TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
略号および用語の定義一覧 2
1. 背景および概観 3
1.1. 製剤開発の経緯 3
1.2. 分析法の概観 4
2. 生物薬剤学試験 6
3. 個々の試験結果の要約 7
4. 全試験を通しての結果の比較と解析 7
5. 全体のまとめと結論 7

LIST OF TABLES

Table 1. UC 患者の第 2/3 相試験（長期投与試験を含む）で使用された製剤 4
Table 2. 臨床試験に用いた薬物濃度分析法バリデーション概要 5
Table 3. 各臨床試験における薬物濃度分析概要 5
Table 4. バイオアベイラビリティおよび生物学的同等性試験の概略 7

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
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time profile from time zero to infinite time：ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCS	Biopharmaceutics classification system：生物薬剤学分類システム
BE	Bioequivalence：生物学的同等性
BID	Twice daily：1日2回（投与）
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
HPLC-UV	High-performance liquid chromatography/ultraviolet detection：高速液体クロマトグラフィ/紫外吸光度検出法
IR	Immediate release：即放性
ISR	Incurred sample reanalysis：実試料（検体）再分析
IV	Intravenous：静脈内
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry：高速液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法
OPC	Oral powder for constitution：用時調製用の粉末製剤
RA	Rheumatoid arthritis：関節リウマチ
UC	Ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
US	United States：米国

1. 背景および概観

トファシチニブクエン酸塩（以下，トファシチニブ）の即放性（IR）フィルムコート錠（ゼルヤンツ錠 5mg）は，本邦において，既存治療で効果不十分の関節リウマチ（RA）の効能・効果およびトファシチニブとして 1 回 5 mg を 1 日 2 回（BID）経口投与する用法・用量にて 2013 年 3 月 25 日に製造販売承認を取得した。

RA 承認時の CTD 2.7.1 項に，生物薬剤学試験 4 試験の試験結果を示した。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，トファシチニブの薬物動態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）において，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。

本項では，本申請に用いる予定の臨床試験で使用した製剤について述べる。トファシチニブ IR 製剤の生物薬剤学的特性について，以下に示す RA 承認時に提出した試験結果の結論を潰瘍性大腸炎（UC）のための本申請に適用可能と考える。したがって，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。

- 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（以下，市販用錠剤）と定性および定量的に同一である。
- UC 開発プログラムで使用した製剤（第 2b 相用錠剤および第 3 相用錠剤ならびに市販用錠剤）は生物学的に同等であることがすでに A3921075 試験で示されている。
- 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 錠を用いて検討した。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。
- UC 患者におけるトファシチニブの IR 製剤を用いた臨床試験から関連情報を提供することができる。

なお，本申請で新規に追加した臨床薬理試験 2 試験，RA 患者における糸球体濾過速度への影響を評価した試験（A3921152）および健康被験者でのメトホルミンとの薬物相互作用を評価した試験（A3921143）では，それぞれ RA 第 3 相用錠剤および市販用錠剤を用いた。

1.1. 製剤開発の経緯

トファシチニブの開発用および市販用錠剤の主な特徴や製剤開発の詳細は，RA 承認時 CTD 2.7.1.1.1 項に示した。

完了および継続中の UC の臨床試験で用いた製剤および力価について，Table 1 に要約した。UC の臨床開発プログラムには，以下に示すように中等症から重症の UC 患者での試験が含まれる。

- 完了した第 2 相試験 1 試験：用量反応，寛解導入試験（A3921063）では，プラセボ，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID を 8 週間投与した。

- 完了した第 3 相試験 2 試験：寛解導入試験（A3921094 および A3921095）では，同一の試験デザインでプラセボまたはトファシチニブ 10 mg を BID で最長 9 週間投与した。

- 完了した第 3 相試験 1 試験：寛解維持試験（A3921096）では，先行して実施した第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）の Week 8 で臨床反応が認められた UC 患者を対象に，プラセボ，またはトファシチニブ 5 mg または 10 mg を BID で最長 53 週間投与した。

- 継続中の長期非盲検試験（A3921139）では，トファシチニブ 5 mg または 10 mg を BID で投与している。

RA プログラムで使用した第 2b 相用錠剤を，UC 患者での第 2 相，用量反応試験（A3921063）に用いた。また，RA プログラムで使用した第 3 相用錠剤を，UC 患者での第 3 相試験（A3921094，A3921095 および A3921096）に用いた。UC 患者を対象とした第 3 相プログラムの長期非盲検試験（A3921139）では，初期に第 3 相用錠剤を用いた後，市販用錠剤（5 mg 錠）に切り替えた。健康被験者での主要な BE 試験（RA 申請時に提出した A3921075 試験 総括報告書）で，市販用錠剤の最高力価（10 mg）を用いて，UC の臨床試験に用いた第 2b 相用錠剤，第 3 相用錠剤および市販用錠剤の BE は示されている。

トファシチニブの IR フィルムコート錠は，胃で速やかに崩壊し消化管を通過する間に溶解するように設計されている。UC プログラムで使用した製剤を含むトファシチニブ錠剤を用いた in vitro 溶出試験の結果については，RA 承認時の CTD 2.7.1.1.2 項に示した。

Table 1. UC 患者の第 2/3 相試験（長期投与試験を含む）で使用された製剤

製剤の種類	含量	製剤 ID	治験 No
第 2b 相用錠剤	0.5 mg	D0703767	A3921063
第 2b 相用錠剤	1 mg	D0602458	A3921063
第 2b 相用錠剤	5 mg	D0602459	A3921063
第 3 相用錠剤	5 mg	D0804138	A3921094, A3921095, A3921096, A3921139
市販用錠剤	5 mg	D1100272	A3921139

1.2. 分析法の概観

トファシチニブ濃度測定用の血漿検体は，UC プログラムのすべての第 2 相と長期非盲検試験（A3921139）を除くすべての第 3 相試験から採取した。高速液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いた特異的，かつ高感度の分析法を開発し，ヒト血漿中トファシチニブの定量のためにバリデーションを実施した。すべてのバリデーションは FDA ガイドライン「Bioanalytical Method Validation (May 2001)」および分析施設の標準手順書に則り実施した。詳細な分析方法，バリデーションの評価および結果については，RA 承認時に提出した報告書に記載した。RA プログラム用に開発した分析法の概要については，RA 承認時の CTD 2.7.1.5. 表 A1.3 に記載した。

UC の第 2 相試験（A3921063）での血漿中トファシチニブ濃度分析には，RA 承認時に用いた方法と同じ分析法を用いた。UC 第 3 相試験用には，同じ分析法を [redacted] China）

に移管し，UC の第 3 相試験の血漿中トファシチニブ濃度分析のためにフルバリデーションを実施した。RA 承認時に提出した方法に加えた軽微な変更について，以下にまとめた。

- UC の第 3 相試験で用いた分析法では，血漿検体の容量を RA 承認時に用いた容量 350 µL（バリデーション報告書 A3929011）から 50 µL に減量した（バリデーション報告書 A3929023）。
- 検出器として，より高感度な質量分析計（Sciex API5000）を用いた。

Table 2 に RA および UC の第 2 相試験，UC の第 3 相試験および本申請で新規に追加した臨床薬理試験に用いた薬物濃度分析法の真度および精度を要約した。Table 3 には，各臨床試験で得られた検体を測定したときの真度および精度を要約した。再現性については，各試験の incurred sample reanalysis（ISR）により確認した。

