TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 3
LIST OF FIGURES 5
略号および用語の定義一覧 6
1. 製品開発の根拠 9
1.1. 疾患の背景 10
1.2. UC の現行治療法 11
1.3. 医療上の必要性 13
1.4. 新規 UC 治療薬としてのトファシチニブの科学的根拠 15
1.5. UC を適応とするトファシチニブの臨床開発プログラムおよび経緯 16
1.5.1. 日本での開発計画と経緯 16
1.5.2. 日本人における第 3 相試験の用量設定根拠 17
1.5.2.1. 日本人 UC 患者における臨床第 2 相試験を実施せず, 第 3 相国際共同治験に参加する根拠 17
1.5.2.2. 第 3 相寛解導入試験での用量変更 22
1.5.2.3. PMDA からの助言に対するファイザーの対応および見解 22
1.5.3. UC 開発プログラムに関する規制当局との面談 25
1.5.3.1. PMDA 25
1.6. 日本における承認申請に用いる臨床データパッケージ 29
1.6.1. 当該効能以外の開発状況 30
1.7. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）の遵守 31
1.7.1. 倫理性，科学性および信頼性に関する規制要件への適合性 31
1.7.2. 臨床試験に関連する各種ガイドラインに関する規制要件への適合 31
1.8. 開発の経緯および根拠のまとめ 31
2. 生物薬剤学に関する概括評価 31
3. 臨床薬理に関する概括評価 32
3.1. 薬物動態 32
3.2. 内因性・外因性の要因に対する用量調節 33
3.3. 曝露量反応解析 34
3.3.1. 寛解導入の解析 34
3.3.2. 寛解維持の解析 35
4. 有効性の概括評価 36

4.1. 有効性の結果 36
4.1.1. 試験対象集団 36
4.1.2. 第 2 相用量設定試験（A3921063） 37
4.1.3. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095） 37
4.1.4. 寛解維持試験（A3921096） 41
4.1.5. 長期非盲検試験（A3921139） 46
4.2. 有効性から見たトファシチニブの位置づけ 47
4.2.1. 寛解導入 47
4.2.2. 寛解維持 49
4.3. 有効性の結論 50
5. 安全性の概括評価 52
5.1. 安全性データの提示 52
5.1.1. UC 臨床試験のデータベース 52
5.1.2. RA および PsO の臨床プログラムからのトファシチニブの安全性情報の利用 55
5.1.3. 外部データからの安全性データ 55
5.2. UC 開発プログラムでの安全性に関する結果のまとめ 56
5.2.1. 安全性プロファイルの概要 56
5.2.1.1. 有害事象（因果関係を問わない） 56
5.2.1.2. 死亡 58
5.2.1.3. 重篤な有害事象 58
5.2.1.4. 有害事象による中止 59
5.2.2. 着目すべき有害事象 60
5.2.2.1. 着目すべき感染症 60
5.2.2.2. 悪性腫瘍 65
5.2.2.3. 主要な心血管系事象 68
5.2.2.4. 消化管穿孔 68
5.2.3. 臨床検査値の評価 69
5.2.3.1. 臨床検査の管理およびモニタリング 70
5.3. 特別な患者集団および状況下における安全性 71
5.4. 薬物相互作用 72
5.5. 妊娠および授乳時の使用 72

5.6. 過量投与 73
5.7. 薬物乱用 73
5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害 73
5.9. RA 患者におけるトファシチニブの市販後使用経験 73
5.10. 安全性の結論 74
6. ベネフィットとリスクに関する結論 80
6.1. ベネフィット 80
6.1.1. トファシチニブの効果に関する考察 80
6.1.1.1. 寛解導入療法における効果 80
6.1.1.2. 寛解維持療法における効果 81
6.1.1.3. まとめ 86
6.2. リスク 87
6.2.1. トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法におけるリスク 87
6.2.2. トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID による寛解維持療法におけるリスク 87
6.2.3. 着目すべき有害事象 87
6.2.3.1. 感染症 87
6.2.3.2. 非黒色腫皮膚癌 88
6.2.3.3. 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く） 88
6.2.3.4. 消化管穿孔 89
6.2.3.5. 主要な心血管系事象 89
6.2.3.6. 臨床検査異常 89
6.3. ベネフィット・リスクの半定量的評価 112
6.3.1. 寛解導入療法 112
6.3.2. 寛解維持療法 114
6.4. UC 以外の適応症とのベネフィット・リスクの比較 119
6.5. ベネフィット・リスクについての結論 121
Appendix 123
7. 参考文献 126

LIST OF TABLES

Table 1. 中等症から重症の活動期にある UC に対する現在の治療法の主な問題点 11

Table 2. 臨床試験の概略 30
Table 3. Week 8 の有効性の結果：A3921094 および A3921095（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 38
Table 4. Week 8 の寛解および粘膜治癒（抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団解析）：A3921094 および A3921095（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 41
Table 5. Week 52 の主要および重要な副次評価項目の結果：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 43
Table 6. 主要評価項目および重要な副次評価項目（抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団）：A3921096（トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群のプラセボ群との比較）（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 45
Table 7. 安全性併合解析のコホートの概要 54
Table 8. 有害事象（因果関係を問わない） 57
Table 9. トファシチニブ UC 開発プログラムでの死亡の要約 58
Table 10. 悪性腫瘍（NMSC を除く）の被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 66
Table 11. UC［コホート 2（P3 Maintenance）］，RA（第 3 相無作為化試験）および PsO（第 3 相無作為化試験）のプラセボとの比較対照試験でトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の投与を受けた被験者における着目すべき有害事象の累積発現率（/100 人・年） 76
Table 12. トファシチニブの UC コホート 2（P3 Maintenance）および抗 TNF 薬の無作為化比較対照試験（外部データ）での着目すべき有害事象の発現率 77
Table 13. トファシチニブの投与を受けた被験者（全用量）における特定の安全性事象の累積発現率（/100 人・年）：UC コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ），RA（全曝露量）および PsO（全曝露量）の臨床プログラム 79
Table 14. トファシチニブの UC コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および抗 TNF 薬の無作為化比較対照試験（Truven 比較コホート）での着目すべき有害事象の発現率 80
Table 15. トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の相対的な有効性（FAS, NRI, 中央読影機関による読影）－寛解維持試験（A3921096 試験） 83
Table 16. 抗 TNF 薬に対する一次無効例および二次無効例におけるトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID とプラセボとの比較（FAS，NRI，中央読影機関による読影）－ 寛解維持試験（A3921096 試験） 84
Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約 90

LIST OF FIGURES

Figure 1. IBD に関与する主なサイトカインおよび JAK シグナル伝達経路に関与するサイトカインに対する JAK 複合体 16
Figure 2. 国内外の臨床試験成績等からみた日本人と外国人の類似性 18
Figure 3. RA 患者を対象とした試験［A3921035 試験（外国）および A3921040 試験（国内）］の主要評価項目（ACR20）の成績（12 週時の反応率±標準誤差，FAS, LOCF） 21
Figure 4. 予定している臨床データパッケージ 29
Figure 5. 直腸出血サブスコアおよび排便回数サブスコアのベースラインからの変化量（調整済み平均）：A3921094（左図）および A3921095（右図） 39
Figure 6. 臨床的寛解率における寛解導入の治療効果（推定値）：トファシチニブ 10 mg BID および生物学的製剤（米国承認薬） 48
Figure 7. 臨床的寛解率における寛解導入の治療効果（推定値）（抗 TNF 薬による前治療の状況別）：トファシチニブ 10 mg BID および生物学的製剤（米国承認薬） 49
Figure 8. 臨床的寛解率における寛解維持の治療効果（推定値）：トファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬） 50
Figure 9. 提案するトファシチニブの寛解導入療法 81
Figure 10. 提案するトファシチニブの寛解維持療法 85
Figure 11. 寛解導入試験におけるベネフィット・リスクに関するトファシチニブ 10 mg BID とプラセボとの比較（中央読影機関による読影） 113
Figure 12. 寛解維持試験の全集団におけるベネフィット・リスクに関するトファシチニブ 5 mg BID とプラセボとの比較（中央読影機関による読影） 115
Figure 13. 寛解維持試験の全集団におけるベネフィット・リスクに関するトファシチニブ 10 mg BID とプラセボとの比較（中央読影機関による読影） 116
Figure 14. 寛解維持試験の全集団におけるベネフィット・リスクに関するトファシチニブ 10 mg BID と 5 mg BID との比較（中央読影機関による読影） 118
Figure 15. 寛解維持試験の抗 TNF 薬無効患者集団におけるベネフィット・リスクに関するトファシチニブ 10 mg BID と 5 mg BID との比較 （中央読影機関による読影） 119

略号および用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
ACR	American College of Rheumatology：米国リウマチ学会
AE	adverse event：有害事象
ALC	absolute lymphocyte count：絶対リンパ球数
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count：絶対好中球数
5-ASA	5-aminosalicylic acid：5-アミノサリチル酸
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{24}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24 hours：ゼロ時間から 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積
AZA	azathioprine：アザチオプリン
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCC	basal cell carcinoma：基底細胞癌
BE	bioequivalence：生物学的同等性
BID	twice daily：1日2回（投与）
BMI	body mass index：体格指数
CAP	cytapheresis：血球成分除去療法
C_{avg}	average plasma concentration：平均血漿中濃度
CD	Crohn's disease：クローン病
CI	confidence interval：信頼区間
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
CLcr	creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CL/F	apparent oral clearance：見かけの経口クリアランス
CMH	Cochran-Mantel Haenszel
CRA	clinical research associate：臨床開発モニター
CRC	colorectal cancer：結腸直腸癌
CRL	Complete Response Letter
CRO	contract research organization：医薬品開発業務受託機関
CV	coefficient of variation：変動係数
CYP	cytochrome P450：チトクロムP450
DDI	drug-drug interaction：薬物相互作用
DMARD	disease modifying antirheumatic drug：疾患修飾性抗リウマチ薬
EIM	extraintestinal manifestation：腸管外症状
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁
E_{max}	maximum effect：最大効果
E-R	exposure-response：曝露量反応
EU	European Union：欧州連合
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
HDL-c	high-density lipoprotein cholesterol：高比重リポ蛋白質コレステロール
HV	healthy volunteer：健康被験者
HZ	herpes zoster：帯状疱疹
IBD	inflammatory bowel disease：炎症性腸疾患
IBDQ	inflammatory bowel disease questionnaire：炎症性腸疾患質問票
ICH	International Conference on Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
IFN	interferon：インターフェロン
IL	interleukin：インターロイキン
IndNR	induction non-responder
IPAA	ileal pouch-anal anastomosis：回腸嚢肛門吻合術
IR	immediate release：即放性
IR	incidence rate：発現率
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
JAK-STAT	Janus kinase-signal transducer and activator of transcription：ヤヌスキナーゼ-シグナル伝達兼転写活性化因子
LDL-c	LDL cholesterol：低比重リポ蛋白質コレステロール
LOCF	last observation carried forward:時系列データの欠測を最直前のデータで補完する方法
LTE	long-term extension：長期
MACE	major adverse cardiovascular event：主要な心血管系事象
mFAS	modified full analysis set：modified FAS
MTX	methotrexate：メトトレキサート
6-MP	6-mercaptopurine：6-メルカプトプリン
NDA	New Drug Application：新薬承認申請
NMSC	non-melanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
NNH	number needed to harm：有害必要数
NNT	number needed to treat：治療必要数
NRI	non-responder imputation
OCT	organic cation transporters：有機カチオントランスポーター
OI	opportunistic infection：日和見感染
OIRC	Opportunistic Infection Review Committee：日和見感染評価委員会
OPC	oral powder for constitution：用時調製用の粉末製剤
P2	Phase 2：第2相
P3	Phase 3：第3相
PBO	placebo：プラセボ
PD	predominant dose：主要用量
PInd	post-induction dose：寛解導入後用量
PK	Pharmacokinetic(s)：薬物動態
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency：医薬品医療機器総合機構
PsO	Psoriasis：乾癬

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
PY	patient-year：人・年
QoL	quality of life：生活の質
RA	rheumatoid arthritis：関節リウマチ
RCT	randomized controlled trial：無作為化比較対照試験
RMP	risk management plan：医薬品リスク管理計画
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SAS	safety analysis set：安全性解析対象集団
SCC	squamous cell carcinoma：扁平上皮癌
SCr	serum creatinin：血清クレアチニン
SCS	summary of clinical safety
SD	standard deviation：標準偏差
SF-36	Short Form-36
$t_{½}$	terminal half-life：消失相半減期
TDM	therapeutic dose monitoring：治療薬物モニタリング
t_{max}	time to C_{max}：最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
TNFi	tumor necrosis factor inhibitor：抗TNF薬
TPMT	thiopurine S-methyltransferase：チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ
TYK2	tyrosine kinase 2：チロシンキナーゼ2
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限

1. 製品開発の根拠

トファシチニブ（トファシチニブクエン酸塩または CP-690,550）は，ヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーの選択的阻害薬である。

本剤は，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 5 mg の 1 日 2 回（BID）投与（即放錠，2012 年 11 月 6 日承認）および 11 mg 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 5 mg の BID 投与（即放錠，2017 年 3 月 22 日承認）で承認された。日本においては，「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」の効能・効果で，1 回 5 mg の BID 投与で，2013 年 3 月 25 日にゼルヤンツ錠 5 mg（即放錠）として製造販売承認を取得している。2018 年 2 月 22 日現在，RA の治療薬として，5 mg を BID 投与（即放錠）の用法・用量で米国，EU，日本を含む 85 ヵ国で，5 mg または 10 mg 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 ヵ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 10 mg 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 5 mg の BID 投与（即放錠）および 11 mg の QD 投与（徐放錠）で，それぞれ承認されている。

潰瘍性大腸炎（UC）を対象としたトファシチニブの臨床開発プログラムでは，中等症から重症の活動期にある UC 患者の治療薬として，トファシチニブの有効性および安全性を評価した。

UC は慢性かつ生涯にわたる疾患であることから，ほとんどの UC 患者は生涯を通じて複数回の急性再燃を経験する。UC 患者の多くは複数の薬剤による治療を受けており，現在使用可能な治療に対し不耐性もしくは効果不十分な患者も多い。また，これらの現在使用可能な治療では，中等症から重症の活動期にある UC 患者において，寛解導入療法および寛解維持療法の両方で有効性を有し，かつ安全性，投与の簡便性，生活の質（QoL）の観点から許容できる治療法は，限られている。したがって，UC 患者の治療においては未だに医療上の必要性が非常に高く，特に既存治療で効果不十分で，その他の治療の選択肢が限られている患者においては，新しい作用機序を有し，効果的で速やかに薬効を発揮する寛解導入療法およびその効果を持続し得る寛解維持療法が求められている。

UC 患者を対象としたトファシチニブの開発プログラムにおける，中等症から重症の UC 患者に対する治療薬としての本剤の有効性および安全性データに基づき，トファシチニブが UC 治療薬として有用であることが示されたため，製造販売承認事項一部変更承認申請（一変申請）を行うこととした。

1.1. 疾患の背景

UC は大腸の慢性炎症性疾患であり，遺伝的素因，上皮バリアの欠損，宿主免疫反応の調節不全および環境因子の複雑な相互作用によって誘発されると考えられている[1]。臨床的には結腸の粘膜潰瘍を特徴とし，血便や内視鏡的に活動性の粘膜病変を認め，血管透見像が消失する活動期と血便や内視鏡的に活動性の粘膜病変が消失し，血管透見像が出現する寛解期を繰り返す[2]。本疾患はあらゆる年代の患者に発生するが，特に 20 代から 40 代の最も生産性の高い年齢層に多く発生しており，過去 50 年間，UC の罹患率は日本に限らず世界中で増加し続けている[3]。日本における UC 患者数について，全国的な疫学的調査が 1991 年以来行われておらず，近年の正確な罹患率・有病率は不明であるものの，2013 年度末の医療受給者証および登録証交付件数から，炎症性腸疾患（IBD）患者数は年々増加し，UC 患者数は 16 万人以上（人口 10 万あたり 100 人程度）と類推される[4]。

UC の主症状は出血性下痢，直腸出血，しぶり，便意切迫，腹痛，および粘液性便である。中等症から重症の活動期にある UC では，疲労，発熱，食欲不振，悪心，体重減少および脱水等の全身症状を引き起こすこともある。貧血や低アルブミン血症による症状（呼吸困難や末梢浮腫など）を呈することもある[5,6]。UC による臨床的負担は，大腸に限定されるものではなく，数多くの腸管外症状（EIMs）を伴う。これらは広範囲の器官に及ぶことが報告されており，なかでも関節，皮膚，眼および肝胆管系の症状が多い[7]。IBD 患者の最大 47%が少なくとも 1 つの EIM を有し，EIM を有する IBD 患者の最大 4 分の 1 は 2 つ以上の EIMs を有することが報告されている[8]。いくつかの EIMs は IBD の再燃と同時に発生するが（結節性紅斑，上強膜炎など），腸の炎症と無関係に発生し，進行する可能性もある（壊疽性膿皮症，ぶどう膜炎，原発性硬化性胆管炎など）。前者は腸炎症の治療によって改善が期待できるが，後者はこうした治療（薬物治療または手術）に反応しない[7]。このような疾患の共通性と多様性を考えると，EIMs は UC の状態および負担全体の大きな原因を表している。

UC の最も重篤な合併症は腸穿孔および結腸直腸癌（CRC）である。腸穿孔は全大腸内視鏡検査や中毒性巨大結腸を原因とすることが多く，発現頻度はまれであるが，その死亡率は最大 50%に上るとの報告がある[9,10]。遊離穿孔は巨大結腸の不在下でも発生し，UC 患者のおよそ 1%では巨大結腸を伴わずに発生する[6,11]。結腸異形成および CRC も UC の周知の合併症である。CRC のリスクは UC の罹患期間, 範囲および重症度など複数の因子に依存する[11]。全 UC 患者における CRC の累積リスクの範囲は広く，発症 35 年後には 43%以下と推定されている[12]。一般的に，罹患部位が広範囲に及ぶ UC 患者の CRC のリスクは, 発症後 10 年には年間 0.5%～1.0%上昇すると考えられる[11]。基礎的に腸炎症を有することがこの CRC リスクを増加させることを考慮すると，炎症を軽減させる内科療法がこうしたリスクも低減すると考えるのは妥当である。このような UC 治療による化学予防的効果を確認するための無作為化対照試験は報告されていない。しかし，比較試験データではないものの，5-アミノサリチル酸（5-ASA）によって CRC リスクが 50%低下すること[13]および IBD（長期にわたる広範囲大腸炎を有する）患者では，チオプリン製剤の使用によって進行癌（高度異形成および CRC）のリスクが 3 分の 1 に低下することが示唆されている[14,15]。

UC は，疾患自体の身体的負担に加え，患者の QoL，社会的および精神的健康，日常機能に重大な悪影響を及ぼす。疾患に伴う経験や生活に及ぼす影響に関する調査において，UC 患者は臨床的所見を超える懸念を有しており，自身の身体機能を管理できないことによる心配，疾患進行，入院または手術に対する不安，すぐにトイレに入ることができないことに対する不安が報告され

ている[5,6,16,17]。トイレへのアクセスの問題は，UC 患者の就職の機会や仕事の生産性に影響を及ぼしており[16,17,18]，また社会活動やレクレーション活動への参加を制限している[5,16,17,19]。そのような活動への参加の低下は，他者とのコミュニケーション能力を大きく妨げており，親しい人間関係構築の困難さ，孤独感，うつの原因となる可能性がある。中等症から重症の活動期にある UC 患者における精神状態の QoL は，乳癌患者，慢性閉塞性肺疾患患者，透析患者等の他の慢性疾患に比べて低いことから，QoL に対する UC の影響は非常に大きいと考える[20,21,22]。

さらに，UC は進行性疾患であり[23]，病変は時間とともに近位に進展し，粘膜層を超える構造的および機能的損傷も合併し，巨大偽性ポリポーシス，架橋線維化，消化管運動障害，肛門直腸失禁を引き起こし，腸管透過性の低下を招く可能性もある[23]。このため，早期かつ積極的な病勢コントロールが推奨され，これにより本疾患の自然歴が改善することが期待できる。

1.2. UC の現行治療法

UC 治療の主目的は，急性の活動期にある場合は速やかに寛解に導入し，ステロイドを長期使用することなく寛解を維持しながら，QoL を改善し，満足できる状態を維持することである[11]。さらに，UC 治療の次なる目標には，疾患および治療による合併症の最小化と手術の回避がある。治療法の選択においては疾患の活動性の重症度および範囲，過去の治療の効果ならびに患者の希望が考慮される。重症度の分類は，排便回数 1 日 4 回以下で，血便はあってもわずかであり，発熱，頻脈，貧血などの全身症状を伴わない場合を「軽症」とし，排便回数 1 日 6 回以上で著名な血便や発熱，頻脈，貧血などの全身症状を伴う場合を「重症」とし，その中間を「中等症」とする[24]。

中等症から重症の UC に対する現行の薬物治療法にはステロイド，免疫抑制薬［アザチオプリン（AZA），6-メルカプトプリン（6-MP），タクロリムスおよびシクロスポリン］，抗腫瘍壊死因子（TNF）薬（インフリキシマブ，アダリムマブおよびゴリムマブ）がある。ステロイドに治療抵抗性の中等症から重症の活動期にある UC 患者に対して寛解導入および寛解維持のいずれに対しても推奨されている治療法は，生物学的製剤である 3 種の抗 TNF 薬（インフリキシマブ，アダリムマブおよびゴリムマブ）のみである。しかしながら，これらの薬剤でも問題点がある（Table 1）。

Table 1.　中等症から重症の活動期にある UC に対する現在の治療法の主な問題点

分類／薬剤名／投与経路／承認状況	**主な問題点**
ステロイド	
プレドニゾロン等 • 経口投与，静脈内投与および直腸内投与 • 承認	• 寛解維持の有効性が実証されていない[25] • 内分泌，代謝，筋骨格，神経系および感染性の合併症など，広範囲で重大な副作用がある • ステロイド依存または抵抗性（最初の治療後 1 年間休薬した場合，患者の約半数は効果の継続はみられない[26]）
免疫抑制剤	

Table 1. 中等症から重症の活動期にある UC に対する現在の治療法の主な問題点

分類／薬剤名／ 投与経路／承認状況	主な問題点
アザチオプリン • 経口投与 • 承認 6-メルカプトプリン • 経口投与 • 未承認	• 治療効果の発現が緩徐で，数ヵ月を要するため，寛解導入療法としては安定した効果は得られない[27] • 膵炎，重篤な感染症，骨髄抑制，肝毒性，リンパ腫等の安全性の懸念がある[27] • アザチオプリン代謝に関与する TPMT には遺伝多型があり，低活性型の患者では骨髄抑制などの重篤な副作用を合併しやすいため，アザチオプリン投与前に TPMT 酵素活性の測定が必要とされている[28,29]
タクロリムス • 経口投与 • 承認	• 重症 UC に対する治療効果についてはエビデンスの構築が必要とされている • 重症例に対する推奨トラフ値は明らかとなっていない • 寛解維持効果は，十分な検討はなく現段階では不明である[30] • 治療初期は入院またはそれに準じた管理の下で頻回に血中トラフ濃度を測定し，投与量を調節する必要があり，煩雑な用量調節が必要である
シクロスポリン • 静脈内投与 • 未承認	• ステロイド不応例における試験でシクロスポリン経静脈投与の有効性が認められているが，これは短期での成績に関するものであり，エビデンスは限定的である • 寛解維持効果は，十分な検討はなく現段階では不明である[31] • 腎障害等の安全性の観点からも，シクロスポリン静注療法は維持療法として長期間継続することは適切ではない • 血中トラフ濃度測定および頻回な臨床検査による管理が必要である
抗 TNF 薬	
インフリキシマブ • 静脈内投与 • 承認[32] アダリムマブ • 皮下投与 • 承認[33] ゴリムマブ • 皮下投与 • 承認[34]	• UC 患者の約 1/3 から 1/2 は寛解導入療法で効果がみられない（一次無効）[35,36,37] • 初期に効果がみられた患者の最大 50%において，時間と共に大幅な効果の消失がみられる（二次無効）[38,39] • 抗 TNF 薬による前治療で効果不十分であった患者における対照試験の有効性データがない（抗 TNF 薬の二次無効例において，有効性を示すことができなかったアダリムマブの報告を除く）[40,41] • 寛解導入および維持療法における治療最適化のための薬物モニタリングが必要である[42,43] • 重篤な感染症（細菌，結核，真菌，他の日和見感染等），悪性腫瘍（リンパ腫，肝脾T細胞リンパ腫等）等の安全性における懸念がある[32] • 有効性の補完および／または抗薬物抗体産生抑制のために免疫抑制薬の併用が必要（インフリキシマブ，アダリムマブ）[41,43] • 経口剤がない［静脈内投与のため，点滴用処置室や化学療法用施設等の利用（インフリキシマブ）や冷蔵保存が必要（アダリムマブ，ゴリムマブ），輸液反応および注射部位反応の可能性］
血球成分除去療法 （CAP）	• 効果の発現が遅い • 頻回（週 2 回を推奨）の体外循環が必要で利便性が悪い • 末梢に十分な太さの静脈がない場合，中心静脈を確保するため入院が必要となる • 寛解導入後の維持療法に関するエビデンスがない

TPMT：チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎

結腸切除は一般に UC 治療における最終手段と考えられ，止血不能の消化管出血，穿孔および異形成／癌などの合併症，薬物療法に抵抗性の難治性疾患ならびに不耐性の副作用を有する症例のみを適応とする[6,44]。

結腸切除は QoL を低下させ，短期および長期的な合併症を引き起こす。合併症の発現率は高く，腸管閉塞，吻合部狭窄，便失禁などがあり，回腸嚢肛門吻合術（IPAA）を受けた患者では女性生殖能力の低下のほか，最大 50%の症例に回腸嚢炎が発現する[45,46]。さらに，結腸切除患者の合併症率は 30%, 死亡率は 2%～5%であり, 緊急結腸切除を施行した患者ではこれよりさらに高い[47,48]。現在，待期的結腸切除の標準術式の 1 つである IPAA を伴う肛門温存直腸結腸切除術後でも，排便は 1 日約 6 回であり，約 30%の患者で夜間の漏出が発現する[49]。また，すべての患者で IPAA を必ずしも施行できるとは限らず，手術適応の選択肢が永久人工肛門のみの場合や手術が適応できない場合もあり，患者にとっては治療の選択肢が極めて限られている。UC 患者にとって回腸瘻造設，特に人工肛門は大きな不安材料の 1 つであり，臨床的な寛解の持続を得るための人工肛門造設を避けるため，致死的な合併症発現のリスクが高い薬物療法を意図的に選択することがある[50,51]。

内科的治療に使用可能な薬物療法が存在し，最近の研究で結腸切除の割合が低下してはいるものの，依然として結腸切除の施行率は高いままである。文献で報告されている結腸切除施行率は UC 患者集団の種類や国・地域によってばらつきがあり，カナダ，スカンジナビア／欧州では比較的低い[52]。米国の UC 患者集団を対象にした研究では，結腸切除の累積施行率は診断後 10 年で約 19%，20 年で 25%であった[53]。総施行率は以前の研究で報告されたものと比べると低下しているが，待期的手術よりも緊急手術の必要性が高く，全結腸切除症例の 40%以上を緊急手術が占めている[54]。

1.3. 医療上の必要性

UC は生涯持続する疾患であり，既存の UC 治療にも問題がある（Table 1）ことから，医療上の必要性が高い疾患と考える[27,55]。

限られた治療法の選択肢

中等症から重症 UC 患者において，寛解導入療法および寛解維持療法のいずれに対しても使用されている治療薬は抗 TNF 薬のみである。ステロイドは寛解導入療法への使用が承認されているが，寛解維持に対する効果が検証されておらず，忍容性不良および副作用により，UC の長期管理におけるステロイドの役割は大きく制限される。これまでにない作用機序を有する薬剤が UC 治療薬の新たな選択肢として追加されることにより，多面的な発生機序を特徴とする疾患の治療に必要な機序的多様性が得られる。

確実な寛解導入効果および維持効果を有する治療薬の限定

中等症から重症の活動期にある UC 患者の多くは, 抗 TNF 薬が初期から奏効しない(一次無効), または初期の効果が消失している（二次無効）[36,37,55]。これら抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の患者は，特に医療上の必要性が高い集団の大部分を占める。例えば中等症から重症の活動期にある UC 患者において，抗 TNF 薬により臨床反応が得られたのは約半数のみであり，アダリムマブ（8 週間投与）[55] またはゴリムマブ（6 週間投与）[36] 治療による寛解導入が認められたのは

20%未満であった。初期に臨床反応が認められた場合でも，33%～50%の患者でその後効果が消失している[38,39]。インフリキシマブの主要な試験において，1 年間投与後に臨床的寛解であった患者は 1/3 であった[37]。さらに，米国の Claims database に基づく実臨床の状況では，抗 TNF 薬で治療した患者の約半数が使用開始後 12 ヵ月以内に治療を中止し，中止までの平均期間はアダリムマブ 19 週間，インフリキシマブ 22 週間であった[56]。

抗 TNF 薬による前治療で効果不十分例における限定された治療選択肢

抗 TNF 薬における一次無効については，免疫炎症機序の相違や各病期における TNF の役割の違いなど, いくつかの要因が考えられる[42,57]。1 種類の抗 TNF 薬に対する一次無効例は, 別の抗 TNF 薬にも効果不十分を示すと予測されるが[40]，UC 集団の一次無効例に別の抗 TNF 薬を投与した治療の転帰に関する対照比較データは報告されていない。一次無効または二次無効にかかわらず，抗 TNF 薬による前治療で効果不十分例は，他の抗 TNF 薬の有効性が高くないことから，治療の選択肢は限られている。この難治性患者集団には結腸切除が唯一の治療法となる可能性がある。アダリムマブ治療開始後 1 年目に被験者の 21%で結腸切除を要したことが報告されている。この割合は抗 TNF 薬の治療歴のない集団（10%）よりも治療歴のある集団（26%）で有意に高かった。抗 TNF 薬の治療歴のある集団で結腸切除を要した患者の 1/3 は，インフリキシマブの一次無効例であった[40]。

生物学的製剤の使用に伴う抗薬物抗体産生および治療薬物モニタリング

生物学的製剤による UC の治療は，抗薬物抗体産生および大腸粘膜の炎症部位における薬物量の減少などによる薬物濃度の低下を原因とする無効・有効性の消失という課題に直面している。生物学的製剤の血中薬物濃度の低下は，薬物クリアランスが高いことが原因であり，これは抗薬物抗体の産生によるか，炎症または粘膜損傷を来した大腸における薬物の排出量増加などのその他の因子に関連すると考えられる[58]。血中薬物濃度および抗薬物抗体濃度の測定に基づく用法・用量の調節が生物学的製剤による治療法の有用性を高めることが認められている。こうした治療薬物モニタリングは，臨床的な治療方針の決定（増量，別の抗 TNF 薬への切り替え，あるいは作用機序の異なる代替治療法の検討）に役立ち，現在 UC 患者における抗 TNF 薬療法の最適化のために推奨されている[42]。一方，薬物モニタリングは臨床医および患者の新たな負担となる可能性がある。

抗薬物抗体によって生物学的製剤による効果が完全に消失した患者は，免疫抑制薬を追加するか，または別の治療法に切り替える必要性があるため，生物学的製剤の抗薬物抗体産生も治療法の利用可能性に影響を与える。抗薬物抗体が検出され，効果の維持または再獲得のために抗 TNF 薬の増量を要する患者は，抗薬物抗体が検出されない患者に比べて最終的に効果が完全に消失する可能性が高い[57,59]。

免疫抑制薬との併用療法による負担の可能性

チオプリン製剤との併用療法によって，チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ（TPMT）の表現型判定や薬物モニタリングが必要となるなどの負担が生じ[60,61]，また，理論的に，併用療法により安全性上のリスクが高まる[41,62]。抗 TNF 薬と免疫抑制薬の併用率について，アダリムマブ使用患者の 28%およびインフリキシマブ使用患者の 20%が AZA または 6-MP を併用していたと報告されている[56]。

経口剤の必要性

中等症から重症の活動期にある UC 患者に対して通常第一選択薬と考えられるステロイドを除けば，現在この患者集団で承認されている治療薬は，生物学的製剤であり，静脈内投与（6 週間に 3 回の持続点滴から開始）または皮下投与（2 週間に 2 回の注射から開始）である[32,33,34]。また，こうした生物学的製剤の皮下注製剤は冷所保存が必要で，多くの患者にとって利便性が悪い。UC による負担の多くは，UC 患者の人生で最も生産的な年代において経験すること，また治療法の決定の際には患者の要望は考慮すべき重要な因子であることから，UC 治療において利用可能な選択肢が静注または皮下注製剤のみであることは，重大な問題と考える。

まとめ

過去にステロイド，AZA，6-MP または抗 TNF 薬による前治療で効果不十分であった中等症から重症の活動期にある UC 患者に対する新たな治療の選択肢についての医療上の必要性は非常に高い。強力な寛解導入効果と維持効果の両方を有し，作用発現が迅速な治療法は現時点では存在しない。新しい作用機序を備え，寛解導入効果の発現が速く，維持効果の持続性があり，安全性および QoL の観点から患者に受け入れられる新規経口薬は，現在の UC 治療に有用な選択肢となり得る。トファシチニブは，臨床試験成績により，上記の医療上の必要性に応えられる薬剤となる可能性がある。

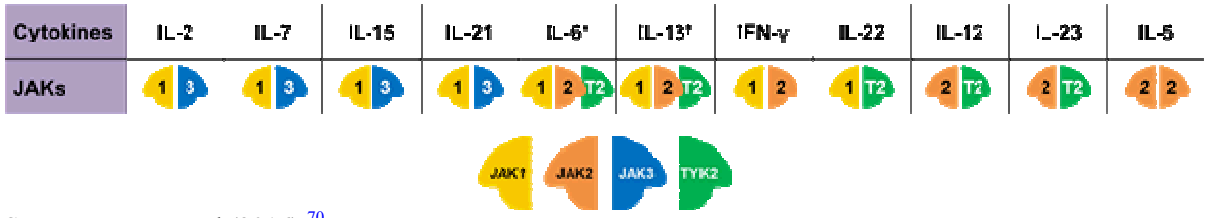
1.4. 新規 UC 治療薬としてのトファシチニブの科学的根拠

トファシチニブは JAK 阻害という新規の作用機序を有する経口低分子製剤である。トファシチニブの新規作用機序により，現在使用可能な治療選択肢が限られている UC 患者に対して新たな作用機序による治療が可能となる。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[63]。トファシチニブは，キナーゼアッセイで JAK1, JAK2, JAK3 を阻害し，チロシンキナーゼ 2（TYK2）も軽度に阻害する。細胞内では 2 分子の JAK が介在してシグナル伝達が行われるが，トファシチニブは JAK3 および（または）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[64,65,66]。

JAK-STAT（ヤヌスキナーゼ-シグナル伝達兼転写活性化因子）によるシグナル伝達経路は，炎症性および増殖性のシグナル応答において，タイプ 1，タイプ 2 サイトカインおよび増殖因子受容体との相互作用を介したシグナル伝達の支点を構成している[67]。JAK は JAK ファミリーの 4 つ（JAK1，JAK2，JAK3 および TYK2）からなるチロシンキナーゼである。組成がそれぞれ異なるサイトカイン受容体は各受容体に対応する JAK が厳密に決まっており，シグナル変換のための JAK の組み合わせ（二量体または高次複合体）に対し異なる受容体が選択的に対応している（Figure 1）[68]。

ゲノムワイド関連解析と同様に動物モデルにおいても，IBD 等の免疫介在性炎症性疾患の発症における JAK/STAT 伝達経路の重要性が証明されている[69]。IBD の免疫病原性における主なサイトカイン［インターフェロン（IFN）-γ，インターロイキン（IL）-2，-6，-7，-12，-13，-15，-21，-22，-23 等］は JAK/STAT シグナル伝達経路を利用している（Figure 1）[70]。

Figure 1. IBD に関与する主なサイトカインおよび JAK シグナル伝達経路に関与するサイトカインに対する JAK 複合体



Source: Danese et al (2016).[70]
IBD：炎症性腸疾患，IFN：インターフェロン，IL：インターロイキン，JAK：ヤヌスキナーゼ，TYK2：チロシンキナーゼ 2
*Type II cytokine receptors, such as those for the gp130 subunit-sharing receptors, including IL-6, signal mainly through JAK1, but are also associated with JAK2 and TYK2.
†IL-13 signals are through receptors associated with JAK1 and either JAK2 or TYK2.

