
	不規則月経	1	0.09
	不正子宮出血	1	0.09
	前立腺症	1	0.09
	陰嚢腫脹	1	0.09
	精巣痛	1	0.09
	膺分泌物	1	0.09
	外陰膺そう痒症	1	0.09
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	22	1.90
	口腔咽頭痛	11	0.95
	呼吸困難	3	0.26
	呼吸障害	3	0.26
	鼻漏	3	0.26
	カタル	2	0.17
	咽頭潰瘍	2	0.17
	上気道の炎症	2	0.17
	喘鳴	2	0.17
	喘息	1	0.09
	咽喉乾燥	1	0.09
	鼻出血	1	0.09
	しゃっくり	1	0.09
	喉頭浮腫	1	0.09
	咽頭紅斑	1	0.09
	胸膜痛	1	0.09
	肺腫瘍	1	0.09
	ラ音	1	0.09
	副鼻腔うっ血	1	0.09
	睡眠時無呼吸症候群	1	0.09
	くしゃみ	1	0.09
	扁桃肥大	1	0.09

Table 1. 副作用集計表

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
皮膚および皮下組織障害	発疹	36	3.11
	ざ瘡	32	2.77
	脱毛症	19	1.64
	酒さ	10	0.87
	そう痒症	9	0.78
	湿疹	7	0.61
	皮膚炎	6	0.52
	ざ瘡様皮膚炎	6	0.52
	皮膚乾燥	6	0.52
	紅斑	6	0.52
	丘疹性皮膚疹	5	0.43
	蕁麻疹	4	0.35
	アレルギー性皮膚炎	3	0.26
	多汗症	3	0.26
	斑状皮膚疹	3	0.26
	皮膚病変	3	0.26
	斑状出血	2	0.17
	爪破損	2	0.17
	紅斑性皮膚疹	2	0.17
	斑状丘疹状皮膚疹	2	0.17
	皮膚色素脱失	2	0.17
	嚢胞性ざ瘡	1	0.09
	蝶形皮膚疹	1	0.09
	接触性皮膚炎	1	0.09
	毛髪成長異常	1	0.09
	汗腺炎	1	0.09
	爪の障害	1	0.09
	光線過敏性反応	1	0.09
	乾癬	1	0.09
	毛孔性皮膚疹	1	0.09
	そう痒性皮膚疹	1	0.09
	脂腺過形成	1	0.09
	脂漏	1	0.09
	脂漏性皮膚炎	1	0.09
	皮膚色素過剰	1	0.09
	皮膚色素減少	1	0.09
	皮膚線条	1	0.09
	尋常性白斑	1	0.09
血管障害	高血圧	11	0.95
	血腫	2	0.17
	ほてり	2	0.17
	血圧変動	1	0.09
	低血圧	1	0.09
	起立性低血圧	1	0.09
	くも状静脈	1	0.09
	側頭動脈炎	1	0.09
	血栓性静脈炎	1	0.09
	静脈血栓症	1	0.09
感染症および寄生虫症	非定型マイコバクテリア感染	—	頻度不明
	菌血症	—	頻度不明

Table 1. 副作用集計表

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
	蜂巣炎	—	頻度不明
	播種性結核	—	頻度不明
	憩室炎	—	頻度不明
	脳炎	—	頻度不明
	クリプトコッカス性髄膜炎	—	頻度不明
	マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染	—	頻度不明
	壊死性筋膜炎	—	頻度不明
	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	—	頻度不明
	細菌性肺炎	—	頻度不明
	肺炎球菌性肺炎	—	頻度不明
	敗血症	—	頻度不明
	ブドウ球菌性菌血症	—	頻度不明
	中枢神経系結核	—	頻度不明
	尿路性敗血症	—	頻度不明
傷害、中毒および処置合併症	肉離れ	—	頻度不明
代謝および栄養障害	脱水	—	頻度不明

トファシチニブを投与した際には、発現の可能性があると考えられたため、CCDS に記載されている副作用のうち、潰瘍性大腸炎患者に対し国内外で実施した第Ⅱ相試験 1 試験（治験 No. A3921063）、第Ⅲ相試験 3 試験（治験 No. A3921094, A3921095, A3921096）、長期投与試験 1 試験（治験 No. A3921139）では発現しなかった事象については、例数を「—」、発現頻度を「頻度不明」とした。

Table 2. 副作用集計表（日本人）

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
安全性解析対象例数		65	
有害事象発現件数		37	56.92
血液およびリンパ系障害	貧血	1	1.54
	リンパ球減少症	1	1.54
心臓障害	心筋炎	1	1.54
	上室性期外収縮	1	1.54
	心室性期外収縮	1	1.54
耳および迷路障害	感音性聴力低下	1	1.54
胃腸障害	腹部膨満	1	1.54
	腹痛	1	1.54
	上腹部痛	1	1.54
	潰瘍性大腸炎	1	1.54
	胃食道逆流性疾患	1	1.54
	痔核	1	1.54
	大腸ポリープ	1	1.54
	悪心	2	3.08
一般・全身障害および投与部位の状態	胸痛	1	1.54
	疲労	1	1.54
	発熱	1	1.54
肝胆道系障害	脂肪肝	1	1.54
免疫系障害	季節性アレルギー	1	1.54
感染症および寄生虫症	肛門膿瘍	1	1.54
	気管支炎	3	4.62
	細菌性結膜炎	1	1.54
	膀胱炎	2	3.08
	サイトメガロウイルス性小腸炎	1	1.54
	胃腸炎	1	1.54
	単純ヘルペス	3	4.62
	帯状疱疹	6	9.23
	播種性帯状疱疹	1	1.54
	鼻咽頭炎	9	13.85
	口腔ヘルペス	3	4.62
	咽頭炎	2	3.08
	扁桃炎	1	1.54
	上気道感染	1	1.54
臨床検査	血中コレステロール増加	11	16.92
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	3.08
	大腸菌検査陽性	1	1.54
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.54
	B型肝炎DNA測定陽性	1	1.54
	高比重リポ蛋白増加	2	3.08
	低比重リポ蛋白増加	1	1.54
	リンパ球数減少	2	3.08
	体重増加	1	1.54
	白血球数減少	1	1.54
代謝および栄養障害	食欲減退	1	1.54
	脂質異常症	2	3.08