Table 2.　臨床試験に用いた薬物濃度分析法バリデーション概要

分析法バリデーション報告書番号	測定物質	検体	分析施設（所在地）	測定方法	定量下限値	日間測定精度	日間測定真度	定量範囲
A3929011（5.3.1.4.1）	トファシチニブ	血漿	[redacted] US)	LC-MS/MS	0.100 (ng/mL)	≤8.3%	1.4% ～ 6.3%	0.100 ～ 350 (ng/mL)
A3929023（5.3.1.4.2）	トファシチニブ	血漿	[redacted] China)	LC-MS/MS	0.100 (ng/mL)	≤13.1%	1.0% ～ 8.0%	0.100 ～ 350 (ng/mL)
A3929026（5.3.1.4.3）	イオヘキソール	血清	[redacted] US)	LC-MS/MS	100 (µg/mL)	≤3.8%	-2.3% ～ 0.0%	100 ～ 10000 (µg/mL)
A3929029（5.3.1.4.4）	メトホルミン	尿	[redacted] US)	HPLC-UV	10.0 (µg/mL)	≤7.34%	-2.65% ～ 0.0561%	10.0 ～ 10000 (µg/mL)
A3929030（5.3.1.4.5）	メトホルミン	血漿	[redacted] US)	LC-MS/MS	2.00 (ng/mL)	≤9.69%	-3.26% ～ 3.74%	2.00 ～ 1000 (ng/mL)

LC-MS/MS：高速液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法，HPLC-UV：高速液体クロマトグラフィ/紫外吸光度検出法

Table 3.　各臨床試験における薬物濃度分析概要

治験番号	測定物質	分析検体	日間測定精度	日間測定真度	ISR	分析法バリデーション報告書番号
A3921063	トファシチニブ	血漿	≤8.5%	-9.3% ～ 0.0%	基準範囲内	A3929011
A3921094	トファシチニブ	血漿	≤7.0%	-1.0% ～ 2.5%	基準範囲内	A3929023

Table 3. 各臨床試験における薬物濃度分析概要

治験番号	測定物質	分析検体	日間測定精度	日間測定真度	ISR	分析法バリデーション報告書番号
A3921095	トファシチニブ	血漿	≤7.0%	-1.0% ～ 2.9%	基準範囲内	A3929023
A3921096	トファシチニブ	血漿	≤6.7%	1.0% ～ 2.0%	基準範囲内	A3929023
A3921143	トファシチニブ	血漿	該当なし	-5.3% ～ 8.7%	基準範囲内	A3929011
	メトホルミン	尿	≤2.65%	-1.63% ～ 3.38%	基準範囲内	A3929029
	メトホルミン	血漿	≤6.52%	-0.634% ～ 1.73%	基準範囲内	A3929030
A3921152	イオヘキソール	血清	≤11.5%	-9.0% ～ 0.3%	基準範囲内	A3929026

ISR：実試料（検体）再分析

2. 生物薬剤学試験

RA 承認時に提出した生物薬剤学試験 5 試験は，IR 製剤を用いた UC の申請に必要とするデータを網羅している。これら 5 試験の試験の概略を Table 4 にまとめた。試験のデザイン，方法および結果の詳細は，RA 承認時 CTD 2.7.1.1.4 および 2.7.1.2 項に示した。

Table 4. バイオアベイラビリティおよび生物学的同等性試験の概略

治験 No. 実施期間	目的	試験 デザイン	被験者数 （男性/女性）	用量	製剤の種類
A3921005 2003 年 1 月 ～2003 年 4 月	相対的 BA（空腹時）および食事の影響	非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー	健康成人 12 例（12 例/ 0 例）	50 mg	OPC 50 mg, 第 2a 相用錠剤 5 mg および第 2a 相用錠剤 20 mg（5 mg 錠 2 錠および 20 mg 錠 2 錠で 50 mg 投与）
A3921075 2010 年 9 月	BE（空腹時）	非盲検，単回投与，3 期クロスオーバー	健康成人 26 例（26 例/ 0 例）	10 mg	市販用錠剤 10 mg, 第 3 相用錠剤 5 mg（5 mg 錠 2 錠で 10 mg 投与）， 第 2b 相用錠剤 5 mg（5 mg 錠 2 錠で 10 mg 投与）
A3921076 2010 年 9 月	食事の影響	非盲検，単回投与，2 期クロスオーバー	健康成人 16 例（16 例/ 0 例）	10 mg	市販用錠剤 10 mg
A3921077 2010 年 7 月 ～2010 年 8 月	絶対的 BA（空腹時）	非盲検，単回投与，2 期クロスオーバー	健康成人 12 例（12 例/ 0 例）	10 mg	市販用錠剤 10 mg, 静脈注射用製剤 1.0 mg/mL（10 mg IV 投与）
A3921135 2011 年 2 月 ～2011 年 3 月	BE（空腹時）	非盲検，単回投与，2 期クロスオーバー	健康成人 24 例（24 例/ 0 例）	5 mg	第 2b 相用錠剤 5 mg（5 mg 錠 1 錠で 5 mg 投与）， 第 2b 相用錠剤 1 mg（1 mg 錠 5 錠で 5 mg 投与）

Source：A3921005-report-body，A3921075-report-body，A3921076-report-body，A3921077-report-body および A3921135-report-body
OPC：用時調製用の粉末製剤（経口液剤），BA：バイオアベイラビリティ，BE：生物学的同等性，IV：静脈内

3. 個々の試験結果の要約

A3921005, A3921075, A3921076, A3921077 および A3921135 試験結果の要約は RA 承認時の CTD 2.7.1 項に記載した。これらの試験の総括報告書は RA 承認時の第 5 部に含めた。

本 1.1 項に示したとおり，本申請で新たに追加する生物薬剤学試験はない。

4. 全試験を通しての結果の比較と解析

本申請で新たな結果の比較および解析は実施していない。

5. 全体のまとめと結論

本申請にあたり，トファシチニブ 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。

既提出の RA 承認時の生物薬剤学的特性に関するデータおよび UC の臨床試験で得られた関連情報から，以下の結論を得た。

- UC の第 3 相試験に用いた IR 市販用錠剤および第 2b 相試験に用いた第 2b 相用錠剤は，UC および RA の臨床試験に用いた第 3 相用錠剤と生物学的に同等であった。

- ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）より算出されたトファシチニブ錠剤の相対的 BA は，経口液剤と類似していた。

- トファシチニブの吸収は良好で，絶対的経口 BA は 74%であった。

- 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と考えられた。

- 生物薬剤学分類システム（Biopharmaceutics Classification System：BCS）に基づくと，トファシチニブはクラスⅢ（高い溶解性－低い膜透過性）に属した。

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 2
LIST OF FIGURES 3
略号および用語の定義一覧 5
要約 7
1. 背景および概観 10
1.1. In Vitro 試験 11
1.2. 臨床試験 12
1.3. 母集団薬物動態 14
1.4. 有効性および安全性についての曝露量反応関係 15
1.5. 生物学的分析法 16
2. 個々の試験結果の要約 16
2.1. In vitro の代謝/トランスポーター試験 16
2.1.1. ウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素の代謝に関連した薬物相互作用 16
2.1.2. トランスポーターに関連した薬物相互作用 17
2.1.3. CYP の誘導に関連した薬物相互作用 17
2.2. 臨床試験 17
2.2.1. メトホルミンとの薬物相互作用（A3921143） 18
2.2.2. RA 患者における糸球体濾過速度への影響（A3921152） 20
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 22
3.1. 薬物動態の特徴 22
3.1.1. 健康成人における単回および反復投与時の薬物動態 22
3.2. UC 患者における母集団薬物動態解析 22
3.2.1. 方法の概略 23
3.2.2. 結果 23
3.3. UC および RA 患者での全身曝露の比較 29
3.4. 用量および曝露量反応関係 29
3.4.1. 第 3 相試験での用量選択の根拠 29
3.4.2. 有効性の曝露量反応関係 31
3.4.2.1. 寛解導入療法 31
3.4.2.2. 寛解維持療法 39
3.4.3. 安全性の曝露量反応関係 51