JAK1/JAK3 の活性化により，IL-2，IL-4，IL-7，IL-9，IL-15 および IL-21 を含め，共通のγ鎖を有するサイトカインを介したシグナル伝達は，B 細胞の成熟や Th1，Th2 および Th17 の分化等の獲得免疫機能の調整に関与している[71]。トファシチニブは，JAK2 および TYK2 との結合を通じて IL-12 および IL-23 によるシグナル伝達に対し中程度の阻害作用を示し，先天性免疫応答，Th1 および Th17 の分化，炎症性サイトカインの生成を制御する[72]。JAK1 および JAK2 または TYK2 を通じた IL-13 のシグナル伝達は，IBD におけるバリア機能不全に関与する重要なエフェクターサイトカインである[73]。結果として，JAK を介したシグナル伝達経路は，IBD における先天性および獲得免疫応答の中核であり，粘膜表面における抗ウィルス作用，抗菌作用を維持するために必要な，T 細胞の分化，B 細胞の発生，粘膜や抗体の生成に重要な役割を担っている[74]。したがって，トファシチニブは，IBD でみられる先天性および獲得免疫応答を調節し，消化管炎症の慢性的な悪循環を有効に断ち切る可能性がある[75]。

UC 発症の中心的役割を担うと考えられる複数のサイトカインによるシグナル伝達経路において，JAK 阻害を介したトファシチニブの免疫調節作用は，UC を適応症とした開発を実施する強力な科学的根拠となる。本承認申請資料では，UC 患者におけるトファシチニブの臨床試験成績に基づき，本剤の有効性および安全性が確認されたことを提示する。

1.5. UC を適応とするトファシチニブの臨床開発プログラムおよび経緯

外国において，用量反応性を検討することを目的とした第 2 相臨床試験（A3921063）を実施した。その後，本剤の有効性の検証および安全性を検討するため，第 3 相国際共同試験 3 試験［寛解導入試験（A3921094 および A3921095）および寛解維持試験（A3921096）］を実施した。このうち，日本は A3921094 試験および A3921096 試験に参加した。これらの第 3 相試験を完了もしくは早期に離脱した被験者を対象とした長期非盲検試験（A3921139）が継続中である。A3921139 試験については，承認申請のための中間解析を実施した（カットオフ：2016 年 7 月 8 日）。

1.5.1. 日本での開発計画と経緯

日本での UC を対象とした開発を開始した時点において，第 2 相試験（A3921063）が外国で実施され，完了していた。しかし，次項に述べる[redacted]，

[redacted]ことを計画した。この計画について，[redacted]相談を実施し，医薬品医療機器総合機構（PMDA）の合意を得た（本 1.5.3.1.1 項）。

1.5.2. 日本人における第 3 相試験の用量設定根拠

ファイザー株式会社は，トファシチニブの UC に対する国内での開発に関して，[redacted]相談を実施（受付番号[redacted]，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）し，第 3 相国際共同試験に参加することについて合意を得たうえで，第 3 相国際共同試験に参加した。当時，[redacted]，第 3 相国際共同治験（寛解導入試験および寛解維持試験）に参加した根拠について，以下に説明する。

1.5.2.1. [redacted]

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.5.2.1.1. [redacted]

1.5.2.1.1.1. [redacted]

[redacted]

1.5.2.1.1.2. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.5.2.1.2. [redacted]

1.5.2.1.2.1. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.5.2.1.2.2. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.5.2.1.3. [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.5.2.1.4. 日本人 RA 患者，外国人 UC 患者および RA 患者における安全性

日本人 RA 患者を対象とした臨床試験において，日本から参加予定であった UC 患者における国際共同治験（A3921094, A3921096 および A3921139）計画と同じ用法・用量での投与経験があり，日本人 RA 患者において外国人 RA 患者と同じく良好な忍容性が示されていた。また，RA 患者を対象とした国内外の第 2 相臨床試験成績と UC 患者を対象とした外国第 2 相臨床試験（A3921063）成績を比較すると，本剤の UC 患者および RA 患者における安全性プロファイルは大きく異なることはないと考えられた。このことから，日本人 UC 患者に投与した際の安全性は，日本人 RA 患者における安全性プロファイルと大きく異ならないと推察した。

1.5.2.1.5. まとめ

[redacted]

日本人 UC 患者に投与した際の安全性は，日本人 RA 患者におけ

る安全性プロファイルとは大きく異ならないと考えられたことから，[redacted]第 3 相国際共同治験に参加することは可能と判断した。

1.5.2.2. 第 3 相寛解導入試験での用量変更

第 3 相寛解導入試験では，寛解導入療法中の臨床的ベネフィットの可能性を最大限にするため，UC 患者の有効性の用量反応特性に基づき，当初 10 mg BID および 15 mg BID の 2 投与群を評価していた。しかし，トファシチニブの RA を適応とした米国での新薬承認申請（NDA）において，米国食品医薬品局（FDA）から 10 mg BID のリスク・ベネフィットプロファイルに関しては[redacted]指摘を受けたこと，[redacted]，UC 患者における寛解導入試験のデザインを再検討した。その結果，寛解導入試験は 10 mg BID と 15 mg BID の対比較を行うだけの十分な臨床データを収集できる試験デザインになっていないこと，UC 患者を対象とした第 2 相試験（A3921063）において 10 mg BID 以上の用量で寛解導入効果が示されていたが，最大効果（Emax）モデルにおいて 10 mg BID と 15 mg BID の間の臨床寛解率のプラセボとの差の違いは約 3%とわずかであり，本剤の有効性は 10 mg BID でほぼプラトーに達すると考えられたことから，プラセボと 10 mg BID 間の寛解導入効果の差をより明確にするため，15 mg BID 群を中止することとした。15 mg BID 投与群において投与期間中に新しい安全性の懸念は特定されなかった。治験実施計画書については，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付で改訂を行い，トファシチニブ 10 mg BID およびプラセボの 2 群（割り付け比 4：1）で試験を再開した。2 つの寛解導入試験の治験実施計画書改訂までにトファシチニブ 15 mg BID 群に割り付けられた被験者は 22 例（日本人 3 例）であった。第 3 相寛解導入試験においてトファシチニブ 15 mg BID を投与された 22 例の有効性および安全性データは治験総括報告書，臨床的有効性の要約（CTD 2.7.3 項）および臨床的安全性の要約（CTD 2.7.4 項）に記載した。なお，寛解導入試験（A3921094）における日本人患者と全集団の一貫性評価には，これら 15 mg BID 群の症例は含めないこととした。

1.5.2.3. PMDA からの助言に対するファイザーの対応および見解

[redacted]相談での PMDA からの助言を基に，第 3 相試験を実施した。ただし，[redacted]に関して，PMDA からの助言に対するファイザーの対応および見解は下記のとおりである。

- [redacted]
- [redacted]

第 3 相寛解導入試験開始後，本 1.5.2.2 項に記載した通り，日本が参加した試験（A3921094）を含め寛解導入試験において 15 mg BID が検討用量から削除された。これにより日本人 UC 患者における用量反応関係を評価することが困難となったが，ポピュレーション PK の評価により PK に明らかな人種差がないこと，および曝露量反応（E-R）解析で，人種が有効性の共変量とならないことが示されたことから，現存の臨床試験成績で本一変申請を行うこととした。ポピュレーション PK および E-R 解析の詳細は CTD 2.7.2 項に示した。

また，日本が参加した第 3 相寛解導入試験（A3921094）において，最終的に日本人 UC 患者の組み入れ症例数は，65 例にとどまった。以下に被験者組み入れを推進するために行った方策を要約する。

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]日本人被験者の組み入れは 65 例となった。

これにより，日本人集団の結果と全集団の結果に一貫性が得られる可能性について，寛解導入試験で 10 mg BID 群とプラセボ群の群間差の推定値が 0 を上回る確率は 91%，寛解維持試験で各実薬群とプラセボ群との群間差の推定値が 0 を上回る確率は 78%であった。また，寛解維持試験で両実薬群において同時にプラセボ群との群間差の推定値が 0 を上回る確率は 66%であった。また，日本人 UC 患者における長期投与時の安全性については，十分な評価ができない可能性があった。しかし，以下に示した通り有効性および帯状疱疹以外の安全性について，人種差を示唆する結果がみられていないことから，日本人 UC 患者における寛解導入療法の用量反応関係および寛解維持療法の長期投与時の安全性評価は必ずしも十分ではないものの，日本人 UC 患者データを含む試験成績全体をもって本一変申請を行うことは妥当と考えた。

- 寛解導入試験（A3921094 および A3921095）におけるポピュレーション PK 解析および E-R 解析の結果，共変量として人種の影響が認められなかった
- 寛解導入試験（A3921094）において日本人集団と全集団を比較した結果，有効性の主要評価項目のみならず，副次評価項目についても全集団の結果とおおむね同様の結果が示された
- 寛解導入試験，寛解維持試験および長期非盲検試験の併合解析の結果，RA を対象としたトファシチニブの安全性プロファイルと同様，帯状疱疹の発現頻度が日本人集団で高いことを除き，全集団と日本人集団との間で安全性プロファイルに明らかな違いはないと考えられる

1.5.3. UC 開発プログラムに関する規制当局との面談

1.5.3.1. PMDA

1.5.3.1.1. [redacted]相談

日本における UC を適応症とした開発に関し，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]について[redacted]相談(受付番号[redacted])を行い，以下の意見を得た。

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]日本人に特有なリスクへの対応の妥当性について

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- 日本人における間質性肺炎の発症リスクが欧米人と比較して高いことを考慮し，第 3 相国際共同治験（A3921094，A3921096 および A3921139）において，日本人被験者のみを対象に，除外基準，スクリーニング時の臨床検査，モニタリングおよび中止に関する指針について規定を設けることで，日本人における間質性肺炎のリスク管理を行うことに，特に問題はない。

[redacted]

- [redacted]

[redacted]

- 長期投与時の安全性情報の収集については，寛解維持試験成績のみでは日本人の安全性情報として不十分と考えられる場合には，別途長期投与試験を実施することも含めて検討する必要がある。

1.5.3.1.2. [redacted]相談

本一変申請に先立ち，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]について[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を行い，以下のとおり意見を得た。

[redacted]

- [redacted]，承認申請することは差し支えない。[redacted]。日本人 UC 患者における本剤の安全性評価が可能な長期投与（投与期間 1 年以上）症例数が限られていることから，PMDA の意見を踏まえ，対応する必要があることに留意すること。

  ① [redacted]

  ② [redacted]

- 米国における乾癬に係る承認審査時に，FDA が「[redacted]，FDA は現時点では本申請（乾癬に係る承認申請）を承認することはできない」と判断し，ファイザーは米国[redacted]における乾癬に係る承認申請を取り下げた経緯等について，医薬品医療機器法施行規則第 40 条第 4 項に基づき，承認申請資料中で説明すること。また，日本における本剤の UC に係る承認審査の過程で，乾癬に係る本剤の臨床試験成績の提出が必要となる可能性があることに留意すること。

- [redacted]本剤を使用したときの心血管疾患，重篤な感染症，悪性腫瘍の発生リスクについて，最新のデータをもとに比較検討した内容を承認申請資料で説明するこ

と。また，その上で本剤のリスク・ベネフィットバランスについて，[redacted]，特に，UC における本剤のリスク・ベネフィットバランス[redacted]を承認申請資料で説明すること。

- 臨床データパッケージに含まれる臨床試験において認められた死亡例について，患者背景，治験薬の投与開始から死亡に至るまでの日数，原因，因果関係等について，個別に経過の詳細を承認申請資料で説明すること。

- 日本人 UC 患者における本剤長期投与（投与期間 1 年以上）時の安全性評価について，実際に 1 年以上投与された日本人 UC 患者のデータに基づき，承認申請資料で説明すること。[redacted]

- UC における帯状疱疹の発現リスクの国内外差について，他疾患を含む国内外の臨床試験成績等も踏まえ，承認申請資料で説明すること。

- [redacted]安全性に基づく中断・中止なのか否かが明瞭になるように，[redacted]承認申請資料において説明すること。

- [redacted]

- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]情報が得られ次第，PMDA に情報提供すること。

[redacted]

- [redacted]承認申請することは差し支えない。[redacted]承認審査の過程で最終的に判断することになる。[redacted]承認審査の過程で本剤に係るデータの詳細等も確認した上で判断することになる。

[redacted]

- [redacted]再度検討が必要と考える。[redacted]，再度検討する必要がある。

① 日本人 UC 患者における安全性評価が可能な本剤長期投与（投与期間 1 年以上）症例数が限られており，また，本剤は米国における乾癬に係る承認審査時に FDA より「[redacted]，FDA は現時点では本申請（乾癬に係る承認申請）を承認することはで

きない」と判断された経緯等も勘案すると，日本における UC に係る本剤の製造販売後において，長期使用時の安全性等について早期に確認ができないか検討が必要と考えること。

② 日本人患者においても，複数の着目すべき有害事象が認められていること。

- [redacted], PMDA は当該発現例が認められなかった原因について，日本人 UC 患者に対する投与症例数が限られているためなのか，日本人 UC 患者における着目すべき有害事象の発現率が低いためなのか等，日本人 UC 患者に対する投与症例数が少ないことから現時点では判断することができない。

- [redacted]

- [redacted]，米国での乾癬に係る承認申請時に「[redacted]，FDA は現時点では本申請（乾癬に係る承認申請）を承認することはできない」と判断された経緯がある。日本における承認申請時には日本人 UC 患者に関する情報が限られていること，日本の製造販売後における追加の安全性情報が本剤の適正使用を検討する上で重要になることから，ファイザーは日本における UC の製造販売後の情報を可能な限り早期に収集する必要がある。

- [redacted]「重篤および他の重要な感染症」も[redacted]集計した上で，「帯状疱疹」の発現状況等を検討する必要がある。

- [redacted]

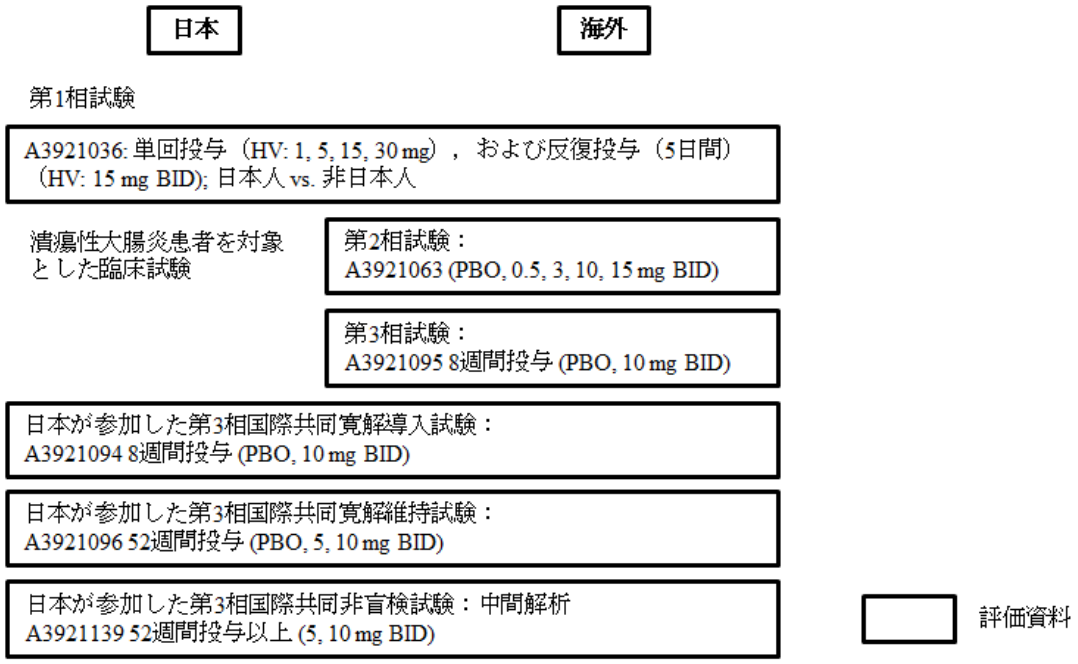
[redacted]

1.6. 日本における承認申請に用いる臨床データパッケージ

日本における UC を適応症とした開発に関しては，第 3 相国際共同試験 3 試験（A3921094, A3921096 および A3921139）に参加し，全集団と日本人集団の一貫性を検討することにより，当該試験成績に加え外国試験（第 1 相，第 2 相および第 3 相臨床試験）成績を利用することとした。

日本での一変申請にあたり，予定している臨床データパッケージを Figure 4 に示す。

Figure 4.　予定している臨床データパッケージ



HV：健康被験者，BID：1 日 2 回，PBO：プラセボ

また，本一変申請に用いる健康成人被験者および UC 患者を対象として実施した臨床試験の概略を Table 2 に示す。

Table 2. 臨床試験の概略

治験 No.（進捗）	開発相	試験デザイン	対象患者	主な評価項目	症例数[a]（日本人症例数）	トファシチニブ	対照薬
A3921036（完了）	第 1 相	二重盲検	健康被験者	PK	25（16）	1，5，15，30 mg 単回 15 mg BID 反復	プラセボ
A3921063（完了）	第 2 相	二重盲検	中等症～重症の活動期にある潰瘍性大腸炎	8 週時の臨床反応率，安全性，PK	195[b]	0.5，3，10，15 mg BID	プラセボ
A3921094（完了）	第 3 相	二重盲検	中等症～重症の活動期にある潰瘍性大腸炎	8 週時の寛解率, 安全性，PK	598（62）	10 mg BID	プラセボ
A3921095（完了）	第 3 相	二重盲検	中等症～重症の活動期にある潰瘍性大腸炎	8 週時の寛解率, 安全性，PK	541	10 mg BID	プラセボ
A3921096（完了）	第 3 相	二重盲検	A3921094/1095 試験を完了した被験者	52 週時の寛解率, 安全性，PK	593[c]（39）	5, 10 mg BID	プラセボ
A3921139（継続中）	第 3 相	非盲検	A3921094/1095/1096 試験を完了もしくは中止した被験者	長期投与時の安全性, 有効性	914（50）[d]	5, 10 mg BID	なし

PK：薬物動態，BID：1 日 2 回
a. 無作為化された例数
b. 1 例は治験薬の投与を受けずに試験を中止した。
c. 1 例は治験薬の投与を受けずに試験を中止した。
d. データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）時点

1.6.1. 当該効能以外の開発状況

トファシチニブは，UC 以外においても，RA（[redacted]），乾癬，関節症性乾癬，[redacted]で開発が進められてきた。[redacted]乾癬においては，米国および日本において, 20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted]中等症から重症の乾癬に関する一変申請を行った。米国では 20[redacted] 年 [redacted] 月に FDA より，[redacted]本一変申請を承認することはできない旨が述べられた Complete Response Letter（CRL）を受領した。[redacted]

[redacted]，米国ファイザー社内で検討した結果，[redacted] 20[redacted]年[redacted]月[redacted]，乾癬についての米国での申請を取下げることを決定した。日本においても，[redacted]，乾癬に関する一変申請を取り下げることとした。[redacted]

1.7. 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（GCP 省令）の遵守

添付資料として用いた臨床試験の実施に関し，日本の規制要件への適合性を評価した結果，選択した臨床データパッケージは日本の規制要件に適合すると判断した。以下に検討結果を示す。

1.7.1. 倫理性，科学性および信頼性に関する規制要件への適合性

日本におけるすべての臨床試験は，薬事法第 14 条第 3 項の規定に基づく GCP 省令または ICH ガイドラインに則って実施された。また，申請資料に用いたすべての外国臨床試験は ICH-GCP に則り実施された。このことから，本申請に用いた臨床試験の倫理性，科学性および信頼性に関する品質は確保されていると判断した。

1.7.2. 臨床試験に関連する各種ガイドラインに関する規制要件への適合

国内において UC の治療薬の臨床評価に関するガイドラインはない。国際共同治験に関しては，日本，米国および欧州規制当局の助言を参考に試験デザインが設定され，試験が実施されていることから，本申請に用いた臨床試験は，現在の科学的水準に適合した試験であると判断した。

1.8. 開発の経緯および根拠のまとめ

以上を総合的に勘案し，下記の内容で製造販売承認事項一部変更承認申請することとした。

申請品目：ゼルヤンツ®錠 5 mg

効能・効果： 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）

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

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

2. 生物薬剤学に関する概括評価

潰瘍性大腸炎（UC）開発プログラムで使用した製剤は，既に市販されているトファシチニブ 5 mg 錠剤（以下市販用錠剤）と定性および定量的に同一である（CTD 2.7.1.1.1 項）。

関節リウマチ（RA）承認時の CTD 2.7.1 項に，生物薬剤学試験 4 試験の試験結果を記載した。A3921005 試験では，単回および反復投与試験（A3921002 および A3921003）に用いた用時調製

用の粉末製剤（OPC）に対する第 2a 相試験用錠剤（以下，第 2a 相用錠剤）の相対的バイオアベイラビリティ（BA）について検討した。また，A3921005 試験では，RA 第 2a 相用錠剤について，トファシチニブの薬物動態（PK）に対する食事の影響を検討した。生物学的同等性（BE）試験（A3921075）では，トファシチニブの RA 第 2b 相および RA 第 3 相用錠剤ならびに市販用錠剤の BE を評価した。A3921076 試験では，市販用錠剤について，トファシチニブの PK に対する食事の影響を検討した。トファシチニブの絶対的 BA については，A3921077 試験で市販用錠剤および静脈注射用製剤を用いて検討した。また，もう 1 つの BE 試験（A3921135）では，トファシチニブの RA 第 2b 相用錠剤 1 mg および RA 第 2b 相用錠剤 5 mg について，5 mg 錠 1 錠と 1 mg 錠 5 錠の BE を評価した。これらの試験結果の要約は RA 承認時の CTD 2.7.1 項に記載した。RA 承認時以降，ヒトにおける新たな生物薬剤学試験は実施していない（CTD 2.7.1.1 項）。

本申請にあたり，トファシチニブ即放性（IR）製剤の生物薬剤学的特性については，RA 承認時に提出したデータで説明可能である。

- A3921075 試験では，A3921139 試験で用いた市販用錠剤と A3921063 試験で用いた第 2b 相用錠剤が生物学的に同等であり，また RA 第 3 相用錠剤と同様，UC 第 3 相試験（A3921094，A3921095 および A3921096）で用いた第 3 相用錠剤とも生物学的に同等であることが示された。

- 主要な BE，食事の影響および絶対 BA 試験では，UC で使用される可能性のある最高用量を含む 10 mg 錠を用いた。したがって，これらの試験結果は UC プログラムに適用可能である。

生物薬剤学に関する概要は CTD 2.7.1 項に記載した。

3. 臨床薬理に関する概括評価

トファシチニブの臨床薬理は，臨床薬理試験 24 試験および in vitro 試験 19 試験の結果に基づき評価した。臨床薬理試験 22 試験および in vitro 試験 13 試験は RA の承認申請時に提出済みである（RA 承認時 CTD 2.7.2.2 項）。臨床薬理試験 2 試験（A3921143 および A3921152）およびトファシチニブとの薬物相互作用（DDI）の可能性を評価することを目的として実施した in vitro 試験 6 試験は RA 承認申請後に完了した新規試験である。UC 適応追加のための新たな臨床薬理試験および in vitro 試験は実施していない。

ポピュレーション PK，有効性および安全性評価項目に関する曝露量反応（E-R）関係については，CTD 2.7.2 項に記載した。

3.1. 薬物動態

In vitro 試験および臨床試験の結果に基づいたトファシチニブの PK 特性を以下にまとめた。詳細は CTD 2.7.2 項および RA 承認時 CTD 2.7.2 項に記載した。

- トファシチニブを健康成人被験者に経口投与したとき，全身曝露量は 50 mg 1 日 2 回（BID）（実施した試験での最高用量）まで用量にほぼ比例して増加した。

- トファシチニブの消失相半減期（$t_{½}$）は約 3 時間であった。

- 定常状態における PK は単回投与時のデータから予測可能である。反復投与時には，投与開始後 24～48 時間以内に定常状態に達し，蓄積性はほとんど認められなかった。

- トファシチニブは速やかに吸収され，絶対的経口 BA は 74%であった。

- トファシチニブのヒトタンパク結合率は 39%であった。

- トファシチニブの未変化体のクリアランス経路は，肝代謝が約 70%，腎排泄が約 30%であると考えられた。

- トファシチニブは主にチトクロム P450（CYP）3A4 を介して代謝され，CYP2C19 によってもわずかに代謝されると考えられた。

- ヒトにおける循環血中および排泄物中の代謝物のすべてが総放射能の 8%未満であった。ヒトにおいて認められたすべての代謝物が動物においても検出され，それら代謝物の薬理作用は，ヤヌスキナーゼ（JAK）1/3 の阻害に関するトファシチニブの薬理作用の 1/10 以下であると予測された。

第 2 相試験 1 試験（A3921063）および第 3 相試験 3 試験（A3921094，A3921095 および A3921096）でトファシチニブを投与された 1096 例の UC 患者における 6230 点の測定値を解析の対象とし，非線形混合効果モデルを用いたポピュレーション PK 解析の結果から以下の知見が得られた。

- UC 患者におけるトファシチニブの血漿中曝露量は，5 mg 1 日 2 回（BID）または 10 mg BID 投与後の定常状態におけるゼロ時間から 24 時間の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{24}）を用いて比較したとき，RA 患者から予測される範囲内であった。

- AUC_{24} の個体間変動［変動係数（%CV）］は，UC 患者および RA 患者で同様であった（それぞれ 23%および 27%）。

- トファシチニブのクリアランスには時間依存性が認められなかったことから，UC 患者に一定量のトファシチニブを投与したときのトファシチニブの曝露量は寛解導入および寛解維持治療期間を通して安定していると予想される。

- トファシチニブの血漿中曝露量の観点から，年齢，体重，人種，民族およびベースライン時の疾患の重症度（ベースライン Mayo スコア，ベースライン時のアルブミン値など）による用量調節は必要ない。

3.2. 内因性・外因性の要因に対する用量調節

内因性・外因性の要因に基づく推奨用法・用量についての詳細は CTD 2.7.2 項に記載した。UC 患者におけるポピュレーション PK 解析による評価から，UC 患者の PK は RA 患者の PK と同様であり，主に第 1 相臨床薬理試験に基づいて設定された RA 患者に対する用量調節（RA 承認時 CTD 2.7.2.3.3 項）は UC 患者に対する用量調節に適用可能と判断した。RA の添付文書に従い，以下の事項が推奨される：

- 中等度から重度の腎機能障害または中等度の肝機能障害を有する UC 患者，強力な CYP3A4 阻害剤（例：ケトコナゾール）を使用している患者ならびに 1 種類以上の中等度の CYP3A4 阻害剤および強力な CYP2C19 阻害剤（例：フルコナゾール）を使用している UC 患者では，腎機能および肝機能が正常な患者ならびに CYP 阻害剤を服用していない患者のトファシチニブの用量の半分に減量することが推奨される。

- 重度肝機能障害を有する UC 患者には，トファシチニブは推奨されない。

- トファシチニブは食後および空腹時のいずれの条件下においても投与可能である。

- リファンピシンなどの強力な CYP3A4 誘導剤とトファシチニブを併用した場合，トファシチニブの臨床効果が消失または減弱する可能性がある。

第 1 相 DDI 試験および in vitro 試験の結果から，トファシチニブが CYP450 分子種によって代謝される薬剤を含む併用薬の PK に影響を及ぼす可能性は低いことが示された（RA 承認時 CTD 2.7.2 項）。併用薬として評価した薬剤には，ミダゾラム，経口避妊薬およびメトトレキサートが含まれる。また，in vitro 試験の結果からトファシチニブが CYP450 分子種の活性を阻害または誘導しないことが予想され，CYP3A の指標基質であるミダゾラムとの DDI 試験（A3921059）により確認された。トファシチニブは経口避妊薬（エチニルエストラジオールおよびレボノルゲストレル）の PK に影響を及ぼさなかった。RA 承認申請後に完了した臨床薬理試験として，典型的基質であるメトホルミンを用いてトファシチニブが有機カチオントランスポーター（OCT）の基質輸送を阻害する可能性を評価する試験を実施した（CTD 2.7.2.2 項）。メトホルミンはトファシチニブの PK に影響を及ぼさなかった。既存の UC 治療薬［アザチオプリン（AZA）/メルカプトプリン（6-MP）およびアダリムマブなど］との併用による影響については評価していないが，DDI の可能性はないと考えられる。DDI 試験および in vitro 試験の詳細は CTD 2.7.2.3.5 項に記載した。

3.3. 曝露量反応解析

有効性および安全性［有害事象（AE）および臨床検査値］の評価項目を用いて実施した E-R 解析の結果の概要を CTD 2.7.2 項に記載した。

3.3.1. 寛解導入の解析

寛解導入の有効性データの E-R 解析では，有効性評価項目（Week 8 の寛解および粘膜治癒）について，PK モデルから推定した被験者ごとのトファシチニブの平均血漿中濃度（C_{avg}）を用いてロジスティック最大効果（E_{max}）モデルにより記述した（CTD 2.7.2.3.4 項）。組み入れを中止する前に 15 mg BID 群に組み入れられた被験者のデータもこれらの解析に含めた結果，被験者ごとの血漿中濃度は 5 mg BID（寛解導入試験では評価されていない用量）および 15 mg BID など他の用量を投与したときに推定される濃度の範囲であったことから，これらの用量での有効性を推定することが可能であった。解析の結果から以下の知見が得られた：

- 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）の併合データを用いた解析では，10 mg BID の寛解率（主要評価項目）および粘膜治癒率（重要な副次的評価項目）のプラセボとの差はそれぞれ 12.7%および 17.8%と予測された。

- 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} 推定値での寛解率および粘膜治癒率のプラセボとの差を比較したとき, 5 mg BID の有効性は 10 mg BID の有効性よりも低いことが示された。5 mg BID（平均 C_{avg} は 16.8 ng/mL）の寛解率のプラセボとの差は 6.4%と予測され，臨床的に意味のある効果でないと考えられた。これは，UC 治療における寛解導入の用量が寛解維持の用量よりも高い設定となっているこれまでの治療経験と一致する。

- 抗 TNF 薬無効例と無効例以外の被験者で，寛解導入治療における寛解率のプラセボとの差は概して同様であった。Week 8 での寛解率のプラセボとの差は，ベースライン Mayo スコアと有意な逆相関関係（ベースライン Mayo スコアが低いほど効果が高い傾向）を示した。

- Week 2，4，および 8 での部分 Mayo スコアの経時的 E-R 解析では，Week 2 までに Week 8 の 68%の効果が得られ，効果の出現が早いことが示された。

E-R 解析の結果から，中等症から重症の活動期にある UC 患者に対する寛解導入治療の用法・用量として 10 mg BID が支持された。第 3 相 UC プログラムでの短期間の寛解導入治療および長期間の寛解維持治療に用いられた 10 mg BID は，RA で承認されている用法・用量（5 mg BID）よりも高用量である（CTD 2.7.3.4 項）。このことは，UC の活動期における炎症の程度が RA と比較して重症であること，実際に免疫を介した炎症性疾患の最近の治療では，活動期にある UC に対する治療の開始用量が RA の最大 4 倍まで高い用量となり得る [32,33,34] ことと一致する。

3.3.2. 寛解維持の解析

プラセボ, トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID を投与した第 3 相寛解維持試験（A3921096）のデータを用いて，トファシチニブの C_{avg} と Week 24 および Week 52 での有効性の E-R 関係を，主要評価項目（寛解率）および重要な副次的評価項目（ベースライン時に寛解であった被験者の粘膜治癒率および持続的ステロイドフリー寛解率）について評価した。解析結果より以下の知見が得られた。

- マルコフ連鎖モデルによる E-R 解析の結果, ベースライン時に寛解であった被験者の Week 52 の寛解率のプラセボとの差は，5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} でそれぞれ 29%および 41%と推定された。ベースライン時に寛解でなかった被験者の Week 52 の寛解率のプラセボとの差は，5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} でそれぞれ 18%および 26%と推定された。この結果から，ベースライン時に寛解であった被験者では，寛解でなかった被験者と比較して寛解維持効果が高く，ベースライン時に寛解でなかった被験者の 10 mg BID で予測される有効性はベースライン時に寛解であった被験者の 5 mg BID での有効性に相当することが示唆された。

- Week 52 での有効性の推定値を 5 mg BID と 10 mg BID で比較したとき，5 mg BID に対する 10 mg BID の相対的な効果の増加率は，寛解率に関して，寛解導入治療後に寛解を達成していた被験者（ベースライン時に寛解であった被験者）で 27%, ベースライン時に寛解でなかった被験者では 30%であった。粘膜治癒率の増加率は，ベースライン時に粘膜治癒を達成した被験者および達成していない被験者でそれぞれ 41%および 44%であった。持続的ステロイドフリー寛解の増加率は, ベースライン時に寛解であった被験者で 34%であった。したがって，10 mg BID 投与による寛解維持の有効性（主要評価項目および副次的評価項目）は 5 mg BID に対して 27%から 44%高いと予想される。5 mg BID に対する 10 mg BID の有効性の相対的な

増加率は，ベースライン時に寛解または粘膜治癒を達成していた被験者と達成していない被験者の集団間で同様であった。

- 抗 TNF 薬無効例の集団では，5 mg BID と 10 mg BID で予測された Week 52 での寛解率の 5 mg BID に対する 10 mg BID の増加率は 41%であった。抗 TNF 薬無効例以外の集団での増加率は 19%であり，抗 TNF 薬無効例では，抗 TNF 薬無効例以外の集団と比較して，寛解維持用量として 10 mg BID によるベネフィットが大きいと考えられる。

これらの結果から，トファシチニブ 5 mg BID により臨床的に意味のある寛解維持の有効性が得られ，10 mg BID の寛解導入療法で臨床効果が認められた被験者において適切な維持用量であることが示された。寛解維持療法で 5 mg BID に対して 10 mg BID の有効性の増加が認められたことから，特に抗 TNF 薬無効例など他の有効な選択肢のない難治性の患者に対して，10 mg BID は UC 治療の最適化をもたらす可能性があることが示された（CTD 2.7.3.4 項）。

4. 有効性の概括評価

本項では UC の臨床開発プログラム［第 2 相用量設定試験（A3921063），二つの第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095），第 3 相寛解維持試験（A3921096）ならびに継続中の長期非盲検試験（A3921139）］からトファシチニブの有効性の結果を要約した。第 3 相寛解導入試験 2 試験の有効性について試験別および併合解析の結果を CTD 2.7.3.3.2.2 項に示した。用量設定試験，第 3 相寛解維持試験および長期非盲検試験については個別にそれぞれ CTD 2.7.3.3.2.1，2.7.3.3.2.3 および 2.7.3.3.2.4 項に示した。

日本人被験者が参加した，寛解導入試験（A3921094 : 62 例），寛解維持試験（A3921096 : 39 例），長期非盲検試験（A3921139 : 50 例）では，いずれの試験においても，有効性の主要評価項目，重要な副次評価項目およびその他の副次評価項目について，全般的に日本人部分集団と試験全体の集団の有効性の結果に一貫性が認められ，有効性の観点から，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。したがって，CTD 2.5.4 項では試験全体の結果を記載する。なお，日本人集団と試験全体の集団の有効性の結果の比較については，CTD 2.7.6 項に記載した。

4.1. 有効性の結果

4.1.1. 試験対象集団

中等症から重症の UC 患者にみられる典型的なベースライン時の疾患特性を有する UC 被験者を評価した。第 3 相寛解導入試験のベースライン時の疾患特性では平均年齢 41.2 歳（範囲 18～81 歳），58.6%が男性，80.1%が白人（CTD 2.7.3.3.1.3.2 項），平均 Mayo スコアは 9.0［標準偏差（SD）：1.4］点，トファシチニブ投与前までの UC 罹病期間は平均 8.1（SD : 7.0）年であり，51.5%は広範囲大腸炎／全大腸炎，51.7%は抗 TNF 薬による前治療で効果不十分（以降，抗 TNF 薬無効と記載），71.9%は免疫抑制薬による前治療で効果不十分（以降，免疫抑制薬無効と記載），46.1%は組み入れ時に経口ステロイドを使用していた（CTD 2.7.3 項 Table 23，24）。第 3 相寛解導入試験では，58.7%の被験者が欧州で，21.1%が北米で組み入れられた（CTD 2.7.3.3.1.3.2 項）。UC 開発プログラムでの試験対象集団の被験者背景は，臨床診療における UC 患者集団と類似すると考えられ，製造販売承認後に想定されるトファシチニブの治療対象となる UC 患者集団においても UC 開発プログラムでの結果と同様の有効性が示されると推測される。

第 3 相寛解導入試験（A3921094 または A3921095）でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者のうち Week 8 前に効果不十分のため試験を中止した被験者の割合は，5%未満であった。寛解維持試験（A3921096）では，プラセボ群の 66.7%，トファシチニブ 5 mg BID 群の 35.4%，10 mg BID 群の 27.0%が効果不十分のため試験を中止した（CTD 2.7.3.3.1.5 項）。

試験集団の被験者背景および疾患特性の詳細は CTD 2.7.3.3.1.3 項に記載した。

4.1.2. 第 2 相用量設定試験（A3921063）

A3921063 試験では 195 例が投与群に無作為に割り付けられ，194 例（プラセボ群：48 例，トファシチニブ 0.5 mg BID 群：31 例，3 mg BID 群：33 例，10 mg BID 群：33 例，15 mg BID 群：49 例）が治験薬の投与を受けた（CTD 2.7.3 項 Table 8）。

この第 2 相試験の結果から，中等症から重症の活動期にある UC 患者におけるトファシチニブの有効性が示された（CTD 2.7.3.2.1 項）。

4.1.3. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）

A3921094 および A3921095 試験では，1139 例[注1)]（A3921094 試験：598 例，A3921095 試験：541 例）をトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群のいずれかに 4：1 の比で無作為に割り付けた（CTD 2.7.3.2.2 項）。両試験とも，ベースライン時の疾患特性はトファシチニブ群とプラセボ群で類似していた（CTD 2.7.3 項 Table 23）。

A3921094 および A3921095 試験における，寛解（主要評価項目）および粘膜治癒（重要な副次評価項目）を含む有効性評価項目の結果（中央読影機関による読影）を Table 3 に示した。これら 2 試験で，治療効果（プラセボ群との差）の大きさは同程度であった。その他の評価項目の結果は CTD 2.7.3.3 項に示した。Week 8 の寛解率は，両試験ともにトファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（A3921094 試験で p=0.0070, A3921095 試験で p=0.0005, Cochran-Mantel Haenszel（CMH）χ^2 検定，CTD 2.7.3.3.2.2.1 項）。

Week 8 の粘膜治癒率は, 両試験ともにトファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群と比べて統計的に有意に高く（A3921094 試験で p=0.0005，A3921095 試験で p=0.0002，CMHχ^2 検定，CTD 2.7.3.3.2.2.2 項），トファシチニブ 10 mg BID 群の治療効果（プラセボ群との差）は A3921094 試験で 15.7%，A3921095 試験で 16.8%であった。

Week 8 の臨床反応率は，両試験ともにトファシチニブ 10 mg BID 群（55.0%～59.9%）でプラセボ群（28.6%～32.8%）と比べて統計的に有意に高かった（両試験とも p<0.0001）。Week 8 の内視鏡的寛解率についても, トファシチニブ 10 mg BID 群（6.7%～7.0%）でプラセボ群（1.6%～1.8%）と比べて統計的に有意に高かった（A3921094 試験で p=0.0345，A3921095 試験で p=0.0425）（Table 3）。

注1) A3921094 および A3921095 試験でトファシチニブ 15 mg BID 群を削除する治験実施計画書改訂前にトファシチニブ 15 mg BID に無作為割り付けされた総割り付け例数は 1161 例（A3921094 試験：614 例，A3921095 試験：547 例）であった。トファシチニブ 15 mg BID 群のデータ（A3921094 試験：16 例，A3921095 試験：6 例）は FAS に含めなかった。

Table 3. Week 8 の有効性の結果：A3921094 および A3921095（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

評価項目 試験	トファシチニブ 10 mg BID N=476 (1094) N=429 (1095) n（%）	プラセボ N=122 (1094) N=112 (1095) n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	 p 値[b]
主要評価項目：寛解（Remission）				
A3921094	88 (18.5)	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
A3921095	71 (16.6)	4 (3.6)	13.0 (8.1, 17.9)	0.0005
重要な副次評価項目：粘膜治癒（Mucosal Healing）				
A3921094	149 (31.3)	19 (15.6)	15.7 (8.1, 23.4)	0.0005
A3921095	122 (28.4)	13 (11.6)	16.8 (9.5, 24.1)	0.0002
副次評価項目：臨床反応（Clinical Response）				
A3921094	285 (59.9)	40 (32.8)	27.1 (17.7, 36.5)	<0.0001
A3921095	236 (55.0)	32 (28.6)	26.4 (16.8, 36.0)	<0.0001
副次評価項目：内視鏡的寛解（Endoscopic Remission）				
A3921094	32 (6.7)	2 (1.6)	5.1 (1.9, 8.3)	0.0345
A3921095	30 (7.0)	2 (1.8)	5.2 (1.8, 8.6)	0.0425

Source：2.7.3 Table 37，38，39
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：基準に合致した被験者数，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 CMHχ^2 検定に基づく。