Table 2. 副作用集計表（日本人）

器官分類	副作用用語	例数	% ^a
	高コレステロール血症	2	3.08
	高脂血症	1	1.54
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	1	1.54
	筋肉痛	1	1.54
神経系障害	頭痛	3	4.62
	感覚鈍麻	1	1.54
精神障害	不安障害	1	1.54
	睡眠障害	1	1.54
呼吸器、胸郭および縦隔障害	喘息	1	1.54
	しゃっくり	1	1.54
	上気道の炎症	1	1.54
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	1	1.54
	ざ瘡様皮膚炎	1	1.54
	アレルギー性皮膚炎	1	1.54
	発疹	1	1.54
	脂漏性皮膚炎	1	1.54
	蕁麻疹	1	1.54
血管障害	高血圧	4	6.15

対象試験：潰瘍性大腸炎患者に対し国内外で実施した第Ⅱ相試験 1 試験（治験 No. A3921063），第Ⅲ相試験 3 試験（治験 No. A3921094, A3921095, A3921096），長期投与試験 1 試験（治験 No. A3921139）。

a：添付文書における頻度は，少数点第二位を四捨五入して示した。

1. 一般的名称に係る文書

1.1. JAN

トファシチニブクエン酸塩は平成 23 年 5 月 23 日付け薬食審査発 0523 第 5 号により以下のように通知された。

一般的名称：

(日本名) トファシチニブクエン酸塩

(英 名) Tofacitinib Citrate

1.2. INN

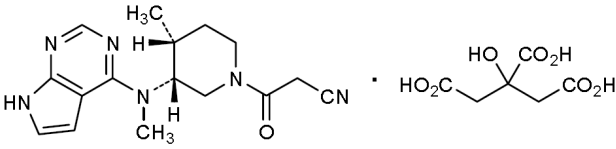
トファシチニブは r-INN として WHO Drug Information, Vol. 26, No.1, 2012 (List 67), P.90 に収載されている。

一般的名称：tofacitinib

化 学 名：3- $\{$ (3*R*,4*R*)-4-methyl-3-[methyl(7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl} $\}$ -3-oxopropanenitrile

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

化学名・別名	3-{(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-Methyl-3-[methyl(7 <i>H</i> -pyrrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-yl)amino]piperidin-1-yl}-3-oxopropanenitrile (別名 トファシチニブ), その塩類及びその製剤															
構造式																
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5 mgを1日2回経口投与する。															
劇薬等の指定	劇薬															
市販名及び有効成分・分量	原体：トファシチニブクエン酸塩 製剤：ゼルヤンツ錠 5 mg [1錠中トファシチニブクエン酸塩 8.078 mg (トファシチニブとして 5 mg) 含有]															
毒性	単回投与毒性															
	<table><tr><td>概略の致死量 (mg/kg)</td><td>経口</td><td>静脈内</td></tr><tr><td>ラット ♂♀</td><td>500 mg/kg</td><td>>3 mg/kg</td></tr><tr><td>サル ♂♀</td><td>>1000 mg/kg</td><td></td></tr></table>					概略の致死量 (mg/kg)	経口	静脈内	ラット ♂♀	500 mg/kg	>3 mg/kg	サル ♂♀	>1000 mg/kg			
	概略の致死量 (mg/kg)	経口	静脈内													
	ラット ♂♀	500 mg/kg	>3 mg/kg													
サル ♂♀	>1000 mg/kg															
反復投与毒性																
<table><tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量 (mg/kg/日)</td><td>無毒性量 (mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr><tr><td>ラット</td><td>6週</td><td>経口</td><td>0, 1, 10, 100</td><td>100</td><td>1 mg/kg/日以上: 白血球数, リンパ球数, 好酸球数, 好塩基球数, 大型未染色細胞数, 赤血球パラメータ, 骨髄リンパ系細胞減少 10 mg/kg/日以上: 網状赤血球比率減少, 脾臓, 胸腺, 腸間膜リンパ節, 骨髄リンパ球枯渇 100 mg/kg/日: AST上昇, 腎臓重量減少, 脾臓, 胸腺小型化</td></tr></table>					動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	6週	経口	0, 1, 10, 100	100	1 mg/kg/日以上: 白血球数, リンパ球数, 好酸球数, 好塩基球数, 大型未染色細胞数, 赤血球パラメータ, 骨髄リンパ系細胞減少 10 mg/kg/日以上: 網状赤血球比率減少, 脾臓, 胸腺, 腸間膜リンパ節, 骨髄リンパ球枯渇 100 mg/kg/日: AST上昇, 腎臓重量減少, 脾臓, 胸腺小型化
動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見											
ラット	6週	経口	0, 1, 10, 100	100	1 mg/kg/日以上: 白血球数, リンパ球数, 好酸球数, 好塩基球数, 大型未染色細胞数, 赤血球パラメータ, 骨髄リンパ系細胞減少 10 mg/kg/日以上: 網状赤血球比率減少, 脾臓, 胸腺, 腸間膜リンパ節, 骨髄リンパ球枯渇 100 mg/kg/日: AST上昇, 腎臓重量減少, 脾臓, 胸腺小型化											