3.4.3.1. 着目すべき有害事象 51
3.4.3.2. 臨床検査値 58
3.4.4. 曝露量応答解析の概要 65
3.5. 内因性・外因性の要因に対する用量調節 68
3.5.1. 薬物相互作用 68
3.5.1.1. メトホルミンとの相互作用試験（A3921143） 69
3.5.1.2. ウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素を介した相互作用（CP-690550_06Ju112_110657） 69
3.5.2. 日本人と外国人の薬物動態比較 69
3.5.3. 日本人と外国人の有効性における曝露量反応比較 70
4. 特別な試験 72
5. 参考文献 72

LIST OF TABLES

Table 1. ヒト生体試料を用いたトファシチニブ in vitro 試験 12
Table 2. トファシチニブの完了した第 1 相試験（臨床薬理試験）一覧 12
Table 3. ポピュレーション PK 解析に使用した UC 患者における第 2 相および第 3 相試験の概要 15
Table 4. メトホルミンとの薬物相互作用試験の試験デザインの概略（A3921143 試験） 18
Table 5. 外国人健康成人にメトホルミン 500 mg を単剤およびトファシチニブ 30 mg BID と併用経口投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータ（A3921143 試験） 19
Table 6. ベースラインから第 1 期終了時までの mGFR 値の変化（ANCOVA）（A3921152） 21
Table 7. ポピュレーション PK モデルからのパラメータ推定値 24
Table 8. ポピュレーション PK 解析の最終モデルから得られた共変量パラメータ推定値 25
Table 9. 第 3 相寛解導入試験で曝露量に C_{avg} を用いた E_{max} モデルによる寛解率および粘膜治癒率の予測値（95%予測区間） 34
Table 10. 寛解維持試験（A3921096）で，Week 52 での主要評価項目および重要な副次的評価項目の反応率の推定値（プラセボとの差）：マルコフ連鎖モデルの基本モデルを用いてトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} に対応する反応率の比較 43
Table 11. 抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無ごとの寛解維持試験のベースライン Mayo スコア，寛解および経口ステロイド薬併用の概要 48

Table 12. 寛解維持試験（A3921096）で，Week 52 での重要な副次的評価項目の反応率の推定値（プラセボとの差）：経時的ロジスティック回帰モデルを用いてトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} に対応する反応率の比較 49

Table 13. 発現率（件/100 人・年）および曝露期間 51

Table 14. 有効性および安全性の曝露量反応解析一覧 65

LIST OF FIGURES

Figure 1. 外国人健康成人にメトホルミン 500 mg を単剤およびトファシチニブ 30 mg BID と併用経口投与したときのメトホルミンの血漿中濃度（中央値）の経時的推移（A3921143） 19

Figure 2. UC 患者におけるトファシチニブの PK に及ぼす共変量の影響 26

Figure 3. UC 患者の基本モデルに基づく CL/F とベースライン時のアルブミンおよびベースライン Mayo スコアの関係 28

Figure 4. Week 8 の臨床的寛解率の E_{max} 用量反応モデルと Week 8 の各用量群内の効果（FAS）（A3921063） 30

Figure 5. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）の併合データを用い，C_{avg} を曝露量とした曝露量反応解析から予測される寛解率 33

Figure 6. 寛解導入療法で 10 mg BID を投与したとき，寛解率のプラセボとの差に及ぼす共変量の効果（典型的な被験者との比較） 35

Figure 7. 寛解導入試験の最終モデルで用量により層別した部分 Mayo スコア平均値のベースラインからの変化量の視覚的事後予測性能評価 38

Figure 8. 寛解維持試験（A3921096）で，マルコフ連鎖モデルの基本モデルを用いてトファシチニブの C_{avg} の関数としたときの Week 52 での寛解率の推定値：ベースライン時に寛解を達成していた被験者（左図）と達成していない被験者（右図） 40

Figure 9. 寛解維持試験（A3921096）で，マルコフ連鎖モデルの基本モデルを用いてトファシチニブの C_{avg} の関数としたときの持続的ステロイドフリー寛解率の推定値：ベースライン時に寛解を達成していた被験者（左図）と達成していない被験者（右図） 41

Figure 10. 寛解維持試験（A3921096）で，マルコフ連鎖モデルの基本モデルを用いてトファシチニブの C_{avg} の関数としたときの Week 52 での粘膜治癒率の推定値：ベースライン時に寛解を達成していた被験者（左図）と達成していない被験者（右図） 42

Figure 11. 5 mg BID を投与したときの寛解率のプラセボとの差に及ぼす共変量の効果：ベースライン時に寛解を達成していた被験者（上図）およびベースライン時に寛解を達成していない被験者（下図） 45

Figure 12. 5 mg BID を投与したときの粘膜治癒率のプラセボとの差に及ぼす共変量の効果：ベースライン時に粘膜治癒を達成した被験者（上図）およびベースライン時に粘膜治癒を達成していない被験者（下図） 46

Figure 13. 寛解維持試験（A3921096）の Week 24 および Week 52 における寛解率の予測値：トファシチニブの C_{avg} の関数として，抗 TNF 薬無効例（TNFi Non-responder）と無効例以外の被験者（TNFi naïve/Responder）で層別 50

Figure 14. モデルに基づいた重篤な感染症の推定発現率（平均値および 90%信頼区間）：MDOS を用いた解析（左図）および MCAV を用いた解析（右図） 52

Figure 15. モデルに基づいた帯状疱疹の推定発現率（平均値および 90%信頼区間）：MDOS を用いた解析（左図）および MCAV を用いた解析（右図） 54

Figure 16. モデルに基づいた日和見感染の推定発現率（平均値および 90%信頼区間）：MDOS を用いた解析（左図）および MCAV を用いた解析（右図） 55

Figure 17. モデルに基づいた NMSC の推定発現率（平均値および 90%信頼区間）：MDOS を用いた解析（左図）および MCAV を用いた解析（右図） 57

Figure 18. 寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 におけるトファシチニブの曝露量（C_{avg}）ごとの ALT 実測値 59

Figure 19. 寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 におけるトファシチニブの曝露量（C_{avg}）ごとの AST 実測値 60

Figure 20. 寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 におけるトファシチニブの曝露量（C_{avg}）ごとの Hgb 実測値 61

Figure 21. 寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 におけるトファシチニブの曝露量（C_{avg}）ごとの NEU 実測値 62

Figure 22. 寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 におけるトファシチニブの曝露量（C_{avg}）ごとの ALC 実測値 63

Figure 23. UC 患者における人種ごと投与ごとの定常状態での C_{avg} 70

Figure 24. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095 試験）の併合データを用い，C_{avg} を曝露量とした曝露量反応解析から予測される寛解率と人種ごとの観測値 71