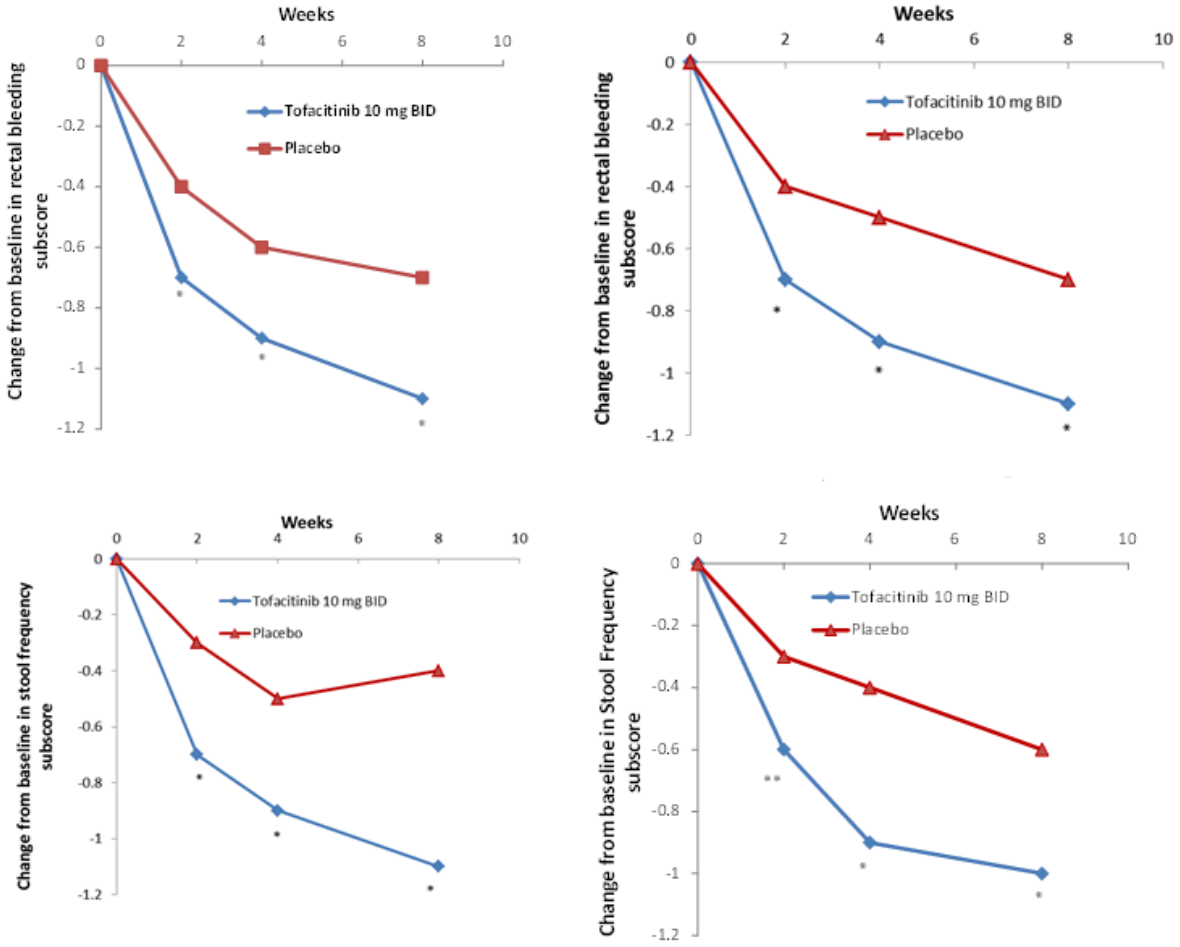
各評価項目での治療効果は，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果を用いた場合と中央読影機関による内視鏡検査の読影結果を用いた場合で同様な結果であったが，概して中央読影機関による読影結果を用いた場合に比べて治験実施施設による読影結果を用いた場合で大きかった（CTD 2.7.3.3.2.2 項 Table 37，38，39，CTD 2.7.3 項 Appendix 3）。治験実施施設による内視鏡検査の読影結果と中央読影機関による内視鏡検査の読影結果は同様な結果であることから，これらのデータは診療実態下で，処方医師が中央読影機関による内視鏡検査の読影を必要とせず，各施設で内視鏡検査の読影結果を用い，医学的判断を行っていることを支持する結果である。

A3921094 および A3921095 試験の直腸出血サブスコアおよび排便回数サブスコアのベースラインからの経時的な変化を Figure 5 に示した。直腸出血サブスコアおよび排便回数サブスコアの平均値は，Week 2 の時点（ベースライン後の初回来院時点）で，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて，有意に減少した（両サブスコアともプラセボとの差：−0.3）。投与群間の差は Week 4 の時点でさらに拡大した（両サブスコアともプラセボとの差：−0.4）（CTD 2.7.3.3.2.2.3.3 項）。併合解析データについては Appendix 2 の Figure A2.1 に示した。

A3921094 および A3921095 試験の併合解析での直腸出血サブスコアが 0 および排便回数サブスコアが 0 の被験者の割合のプラセボとの差は，Week 2 の時点でそれぞれ 17.8%および 5.2%であり，

トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して有意に高く，早期の効果の発現が示唆された。投与群間の差は Week 8 まで拡大した。トファシチニブ 10 mg BID 群で Week 8 の直腸出血サブスコアが 0 および排便回数サブスコアが 0 の被験者の割合はそれぞれ 22.9%および 10.2%であった（CTD 2.7.3 項 Table 42）。

Figure 5.　直腸出血サブスコアおよび排便回数サブスコアのベースラインからの変化量（調整済み平均）：A3921094（左図）および A3921095（右図）



* トファシチニブ 10 mg BID 群で p <0.0001（プラセボ群との比較）
**トファシチニブ 10 mg BID 群で p=0.0007（プラセボ群との比較）
Source：2.7.3 Table 43
BID：1 日 2 回

Patient Reported Outcome 評価

A3921094 および A3921095 試験では，Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）および Short Form-36（SF-36）を用いて生活の質（QoL）の改善評価を行った（CTD 2.7.3.3.2.2.5 項）。A3921094 および A3921095 試験の Week 4 および Week 8 の両時点では，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して IBDQ 総スコアの統計的に有意な改善が認められた（CTD 2.7.3 項

Table 47）。A3921094 および A3921095 試験の SF-36 コンポーネントについて，Week 8 時点ではトファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意かつ臨床的に意味のある改善が認められた（CTD 2.7.3 項 Table 49）。

有効性評価項目の部分集団解析

寛解導入試験での寛解, 粘膜治癒および臨床反応に関する部分集団解析で, トファシチニブ 10 mg BID の寛解導入療法の治療効果がすべての部分集団で認められた。また，全体の治療効果がある特定の部分集団に大きく影響を受けるものではないことが示された（CTD 2.7.3.3.3.2 項）。

A3921094 および A3921095 試験の Week 8 の寛解および粘膜治癒について, 抗 TNF 薬無効例の部分集団での解析結果を Table 4 に示した。寛解導入試験（試験別）でトファシチニブ 10 mg BID 群の寛解の治療効果（プラセボ群との差）は，抗 TNF 薬による前治療の有無別（抗 TNF 薬による前治療なし : 9.4%～13.5%，抗 TNF 薬による前治療あり : 11.1%～12.0%，CTD 2.7.3 項 Table 72）および抗 TNF 薬無効（なし：10.7%～14.0%，あり：9.5%～11.7%，Table 4）の部分集団間で同程度であった。また，2 試験の併合解析の結果から，抗 TNF 薬による前治療で一次無効および二次無効の被験者についても有効性が認められた（CTD 2.7.3.3.3.2.4 項）。トファシチニブ 10 mg BID 群の寛解率は，二次無効の被験者（プラセボ群との差：16.6%）で一次無効の被験者（プラセボ群との差 : 6.2%）に比べて大きく，一次無効の被験者はより難治性であることを反映した結果であった（CTD 2.7.3 項 Table 72）。粘膜治癒についても類似した結果であった（CTD 2.7.3 項 Table 73）。寛解，粘膜治癒および臨床反応について，抗 TNF 薬無効例の部分集団における解析結果の詳細は CTD 2.7.3.3.3.2.4 項に示した。

Table 4. Week 8 の寛解および粘膜治癒（抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団解析）：A3921094 および A3921095（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

	A3921094					A3921095				
	トファシチニブ 10 mg BID N=476		プラセボ N=122		プラセボ群との差	トファシチニブ 10 mg BID N=429		プラセボ N=112		プラセボ群との差
評価項目 部分集団	N1	n（%）	N1	n（%）	差（95% CI）[a]	N1	n（%）	N1	n（%）	差（95% CI）[a]
寛解										
抗 TNF 薬無効										
なし	233	61 (26.2)	58	9 (15.5)	10.7 (−0.2, 21.6)	207	45 (21.7)	52	4 (7.7)	14.0 (4.9, 23.2)
あり	243	27 (11.1)	64	1 (1.6)	9.5 (4.6, 14.5)	222	26 (11.7)	60	0 (0.0)	11.7 (7.5, 15.9)
粘膜治癒										
抗 TNF 薬無効										
なし	233	94 (40.3)	58	15 (25.9)	14.5 (1.6, 27.4)	207	74 (35.7)	52	9 (17.3)	18.4 (6.3, 30.6)
あり	243	55 (22.6)	64	4 (6.3)	16.4 (8.5, 24.3)	222	48 (21.6)	60	4 (6.7)	15.0 (6.6, 23.3)

Source：2.7.3 Table 72，73
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，N1：各部分集団の被験者数（割合の算出に分母として用いた），n：基準に合致した被験者数，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。

寛解導入療法の有効性のまとめ

トファシチニブ 10 mg BID 投与では，主要評価項目である寛解率でプラセボとの差が 11.6%（併合解析）であり，粘膜治癒率（粘膜の内視鏡検査所見の改善），内視鏡的寛解（粘膜の内視鏡検査所見の正常化）および臨床反応を含む寛解導入療法としての有効性の結果に頑健性が認められ，臨床的に意味のある結果が示された。寛解導入療法としての有効性について，Week 2（ベースライン後の初回来院時点）から効果の発現が認められた。また，難治性の被験者集団である抗 TNF 薬無効例の部分集団においても，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団と同様の寛解導入療法の有効性が示された。トファシチニブの寛解導入療法は，臨床的有効性と同様に QoL の改善も示した。

また，寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与した時点で臨床反応が得られなかった被験者が，長期非盲検試験へ移行後，さらにトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間継続投与することにより多くの被験者で有効性が認められた。このような治療開始初期の反応が遅い被験者集団が存在することを想定し，トファシチニブの寛解導入療法に関する用法・用量（案）を設定する際には，長期非盲検試験の結果を考慮した（本 4.1.5 項および CTD 2.7.3.3.2.4.3.4 項）。

4.1.4. 寛解維持試験（A3921096）

A3921096 試験では 593 例が無作為に割り付けられた（トファシチニブ 5 mg BID 群：198 例，10 mg BID 群：197 例，プラセボ群：198 例）（FAS）。抗 TNF 薬無効例の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 41.9%，10 mg BID 群で 46.9%，プラセボ群で 44.9%であった。ベースライン時のステロ

イドの使用は投与群間で同程度であり（48.7%，CTD 2.7.3 項 Table 27），ベースライン時のステロイドの用量の平均値は投与群間で同様であった（CTD 2.7.3.3.1.1.3 および 2.7.3.3.1.3.3 項）。

A3921096 試験ではトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID のいずれの用量でも Week 52 時点で，主要評価項目である寛解率（5 mg BID 群 : 34.3%，10 mg BID 群 : 40.6%，プラセボ群 : 11.1%，Table 5），重要な副次評価項目である粘膜治癒率（5 mg BID 群：37.4%，10 mg BID 群：45.7%，プラセボ群 : 13.1%, Table 5）および寛解維持試験のベースライン時に寛解であった被験者で Week 24 および Week 52 の両時点での持続的ステロイドフリー寛解率（5 mg BID 群 : 35.4%，10 mg BID 群：47.3%，プラセボ群：5.1%，Table 5）を含むすべての評価項目で，プラセボ群と比べて統計的に有意な有効性が認められた。トファシチニブ 10 mg BID 群では 5 mg BID 群と比べ，すべての主要評価項目および重要な副次評価項目で治療効果が数値的に大きかった。これらの結果は，modified full analysis set（mFAS：寛解導入試験でプラセボを投与された被験者を除く FAS の部分集団）および治験実施施設による読影結果を用いて解析したその他の副次評価項目の結果とも一致しており，すべての感度分析からも支持する結果が得られた（CTD 2.7.3.2.2.4 および 2.7.3.3.2.3 項）。臨床反応率，内視鏡的寛解率およびベースライン時に寛解であった被験者での寛解維持率は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群とも，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（Table 5）。

トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群のプラセボ群との 6 種類の対比較について，主要評価項目および重要な副次評価項目の統計的有意差は，あらかじめ規定した多重検定法に基づき，第 1 種の過誤確率は 5%未満に制御された。

寛解導入試験でもみられたようにトファシチニブの治療効果は，プラセボ群との差と同様に各群の割合についても，概して中央読影機関による読影結果を用いた場合に比べて治験実施施設による読影結果を用いた場合で大きかった（CTD 2.7.3 項 Table 50，52，54）。

Table 5. Week 52 の主要および重要な副次評価項目の結果：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

評価項目		プラセボ群との差	
投与群	n（%）	差（95% CI）[a]	p 値[b]
寛解			
トファシチニブ 5 mg BID (N=198)	68 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID (N=197)	80 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
プラセボ (N=198)	22 (11.1)		
粘膜治癒			
トファシチニブ 5 mg BID (N=198)	74 (37.4)	24.2 (16.0, 32.5)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID (N=197)	90 (45.7)	32.6 (24.2, 41.0)	<0.0001
プラセボ (N=198)	26 (13.1)		
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]			
トファシチニブ 5 mg BID (N=65)	23 (35.4)	30.3 (17.4, 43.2)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID (N=55)	26 (47.3)	42.2 (27.9, 56.5)	<0.0001
プラセボ (N=59)	3 (5.1)		
臨床反応[d]			
トファシチニブ 5 mg BID (N=198)	102 (51.5)	31.3 (22.4, 40.2)	<0.0001[b]
トファシチニブ 10 mg BID (N=197)	122 (61.9)	41.7 (32.9, 50.5)	<0.0001[b]
プラセボ (N=198)	40 (20.2)		
内視鏡的寛解			
トファシチニブ 5 mg BID (N=198)	29 (14.6)	10.6 (5.0, 16.2)	0.0004[b]
トファシチニブ 10 mg BID (N=197)	33 (16.8)	12.7 (6.8, 18.6)	<0.0001[b]
プラセボ (N=198)	8 (4.0)		
ベースライン時に寛解を達成した被験者における寛解維持[c]			
トファシチニブ 5 mg BID (N=65)	30 (46.2)	36.0 (21.6, 50.3)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID (N=55)	31 (56.4)	46.2 (31.0, 61.4)	<0.0001
プラセボ (N=59)	6 (10.2)		

Source：2.7.3 Table 50，52，54，56

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 CMHχ^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 CMHχ^2 検定に基づく。

d. 臨床反応は寛解導入試験でのベースラインとの比較に基づく。

A3921096 試験で治療不成功の定義は，治験薬を 8 週間以上投与後に，ベースラインから Mayo スコアが 3 点以上増加，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，2 点以上となった場合とした。治療不成功の被験者の割合は，Week 8 以降 Week 52 まで，両トファシチニブ群でプラセボ群に比べ低かった（CTD 2.7.3 項 Figure 5）。

Patient Reported Outcome 評価

臨床的および内視鏡的評価項目から示された寛解維持療法の有効性とともに，寛解導入試験中に達成した QoL（IBDQ および SF-36 を含む）の改善の維持も示された（CTD 2.7.3.3.2.3.6 項）。

部分集団解析

Week 52 の寛解および粘膜治癒の治療効果は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群でいずれの部分集団でも全体集団とおおむね同様であった。寛解維持療法での治療効果はすべての部分集団で認められ，全体の治療効果がある特定の部分集団に大きく影響を受けなかった。試験集団全体と同様に，主要評価項目および重要な副次評価項目での治療効果は，多くの部分集団でトファシチニブ 10 mg BID 群で 5 mg BID 群に比べ大きかった（CTD 2.7.3.3.3.3 項）。

寛解，粘膜治癒および A3921096 試験の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について，抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団解析を Table 6 に示した。評価項目によらず抗 TNF 薬に無効例および最も難治性の部分集団である抗 TNF 薬による前治療で一次無効の被験者においても治療効果が認められた。

トファシチニブ 10 mg BID と 5 mg BID の有効性

A3921096 試験でトファシチニブ 5 mg BID 群と 10 mg BID 群の治療効果は，評価項目によらず，トファシチニブ 10 mg BID 群は 5 mg BID 群に比べて概して治療効果が大きく，Week 52 の有効性の差（5 mg BID 群との差）は寛解率で 8.7%，粘膜治癒率で 10.4%，持続的ステロイドフリー寛解率で 10.5%であり，5 mg BID 群に対する 10 mg BID 群の増加率は寛解率で 27%，粘膜治癒率で 29%，持続的ステロイドフリー寛解率で 29%であった［CTD 2.7.3 項 Table 86, mFAS, non-responder imputation（NRI），中央読影機関による読影結果］。

より厳しい評価項目であるベースライン時に寛解であった被験者における寛解率および持続的ステロイドフリー寛解率について，治療効果の程度は，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団においても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で同様であった。一方で，抗 TNF 薬無効例の部分集団での治療効果（プラセボ群との差）は，トファシチニブ 5 mg BID 群に比べて 10 mg BID 群で大きく，主要評価項目および重要な副次評価項目での差（10 mg BID 群と 5 mg BID 群との差）は 9.7%から 16.7%の範囲であった（Table 6）。トファシチニブ 5 mg BID 群と比較して 10 mg BID 群では，二次無効の被験者に加え，最も難治性の患者である一次無効の被験者においても有効性が認められた。A3921096 試験におけるトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群に関する有効性の追加情報については，本 6.1.1.2 項に示した。寛解維持試験のトファシチニブ 5 mg BID 群と 10 mg BID 群を比較した有効性データの E-R モデル解析の結果を本 3.3.2 項に示した。

Table 6. 主要評価項目および重要な副次評価項目（抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団）：A3921096（トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群のプラセボ群との比較）（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

	プラセボ N=198		トファシチニブ 5 mg BID N=198			トファシチニブ 10 mg BID N=197		
評価項目 部分集団	N1	n（%）	N1	n（%）	プラセボ群との差 (95% CI)	N1	n（%）	プラセボ群との差 (95% CI)
寛解（Week 52）								
抗 TNF 薬無効 [a]								
なし	109	12 (11.0)	115	48 (41.7)	30.7 (20.0, 41.5)	104	46 (44.2)	33.2 (22.0, 44.4)
あり	89	10 (11.2)	83	20 (24.1)	12.9 (1.6, 24.2)	93	34 (36.6)	25.3 (13.5, 37.1)
抗 TNF 薬無効：理由別 [a]								
一次無効	46	5 (10.9)	39	9 (23.1)	12.2 (−3.8, 28.2)	49	15 (30.6)	19.7 (4.0, 35.5)
二次無効	34	4 (11.8)	36	9 (25.0)	13.2 (−4.6, 31.0)	41	17 (41.5)	29.7 (11.1, 48.3)
粘膜治癒（Week 52）								
抗 TNF 薬無効 [a]								
なし	109	15 (13.8)	115	49 (42.6)	28.8 (17.7, 40.0)	104	53 (51.0)	37.2 (25.6, 48.8)
あり	89	11 (12.4)	83	25 (30.1)	17.8 (5.8, 29.8)	93	37 (39.8)	27.4 (15.4, 39.5)
抗 TNF 薬無効：理由別 [a]								
一次無効	46	5 (10.9)	39	11 (28.2)	17.3 (0.6, 34.1)	49	18 (36.7)	25.9 (9.6, 42.1)
二次無効	34	5 (14.7)	36	12 (33.3)	18.6 (−0.8, 38.1)	41	17 (41.5)	26.8 (7.5, 46.0)
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）								
抗 TNF 薬無効 [a]								
なし	38	2 (5.3)	47	19 (40.4)	35.2 (19.4, 50.9)	37	19 (51.4)	46.1 (28.5, 63.7)
あり	21	1 (4.8)	18	4 (22.2)	17.5 (−3.8, 38.7)	18	7 (38.9)	34.1 (9.8, 58.4)

Source：2.7.3 Table 78，79，80

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：各投与群の被験者数， N1：各部分集団の被験者数（割合の算出の分母として用いた），n：基準に合致した被験者数，NRI：non-responder imputation，TNF：腫瘍壊死因子

95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。

a. 寛解導入試験のベースラインのデータ

寛解維持療法の有効性のまとめ：

トファシチニブの 5 mg BID 群および 10 mg BID 群ともに，重要な副次評価項目の（ベースライン時に寛解であった被験者のうち，Week 24 および Week 52 の両時点での）持続的ステロイドフリー寛解率(プラセボ群との差:トファシチニブ 5 mg BID 群で 30.3%および 10 mg BID 群 42.2%, CTD 2.7.3 項 Table 54）を含む寛解維持療法での有効性の持続が認められた。トファシチニブの有効性は，評価項目によらず，また抗 TNF 薬による前治療の結果に基づく部分集団（抗 TNF 薬無効例および抗 TNF 薬による前治療で一次無効の被験者を含む）を含むすべての部分集団で認められた。

また，評価項目によらず，概して寛解維持における有効性に用量反応性が認められ，トファシチニブ 10 mg BID 群の治療効果は 5 mg BID 群に比べて大きかった［主要評価項目および重要な副次評価項目での有効性の差（10 mg BID 群と 5 mg BID 群との差）：6.3%～11.9%］。特に抗 TNF 薬無効例の部分集団で，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団に比べてトファシチニブ 5 mg BID 群と比較したときの 10 mg BID 群での寛解維持療法の有効性のベネフィットは大きかった。抗 TNF 薬無効例の部分集団でもトファシチニブ 10 mg BID 群の治療効果が 5 mg BID 群に比べて大きく，有効性の差（5 mg BID 群との差）は寛解率で 12.5%，粘膜治癒率で 9.7%，持続的ステロイドフリー寛解率で 16.7%であり（Table 6），臨床的に意味のあるものであった（主要評価項目および重要な副次評価項目での，トファシチニブ 5 mg BID 群に対する 10 mg BID 群の増加率は，寛解率で 70%, 粘膜治癒率で 39%, 持続的ステロイドフリー寛解率で 75%であった（CTD 2.7.3 項 Table 86，mFAS，NRI，中央読影機関による読影結果）。

4.1.5. 長期非盲検試験（A3921139）

長期非盲検試験（A3921139）に組み入れられた被験者［寛解維持試験（A3921096）を完了した被験者または治療不成功のため A3921096 試験を中止した被験者，あるいは寛解導入試験（A3921094 または A3921095）完了時点でノンレスポンダーであった被験者］のうち，データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）の時点で 2 ヵ月以上投与された被験者は 914 例であった。

本項では A3921139 試験の有効性の結果を被験者の組み入れ時の状況により以下の 3 つの部分集団を定義し，要約した。

1. 寛解維持集団：A3921096 試験のトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の投与終了時に寛解の基準に合致し，その後，A3921139 試験でトファシチニブ 5 mg BID 投与を受けた被験者

2. 寛解維持治療不成功集団：A3921096 試験のトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボの投与で治療不成功の基準に合致し，その後，A3921139 試験においてトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた被験者

3. Induction Non-Responders（IndNR）集団：寛解導入試験のトファシチニブ 10 mg BID 投与終了時に臨床反応の基準に合致せず（ノンレスポンダー），その後，A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた被験者（CTD 2.7.3.3.2.4 項）

寛解維持集団では，寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた被験者の 75.0%および 10 mg BID の投与を受けた被験者の 72.7%が長期非盲検試験（A3921139）の Month 12 に寛解を維持していた（NRI）（CTD 2.7.3 項 Table 63）。また，寛解維持試験でトファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた被験者と 10 mg BID の投与を受けた被験者間で，長期非盲検試験の各時点での寛解率の差はわずかであった。これらの被験者の有効性データから，寛解維持試験（A3921096）後のトファシチニブの継続投与によるトファシチニブの寛解維持効果が示唆された。

寛解維持治療不成功集団では，A3921139 試験でのトファシチニブ 10 mg BID への用量増加または再投与により再度寛解導入し得る可能性が示唆された。寛解維持治療不成功集団のうち，寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID 投与を受けた被験者とプラセボの投与を受けた被験者が，長期非盲検試験でトファシチニブ 10 mg BID 投与を 2 ヵ月間受けた後，それぞれ 34.5%および 40.4%が寛解を達成し（Month 2，NRI），Month 12 ではそれぞれ 52.1%および 43.4%が寛解を達成した（NRI，CTD 2.7.3 項 Table 66）。トファシチニブ 5 mg BID による寛解維持療法で寛解維持を得られなかった被験者に対して，トファシチニブ 10 mg BID への用量増加，または，投与を中断した後に症状の再燃を認めた被験者にトファシチニブ 10 mg BID を再投与することにより，臨床的なベネフィットが得られる可能性が示された。

FAS の IndNR 集団では, 長期非盲検試験で 2 ヵ月間トファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた時点で 52.9%が臨床反応を達成した（NRI）。治験実施計画書の規定に基づき，長期非盲検試験の Month 2（計 16 週間の寛解導入療法後）に臨床反応を達成しなかった被験者については試験を中止することとしたため，長期非盲検試験の Month 2 を超える有効性については評価できない。これらの被験者の臨床データから, 治療開始初期の反応が遅い患者に対して, トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を延長し，16 週間投与することにより，臨床的ベネフィットが得られる可能性が示された。

4.2. 有効性から見たトファシチニブの位置づけ

4.2.1. 寛解導入

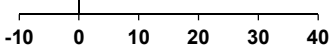
中等症から重症の活動期にある UC 患者の治療に用いられる生物学的製剤（米国承認薬）の公表データを参照し，トファシチニブの有効性データを分析した。トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法での臨床的寛解率［95%信頼区間（CI）］および生物学的製剤（米国承認薬）の第 3 相試験データを Figure 6（全体集団）および Figure 7（抗 TNF 薬無効例の部分集団）に示した[35,36,37,55,82,83]。これらの薬剤を直接比較した対照試験データではないが，トファシチニブの寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で認められた 10 mg BID の治療効果は，過去 10 年間に承認された UC の治療薬の第 3 相試験のデータと同等もしくはそれ以上であった。なお，類似の組み入れ基準を設定していたものの，ここに示した過去の第 3 相試験の一部は 10 年以上前に実施された試験もあり，現在のトファシチニブの臨床試験とは抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の割合以外にも患者集団に違いがある可能性が考えられる。AZA／6-MP の併用に関する組み入れ基準の違いが患者集団および臨床反応率に影響を及ぼした可能性も考えられた。ただし，そのような影響の方向性および大きさについては特定できない。また，トファシチニブの第 3 相試験では内視鏡サブスコアの中央読影機関による読影を実施したが，Figure 6 に示した生物学的製剤（米国承認薬）の第 3 相試験では，いずれも治験実施施設による読影のみが用いられた。トファシチニブの臨床試験では，内視鏡所見の中央読影機関による読影が治験実施施設による読影結果

にも影響を及ぼした可能性が考えられた（すなわち，ホーソン効果）[81]。プラセボとの差と同様，報告された割合の程度は概して中央読影機関による読影結果に比べて治験実施施設による読影結果で高かった。したがって，おそらくトファシチニブの臨床試験で中央読影機関による読影を設定していなかった場合には，治験実施施設による読影結果に基づき報告された割合は，ホーソン効果により UC の臨床試験で報告された治験実施施設による読影結果に基づく割合よりも高くなっていたことが考えられる。

異なる試験の結果の比較には限界があるが，第 3 相試験で抗 TNF 薬無効例の部分集団における寛解導入でのトファシチニブの治療効果は，アダリムマブおよび vedolizumab（国内では未承認薬）に比べ数値的に大きかった。インフリキシマブとゴリムマブについては，この部分集団（抗 TNF 薬無効例）に関するプラセボ対照試験データを入手できなかった。さらに，アダリムマブの臨床試験では抗 TNF 薬で一次無効の被験者を除外しており，抗 TNF 薬無効例の部分集団については，一次無効の被験者に比べ難治性ではないと考えられる二次無効の被験者に限られた。

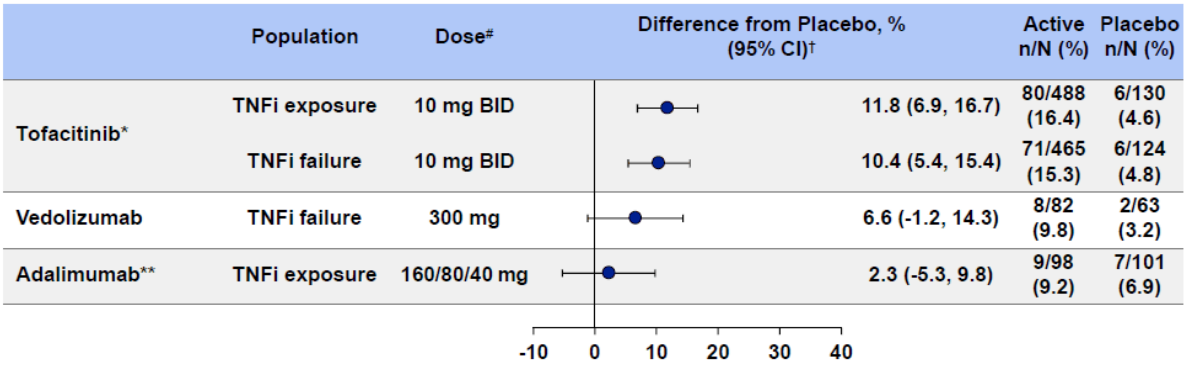
Figure 6.　臨床的寛解率における寛解導入の治療効果（推定値）：トファシチニブ 10 mg BID および生物学的製剤（米国承認薬）

	% Prior TNFi	Study Duration, Weeks	Dose	Difference from Placebo, % (95% CI)†	Sample Size Active	Sample Size Placebo
Tofacitinib (2015)*	53%	8	10 mg BID	A3921094 13.3 (6.5, 20.2)	476	122
	55%	8	10 mg BID	A3921095 15.6 (9.9, 21.3)	429	112
Golimumab (2014)	0%	6	200/100 mg	11.4 (5.8, 17.0)	253	251
			400/200 mg	11.5 (5.9, 17.1)	257	
Vedolizumab (2013)	48%	6	300 mg	11.5 (5.4, 17.6)	225	149
Adalimumab (2012)	40%**	8	160/80/40 mg	7.2 (1.3, 13.1)	248	246
Adalimumab (2010)	0%	8	160/80/40 mg	9.2 (0.9, 17.6)	130	130
Infliximab (2005)	0%	8	5 mg/kg	ACT1 24.0 (13.2, 34.7)	121	121
			10 mg/kg	17.1 (6.7, 27.5)	122	
	0%	8	5 mg/kg	ACT2 28.2 (18.8, 37.6)	121	123
			10 mg/kg	21.8 (12.8, 30.8)	120	



Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.1.2.1.3，14.2.4.2，A3921095-report-body Table 14.1.2.1.3，14.2.4.2，Sandborn et al (2014),[36] Feagan et al (2013),[82] Reinisch et al (2011),[35] Sandborn et al (2012),[55] Rutgeerts et al (2005).[37]
本 Figure は上記の Source データをもとに再集計した結果を示す。
ACT1：Active Ulcerative Colitis Trials 1，ACT2：Active Ulcerative Colitis Trials 2，BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，TNFi：抗腫瘍壊死因子薬
*　FAS のデータ（NRI）および治験実施施設による読影結果に基づく解析
**　抗 TNF 薬に一次無効の被験者は除外された。
†　95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。

Figure 7. 臨床的寛解率における寛解導入の治療効果（推定値）（抗 TNF 薬による前治療の状況別）：トファシチニブ 10 mg BID および生物学的製剤（米国承認薬）

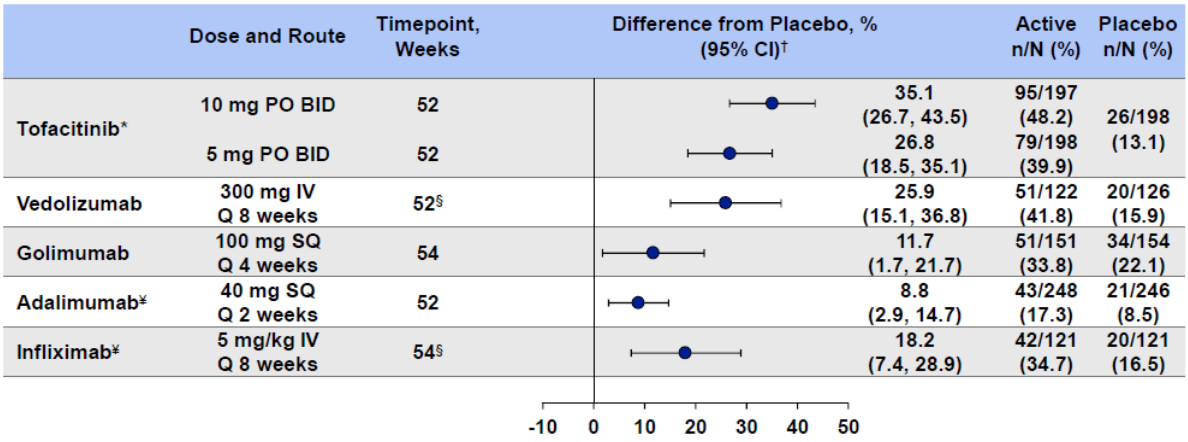


Source：5.3.5.3 SCE Table 14.2.4.4.p，Essat et al (2016), [83] Sandborn et al (2012). [55]
本 Figure は上記の Source データをもとに再集計した結果を示す。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，n：基準に合致した被験者数，NRI：non-responder imputation，TNF：腫瘍壊死因子，TNFi：抗腫瘍壊死因子薬
* FAS のデータ（NRI）および治験実施施設による読影結果に基づく解析
** 抗 TNF 薬に一次無効の被験者は除外された。
\# トファシチニブおよびアダリムマブでは Week 8，vedolizumab では Week 6 の投与量を示す。
† 95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。

4.2.2. 寛解維持

中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象としたトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の寛解維持試験ならびに生物学的製剤（米国承認薬）の第 3 相試験の 1 年データから，臨床的寛解率［95%信頼区間（CI）］における寛解維持の治療効果を Figure 8 に要約した [36,37,55,82]。これらの薬剤を直接比較した対照試験データはないが，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の治療効果は，過去 10 年間に承認された UC 治療薬の第 3 相試験のデータと同等またはそれ以上であった。

Figure 8.　臨床的寛解率における寛解維持の治療効果（推定値）：トファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）



Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.5.1.1，Sandborn et al (2014),[36] Feagan et al (2013),[82] Sandborn et al (2012),[55] Rutgeerts et al (2005).[37]
本 Figure は上記の Source データをもとに再集計した結果を示す。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，IV：静脈内（注射），N：解析対象集団の例数，n：基準に合致した被験者数，NRI：non-responder imputation，PO：経口，Q：ごと，SQ：皮下
*　FAS のデータ（NRI）および治験実施施設による読影結果に基づく解析
†　95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。
¥　寛解導入から寛解維持まで一連の試験デザイン（寛解導入期と寛解維持期の間の無作為化割り付けなし）
§　Vedolizumab（国内では未承認薬）では Week 52 までに 6 週間の寛解導入期および 46 週間の寛解維持期を含む。インフリキシマブでは Week 54 までに 8 週間の寛解導入期および 46 週間の寛解維持期を含む。

4.3. 有効性の結論

UC 患者に対する第 3 相試験プログラムから，トファシチニブの寛解導入および寛解維持の治療効果は頑健性があり，既承認の生物学的製剤と同等もしくはそれ以上の臨床的に意味のある有効性が示された。トファシチニブの第 3 相試験プログラムの有効性全体の結果から，中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象とした治療薬としてのベネフィットが強く支持された。UC の第 3 相試験プログラムでの重要な有効性の所見を以下に示した（CTD 2.7.3 項 Executive Summary）。

寛解導入療法：

- トファシチニブ 10 mg BID
  - 寛解導入療法としての有効性の結果に頑健性が認められ，二つの第 3 相試験の結果は以下の評価項目の結果で一貫した結果が得られた。
    - 寛解（CTD 2.7.3 項 Table 37）
    - 粘膜治癒（粘膜の内視鏡所見の改善）
    - 内視鏡的寛解（粘膜の内視鏡所見の正常化）
    - 臨床反応

  - 直腸出血サブスコアが 0 および排便回数サブスコアが 0 を示した割合，およびこれらのサブスコアのベースラインからの変化量から，Week 2（ベースライン後の初回来院時点）から効果の発現が認められた。
  - Week 8 における寛解率および臨床反応率でのプラセボとの差は，抗 TNF 薬の前治療のある部分集団（それぞれ 11.5%，29.7%，併合解析）および抗 TNF 薬による前治療歴のない部分集団（それぞれ 11.2%，22.7%，併合解析）で同様であった。さらに，抗 TNF 薬による一次無効および二次無効の被験者においても有効性（プラセボとの差）が示され，寛解率ではそれぞれ 6.2%および 16.6%（併合解析，CTD 2.7.3 項 Table 72）であり，臨床反応率ではそれぞれ 20.2%および 33.6%（併合解析，CTD 2.7.3 項 Table 74）であった。
  - 臨床的有効性と同様に QoL（IBDQ および SF-36 を含む）の改善も示した。
- トファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与した時点で臨床反応が得られない患者（寛解導入試験でのノンレスポンダー）に，さらに 8 週間投与することにより臨床的ベネフィットが得られる可能性が示唆された。

寛解維持療法：

- トファシチニブ 5 mg BID 投与および 10 mg BID 投与はいずれも，臨床的に意味のある，寛解維持における持続的な有効性を示した。
  - Week 52 の寛解達成および維持（CTD 2.7.3 項 Table 50，56）
  - 寛解維持（ベースライン時に寛解であった被験者での Week 52 の寛解）（CTD 2.7.3 項 Table 56）
  - 臨床反応の維持
  - 粘膜の内視鏡所見の正常化の維持
  - ステロイドフリー寛解の達成，維持および持続的ステロイドフリー寛解
  - 治療不成功（treatment failure）までの期間の延長（CTD 2.7.3.3.2.3.4.3 項）
  - 寛解導入試験中に達成した QoL（IBDQ および SF-36 を含む）の改善の維持
  - 最長 2 年までの有効性の維持［長期非盲検試験データ（寛解維持集団）］
- トファシチニブの寛解維持効果は，既承認の生物学的製剤と同等もしくはそれ以上と考えられた。
- 試験対象集団全体で評価項目によらず，寛解維持効果はトファシチニブ 5 mg BID 群に比べ 10 mg BID 群で高く，用量反応性が示唆された（CTD 2.7.3 項 Table 50，52，54）。
- 抗 TNF 薬無効例の部分集団では，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団に比べ，寛解維持効果がトファシチニブ 5 mg BID 群に比べ 10 mg BID 群で高く，臨床的に意味のある結果が得られた（CTD 2.7.3 項 Table 78，79，80）。

- トファシチニブ 5 mg BID による寛解維持療法中に治療上のベネフィットが消失した被験者またはトファシチニブの寛解導入療法で寛解を達成した後に投与を中断した被験者に 10 mg BID への用量増加または再投与により, 治療のベネフィットが得られる可能性が示唆された。

5. 安全性の概括評価

トファシチニブの UC 臨床プログラムから，トファシチニブの RA 臨床プログラムと同様に安全性プロファイルは許容可能であり，抗 TNF 薬と同様の安全性プロファイルが得られた。本項では, UC の第 2 相および第 3 相臨床試験からの併合解析結果を中心に記載した。A3921094（トファシチニブ 15 mg BID 投与を受けた 3 例を含む 65 例），A3921096（39 例）および A3921139 試験（50 例）に参加した日本人集団のデータについては，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，65 例）の結果を中心に記載した。UC の臨床プログラムに比べて RA および PsO の臨床プログラムには大規模で投与期間が長いデータが含まれる。これらのデータは，トファシチニブの安全性のリスクが，適応症により異なるか評価する上でも有用であり，また，低頻度または遅発性の安全性のイベント（悪性腫瘍など）の検出，およびこれまで実施してきた UC の臨床試験で認められた有害事象の割合に比べトファシチニブの投与期間に比例して特定の有害事象の割合が増加するかを評価する上で有用であると考え，トファシチニブの他の適応症の安全性データを利用し，UC の安全性を評価した。