毒性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	6ヵ月	経口	0, 1, 10, 100	10	1 mg/kg/日以上：白血球数，リンパ球数，好酸球数，好塩基球数，大型未染色細胞数，脾臓重量減少 10 mg/kg/日以上：赤血球パラメータ，網状赤血球比率減少，リンパ組織萎縮 100 mg/kg/日：流涎，体重抑制，好中球数増加，胸腺重量減少，肝臓重量増加，リンパ組織小型化，肺淡色巣，肺胞組織球症，間質性肺炎，肝臓腫大，肝細胞肥大，脾臓ランゲルハンス島変性
	サル	1ヵ月	経口	0, 10 (3.33 mg/kg TID), 50 (16.7 mg/kg TID), 100 (33.3 mg/kg TID) ^{a)}	10	10 mg/kg/日以上：軟便，粘液便，リンパ球数減少，ヘモグロビン濃度低下 50 mg/kg/日以上：細菌／ウイルス感染，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，網状赤血球数および比率減少，リンパ組織のリンパ球枯渇 100 mg/kg/日：瀕死
		39週	経口	0, 0.5 (0.25 mg/kg BID), 2 (1 mg/kg BID), 10 (5 mg/kg BID)	2	0.5 mg/kg/日以上：リンパ球数減少 10 mg/kg/日：瀕死，赤血球パラメータおよ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
TID：1日3回投与，BID：1日2回投与 a) 100 mg/kg/日は一般状態悪化のため，雄は投与12日，雌は投与11日で投与を中止した						
副作用	国内および外国で実施した第Ⅲ相試験（投与開始～3ヵ月）					
	副作用の発現率 765/2430 (31.5%)					
	副作用の種類	例数	(発現率)	副作用の種類	例数	(発現率)
	頭痛	61例	(2.5%)	悪心	36例	(1.5%)
	上気道感染	51例	(2.1%)	鼻咽頭炎	35例	(1.4%)
	下痢	44例	(1.8%)	消化不良	33例	(1.4%)
	国内および外国で実施した長期投与試験					
	副作用の発現率 1365/3227 (42.3%)					
	副作用の種類	例数	(発現率)	副作用の種類	例数	(発現率)
	鼻咽頭炎	215例	(6.7%)	気管支炎	84例	(2.6%)
	上気道感染	129例	(4.0%)	尿路感染	77例	(2.4%)
	帯状疱疹	112例	(3.5%)	頭痛	62例	(1.9%)
会社	ファイザー株式会社					

(追加)

化学名・別名																																																																																											
構造式																																																																																											
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る） (下線部を追加)																																																																																										
用法・用量	<u>関節リウマチ</u> 通常、トファシチニブとして1回5 mgを1日2回経口投与する。 <u>潰瘍性大腸炎</u> 導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10 mgを1日2回8週間経口投与する。 なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。 維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5 mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10 mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10 mgを1日2回投与することができる。 (下線部を追加)																																																																																										
劇薬等の指定																																																																																											
市販名及び有効成分・分量	原体：トファシチニブクエン酸塩 製剤：ゼルヤンツ錠 5 mg [1錠中トファシチニブクエン酸塩 8.078 mg（トファシチニブとして5 mg）含有]																																																																																										
毒性																																																																																											
副作用	<u>関節リウマチ患者を対象に国内および外国で実施した第Ⅲ相試験（投与開始～3ヵ月）</u> <table><tr><td>副作用の発現率</td><td>765/2430（31.5%）</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>（発現率）</td><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>（発現率）</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>61例</td><td>（2.5%）</td><td>悪心</td><td>36例</td><td>（1.5%）</td></tr><tr><td>上気道感染</td><td>51例</td><td>（2.1%）</td><td>鼻咽頭炎</td><td>35例</td><td>（1.4%）</td></tr><tr><td>下痢</td><td>44例</td><td>（1.8%）</td><td>消化不良</td><td>33例</td><td>（1.4%）</td></tr></table> <u>関節リウマチ患者を対象に国内および外国で実施した長期投与試験</u> <table><tr><td>副作用の発現率</td><td>1365/3227（42.3%）</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>（発現率）</td><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>（発現率）</td></tr><tr><td>鼻咽頭炎</td><td>215例</td><td>（6.7%）</td><td>気管支炎</td><td>84例</td><td>（2.6%）</td></tr><tr><td>上気道感染</td><td>129例</td><td>（4.0%）</td><td>尿路感染</td><td>77例</td><td>（2.4%）</td></tr><tr><td>帯状疱疹</td><td>112例</td><td>（3.5%）</td><td>頭痛</td><td>62例</td><td>（1.9%）</td></tr></table> <u>潰瘍性大腸炎患者を対象に国内および外国で実施した第Ⅱ相、第Ⅲ相試験（長期投与試験を含む）</u> <table><tr><td>副作用の発現率</td><td>603/1156（52.2%）</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>（発現率）</td><td>副作用の種類</td><td>例数</td><td>（発現率）</td></tr><tr><td>鼻咽頭炎</td><td>77例</td><td>（6.7%）</td><td>高コレステロール血症</td><td>54例</td><td>（4.7%）</td></tr><tr><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td><td>77例</td><td>（6.7%）</td><td>帯状疱疹</td><td>42例</td><td>（3.6%）</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>71例</td><td>（6.1%）</td><td>関節痛</td><td>42例</td><td>（3.6%）</td></tr></table> (下線部を追加)	副作用の発現率	765/2430（31.5%）					副作用の種類	例数	（発現率）	副作用の種類	例数	（発現率）	頭痛	61例	（2.5%）	悪心	36例	（1.5%）	上気道感染	51例	（2.1%）	鼻咽頭炎	35例	（1.4%）	下痢	44例	（1.8%）	消化不良	33例	（1.4%）	副作用の発現率	1365/3227（42.3%）					副作用の種類	例数	（発現率）	副作用の種類	例数	（発現率）	鼻咽頭炎	215例	（6.7%）	気管支炎	84例	（2.6%）	上気道感染	129例	（4.0%）	尿路感染	77例	（2.4%）	帯状疱疹	112例	（3.5%）	頭痛	62例	（1.9%）	副作用の発現率	603/1156（52.2%）					副作用の種類	例数	（発現率）	副作用の種類	例数	（発現率）	鼻咽頭炎	77例	（6.7%）	高コレステロール血症	54例	（4.7%）	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	77例	（6.7%）	帯状疱疹	42例	（3.6%）	頭痛	71例	（6.1%）	関節痛	42例	（3.6%）
副作用の発現率	765/2430（31.5%）																																																																																										
副作用の種類	例数	（発現率）	副作用の種類	例数	（発現率）																																																																																						
頭痛	61例	（2.5%）	悪心	36例	（1.5%）																																																																																						
上気道感染	51例	（2.1%）	鼻咽頭炎	35例	（1.4%）																																																																																						
下痢	44例	（1.8%）	消化不良	33例	（1.4%）																																																																																						
副作用の発現率	1365/3227（42.3%）																																																																																										
副作用の種類	例数	（発現率）	副作用の種類	例数	（発現率）																																																																																						
鼻咽頭炎	215例	（6.7%）	気管支炎	84例	（2.6%）																																																																																						
上気道感染	129例	（4.0%）	尿路感染	77例	（2.4%）																																																																																						
帯状疱疹	112例	（3.5%）	頭痛	62例	（1.9%）																																																																																						
副作用の発現率	603/1156（52.2%）																																																																																										
副作用の種類	例数	（発現率）	副作用の種類	例数	（発現率）																																																																																						
鼻咽頭炎	77例	（6.7%）	高コレステロール血症	54例	（4.7%）																																																																																						
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	77例	（6.7%）	帯状疱疹	42例	（3.6%）																																																																																						
頭痛	71例	（6.1%）	関節痛	42例	（3.6%）																																																																																						