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
5-ASA	5-Aminosalicylic acid：5-アミノサリチル酸
ADME	Absorption, distribution, metabolism and excretion：吸収，分布，代謝，排泄
AE	Adverse event：有害事象
ALC	Absolute lymphocyte counts：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
AST	Aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
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
AUC_{inf}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time：ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	Bioavailability：バイオアベイラビリティ
BCRP	Breast cancer resistance protein：乳癌耐性タンパク質
BID	Twice daily：1 日 2 回
BMI	Body mass index：肥満度指数
C_{avg}	Average plasma concentration：平均血漿中濃度
C_{max}	Maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
C_{trough}	Pre-dose plasma concentration：投与前血漿中濃度
CHO	Chinese hamster ovary：チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval：信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance：見かけの経口クリアランス
CLcr	Creatinine clearance：クレアチニンクリアランス
CLr	Renal clearance：腎クリアランス
CRP	C-Reactive protein：C 反応性タンパク
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
EC_{50}	Concentration corresponding to 50% of the maximum effect：最大効果の 50%の効果を示す濃度
eGFR	estimated GFR：推定 GFR
ESRD	End-stage renal disease：末期腎疾患
E_{max}	Maximum effect：最大効果
E-R	Exposure-response：曝露量反応
FOCEI	First-order conditional estimation with interaction：相互作用を考慮した条件付き一次近似法
GFR	Glomerular filtration rate：糸球体濾過速度
HEK	Human embryonic kidney：ヒト胎児由来腎臓
Hgb	Hemoglobin：ヘモグロビン
hOATP	Human organic anion transporting polypeptide：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド
hOCT	Human organic cation transporter：ヒト有機カチオントランスポーター
IC_{50}	50% inhibitory concentration：50%阻害濃度
IOV	Inter-occasion variability：時期間変動

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
IIV	Inter-individual variability：個体間変動
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
Ka	First order absorption rate constant：1 次吸収速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法
LME	Linear mixed effects models：線形混合効果モデル
MACE	Major adverse cardiovascular events：心血管系事象
MCAV	Time-weighted C_{avg} at steady state：定常状態における時間加重平均血漿中濃度
MDOS	Time-weighted average dose：時間加重平均投与量
mGFR	measured GFR：糸球体濾過速度測定値
NEU	Neutrophil counts：絶対好中球数
NMSC	Non-melanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
OATP	Organic anion transporting polypeptide：有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter：有機カチオントランスポーター
P-gp	P-glycoprotein：P–糖タンパク質
PK	Pharmacokinetic：薬物動態（学）
PMAR	Population modeling analysis report
PK-PD	Pharmacokinetic and pharmacodynamic：薬物動態－薬力学
QD	Once daily：1 日 1 回
RA	Rheumatoid arthritis：関節リウマチ
sNDA	Supplemental new drug application
SCHH	Sandwich-cultured human hepatocyte：サンドイッチ培養ヒト肝細胞
SCM	Stepwise covariate model：ステップワイズの共変量モデル
$t_{1/2}$	Terminal half-life：消失相半減期
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
UC	Ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase：ウリジン二リン酸–グルクロン酸転移酵素
V/F	Apparent volume of distribution：見かけの分布容積
VPC	Visual predictive check：視覚的事後予測性能評価

要約

本項では，母集団薬物動態（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，ならびに腎機能障害患者，肝機能障害患者および薬物相互作用（DDI）に対して潰瘍性大腸炎（UC）患者で推奨される用量調節の根拠となる PK データを要約した。

さらに，トファシチニブ開発プログラムにおける臨床薬理試験 24 試験およびヒト生体試料を用いた in vitro 試験 19 試験の PK データも評価した。

- 臨床薬理試験 22 試験および in vitro 試験 13 試験は関節リウマチ（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 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。

また，参考資料として RA 患者のポピュレーション PK 解析ならびに RA 患者の有効性および安全性評価のために実施した E-R 解析の結果についても適宜参照した（RA 承認時 CTD 5.3.3.5.1 項 PMAR-00178 および 5.3.5.3.10 項 PMAR-00223）。

本概要では，以下に示す臨床薬理の観点から，UC 適応追加に際し，PK と有効性および安全性に関する E-R 関係について検討した。

- UC 患者のポピュレーション PK 解析の結果

- PK データに基づく用量調節（腎機能障害，肝機能障害および DDI）

- UC 患者の有効性に関する以下の E-R 解析（寛解導入時および寛解維持時）

寛解導入

第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）のデータを併合し，寛解導入試験の有効性の主要評価項目である Week 8 での寛解を含む二値変数の評価項目とトファシチニブの血漿中曝露量パラメータ［平均血漿中濃度（C_{avg}）または投与前濃度（C_{trough}）］との関係を検討するためにロジスティック回帰分析を実施した。また，第 2 相寛解導入試験（A3921063）データも上記の第 3 相試験データと併合し，同様のロジスティック回帰分析を実施した。

第 3 相寛解導入試験の併合データを用いて，Week 2，4 および 8 の部分 Mayo スコア，直腸出血および排便回数サブスコア，ならびに Week 8 の Mayo スコアを用いて比例オッズモデルによる E-R 解析を実施した。

寛解維持

寛解維持試験（A3921096）の Week 24 および 52 での有効性評価項目の二値変数を用いたロジスティック回帰分析およびマルコフ連鎖モデルによる E-R 解析を実施した。

寛解維持試験の Week 24 および 52 の Mayo スコアを用いたカテゴリーデータによる E-R 解析を実施した。

- UC 患者で特に注目すべき有害事象（AE）に関する E-R 解析

UC 患者の第 2 相および第 3 相試験（A3921063, 3921094, A3921095, A3921096 および 3921139）のデータを併合し，曝露量が重篤な感染症，帯状疱疹，日和見感染，非黒色腫皮膚癌（NMSC）の発現に与える影響を評価するためにポアソン回帰を実施した。

ポアソン回帰分析での曝露量の指標として時間加重平均投与量（MDOS）および定常状態における時間加重 C_{avg}（MCAV）を用いた。

- 臨床検査値異常に関する E-R 解析

血液学的検査項目［ヘモグロビン（Hgb），絶対好中球数（NEU），絶対リンパ球数（ALC）］および肝機能［アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）］に関する検査項目を臨床検査値異常の評価項目とした E-R 関係について，時間および曝露量（C_{avg}）との関係性を図を用いて視覚的に検討するとともに、線形モデルによる解析を実施した。

本概要に記載した内容から示された結論を以下に示す。

UC 患者におけるポピュレーション PK

- UC 患者におけるトファシチニブの血漿中濃度の経時的推移は，見かけの経口クリアランス（CL/F），見かけの分布容積（V/F），1 次吸収速度定数からなる 1 コンパートメントモデルによって適切に記述することができた。

- 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（IIV）［変動係数（%CV）］は，UC 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療法期間を通して安定している（明らかな変化は認められない）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，性別，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。これは，UC 患者の臨床試験に登録された被験者で，典型的な背景因子を有する被験者と各因子の 10 パーセンタイルまたは 90 パーセンタイルを有する被験者の血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）または最高血漿中濃度（C_{max}）の推定値の差が 20%未満であったことに基づく。

有効性の曝露量反応関係

寛解導入療法

- 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）のデータを併合し，10 mg BID を投与したときの寛解率（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%と推定された。

- 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} から推定される寛解率および粘膜治癒率を比較したとき，5 mg BID 投与での有効性は 10 mg BID よりも低いことが示された。また，5 mg BID 投

与時の寛解率のプラセボとの差の推定値は 6.4%であり，臨床的に意味のない差であると考えられた。寛解導入試験開始直後に治験実施計画書を改訂し，15 mg BID への組み入れを中止した（本 3.4.1 項）。寛解導入試験から得られた有効性の 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療法の至適用量は 10 mg BID であることが支持された。