UC 臨床プログラムでのトファシチニブ投与例は，RA および PsO の臨床プログラムで組み入れられた被験者背景および全体の試験デザインの点で違いがある［UC 臨床プログラムでは第 3 相寛解導入試験から寛解維持試験への組み入れ前に再度無作為化割り付けを行っており，プラセボとの並行群間比較の期間が長い（寛解導入が最長 8 週間，さらに寛解維持が最長 52 週間）］。このため，安全性データは UC，RA および PsO の臨床プログラムで併合しなかった（CTD 2.7.4.4.5.1 項）。

5.1. 安全性データの提示

各試験における解析対象集団および評価項目の定義などは CTD 2.7.4.1.1.3 項に示した。

RA および PsO の臨床プログラムでの着目すべき有害事象は，重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹，悪性腫瘍［非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く］，リンパ腫，NMSC，主要な心血管系事象，消化管穿孔，死亡などとした（CTD 2.7.4.4.5.1 項）。UC の臨床プログラム（A3921063 試験を除く）での着目すべき有害事象のうち，日和見感染，悪性腫瘍（病理組織学的評価を含む），主要な心血管系事象，消化管穿孔，間質性肺疾患および肝障害については，外部の専門医による評価および判定を行った。なお，この評価および判定について，プロセスを標準化し着目すべき有害事象に関する一貫した定義を適用した。これらの評価および判定委員会のプロセスの概要については，CTD 2.7.4 項 Appendix 4 に示した。

5.1.1. UC 臨床試験のデータベース

UC 患者を対象としたトファシチニブ投与での安全性評価は，包括的な臨床開発プログラムおよびその網羅的な安全性データベースに基づいており，データベースには，プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID またはトファシチニブ 10 mg BID の投与を 1 回以上受けた中等症から重症の UC 被験者 1220 例のデータが含まれた。これらの被験者のうち，1156 例がトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を 1 回以上受け, 6 ヵ月以上トファシチニブの投与を受けた被験者は 754

例，12 ヵ月以上の投与を受けた被験者は 623 例であった（CTD 2.7.4 項 Table 8）。2016 年 7 月 8 日時点で，UC 臨床プログラム全体でのトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の曝露量は 1366 人・年であり，トファシチニブの投与期間は最長 3.9 年であった（試験一覧は Appendix 1 参照）。トファシチニブの UC 試験およびトファシチニブの UC 開発プログラムの全体の曝露状況に関する詳細は，それぞれ CTD 2.7.4 項 Table 1 および CTD 2.7.4.1.2 項に示した。

また，完了した第 2 相および第 3 相寛解導入試験では，71 例がトファシチニブ 15 mg BID の投与を 1 回以上受けた（第 2 相 A3921063 試験で 49 例，第 3 相 A3921094 試験および A3921095 試験で 22 例）。第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 22 例（日本人 3 例を含む）のうち，20 例（日本人 3 例を含む）は引き続き第 3 相寛解維持試験（A3921096）または長期非盲検試験（A3921139）に移行した（CTD 2.7.4.1.1.3.1 項）。

UC 開発プログラムの安全性データは，解析にあたり，UC 被験者におけるトファシチニブの安全性シグナルの検出力を高められるよう，適切に試験間で併合し，主に 3 つのコホート［コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）］で解析した。トファシチニブの投与を受けた被験者集団における安全性評価に用いたコホートの要約を Table 7 に示した。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，トファシチニブの投与（トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID）を 1 回以上受けたすべての被験者のトファシチニブ全用量群に対して実施した主要解析に加えて，二つの補足的な解析（①種々の安全性評価項目の用量反応性を評価するための主要用量（predominant dose：PD）群を用いた解析および②長期投与で認められる有害事象と寛解導入療法後に投与されたトファシチニブの一定用量の関連を評価するための寛解導入後用量（post-induction dose：PInd）群を用いた解析）を実施した。PD 群はトファシチニブ投与期間中の 1 日平均投与量に基づき，PD 5 mg BID 群（1 日平均投与量が 15 mg 未満）または PD 10 mg BID 群（1 日平均投与量が 15 mg 以上）に分類した。PInd 群は 8 週間の第 3 相寛解導入試験でトファシチニブの投与を完了し，寛解維持試験または長期非盲検試験でトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を継続して受けた被験者，または寛解導入試験でプラセボの投与を受けた後，寛解維持試験および（または）長期非盲検試験でトファシチニブの投与を 8 週間以上受けた被験者を対象とし，寛解導入療法後のトファシチニブ用量から，PInd 5 mg BID 群または PInd 10 mg BID 群に分類した（CTD 2.7.4.1.1.3.2 項）。UC の臨床プログラムのデザインにより，コホート 3 の多くの被験者がトファシチニブ 10 mg BID 群［主要用量（PD）群の 85%］に分類された（CTD 2.7.4.1.2 項，CTD 2.7.4 項 Table 8）。

なお，寛解導入試験のトファシチニブ 15 mg BID の 8 週間の投与データは，コホート 1（P2P3 Induction）に含めなかった（CTD 2.7.4.1.1.3.1 項）。第 3 相寛解維持試験または長期非盲検試験に移行した 20 例の寛解導入後の安全性データは，コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）に含めた。第 2 相および第 3 相試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を 1 回以上受けた 71 例で寛解導入期間に認められた有害事象は CTD 2.7.4.2.1 項に示した。UC データの併合解析に用いたコホートの概要の詳細は CTD 2.7.4.1.1.3.1 項に示した。UC 開発プログラムでの被験者のベースライン時の疾患特性は，中等症から重症の UC 患者に典型的なものであった（CTD 2.7.4.1.3 項）。したがって，トファシチニブ製造販売承認後に想定されるトファシチニブの治療対象となる UC 患者集団においても本 UC 開発プログラムと同様の安全性プロファイルが示されるものと考えた。

Table 7. 安全性併合解析のコホートの概要

コホート／部分集団	属性	説明
コホート 1（P2P3 Induction）	目的	寛解導入療法として用いたときのプラセボとトファシチニブ 10 mg BID の短期安全性プロファイルを比較するため
	対象被験者（対象試験）	第 2 相または第 3 相寛解導入試験（A3921063，A3921094，A3921095）でトファシチニブ 10 mg BID またはプラセボの投与を受けた中等症から重症の活動期にある UC 患者
	投与群	プラセボ，トファシチニブ 10 mg BID
	データ収集期間	寛解導入試験の投与 1 日目から最終投与日まで（最長 9 週間）
コホート 2（P3 Maintenance）	目的	寛解維持療法として用いたときのトファシチニブ 5 mg BID とプラセボ，トファシチニブ 10 mg BID とプラセボ，トファシチニブ 5 mg BID と 10 mg BID の間の長期安全性プロファイルを比較するため
	対象被験者（対象試験）	第 3 相寛解導入試験（A3921096）を完了し，臨床反応を達成した被験者で，寛解維持試験でプラセボまたはトファシチニブの投与を受けた被験者
	投与群	プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID，トファシチニブ 10 mg BID，トファシチニブ合計
	データ収集期間	寛解維持試験の投与 1 日目から最終投与日まで（最長 53 週間）
寛解導入試験ノンレスポンダー（IndNR）集団：A3921139 試験（コホート 3 の一部）	目的	IndNR 集団は二つの目的で用いられた。 • A3921139 試験の 53 週間の IndNR 集団の安全性データは，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID の安全性評価を補足するため，コホート 2（P3 Maintenance）と並べて提示した。 • 第 3 相寛解導入試験に続きトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間追加投与した場合の安全性プロファイルを評価するため，IndNR 集団の A3921139 試験での最初の 2 ヵ月間の安全性データを精査した。IndNR 集団の 2 ヵ月間のデータは，コホート 1（P2P3 Induction）と並べて示した。
	対象被験者（対象試験）	寛解導入試験終了時に臨床反応を達成せず，長期非盲検試験（A3921139）に参加した被験者。これらの被験者は A3921139 試験の部分集団で，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）解析にも含めた。
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID
	データ収集期間	A3921139 試験の投与 1 日目から最長 53 週間

Table 7. 安全性併合解析のコホートの概要

コホート／部分集団	属性	説明
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）	目的	UC 患者を対象とした試験に参加したトファシチニブの投与を受けた被験者全体で，トファシチニブの安全性プロファイルを評価するため。
	対象被験者（対象試験）	UC 患者を対象とした試験（A3921063，A3921094，A3921095，A3921096，A3921139）でトファシチニブ 5 mg BID またはトファシチニブ 10 mg BID の投与を 1 回以上受けたすべての被験者。
	投与群	主要解析：トファシチニブ全用量群 補足的な解析 1：主要用量（Predominant dose）5 mg BID，10 mg BID 補足的な解析 2：寛解導入後用量（Post-induction dose）5 mg BID，10 mg BID
	データ収集期間	トファシチニブ投与 1 日目からデータカットオフ（2016 年 7 月 8 日 [a]）まで（最長 3.9 年間）

Source：2.7.4 Table 4
BID：1 日 2 回，IndNR：induction non-responder，LTE：long-term extension，P2：Phase 2，P3：Phase 3，UC：潰瘍性大腸炎
a. 継続中の長期非盲検試験（A3921139）のデータカットオフ日：2016 年 7 月 8 日

5.1.2. RA および PsO の臨床プログラムからのトファシチニブの安全性情報の利用

UC 患者を対象とした臨床試験でのトファシチニブの安全性プロファイルを補完するため，RA および PsO の各併合データも示した。2016 年 5 月 10 日時点で RA の臨床プログラムにはトファシチニブ投与例として 6300 例（このうち 2000 例を超える被験者はトファシチニブを 60 ヵ月以上投与されていた）および曝露量として 21,886 人・年のデータが含まれ，PsO の臨床プログラムには 3662 例および 8537 人・年のデータが含まれた（CTD 2.7.4.4.5.1 項）。RA および PsO のデータセットの比較は CTD 2.7.4 項 Table 77 に示した。本申請資料では，RA および PsO の安全性データは，UC の安全性データと併記するが，UC のデータとの併合はしなかった。RA および PsO のトファシチニブの安全性データとして，着目すべき有害事象［例えば，重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹，悪性腫瘍（NMSC を除く），リンパ腫，NMSC，主要な心血管系事象，消化管穿孔，死亡］の発現率を示した（CTD 2.7.4 項 Table 80，81，82）。

RA および PsO の臨床プログラムでの安全性情報の詳細は CTD 2.7.4.4.5.1 項に示した。

5.1.3. 外部データからの安全性データ

トファシチニブの UC 臨床プログラムで認められた着目すべき有害事象の被験者の割合および発現率について，1）UC の無作為化比較対照試験（RCT）の公表論文，2）観察データの公表論文，3）Truven MarketScan が所有する米国データベースのデータを用いて検討した。入手可能な場合には，主要な 3 つの外部データを用いてトファシチニブの UC 開発プログラムからのデータと並べて提示した。公表論文の検索基準は CTD 2.7.4 項 Appendix 5 Part A に示した。

Truven の比較コホートのベースライン時の疾患特性および評価項目は CTD 2.7.4 項 Appendix 5 Part B に要約した。RCT では概して規模が比較的小さく，評価期間も短いため，観察研究データ（Truven の比較コホート）を利用し，低頻度または遅発性の事象を評価した。

5.2. UC 開発プログラムでの安全性に関する結果のまとめ

5.2.1. 安全性プロファイルの概要

5.2.1.1. 有害事象（因果関係を問わない）

寛解導入試験では，有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象を発現した被験者の割合は，8 週間の試験期間（最長 9 週間）にわたり，プラセボ群とトファシチニブ群の間で同程度であった。第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与した後，さらに 2 ヵ月間継続投与（寛解導入療法として 16 週間投与）した場合にも，安全性プロファイルは同様であることが示唆された（Table 8，CTD 2.7.4.2.1 項）。

寛解維持試験では，有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象を発現した被験者の割合は，トファシチニブの用量によらず，プラセボ群とトファシチニブ群の間で同程度であった（Table 8）。

トファシチニブの UC 試験全体（コホート 3，P2P3LTE トファシチニブ）で，有害事象は被験者の 81.2%に報告され（Table 8），主な有害事象（因果関係を問わない）の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」（466 例，40.3%）ならびに「胃腸障害」（413 例，35.7%）であり，主な有害事象（基本語）は潰瘍性大腸炎（212 例，18.3%）および鼻咽頭炎（194 例，16.8%）であった（CTD 2.7.4 項 Appendix 8 Table A8-3）。有害事象（因果関係を問わない）の詳細は，CTD 2.7.4.2.1 項および 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.5.c3b に示した。

Table 8. 有害事象（因果関係を問わない）

コホート 1（P2P3 Induction）	プラセボ N=282	トファシチニブ 10 mg BID N=938
安全性評価可能例	282	938
有害事象発現件数	319	1171
有害事象発現例数（%）	155 (55.0)	515 (54.9)
重篤な有害事象発現例数（%）	18 (6.4)	36 (3.8)
重度の有害事象発現例数（%）	15 (5.3)	38 (4.1)
有害事象による中止例数（%）	14 (5.0)	36 (3.8)
有害事象による減量または一時中止例数 (%)	5 (1.8)	16 (1.7)

コホート 2（P3 Maintenance）	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ
	N=198	5 mg BID N=198	10 mg BID N=196	合計 N=394	10 mg BID N=429
安全性評価可能例	198	198	196	394	429
有害事象発現件数	406	474	525	999	1013
有害事象発現例数（%）	149 (75.3)	143 (72.2)	156 (79.6)	299 (75.9)	319 (74.4)
重篤な有害事象発現例数（%）	13 (6.6)	10 (5.1)	11 (5.6)	21 (5.3)	43 (10.0)
重度の有害事象発現例数（%）	19 (9.6)	14 (7.1)	15 (7.7)	29 (7.4)	32 (7.5)
有害事象による中止例数（%）	37 (18.7)	18 (9.1)	19 (9.7)	37 (9.4)	50 (11.7)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	4 (2.0)	6 (3.0)	15 (7.7)	21 (5.3)	11 (2.6)

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）	トファシチニブ	Predominant Dose		Post-Induction Dose	
	全用量群 N=1156	5 mg BID N=172	10 mg BID N=984	5 mg BID N=216	10 mg BID N=768
安全性評価可能例	1156	172	984	216	768
有害事象発現件数	4367	735	3632	761	2995
有害事象発現例数（%）	939 (81.2)	147 (85.5)	792 (80.5)	173 (80.1)	645 (84.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	149 (12.9)	17 (9.9)	132 (13.4)	16 (7.4)	88 (11.5)
重度の有害事象発現例数（%）	135 (11.7)	18 (10.5)	117 (11.9)	18 (8.3)	77 (10.0)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	74 (6.4)	17 (9.9)	57 (5.8)	13 (6.0)	54 (7.0)

Source：2.7.4 Table 12，13，14
有害事象発現件数を除き，被験者は各行の投与群で 1 回集計されている。
有害事象による中止例数には，潰瘍性大腸炎の悪化（有害事象）により試験を中止した被験者を含む。
BID : 1 日 2 回，N : 無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者数，IndNR : induction non-responder，LTE : long-term extension，P2P3：Phase 2, Phase 3

コホート 1（P2P3 Induction）に含まれる A3921094 試験でプラセボまたはトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた日本人集団（62 例）およびコホート 2（P3 Maintenance）に含まれる A3921096 試験でプラセボ，トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を受けた日本人集団（39 例）において有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象および有害事象による中止の割合は，本試験の全体集団の割合と同様であった（CTD 2.7.6 項）。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団（65 例）において，有害事象の発現割合はトファシチニブ全用量群で 87.7%, PD 5 mg

BID 群，PD 10 mg BID 群でそれぞれ 92.3%，86.5%，PInd 5 mg BID 群，PInd 10 mg BID 群でそれぞれ 94.1%，90.0%であった。日本人集団での有害事象の発現割合はいずれの投与群もコホート 3 の全体集団の発現割合と比較して高値であったが，重篤な有害事象，重度の有害事象，有害事象による中止の割合については，コホート 3 の全体集団とほぼ同様の結果であった（CTD 2.7.4.2.1.1 項）。

5.2.1.2. 死亡

2016 年 7 月 8 日時点で，UC 開発プログラム全体で 4 例の死亡が認められた（Table 9）。

Table 9.　トファシチニブ UC 開発プログラムでの死亡の要約

試験	用量*	最終投与日	死亡日	死因 基本語［医師報告用語］
A3921139	トファシチニブ 10 mg BID	187	232†	肝血管肉腫 ［類上皮型血管肉腫の肝浸潤］
A3921094	トファシチニブ10 mg BID	31	31	大動脈解離 ［解離性大動脈瘤］
A3921139	トファシチニブ10 mg BID	347	398†	急性骨髄性白血病 ［急性骨髄性白血病］
A3921139	トファシチニブ10 mg BID	378	384	肺塞栓症 ［肺塞栓症］

Source：2.7.4 Table 18
BID：1 日 2 回，PD：predominant dose，UC：潰瘍性大腸炎
*　コホート 3 の PD 群
†　最終投与後 28 日以降の死亡

これら死亡例の詳細は CTD 2.7.4.2.1.2.2 項に記載した。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における推定死亡率［最終投与後 28 日以内の死亡例（2 例）に基づき，主要解析から算出した推定死亡率（0.14/100 人・年，死亡例（全 4 例）に基づき，感度分析から算出した推定死亡率は 0.28/100 人・年］は，RA（0.26/100 人・年）および PsO（0.19/100 人・年）の臨床プログラム（全曝露）の推定死亡率および UC 患者で報告されている死亡率の範囲（0.48～1.17/100 人・年）と同程度であった（CTD 2.7.4.4.6.1 項）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団で死亡は認められなかった（CTD 2.7.4.2.1.2.3 項）。

5.2.1.3. 重篤な有害事象

コホート 1（P2P3 Induction）では，重篤な有害事象はプラセボ群の 6.4%およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 3.8%に報告された（Table 8）。コホート 2（P3 Maintenance）では，重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群（6.6%），トファシチニブ 5 mg BID 群（5.1%）および 10 mg BID 群（5.6%）で同程度であった（Table 8）。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群で重篤な有害事象の発現割合は 12.9%であった（Table 8）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群で認められた主な重篤な有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（6.1%）であった。コホート 1（P2P3 Induction）およびコホー

ト 2（P3 Maintenance）と同様，コホート 3（P2P3 LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群で認められた主な重篤な有害事象（基本語）は潰瘍性大腸炎（4.4%）であった（CTD 2.7.4.2.1.3 項 Table 19）。

日本人集団で重篤な有害事象は，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群で 12.3%に報告された（CTD 2.7.4 項 Table 15）。主な重篤な有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（6.2%）であり，主な重篤な有害事象（基本語）は潰瘍性大腸炎（6.2%）であった（CTD 2.7.4 項 Table 20）。日本人集団で重篤な有害事象の発現割合は，全体集団と同様であった。

有害事象の読み替えは CTD 2.7.4.1.1.3.9.1 項に記載した。主な重篤な有害事象の基本語および器官別大分類は CTD 2.7.4.2.1.3 項に示した。

5.2.1.4. 有害事象による中止

コホート 1（P2P3 Induction）またはコホート 2（P3 Maintenance）で，試験中止に至った主な理由は効果不十分（UC の悪化）であった（CTD 2.7.4.2.1.4 項）。コホート 2（P3 Maintenance）で試験の中止に至った被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 43.9%，10 mg BID 群で 35.7%であり，プラセボ群では 73.2%であった。UC の悪化による有害事象を除き，プラセボ対照試験（コホート 1 およびコホート 2）での有害事象による試験中止の割合は，プラセボ群とトファシチニブ群の被験者で同程度（5%未満）であった。コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブの投与を受けた被験者で，有害事象による中止の割合にトファシチニブの用量反応性は認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，UC の悪化による有害事象を除き，中止に至った有害事象の多くは 1 例のみに認められた（CTD 2.7.4.2.1.4 項）。

日本人集団での有害事象による中止の割合は，コホート 1（P2P3 Induction）に含まれる A3921094 試験およびコホート 2（P3 Maintenance）に含まれる A3921096 試験のそれぞれのコホートの全体集団と同程度であった（CTD 2.7.6 項）。

試験中止に至った有害事象の主な基本語および器官別大分類の詳細は CTD 2.7.4.2.1.4 項に記載した。

安全性プロファイルの概要のまとめ

トファシチニブの忍容性は良好であった。寛解導入試験および寛解維持試験では，トファシチニブの用量によらず，有害事象，重篤な有害事象，重度の有害事象の発現割合は，プラセボ群とトファシチニブ群で同程度であった。第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与した後，さらに 2 ヵ月間継続投与（寛解導入療法として 16 週間投与）した場合にも最初の 8 週間と安全性プロファイルは同様であることが示唆された。UC の臨床プログラムでのトファシチニブ投与例全体で，主な有害事象（因果関係を問わない）の器官別大分類は，「胃腸障害」ならびに「感染症および寄生虫症」であり，主な有害事象（基本語）は潰瘍性大腸炎および鼻咽頭炎であった。

5.2.2. 着目すべき有害事象

5.2.2.1. 着目すべき感染症

炎症性腸疾患（IBD）の患者では重篤な感染症および日和見感染にかかりやすい。IBD 患者が感染症に罹患する要因として，加齢および免疫調節療法薬の併用が最も影響していると考えられている[84,85,86,87]。特にステロイドの全身投与は，IBD 患者における重篤な感染症および死亡のリスク増加と関連している[88]。IBD 患者における日和見感染の発現リスクは，ステロイド，チオプリン製剤および抗 TNF 薬の単独投与により増加し，これらの薬剤が併用される場合に，さらにリスクが増加する[84]。

同様に，IBD 患者では健康被験者または非 IBD 患者に比べ，帯状疱疹の発現リスクが高いことが報告されている[89,90]。これは，IBD による免疫調節の異常および IBD 治療による免疫調節により IBD における帯状疱疹の発現リスクが高くなることに起因する可能性がある。また，抗 TNF 薬，チオプリン製剤およびステロイドの使用は，帯状疱疹の発現の独立リスク因子として報告されている[90,91]。帯状疱疹の発現リスクは抗 TNF 薬，チオプリン製剤の投与を受けた患者で同程度と考えられている[90,92]。

5.2.2.1.1. 重篤な感染症

UC 開発プログラムでは，重篤な感染症（重篤な有害事象の報告基準に合致する感染症）の発現はほとんど認められなかった。コホート 1（P2P3 Induction）において重篤な感染症は，トファシチニブ 10 mg BID 群で 0.9%（8 例）に認められ，プラセボ群では認められなかった。第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与後，さらにトファシチニブ 10 mg BID の 2 ヵ月間の投与を受けた被験者において，重篤な感染症の発現割合は増加しなかった（0.7%，IndNR 集団の 2 ヵ月データで 2 例）。コホート 2（P3 Maintenance）では，重篤な感染症の発現率は，トファシチニブ 10 mg BID 群（0.64/100 人・年，1 例）で，プラセボ群（1.94/100 人・年，2 例）およびトファシチニブ 5 mg BID 群（1.35/100 人・年，2 例）と比較して低かったが，発現率の差の 95% CI が 0 を含んでおり［トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の発現率の差（95% CI）：−1.30（−4.26, 1.66），トファシチニブ 10 mg BID 群と 5 mg BID 群の発現率の差（95% CI）：−0.71（−2.96, 1.53）］，投与群間で明らかな違いはないと考えられた。また，コホート 2（P3 Maintenance）で，重篤な感染症の発現率に明らかな用量反応性は認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の重篤な感染症の発現率（2.05/100 人・年，29 例）は，コホート 2（P3 Maintenance）のプラセボ群と同程度であり，トファシチニブの投与期間に比例して重篤な感染症の発現率は増加しなかった（CTD 2.7.4 項 Executive Summary, 2.7.4.2.1.5.1.1.1 項）。

日本人集団におけるコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の重篤な感染症の発現率（3.26/100 人・年，3 例）は，コホート 3 の全体集団のトファシチニブ全用量群（2.05/100 人・年，29 例）またはコホート 2（P3 Maintenance）のプラセボ群に比べてやや高かったものの，95% CI は重複しており，日本人集団の結果は全体集団と類似した結果と考えられた。日本人集団で経時的な発現率の増加は認められなかった（CTD 2.7.4 項 Table 33）。

死亡に至った重篤な感染症はなく，重篤な感染症の基本語に特定の傾向も認められなかった。

トファシチニブ投与例のうち，抗 TNF 薬無効例の部分集団での重篤な感染症の発現率が，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団と比べて，増加する傾向は認められなかった（CTD 2.7.4.2.1.5.1.1.4 項）。

多変量解析により特定された重篤な感染症のリスク因子は体重 90 kg 以上のみであった。また，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の重篤な感染症の発現率（2.05/100 人・年）は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）で報告された発現率［RA：2.47/100 人・年，PsO：1.27/100 人・年，CTD 2.7.4 項 Table 82］および UC 患者における既存治療薬（米国承認薬）の外部観察研究データで報告された発現率（1.42～6.26/100 人・年，CTD 2.7.4 項 Figure 16）の範囲内であった（CTD 2.7.4 項 Executive Summary）。

重篤な感染症の詳細は CTD 2.7.4.2.1.5.1.1 項に記載した。

5.2.2.1.2. 帯状疱疹

コホート 1（P2P3 Induction）で，帯状疱疹［日和見感染と判定されなかった事象を含む。以降，帯状疱疹（すべて）と記載］を発現した被験者は，トファシチニブ 10 mg BID 群では 6 例（0.6%），プラセボ群では 1 例（0.4%）であった。帯状疱疹（すべて）は CTD 2.7.4 項 Apppendix 6 に示した帯状疱疹に該当する有害事象とした。寛解導入試験で 8 週間投与後，さらにトファシチニブ 10 mg BID を 2 ヵ月間投与した場合も，帯状疱疹の発現割合は増加しなかった（0.3%）。コホート 2（P3 Maintenance）における帯状疱疹（すべて）の発現率は，トファシチニブ 5 mg BID 群（2.05/100 人・年，3 例）と 10 mg BID 群（6.64/100 人・年，10 例）でプラセボ群（0.97/100 人・年，1 例）と比べて高く，特にトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の差については統計的に有意であった。このことから，帯状疱疹（すべて）の発現リスクに用量反応関係を示唆する結果が得られた（コホート 2）。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における帯状疱疹（すべて）の発現率（4.33/100 人・年，59 例）は，コホート 2（P3 Maintenance）で認められた発現率の範囲内であり，トファシチニブの投与期間に比例して帯状疱疹（すべて）の発現率は増加しなかった。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団におけるトファシチニブ全用量群の帯状疱疹の発現率（8.03/100 人・年，7 例）は，全体集団のトファシチニブ全用量群（4.33/100 人・年，59 例）に比べ高かった。日本人集団で認められた帯状疱疹 7 例はいずれも PD 10 mg BID 群で認められたが，いずれも軽度または中等度，かつ非重篤であり，治験薬の投与を中止または一時中止することなく，また，隣接する三つ以上の皮膚分節に生じたものおよび隣接しない皮膚分節に同時に発現したものはなかった（CTD 2.7.4.2.1.5.1.3.6 項）。

帯状疱疹の大半は一つまたは隣接する二つの皮膚結節の病変に限られ，帯状疱疹後神経痛と関連するものではなかった。重篤な帯状疱疹（重篤な有害事象に該当する帯状疱疹）は 1 例に報告され，重度の帯状疱疹は別の 1 例に報告された。内臓障害を伴う帯状疱疹（データカットオフ後に発症した帯状疱疹性髄膜炎）が 1 例に報告された。帯状疱疹（すべて）によるトファシチニブの投与中止は 3.4%の被験者に認められた。多変量解析により特定されたリスク因子は，年齢およびアジア人であった。また，抗 TNF 薬無効例の部分集団で，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団に比べて，帯状疱疹（すべて）の発現率が増加する傾向が認められた［コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群およびコホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群］（CTD 2.7.4.2.1.5.1.3.4 項）。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の帯状疱疹（すべて）の発現率（4.33/100 人・年，CTD 2.7.4 項 Table 38）は，RA および PsO の臨床プログラムで報告された発現率（RA：3.64/100 人・年，PsO：2.38/100 人・年，CTD 2.7.4 項 Table 82）と大きな差はなかったが，UC 患者における既存治療薬（米国承認薬）の外部

観察研究データで報告された発現率（0.00～2.23/100 人・年，CTD 2.7.4 項 Figure 19）よりも高かった（CTD 2.7.4.4.6.3.1 項）。

5.2.2.1.3. 日和見感染

文献には日和見感染の一般的な定義が示されていないため，トファシチニブ UC の開発プログラムでは，日和見感染の可能性がある事象を判定するため，外部の独立した日和見感染評価委員会（OIRC）を設定した。OIRC により日和見感染として確認された帯状疱疹は，播種性帯状疱疹および多神経分節性帯状疱疹の二つに分類した（CTD 2.7.4.2.1.5.1.2 項）。

日和見感染は UC 患者を対象とした臨床試験ではほとんど認められなかった。コホート 1（P2P3 Induction）では，日和見感染はトファシチニブ 10 mg BID 群で 3 例（0.3%）に認められ，プラセボ群では認められなかった。第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与後，さらにトファシチニブ 10 mg BID を 2 ヵ月間投与しても，日和見感染の発現割合は増加しなかった（1 例，0.3%）。コホート 2（P3 Maintenance）での日和見感染の発現率は，プラセボ群（0.97/100 人・年，1 例）およびトファシチニブ 5 mg BID 群（1.36/100 人・年，2 例）に比べてトファシチニブ 10 mg BID 群（2.60/100 人・年，4 例）で高く，日和見感染の発現リスクにトファシチニブの用量反応性が示唆された（CTD 2.7.4.2.1.5.1.2.1 項）。しかしながら，コホート 2 の日和見感染の発現率は全体的に帯状疱疹によるもので，コホート 2 で帯状疱疹以外の日和見感染は認められなかった。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群（1.22/100 人・年，17 例）の日和見感染の発現率は，コホート 2（P3 Maintenance）で報告された発現率と同程度であり，トファシチニブの投与期間に比例して日和見感染の発現率は増加しなかった。日和見感染 18 件中 14 件は皮膚の帯状疱疹であり，その大部分（10 例 11 件）は多神経分節性帯状疱疹であった。他の 3 件は汎発性の発疹であり，播種性帯状疱疹に分類された。データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）の時点で，14 件中 12 件の帯状疱疹は回復した。帯状疱疹以外の日和見感染の内訳は，肺真菌症（医師報告用語：浸潤性クリプトコッカス症）1 例，ヒストプラスマ症 1 例（肺病変を含む），サイトメガロウイルス肝炎 1 例およびサイトメガロウイルス感染 1 例［医師報告用語：サイトメガロウイルス病，結腸生検のサイトメガロウイルスのポリメラーゼ連鎖反応陽性］であった。4 例中 3 例は長期非盲検試験（A3921139）で認められ，4 例中 3 例は PD 10 mg BID 群であった。日和見感染による死亡は認められなかった。

日本人集団におけるコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の日和見感染の発現率は 1.09/100 人・年，1 例であり（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.c3b.j），コホート 3 のトファシチニブ全用量群（1.22/100 人・年，17 例）と同程度であった（CTD 2.7.4.2.1.5.1.2.6 項）。

コホート 2（P3 Maintenance）では，抗 TNF 薬無効例の部分集団における日和見感染（帯状疱疹の日和見感染）の発現率は，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団に比べ，トファシチニブ 10 mg BID 投与で高い傾向がみられた（CTD 2.7.4.2.1.5.1.2.4 項）。しかしながら，IndNR 集団では，抗 TNF 薬無効例の部分集団での発現リスクの増加は認められなかった。全体として，トファシチニブ投与例の抗 TNF 薬無効例の部分集団で，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団に比べ，日和見感染の発現率が高い傾向は認められなかった。多量変解析で年齢（加齢）が日和見感染の発現リスクを増加させるリスク因子として特定された。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の日和見感染の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムで報告された発現率よりも高かった。しかしながら，日和見感染の大半は皮膚の帯状疱疹であり，これは，ファイザー社によるモニタリング（日和見感染評価でのデータ収集のため，デルマトームマップの記入を必須とするなど）での確認強化および治験実施施設からの報告の増加は，トファシチニブ投与に関連した帯状疱疹の発現リスクが深く理解されるようになったことによる可能性がある。外部データについては，日和見感染のデータを入手できなかったため提示していない。

5.2.2.1.4. 重篤な感染症およびその他の重要な感染症の管理およびモニタリング

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，現行の国内添付文書では，以下のとおり注意喚起を行っている。UC の臨床プログラムから新たな追加の注意事項はない。

- 重篤な感染症：敗血症，肺炎，真菌感染症を含む日和見感染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。
    - 重篤な感染症（敗血症等）の患者，活動性結核の患者に対しては症状を悪化させるおそれがあるため，投与しないこと。
    - 免疫抑制作用が増強されると感染症の発現リスクが増加することが予想されるので，本剤と抗 TNF 薬，IL-6 阻害剤，T 細胞選択的共刺激調節剤等の生物学的製剤や，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薬（局所製剤以外）との併用はしないこと。
    - 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。
    - 感染症の患者または感染症が疑われる患者に対して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ので，適切な処置と十分な観察を行い慎重に投与すること。結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者および胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）に対しては，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し，慎重に投与すること。易感染性の状態にある患者に対しては，感染症を発現するリスクが増加するため，慎重に投与すること。
    - 本剤は，免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーを阻害するので，感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い，感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は，速やかに適切な処置を行い，感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また，患者に対し，発熱，倦怠感等があらわれた場合には，速やかに主治医に相談するよう指導すること。本剤投与時に発現する重篤な感染症は，本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬（メトトレキサートを含む DMARD）併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため，特に注意すること。
- 結核：播種性結核（粟粒結核）および肺外結核（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およ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および胸部レントゲン検査に加え，インターフェロン-γ遊離試験またはツベルクリン反応検査を行い，適宜胸部コンピューター断層撮影（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およ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，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。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。

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。

- 抗リウマチ生物学的製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者または既往感染者（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また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。

- ヘルペスウイルス等の再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また，日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な日和見感染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。

- 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検査およ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では，間質性肺炎が増悪または再発することがあるため，定期的に問診を行うなど，注意すること。

5.2.2.2. 悪性腫瘍

すべての悪性腫瘍（NMSC を除く）

最近の研究から，UC 患者では，一般的な集団と比べて，個々の悪性腫瘍（種類別）で発現リスクが増加する可能性があるものの，悪性腫瘍全体の発現リスクは増加しないことが示唆されている[93,94]。

UC 患者では，結腸直腸癌の発現リスクが増加すること，およびそのリスクの一部は慢性的な腸の炎症に起因することが知られている[95,96]。IBD 患者における結腸直腸癌の複数のリスク因子には，疾患の長期化，大腸炎の解剖学的広範化，炎症の重症化，原発性硬化性胆管炎の合併および結腸直腸癌の家族歴が含まれる[97]。トファシチニブの UC 第 3 相臨床試験に組み入れられた被験者と同様に，慢性的な活動期にある炎症を伴う長期にわたる広範囲の UC では結腸癌の発現リスクが増加することが推測される。

リンパ腫の発現リスクの増加は IBD 患者でチオプリン製剤と抗 TNF 薬[98]または 6-MP[99]を同時使用した場合に報告されている。女性の IBD 患者では，子宮頚部上皮異形成の発現リスクが増加することが報告されている[100]。また，UC 患者のうち，肝内胆管癌および肝胆道癌の誘発因子として関連がある原発性硬化性胆管炎を合併している患者では，肝内胆管癌および肝胆道癌の発現リスクが増加することが報告されている[101]。

UC の臨床プログラムでのトファシチニブ投与例において，悪性腫瘍（NMSC を除く）はほとんど認められなかった。

コホート 2（P3 Maintenance）で悪性腫瘍（NMSC を除く）は，トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群のいずれにも認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，リンパ腫 1 例を含む 9 例の悪性腫瘍（NMSC を除く）が報告され（Table 10），いずれもコホート 3 の PD 10 mg BID 群であった。7 例を対象とした主要解析での発現率は 0.50/100 人・年で，9 例を対象とした感度解析での発現率は 0.64/100 人・年であった（CTD 2.7.4.2.1.5.2.1.1 項）。

Table 10. 悪性腫瘍（NMSC を除く）の被験者一覧 : コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験被験者 ID	MedDRA 基本語	前治療薬：抗 TNF 薬/AZA または 6-MP	発現日/最終投与日	治験薬に対する処置	転帰
A3921139 10011003	子宮頚部上皮異形成	なし/あり	610/624	なし	消失
A3921139 11191001	肝血管肉腫	あり/あり	228/187	投与中止	死亡
A3921139 12671003	肝内胆管癌	あり/あり	381/378	投与中止	未消失（肺塞栓症により死亡）
A3921139 12871007	皮膚平滑筋肉腫	なし/なし	556/647	投与中止	消失
A3921139 12871008	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	あり/あり	104/98	なし	消失
A3921139 13421002	腎細胞癌	あり/あり	323/285	投与中止	消失
A3921139 11931006	本態性血小板血症	あり/あり	343/791	なし	未消失
A3921139 12411003	急性骨髄性白血病	あり/あり	374/347	なし	死亡
A3921139 13821004	結腸腺癌	あり/あり	57/50	なし	消失

Source：2.7.4 Table 45
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
6-MP : 6-メルカプトプリン，AZA : アザチオプリン，ID : identification，MedDRA : ICH 国際医薬用語集，NMSC : 非黒色腫皮膚癌，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎

約 85%の被験者がコホート 3 の PD 10 mg BID 群であったが，トファシチニブの長期投与での悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現リスクの増加に用量反応性が認められる可能性を除外できない。トファシチニブ投与例で認められた悪性腫瘍（NMSC を除く）は特定の癌腫に偏る傾向は認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の抗 TNF 薬無効例の部分集団では，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団に比べて悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現リスクが増加する傾向が示唆された。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率（0.50/100 人・年）は，RA および PsO の臨床プログラム（RA：0.75/100 人・年，PsO：0.64/100 人・年，CTD 2.7.4 項 Table 82）ならびに UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察研究データで報告された発現率（0.41～1.36/100 人・年，CTD 2.7.4 項 Figure 21）と同程度であった。

日本人集団で，データカットオフまでに悪性腫瘍の報告はなかった。なお，A3921139 試験のデータカットオフ（2016 年 7 月 8 日）以降に日本人で結腸ポリープ 1 例が報告されたが，病理組織審査委員会により良性腫瘍と確認された（CTD 2.7.4.2.1.5.2.1.7 項）。

NMSC

IBD の患者についても，NMSC の発現が増加する可能性がある。この発現リスクの増加は，IBD の疾患，IBD 治療薬の併用に関連した免疫機能不全，またはこれらの患者集団で検出力が増加したことに関連する可能性が考えられる。NMSC の発現リスクの増加はチオプリン製剤による前治療または併用治療に関連することが報告されている[102,103]。

コホート 2（P3 Maintenance）では，トファシチニブ 5 mg BID 群で NMSC は認められなかったが，10 mg BID 群の発現率（1.91/100 人・年，3 例）はプラセボ群（0.97/100 人・年，1 例）に比べて高かった。ただし，これらのデータから NMSC の発現リスクの増加と用量反応性との関連について結論を導くことはできなかった。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群での NMSC の発現率（0.71/100 人・年，10 例）は，コホート 2（P3 Maintenance）で報告された発現率の範囲内（0.00～1.91/100 人・年）であり，NMSC の発現リスクがトファシチニブの投与期間に比例して増加しないことが示唆された（CTD 2.7.4 項 Table 47，48）。同様に，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群での扁平上皮癌の発現率（0.43/100 人・年，6 例）はコホート 2（P3 Maintenance）で報告された発現率の範囲内であった（CTD 2.7.4 項 Table 48）。この集団で全体として予想される扁平上皮癌と基底細胞癌の発現比が 1 対 4 ではなく（CTD 2.7.4.2.1.5.2.2.2 項），コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群では 6 対 5 の比であり，トファシチニブの免疫調節作用による影響が現れた可能性が示唆された。また，扁平上皮癌の事象はいずれも PD 10 mg BID 群および PInd 10 mg BID 群で認められた。