会 社	ファイザー株式会社
-----	-----------

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
第3部 品質に関する文書									
3.2.S 原薬									
3.2.S	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.P 製剤									
3.2.P	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.A その他									
3.2.A	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.2.R 各極の要求資料									
3.2.R	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
3.3 参考文献									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
第4部 非臨床試験報告書									
4.2.1 薬理試験									
4.2.1.1 効力を裏付ける試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.2 副次的薬理試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.3 安全性薬理試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2 薬物動態試験									
4.2.2.1 分析法									
4.2.2.1.1	CP-690,550-134333	Validation of an LC-MS/MS Assay for the Quantitation of CP-690,550 Trans Stereoisomers in Human Sodium Heparin Plasma	Eugene P. Kadar	2011年1月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.1.2	CP-690,550-132414	Validation of a Chiral LS-MS/MS Assay for the Quantitation of CP-690,550 in Human Sodium Heparin Plasma	Eugene P. Kadar	2011年1月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.2 吸収									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.3 分布									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.4 代謝									
4.2.2.4.1	CP-690,550-133741	Analysis of Diastereomers and S,S-Enantiomer of Tofacitinib in Clinical Study A3921024 Samples by HPLC-MS/MS	Eugene P. Kadar	2011年1月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.5 排泄									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）									
4.2.2.6.1	XT123150	In Vitro Investigation of the Potential for CP-690550 to Induce Cytochrome P450 (CYP2B6) in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes	██████	20██年██月	██████ 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.2	CP-690550_██████_110657	In Vitro Evaluation of CP-690550 as an Inhibitor of UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Enzyme Activities in Human Liver Microsomes	Kimberly Lapham	20██年██月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.3	CP-690550_██████_101907	CP-690550: In Vitro Substrate Assay for Human OCT1	Charles J. Rotter	20██年██月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.4	XT128410_██████_02423)	<i>In vitro</i> Interaction Study of CP-690550 with the Human OCT2 Transporter	██████	20██年██月～██月	██████ ハンガリー	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.5	CP-690550_██████_163834	In Vitro Assessment of CP-690550 as Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	Renato J. Scialis	20██年██月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.6.6	CP-690550_██████_110259	Hepatic Uptake Study in Sandwich-Cultured Human Hepatocytes (SCHH)	Emi Kimoto	20██年██月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
4.2.2.7 その他の薬物動態試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3 毒性試験									
4.2.3.1 単回投与毒性試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3 遺伝毒性試験									
4.2.3.3.1 <i>In Vitro</i> 試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.3.2 <i>In Vivo</i> 試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4 がん原性試験									
4.2.3.4.1 長期がん原性試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.4.3 その他の試験									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5 生殖発生毒性試験									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
4.2.3.5.1	受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.2	胚・胎児発生に関する試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.3	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								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.5.4	新生児を用いた試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.6	局所刺激性試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7	その他の毒性試験								
4.2.3.7.1	抗原性試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.2	免疫毒性試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.4	依存性試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.6	不純物の毒性試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.2.3.7.7	その他の試験								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
4.3	参考文献								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
第5部 臨床試験報告書									
5.2	全臨床試験一覧表								
	—	全臨床試験一覧	ファイザー社	—	—	—	—	—	—
5.3	臨床試験報告書								
5.3.1	生物薬剤学試験報告書								
5.3.1.1	バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書								
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.3 <i>In Vitro - In Vivo</i> の関連を検討した試験報告書									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書									
5.3.1.4.1	A3929011	Validation of an LC-MS/MS Assay Method for the Determination of CP-690,550 in Human Plasma Containing Heparin	██████████	2007年9月 (報告書発行日)	██████████ 米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考	無
5.3.1.4.2	A3929023	The Validation of an HPLC-MS/MS Assay Method for the Determination of CP-690550 in Human Heparin Sodium Plasma	██████████	2012年2月 (報告書発行日)	██████████ 中国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考	無
5.3.1.4.3	A3929026	Validation of a Method for the Determination of Iohexol in Human Serum by HPLC with MS/MS Detection	██████████	2012年5月 (報告書発行日)	██████████ 米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考	無
5.3.1.4.4	A3929029	Quantitation of Metformin in Human Urine via HPLC with Ultraviolet Detection	██████████	2003年11月 (報告書発行日)	██████████ 米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考	無
5.3.1.4.5	A3929030	Quantitation of Metformin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	██████████	2009年3月 (報告書発行日)	██████████ 米国	外国	社内資料 分析法検討 報告書	参考	無
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書									
5.3.2.2.1 (4.2.2.4.1と同様)	CP-690,550_██████████_133741	Analysis of Diastereomers and S,S-Enantiomer of Tofacitinib in Clinical Study A3921024 Samples by HPLC-MS/MS	Eugene P. Kadar	20██年██月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
5.3.2.2.2 (4.2.2.6.1と同様)	XT123150	In Vitro Investigation of the Potential for CP-690550 to Induce Cytochrome P450 (CYP2B6) in Cultured Cryopreserved Human Hepatocytes	██████████	20██年██月	██████████ 米国	外国	社内資料	評価	無
5.3.2.2.3 (4.2.2.6.2と同様)	CP-690550_██████████_110657	In Vitro Evaluation of CP-690550 as an Inhibitor of UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Enzyme Activities in Human Liver Microsomes	Kimberly Lapham	20██年██月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
5.3.2.2.4 (4.2.2.6.3と同様)	CP-690550_██████████_101907	CP-690550: In Vitro Substrate Assay for Human OCT1	Charles J. Rotter	20██年██月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
5.3.2.2.5 (4.2.2.6.4と同様)	XT128410_██_02423)	<i>In Vitro</i> Interaction Study of CP-690550 with the Human OCT2 Transporter	██████████	20██年██月～██月	██████████ ハンガリー	外国	社内資料	評価	無
5.3.2.2.6 (4.2.2.6.5と同様)	CP-690550_██████████_163834	In Vitro Assessment of CP-690550 as Substrate for Human OATP1B1 and OATP1B3	Renato J. Scialis	20██年██月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
5.3.2.2.7 (4.2.2.6.6と同様)	CP-690550_██████████_110259	Hepatic Uptake Study in Sandwich-Cultured Human Hepatocytes (SCHH)	Emi Kimoto	20██年██月	Pfizer Groton, 米国	外国	社内資料	評価	無
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書									