- 寛解および粘膜治癒の E-R モデルにおける共変量探索の結果から，ベースライン Mayo スコアおよび抗腫瘍壊死因子（TNF）薬による前治療での効果不十分の有無が，トファシチニブの曝露量に加えて，有効性に影響を与える有意な共変量であることが示された。
  - ベースライン Mayo スコアが低い被験者では，Week 8 で寛解および粘膜治癒を達成する可能性が高い。
  - 抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の被験者（以降，抗 TNF 薬無効例と記載）と抗 TNF 薬無効例以外の被験者ではプラセボ調整後の有効性に影響が認められなかった。抗 TNF 薬無効例では，抗 TNF 薬無効例以外の被験者と比較して，プラセボ群およびトファシチニブ 10 mg BID 群の両群で低い有効性を示した。その結果，プラセボ調整後の有効性は両群で同様であった。
- Week 2，4 および 8 の部分 Mayo スコアの経時的 E-R 解析により，Week 2 までに Week 8 の 68%の効果が得られ，早期に効果が発現することが示された。

寛解維持療法

- Week 52 の有効性について，10 mg BID 投与後の実測値を 5 mg BID 投与時と比較したとき，主要評価項目（寛解率）は，寛解維持試験のベースラインで寛解を達成していた被験者で 27%，達成していない被験者で 30%高い効果が得られた。粘膜治癒率は，ベースライン時に粘膜治癒を達成してい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%高い効果が得られた。持続的ステロイドフリー寛解率は，ベースラインで寛解を達成していた被験者で 34%高い効果が得られた。モデル推定値からは，全集団で 5 mg BID に比べて 10 mg BID では，主要評価項目および副次的評価項目の結果が 27%から 44%高くなることが予測された。
- 抗 TNF 薬無効例では，5 mg BID に比べて 10 mg BID で Week 52 の寛解率が 41%高くなると予測された。抗 TNF 薬無効例以外の被験者での増加率は 19%であったことから，抗 TNF 薬無効例では無効例以外の被験者と比較して，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。
- ベースラインで寛解を達成していた被験者では，5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} におけるの Week 52 の寛解率のプラセボとの差は，マルコフ E-R モデルからそれぞれ 29%および 41%と推定された。ベースラインで寛解を達成していない被験者では，それぞれ 18%および 26%と推定された。この結果は，寛解導入療法に反応性の高い被験者（寛解を達成している被験者）では，寛解維持効果が高いことを示し，ベースラインで寛解を達成していない被験者の 10 mg BID の寛解維持効果は，寛解を達成していた被験者の 5 mg BID の寛解維持効果とほぼ等しかった。しかしながら，前述のとおり，5 mg BID と 10 mg BID の効果の相対的な増加率は両集団で同様であった。
- 抗 TNF 薬の前治療歴を因子に組み入れた経時的ロジスティック回帰モデルによる分析では，抗 TNF 薬無効例で Week 52 での寛解率のプラセボとの差は，5 mg BID および 10 mg BID でそれぞれ 14%および 24%と推定された。抗 TNF 薬無効例以外の被験者では，それぞれ 29%

および 36%であり，抗 TNF 薬無効例以外の被験者のような難治性でない集団ではいずれの用量でも高い効果を示すと予測された。前述のとおり，5 mg BID と 10 mg BID の効果の相対的な増加率は，抗 TNF 薬無効例で高いと予測された。

- 多変量解析による共変量探索の結果から，ベースライン時の Mayo スコア，年齢，寛解維持試験のベースライン時の経口ステロイド薬の併用が，寛解および粘膜治癒の最終モデルで有意な予測因子であった。
  - ベースライン Mayo スコアが低いほど寛解率および粘膜治癒率が高い傾向がみられた。
  - 寛解維持試験のベースライン時に経口ステロイド薬の併用ありの被験者は，併用なしの被験者と比較して Week 52 の寛解率および粘膜治癒率が低くなる関連性がみられた。
  - 年齢が高いほど，わずかながら寛解率が高くなる傾向がみられた。

UC 患者で注目すべき有害事象の曝露量反応解析

- 全体として，AE の発現率は，トファシチニブの曝露量の増加とともに上昇する傾向が認められた。しかしながら，帯状疱疹を除いて 10 mg BID と 5 mg BID の AE の発現率には，発現率の比（リスク比）およびその 95%信頼区間（CI）から統計的に有意な差は認められなかった。
- 平均 C_{avg}（MCAV）を予測因子としたモデル解析では，5 mg BID に対する 10 mg BID のリスク比（95% CI）は，重症な感染症で 1.12（0.642，1.95），日和見感染で 1.85（0.857，3.98），帯状疱疹で 1.84（1.21，2.79）および NMSC で 2.33（0.863，6.28）と予測された。

臨床検査値異常の曝露量反応解析

- ALT および AST はトファシチニブの曝露量の増加に伴いわずかに増加することが示された。
  - 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} の幾何平均値に対応する ALT 増加のプラセボとの差の平均値（95% CI）は，それぞれ 1.86（0.84，2.88）IU/L および 3.72（1.68，5.76）IU/L であった。
  - 同様に，AST 増加のプラセボとの差の平均値（95% CI）は，5 mg BID および 10 mg BID 投与でそれぞれ 1.98（1.21，2.75）IU/L および 3.96（2.41，5.50）IU/L であった。
- Hgb は，トファシチニブの曝露量の増加に伴い減少する傾向が認められたが，寛解維持試験においては統計的に有意な変化ではなかった。
- NEU は，寛解導入試験または寛解維持試験で，トファシチニブの曝露量に対して統計的に有意な変化は認められなかった。
- ALC は，寛解導入試験では時間またはトファシチニブの曝露量に対して統計的に有意な変化は認められず，寛解維持試験では継時的に減少する傾向が認められた。この傾向は，RA の長期投与でも観察されている。

1. 背景および概観

健康被験者，RA 患者およびその他の被験者を対象として，トファシチニブの PK 特性を検討した。RA 承認申請時までに，代謝およびバイオアベイラビリティ（BA）を評価するために，それぞれ放射性同位体標識化合物をヒトに用いた ADME（吸収，分布，代謝，排泄）試験および絶対

的 BA 試験を実施した。また，トファシチニブの PK に対する年齢，性別，体重，人種，腎機能障害（軽度，中等度，および末期腎疾患を含む重度の腎機能障害），肝機能障害（軽度および中等度）およびチトクロム P450（CYP）2C19 の遺伝子多型などの内因性要因の影響を，臨床薬理試験またはポピュレーション PK 解析（sparse sampling）によって検討した。さらに，トファシチニブの PK に対する他の薬剤の影響を検討するために，併用薬（メトトレキサート，ケトコナゾール，フルコナゾール，リファンピシン，タクロリムスおよびシクロスポリン）との DDI 試験および食事の影響を検討する臨床薬理試験を実施した。また，in vitro 試験の結果からも予想されたとおり，ミダゾラムや経口避妊薬との DDI 試験により，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確認されている。RA 承認申請後に完了した臨床薬理試験として，有機カチオントランスポーター（OCT）の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 OCT の基質輸送を阻害する可能性を評価する試験，およびトファシチニブが糸球体濾過速度（GFR）に及ぼす影響を評価する試験を実施した。なお，これらの臨床薬理試験の結果は，トファシチニブの PK および DDI 特性を理解するために実施された in vitro 試験によって裏付けられている。

1.1. In Vitro 試験

ヒト生体試料を用いて腸管透過性，タンパク結合，血球移行，肝代謝，CYP450 分子種および複数のトランスポーターへの影響を検討した in vitro 試験 19 試験を Table 1 に要約した。19 試験のうち，13 試験が RA 承認申請時に提出済みであり（RA 承認時 CTD 2.7.2.2.1 項参照），6 試験が RA 承認申請後に完了した新規試験である。