コホート 2（P3 Maintenance）の NMSC の発現率は，トファシチニブ 10 mg BID 群の抗 TNF 薬無効例の部分集団（4.20/100 人・年）で，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団（0.00/100 人・年）に比べて高かった（CTD 2.7.4 項 Appendix 12，Table A12-1）。しかしながら，IndNR 集団では抗 TNF 薬無効例の部分集団または抗 TNF 薬無効例以外の部分集団で NMSC の発現は認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団（0.00/100 人・年）に比べ，抗 TNF 薬無効例の部分集団（1.47/100 人・年）で，NMSC の発現リスクが増加する傾向が示唆された（CTD 2.7.4 項 Appendix 12，Table A12-2）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における NMSC の発現率（0.71/100 人・年）は，RA および PsO の臨床プログラムでの発現率（RA：0.55/100 人・年，PsO：0.59/100 人・年，Table 13）ならびに UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察研究データで報告された発現率（1.69/100 人・年，Table 14）と同程度であった。

日本人集団で，NMSC の報告はなかった。

5.2.2.2.1. 悪性腫瘍の管理およびモニタリング

本剤との関連性は明らかではないが，悪性リンパ腫，固形癌等の悪性腫瘍の発現も報告されているため，現行の国内添付文書では，以下のとおり注意喚起を行っている。

- 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。

なお，これまでに集積されたデータより，以下の追記を予定している。

- 本剤を投与された患者において，非黒色腫皮膚癌の発現が報告されている。皮膚癌の発症リスクが高い患者では皮膚の観察を定期的に行い，非黒色腫皮膚癌の発現には注意すること。

5.2.2.3. 主要な心血管系事象

一般集団に比べて，IBD 患者では体格指数（BMI）および血清脂質値が低く，糖尿病や高血圧の有病率も低い[104,105]。一方，これらのよく知られている心血管リスク因子の保有率は低いにもかかわらず，虚血性心疾患および脳血管障害による心血管系疾患リスクの若干の増加が報告されており[106]，IBD 患者における他のリスク因子の影響が示唆されている。ただし，IBD 患者の心血管系の死因による死亡率は一般集団に比べて高くない[107]。

主要な心血管系事象はトファシチニブの投与を受けた被験者でほとんど認められなかった。コホート 2（P3 Maintenance）での主要な心血管系事象の発現率は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.68/100 人・年（1 例），10 mg BID 群で 0.64/100 人・年（1 例）であり，プラセボ群では認められなかった。主要な心血管系事象の発現リスクに用量反応性は認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群で，主要な心血管系事象の発現率（0.28/100 人・年，4 例）はコホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ群で報告された発現率の範囲内（0.64～0.68/100 人・年）であり，トファシチニブの投与期間に比例して主要な心血管系事象の発現率は増加しなかった。主要な心血管系事象を発現した 4 例中 3 例は病歴から心血管リスク因子が特定された。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における主要な心血管系事象の発現率（0.28/100 人・年，Table 13）は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）（RA：0.38/100 人・年，PsO：0.24/100 人・年，Table 13）ならびに UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察研究データで報告された発現率（0.00～1.13/100 人・年，CTD 2.7.4 項 Figure 25）と同程度であった。

日本人集団で，主要な心血管系事象の報告はなかった（CTD 2.7.4.2.1.5.3.3 項）。

5.2.2.4. 消化管穿孔

消化管穿孔の事象については，トファシチニブの RA 臨床プログラムで既に報告されている。RA の臨床プログラムでの発現率は，ステロイドおよび生物学的製剤の投与を受けた RA 患者で報告された発現率と同程度であった[108]。トファシチニブの UC 臨床プログラムにおける消化管穿孔の判定委員会については CTD 2.7.4 項 Appemdix 4 に示した。

消化管穿孔はトファシチニブの投与を受けた被験者でほとんど認められなかった。コホート 1（P2P3 Induction）では，消化管穿孔（変更した定義では，直腸周囲膿瘍，直腸膿瘍，肛門膿瘍，会陰膿瘍，毛巣嚢胞，および部位にかかわらず「瘻孔」の語を含むすべての基本語を除外した）は，トファシチニブ 10 mg BID 群で 1 例（0.1%），プラセボ群で 1 例（0.4%）に認められた。コホート 2（P3 Maintenance）での消化管穿孔（変更した定義に基づく）は，トファシチニブ群では認められず，プラセボ群では 1 例（発現率 0.97/100 人・年）に認められた（CTD 2.7.4.2.1.5.4.2

項）。消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現リスクに用量反応性は認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群で，消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現率（0.21/100 人・年，3 例）は，コホート 2（P3 Maintenance）で報告された発現率の範囲内であり，トファシチニブの投与期間に比例して増加しないことが示唆された。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における消化管穿孔（すべて）の発現率（0.35/100 人・年，5 例）は UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察研究データで報告された発現率（0.00～0.27/100 人・年）と同程度であった（CTD 2.7.4 項 Figure 26）。

日本人集団で，消化管穿孔の報告はなかった（CTD 2.7.4.2.1.5.4.5 項）。

5.2.2.4.1. 消化管穿孔の管理およびモニタリング

現行の国内添付文書では，腸管憩室のある患者では，消化管穿孔があらわれるおそれがあるため，慎重に投与することと記載している。

5.2.3. 臨床検査値の評価

トファシチニブの UC 試験で，試験の中止に至った臨床検査値異常所見を有する被験者はほとんど認められなかった。臨床検査値のパラメータに及ぼすトファシチニブの影響は，他の適応症の臨床プログラムで特徴づけられており，トファシチニブの UC 臨床プログラムでみられた臨床検査値の変化は，他の適応症の臨床プログラムで既に認められている所見と同様であった（CTD 2.7.4.3 項）。トファシチニブでよくみられる臨床検査値の変化を以下に示した。

- コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）において，トファシチニブはプラセボと比べてヘモグロビン減少のリスクの増加に関連しないと考えられた。ヘモグロビン減少に関する中止基準に該当し，早期中止に至った被験者はほとんど認められなかった。日本人集団ではヘモグロビンの減少により試験を中止した被験者は認められなかった（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 14.3.4.1.10.j, A3921096-report-body Table 14.3.4.1.10.j）。

- 52 週間の維持療法終了時に，絶対好中球数（ANC）の減少がわずかに認められたが，おおむねトファシチニブ群とプラセボ群で同程度の変化であった。ベースライン後の ANC が 1.5×10^9/L 未満となった被験者はコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）でほとんど認められなかった（トファシチニブ全用量群で 0.3%）。日本人集団のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）トファシチニブ全用量群では，ベースライン後の ANC が 1.5×10^9/L 未満（確定）の被験者の割合は 1.5%（1/65 例）であり，全体集団と大きな差は認められなかった（CTD 2.7.4.3.1.2.2 項）。

- 52 週間の維持療法終了時の絶対リンパ球数（ALC）の平均減少量は，トファシチニブ群でプラセボ群に比べて大きかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，トファシチニブの投与開始前（ベースライン）の ALC が 1.0×10^9/L 未満であった被験者の割合は 11.0%であった。トファシチニブ全用量群では，ベースライン後の ALC が 1.0×10^9/L 未満（確定）であった被験者の割合は 16.4%であり，ALC 減少に関する中止基準に該当した被験者は 0.7%であった。日本人集団のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群では，トファシチニブの投与開始前（ベースライン）の ALC が 1.0×10^9/L 未満であった被験者の割合は 13.5%（7/65 例）であった。ベースライン後の ALC

が 1.0×10^9/L 未満（確定）であった被験者の割合は 32.3%（21/65 例），ALC 減少に関する中止基準[注1)]に該当した被験者は 6.2%（4 例）であり，全体集団に比べて高かった。これらの被験者に重篤な感染症は認められず，ALC が 1.0×10^9/L 未満であった 21 例中 3 例にリンパ球減少症またはリンパ球数減少の有害事象が報告されたが，いずれも軽度で非重篤であった。中止基準に該当した被験者 4 例の ALC のベースライン値はいずれも 1×10^9/L 未満であった。4 例中 1 例は 2 回連続で ALC が 0.5×10^9/L 未満が確認され，試験を中止した。この被験者では有害事象としてリンパ球減少症が報告されたが，重症度は軽度（非重篤）であり，転帰は回復であった（CTD 2.7.4.3.1.3.2 項）。

- トファシチニブ投与により，低比重リポ蛋白質コレステロール（LDL-c），総コレステロール，高比重リポ蛋白質コレステロール（HDL-c）およびトリグリセリドの用量反応的な増加が認められた。しかし，LDL-c/HDL-c 比または総コレステロール/HDL-c の比の臨床的に重要な変化は認められなかった。

- トファシチニブの投与により，トランスアミナーゼの平均値に，プラセボと比べて，臨床的に重要ではないわずかな上昇が認められたものの，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）またはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）に基準範囲上限（ULN）の 3 倍以上の増加が認められた被験者の割合は低く，トファシチニブ群およびプラセボ群で同程度であった。Hy's law 例の確定例は認められなかった。

- トファシチニブ投与では，クレアチンキナーゼ（CK）の平均値は用量反応的に増加した。CK の増加は投与開始後 2 週間以内に発現し，Week 8 まで持続し，Week 8 後の変化量はわずかであった。トファシチニブの投与を受けた被験者で横紋筋融解症は認められなかった。

- 日本人集団の血清脂質および CK の変動は，全体集団の結果と同様であった。

5.2.3.1. 臨床検査の管理およびモニタリング

現行の国内添付文書には，臨床検査値パラメータの管理およびモニタリングのための指示が記されている。UC の臨床プログラムから新たな追加の注意事項はない。

- 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（1.0×10^9/L 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 $0.5\sim1.0\times10^9$/L である場合は，好中球数が 1.0×10^9/L を超えるまで本剤の投与を中断すること。好中球数が 0.5×10^9/L 未満の場合は，本剤を投与しないこと。

注1) UC 患者を対象とした第 3 相試験では，1 回目の ALC が 0.5×10^9/L 未満の場合は，確認のために再検査を実施することとし，2 回連続で ALC が 0.5×10^9/L 未満の場合は，該当被験者の試験を中止することとした（CTD 2.7.4.4.3.1.3.2 項）。

- 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 0.5×10^9/L 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 0.5×10^9/L 未満の場合には，投与を中止すること。

- 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。

- 総コレステロール，LDL-c および HDL-c の増加等の脂質検査値異常があらわれることがあるため，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。

- 肝機能障害があらわれることがあるので，トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。なお，メトトレキサートを含む DMARD 等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現率上昇が認められているため，肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には特に注意すること。

5.3. 特別な患者集団および状況下における安全性

UC 開発プログラムでトファシチニブの投与を受けた被験者を対象に，すべての有害事象，すべての重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象および着目すべき有害事象について，内因性要因（年齢，性別および人種）の影響を解析した。また，着目すべき有害事象に関連すると考えられる特定の内因性・外因性要因について考察した（CTD 2.7.4.5 項）。

内因性要因に関する主な検討結果を以下に要約した。

- 有害事象，重篤な有害事象，試験中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は，トファシチニブ群とプラセボ群のいずれにおいても，65 歳以上の被験者で 65 歳未満の被験者より高かった（CTD 2.7.4.5.1.1 項および 2.7.4 項 Table 86）。

- 多変量解析の結果から，重篤な感染症の発現リスクはベースライン時の体重が 90 kg 以上の被験者で 90 kg 未満の被験者に比べて高いと考えられた（CTD 2.7.4.2.1.5.1.1.4 項）。

- 多変量解析において，日和見感染，帯状疱疹（すべて）の発現リスクの増加に年齢との関連が示唆された（CTD 2.7.4.5.1.1 項）。

- UC 患者を対象とした臨床試験で行った多変量解析において，アジア人で，帯状疱疹（すべて）の発現リスクの増加との関連が考えられた（CTD 2.7.4.2.1.5.1.3.4 項）。RA および PsO 患者を対象とした臨床試験データから日本および韓国の被験者ではその他の地域の被験者に比べて帯状疱疹（すべて）の発現リスクの増加が示唆された。

内因性要因に関する詳細は CTD 2.7.4.5.1 項に記載した。

外因性要因に関する主な検討結果を以下に要約した。

- コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群では，抗 TNF 薬無効例の部分集団で，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団と比べ，帯状疱疹（すべて）および NMSC の発現率が増加する傾向が認められた。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群では，抗 TNF 薬無効例の部分集団で，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団と比べ，帯状疱疹，悪性腫瘍（NMSC を除く）および NMSC の発現率が高かった。これらの結果は，抗 TNF 薬無効例は抗 TNF 薬による免疫調節作用を受けていること，およびその多くは前治療で免疫抑制薬の投与を受けていることから想定範囲内であった。抗 TNF 薬無効例の部分集団では，これらの前治療により感染症および悪性腫瘍のリスクが増加していたと考えられる（CTD 2.7.4.5.2.1 項，5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.1.c2，14.2.10.1.c2）。

外因性要因に関する詳細については CTD 2.7.4 項 Appendix 12 に示した。

5.4. 薬物相互作用

トファシチニブのクリアランスは，約 70%が肝代謝，30%が未変化体の腎排泄である。トファシチニブの代謝は主に CYP3A4（全クリアランスの約 53%）および CYP2C19（全クリアランスの約 17%）によるものである。したがって，CYP3A4 の阻害薬または誘導薬はトファシチニブの PK に影響を及ぼす可能性が高く，CYP3A4 を阻害する可能性のある薬剤（例えば，イトラコナゾール）の投与を受けている患者および CYP3A4 を中程度に阻害し，同様に CYP2C19 を阻害する薬剤（例えば，フルコナゾール）を 1 剤以上併用している患者では，トファシチニブの減量が推奨される。トファシチニブが他の薬剤（CYP450 による代謝を受ける薬剤を含む）の PK に影響する可能性は低い。これまでに薬物相互作用を評価した薬剤は，ミダゾラム，経口避妊薬，メトトレキサートおよびメトホルミンなどである。

薬物相互作用の詳細は本 3.2 項および CTD 2.7.2 項に記載した。

5.5. 妊娠および授乳時の使用

妊娠中の女性を対象にトファシチニブの影響を評価する，適切に管理された試験は実施されていない。ラットおよびウサギを用いた胚・胎児発生試験で奇形を含む胚・胎児毒性が認められたことから，妊娠可能な女性に対してはトファシチニブ投与中および最終投与後 4 週間以上は有効な避妊法を使用するよう指導することとし，妊娠中の女性にはトファシチニブを投与しない。トファシチニブを用いた動物試験では，本剤の乳汁中への移行が確認された。雄受胎能，精子運動性または精子濃度への影響は認められなかった。トファシチニブを投与する男性に避妊の必要はない（CTD 2.7.4.5.4 項）。UC および RA の臨床プログラムでの妊娠中の曝露について得られたデータについては以下に要約した。

UC の臨床プログラムでの妊娠中の薬物曝露

UC の臨床プログラムでは，2016 年 5 月 15 日までに第 3 相試験でのトファシチニブへの妊娠時曝露が 16 例認められた。これら 16 例のうち，5 例（31%）が母系，11 例（69%）が父系の曝露であった。

母系曝露は全 5 例で妊娠初期に起き，トファシチニブの用量は 10 mg BID であった。これら 5 例の転帰は，正常な新生児が 2 例（40%），未決（pending）が 1 例（20%），中絶 1 例（20%），自然流産 1 例（20%）であった。

父系曝露は全 11 例で妊娠初期に起き，トファシチニブの用量は 11 例中 9 例で 10 mg BID，11 例中 1 例で 5 mg BID, 11 例中 1 例で不明であった。これら 11 例の転帰は, 正常な新生児が 5 例（45%），未決（pending）が 6 例（55%）であった。

RA の臨床プログラムでの妊娠中の薬物曝露

RA の臨床プログラムでは, 2016 年 5 月 15 日までに, 妊娠中のトファシチニブの曝露は 43 例（母系曝露 36 例，父系曝露 7 例）報告された。43 例中 21 例（49%）（女性 17 例，男性 4 例）はメトトレキサートを併用していた。

母系曝露 36 例のうち，いずれも妊娠初期にトファシチニブを服用中であり，トファシチニブの投与量の内訳は 5 mg BID 16 例（44%），10 mg BID 19 例（53%）および 15 mg BID 1 例（3%）であった。36 例の転帰は正常な新生児が 17 例，早産が 2 例（出生時の在胎週齢 : 35 週および 37 週），自然流産が 6 例，中絶が 4 例，肺動脈弁狭窄の先天性奇形が 1 例，未決（pending）が 2 例，不明が 1 例および追跡調査不能が 3 例であった。

父系曝露 7 例の転帰は正常な新生児が 3 例，早産が 1 例（出生時の在胎週齢 : 36 週），自然流産が 2 例および未決（pending）が 1 例であった（CTD 2.7.4.5.4 項）。

現行の国内添付文書では，妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと，本剤投与中は授乳を中止させること，また，妊娠する可能性のある婦人に投与する場合は，投与中およ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と記載している。

5.6. 過量投与

散発的な服薬非遵守を除き，UC の臨床プログラムで過量投与（偶発的過量投与または企図的過量投与）の報告はなかった（CTD 2.7.4.5.5 項）。

5.7. 薬物乱用

UC の臨床プログラムで，薬物乱用／薬物依存の報告または薬物乱用の可能性を示すその他の情報はなかった（CTD 2.7.4.5.6 項）。

5.8. 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

五感，協調運動，その他の障害に基づく自動車運転や機械操作能の低下，精神機能の障害等に関する報告はなかった（CTD 2.7.4.5.8 項）。

5.9. RA 患者におけるトファシチニブの市販後使用経験

メトトレキサートが効果不十分であるか，忍容性不良の中等症から重症の成人 RA 患者に対する治療薬として，トファシチニブが 2012 年 11 月 6 日に米国で承認されて以来，ファイザー社は市販後に報告された有害事象を収集しモニタリングを継続している。

RA 治療での市販後データには自発報告による重篤および非重篤な有害事象ならびに非介入的研究やその他の非介入的・非自発的情報源から得られた重篤な有害事象のデータが含まれる。

2017 年 11 月 5 日時点で，トファシチニブの市販後使用経験は累積で約 105,385 人・年であった。2012 年 11 月 6 日から 2017 年 11 月 5 日までの 5 年間に計 36,182 例の症例報告があり，有害事象

は計 102,280 件報告された。報告された有害事象のうち，101,386 件は自発報告であり，894 件の有害事象は非介入的研究やその他の非介入的・非自発的情報源からの報告であった。101,386 件のうち，重篤な有害事象は 14,745 件（14.5%）であり，86,641 件（85.5%）は非重篤な有害事象であった。

主な有害事象（5%以上，MedDRA-J version 20.1 基本語）は，薬効欠如（14.3%），関節痛（8.2%），頭痛（7.3%），状態悪化（7.0%），疼痛（6.2%），疲労（6.1%），未承認の適応に対する製品使用（6.1%）であった。主な重篤な有害事象（1%以上）は，関節リウマチ（2.6%），状態悪化（2.2%）および肺炎（2.1%）であった。

国内で実施中の市販後データについては CTD 2.7.4.6.2 項に示した。

市販後の自発的情報源／非介入的研究／非介入的・非自発的情報源からの有害事象報告の種類および頻度を検討した結果，トファシチニブの RA 治療薬としての臨床開発プログラムで同定されたトファシチニブの既知の安全性プロファイルが裏付けられ，新たな安全性上の懸念は見つからなかった（CTD 2.7.4.6 項）。

5.10. 安全性の結論

UC 患者におけるトファシチニブの安全性プロファイルは，他の適応症（主に RA）の安全性データベースに基づく安全性プロファイルと同様であった。他の適応症と同様，UC の臨床プログラムでの安全性データから，帯状疱疹の発現に用量の影響を示す結果が得られた。着目すべき有害事象の発現割合は，帯状疱疹の発現率が高かったことを除き，RA および PsO での発現割合と同程度であった。トファシチニブの安全性プロファイルは，UC の寛解維持試験で帯状疱疹の発現割合が高かったことを除き，抗 TNF 薬の安全性プロファイルと同様であった。帯状疱疹の多くは一つまたは隣接する二つの皮膚結節の病変に限られた皮膚帯状疱疹であり，管理可能なリスクであった。日本人集団で発現率が高かった帯状疱疹についても，日本人集団での帯状疱疹の重症度は軽度または中等度であり，日本人集団と全体集団で帯状疱疹の重症度は同様であった。日本人集団で重篤な感染症またはその他の安全性所見での発現率の増加や重症化は認められなかった。また，各試験の全体集団と比較して日本人集団で，臨床検査，バイタルサイン，心電図および身体検査の変化の頻度や臨床的に意義のある違いは認められなかった。日本人集団も含む，中等症から重症の UC 患者を対象とする臨床プログラムで認められた上記の安全性所見からトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の長期使用およびこれらの用法・用量で承認申請することとした。

上記に加え，安全性に関する重要な結論を以下に示す。

- 寛解導入療法でのプラセボとの比較: 中等症から重症の UC 患者に対してトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与する寛解導入療法［コホート 1（P2P3 Induction）］は，概して忍容性は良好であった。
    - 重篤な感染症，日和見感染または帯状疱疹の発現割合は 1%未満であった。
    - 第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与した後，さらに 2 ヵ月間継続投与（寛解導入療法として 16 週間投与）したときの安全性は，8 週間投与のトファシチニブの安全性プロファイルと同様であった（CTD 2.7.4 項 Appendix 9）。

- 寛解維持療法でのプラセボとの比較：トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID を 52 週間投与する寛解維持療法［コホート 2（P3 Maintenance）］についても，概して良好な忍容性が認められた。
    - 重篤な有害事象の発現割合は，プラセボ群とトファシチニブ群で同程度であった。
    - 重篤な感染症，NMSC および主要な心血管系事象の発現率はトファシチニブ群でおおむねプラセボ群と同程度であった。
    - 寛解維持療法期間のトファシチニブ群での帯状疱疹（すべて）および日和見感染の発現率は，プラセボ群と比較して高く，用量反応的に増加した。
    - トファシチニブ群で悪性腫瘍（NMSC を除く）および消化管穿孔は，認められなかった。
    - 日和見感染および帯状疱疹を除き，着目すべき有害事象の発現率は，UC，RA および PsO の臨床プログラムで概して同様であった（Table 13）。トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群のいずれも，日和見感染の発現率は UC 臨床プログラムで RA および PsO の臨床プログラムに比べて高く，その要因として帯状疱疹の日和見感染（播種性帯状疱疹または多神経分節性帯状疱疹）の発現率が高かったことが挙げられる。また，トファシチニブ 10 mg BID 群で帯状疱疹（すべて）の発現率が UC の臨床プログラムで RA および PsO の臨床プログラムよりも高かった。UC の臨床プログラムで帯状疱疹（および帯状疱疹の日和見感染）の発現率が高くなった理由としては，ファイザー社のモニタリングによる帯状疱疹の確認作業が強化され，さらにトファシチニブ投与時の帯状疱疹のリスクが経年的に広く認識されるようになったことから，治験実施施設からの報告が増加した可能性も考えられた。寛解維持におけるトファシチニブの安全性プロファイルは，抗 TNF 薬の安全性プロファイルと類似するものであった（Table 12）。

Table 11. UC［コホート 2（P3 Maintenance）］，RA（第 3 相無作為化試験）および PsO（第 3 相無作為化試験）のプラセボとの比較対照試験でトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の投与を受けた被験者における着目すべき有害事象の累積発現率（/100 人・年）

安全性事象	UC（コホート 2） N=198 曝露量=146 PY		RA（第 3 相） N=1589 曝露量=1744 PY		PsO（1 年目） N=1217 曝露量=801 PY	
	n（%）	IR（95% CI）	n（%）	IR（95% CI）	n（%）	IR（95% CI）
トファシチニブ 5 mg BID						
死亡（すべて）	0	0.00 (0.00, 2.48)	13 (0.8)	0.75 (0.43, 1.28)	5 (0.4)	0.62 (0.20, 1.46)
重篤な感染症	2 (1.0)	1.35 (0.16, 4.87)	48 (3.0)	2.77 (2.09, 3.67)	11 (0.9)	1.37 (0.69, 2.46)
帯状疱疹（すべて）	3 (1.5)	2.05 (0.42, 6.00)	57 (3.6)	3.35 (2.58, 4.34)	8 (0.7)	1.00 (0.43, 1.98)
日和見感染 [a]	2 (1.0)	1.36 (0.16, 4.92)	3 (0.2)	0.17 (0.0, 0.50)	2 (0.2)	0.25 (0.03, 0.90)
帯状疱疹以外の日和見感染 [a]	0	0.00 (0.00, 2.48)	2 (0.1)	0.12 (0.01, 0.41)	2 (0.2)	0.25 (0.03, 0.90)
悪性腫瘍（NMSC を除く）[a]	0	0.00 (0.00, 2.48)	11 (0.7)	0.63 (0.35, 1.14)	9 (0.7)	1.12 (0.51, 2.13)
NMSC [a]	0	0.00 (0.00, 2.48)	10 (0.6)	0.58 (0.31, 1.07)	5 (0.4)	0.63 (0.20, 1.46)
主要な心血管系事象 [a]	1 (0.5)	0.68 (0.02, 3.77)	11 (0.7)	0.63 (0.35, 1.14)	4 (0.3)	0.50 (0.14, 1.28)
消化管穿孔（すべて）[a]	0	0.00 (0.00, 2.48)	0	0.00 (0.00, 0.21)	2 (0.2)	0.25 (0.03, 0.90)
トファシチニブ 10 mg BID						
死亡（すべて）	0	0.00 (0.00, 2.35)	4 (0.3)	0.22 (0.08, 0.59)	1 (0.1)	0.12 (0.00, 0.64)
重篤な感染症	1 (0.5)	0.64 (0.02, 3.54)	47 (2.9)	2.62 (1.97, 3.48)	21 (1.7)	2.42 (1.50, 3.70)
帯状疱疹（すべて）	10 (5.1)	6.64 (3.19, 12.22)	72 (4.5)	4.11 (3.26, 5.18)	20 (1.6)	2.32 (1.42, 3.58)
日和見感染 [a]	4 (2.0)	2.60 (0.71, 6.65)	6 (0.4)	0.33 (0.12, 0.73)	0	0.00 (0.00, 0.42)
帯状疱疹以外の日和見感染 [a]	0	0.00 (0.00, 2.35)	4 (0.3)	0.22 (0.06, 0.57)	0	0.00 (0.00, 0.42)
悪性腫瘍（NMSC を除く）[a]	0	0.00 (0.00, 2.35)	13 (0.8)	0.72 (0.42, 1.25)	7 (0.6)	0.81 (0.32, 1.66)
NMSC[a]	3 (1.5)	1.91 (0.39, 5.59)	9 (0.6)	0.50 (0.26, 0.96)	11 (0.9)	1.27 (0.64, 2.28)
主要な心血管系事象 [a]	1 (0.5)	0.64 (0.02, 3.54)	10 (0.6)	0.56 (0.30, 1.03)	2 (0.2)	0.23 (0.03, 0.83)
消化管穿孔（すべて）[a]	0	0.00 (0.00, 2.35)	2 (0.1)	0.11 (0.01, 0.40)	0	0.00 (0.00, 0.42)

Source：2.7.4 Table 80，81

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IR：発現率，N：対象被験者数，n：有害事象の発現例数，NMSC：非黒色腫皮膚癌，PsO：乾癬，PY：人・年，RA：関節リウマチ，UC：潰瘍性大腸炎

a. 判定委員会により判定された事象。発現率（%）は，判定委員会による判定が行われた臨床試験での被験者数に基づいて算定した。

Table 12. トファシチニブの UC コホート 2（P3 Maintenance）および抗 TNF 薬の無作為化比較対照試験（外部データ）での着目すべき有害事象の発現率

	寛解維持		
	UC コホート 2 トファシチニブ 5 mg BID IR（95% CI）	UC コホート 2 トファシチニブ 10 mg BID IR（95% CI）	抗 TNF 薬 無作為化比較対照試験 IR（95% CI）
重篤な感染症	1.35 (0.34, 5.40)	0.64 (0.09, 4.52)	3.13 (1.85, 5.28)
帯状疱疹	2.05 (0.66, 6.37)	6.62 (3.56, 12.31)	1.52 (0.46, 5.00)
悪性腫瘍（NMSC を除く）[a]	0.34 (0.02, 5.36)	0.32 (0.02, 5.09)	1.24 (0.51, 2.97)
NMSC[a]	0.34 (0.02, 5.36)	1.91 (0.62, 5.92)	0.58 (0.17, 2.00)

Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-517
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IR：発現率，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P3：Phase 3，PY：人・年，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎
試験内の投与群で発現件数が 0 の場合，寛解導入試験および寛解維持試験の両方で試験／投与群について集計するために両方のモデルで有害事象に対して連続因子として 0.5 を初期設定で加えた。
発現率は 100 PY あたりの発現例を示す。
トファシチニブおよび抗 TNF 薬の発現率の 95% CI は正規近似に基づく。
a. トファシチニブデータについては，治験薬情報を盲検下で評価した第三者による判定委員会のプロセスで確認された有害事象

- 寛解導入試験で臨床反応が得られなかった被験者：長期非盲検試験（A3921139）で最長 53 週間のデータを収集した IndNR 集団全体で着目すべき有害事象の発現率は概してコホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群と同様であった。

- UC の臨床プログラムでのトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の投与全体[コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）]の安全性プロファイルは，RA および PsO の臨床プログラムのトファシチニブの安全性プロファイルと類似しており（Table 13），トファシチニブで帯状疱疹の発現率が高かったことを除き，UC 治療薬として既承認の生物学的製剤の安全性プロファイルとも同様であった（Table 14）。

  - 重篤な感染症：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の発現率（2.05/100 人・年，29 例）は，コホート 2（P3 Maintenance）で報告されたトファシチニブ全用量群の発現率と同様であり，トファシチニブの投与期間に比例して重篤な感染症の発現率は増加しなかった。特定の重篤な感染症に偏る傾向は認められなかった。

  - 帯状疱疹：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群で日和見感染の発現率（1.22/100 人・年，17 例），帯状疱疹（すべて）の発現率（4.33/100 人・年，59 例），NMSC（0.71/100 人・年，10 例）は，コホート 2（P3 maintenance）で報告された発現率の範囲内であり，帯状疱疹（すべて）の発現率はトファシチニブの投与期間に比例して増加しなかった。

  - 日和見感染：日和見感染のほとんど（18 件中 14 件）が皮膚の帯状疱疹であった。

- 悪性腫瘍：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，1 例のリンパ腫を含む 9 例の悪性腫瘍（NMSC を除く）が報告され，主要解析での発現率は 0.50/100 人・年（7 例）であり感度分析での発現率は 0.64/100 人・年（9 例）であった。悪性腫瘍（NMSC を除く）はいずれも PD 10 mg BID 群の被験者に認められた。UC 患者にトファシチニブを長期投与したときの悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現リスクの増加に用量反応性が認められる可能性を除外できない。

- NMSC：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群で扁平上皮癌と基底細胞癌が 6 対 5 の比であり，トファシチニブの免疫調節活性の影響が示唆された。また，扁平上皮癌の全事象は PD 10 mg BID 群および PInd 10 mg BID 群に認められた。

Table 13. トファシチニブの投与を受けた被験者（全用量）における特定の安全性事象の累積発現率（/100 人・年）：UC コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ），RA（全曝露量）および PsO（全曝露量）の臨床プログラム

安全性事象	UC（コホート 3） N=1156 曝露量=1366 PY		RA（全曝露） N=6300 曝露量=21,886 PY		PsO（全曝露） N=3662 曝露量=8537 PY	
	n（%）	IR（95% CI）	n（%）	IR（95% CI）	n（%）	IR（95% CI）
死亡（すべて）	2 (0.2)	0.14 (0.02, 0.51)	58 (0.9)	0.26 (0.20, 0.33)	17 (0.5)	0.19 (0.11, 0.31)
重篤な感染症	29 (2.5)	2.05 (1.38, 2.95)	546 (8.7)	2.47 (2.26, 2.68)	111 (3.0)	1.27 (1.05, 1.53)
帯状疱疹	59 (5.1)	4.33 (3.29, 5.58)	747 (11.9)	3.64 (3.38, 3.91)	201 (5.5)	2.38 (2.06, 2.74)
重篤な帯状疱疹	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)	55 (0.9)	0.25 (0.19, 0.32)	11 (0.3)	0.13 (0.06, 0.22)
日和見感染 [a]	17[b] (1.5)	1.22 (0.71, 1.95)	70 (1.1)	0.31 (0.24, 0.40)	26 (0.7)	0.30 (0.19, 0.44)
帯状疱疹以外の日和見感染 [a]	4 (0.4)	0.28 (0.08, 0.73)	23 (0.4)	0.10 (0.07, 0.15)	4 (0.1)	0.05 (0.01, 0.12)
悪性腫瘍（NMSC を除く）[a]	7 (0.6)	0.50 (0.20, 1.02)	168 (2.7)	0.75 (0.64, 0.87)	56 (1.5)	0.64 (0.48, 0.83)
NMSC[a]	10 (0.9)	0.71 (0.34, 1.31)	121 (1.9)	0.55 (0.45, 0.65)	51 (1.4)	0.59 (0.44, 0.77)
主要な心血管系事象 [a]	4 (0.4)	0.28 (0.08, 0.73)	80 (1.4)	0.38 (0.30, 0.47)	21 (0.6)	0.24 (0.15, 0.37)
消化管穿孔（すべて）[a]	5 (0.4)	0.35 (0.12, 0.83)	27 (0.4)	0.12 (0.08, 0.18)	6 (0.2)	0.07 (0.03, 0.15)

Source：2.7.4 Table 82
RA 試験として A3921019，A3921024，A3921025，A3921032，A3921035，A3921039，A3921040，A3921041，A3921044，A3921045，A3921046，A3921064，A3921068，A3921069，A3921073，A3921109，A3921129，A3921130，A3921152 および A3921237 試験を含む。
PsO 試験として A3921078，A3921079，A3921080，A3921111，A3921047，A3921147 および A3921061 試験を含む。
最終投与後 28 日以内に認められた有害事象を含めた。
CI：信頼区間，IR：発現率，N：対象被験者数，n：有害事象の発現例数，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PsO：乾癬，PY：人・年，RA：関節リウマチ，UC：潰瘍性大腸炎
a. 判定委員会により判定された事象。発現率（%）は，判定委員会による判定が行われた臨床試験での被験者数に基づいて算定した。
b. UC 試験では，日和見感染の 18 件中 14 件（78%）は皮膚の帯状疱疹で，帯状疱疹の日和見感染の 14 件中 11 件は多神経分節性帯状疱疹であった。UC 試験，RA 試験および乾癬試験で一貫した日和見感染の定義を適用した。

Table 14. トファシチニブの UC コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および抗 TNF 薬の無作為化比較対照試験（Truven 比較コホート）での着目すべき有害事象の発現率

安全性事象	UC（コホート 3） トファシチニブ全用量群 IR（95% CI）	観測データ Truven 比較コホート 全抗 TNF 薬 IR（95% CI）
重篤な感染症	2.05 (1.38, 2.95)	3.33 (2.73, 4.02)
帯状疱疹	4.33 (3.29, 5.58)	1.77 (1.34, 2.29)
悪性腫瘍（NMSC を除く）[a]	0.50 (0.20, 1.02)	0.63 (0.43, 0.90)
NMSC[a]	0.71 (0.34, 1.31)	1.69 (1.35, 2.10)
主要な心血管系事象 [a]	0.28 (0.08, 0.73)	0.51 (0.31, 0.79)
消化管穿孔（すべて）[a]	0.35 (0.12, 0.83)	0.23 (0.11, 0.44)

Source：2.7.4 Table 82，Pfizer, 2016 data on file for Truven cohort data
CI：信頼区間，IR：発現率，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PY：人・年，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎
試験内の投与群で発現件数が 0 の場合，寛解導入試験および寛解維持試験の両方で試験／投与群について集計するために両方のモデルで有害事象に対して連続因子として 0.5 を初期設定で加えた。
発現率は 100 PY あたりの発現例を示す。
発現率の 95% CI は正確法を用いて算出した。
a. トファシチニブデータについては，治験薬情報を盲検下で評価した第三者による判定委員会のプロセスで確認された有害事象

6. ベネフィットとリスクに関する結論

トファシチニブ第 3 相試験では，中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象に，トファシチニブ 10 mg 1 日 2 回（BID）投与による寛解導入療法，5 mg BID および 10 mg BID による寛解維持療法における有効性および安全性を評価した。これらの臨床試験成績および医療上の必要性を踏まえ，本剤のベネフィット・リスクについて検討し，Table 17 に要約した。

以下にその概略を記載する。

6.1. ベネフィット

6.1.1. トファシチニブの効果に関する考察

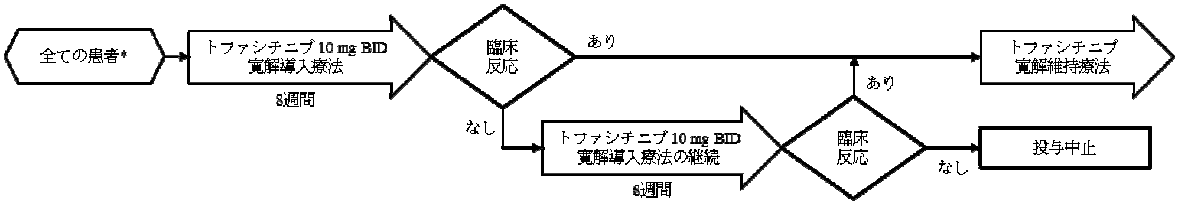
6.1.1.1. 寛解導入療法における効果

第 3 相試験の結果，1 剤以上の UC 治療薬［ステロイド，アザチオプリン（AZA），6-メルカプトプリン（6-MP）または抗腫瘍壊死因子（TNF）薬（一次無効および二次無効）］による前治療が効果不十分であった中等症から重症の UC 患者に対する寛解導入療法として，トファシチニブ 10 mg BID 投与が妥当と考えた（本 4.1.3 項，本 5.10 項）。同一の試験デザインで実施した 2 つの第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与

したところ，投与開始後 2 週目（最初の評価時点）から効果が発現し，寛解，粘膜治癒，内視鏡的寛解等の臨床的に意味のある寛解導入効果が確認された。また，安全性プロファイルも良好であった。

8 週間投与で臨床反応が認められなかった被験者［その多くは抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の被験者（抗 TNF 薬無効例）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 13）］に対しては，さらにトファシチニブ 10 mg BID の投与を 8 週間継続（最長計 16 週間）することにより，8 週時点で臨床反応が認められなかった被験者集団（induction non-responder：IndNR）の約半数に臨床反応が認められた（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional-analyses Table 114a.2）。また，投与継続に伴う安全性リスクの上昇は認められなかった（CTD 2.7.4 項 Appendix 9）。本剤の寛解導入療法において予定される用法・用量およびアルゴリズムを Figure 9 に示した。