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書									
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書									
5.3.3.2.1	Study A3921152	A Phase 1, Randomized, Placebo Controlled, Two-Period, Fixed Sequence Study to Evaluate the Effect of CP-690,550 on Measured Glomerular Filtration Rate in Patients with Active Rheumatoid Arthritis	ファイザー社	2012年4月～2013年3月	チェコ、ドイツ、韓国、メキシコ、ポーランド、ロシア、スペイン、米国	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	無
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書									
5.3.3.4.1	Study A3921143	A Phase 1, Open Labeled, Fixed Sequence Study to Estimate the Effect of CP-690,550 on the Pharmacokinetics of Metformin in Healthy Volunteers	ファイザー社	2011年7月～8月	ベルギー	外国	社内資料 総括報告書 (外国試験)	評価	無
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書									
5.3.3.5.1	PMAR-EQDD-A392i-sNDA-513	Population Pharmacokinetics of Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価	無
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書									
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書									
	—	該当資料なし	—	—	—	—	—	—	—
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書									
5.3.5.1.1	Study A3921063	A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group, multi-center study to investigate the safety and efficacy of CP-690,550 in subjects with moderate to severe ulcerative colitis	ファイザー社	2009年1月～2010年9月	ハンガリー、フランス、ベルギー、ブラジル、チェコ、ポーランド、スロバキア、南アフリカ、スペイン、チリ、デンマーク、イスラエル、メキシコ、スウェーデン、英国、イタリア、オランダ	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.5.1.2	Study A3921094	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Oral CP-690,550 as an Induction Therapy in Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis	ファイザー社	2012年4月～2015年5月	オーストラリア、オーストリア、ベルギー、カナダ、コロンビア、クロアチア、チェコ、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、ラトビア、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、ウクライナ、英国、米国	国内及び外国	社内資料 総括報告書	評価	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.3.5.1.3	Study A3921095	A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study of Oral CP-690,550 as an Induction Therapy in Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis	ファイザー社	2012年6月～2015年6月	オーストラリア、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、コロンビア、クロアチア、チェコ、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、韓国、ラトビア、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セルビア、スロバキア、スペイン、南アフリカ、台湾、ウクライナ、英国、米国	外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.5.1.4	Study A3921096	A Multicentre, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel Group Study of Oral CP-690,550 as a Maintenance Therapy in Subjects With Ulcerative Colitis	ファイザー社	2012年7月～2016年5月	オーストラリア、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、コロンビア、クロアチア、チェコ、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ラトビア、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セビリア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、台湾、ウクライナ、英国、米国	国内及び外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.5.2 非対照試験報告書									
5.3.5.2.1	Study A3921139	Interim Clinical Study Report: A Multi-Center, Open-Label Study of CP-690,550 in Subjects With Moderate to Severe Ulcerative Colitis	ファイザー社	2012年10月～2016年7月（データカットオフ）	オーストラリア、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、コロンビア、クロアチア、チェコ共和国、デンマーク、エストニア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、日本、韓国、ラトビア、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、ルーマニア、ロシア、セビリア、スロバキア、南アフリカ、スペイン、台湾、ウクライナ、英国、米国	国内及び外国	社内資料 総括報告書	評価	無
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書									
5.3.5.3.1	PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512	Exposure-Response Analysis of CP-690,550 (Tofacitinib) for Binary Endpoints in Patients with Ulcerative Colitis	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価	無
5.3.5.3.2	PMAR-EQDD-A392i-sNDA-680	Dose/Exposure-Response Analysis of Mayo Score and Partial Mayo Score in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis Given Tofacitinib	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3.3	PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514	Exposure-Response Analysis of Tofacitinib Adverse Events and Laboratory Data in Patients with Ulcerative Colitis (UC)	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	評価	無
5.3.5.3.4	PMAR-EQDD-A392i-sNDA-517	Safety Meta-Analysis for Evaluating Adverse Events in Patients with Moderate to Severe Ulcerative Colitis (UC) for Approved Drugs Compared with Tofacitinib	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3.5	Efficacy Tables and Figures	Efficacy Tables and Figures	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3.6	Safety Tables and Figures	Safety Tables and Figures	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3.7	—	Patient Reported Outcome (PRO) Dossier	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3.8	—	Lipids and Cardiovascular Biomarkers Report	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	参考	無