Table 1. ヒト生体試料を用いたトファシチニブ in vitro 試験

目的	試験番号
マウス，ラット，イヌ，サルおよびヒトにおけるトファシチニブの血漿タンパク結合	DM20[redacted]-690550-018
ヒト血清アルブミンおよびヒトα1-酸性糖タンパク質におけるトファシチニブのタンパク結合	DM20[redacted]-690550-025
ラット，サルおよびヒトの全血におけるトファシチニブの血漿中濃度に対する血液中濃度の比	CP-690550_[redacted]_055956
ヒト肝ミクロソームおよび組換えヒト CYP を用いたトファシチニブの代謝に関与する酵素の同定	DM20[redacted]-690550-046
トファシチニブの代謝に関連するヒト CYP の同定	DM20[redacted]-690550-067
ヒトの薬物代謝酵素に対するトファシチニブの影響	DM20[redacted]-690550-020
トファシチニブによる UGT の阻害の可能性についての検討 [a]	**CP-690550_[redacted]_110657**
ヒトの肝細胞を用いたトファシチニブによる CYP3A4 および CYP1A2 の誘導の可能性についての検討	DM20[redacted]-04524477-001
ヒトの肝細胞を用いたトファシチニブによる CYP2B6 の誘導の可能性についての検討 [a]	**XT123150**
トファシチニブが P-gp の基質となる可能性の検討	XT088024/PF-04524477
トファシチニブの P-gp 阻害作用の検討	PF-04524477-10/[redacted]/060532
トファシチニブが BCRP の基質となる可能性の検討	CP-690550_[redacted]_175813
トファシチニブが hOCT1 の基質となる可能性の検討 [a]	**CP-690550_[redacted]_101907**
トファシチニブが hOCT2 の基質となる可能性の検討 [a]	**XT128410 ([redacted]02423)**
トファシチニブの hOCT2 阻害作用の検討	CP-690,550/[redacted]/135323
トファシチニブが hOATP1B1 または hOATP 1B3 の基質となる可能性の検討 [a]	**CP-690550_[redacted]_163834**
トファシチニブの hOATP1B1 阻害作用の検討	CP-690550_[redacted]_192119
トファシチニブの hOATP1B3 阻害作用の検討	CP-690550_[redacted]_095440
トファシチニブの肝取り込みの検討 [a]	**CP-690550_[redacted]_110259**

BCRP : 乳癌耐性タンパク質, CYP : チトクロム P450, hOATP : ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド, hOCT : ヒト有機カチオントランスポーター，P-gp：P–糖タンパク質，UGT：ウリジン二リン酸–グルクロン酸転移酵素

a 本申請で新規の試験

1.2. 臨床試験

トファシチニブ開発プログラムにおける臨床薬理試験 24 試験の概要を Table 2 に示す。24 試験のうち 22 試験の結果は，RA 承認申請時に提出済みであり（RA 承認時 CTD 2.7.2.2.2 項参照），2 試験（A3921143 および A3921152）は RA 承認申請後に完了した新規試験である。

Table 2. トファシチニブの完了した第 1 相試験（臨床薬理試験）一覧

治験 No. 目的	対象	登録症例数	治験デザイン	用法用量／投与期間／対照薬
A3921002 ヒト初回投与	健康成人	95	R, DB, PG, PC, SD	0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 60, 100 mg (OPC), プラセボ
A3921003 反復投与の忍容性	安定期の乾癬患者	59	R, ISBSO, PG, PC, MD	5, 10, 20, 30 mg BID (OPC), 60 mg QD (錠剤), 50 mg BID (錠剤), プラセボ; 14 日間
A3921004 末期腎不全時の PK	末期腎不全 (血液透析) 患者	12	NR, OL, 2 期, SD	1 期: 10 mg (OPC); 透析終了 1-2 時間後 2 期: 10 mg (OPC); 透析 4 時間前

治験 No. 目的	対象	登録症例数	治験デザイン	用法用量／投与期間／対照薬
A3921005 予備的相対的 BA および食事の影響	健康成人	12	R, OL, 3 期 XO, SD	投与 A: 50 mg (錠剤) ; 絶食下 投与 B: 50 mg (錠剤) ; 摂食下 投与 C: 50 mg (OPC) ; 絶食下
A3921006 腎機能障害時の PK	健康成人および腎機能障害患者	24	NR, OL, PG, SD	10 mg (錠剤)
A3921010 放射性標識体を用いた ADME	健康成人	6	NR, OL, SD	トファシチニブ 50 mg［^{14}C］OPC (放射性物質投与量はおよそ 163 μCi)
A3921013 MTX との相互作用	RA 患者	12	NR, OL, 単一固定順序, MD, SD (MTX)	MTX 固定用量 SD; 第 1, 7 日 30 mg BID (錠剤); 第 3-7 日
A3921014 フルコナゾールとの相互作用	健康成人	12	OL, 単一固定順序, SD, MD (フルコナゾール)	1 期: 30 mg SD (錠剤) 2 期: 30 mg SD (錠剤); 第 5 日, フルコナゾール 200-400 mg QD; 第 1-7 日
A3921015 肝機能障害時の PK	健康成人および肝機能障害患者	18	NR, OL, SD	10 mg (錠剤)
A3921020 Tac, CsA との相互作用	健康成人	24	OL, 単一固定順序, SD, MD (Tac, CsA)	コホート A 1 期: 10 mg SD (錠剤);第 1 日, 2 期: Tac 5 mg BID; 第 1-7 日, 10 mg SD (錠剤) + Tac 5 mg SD; 第 8 日 コホート B 1 期: 10 mg SD (錠剤);第 1 日, 2 期: CsA 200 mg BID; 第 1-5 日, 10 mg SD (錠剤) + CsA 200 mg SD; 第 6 日
A3921028 QTc 間隔への影響	健康成人	60	R, PC, AC, ISBSO (トファシチニブ/プラセボ), OL (対照薬), 3 期 XO, SD	投与 A: 100 mg (錠剤) 投与 B: モキシフロキサシン 400 mg 投与 C: プラセボ
A3921033 GFR への影響	健康成人	34	R, DB, SO, PC, MD	15 mg BID (錠剤) またはプラセボ; 14 日間
A3921036 日本人と外国人における PK	健康成人	25	R, ISBSO, PC, SD, MD	コホート A: 1, 5, 30 mg SD (錠剤); 第 1, 4, 7 日 コホート B: 15 mg SD (錠剤) またはプラセボ SD; 第 1 日, 15 mg BID (錠剤) またはプラセボ; 第 4-8 日
A3921054 ケトコナゾールとの相互作用	健康成人	12	OL, 単一固定順序, 2 期, SD, MD (ケトコナゾール)	1 期: 10 mg SD (錠剤) 2 期: ケトコナゾール 400 mg QD; 第 1-3 日, 10 mg SD (錠剤); 第 3 日
A3921056 リファンピシンとの相互作用	健康成人	12	OL, 単一固定順序, 2 期, SD, MD (リファンピシン)	1 期: 30 mg SD (錠剤) 2 期: リファンピシン 600 mg QD; 第 1-7 日, 30 mg SD (錠剤); 第 8 日
A3921059 ミダゾラムとの相互作用	健康成人	25	R, 2 期 XO, OL, MD, SD (ミタゾラム)	投与 A: ミダゾラム経口用シロップ 2 mg SD 投与 B: 30 mg BID (錠剤); 第 1-7 日, ミダゾラム経口用シロップ 2 mg SD; 第 7 日
A3921065 中国人における PK	健康成人	12	OL, SD, MD	10 mg SD (錠剤); 第 1 日, 10 mg BID (錠剤) ; 第 2-6 日
A3921071 経口避妊薬との相互作用	健康成人女性	20	R, OL, 2 期 XO, MD, SD (経口避妊薬)	投与 A: エチニルエストラジオール 30 μg/レボノルゲストレル 150 μg SD; 第 1 日 投与 B: 30 mg BID (錠剤); 第 1-11 日, エチニルエストラジオール 30 μg/レボノルゲストレル 150 μg SD; 第 10 日