Figure 9.　提案するトファシチニブの寛解導入療法



6-MP：6-メルカプトプリン，AZA：アザチオプリン，BID：1日2回，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎
* ステロイド，AZA，6-MPまたは抗TNF薬による前治療が効果不十分であった中等症から重症の活動期にあるUC患者

6.1.1.2. 寛解維持療法における効果

第 3 相寛解維持試験（A3921096）では，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID のいずれの用量においても治療効果の維持が認められた。この効果は現在承認されている UC 治療薬と比べても同等以上であった。トファシチニブの寛解維持効果は，重要な副次評価項目（ベースライン時に寛解であった被験者における持続的ステロイドフリー寛解；CTD 2.7.3 項 Table 54）および追加された副次評価項目（ステロイドフリー寛解およびベースライン時にステロイドを使用した被験者におけるステロイドフリー寛解；CTD 2.7.3 項 Table 56）によって示されているとおり，持続的ステロイドフリー寛解の達成が認められている。ステロイドを漸減させ，かつ寛解が持続されることは UC 治療の目的において非常に重要である。

トファシチニブ 10 mg BID の有効性は，5 mg BID と比べ，ほとんどの評価項目で一貫して高かった。トファシチニブ 5 mg BID と 10 mg BID との群間差は 6.3%～11.9%であり，トファシチニブ 5 mg BID に対する 10 mg BID の相対的な有効性の増加率は 18%～34%であった（Table 15）。トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の 52 週間投与による寛解維持療法の忍容性は良好であり，本剤の着目すべき有害事象（AE）を発現した被験者の割合はプラセボ群と同程度であったが，帯状疱疹（HZ）のリスクについては用量依存的な増加が認められた。プラセボを対照群とした本試験で認められた HZ はいずれも非重篤であり，治験の中止に至ったものはなかった。トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID における HZ の発現部位は，ほとんどが 1 つまたは隣接する 2

つの皮膚結節の病変に限局していた。UC 開発プログラム全体におけるトファシチニブの安全性プロファイルは，関節リウマチ（RA）開発プログラムと同様であった。また，トファシチニブの安全性プロファイルは，高頻度で認められた HZ および非黒色腫皮膚癌（NMSC）（いずれのリスクも添付文書において既に注意喚起されている）を除き，現在承認されている UC 治療薬である抗 TNF 薬と比べて概ね同様であった。これらの結果から，中等症から重症の活動期にある UC 患者の寛解維持療法においては，トファシチニブ 5 mg BID と 10 mg BID の安全性はいずれも許容可能であることが示された。

10 mg BID の 8 週間投与により寛解を達成した被験者において，トファシチニブ 5 mg BID の寛解維持療法により多くの被験者で寛解が維持されたことから，寛解維持療法における用量としてはトファシチニブ 5 mg BID が標準的な用法・用量と考えた。しかし，トファシチニブ 10 mg BID においても，5 mg BID と比べて意味のあるベネフィットの増加がみられたこと，かつ既存の抗 TNF 薬に比べリスクの増加（HZ，NMSC）はあるものの既に注意喚起されていることを考慮すると，UC 患者の一部の患者集団においては，10 mg BID の投与により許容可能なベネフィット・リスクを提供できる可能性が示唆された。医療上の必要性が高い難治性患者集団においては，寛解導入後でも 10 mg BID を継続投与することによりベネフィットをもたらす可能性がある。

難治性患者に対する寛解維持療法としてのトファシチニブ 10 mg BID 投与について

過去の UC 治療での効果不十分の有無や寛解維持試験のベースライン時の疾患活動性（寛解導入療法におけるトファシチニブへの反応）等，難治性とみなすことができる特性を有する部分集団において，寛解導入後のトファシチニブ 10 mg BID の有効性を評価した（CTD 2.7.3.3.3.3 項）。本部分集団における用量反応性の検討では，抗 TNF 薬無効患者におけるトファシチニブ 5 mg BID に対する 10 mg BID のベネフィットの上乗せ効果は，抗 TNF 薬無効例以外の集団や全集団と比べて十分かつ臨床的に意味のあるものであった。寛解維持試験における層別因子であるベースライン時の寛解状態はトファシチニブによる寛解維持効果の予測因子であり（CTD 2.7.3.3.3.3.1 項），ベースライン時に寛解でなかった集団におけるトファシチニブ 10 mg BID 投与の寛解維持効果は，ベースライン時に寛解であった集団の 5 mg BID 投与とほぼ同様であったが，5 mg BID に対する 10 mg BID の相対的なベネフィットの増加はベースライン時の寛解状態に関わらず同程度であった。この結果は，抗 TNF 薬無効患者において，抗 TNF 薬無効例以外の患者と比べ，5 mg BID に対し 10 mg BID で意味のある効果の増加が得られた結果とは異なるものであった。これらは，抗 TNF 薬無効患者等，評価した難治性患者の部分集団の多くが，トファシチニブ 10 mg BID で投与を継続することで臨床的に意味のあるベネフィットが得られる可能性を示し，抗 TNF 薬無効患者における 10 mg BID の使用を支持するデータである。この患者集団にはある程度の患者数が含まれ，寛解導入試験では過去の抗 TNF 薬使用経験により層別されている。さらに，抗 TNF 薬無効患者集団は，実臨床において容易に特定することが可能であり，10 mg BID を長期間投与する患者を最小限にすることが可能である。難治性患者に対し 10 mg BID による寛解維持療法を推奨する根拠について以下に述べる。

抗 TNF 薬無効患者について

CTD 2.7.3.4.1.2 項および Table 15 に示したとおり，抗 TNF 薬無効患者集団では，患者集団全体と比べて 5 mg BID に対する 10 mg BID の有効性の増加が大きかった。特に，より厳密な評価項目である寛解率およびベースライン時に寛解であった被験者における持続的ステロイドフリー寛

解率に関しては顕著であった。このことから，この難治性集団では 10 mg BID 投与で意味のあるベネフィットの増加を得られることが示唆された。抗 TNF 薬無効患者における 5 mg BID に対する 10 mg BID の有効性の増加率は，寛解率およびベースライン時に寛解であった被験者における持続的ステロイドフリー寛解率で，それぞれ 52%（10 mg BID と 5 mg BID の差：12.5%）および 75%（10 mg BID と 5 mg BID の差：16.7%）であった。抗 TNF 薬無効患者集団におけるトファシチニブ 10 mg BID の治療効果は，抗 TNF 薬無効患者以外の集団におけるトファシチニブ 5 mg BID の治療効果と同程度であった（CTD 2.7.3 項 Table 78，Table 79，Table 80）。さらに，抗 TNF 薬無効患者で認められた 10 mg BID の有効性の増加は，寛解維持療法開始時の状況が寛解か臨床反応かに関わらず認められた（CTD 2.7.3 項 Table 81）。

Table 15.　トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の相対的な有効性（FAS, NRI，中央読影機関による読影）－寛解維持試験（A3921096 試験）

評価項目	集団	トファシチニブ 5 mg BID	トファシチニブ 10 mg BID	10 mgと5 mgとの差（95%信頼区間）	5 mgに対する10 mgの増加率（%）
寛解（%）	全集団	34.3	40.6	6.3 (-3.3,15.8)	18
	抗TNF薬無効例以外	41.7	44.2	2.5 (-10.6,15.6)	6
	抗TNF薬無効例	24.1	36.6	12.5 (-1.0,25.9)	52
粘膜治癒（%）	全集団	37.4	45.7	8.3 (-1.4,18.0)	22
	抗TNF薬無効例以外	42.6	51.0	8.4 (-4.8,21.5)	20
	抗TNF薬無効例	30.1	39.8	9.7 (-4.3,23.7)	32
ベースライン時に寛解であった被験者における持続的ステロイドフリー寛解(%)	全集団	35.4	47.3	11.9 (-5.7,29.5)	34
	抗TNF薬無効例以外	40.4	51.4	10.9 (-10.4,32.3)	27
	抗TNF薬無効例	22.2	38.9	16.7 (-12.9,46.3)	75

Source：CTD 5.3.5.1 項 A3921096-additional-analyses Table 130a.1, Table 130a.3
BID：1 日 2 回，FAS：full analysis set（最大の解析対象集団），NRI：non-responder imputation，TNF：腫瘍壊死因子
寛解および粘膜治癒：Week 52，ベースライン時に寛解であった被験者における持続的ステロイドフリー寛解：Week 24 および Week 52

トファシチニブ 5 mg BID に対する 10 mg BID の治療効果の増加は，抗 TNF 薬の二次無効例のみならず，ほとんどの難治性患者集団（抗 TNF 薬無効患者の大部分を占める一次無効例等）において認められている（Table 16）。これらのデータから，抗 TNF 薬無効患者の寛解維持においては，治療効果を最大化するために，5 mg BID ではなく 10 mg BID を使用することが望ましいと考えた。

Table 16. 抗 TNF 薬に対する一次無効例および二次無効例におけるトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID とプラセボとの比較（FAS，NRI，中央読影機関による読影）－ 寛解維持試験（A3921096 試験）

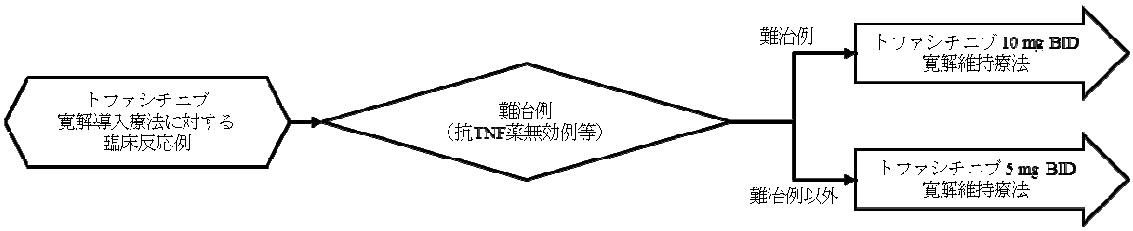
評価項目 抗 TNF 薬の前治療による効果不十分の理由による部分集団 [a]	トファシチニブ 5 mg BID %	 プラセボとの差（95%信頼区間）	トファシチニブ 10 mg BID %	 プラセボとの差（95%信頼区間）
寛解				
一次無効例	23.1	12.2 (-3.8, 28.2)	30.6	19.7 (4.0, 35.5)
二次無効例	25.0	13.2 (-4.6, 31.0)	41.5	29.7 (11.1, 48.3)
粘膜治癒				
一次無効例	28.2	17.3 (0.6, 34.1)	36.7	25.9 (9.6, 42.1)
二次無効例	33.3	18.6 (-0.8, 38.1)	41.5	26.8 (7.5, 46.0)
ベースライン時に寛解であった被験者における持続的ステロイドフリー寛解				
一次無効例	22.2	22.2 (-4.9, 49.4)	25.0	25.0 (-5.0, 55.0)
二次無効例	22.2	13.9 (-17.5, 45.2)	44.4	36.1 (0.1, 72.1)

Source: CTD 2.7.3 項 Table 78，Table 79，CTD 5.3.5.1 項 A3921096-adhoc Table 3.3.1.b，Table 3.3.2.b
BID：1 日 2 回，FAS：full analysis set（最大の解析対象集団），NRI：non-responder imputation，TNF：腫瘍壊死因子
寛解および粘膜治癒：Week 52，ベースライン時に寛解であった被験者における持続的ステロイドフリー寛解：Week 24 および Week 52
a. 寛解導入試験のベースライン時データ

これらの抗 TNF 薬無効患者では，抗 TNF 薬無効例以外の患者と比べ，HZ，NMSC，悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率が高くなる傾向が認められた。しかし，抗 TNF 薬無効患者では免疫抑制薬による前治療も受けていることが多く，感染症と悪性腫瘍のリスクが高くなっていることを考慮し，想定される結果であると考えた[102,103]。治療選択肢が限られる，または他の選択肢がない抗 TNF 薬無効患者では，治療不十分の場合には結腸切除の可能性が高まり，その結果として，手術によるリスクや死亡のリスクに直面する可能性がある[47,48,49]。

上記の考察を踏まえ，トファシチニブの寛解維持療法において予定される用法・用量およびアルゴリズムを Figure 10 に示した。この治療方法では，トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法（Figure 9）で臨床反応がみられた患者は，そのリスク・ベネフィットを考慮した上で，トファシチニブによる寛解維持療法を継続する。抗 TNF 薬無効患者等の難治性患者以外では寛解維持療法としてトファシチニブ 5 mg BID を投与するが，難治性患者に対してはトファシチニブ 10 mg BID の投与を継続する。

Figure 10. 提案するトファシチニブの寛解維持療法



BID：1 日 2 回，TNF：腫瘍壊死因子

この治療アルゴリズムは，トファシチニブ 10 mg BID が必要で，かつ有益である可能性が高い患者にのみ 10 mg BID が投与されるアルゴリズムであり，10 mg BID の長期投与はトファシチニブで治療を開始した患者の比較的少数の集団に限定されると考える。難治性患者として抗 TNF 薬無効患者に注目し，以下に示した仮定に基づくと，先述の治療アルゴリズムを用いてトファシチニブの寛解導入療法を受けた患者のうち，1 年後に寛解状態にあり，その後もトファシチニブ 10 mg BID の投与を継続する患者は約 15%と予想される（抗 TNF 薬無効患者が 50%であり，その 30%がトファシチニブ 10 mg BID で 1 年間投与後に寛解状態にあると予想した）。その根拠を以下に示す。

- 現在の実診療において，トファシチニブによる治療の対象となる患者の約 50%が抗 TNF 薬無効患者である [56]
- これら抗 TNF 薬無効患者の約 50%が 8 週間投与後に担当医師によってレスポンダーと判断される（CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 14.2.5.2.p，Table 14.2.5.3.p）
- 最初の 8 週間投与でレスポンダーとなった抗 TNF 薬無効患者のうち，約 40%がトファシチニブ 10 mg BID の 1 年投与後に寛解状態である（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.2.2.5，Table 14.2.2.8）
- 最初の 8 週間投与でレスポンダーとならなかった抗 TNF 薬無効患者のうち，約 20%がトファシチニブ 10 mg BID の 1 年投与後に寛解状態である（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional-analyses Table 114a.2）
- 以上より，トファシチニブの投与を受けた抗 TNF 薬無効患者のうち，トファシチニブ 10 mg BID の 1 年投与後に寛解状態である患者は 30%と推定される［抗 TNF 薬無効患者のうち，最初の 8 週間の投与でレスポンダーとなり（50%）1 年投与後に寛解状態である（40%）患者が 20%，最初の 8 週間の投与でレスポンダーとならず（50%）1 年投与後に寛解状態である（20%）患者が 10%と推定される］

寛解導入後の維持療法中に効果が減弱した患者について

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1)]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 2 ヵ月時の寛解率，粘膜治癒率，臨床反応率（全体および寛解維持試験の用量毎）および経時的な寛解率を CTD 2.7.6.5.2.2 項 Table 5-9 に示した。

寛解維持試験においてプラセボまたはトファシチニブ 5 mg BID に割り付けられた被験者において，長期非盲検試験でトファシチニブ 10 mg BID で再開あるいは 10 mg BID に増量した結果，それぞれ 86.2%および 72.7%の患者で再度臨床反応が得られた。また，寛解率については，長期非盲検試験の 2 ヵ月時より寛解に達成した被験者の増加がみられ，12 ヵ月時における寛解率については，寛解維持試験においてプラセボまたはトファシチニブ 5 mg BID に割り付けられた被験者で，それぞれ 60.0%および 73.5%であった。

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，再度トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を考慮することが可能と考えた。また，本剤による再治療の適切な継続期間に関する臨床データは収集していないため，再治療における有効性の判定は寛解導入療法に準じて行い，本剤 10 mg BID を継続することの適切性を評価し，漫然と投与しないことを注意喚起する必要があると考えた。

6.1.1.3. まとめ

トファシチニブ UC 開発プログラムにより，ステロイド，AZA，6-MP または抗 TNF 薬による前治療が効果不十分であった中等症から重症の活動期にある UC 患者におけるトファシチニブの寛解導入療法および寛解維持療法の良好なベネフィット・リスクおよび用法・用量の妥当性が裏付けられた。トファシチニブの用量として寛解導入療法で 10 mg BID，寛解維持療法で 5 mg BID を投与することにより，臨床的に意味のある有効性が得られ，また忍容性および安全性は抗 TNF 薬と同程度であり，許容可能なものであると考えた。また，トファシチニブ 5 mg BID での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，再度トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を考慮することが可能であると考えた。

トファシチニブ 10 mg BID は 5 mg BID を上回る意味のある有効性を有し，抗 TNF 薬無効患者等，医療上の必要性が高い患者集団における寛解維持療法の用量として適切である可能性がある。10 mg BID のベネフィットは，全集団や抗 TNF 薬が無効でなかった患者集団に比べ，抗 TNF 薬無効患者で高いと考える。寛解維持療法の用量としての 10 mg BID は，特に抗 TNF 薬無効患者において，5 mg BID と比べ著しい有効性の増加が得られ，リスクの増加も限られており，管理可能な程度であった。抗 TNF 薬無効患者では治療選択肢が限られており，死亡リスクや手術のリスクを伴う結腸切除が必要となる可能性がある。抗 TNF 薬無効患者に対し寛解維持療法において

注1) Mayo スコアの合計がベースラインから 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

10 mg BID を使用することは，有効性の増加が得られ，かつ許容可能な安全性プロファイルを有する治療選択肢となり得ることから，臨床的に意味があると考える。したがって，抗 TNF 薬無効患者等の難治性患者においては，寛解導入療法で投与 16 週目までに効果がみられた場合，トファシチニブ 10 mg BID を継続することを推奨する。

6.2. リスク

6.2.1. トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法におけるリスク

中等症から重症の UC 被験者において，トファシチニブ 10 mg BID の 8 週間投与による寛解導入は良好な忍容性を示し，その安全性プロファイルは概して許容可能であった。

8 週間の寛解導入療法で AE および重篤な有害事象（SAE）を発現した被験者の割合は，トファシチニブとプラセボで同程度であり，重篤な感染症，日和見感染（OI）または HZ を発現した被験者の割合は 1%未満であった。寛解導入でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与後，さらに 8 週間継続投与しても，全般的な安全性プロファイルは最初の 8 週間と同様であった。

6.2.2. トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID による寛解維持療法におけるリスク

トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID による 52 週間の維持療法の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは概ね許容可能であった。

AE，SAE が発現した被験者の割合は，プラセボとトファシチニブで同程度であった。中止に至った AE が発現した被験者の割合はトファシチニブでプラセボより低かった。

6.2.3. 着目すべき有害事象

6.2.3.1. 感染症

6.2.3.1.1. 重篤な感染症

トファシチニブを投与した被験者において重篤な感染症の発現はほとんど認められなかった。トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID による重篤な感染症の発現率はプラセボと同程度であり，重篤な感染症の発現リスクの増加に明らかな用量反応性は認められなかった。重篤な感染症のほとんどは回復しており，死に至ったものはなかった。コホート 3［Phase 2, Phase 3, long-term extension（P2P3LTE）トファシチニブ］のトファシチニブ全用量群の重篤な感染症の発現率は，RA および乾癬（PsO）臨床プログラムと同程度であり， UC 患者の外部観察データで報告された発現率と同程度であった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）における日本人集団でのトファシチニブ全用量群の重篤な感染症の発現率は，全体集団のトファシチニブ全用量群に比べ数値的に高かったものの，経時的な発現率の増加は認められなかった。

6.2.3.1.2. 日和見感染

トファシチニブを投与した被験者において OI の発現はほとんど認められなかったが，用量反応関係を示唆する結果が得られた。ほとんどの OI（18 例中 14 例）は皮膚帯状疱疹であった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群に観察された OI の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムでの報告されたものよりも高かったが，この差は主に UC の臨床プログラムでの HZ の OI の発現率の高さによると考えられた。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

における日本人集団でのトファシチニブ全用量群の OI の発現率は，全体集団のトファシチニブ全用量群と同程度であった。

6.2.3.1.3. 帯状疱疹

トファシチニブを投与した被験者における HZ の発現率に用量反応関係を示唆する結果が得られたが，ほとんどの HZ は 1 つまたは隣接する 2 つの皮膚結節の病変に限局され，帯状疱疹後神経痛を伴うものではなかった。トファシチニブ投与中止に至った HZ の発現割合は低かった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群に観察された HZ の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムで報告されたものと概ね同程度であったが，外部観察データにおける他剤で治療を受けた UC 患者に報告されたものよりも高かった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）における日本人集団でのトファシチニブ全用量群の HZ の発現率は，全体集団のトファシチニブ全用量群に比べ高かったものの，いずれも非重篤であり，隣接する 3 つ以上の皮膚分節に生じたものおよび隣接しない皮膚分節に同時に発現したものはなかった。

6.2.3.1.4. まとめ

感染症については，スクリーニング，モニタリングを行い，必要に応じて抗菌薬/抗ウイルス薬等により治療することで管理可能と考える。また，一般に高齢者および糖尿病患者では感染症の発現率が高いことから，トファシチニブをこれらの患者に投与する際には特に注意が必要と考える。

添付文書において，「警告」，「禁忌」，「用法・用量に関連する使用上の注意」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「その他の副作用」，「高齢者への投与」，「その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

6.2.3.2. 非黒色腫皮膚癌

トファシチニブを投与した被験者における NMSC の発現はほとんど認められなかったが，用量依存的リスクは否定できなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群での扁平上皮癌と基底細胞癌の比から，免疫調節活性の影響が示唆された。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群での NMSC の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムならびに UC 患者の外部観察データで報告された発現率と同程度であった。日本人集団において NMSC の報告はなかった。一般的に NMSC の発現率は，欧米に比べ日本で低いことが知られており，日本で臨床試験に参加した UC 患者でも認められていない。NMSC は生命を脅かす典型的な疾患ではないことから，適切にスクリーニングを行い，臨床的にモニタリングすることで，管理可能と考える。

添付文書において，「重要な基本的注意」，「その他の副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。また，「臨床成績」の項に NMSC の発現率を記載した。

6.2.3.3. 悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）

トファシチニブを投与した被験者において悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現はほとんど認められなかった。コホート 2（P3 Maintenance）において，トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群のいずれの群においても悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現は認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）において，すべての悪性腫瘍（NMSC を除く）は主要用量（PD） 10 mg BID 群に報告されたものであったが，その発現率は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝

露集団）で報告された発現率ならびに UC 患者の外部観察データで報告された発現率と同程度であった。日本人集団において悪性腫瘍（NMSC を除く）の報告はなかった[注1)]。しかしながら，悪性腫瘍については，トファシチニブの重要な潜在的リスクとして，市販後も安全性データを蓄積し，評価していく必要があると考える。

添付文書において，「警告」，「重要な基本的注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。また，「臨床成績」の項に悪性腫瘍の発現率を記載した。

6.2.3.4. 消化管穿孔

トファシチニブを投与した被験者において消化管穿孔はほとんどみとめられなかったず。消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現リスクの増加に明らかな用量反応性は認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における消化管穿孔（すべて）の発現率は，UC 患者における外部観察データで報告された発現率と同程度であった。日本人集団において消化管穿孔の報告はなかった。

添付文書において，「慎重投与」，「重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

6.2.3.5. 主要な心血管系事象

トファシチニブを投与した被験者における主要な心血管系事象（MACE）の発現率は低く，その発現リスクに明らかな用量反応性は認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群に観察された MACE の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムならびに UC 患者の外部観察データで報告された発現率と同程度であった。日本人集団において MACE の報告はなかった。しかしながら，本剤の投与により脂質増加が認められ，心血管系リスクを上昇させる可能性が否定できないことから，重要な潜在的リスクに設定した。

添付文書において，MACE の記載はないが，脂質増加について「重要な基本的注意」および「その他の副作用」の項および患者向医薬品ガイドで注意喚起する。

6.2.3.6. 臨床検査異常

安全性に関連する臨床検査パラメータ（ヘモグロビン，好中球数，リンパ球数，脂質，トランスアミナーゼ，血清クレアチニンおよびクレアチンキナーゼ）における変化の程度および経過は RA で報告されたものと類似していた。これらの臨床検査異常は，モニタリングすることが可能であり，臨床的に管理することができると考える。

添付文書において，「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「その他の副作用」，「その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。

注1) データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）以降，A3921139 試験の日本人被験者 1 例に結腸ポリープが報告され，悪性腫瘍判定委員会により評価中である。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
疾患		
疫学	• 日本における患者数は 160,000 人以上である[109]。 • 罹患率は増加している[109]。 • 10 代後半から 30 代前半で発症することが多く，生涯にわたって持続する[109]。	• 潰瘍性大腸炎（UC）は，顕著な症状を有する重篤な疾患であり，生涯にわたって持続する。 • 中等症から重症の UC は，臨床および QoL において大きな負担となっている。 • 患者は回腸人工肛門造設を回避でき，かつ持続性のある治療効果が達成できるのであれば，治療による比較的高い合併症リスクも受け入れようとする。
臨床症状および合併症	• 主な症状は，出血性下痢，腹痛，便意切迫，しぶり，体重減少，貧血などである[5,6]。 • 炎症性腸疾患患者の 47%以下で腸管外症状（EIM）がみられ，様々な器官系に影響する可能性がある[7,8]。 • 結腸癌リスクが増加する。診断から 35 年後の累積リスクは 43%である[12]。 • まれではあるが，大腸内視鏡や中毒性巨大結腸により，生命を脅かす穿孔がみられる[9,10]。	
生活の質	• 中等症から重症の活動期にある UC は，患者の生活の質（QoL）を大きく低下させる（A3921094-report-body Section 13.1; A3921095-report-body Section 13.1）［精神状態の QoL が他の慢性疾患患者（乳癌患者，慢性閉塞性肺疾患患者，透析を必要とする患者等）より悪い[20,21,22]］。	
患者の懸念	• 患者は治療の副作用よりも疾患の合併症をより心配している[50]。 • 患者の最も大きな懸念は結腸直腸癌リスクであり，次いで回腸人工肛門造設が必要となる可能性である[50]。 • 患者は，薬物療法の有効性に関わらず，薬物療法によるリンパ腫または感染で 10 年死亡リスクが 5%超となることを受け入れようとする[51]。	

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
トファシチニブの治療対象の UC 患者集団における現行の治療選択肢		
ステロイド	• 寛解導入でのみ推奨されている。 • 寛解維持では推奨されていない。 • 副作用と毒性のため，長期投与できない。	中等症から重症の活動期にある UC 患者に対する治療選択肢は限られており，ステロイド無効患者の治療における医療上の必要性は大きい。 • UC は多様な病因を有するにもかかわらず，寛解導入および寛解維持の両方で推奨されている既承認薬は抗腫瘍壊死因子（TNF）薬のみである。 • 抗 TNF 薬は二次無効率が高く，抗 TNF 薬が無効となった場合の治療選択肢は極めて限られる。 • 生物学的製剤では抗薬物抗体産生および粘膜炎症のため，治療薬物モニタリング（TDM）が必要となる可能性があり，医師にとって負担となる可能性がある。 • 現在の治療選択肢のうち，作用が早期に現れ，かつ寛解導入と寛解維持の両方に高い有効性を示すものはない。 • 寛解導入および寛解維持の両方で
アザチオプリン，6-メルカプトプリン	• 6-メルカプトプリンは承認されていない。 • 作用発現が緩徐で数ヵ月を要するため，寛解導入療法としては安定した効果は得られない。	
タクロリムス	• 重症 UC に対する治療効果についてはエビデンスの構築が必要とされている • 重症例に対する推奨トラフ値は明らかとなっていない • 寛解維持効果は，十分な検討はなく現段階では不明である [30] • 治療初期は入院またはそれに準じた管理の下で頻回に血中トラフ濃度を測定し，投与量を調節する必要があり，煩雑な用量調節が必要である	
シクロスポリン	• 承認されていない。 • ステロイド不応例における試験でシクロスポリン経静脈投与の有効性が認められているが，これは短期での成績に関するものであり，エビデンスは限定的である • 寛解維持効果は，十分な検討はなく現段階では不明である [31] • 腎障害等の安全性の観点からも，シクロスポリン静注療法は維持療法として長期間継続することは適切ではない • 血中トラフ濃度測定および頻回な臨床検査による管理が必要である	

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
抗 TNF 薬(インフリキシマブ，アダリムマブ，ゴリムマブ)	• 抗 TNF 薬のプラセボ対照試験において，寛解導入療法における寛解率のプラセボとの差は 7%～28%である。このうちアダリムマブが最も低かった。国内臨床試験においては，8 週時の寛解率でプラセボとの差が認められなかった [33]。 • 日本においては，寛解維持療法の有効性および安全性は確立されていない（インフリキシマブ，アダリムマブ）[32,33]。 • 特にインフリキシマブで早期の作用発現が認められている。 • 二次無効患者等，無効率が高い。 • 抗 TNF 薬の投与を受けた患者の約半数が平均 19 週間（アダリムマブ）または 22 週間（インフリキシマブ）で投与を中止した。 • 抗 TNF 薬の投与を継続した患者でも，その多くが依然として中等症から重症の症状を経験している。 • 抗薬物抗体産生による免疫原性および粘膜の炎症による組織の消失のため，薬物濃度の低下および反応の消失（二次無効）がみられる。治療最適化のための TDM が推奨される。 • チオプリン系薬剤との併用療法によって，チオプリン S-メチルトランスフェラーゼの表現型判定や薬物モニタリングが必要となることによる負担 [60,61]，また，理論的に，併用療法により安全性リスクが高まる [41,62]。	推奨されている経口薬はない。トファシチニブの治療対象集団にとって経口薬はより便利で望ましい可能性がある。
血球成分除去療法	• 効果の発現が遅い。 • 頻回（週 2 回を推奨）の体外循環が必要で利便性が悪い。 • 末梢に十分な太さの静脈がない場合，中心静脈を確保するため入院が必要となる。 • 寛解導入後の維持療法に関するエビデンスがない。	
結腸切除	• 薬物療法に対し難治性または不忍容である場合，または合併症がある場合には，結腸切除が適応となる。	

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	• 回腸嚢炎（発現率は最高 50%）[46] や QoL 低下など，短期的または長期的な副作用を伴う。 • 緊急結腸切除が全結腸切除例の 40%超を占め [54], その死亡率は約 5%である [47]。 • すべての被験者に回腸嚢肛門吻合術が適応となるわけではなく，永久的人工肛門造設術が必要となる場合がある。 • 患者によりこの選択肢を受け入れない可能性がある。	

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
臨床的ベネフィット		
寛解導入療法におけるトファシチニブ 10 mg 1 日 2 回（BID）の臨床的ベネフィット（2 つの大規模，無作為化，プラセボ対照，第 3 相試験に基づく）		
• 寛解導入効果の大きさ	• 主要評価項目および重要な副次評価項目のいずれについても臨床的に意味のある統計的に有意な治療効果がみられた（いずれの解析も事前に規定した検定法により第 1 種の過誤が制御された）（CTD 2.7.3.3.2.2.6 項）： • Week 8 における寛解率および粘膜治癒率（内視鏡所見の改善）のプラセボ群との差は 10.3%～13.0%および 15.7%～16.8%であった。 • 臨床反応や内視鏡的寛解（内視鏡所見の正常化）を含め，ほとんどの評価項目で有効性が示された。	寛解導入療法において，トファシチニブ 10 mg BID は臨床的に意味のある有効性を示し，有効性の大きさは中等症から重症の UC 治療で最近承認された生物学的製剤と同程度であった。認められた有効性には以下が含まれる。 • 直腸出血の消失を伴う寛解導入 • 内視鏡所見の改善および正常化 • 臨床反応の達成
• 抗 TNF 薬無効患者における有効性	• 寛解導入に関する有効性は部分集団間で概して一貫していた。 • 寛解率のプラセボ群との差は抗 TNF 薬無効患者（9.5%～11.7%）と抗 TNF 薬未使用患者（9.4%～13.5%）で同様であった（2 試験の結果より）。 • 抗 TNF 薬に対する一次無効患者と二次無効患者のいずれの患者に対しても有効であり，寛解率のプラセボ群との差はそれぞれ，5.4%～7.0%および 13.6%～19.2%であった（CTD 2.7.3 項 Table 72）。	トファシチニブ 10 mg BID は寛解導入で有効であり，その大きさは抗 TNF 薬無効患者と抗 TNF 薬未使用患者で同様であった。抗 TNF 薬に対する一次無効患者と二次無効患者のいずれの患者に対しても有効であった。
• 作用の発現	• 直腸出血サブスコア＝0，排便回数サブスコア＝0 の被験者の割合，またはこれらのサブスコアのベースラインからの変化で有効性を評価したところ，最初の評価時点である Week 2 から有効性が認められた（CTD 2.7.3.3.2.2.6 項）。	トファシチニブ 10 mg BID の作用は Week 2 から発現する。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
• QoL の改善	• IBDQ 臨床反応，IBDQ 寛解，IBDQ の改善（総スコアおよび全 4 ドメイン），SF-36（すべてのコンポーネント・サマリースコアおよび 8 つの下位尺度）に基づいて QoL を評価した結果，すべての評価時点で改善が認められた（CTD 2.7.3.3.2.2.5 項）。	寛解導入療法で有効性が認められた被験者では，QoL の改善も認められた。
• 8 週間の寛解導入療法で臨床反応が達成されなかった患者における継続投与の有効性	• トファシチニブ 10 mg BID による 8 週間の寛解導入で臨床反応が達成されなかった患者では，さらに 8 週間（合計 16 週間）トファシチニブ 10 mg BID を非盲検下で投与すると，寛解，粘膜治癒，臨床反応の達成率がそれぞれ 14.3%, 23.1%, 52.9%となった（CTD 2.7.3.3.2.4.3.4 項）。	寛解導入試験で臨床反応が達成されなかった患者では，トファシチニブ 10 mg BID をさらに 8 週間，非盲検下で投与することにより臨床的有用性が認められた。
寛解維持療法におけるトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の臨床的有用性		

• トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の寛解維持効果の大きさ	• 主要評価項目および重要な副次評価項目のいずれについても臨床的に意味のある統計的に有意な治療効果がみられた（いずれの解析も事前に規定した検定法により第 1 種の過誤が制御された）：
	  • Week 52 における寛解率のプラセボ群との差は，トファシチニブ 5 mg BID 群と 10 mg BID 群でそれぞれ 23.2%，29.5%であった（CTD 2.7.3 項 Table 50）。
	  • Week 52 における粘膜治癒率のプラセボ群との差は，トファシチニブ 5 mg BID 群と 10 mg BID 群でそれぞれ 24.2%，32.6%であった（CTD 2.7.3 項 Table 52）。
	  • ベースライン時に寛解であった被験者における Week 24 および Week 52 の両時点での持続的ステロイドフリー寛解率のプラセボ群との差は，トファシチニブ 5 mg BID 群と 10 mg BID 群でそれぞれ 30.3%，42.2%であった（CTD 2.7.3 項 Table 54）。
	• 臨床反応の維持，内視鏡所見の正常化の維持，治療不成功までの
		トファシチニブ 5 mg BID と 10 mg BID ではいずれも持続的な寛解維持効果が認められた。この結果は，これまでに実施された UC 患者における寛解維持試験で最も成績の優れたものの 1 つであった。認められた有効性には以下が含まれる。
		• 直腸出血の消失を伴う寛解の達成および維持
		• 粘膜の内視鏡所見の改善および正常化
		• 臨床反応の維持
		• 持続的ステロイドフリー寛解の達成および維持
		• 反応の消失や治療不成功までの期間の延長

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	期間を含め，すべての評価項目で有効性が示された。 • 寛解維持療法としての有効性は，中等症から重症の活動期にあるUCの治療で既に承認されている生物学的製剤と同等以上であった。 • 52 週間の寛解維持療法終了時に寛解状態であった被験者では，その後の長期非盲検試験でトファシチニブ 5 mg BID をさらに 24 ヵ月投与しても，有効性の持続が認められた。	
• トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID に関する用量反応	• 寛解維持に関する有効性は評価項目によらずトファシチニブ 10 mg BID の方が 5 mg BID より高かった［主要評価項目および重要な副次評価項目に関して 6.3%～11.9%（中央読影機関による読影）］（Table 15）。 • 抗 TNF 薬無効患者において，寛解維持に関する主要評価項目および重要な副次評価項目（中央読影）をトファシチニブ 10 mg BID と 5 mg BID で比較した結果，絶対値の差が 9.7%～16.7%，相対的な増加率が 32%～75%であった（Table 15）。	寛解維持に関する有効性は，トファシチニブ 10 mg BID の方が 5 mg BID より大きかった。 • 抗 TNF 薬無効患者における 5 mg BID に対する 10 mg BID の有効性の増加は臨床的に意味のあるものであった。
• QoL の維持	• IBDQ 臨床反応，IBDQ 寛解，IBDQ のベースライン（寛解導入試験）からの変化（総スコアおよび全 4 ドメイン），SF-36（すべてのコンポーネント・サマリースコアおよび 8 つの下位尺度）に基づいて QoL を評価した結果，すべての評価時点で有効性が認められた（CTD 2.7.3.3.2.3.6 項）。	寛解維持療法で有効性が認められた被験者では，QoL の改善も維持されていた。
• トファシチニブ曝露の持続性	• トファシチニブでは，抗薬物抗体を産生する免疫原性の可能性はない（CTD 5.3.5.3 項 Integrated Summary of Immunology Section 4.3.2.2，Section 6）。 • トファシチニブの曝露量は治療期間を通じて安定しており，生物学的製剤と異なり，疾患の重症度に影響されない（本 3.1 項）。	生物学的製剤と以下の点で異なる。 • トファシチニブでは経時的な曝露量の消失は認められない。 • トファシチニブの曝露量は，曝露量の低下をもたらす疾患の重症度の影響を受けない。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
		• 治療の最適化のために薬物血中濃度モニタリングを実施する必要はない。
• 再投与の有効性	トファシチニブ 5 mg BID による寛解維持療法で治療効果が消失した患者では，長期非盲検試験でトファシチニブ 10 mg BID の継続投与により，Month 2 において 34.5%（CTD 2.7.3 項 Table 66）および 41.4%（CTD 2.7.3 項 Table 67）で，それぞれ寛解および粘膜治癒が達成された。	トファシチニブ 5 mg BID による寛解維持療法で治療効果が消失した患者では，トファシチニブ 10 mg BID の再投与が治療効果の回復に有効である。

Table 17.　中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
リスク		
トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法		
全般的な安全性および感染症	8 週間の寛解導入［コホート 1（P2P3 Induction）］ トファシチニブ 10 mg BID vs. プラセボ（発現した被験者の割合）： 有害事象（AE） • 全集団：54.9% vs. 55.0 %（CTD 2.7.4 項 Table 12） • 日本人集団：55.1% vs. 69.2% （CTD 2.7.6.2.4.4 項 Table 2-24） 重篤な有害事象（SAE） • 全集団：3.8% vs. 6.4%（CTD 2.7.4 項 Table 12） • 日本人集団：4.1% vs. 0% （CTD 2.7.6.2.4.4 項 Table 2-24） 死亡 • 全集団：1 例（0.1%）vs. 0 例（CTD 2.7.4 項 Table 17） • 日本人集団：0 例 vs. 0 例（CTD 2.7.6.2.4.4 項 Table 2-27） 重篤な感染症 • 全集団：0.9% vs. 0%（CTD 2.7.4 項 Table 25） • 日本人集団：2.0% vs. 0%（CTD 2.7.6.2.4.4 項 Table 2-27） 帯状疱疹（HZ） • 全集団：0.6% vs. 0.4%（CTD 2.7.4 項 Table 38） • 日本人集団：0% vs. 0%（CTD 2.7.6.2.4.4 項 Table 2-27） 日和見感染（OI） • 全集団：0.3% vs. 0%（CTD 2.7.4 項 Table 34） • 日本人集団：0% vs. 0%（CTD 2.7.6.2.4.4 項） 寛解導入試験で臨床反応に達しなかった被験者における長期非盲検試験の Month 2 のデータ	中等症から重症の UC 被験者において，トファシチニブ 10 mg BID の 8 週間投与による寛解導入は良好な忍容性を示し，その安全性プロファイルは概して許容可能であった。 • 8 週間の寛解導入で AE，SAE を発現した被験者の割合は，トファシチニブとプラセボで同程度であった。 • トファシチニブ 10 mg BID の 8 週間投与を受け，重篤な感染症，OI または HZ を発現した被験者の割合は 1%未満であった。 • 寛解導入でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与後，さらに 8 週間継続投与しても，全般的な安全性プロファイル［コホート 3 induction non-responder （IndNR），2 ヵ月時点まで］は最初の 8 週間と同様であった。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	• 8 週間の寛解導入試験後，さらにトファシチニブ 10 mg BID を 2 ヵ月間投与しても，AE，SAE，重篤な感染症，HZ の発現率は増加しなかった（CTD 2.7.4 項 Appendix 9）。	
トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID による寛解維持療法		