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.3.5.3.9	—	Integrated Summary of Immunology	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3.10	—	Integrated Summary of Immunology Supporting Tables	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3.11	—	Tofacitinib RA EU Resubmission SCS	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3.12	—	Project Charter for Central Image Review	ROBARTS Clinical Trials	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.3.13	—	120-day safety update	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	参考	無
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書									
5.3.5.4.1	Study A3921083	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multicenter Study to Investigate the Safety and Efficacy of CP-690,550 for Induction Therapy in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease	ファイザー社	2011年10月～2015年3月	オーストラリア, オーストリア, ブルガリア, カナダ, チェコ, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, イスラエル, 日本, 韓国, オランダ, 南アフリカ, スペイン, ウクライナ, 米国	国内及び外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.5.4.2	Study A3921084	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group, Multi-Centre Study to Investigate the Safety and Efficacy of CP-690,550 for Maintenance Therapy in Subjects with Moderate to Severe Crohn's Disease	ファイザー社	2012年3月～2015年7月	オーストラリア, オーストリア, ブルガリア, カナダ, チェコ, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, イスラエル, 日本, 韓国, オランダ, 南アフリカ, スペイン, ウクライナ, 米国	国内及び外国	社内資料 総括報告書	参考	無
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6.1		PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT 10 for ACTIVE SUBSTANCE: Tofacitinib (INTERVAL COVERED BY THIS REPORT:06 May 2017 through 05 Novemver 2017)	ファイザー社	—	—	外国	社内資料	—	—
5.3.6.2		新医療用医薬品に関する安全性定期報告書 (報告回数:第7回, 調査単位期間:2016年11月 6日 ～ 2017年 11月 5日)	ファイザー社	—	—	国内	社内資料	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	A3921063 A3921094 A3921095 A3921096 A3921139	症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	—
5.3.7.2	A3921063 A3921094 A3921095 A3921096 A3921139	有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	—
5.3.7.3	A3921063 A3921094 A3921095 A3921096 A3921139	重篤な有害事象一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.3.7.4	A3921063 A3921094 A3921095 A3921096 A3921139	臨床検査値異常変動症例一覧表	ファイザー社	—	—	国内及び外国	社内資料	—	—
5.4 参考文献									
5.4.1	—	Ulcerative colitis.	Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al.	—	—	外国	Lancet 2016;1-15.	—	—
5.4.2	—	Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years.	Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 1994;107:3-11.	—	—
5.4.3	—	Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review.	Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2012;142(1):46-54.	—	—
5.4.4	—	厚生労働省難病情報センターホームページ	厚生労働省難病情報センター	—	—	国内	http://www.nanbyou.or.jp/entry/62	—	—
5.4.5	—	Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints Guidance for Industry Draft guidance.	Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research.	—	—	外国	U.S. Department of Health and Human Services, August 2016.	—	—
5.4.6	—	Chapter 116. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease.	Osterman MT, Lichtenstein GR.	—	—	外国	10th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.	—	—
5.4.7	—	Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.	Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al.	—	—	外国	Inflamm Bowel Dis 2015;21(8):1982-92.	—	—
5.4.8	—	Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort.	Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 2011;106(1)(Jan):110-9.	—	—
5.4.9	—	Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management.	Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al.	—	—	外国	J Crohns Colitis 2012; 6(10):991-1030.	—	—
5.4.10	—	A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management.	Gan SI, Beck PL.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 2003; 98:2363-71.	—	—
5.4.11	—	Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.	Kornbluth A, Sachar DB.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 2010;105:501-23.	—	—
5.4.12	—	Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease.	Lewis JD, Deren JJ, Lichtenstein GR.	—	—	外国	Gastroenterol Clin North Am 1999;28:459-77.	—	—
5.4.13	—	Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study.	Velayos FS, Loftus Jr EV, Jess T, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2006;130:1941-9.	—	—
5.4.14	—	Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease.	Beaugerie L, Svrcak M, Seksik P, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2013;145(1):166-75.e8.	—	—
5.4.15	—	Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations.	van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al.	—	—	外国	J Crohns Colitis 2013;7(1):1-33.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.4.16	—	The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model.	Devlen J, Beusterien K, Yen L, et al.	—	—	外国	Inflamm Bowel Dis 2014;20(3):545-52.	—	—
5.4.17	—	Beyond standard quality of life measures: The subjective experiences of living with inflammatory bowel disease.	Wolfe BJ, Sirois FM.	—	—	外国	Qual Life Res 2008;17(6):877-86.	—	—
5.4.18	—	A mixed-method study on the generic and ostomy-specific quality of life of cancer and non-cancer ostomy patients.	Jansen F, Van Uden-Kraan CF, Braakman J A, et al.	—	—	外国	Support Care Cancer 2015;23(6)(Jun):1689-97.	—	—
5.4.19	—	Experiences of patients with chronic gastrointestinal conditions: in their own words.	McCormick JB, Hammer RR, Farrell RM, et al.	—	—	外国	Health Qual Life Outcomes 2012;10:25.doi:10.1186/1477-7525-10-25.	—	—
5.4.20	—	Health-related quality of life of cancer and noncancer patients in Medicare managed care.	Baker F, Haffer SC, Denniston M.	—	—	外国	Cancer 2003; 97(3):674-81.	—	—
5.4.21	—	A comparison of SF-36 and SF-12 composite scores and subsequent hospitalization and mortality risks in long-term dialysis patients.	Lacson E Jr, Xu J, Lin SF, et al.	—	—	外国	Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(2):252-60.	—	—
5.4.22	—	Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease.	Pickard AS, Yang Y, Lee TA.	—	—	外国	Health Qual Life Outcomes 2011 Apr 18;9:26. doi:10.1186/1477-7525-9-26.	—	—
5.4.23	—	Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence.	Torres J, Billioud V, Sachar DB, et al.	—	—	外国	Inflamm Bowel Dis 2012;18:1356-63.	—	—
5.4.24	—	炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン2016	日本消化器病学会	—	—	国内	東京:南江堂;2016: 9-11.	—	—
5.4.25	—	炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン2016	日本消化器病学会	—	—	国内	東京:南江堂;2016: 32-3.	—	—
5.4.26	—	The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study.	Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2001;121(2)(Aug):255-60.	—	—
5.4.27	—	Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease.	Sandborn WJ.	—	—	外国	Scand J Gastroenterol 1998;Suppl 225:92-9.	—	—
5.4.28	—	Allelic variants of the thiopurine S-methyltransferase deficiency in patients with ulcerative colitis and in healthy controls.	Corominas H, Domenech M, Gonzalez D, et al.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 2000 Sep;95(9):2313-7.	—	—
5.4.29	—	Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis.	Hibi T, Naganuma M, Kitahara T, et al.	—	—	外国	J Gastroenterol 2003;38(8):740-6.	—	—
5.4.30	—	Tacrolimus (KF506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis.	Baumgart DC, MacDonald JK, Feagan B.	—	—	外国	Cochrane Database Syst Rev 2008;3.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データの 提出
5.4.31	—	Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis.	Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al.	—	—	外国	Cochrane Database Syst Rev 2005;1.	—	—
5.4.32	—	レミケード点滴静注用100添付文書 2016年5月改訂（第32版）	—	—	—	国内	—	—	—
5.4.33	—	ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.4mL／ヒュミラ皮下注40mgシリンジ 0.8mL／ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL／ヒュミラ皮下注80 mgシリンジ0.8mL添付文書 2016年11月改訂（第24版）	—	—	—	国内	—	—	—
5.4.34	—	シンボニー皮下注50mgシリンジ添付文書 2017年3月改訂（第9版）	—	—	—	国内	—	—	—
5.4.35	—	Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial.	Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al.	—	—	外国	Gut 2011; 60(6):780- 7.	—	—
5.4.36	—	Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis.	Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2014;146(1):85-95.	—	—
5.4.37	—	Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.	Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2005;353(23):2462- 76.	—	—
5.4.38	—	Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease.	Nielsen OH, Ainsworth MA.	—	—	外国	N Engl J Med 2013;369(8):754-62.	—	—
5.4.39	—	Mechanisms behind efficacy of tumor necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel diseases.	Olesen CM, Coskun M, Peyrin-Biroulet L, et al.	—	—	外国	Pharmacol Ther 2016;159:110-9.	—	—
5.4.40	—	Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor-naïve and non- naïve patients.	Iborra M, Pe´rez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, et al.	—	—	外国	J Gastroenterol 2016. DOI 10.1007/s00535-016- 1274-1.	—	—
5.4.41	—	Positioning therapy for ulcerative colitis.	Grinspan A, Kornbluth A.	—	—	外国	Curr Gastroenterol Rep 2015;17(8):29.	—	—
5.4.42	—	Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease.	Kopylov U, Ben Horin S, Seidman E.	—	—	外国	Ann Gastroenterol 2014; 27(4):304-12.	—	—
5.4.43	—	Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus.	Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2015;148(5):1035- 58.e3.	—	—