治験 No. 目的	対象	登録症例数	治験デザイン	用法用量／投与期間／対照薬
A3921075 生物学的同等性	健康成人	26	R, OL, 3 期 XO, SD,	投与 A: 10 mg （市販予定錠剤） 投与 B: 10 mg （第 3 相用錠剤 2×5 mg） 投与 C: 10 mg （第 2b 相用錠剤 2×5 mg）
A3921076 最終製剤における食事の影響	健康成人	16	R, OL, 2 期 XO, SD	投与 A: 10 mg （市販予定錠剤），摂食下 投与 B: 10 mg （市販予定錠剤），絶食下
A3921077 絶対的 BA	健康成人	12	R, OL, 2 期 XO, SD	投与 A: 10 mg （市販予定錠剤） 投与 B: 10 mg （IV）
A3921135 生物学的同等性	健康成人	24	R, OL, 2 期 XO, SD	投与 A: 5 mg （第 2b 相用錠剤 1×5 mg） 投与 B: 5 mg （第 2b 相用錠剤 5×1 mg）
A3921143 **メトホルミンとの相互作用 [a]**	**健康成人**	**24**	**OL, 固定順序**	**30 mg BID; 第 2-4 日, メトホルミン 500 mg; 第 1, 4 日**
A3921152 **GFR への影響 [a]**	**RA 患者**	**148**	**R, PC, PG,** **2 期固定順序**	**投与 A: 10 mg BID: 1 期第 1-43 日, プラセボ BID: 2 期第 1-29 日** **投与 B: プラセボ BID; 1 期および 2 期**

PK：薬物動態，BA：バイオアベイラビリティ，ADME：吸収，分布，代謝，排泄，MTX：メトトレキサート，CsA：シクロスポリン，Tac：タクロリムス，GFR：糸球体濾過速度，RA：関節リウマチ，R：無作為化，DB：二重盲検，PG：並行群，PC：プラセボ対照，SD：単回投与，ISBSO：治験責任医師および被験者盲検ならびに治験依頼者非盲検，MD：反復投与，NR：非無作為化，OL：非盲検，XO：クロスオーバー，AC：実薬対照，SO：治験依頼者非盲検，OPC：用時調製用の粉末製剤，BID：1 日 2 回，QD：1 日 1 回，IV：静脈内投与

a 本申請で新規の試験

1.3. 母集団薬物動態

UC 患者における第 2 相試験 1 試験（A3921063），同一の試験デザインで実施した第 3 相寛解導入試験 2 試験（A3921094 および A3921095）および第 3 相寛解維持試験（A3921096）から得られた血漿中トファシチニブ濃度–時間データを用いて実施したポピュレーション PK 解析の結果を CTD 5.3.3.5 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-513 に要約した。解析に用いた試験の主要なデザインおよび検体の採取時点を Table 3 に示す。

Table 3. ポピュレーション PK 解析に使用した UC 患者における第 2 相および第 3 相試験の概要

治験 No.	試験デザイン/投与期間	投与方法	組み入れ被験者数	血漿検体採取
		第 2 相用量反応試験		
A3921063 完了	無作為化,二重盲検,多施設共同,並行群間,プラセボ対照比較試験 投与期間：8 週間	0.5 mg BID 3 mg BID 10 mg BID 15 mg BID	31 33 31 48	ベースライン Week 8：投与前，投与後 0.25，0.5，1 および 2～3 時間 2 および 4 週目：1 時間間隔で 2 点
		第 3 相寛解導入試験		
A3921094 完了	無作為化,二重盲検,多施設共同,並行群間,プラセボ対照寛解導入試験 投与期間：9 週間	10 mg BID 15 mg BID	468 15	Week 2：投与前および投与後 0.5 時間 Week 8：投与前および投与後 2 時間
A3921095 完了	無作為化,二重盲検,多施設共同,並行群間,プラセボ対照寛解導入試験 投与期間：9 週間	10 mg BID 15 mg BID	422 5	Week 2：投与前および投与後 0.5 時間 Week 8：投与前および投与後 2 時間
		第 3 相寛解維持試験		
A3921096 完了	無作為化,二重盲検,多施設共同,並行群間,プラセボ対照寛解維持試験 投与期間：53 週間	5 mg BID 10 mg BID	191 189	Week 8：投与前および投与後 0.5 時間 Week 24 : 投与前および投与後 2 時間 Week 52：投与前および投与後 0.5 時間

Source：5.3.3.5 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-513 Tables 1 および 2
BID：1 日 2 回，PK：薬物動態，UC：潰瘍性大腸炎

UC 患者におけるトファシチニブの PK の特徴およびトファシチニブの PK に及ぼす内因性および外因性要因の影響を検討する目的で，第 2 相（A3921063），第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）ならびに第 3 相寛解維持試験（A3921096）の PK データを併合した。ポピュレーション PK 解析は非線形混合効果モデルを用いて実施した。ポピュレーション PK 解析から得られた曝露量パラメータは E-R モデルの構築に利用した。

なお，RA 患者を対象としたトファシチニブのポピュレーション PK 解析については，RA 承認時 CTD 5.3.3.5.1 項 PMAR-00178 に記載した。

1.4. 有効性および安全性についての曝露量反応関係

中等症から重症の UC 患者を対象とした第 3 相試験では，同一デザインによるプラセボ対照寛解導入試験を 2 試験，プラセボ対照寛解維持試験および長期非盲検試験を各 1 試験実施した。寛解導入試験では 10 mg BID，寛解維持試験では 5 mg BID および 10 mg BID を評価した。長期非盲検試験に組み入れられた被験者は，5 mg BID または 10 mg BID 投与を受けた。

第 2 相，プラセボ対照用量反応試験（A3921063）では中等症から重症の UC 患者を対象として 30 倍の範囲（0.5，3，10 および 15 mg BID）の用量を評価した。本試験から得られた有効性の結果を用いた E-R モデル解析の結果を，第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）の用量 10 mg BID の設定根拠として用いた。UC 患者における寛解維持データは得られていなかったが，寛解導入試験で 5 mg BID および 10 mg BID における寛解導入に関する用量反応を評価した。また，10 mg BID の寛解導入後，より低用量で寛解維持効果が得られる可能性についても評価した。UC 患者における第 3 相試験の用量設定根拠については，本 3.4.1 項に記載した。

UC 患者における臨床試験の結果を用いた有効性および安全性評価項目に関する E-R 解析の結果から，トファシチニブ 10 mg BID を寛解導入に用いることが適切であることが示された。寛解維持療法では，5 mg BID および 10 mg BID のいずれも有効であることが示され，いずれの有効性評価項目においても 5 mg BID と比較して 10 mg BID でより高い有効性を示した。5 mg BID と比較して 10 mg BID で有効性が高くなる程度は，抗 TNF 薬無効例以外よりも抗 TNF 薬無効例で顕著であった。安全性の E-R 解析では，AE（重症な感染症，帯状疱疹，日和見感染および NMSC）の発現率（件/100 人・年）はトファシチニブの曝露量が増加するほど上昇する傾向が認められたものの，帯状疱疹を除いて，10 mg BID の 5 mg BID に対するリスク比は有意ではなかった。