全般的な安全性	コホート 2（P3 Maintenance）
	トファシチニブ 5 mg BID vs. トファシチニブ 10 mg BID vs. プラセボ：
	• AE
	  • 全集団：72.2% vs. 79.6% vs. 75.3%（CTD 2.7.4 項 Table 13）
	  • 日本人集団：87.5% vs. 100.0% vs. 72.7%（CTD 2.7.6.4 項 Table 4-28）
	• SAE：
	  • 全集団：5.1% vs. 5.6% vs. 6.6%（CTD 2.7.4 項 Table 13）
	  • 日本人集団：0% vs. 0% vs. 18.2%（CTD 2.7.6.4 項 Table 4-28）
	• 中止に至った AE：
	  • 全集団：9.1% vs. 9.7% vs. 18.7%（CTD 2.7.4 項 Table 13）
	  • 日本人集団：25.0% vs. 0% vs. 36.4%（CTD 2.7.6.4 項 Table 4-28）
		トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID による 52 週間の維持療法の忍容性は良好であり，安全性プロファイルは概ね許容可能であった。
		• AE および SAE が発現した被験者の割合は，プラセボとトファシチニブで同程度であった。
		• 中止に至った AE が発現した被験者の割合はトファシチニブでプラセボより低かった。

着目すべき有害事象		HZの発現率（IR）が高いことを除き，全体として安全性プロファイルは許容可能であり，抗TNF薬と同様であった。
死亡	コホート 2（P3 Maintenance） トファシチニブ 5 mg BID vs. トファシチニブ 10 mg BID vs. プラセボ： • 死亡 IR：0 vs. 0 vs. 0（CTD 2.7.4 項 Table 17）	コホート3（P2P3LTEトファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における死亡率は，外部観察データの公表論文から報告された範囲未満であった。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） トファシチニブ全用量群： • 死亡 IR：0.14（CTD 2.7.4 項 Table 17） • UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の死亡率は，外部観察データの公表論文から報告された範囲未満であった（CTD 2.7.4.4.6.1 項）。 • 日本人集団で死亡は認められなかった（CTD 2.7.4 項 Table 18）。	
重篤な感染症	コホート 2（P3 Maintenance） トファシチニブ 5 mg BID vs. トファシチニブ 10 mg BID vs. プラセボ： • 重篤な感染症 IR：1.35 vs. 0.64 vs. 1.94（CTD 2.7.4 項 Table 25） コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） トファシチニブ全用量群（CTD 2.7.4.2.1.5.1.1.7 項）： • 重篤な感染症 IR： 2.05（CTD 2.7.4 項 Table 25） • トファシチニブの長期投与に伴う重篤な感染症の発現リスクの増加は認められなかった。 • 重篤な感染症の特定の種類が多く発現する傾向はなかった。 • コホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブ 10 mg BID 群の重篤な感染症の発現割合およびコホート 2 （P3 Maintenance）のトファシチニブ 5 mg BID 群およびトファシチニブ 10 mg BID 群の重篤な感染症の発現率は，生物学的製剤（米国承認薬）の無作為化試験で報告された発現率の範囲内であった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群で認められた重篤な感染症の発現率は，関節リウマチ（RA）および乾癬（PsO）臨床プログラム（全曝露）と同程度であり，UC 患	• トファシチニブを投与した被験者において重篤な感染症の発現はほとんど認められなかった。 • トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID による重篤な感染症の発現率はプラセボと同程度であった。ほとんどは回復しており，死に至ったものはなかった（CTD 2.7.4.2.1.5.1.1.2 項）。 • 重篤な感染症の発現リスクの増加に明らかな用量反応性は認められなかった。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の重篤な感染症の発現率は，RA および PsO 臨床プログラムと同程度であり， UC 患者の外部観察データで報告された発現率と同程度であった。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	者を対象とした外部観察データから得られた結果とも類似していた（CTD 2.7.4.2.1.5.1.1.5 項）。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団におけるトファシチニブ全用量群の重篤な感染症の発現率（3.26/100 人・年，3 例）は，全体集団のトファシチニブ全用量群（2.05/100 人・年，29 例）に比べ数値的に高かったものの，経時的な発現率の増加は認められなかった。	
帯状疱疹	コホート 2（P3 Maintenance） トファシチニブ 5 mg BID vs. トファシチニブ 10 mg BID vs. プラセボ： • HZ IR：2.05 vs. 6.64 vs. 0.97 （CTD 2.7.4 項 Table 38） コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） トファシチニブ全用量群（CTD 2.7.4.2.1.5.1.3.7 項）： • HZ IR：4.33（CTD 2.7.4 項 Table 38） • HZ（すべて）の発現リスクがトファシチニブ投与期間に比例して増加する傾向はなかった。 • 63 件の HZ（すべて）の事象のうち，14 件（22.2%）は多神経分節性または播種性であった。 • 皮膚以外の HZ は，内臓障害の 1 例および眼帯状疱疹の別の 2 例のみであった。 • 被験者の 3.4%において HZ（すべて）はトファシチニブ投与中止に至り，そのうちほとんど（81%）の事象は回復した。 • ほとんどの HZ は帯状疱疹後神経痛を伴うものではなかった。 • 多変量解析において，高齢およびアジア系人種であることが HZ 発現リスク増加に関連するリスク因子であることが判明した。	• トファシチニブを投与した被験者において HZ の発現率に用量反応性を示唆する結果が得られた。 • ほとんどの HZ は 1 つまたは隣接する 2 つの皮膚結節の病変に限局された。 • トファシチニブ投与中止に至った HZ の発現割合は低かった。 • ほとんどの HZ は帯状疱疹後神経痛を伴うものではなかった。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群に観察された HZ（すべて）の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムで報告されたものと概ね同程度であったが，UC 患者の外部観察データで報告された発現率よりも高かった。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニ

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	• コホート 2（P3 Maintenance）では，トファシチニブ 5 mg BID 群の HZ（すべて）の発現率は RA および PsO 患者を対象とした無作為化試験で報告された発現率と同程度であったが，トファシチニブ 10 mg BID 群の HZ（すべて）の発現率は高かった。コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 5 mg BID 群の発現率は，既存治療薬の無作為化試験で報告されている発現率の範囲であった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群で認められた HZ（すべて）の発現率は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）と大きな差はなかったが，UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察データで報告されている発現率に比べて高かった（CTD 2.7.4.2.1.5.1.3.5 項）。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団におけるトファシチニブ全用量群の HZ の発現率（8.03/100 人・年，7 例）は，全体集団のトファシチニブ全用量群（4.33 /100 人・年，59 例）に比べ高かった。日本人集団で認められた HZ 7 例はいずれも PD 10 mg BID で認められたが，いずれも非重篤であり，治験薬の投与を中止または一時中止することなく，また，隣接する 3 つ以上の皮膚分節に生じたものおよび隣接しない皮膚分節に同時に発現したものはなかった。	ブ）における日本人集団でのトファシチニブ全用量群の HZ の発現率は，全体集団のトファシチニブ全用量群に比べ高かった。
日和見感染	コホート 2（P3 Maintenance） トファシチニブ 5 mg BID vs. トファシチニブ 10 mg BID vs. プラセボ： • OI IR：1.36 vs. 2.60 vs. 0.97（CTD 2.7.4 項 Table 34） コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） トファシチニブ全用量群：	• トファシチニブを投与した被験者において OI の発現はほとんど認められなかった。 • OI 発現リスクに用量反応関係を示唆する結果が得られた。 • ほとんどの OI（18 例中 14 例）は皮膚帯状疱疹であった。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	• OI IR：1.22（CTD 2.7.4 項 Table 34） • HZ 以外の OI は，肺真菌症，ヒストプラスマ症，サイトメガロウイルス肝炎およびサイトメガロウイルス感染が各 1 件であった（CTD 2.7.4.2.1.5.1.2.7 項）。 • コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の OI の発現率は，RA および PsO 患者を対象とした第 3 相無作為化試験で報告された発現率よりも高かった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の OI の発現率も，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）よりも高く，この差は主に UC の臨床プログラムでの HZ の OI の発現率の高さによると考えられた（CTD 2.7.4.2.1.5.1.2.5 項）。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団におけるトファシチニブ全用量群の OI の発現率（1.09/100 人・年，1 例）は（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.c3b.j），コホート 3 の全集団におけるトファシチニブ全用量群（1.22/100 人・年，17 例）と同程度であった（CTD 2.7.4.2.1.5.1.2.7 項）。	• コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群に観察された OI の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムで報告されたものよりも高かったが，この差は主に UC の臨床プログラムでの HZ の OI の発現率の高さによると考えられた。
非黒色腫皮膚癌	コホート 2（P3 Maintenance） トファシチニブ 5 mg BID vs. トファシチニブ 10 mg BID vs. プラセボ： • 非黒色腫皮膚癌（NMSC） IR：0.00 vs. 1.91 vs. 0.97（CTD 2.7.4 項 Table 47） コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） トファシチニブ全用量群（CTD 2.7.4.2.1.5.2.2.6 項）： • NMSC IR：0.71 （CTD 2.7.4 項 Table 48） • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量	• トファシチニブを投与した被験者において NMSC の発現はほとんど認められなかった。 • NMSC 発現の用量依存的リスクを除外することはできない。 • コホート 3 における扁平上皮癌（SCC）と基底細胞癌（BCC）の比から，免疫調節活性の影響が示唆された。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニ

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	群で SCC と BCC の比が 6 対 5 であった。また，SCC の全事象は predominant dose（PD） 10 mg BID 群および post-induction dose（PInd）10 mg BID 群に認められた。 • トファシチニブの長期投与と NMSC の発現リスク増加との関連は認められなかった。 • コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 5 mg BID 群の NMSC の発現率は，生物学的製剤（米国承認薬）の無作為化比較試験での結果と同程度であったことに対し，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群では生物学的製剤（米国承認薬）の無作為化比較試験の結果に比べ高かった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における NMSC の発現率は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）での発現率ならびに UC 患者で報告されている発現率（外部観察データ）と同程度であった（CTD 2.7.4.2.1.5.2.2.4 項）。 • 日本人集団において NMSC の報告はなかった。	ブ）のトファシチニブ全用量群での NMSC の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムならびに UC 患者の外部観察データで報告された発現率と同程度であった。
悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）	コホート 2（P3 Maintenance） トファシチニブ 5 mg BID vs. トファシチニブ 10 mg BID vs. プラセボ： • 悪性腫瘍（NMSC を除く）はトファシチニブ群に報告されなかったが，プラセボ群の被験者 1 例（IR 0.97）に報告された（CTD 2.7.4.2.1.5.2.1.1 項）。 コホート3（P2P3LTEトファシチニブ） トファシチニブ全用量群（CTD 2.7.4.2.1.5.2.1.8項）： • 悪性腫瘍（NMSC を除く）IR：0.50 （CTD 2.7.4 項 Table 44） • 悪性腫瘍（NMSC を除く）はいずれも PD 10 mg BID 群の被験者	• トファシチニブを投与した被験者において悪性腫瘍（NMSC を除く）はほとんど認められなかった。 • コホート 2（P3 Maintenance）において，トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群のいずれの群においても悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現は認められなかった。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）において，すべての悪性腫瘍（NMSC を除く）は PD 10 mg BID

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	に認められた。 • トファシチニブを投与した被験者で特定の癌種に偏った悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現は認められなかった。 • コホート 2（P3 Maintenance）におけるトファシチニブ 5 mg BID 群と 10 mg BID 群の悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムの第 3 相無作為化試験で認められた発現率，ならびに生物学的製剤（米国承認薬）における無作為化試験で報告された結果と同程度であった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）で報告された発現率ならびに UC 患者で報告された発現率（外部観察データ）と同程度であった（CTD 2.7.4.2.1.5.2.1.6 項および CTD 2.7.4.2.1.5.2.1.8 項）。 • 日本人集団において悪性腫瘍（NMSC を除く）の報告はなかった [a]。	群に報告されたものであった。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムで報告された発現率ならびに UC 患者の外部観察データで報告された発現率と同程度であった。
消化管穿孔	解析は判定によって確定された事象に基づき実施された。また，腹膜反転部より低位の瘻孔および膿瘍を除外した［消化管穿孔（変更した定義に基づく）とした］。 コホート 2（P3 Maintenance） • 消化管穿孔（変更した定義に基づく）はトファシチニブ群で認められなかったが，プラセボ群で 1 例に認められた（IR 0.97）（CTD 2.7.4.2.1.5.4.6 項）。 コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） トファシチニブ全用量群（CTD 2.7.4.2.1.5.4.6項）：	• トファシチニブを投与した被験者における消化管穿孔の発現率は低かった。 • 消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現リスクの増加に明らかな用量反応性は認められなかった。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における消化管穿孔（すべて）の発現率は，UC 患者の外部観察データで報告された発現率と同程度であった。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	• 消化管穿孔（変更した定義に基づく）IR：0.21 • 消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現リスクがトファシチニブの長期投与により増加しないことが示唆された。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における消化管穿孔（すべて）の発現率は，UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察データで報告された発現率と同程度であった（CTD 2.7.4.2.1.5.4.4 項）。 • 日本人集団において消化管穿孔の報告はなかった。	
主要な心血管系事象	コホート 2（P3 Maintenance） トファシチニブ 5 mg BID vs. トファシチニブ 10 mg BID vs. プラセボ： • 主要な心血管系事象（MACE） IR：0.68 vs. 0.64 vs. 0（CTD 2.7.4.2.1.5.3.2.1 項） コホート3（P2P3LTEトファシチニブ） トファシチニブ全用量群（CTD 2.7.4.2.1.5.3.4項）： • MACE IR：0.28（CTD 2.7.4 項 Table 52） • トファシチニブの長期投与に伴う MACE の発現リスクの増加は認められなかった。 • MACE を発現した 4 例中 3 例では心血管系のリスク因子となる病歴を有していた。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群における MACE の発現率は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）で報告された発現率，ならびに UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察データで報告された発現率と同程度であった（CTD 2.7.4.2.1.5.3.2.4 項）。	• トファシチニブを投与した被験者における MACE の発現率は低かった。 • MACE の発現リスクに明らかな用量反応性は認められなかった。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群に観察された MACE の発現率は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）ならびに UC 患者の外部観察データで報告された発現率と同程度であった。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	• 日本人集団において MACE の報告はなかった。	
臨床検査異常	ヘモグロビン： • コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）において，トファシチニブはプラセボと比べてヘモグロビン減少のリスクの増加に関連しないと考えられた（CTD 2.7.4.3.1.1.4 項）。 • 長期非盲検試験の日本人集団では，経時的なヘモグロビンの増加がわずかに認められた（CTD 2.7.4.3.1.1.1 項）。 好中球（CTD 2.7.4.3.1.2.2 項）： • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）において，ベースライン後の ANC が 1.5×10^9/L 未満となった被験者はまれであり（トファシチニブ全用量群で 0.3%），ANC 減少に関する試験中止基準に該当した被験者は 0.1%であった。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の日本人集団では，ベースライン時の ANC が 1.5×10^9/L 未満の被験者はなく，ベースライン後の ANC が 1.5×10^9/L 未満（確定）の被験者の割合は 1.5%（1/65 例）であった。 リンパ球： • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，トファシチニブの投与開始前（ベースライン）の ALC が 1.0×10^9/L 未満であった被験者の割合は 11.0%であった（CTD 2.7.4.3.1.3.4 項）。 • トファシチニブ全用量群では，ALC 減少に関する中止基準に該当した被験者は 0.7%のみであった（CTD 2.7.4.3.1.3.4 項）。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量	安全性に関連する臨床検査パラメータ［絶対好中球数（ANC），絶対リンパ球数（ALC），血清脂質，クレアチンキナーゼ（CK）等］における変化の程度および経過は RA で報告されたものと類似していた。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠

	群の日本人集団では，トファシチニブの投与開始前（ベースライン）の ALC が 1.0×10^9/L 未満の被験者の割合は 10.8%（7/65 例）であった。トファシチニブ全用量群で ALC 減少に関する試験中止基準に該当した被験者は 4 例（6.2%）であった（CTD 2.7.4.3.1.3.2 項）。
	
	脂質：
	• トファシチニブ投与により，低比重リポ蛋白質コレステロール（LDL-c），総コレステロール，高比重リポ蛋白質コレステロール（HDL-c）およびトリグリセリドの用量反応的な増加が認められた。しかし，LDL-c/HDL-c 比または総コレステロール/HDL-c 比の臨床的に関連のある変化は認められなかった。UC 患者における血清脂質へのトファシチニブの影響は概ね RA 患者での報告と同様であった（CTD 2.7.4.3.2.7 項）。
	  • Post-induction phase の 52 週間投与終了時点（最長計 61 週間投与）におけるベースライン（寛解導入療法開始前）からの LDL-c の平均増加率は，寛解維持試験のプラセボ群で 15.7%，トファシチニブ 5 mg BID 群で 28.6%，10 mg BID 群で 35.4%, IndNR 集団で 25.9%であった（CTD 2.7.4.3.2.1 項）。
	  • Post-induction phase の 52 週間投与終了時点でのベースラインからの LDL-c/HDL-c 比の平均変化率（増加）は，プラセボ群で 14.6%, トファシチニブ 5 mg BID 群で 18.3%, 10 mg BID 群で 13.6%, IndNR 集団で 9.9%であった（CTD 2.7.4.3.2.4 項）。
	  • 長期非盲検試験の日本人集団では，Month 24 での LDL-c のベースラインからの平均変化率は，トファシチニブ 5 mg	

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	BID 群で−4.3%（減少），10 mg BID 群で 16.6%（増加）であった。Month 24 での LDL-c/HDL-c 比のベースラインからの平均変化率は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 9.5%（増加），10 mg BID 群で-5.7%（減少）であった（CTD 2.7.4.3.2.1 項，2.7.4.3.2.4 項）。 肝機能検査： • トファシチニブの投与では，トランスアミナーゼの平均値に，プラセボと比べて，臨床的に重要ではないわずかな上昇が認められた（CTD 2.7.4.3.3.6 項）。 • Hy's law 例の確定例または潜在的な薬物性肝障害例（あり得る，可能性が高い，可能性が非常に高いまたは確定的と判定された被験者）は認められなかった（CTD 2.7.4.3.3.6 項）。 • 長期非盲検試験の日本人集団において，経時的なアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）のわずかな増加が認められたが，コホート 3 の日本人集団で薬物性肝障害の可能性がある被験者は認められなかった（CTD 2.7.4.3.3.1 項，2.7.4.3.3.3 項）。 クレアチニン： • トファシチニブ投与では，血清クレアチニン（SCr）のわずかな増加が認められたが，コホート 3 の腎に関する AE の発現率は，コホート 2 のプラセボと比べて高くなかった（CTD 2.7.4.3.4.3 項）。 • 長期非盲検試験の日本人集団では，経時的な SCr のわずかな変化が認められた。これらの SCr の変化は，臨床的に有意な変化とは考えられなかった。Month 24 における SCr の平均値は，両	

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	投与群で基準範囲内であった（CTD 2.7.4.3.4.1 項）。 クレアチンキナーゼ： • トファシチニブ投与では, CK の平均値は用量依存的に上昇した。CK の増加は投与開始後 2 週間以内に発現し, Week 8 まで継続的に増加し，Week 8 後の全変化量はわずかであった。トファシチニブの投与により発現した CK 増加の AE の大部分は軽度または中等度であり，症候性の AE というよりも臨床検査値の CK 増加と関連した。トファシチニブの投与を受けた被験者で横紋筋融解症は認められなかった（CTD 2.7.4.3.5.6 項）。 • 長期非盲検試験の日本人集団では，トファシチニブ 5 mg BID 群で CK の増減が認められ，10 mg BID 群で試験期間をとおして CK のわずかな増加が認められた。コホート 3 の日本人集団では，CK 増加に関連する中止基準に該当した被験者はいなかった（CTD 2.7.4.3.5.1 項，2.7.4.3.5.2 項）。	
抗 TNF 薬無効例集団における安全性	コホート 2（P3 Maintenance） 抗TNF薬無効例集団におけるトファシチニブ5 mg BID vs. トファシチニブ 10 mg BID vs. プラセボ：（CTD 2.7.4項 Appendix 12 Table A12-1，CTD 5.3.5.3項 SCS Table 14.2.8.1.c2，Table 14.2.10.1.c2）： • HZ IR：3.55 vs. 13.74 vs. 0.00 • OI IR：1.75 vs. 4.35 vs. 0.00 • HZ 以外の OI IR：0.00 vs. 0.00 vs. 0.00 • NMSC IR：0.00 vs. 4.20 vs. 0.00 コホート3（P2P3LTEトファシチニブ） トファシチニブ全用量群：	• コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群では，抗 TNF 薬無効例で，HZ と NMSC の発現率が高い傾向が認められた。 • コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群では，抗 TNF 薬無効例で，それ以外の被験者と比べて，HZ，悪性腫瘍（NMSC を除く）および NMSC の発現率が高かった。

Table 17. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療におけるトファシチニブの医療上の必要性およびリスク・ベネフィットに関する要約

因子	エビデンスおよび不確定性	結論および根拠
	全対象集団 vs. 抗TNF薬無効例集団： • HZ IR: 4.33 vs. 5.35 （CTD 2.7.4 項 Table 38，Table 40） • OI IR: 1.22 vs. 1.33（CTD 2.7.4 項 Table 34，Table 37） • NMSC IR：0.71 vs. 1.47（CTD 2.7.4 項 Table 48，Table 50） • 悪性腫瘍（NMSC を除く） IR：0.50 vs. 0.87（CTD 2.7.4 項 Table 44，Appendix 12 Table A12-2） • 日本人では悪性腫瘍（NMSC を除く）および NMSC が認められなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群の日本人集団では，抗 TNF 薬無効例か否かにより HZ の発現率に大きな違いは認められなかった[抗 TNF 薬無効例以外の部分集団（35 例）：発現率 7.80/100 人・年（4 例），抗 TNF 薬無効例の部分集団（30 例）：発現率 8.35/100 人・年（3 例）]（CTD 2.7.4.5.2.1 項）。	

AE：有害事象，ALC：絶対リンパ球数，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，ANC：絶対好中球数，BCC：基底細胞癌， BID：1 日 2 回，CK：クレアチンキナーゼ，EIM：腸管外症状，HDL-c：高比重リポ蛋白質コレステロール，HZ：帯状疱疹，IBDQ：炎症性腸疾患質問票，IndNR：induction non-responder，IR：発現率，LDL-c：低比重リポ蛋白質コレステロール，LTE：長期非盲検試験，MACE：主要な心血管系事象，NMSC：非黒色腫皮膚癌，OI：日和見感染，P2：第 2 相，P3：第 3 相，PD：predominant dose（主要用量），PInd：post-induction dose（寛解導入後用量），PsO：乾癬， QoL：生活の質，RA：関節リウマチ，SAE：重篤な有害事象，SCC：扁平上皮癌，SCr：血清クレアチニン，SF-36：Short Form-36 Health Survey，TDM：治療薬物モニタリング，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎，vs.：versus
a データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）以降，A3921139 試験の日本人被験者 1 例に結腸ポリープが報告され，悪性腫瘍判定委員会により評価中である。

6.3. ベネフィット・リスクの半定量的評価

本 4 項に示した有効性の結果および本 5 項に示した安全性の結果に加えて，ベネフィット・リスク評価を裏付ける目的で，主な有効性評価項目に関する治療必要数（number needed to treat : NNT）および懸念される安全性評価項目に関する有害必要数（number needed to harm : NNH）について要約する。NNT および NNH は，個々の試験の主解析と同じ解析方法を用いて得られた治療効果の絶対差の逆数を取ることによって算出した。全体的なベネフィット・リスクは，有効性および安全性データ，有効性および安全性評価項目の性質や臨床特性，NNT および NNH 等の補足的な解析ならびに UC 治療における医療上の必要性を踏まえて評価した。なお，日本人被験者の症例数は限られていることから，全集団のデータを用いて評価した。

第 3 相寛解導入試験 2 試験（A3921094 および A3921095）の併合データについては，最大の解析対象集団（FAS）および安全性解析対象集団（SAS）において，プラセボに対するトファシチニブ 10 mg BID の NNT（Week 8）および NNH を算出した。

寛解維持試験（A3921096）については，FAS および SAS において，プラセボに対するトファシチニブ 5 mg BID およびトファシチニブ 10 mg BID の NNT（Week 52）および NNH を算出した。さらに，modified full analysis set（mFAS）および SAS において，全集団および抗 TNF 薬無効患者部分集団のトファシチニブ 5 mg BID に対するトファシチニブ 10 mg BID の NNT（Week 52）および NNH を算出した。

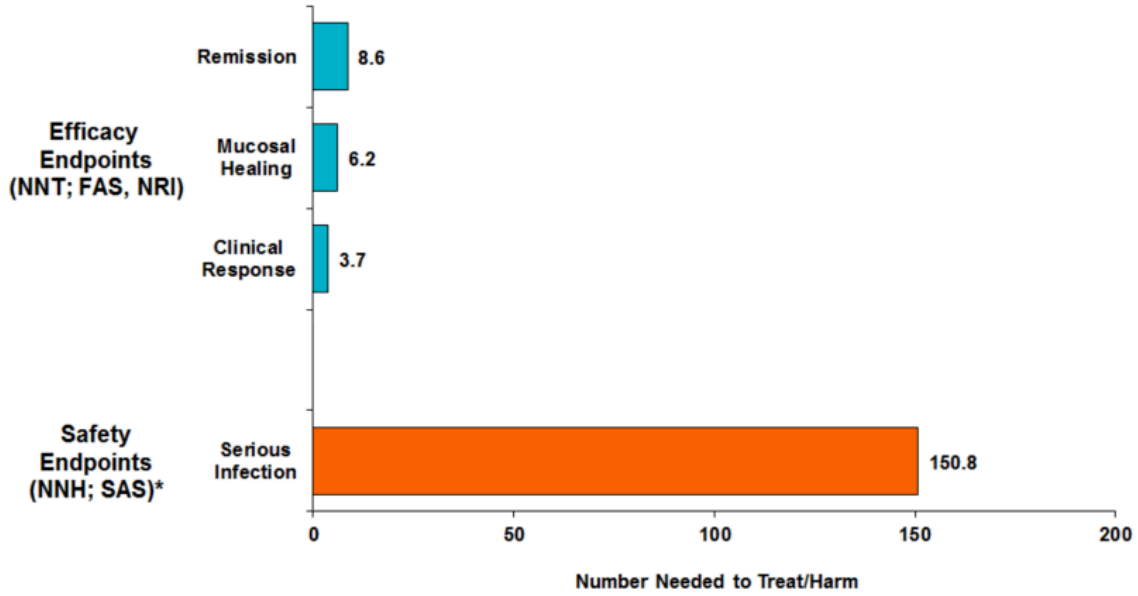
6.3.1. 寛解導入療法

第 3 相寛解導入試験 2 試験（A3921094 および A3921095）に基づき，寛解導入療法としてのトファシチニブ 10 mg BID のベネフィット・リスクをプラセボと比較して Figure 11 に要約した。この比較では，短期の寛解導入期間にわたり適切に比較できるよう，重要な有効性の結果および着目すべき AE に焦点を置いた。Week 8 における有効性の結果をプラセボと比較し，また 9 週間の観察による安全性の結果を示した。

NNT の結果は，プラセボと比較して，さらに 1 例の患者が Week 8 で寛解を達成するためには，約 9 例の患者がトファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を受ける必要があることを示唆している。同様に，さらに 1 例の患者が粘膜治癒および臨床反応を達成するには，それぞれ 6 例および 4 例の患者でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受ける必要がある（Figure 11）。

寛解導入療法期間が短いことを考慮し，安全性解析については，より多く報告され，早期に発現する事象として，SAE および重篤な感染症に注目した。NNH の結果は，プラセボと比較して，重篤な感染症をさらに 1 件観察するには，約 150 例の患者にトファシチニブ 10 mg BID の投与を 9 週間行う必要があることを示唆している。SAE が報告された患者の割合はプラセボでトファシチニブよりも高かったため，Figure 11 に SAE に対する NNH は示していない（CTD 2.7.4.2.1.3 項）。

Figure 11. 寛解導入試験におけるベネフィット・リスクに関するトファシチニブ 10 mg BID とプラセボとの比較（中央読影機関による読影）



Source: CTD 5.3.5.3 項 SCE NNT Table 2.5.1.p, CTD 5.3.5.3 項 SCS NNH Table 2.5.3.p.
BID : 1 日 2 回, FAS : full analysis set（最大の解析対象集団）, NNH : number needed to harm（有害必要数）, NNT : number needed to treat（治療必要数）, NRI : non-responder imputation, SAS : 安全性解析対象集団
* 重篤な有害事象を発現した被験者の割合については, プラセボでトファシチニブよりも高かった。

寛解導入試験において臨床反応が認められなかった患者について

8 週間の寛解導入療法後に臨床反応が認められなかった患者において, トファシチニブ 10 mg BID をさらに継続投与したデータについては, 非盲検下のデータであり, 比較対照のデータを利用できないため, 定量的な解析を行うことができなかった。しかし, 非盲検試験結果より, トファシチニブ 10 mg BID のさらなる 8 週間投与によって, 多くの患者で有効性を得ることが可能であることを示した。8 週間の寛解導入療法後に臨床反応に達しなかった約 40%の被験者に対して（Table 3）, トファシチニブ 10 mg BID をさらに 8 週間（計 16 週間）継続投与した結果, 最初の 8 週間で臨床反応に達しなかった被験者のうち 53%が臨床反応を達成し（CTD 2.7.3 項 Table 71）, 14%は寛解を達成した（CTD 2.7.3 項 Table 69）。したがって, 最初のトファシチニブ投与後の Week 8 と Week 16 の間で患者の 20%以上が臨床反応を達成すると期待される。また, CTD 2.7.4 項 Appendix 9 に示したとおり, 追加の 8 週間の継続投与における全体的な安全性プロファイルは, 最初の 8 週間の寛解導入療法と同様であった。

臨床的に意味のある反応を得るための治療必要数が少ないことに対し, 追加の安全性の事象を観察するための治療必要数が多いことを考慮すると, NNT および NNH 解析によって, トファシチニブ 10 mg BID による 8 週間の寛解導入療法のベネフィット・リスクプロファイルは好ましいことが裏付けられた。また, 最初の寛解導入量で治療効果が得られなかった患者においては, その他の治療選択肢が限られていることを考慮すると, 非盲検試験の結果によって, トファシチニブ

10 mg BID をさらに 8 週間継続投与することのベネフィット・リスクプロファイルは好ましいことが裏付けられた。

6.3.2. 寛解維持療法

第 3 相維持試験（A3921096）に基づき，寛解維持療法としてのトファシチニブ 10 mg BID およびトファシチニブ 5 mg BID のベネフィット･リスクをプラセボと比較して Figure 12 および Figure 13 に要約した。この比較では，主な安全性の結果に焦点を置き，Week 52 における有効性の結果をプラセボと比較した結果および 53 週間にわたる観察による安全性の結果を示した。SAE に加え，重篤な感染症，OI，HZ［すべて，多神経分節性（隣接しない皮膚分節に同時に発現したものまたは隣接する 3 つ以上の皮膚分節に発現したもの），播種性］，悪性腫瘍（NMSC を除く），NMSC および消化管穿孔の安全性結果を解析に含めた。

NNT の結果は，プラセボと比較して，さらに 1 例の患者が Week 52 で寛解を達成，粘膜治癒を達成，臨床反応を維持およびベースライン時に寛解であった被験者における持続的ステロイドフリー寛解を達成するためには，3～4 例の患者がトファシチニブ 5 mg BID による寛解維持療法を受ける必要があることを示唆している（Figure 12）。

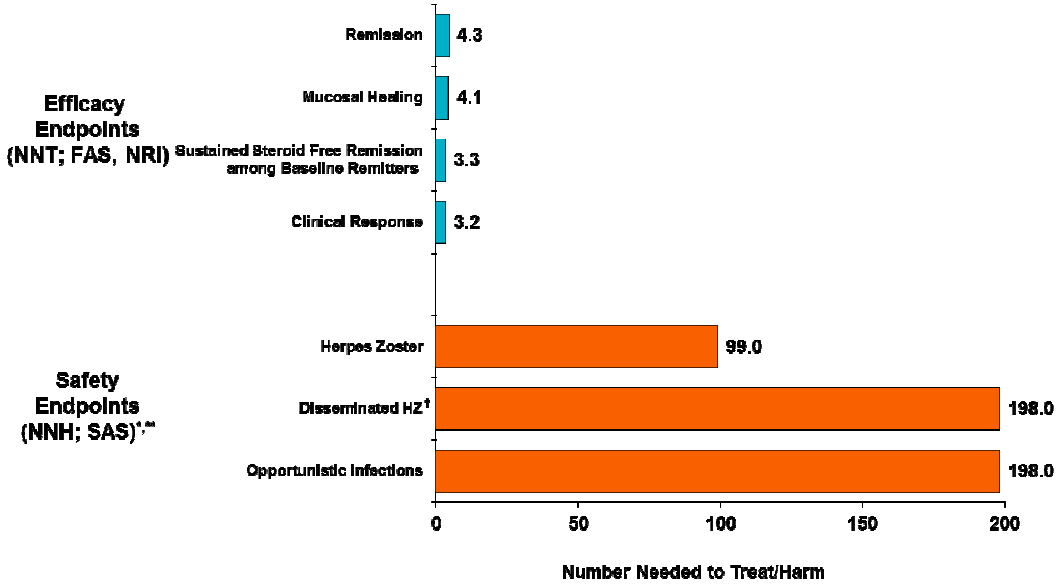
NNH の結果は，HZ（程度または重症度を問わない）をさらに 1 例の患者に観察するためには，約 100 例の患者にトファシチニブ 5 mg BID 投与を受ける必要があることを示唆している。また，播種性帯状疱疹および OI（両者を皮膚帯状疱疹の患者 1 例と解釈する）をさらに 1 例の患者で観察するためには，約 200 例の患者がトファシチニブ 5 mg BID の投与を受ける必要がある。寛解維持試験においては，SAE，多神経分節性帯状疱疹，悪性腫瘍（NMSC を除く），NMSC および消化管穿孔が認められた被験者の割合はプラセボでトファシチニブ 5 mg BID よりも高かったため，NNH の結果は示していない。

臨床的に意味のある反応を得るための治療必要数が少ないことに対し，追加の安全性の事象を観察するための治療必要数が多いことを考慮すると，NNT および NNH 解析によって，中等症から重症の活動期にある UC 患者に対するトファシチニブ 5 mg BID による寛解維持療法のベネフィット・リスクプロファイルは好ましいことが裏付けられた。

一方，トファシチニブ 10 mg BID については，プラセボに比較して，さらに 1 例の患者が臨床的に意味のある有効性の結果（寛解，粘膜治癒，臨床反応，持続的ステロイドフリー寛解）を得るために 52 週間の投与を受ける必要がある患者数は，2～3 例のみであった（Figure 13）。NNH の結果は，HZ（すべて，程度または重症度を問わない），多神経分節性帯状疱疹または NMSC をさらに 1 例の患者で観察するには，それぞれ 22 例，65 例および 98 例の患者がトファシチニブ 10 mg BID の 53 週間投与を受ける必要があることを示唆している。寛解維持試験においては，HZ 以外の OI または播種性帯状疱疹の報告はなく，また SAE，重篤な感染症，悪性腫瘍（NMSC を除く）および消化管穿孔が認められた被験者の割合はプラセボでトファシチニブより高かったため，NNH の結果は示していない。

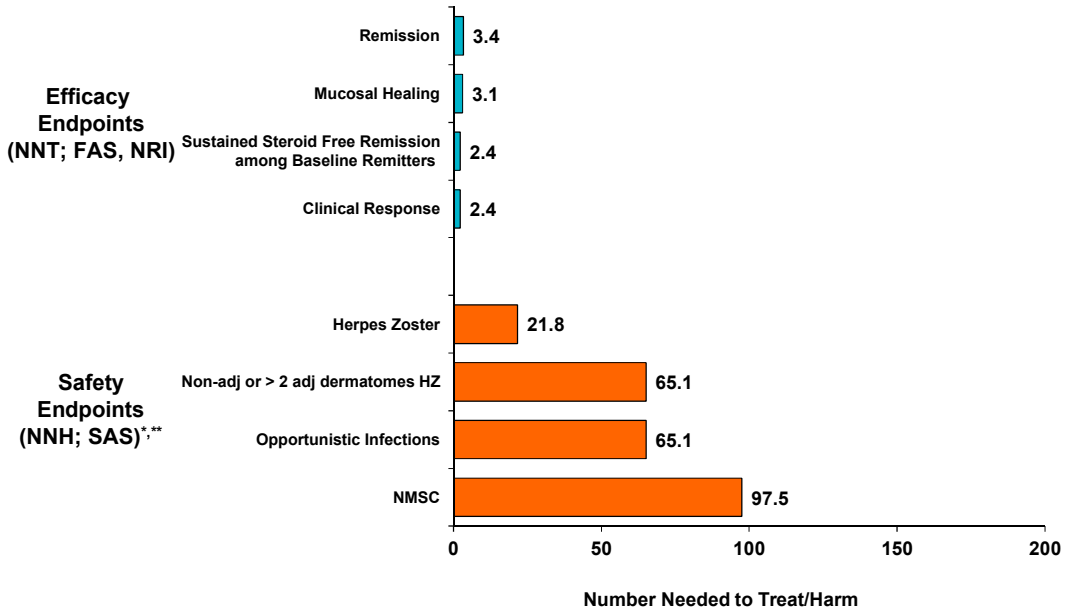
臨床的に意味のある反応を得るための治療必要数が少ないことに対し，追加の安全性の事象を観察するための治療必要数が多いことを考慮すると，NNT および NNH 解析によって，中等症から重症の活動期にある UC 患者に対するトファシチニブ 10 mg BID による寛解維持療法においてもベネフィット・リスクプロファイルは好ましいことが裏付けられた。