5.4.44	—	Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients.	Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al.	—	—	外国	Ann Surg 1995;222(2):120-7.	—	—
5.4.45	—	Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample.	Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2002;122(1):15-9.	—	—
5.4.46	—	Pouch and pouchitis.	Stocchi L, Pemberton JH.	—	—	外国	Gastroenterol Clin North Am 2001;30(1):223-41.	—	—
5.4.47	—	Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis.	Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2008;134(3):680-7.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.4.48	—	Trends in the surgical treatment of ulcerative colitis over time: increased mortality and centralization of care.	Ellis MC, Diggs BS, Vetto JT, et al.	—	—	外国	World J Surg 2011;35:671-6.	—	—
5.4.49	—	Long-term functional outcome and quality of life after stapled restorative proctocolectomy.	Fazio VW, O'Riordain MG, Lavery IC, et al.	—	—	外国	Ann Surg 1999;230(4):575-84.	—	—
5.4.50	—	Patients with ulcerative colitis are more concerned about complications of their disease than side effects of medications.	Thompson KD, Connor SJ, Walls DM, et al.	—	—	外国	Inflamm Bowel Dis 2016;22(4):940-7. doi:10.1097/MIB.0000000000000740.	—	—
5.4.51	—	Patient preferences for surgical versus medical therapy for ulcerative colitis.	Bewtra M, Kilambi V, Fairchild AO, et al.	—	—	外国	Inflamm Bowel Dis 2014; 20(1):103-14. doi:10.1097/01.MIB.0000437498.14804.50.	—	—
5.4.52	—	A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease.	Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, et al.	—	—	外国	Inflamm Bowel Dis 2013;19:2001-10.	—	—
5.4.53	—	Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis.	Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, et al.	—	—	外国	Inflamm Bowel Dis 2013;19(9):1858-66.	—	—
5.4.54	—	A nationwide analysis of changes in severity and outcomes of inflammatory bowel disease hospitalizations.	Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, et al.	—	—	外国	J Gastrointest Surg 2011;15(2):267-76.	—	—
5.4.55	—	Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis.	Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2012;142(2):257-65.	—	—
5.4.56	—	Ulcerative colitis treatment patterns and cost of care.	Null KD, Xu Y, Pasquale MK, et al.	—	—	外国	Value in Health 2016;19(3):A314.	—	—
5.4.57	—	Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD.	Yanai H, Hanauer SB.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 2011;106(4):685-98.	—	—
5.4.58	—	Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis.	Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2015;149(2):350-5.	—	—
5.4.59	—	Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response.	Lichtenstein GR.	—	—	外国	Ther Adv Gastroenter 2013;6(4):269-93.	—	—
5.4.60	—	Association of therapy for autoimmune disease with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia.	Ertz-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE, et al.	—	—	外国	JAMA Oncol. Published online 02 February 2017. doi:10.1001/jamaonc ol.2016.6435.	—	—
5.4.61	—	Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease.	Lees CW, Maan AK, Hansoti B, et al.	—	—	外国	Aliment Pharmacol Ther 2008;22:220-7.	—	—
5.4.62	—	Managing patients with multimorbidity in primary care.	Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, et al.	—	—	外国	BMJ 2015;350:h176 doi:10.1136/bmj.h176 (Published 20 January 2015).	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.4.63	—	A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity.	Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al.	—	—	外国	Nat Biotechnol 2008;26:127-32.	—	—
5.4.64	—	The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis.	Walker JG, Smith MD.	—	—	外国	J Rheumatol 2005;32(9):1650-3.	—	—
5.4.65	—	Interaction of IL-2R beta and gamma c chains with Jak1 and Jak3: implications for XSCID and XCID.	Russell SM, Johnston JA, Noguchi M, et al.	—	—	外国	Science 1994;266(5187):1042-5.	—	—
5.4.66	—	Peripheral expression of Jak3 is required to maintain T lymphocyte function.	Thomis DC, Berg LJ.	—	—	外国	J Exp Med 1997;185(2):197-206.	—	—
5.4.67	—	Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease.	Coskun M, Salem M, Pedersen J, et al.	—	—	外国	Pharmacol Res 2013;76:1-8.	—	—
5.4.68	—	Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases.	Clark JD, Flanagan ME, Telliez J-B.	—	—	外国	J Med Chem 2014;57(12):5023-38.	—	—
5.4.69	—	JAK inhibition in inflammatory bowel disease.	Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L.	—	—	外国	Expert Rev Clin Immunol 2017. DOI:10.1080/1744666X.2017.1291342.	—	—
5.4.70	—	JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines.	Danese S, Grisham M, Hodge J, et al.	—	—	外国	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2016;310:G155-62.	—	—
5.4.71	—	Cytokines and their role in lymphoid development, differentiation and homeostasis.	Hofmann SR, Ettinger R, Zhou YJ, et al.	—	—	外国	Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2(6):495-506.	—	—
5.4.72	—	IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity.	Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, et al.	—	—	外国	Immunol Rev 2004;202:96-105.	—	—
5.4.73	—	Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution.	Heller F, Florian P, Bojarski C, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2005;129(2):550-64.	—	—
5.4.74	—	JAK-STAT and intestinal mucosal immunology.	Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA.	—	—	外国	Jak-Stat 2013;2(4):e25530.	—	—
5.4.75	—	Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis.	Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2012;367(7):616-24.	—	—
5.4.76	—	Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences.	Loftus EV Jr.	—	—	外国	Gastroenterology 2004;126:1504-17.	—	—
5.4.77	—	Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991.	Morita N, Toki S, Hirohashi T, et al.	—	—	外国	J Gastroenterol 1995;30(Suppl8):1-4.	—	—
5.4.78	—	Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee.	Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 2010;105:501-23.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.4.79	—	European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis.	Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al.	—	—	外国	J Crohns Colitis 2008;2:1-23.	—	—
5.4.80	—	European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management.	Travis SPL, Strange EF, Lemann M, et al.	—	—	外国	J Crohns Colitis 2008;2:24-62.	—	—
5.4.81	—	Looking over your shoulder during colonoscopy: potential roles for videorecording colonoscopy withdrawals.	Rex DK.	—	—	外国	Gastrointest Endosc 2012;75(1):134-7.	—	—
5.4.82	—	Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis.	Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al.	—	—	外国	N Engl J Med 2013;369(8):699-710.	—	—
5.4.83	—	Vedolizumab for the treatment of adults with moderate-to-severe active ulcerative colitis: an evidence review group perspective of NICE single technology appraisal.	Essat M, Tappenden P, Ren S, et al.	—	—	外国	Pharmacoeconomics 2016;34(3):245-57.	—	—
5.4.84	—	Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patient given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease.	Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al.	—	—	外国	Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:30-5.	—	—
5.4.85	—	Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of randomized controlled trials.	Ford AC, Peyrin-Biroulet L.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 2013;108:1268-76.	—	—
5.4.86	—	A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease.	Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al.	—	—	外国	J Gastroenterol 2013;48:595-600.	—	—
5.4.87	—	Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease.	Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al.	—	—	外国	Gastroenterology; 2008;134:929-36.	—	—
5.4.88	—	Safety profile of IBD therapeutics: Infectious risks.	Afif W, Loftus EV.	—	—	外国	Gastroenterol Clin N Am 2009;38:691-709.	—	—
5.4.89	—	Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy.	Dave M, Purohit T, Razonable R, et al.	—	—	外国	Inflamm Bowel Dis 2014; 20:196-212.	—	—
5.4.90	—	Increased risk of herpes zoster among 108604 patients with inflammatory bowel disease.	Long MD, Martin C, Sandler RS, et al.	—	—	外国	Aliment Pharmacol Ther 2013;37(4):420-9.	—	—
5.4.91	—	Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease.	Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD.	—	—	外国	Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4(12):1483-90.	—	—
5.4.92	—	Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster.	Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al.	—	—	外国	JAMA 2013;309(9):887-95.	—	—
5.4.93	—	Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study.	Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, et al.	—	—	外国	Cancer 2001;91(4):854-62.	—	—
5.4.94	—	Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study.	Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, et al.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 2013;108:1869-76.	—	—
5.4.95	—	Cancer complicating inflammatory bowel disease.	Beaugerie L, Itzkowitz SH.	—	—	外国	New Eng J Med 2015;372:1441-52.	—	—
5.4.96	—	Colorectal and extracolonic malignancy in ulcerative colitis.	Mir-Madjlessi SH, Farmer RG, Easley KA, et al.	—	—	外国	Cancer 1986;58(7):1569-74.	—	—

添付資料番号	報告書番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報告書の種類 (国内/外国)	掲載誌	評価/参考 の別	電子データ の提出
5.4.97	—	Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies.	Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA.	—	—	外国	Anticancer Res 2009; 29:2727-37.	—	—
5.4.98	—	Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease.	Herrington LJ, Liu L, Weng X, et al.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 2011;106:2146-53.	—	—
5.4.99	—	Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis.	Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al.	—	—	外国	Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(5):847-58.	—	—
5.4.100	—	Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study.	Rungoe C, Simonsen J, Riis L, et al.	—	—	外国	Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(4):693-700.	—	—
5.4.101	—	Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study.	Karlén P, Löfberg R, Broström O, et al.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 1999;94(4):1047-52.	—	—
5.4.102	—	Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease.	Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2012;143(2):390-9.	—	—
5.4.103	—	Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease.	Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al.	—	—	外国	Gastroenterology 2011;141(5):1621-8.	—	—
5.4.104	—	Inflammatory bowel disease and risk of coronary heart disease.	Rungoe C, Andersen NN, Jess T.	—	—	外国	Trends Cardiovasc Med 2015; 25:699-704.	—	—
5.4.105	—	Increased cardiovascular risk in subjects with a low prevalence of classic cardiovascular risk factors: The inflammatory bowel disease paradox.	Zanoli L, Inerra G, Castellino P.	—	—	外国	Trends Cardiovasc Med 2015;25:705-6.	—	—
5.4.106	—	Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis.	Singh S, Singh H, Loftus EV, et al.	—	—	外国	Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12(3):382-93.	—	—
5.4.107	—	Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis.	Dorn SD, Sandler RS.	—	—	外国	Am J Gastroenterol 2007;102:662-7.	—	—
5.4.108	—	The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients.	Curtis J, Xie F, Chen L, et al.	—	—	外国	Arthritis Rheum 2011;63(2):346-51.	—	—
5.4.109	—	炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン2016	日本消化器病学会	—	—	国内	東京:南江堂;2016;4.	—	—