Figure 12. 寛解維持試験の全集団におけるベネフィット・リスクに関するトファシチニブ 5 mg BID とプラセボとの比較（中央読影機関による読影）



Source: A3921096_adhoc Table 2.5.1.b, Table 2.5.3.b.
BID：1 日 2 回，FAS：full analysis set（最大の解析対象集団），HZ：帯状疱疹，NMSC：非黒色腫皮膚癌，NNH：number needed to harm（有害必要数），NNT：number needed to treat（治療必要数），NRI：non-responder imputation，SAS：safety analysis set（安全性解析対象集団）
* 重篤な感染症および HZ（隣接しない皮膚分節に同時に発現したものまたは隣接する 3 つ以上の皮膚分節に発現したもの）については，プラセボとトファシチニブの差は 0 である。
** 重篤な有害事象，悪性腫瘍（NMSC を除く），NMSC および消化管穿孔（変更した定義に基づく）を発現した被験者の割合については，プラセボでトファシチニブよりも高かった。
† 播種性帯状疱疹

Figure 13. 寛解維持試験の全集団におけるベネフィット･リスクに関するトファシチニブ 10 mg BID とプラセボとの比較（中央読影機関による読影）



Source: A3921096_adhoc Table 2.5.1.b，Table 2.5.3.b.
BID：1 日 2 回，FAS：full analysis set（最大の解析対象集団），HZ：帯状疱疹，NMSC：非黒色腫皮膚癌，NNH：number needed to harm（有害必要数），NNT：number needed to treat（治療必要数），Non-adj or > 2 adj dermatomes HZ：隣接しない皮膚分節に同時に発現した HZ または隣接する 3 つ以上の皮膚分節に発現した HZ，NRI：non-responder imputation，SAS：safety analysis set（安全性解析対象集団）
* 播種性帯状疱疹については，プラセボとトファシチニブの差は 0 である。
** 重篤な有害事象，重篤な感染症，悪性腫瘍（NMSC を除く）および消化管穿孔（変更した定義に基づく）を発現した被験者の割合については，プラセボでトファシチニブよりも高い。

ベネフィット・リスクに関するトファシチニブ10 mg BIDと5 mg BIDの比較

トファシチニブ 5 mg BID に対する 10 mg BID の寛解維持療法における相対的ベネフィット・リスクについて考察する補足データとして，第 3 相寛解維持試験（A3921096 試験）の全集団および抗 TNF 薬無効患者集団における寛解維持療法としてのトファシチニブ 10 mg BID のベネフィット・リスクを 5 mg BID と比較した結果を Figure 14 および Figure 15 に要約した。

第 3 相寛解維持試験の全集団において，NNT の結果は，トファシチニブ 5 mg BID による寛解維持療法に比較して，さらに 1 例の患者が Week 52 で寛解を達成するためには，12 例の患者がトファシチニブ 10 mg BID による寛解維持療法を受ける必要があることを示唆している。寛解維持試験のベースライン時に寛解であった被験者において，トファシチニブ 5 mg BID による寛解維持療法に比較し，さらに 1 例の患者が Week 52 で寛解を維持，または持続的ステロイドフリー寛解を達成するためには，10 例の患者がトファシチニブ 10 mg BID による寛解維持療法を受ける必要がある（Figure 14）。

一方，抗 TNF 薬無効患者集団において，さまざまな有効性の結果に対する NNT 値は 5 から 9 の範囲であった［低い数値は，より厳密な評価項目（例，寛解，ベースライン時に寛解であった被

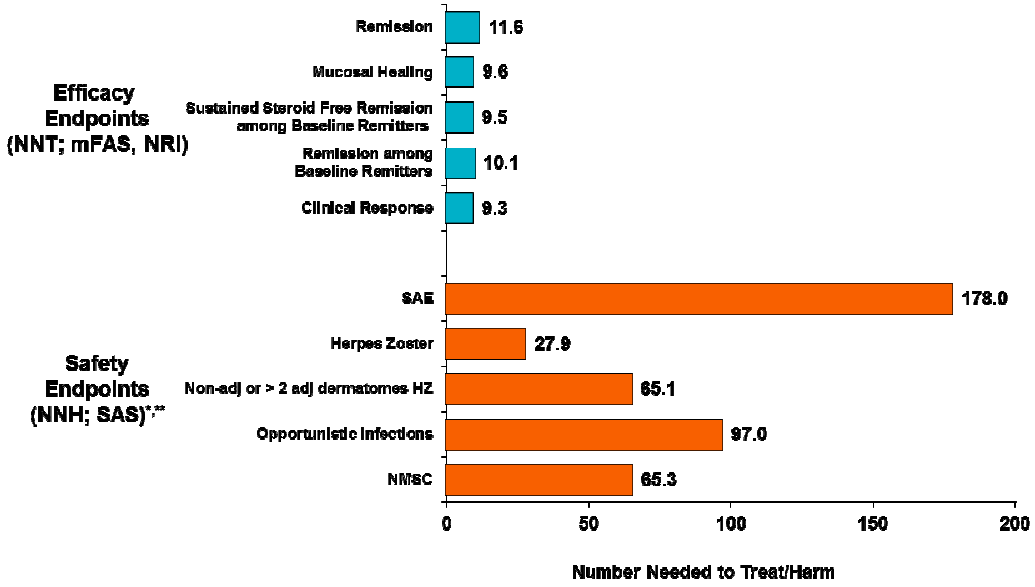
験者における寛解または持続的ステロイドフリー寛解）を示す］（Figure 15）。これらの結果は，トファシチニブ 5 mg BID に比較して，さらに 1 例の患者に有効性のベネフィットを認めるためにトファシチニブ 10 mg BID の投与を受ける必要がある患者数は，全集団に比べて抗 TNF 薬無効患者集団において，より少ないことを示唆している。

全集団における NNH の結果は，トファシチニブ 5 mg BID に比較して，さらに 1 例の患者に SAE を認めるためには，178 例の患者がトファシチニブ 10 mg BID 投与を受ける必要があることを示唆している。また，さらに 1 例の患者に HZ（すべて），多神経分節性帯状疱疹，OI（HZ 以外の報告はなかった）または NMSC を認めるためには，それぞれ 28 例，65 例，97 例および 65 例の患者がトファシチニブ 10 mg BID の投与を受ける必要がある。

一方，抗 TNF 薬無効患者集団においては，トファシチニブ 5 mg BID に比較して，さらに 1 例の患者に SAE，HZ（すべて），多神経分節性帯状疱疹，OI（HZ 以外の報告はなかった）または NMSC を認めるためには，それぞれ 163 例，14 例，31 例，49 例および 31 例の患者がトファシチニブ 10 mg BID の投与を受ける必要がある。これらの NNH 値は全集団における値よりも低かった。これは，トファシチニブ 5 mg BID に比較して，さらに 1 例の患者に安全性リスクを観察するためにトファシチニブ 10 mg BID の投与を受ける必要がある患者数は，抗 TNF 薬無効患者集団でやや少ないことを示している。先述したとおり，UC 開発プログラムにおいてトファシチニブ投与でみられた HZ のほとんどは 1 つまたは隣接する 2 つの皮膚結節の病変に限局しており，帯状疱疹後神経痛を伴うものではなく，また中止に至ったものは少なかった（本 5.2.2.1.2 項）。なお，HZ はワクチン接種により管理することが可能である。メトトレキサートによる基礎療法の併用下で実施された RA 患者におけるプラセボ対照試験において，HZ 予防に適応のある弱毒化生ワクチン（Zostavax）接種に対する液性および細胞性免疫応答を評価した。ワクチン接種から 2〜3 週間後にトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボの 12 週間投与を開始した。HZ ワクチン接種から 6 週間後に，トファシチニブまたはプラセボの投与を受けた被験者は同様の液性および細胞性免疫応答を示した。これらの免疫応答は 50 歳以上の健康被験者と同程度であった。

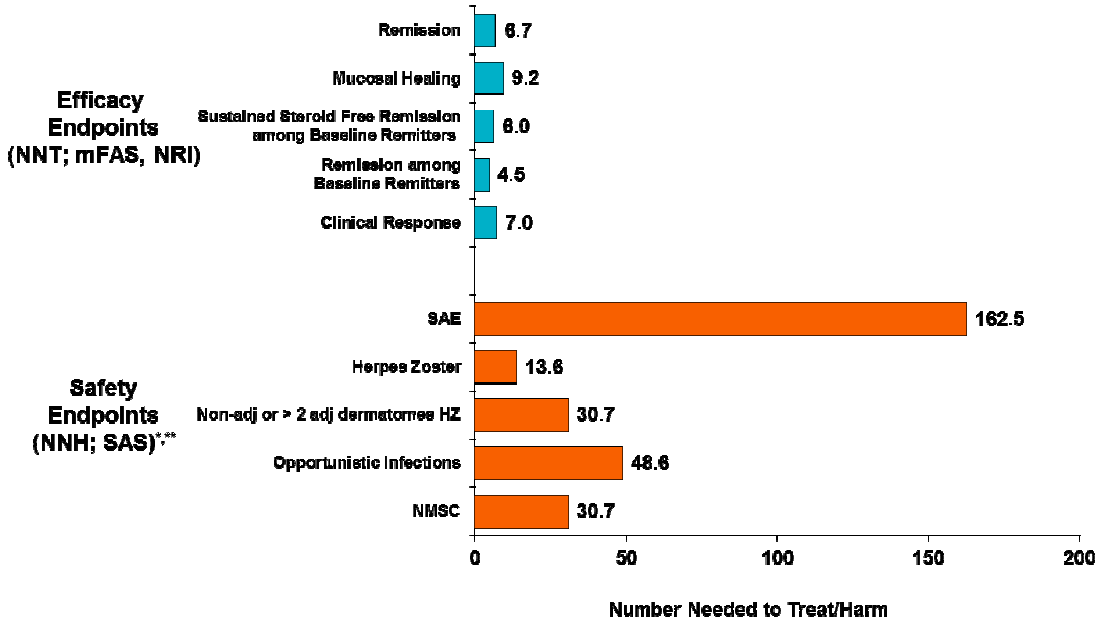
抗 TNF 薬無効患者集団において新しい治療選択肢の医療上の必要性が極めて高いこと，すなわち治療選択肢が限られていること，代替治療となる結腸切除は死亡および慢性の合併症のリスクが伴うこと，UC の進行性を考慮した治療目的の達成が重要であること [23]，および安全性のリスクの増加（HZ を含む）が限られており，管理可能であることを考慮すると，上記の解析は，抗 TNF 薬無効歴を有する中等症または重症の活動期にある UC 患者に対するトファシチニブ 10 mg BID による寛解維持療法のベネフィット・リスクプロファイルは，トファシチニブ 5 mg BID よりも好ましいことを裏付けている。

Figure 14. 寛解維持試験の全集団におけるベネフィット・リスクに関するトファシチニブ 10 mg BID と 5 mg BID との比較（中央読影機関による読影）



Source: A3921096_adhoc Table 2.5.6.b，Table 2.5.4.b.
BID：1 日 2 回，HZ：帯状疱疹，mFAS：modified full analysis set，NMSC：非黒色腫皮膚癌，NNH：number needed to harm（有害必要数），NNT：number needed to treat（治療必要数），Non-adj or > 2 adj dermatomes HZ：隣接しない皮膚分節に同時に発現した HZ または隣接する 3 つ以上の皮膚分節に発現した HZ，NRI：non-responder imputation，SAE：重篤な有害事象，SAS：safety analysis set（安全性解析対象集団）
* 悪性腫瘍（NMSC を除く）および消化管穿孔（変更した定義に基づく）については，トファシチニブ 5 mg BID と 10 mg BID の差は 0 である。
** 重篤な感染症および播種性帯状疱疹を発現した被験者の割合については，トファシチニブ 5 mg BID で 10 mg BID よりも高い。

Figure 15. 寛解維持試験の抗 TNF 薬無効患者集団におけるベネフィット・リスクに関するトファシチニブ 10 mg BID と 5 mg BID との比較 （中央読影機関による読影）



Source: A3921096_adhoc Table 2.5.6.b, Table 2.5.4.b.
BID：1 日 2 回，HZ：帯状疱疹，mFAS：modified full analysis set，NMSC：非黒色腫皮膚癌，NNH：number needed to harm（有害必要数），NNT：number needed to treat（治療必要数），Non-adj or > 2 adj dermatomes HZ：隣接しない皮膚分節に同時に発現した HZ または隣接する 3 つ以上の皮膚分節に発現した HZ，NRI：non-responder imputation，SAE：重篤な有害事象，SAS：safety analysis set（安全性解析対象集団），TNF：腫瘍壊死因子
* 悪性腫瘍（NMSC を除く）および消化管穿孔（変更した定義に基づく）については，トファシチニブ 5 mg BID と 10 mg BID の差は 0 である。
** 重篤な感染症および播種性帯状疱疹を発現した被験者の割合については，トファシチニブ 5 mg BID で 10 mg BID よりも高い。

6.4. UC 以外の適応症とのベネフィット・リスクの比較

UC，RA および PsO のいずれに対してもトファシチニブの有効性が認められており，既存の薬剤では効果不十分な患者にも有効であることが示されている。さらに，トファシチニブは新規作用機序を有する薬剤であり，経口投与が可能であることから，患者にとって利便性が高く，リスクとベネフィットを考慮して投与することにより，UC，RA および PsO 患者のいずれに対しても有用な治療の選択肢の 1 つになり得ると考える。一方，臨床試験における有効性の評価項目は適応症ごとに異なるため，トファシチニブのベネフィットを適応症間で比較することは困難である。

トファシチニブのリスクに関しては，UC，RA および PsO で概ね同様であり，忍容性，安全性はいずれの適応症においてもは許容し得るものと考える。CTD 2.7.4.4.5 項で，トファシチニブの UC 以外の適応症を対象とした第 2/3 相試験から得られた着目すべき AE を要約し，適応症により安全性プロファイルが異なるか否か，低頻度または遅発性の AE（悪性腫瘍等）の特定，およびトファシチニブ長期投与後に特定の AE の発現率が上昇するか否かの評価を行った。2016 年 5 月 10 日時点で，6300 例の RA 患者および 3662 例の PsO 患者がトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg

BID の投与を受けており，その曝露量はそれぞれ 21,886 人・年および 8537 人・年であった。トファシチニブを投与した UC, RA および PsO 患者における着目すべき AE の発現率に大きな違いはなく，本剤の安全性プロファイルは適応症によらず概ね同様であると考えた。UC 患者を対象とした臨床試験でのトファシチニブの投与期間は最長で 3.9 年であり，RA および PsO の開発プログラムと比べて短いものの，新たなまたは予期しない安全性のシグナルは認められなかった（CTD 2.7.4.4.5.2 項）。

このように，UC，RA および PsO のいずれにおいても本剤のベネフィット・リスクは良好であると考えている。しかしながら，国内における PsO 開発プログラムに関しては，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に承認申請を行い，以下の経緯により 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に申請を[redacted]取り下げた（本 1.6.1 項）。

2015 年 10 月 [redacted] 日，米国食品医薬品局（FDA）より Complete Response Letter（CRL）を受領した。CRL において，[redacted]，FDA は本申請を承認することはできない旨が述べられていた。社内での検討の結果，[redacted] 20[redacted] 年 [redacted] 月[redacted]，20[redacted] 年 [redacted] 月に米国における PsO の申請を取り下げることを決定した。日本においては，PsO に対する[redacted]申請し，[redacted]，20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に申請を[redacted]取り下げることとした。

PsO の申請を取り下げたことを踏まえ，UC および PsO における本剤のベネフィット・リスクについて以下のとおり考察した。

PsO は，身体的にも精神的にも患者に大きな負担を強いる疾患ではあるものの，非進行性の疾患で，ほとんどの場合は致死的ではなく，比較的多くの治療選択肢が使用可能である。一方，UC は大腸の慢性炎症性疾患であり，臨床的には慢性の粘膜潰瘍を特徴とし，活動期と寛解期を繰り返す。UC の主症状は出血性下痢，直腸出血，しぶり，便意切迫，腹痛および粘液の排出などであり，数多くの腸管外症状（EIM）を伴う。これらは広範囲の器官系に及ぶことが報告されており，中でも関節，皮膚，眼および肝胆管系の症状が多い。UC の最も重篤な合併症として，腸穿孔および結腸直腸癌が挙げられる。さらに，疾患自体の身体的負担に加え，患者の生活の質（QoL），社会的および精神的健康ならびに日常機能に重大な悪影響を及ぼす。また，止血不能の消化管出血，穿孔および異形成／癌などの合併症，薬物療法に抵抗性の難治性疾患ならびに不耐性の副作用を有する症例に対しては結腸切除が最終手段となることが多く，QoL の低下や，腸管閉塞，吻合部狭窄，便失禁などの合併症を引き起こす。中等症から重症の UC 患者に対する寛解導入および寛解維持における治療選択肢は PsO と比べて限られており，国内ではいまだインフリキシマブおよびアダリムマブの寛解維持効果は確認されていない。

以上のように，いずれの適応症においてもトファシチニブのベネフィット・リスクは良好であると考える。UC および PsO はいずれも患者の QoL に大きく影響する疾患であるものの，UC では EIM，重篤な腸穿孔および結腸直腸癌を合併する可能性や，寛解導入および寛解維持療法が限られている現状を踏まえると，PsO に比べ，UC は新しい治療選択肢に対する医療上の必要性はより高いと考える。中等症から重症の UC 患者を対象としたトファシチニブの臨床試験において，

寛解導入療法では 10 mg BID の短期間投与，寛解維持療法では 5 mg BID の長期投与（難治性の患者では 10 mg BID も投与可能）を支持する成績が得られていることから，トファシチニブは，医療上の必要性が高い UC 治療における新しい治療選択肢の 1 つとして有用であると考える。

6.5. ベネフィット・リスクについての結論

トファシチニブの好ましいベネフィット・リスクのプロファイルは，中等症から重症の活動期にある UC 患者に対する用法・用量である寛解導入療法としてのトファシチニブ 10 mg BID，ならびに寛解維持療法としてのトファシチニブ 5 mg BID および難治性患者［抗 TNF 薬無効患者（一次無効および二次無効）等］においては 10 mg BID を継続可能とすることを支持するものであった。これは，中等症から重症の活動期にある UC 患者に対して，トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法ならびに 5 mg BID および 10 mg BID の両方による寛解維持療法は，臨床的に意味のある有効性をもたらすこと，ならびに忍容性および安全性プロファイルは許容可能であることに基づき設定した。寛解維持療法としてのトファシチニブ 10 mg BID は，5 mg BID と比べ，臨床的に意味がある有効性の増加が期待でき，かつ安全性リスクの増加は限定的で管理可能であることから，抗 TNF 薬無効患者等の難治性患者における寛解維持療法の用量として妥当と考える。また，最初の 8 週間の寛解導入療法後に臨床反応が認められなかった患者は，16 週間または治療目標に達するまで 10 mg BID を継続投与することでベネフィットが得られる可能性がある。一方，トファシチニブ 10 mg BID を計 16 週間投与しても臨床反応を達成しない患者についてはトファシチニブ投与を中止するべきと考える。

中等症から重症の活動期にあるUC患者には，疾患自体の深刻な身体的負担があり，医療上の高い必要性，QoLの低下および多くの合併症から，UCによる重大な悪影響が懸念される。トファシチニブは，以下に示すようなUC治療における好ましいかつ有用な特性を有している。現在使用可能なUC治療において，これらすべての特性を有する単剤は存在しない。トファシチニブのデータ全体に基づき，中等症から重症の活動期にあるUC患者に対して，トファシチニブが既存の寛解導入および寛解維持療法を大きく上回る薬剤であると考える。

- **新規作用機序**：現在使用可能な治療選択肢が限られている中，新規作用機序を有する薬剤による新たな治療機会となる。
- **寛解導入療法および寛解維持療法の両方における高い有効性**：トファシチニブは既存の生物学的製剤と同程度の寛解導入治療効果およびステロイドの漸減効果を含む良好な寛解維持治療効果を有している。
- **抗 TNF 薬による治療歴がある患者または抗 TNF 薬無効患者における有効性**：抗 TNF 薬の治療歴または抗 TNF 薬無効の有無にかかわらず，トファシチニブは臨床的に意味のある寛解導入効果および寛解維持効果が認められている。
- **作用の早期発現**：中等症から重症の疾患活動性に苦しんでいる患者にとって重要となる速やかな症状緩和を示す。
- **持続的な血漿中薬物曝露**：生物学的製剤においては，高い疾患活動性や抗薬物抗体産生によって曝露量が低下しやすく，血中薬物モニタリングが必要となる可能性がある。トファシチニ

ブでは，生物学的製剤でみられるような薬物の全身曝露の低下による効果の減弱はみられない。

- **生活の質の改善**：QoL の大幅な改善を伴う臨床的有効性が認められている。
- **良好な安全性プロファイル**：管理可能なリスクである HZ を除き，安全性プロファイルは概ね抗 TNF 薬と類似している。
- **経口投与**：寛解導入および寛解維持の両方に対して有用な経口投与の選択肢を提供する。
- **単剤療法**：AZA や 6-MP との併用療法における不便さおよび欠点を回避する。

Appendix

Appendix 1　　UC 患者を対象としたトファシチニブ経口投与試験の概要

試験 試験状況	試験デザイン	投与群	被験者数 [a]
第 2 相用量設定試験			
A3921063 完了	中等症から重症の UC を有する患者を対象とした安全性および有効性を評価する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照, 並行群間比較試験 投与期間：8 週	トファシチニブ 0.5 mg BID トファシチニブ 3 mg BID トファシチニブ 10 mg BID トファシチニブ 15 mg BID プラセボ	31 33 33 49 48 全体：194
第 3 相寛解導入試験			
A3921094 完了	中等症から重症の活動期にある UC を有する患者を対象とした, 寛解導入療法を検討する多施設共同，無作為化，，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験 投与期間：8 週 [b]	トファシチニブ 10 mg BID プラセボ	476 (49) 122 (13) 全体：598[c] (62)
A3921095 完了	中等症から重症の活動期にある UC を有する患者を対象とした, 寛解導入療法を検討する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験 投与期間：8 週 [b]	トファシチニブ 10 mg BID プラセボ	429 112 全体：541[c]
第 3 相寛解維持試験			
A3921096 完了	UC 患者を対象とした，寛解維持療法を検討する多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験 ［A3921094 または A3921095 の 8 週間の寛解導入療法を完了し臨床反応を達成した被験者（レスポンダー）］ 投与期間：52 週 [d]	トファシチニブ 5 mg BID トファシチニブ 10 mg BID プラセボ	198 (16) 196 (12) 198 (11) 全体：592 (39)

試験 試験状況	試験デザイン	投与群	被験者数 [a]
第 3 相長期非盲検試験			
A3921139 継続中	中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象とした，多施設共同，非盲検試験 ［A3921094 または A3921095 試験完了時点でノンレスポンダー，A3921096 試験を完了した被験者または治療不成功のために A3921096 試験を中止した被験者］ 投与期間：世界で最初の製造販売承認まで	トファシチニブ 5 mg BID（寛解を達成した被験者）[e] トファシチニブ 10 mg BID（上記以外の被験者）[e]	156 (10) [f] 758 (40) [f] 全体：914 (50) [g]

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Section 5.1, 6.1, 5.3.5.1 A3921094-report-body Section 9.1, 10.1, Table 14.1.1.1.1.J, 5.3.5.1 A3921095-report-body Section 9.1，10.1，5.3.5.1 A3921096-report-body Section 9.1，10.1，Table 14.1.1.1.1.J, 5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Section 9.1，10.1，Table 14.1.1.1.1.J

BID：1 日 2 回，UC：潰瘍性大腸炎

a. 治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，（）は日本人被験者数

b. 最終有効性評価は Week 8 に実施し，内視鏡結果の中央判読のため，投与は最長 Week 9 まで実施した。

c. A3921094 および A3921095 試験でトファシチニブ 15 mg BID 群が削除変更になる前に A3921094 試験で 16 例および A3921095 試験で 6 例がトファシチニブ 15 mg BID 群に割り付けられた。

d. 最終有効性評価は Week 52 に実施し，内視鏡結果の中央判読のため，投与は最長 Week 53 まで実施した。

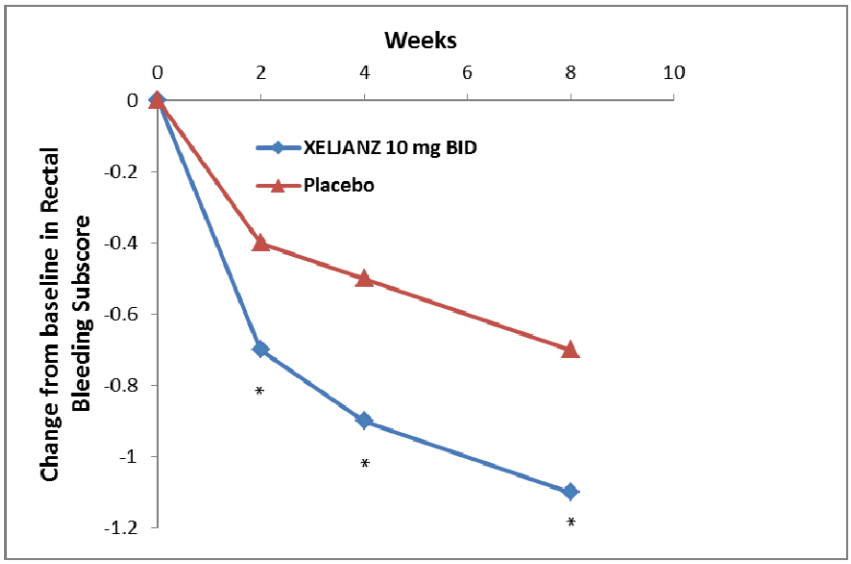
e. A3921139 試験の初回投与量に基づく。

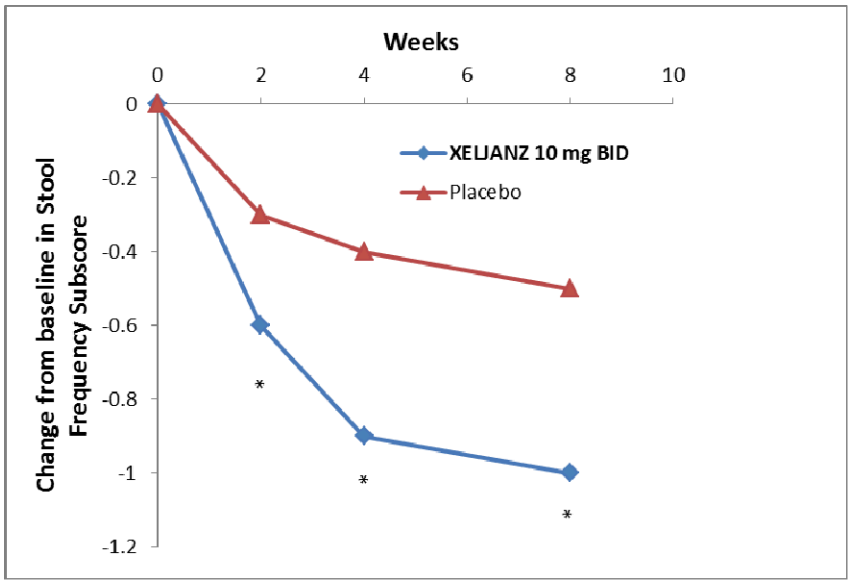
f. 2016 年 7 月 8 日（データカットオフ）までの中間データに基づく。

g. 試験に組み入れられた被験者の総数

Appendix 2 Other Efficacy Results

Figure A2.1. Change from Baseline in Rectal Bleeding and Stool Frequency Subscores (Studies A3921094 and A3921095 Pooled)





*p <0.0001
Source：5.3.5.3 SCE Table 2.4.4.p; 2.4.2.p
p 値は線形混合効果モデルから求めた。このモデルでは，投与群，抗 TNF 薬の前治療歴の有無，ベースライン時のステロイド使用の有無，地域，来院，投与と来院の交互作用，ベースラインを固定効果とし，被験者を変量効果とする。併合解析では層別因子に試験を含める。

7. 参考文献

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. Lancet 2016:1-15.

2. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994; 107:3-11.

3. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology 2012;142(1):46-54.

4. 厚生労働省難病情報センターホームページ http://www.nanbyou.or.jp/entry/62

5. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints Guidance for Industry Draft guidance. U.S. Department of Health and Human Services, August 2016.

6. Osterman MT, Lichtenstein GR. Chapter 116. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. 10th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier.

7. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2015;21(8):1982-92.

8. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. Am J Gastroenterol 2011;106(1)(Jan):110-9.

9. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis 2012; 6(10):991-1030.

10. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. Am J Gastroenterol 2003: 98:2363-71.

11. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;105:501-23.

12. Lewis JD, Deren JJ, Lichtenstein GR. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin North Am 1999;28:459-77.

13. Velayos FS, Loftus Jr EV, Jess T, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterology 2006;130:1941-9.

14. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2013;145(1):166-75.e8.

15. van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. J Crohns Colitis 2013;7(1):1-33.

16. Devlen J, Beusterien K, Yen L, et al. The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. Inflamm Bowel Dis 2014;20(3):545-52.

17. Wolfe BJ, Sirois FM. Beyond standard quality of life measures: The subjective experiences of living with inflammatory bowel disease. Qual Life Res 2008;17(6):877-86.

18. Jansen F, Van Uden-Kraan CF, Braakman J A, et al. A mixed-method study on the generic and ostomy-specific quality of life of cancer and non-cancer ostomy patients. Support Care Cancer 2015;23(6)(Jun):1689-97.

19. McCormick JB, Hammer RR, Farrell RM, et al. Experiences of patients with chronic gastrointestinal conditions: in their own words. Health Qual Life Outcomes 2012;10:25.doi:10.1186/1477-7525-10-25.

20. Baker F, Haffer SC, Denniston M. Health-related quality of life of cancer and noncancer patients in Medicare managed care. Cancer 2003; 97(3):674-81.

21. Lacson E Jr, Xu J, Lin SF, et al. A comparison of SF-36 and SF-12 composite scores and subsequent hospitalization and mortality risks in long-term dialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol 2010;5(2):252-60.

22. Pickard AS, Yang Y, Lee TA. Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease. Health Qual Life Outcomes 2011 Apr 18;9:26. doi:10.1186/1477-7525-9-26.

23. Torres J, Billioud V, Sachar DB, et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. Inflamm Bowel Dis 2012;18:1356-63.

24. 日本消化器病学会 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2016, 東京:南江堂;2016:9-11.

25. 日本消化器病学会 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2016, 東京:南江堂;2016:32-3.

26. Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. Gastroenterology 2001;121(2)(Aug):255-60.

27. Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol 1998;Suppl 225:92-9.

28. Corominas H, Domenech M, Gonzalez D, et al. Allelic variants of the thiopurine S-methyltransferase deficiency in patients with ulcerative colitis and in healthy controls. Am J Gastroenterol 2000 Sep;95(9):2313-7.

29. Hibi T, Naganuma M, Kitahora T, et al. Low-dose azathioprine is effective and safe for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol 2003;38(8):740-6.

30. Baumgart DC, MacDonald JK, Feagan B. Tacrolimus (KF506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2008;3.

31. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2005;1.

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）

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 80mg シリンジ 0.8mL 添付文書 2016 年 11 月改訂（第 24 版）

34. シンポニー皮下注 50mg シリンジ添付文書 2017 年 3 月改訂（第 9 版）

35. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut 2011; 60(6):780-7.

36. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014;146(1):85-95.

37. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353(23):2462-76.

38. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. N Engl J Med 2013;369(8):754-62.

39. Olesen CM, Coskun M, Peyrin-Biroulet L, et al. Mechanisms behind efficacy of tumor necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel diseases. Pharmacol Ther 2016;159:110-9.

40. Iborra M, Pe´rez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, et al. Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor-naive and non-naive patients. J Gastroenterol 2016. DOI 10.1007/s00535-016-1274-1.

41. Grinspan A, Kornbluth A. Positioning therapy for ulcerative colitis. Curr Gastroenterol Rep 2015;17(8):29.

42. Kopylov U, Ben Horin S, Seidman E. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. Ann Gastroenterol 2014; 27(4):304-12.

43. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, et al. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. Gastroenterology 2015;148(5):1035-58.e3.

44. Fazio VW, Ziv Y, Church JM, et al. Ileal pouch-anal anastomoses complications and function in 1005 patients. Ann Surg 1995;222(2):120-7.

45. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. Gastroenterology 2002;122(1):15-9.

46. Stocchi L, Pemberton JH. Pouch and pouchitis. Gastroenterol Clin North Am 2001;30(1):223-41.

47. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, et al. Impact of hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. Gastroenterology 2008;134(3):680-7.

48. Ellis MC, Diggs BS, Vetto JT, et al. Trends in the surgical treatment of ulcerative colitis over time: increased mortality and centralization of care. World J Surg 2011;35:671-6.

49. Fazio VW, O'Riordain MG, Lavery IC, et al. Long-term functional outcome and quality of life after stapled restorative proctocolectomy. Ann Surg 1999;230(4):575-84.

50. Thompson KD, Connor SJ, Walls DM, et al. Patients with ulcerative colitis are more concerned about complications of their disease than side effects of medications. Inflamm Bowel Dis 2016;22(4):940-7. doi:10.1097/MIB.0000000000000740.

51. Bewtra M, Kilambi V, Fairchild AO, et al. Patient preferences for surgical versus medical therapy for ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2014; 20(1):103-14. doi:10.1097/01.MIB.0000437498.14804.50.

52. Bernstein CN, Ng SC, Lakatos PL, et al. A review of mortality and surgery in ulcerative colitis: milestones of the seriousness of the disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19:2001-10.

53. Samuel S, Ingle SB, Dhillon S, et al. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2013;19(9):1858-66.

54. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, et al. A nationwide analysis of changes in severity and outcomes of inflammatory bowel disease hospitalizations. J Gastrointest Surg 2011;15(2):267-76.

55. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2012;142(2):257-65.

56. Null KD, Xu Y, Pasquale MK, et al. Ulcerative colitis treatment patterns and cost of care. Value in Health 2016;19(3):A314.

57. Yanai H, Hanauer SB. Assessing response and loss of response to biological therapies in IBD. Am J Gastroenterol 2011;106(4):685-98.

58. Brandse JF, van den Brink GR, Wildenberg ME, et al. Loss of infliximab into feces is associated with lack of response to therapy in patients with severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2015;149(2):350-5.

59. Lichtenstein GR. Comprehensive review: antitumour necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. Ther Adv Gastroenter 2013;6(4):269-93.

60. Ertz-Archambault N, Kosiorek H, Taylor GE, et al. Association of therapy for autoimmune disease with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia. JAMA Oncol. Published online 02 February 2017. doi:10.1001/jamaoncol.2016.6435.

61. Lees CW, Maan AK, Hansoti B, et al. Tolerability and safety of mercaptopurine in azathioprine-intolerant patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:220-7.

62. Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, et al. Managing patients with multimorbidity in primary care. BMJ 2015;350:h176 doi:10.1136/bmj.h176 (Published 20 January 2015).

63. Karaman MW, Herrgard S, Treiber DK, et al. A quantitative analysis of kinase inhibitor selectivity. Nat Biotechnol 2008;26:127-32.

64. Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32(9):1650-3.

65. Russell SM, Johnston JA, Noguchi M, et al. Interaction of IL-2R beta and gamma c chains with Jak1 and Jak3: implications for XSCID and XCID. Science 1994;266(5187):1042-5.

66. Thomis DC, Berg LJ. Peripheral expression of Jak3 is required to maintain T lymphocyte function. J Exp Med 1997;185(2):197-206.

67. Coskun M, Salem M, Pedersen J, et al. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Pharmacol Res 2013;76:1-8.

68. Clark JD, Flanagan ME, Telliez J-B. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. J Med Chem 2014;57(12):5023-38.

69. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. JAK inhibition in inflammatory bowel disease. Expert Rev Clin Immunol 2017. DOI:10.1080/1744666X.2017.1291342.

70. Danese S, Grisham M, Hodge J, et al. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2016;310:G155-62.

71. Hofmann SR, Ettinger R, Zhou YJ, et al. Cytokines and their role in lymphoid development, differentiation and homeostasis. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2002;2(6):495-506.

72. Langrish CL, McKenzie BS, Wilson NJ, et al. IL-12 and IL-23: master regulators of innate and adaptive immunity. Immunol Rev 2004;202:96-105.

73. Heller F, Florian P, Bojarski C, et al. Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution. Gastroenterology 2005;129(2):550-64.

74. Heneghan AF, Pierre JF, Kudsk KA. JAK-STAT and intestinal mucosal immunology. Jak-Stat 2013;2(4):e25530.

75. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. N Engl J Med 2012;367(7):616-24.

76. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126:1504-17.

77. Morita N, Toki S, Hirohashi T, et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. J Gastroenterol 1995;30(Suppl8):1-4.

78. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;105:501-23.

79. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. J Crohns Colitis 2008;2:1-23.

80. Travis SPL, Strange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. J Crohns Colitis 2008;2:24-62.

81. Rex DK. Looking over your shoulder during colonoscopy: potential roles for videorecording colonoscopy withdrawals. Gastrointest Endosc 2012;75(1):134-7.

82. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2013;369(8):699-710.

83. Essat M, Tappenden P, Ren S, et al. Vedolizumab for the treatment of adults with moderate-to-severe active ulcerative colitis: an evidence review group perspective of NICE single technology appraisal. Pharmacoeconomics 2016;34(3):245-57.

84. Cottone M, Kohn A, Daperno M, et al. Advanced age is an independent risk factor for severe infections and mortality in patient given anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:30-5.

85. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-α therapy in inflammatory bowel disease: Meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Gastroenterol 2013;108:1268-76

86. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N, et al. A prospective analysis of the incidence of and risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol 2013;48:595-600.

87. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology; 2008;134:929-36.

88. Afif W, Loftus EV. Safety profile of IBD therapeutics: Infectious risks. Gastroenterol Clin N Am 2009;38:691-709.

89. Dave M, Purohit T, Razonable R, et al. Opportunistic infections due to inflammatory bowel disease therapy. Inflamm Bowel Dis 2014; 20:196-212.

90. Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of herpes zoster among 108604 patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2013;37(4):420-9

91. Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4(12):1483-90.

92. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. JAMA 2013;309(9):887-95.

93. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. Cancer 2001;91(4):854-62.

94. Jess T, Horváth-Puhó E, Fallingborg J, et al. Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2013;108:1869-76.

95. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancer complicating inflammatory bowel disease. New Eng J Med 2015;372:1441-52.

96. Mir-Madjlessi SH, Farmer RG, Easley KA, et al. Colorectal and extracolonic malignancy in ulcerative colitis. Cancer 1986;58(7):1569-74.

97. Triantafillidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. Anticancer Res 2009; 29:2727-37.

98. Herrington LJ, Liu L, Weng X, et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2011;106:2146-53.

99. Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, et al. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(5):847-58.

100. Rungoe C, Simonsen J, Riis L, et al. Inflammatory bowel disease and cervical neoplasia: a population-based nationwide cohort study. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(4):693-700.

101. Karlén P, Löfberg R, Broström O, et al. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 1999;94(4):1047-52.

102. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2012;143(2):390-9.

103. Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F, et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;141(5):1621-8.

104. Rungoe C, Andersen NN, Jess T. Inflammatory bowel disease and risk of coronary heart disease. Trends Cardiovasc Med 2015; 25:699-704.

105. Zanoli L, Inserra G, Castellino P. Increased cardiovascular risk in subjects with a low prevalence of classic cardiovascular risk factors: The inflammatory bowel disease paradox. Trends Cardiovasc Med 2015;25:705-6.

106. Singh S, Singh H, Loftus EV, et al. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12(3):382-93.

107. Dorn SD, Sandler RS. Inflammatory bowel disease is not a risk factor for cardiovascular disease mortality: results from a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2007;102:662-7.

108. Curtis J, Xie F, Chen L, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum 2011;63(2):346-51.

109. 日本消化器病学会 炎症性腸疾患 (IBD) 診療ガイドライン 2016, 東京:南江堂;2016:4.