1.5. 生物学的分析法

新規の臨床薬理試験および UC 患者を対象とした第 2 相および第 3 相試験におけるトファシチニブ血漿中濃度の分析法（定量下限値，定量範囲，真度および精度）の概要を CTD 2.7.1 項 Table 2 に示した。RA 承認申請時に提出済みの試験に関しては，RA 承認時 CTD 2.7.1.5 項参照のこと。

トファシチニブは C3 および C4 に 2 つのキラル中心を有する。3R，4R の立体構造を持つトファシチニブのみが薬理活性を有し，ジアステレオマーとして存在する割合は医薬品有効成分中 0.2%未満である。RA 承認申請後に，in vivo における立体変換が起きていないことを確認するため，トファシチニブのトランス立体異性体（3R，4S；3S，4R）およびシス立体異性体（3S，4S）を分析するため，バリデートされたアキラルおよびキラル液体クロマトグラフィ/タンデム質量分析法（LC-MS/MS）を開発した（CP-690,550_[redacted]_134333 および CP-690,550_[redacted]_132414）。これらの分析法（定量下限値：0.500 ng/mL）によって，トファシチニブの推定臨床濃度の 1%以上のトランス立体異性体またはシス立体異性体への立体変換が検出可能となった。これらのバリデートされた分析法の要約を CTD 2.6.4.2 項に示す。RA 患者を対象とした長期投与試験（A3921024）において，5 mg BID を投与した被験者から定常状態で採取した検体を分析した結果，ジアステレオマーおよびエナンチオマーは検出されず，トファシチニブの立体変換は in vivo では確認されなかった（CP-690,550_[redacted]_133741）。

2. 個々の試験結果の要約

2.1. In vitro の代謝/トランスポーター試験

既提出の in vitro 試験 13 試験の結果は RA 承認時 CTD 2.7.2 項に記載している。新たに実施した in vitro 試験 6 試験について，結果の概要を以下に示す。

2.1.1. ウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素の代謝に関連した薬物相互作用

CP 690550_[redacted]_110657：トファシチニブがヒト肝ミクロソーム中のウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素（UGT）酵素活性を阻害する可能性を評価した in vitro 試験

トファシチニブの UGT（1A1，1A4，1A6，1A9 および 2B7）酵素活性の阻害能について，in vitro 試験で評価した。ヒト肝ミクロソームを用いて 100 μM までのトファシチニブ濃度で，2%ウシ血清アルブミンを添加および無添加の条件下で試験を実施した。本試験で得られた 50%阻害濃度（IC_{50}）推定値は，すべて 100 μM を超えていた。これらの値は UC 患者に 10 mg BID を投与したときの定常状態での非結合型 C_{max}（約 178 nM）の 560 倍以上であるため，UGT 酵素を介して代謝される併用薬の代謝をトファシチニブが阻害する可能性は低いことが示唆された（CTD 2.6.4.7.1 項）。

2.1.2. トランスポーターに関連した薬物相互作用

CP 690550_[redacted]_101907：ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1）の基質としてトファシチニブを評価する in vitro 試験
XT128410 ([redacted]_02423)：hOCT2 の基質としてトファシチニブを評価する in vitro 試験

メトホルミンを陽性対照として，ヒト有機カチオントランスポーター（hOCT1）を強制発現させたヒト胎児由来腎臓（HEK）293 細胞（hOCT1-HEK293）および hOCT2 を強制発現させたチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞（hOCT2-CHO）を用いて，トファシチニブの hOCT1 および hOCT2 の基質としての評価を行った。本試験の結果から，トファシチニブは最大 300 μM までの濃度で，hOCT1 および hOCT2 のいずれの基質にもならないことが示唆された（CTD 2.6.4.7.3 項）。

CP 690550_[redacted]_163834：ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP）1B1 および hOATP1B3 の基質としてのトファシチニブの in vitro 評価

ヒト有機アニオン輸送ポリペプチド（hOATP）1B1 または hOATP1B3 を強制発現させた HEK293 細胞において，トファシチニブは検討した濃度 900 μM まで線形の取り込みを示し，野生型 HEK293 細胞における取り込みと同様であった。本試験の結果から，トファシチニブが hOATP1B1 および hOATP1B3 の基質にならないことが示唆された（CTD 2.6.4.7.3 項）。

CP 690550_[redacted]_110259：サンドイッチ培養ヒト肝細胞におけるトファシチニブの肝取り込み試験

ロスバスタチンを陽性対照として，サンドイッチ培養ヒト肝細胞（SCHH）を用いて，1 μM および 20 μM の濃度のトファシチニブの肝取り込みに対するリファマイシンの阻害効果を評価した。リファマイシンによってロスバスタチンの取り込みの 93%が阻害されたのに対し，1 μM および 20 μM の濃度のトファシチニブの取り込みはそれぞれ 12%および 34%阻害されたのみであった。本試験の結果から，取り込みトランスポーターがトファシチニブの肝取り込みにおいて主要な役割を果たす可能性は低いと考えられる（CTD 2.6.4.7.3 項）。

2.1.3. CYP の誘導に関連した薬物相互作用

XT123150：培養凍結保存ヒト肝細胞においてトファシチニブが CYP2B6 を誘導する可能性を検討した in vitro 試験

不死化ヒト肝細胞（Fa2N-4 細胞株）および凍結保存したヒト肝細胞を用いた in vitro 試験において，トファシチニブが CYP2B6 を誘導する可能性を 100 μM（31,200 ng/mL）の濃度まで検討した。典型的な誘導剤であるフェノバルビタールを用いて，この in vitro モデルにおける CYP2B6 活性の上昇を確認した。1 つのロットの肝細胞においては，CYP2B6 酵素活性および mRNA 発現量は，トファシチニブ 12.5 μM 以上で 2 倍を超える上昇を示したが，他の 2 つのロットの肝細胞では mRNA 発現量の上昇はトファシチニブ 25 μM 以上で認められた。しかし，これらの濃度は UC 患者に 10 mg BID を投与したときの定常状態での非結合型 C_{max}（約 178 nM）の 70 倍以上であることから，トファシチニブの臨床濃度では CYP2B6 が誘導されるリスクは低いことが示唆された（CTD 2.6.4.7.2 項）。

2.2. 臨床試験

メトホルミンとの DDI 試験（A3921143）および RA 患者を対象として GFR への影響を検討した第 1 相試験（A3921152）の結果を以下に要約した。RA 承認申請時に提出済みの第 1 相試験 22 試験の結果は，RA 承認時 CTD 2.7.2.2.2 項に記載した。

2.2.1. メトホルミンとの薬物相互作用（A3921143）

A3921143 試験は, 外国人健康成人を対象としてメトホルミンの PK に及ぼすトファシチニブの影響を検討する，非盲検，固定順序，DDI 試験として実施した。20～55 歳までの男性被験者 24 例が組み入れられ，全例が試験を完了した。試験デザインの概略を Table 4 に示す。第 1 日に，メトホルミン 500 mg を単回経口投与し，第 2 日から第 4 日の午前にトファシチニブを 30 mg BID（12 時間間隔）で反復投与し，第 4 日の午後に，トファシチニブ 30 mg を単回経口投与した。

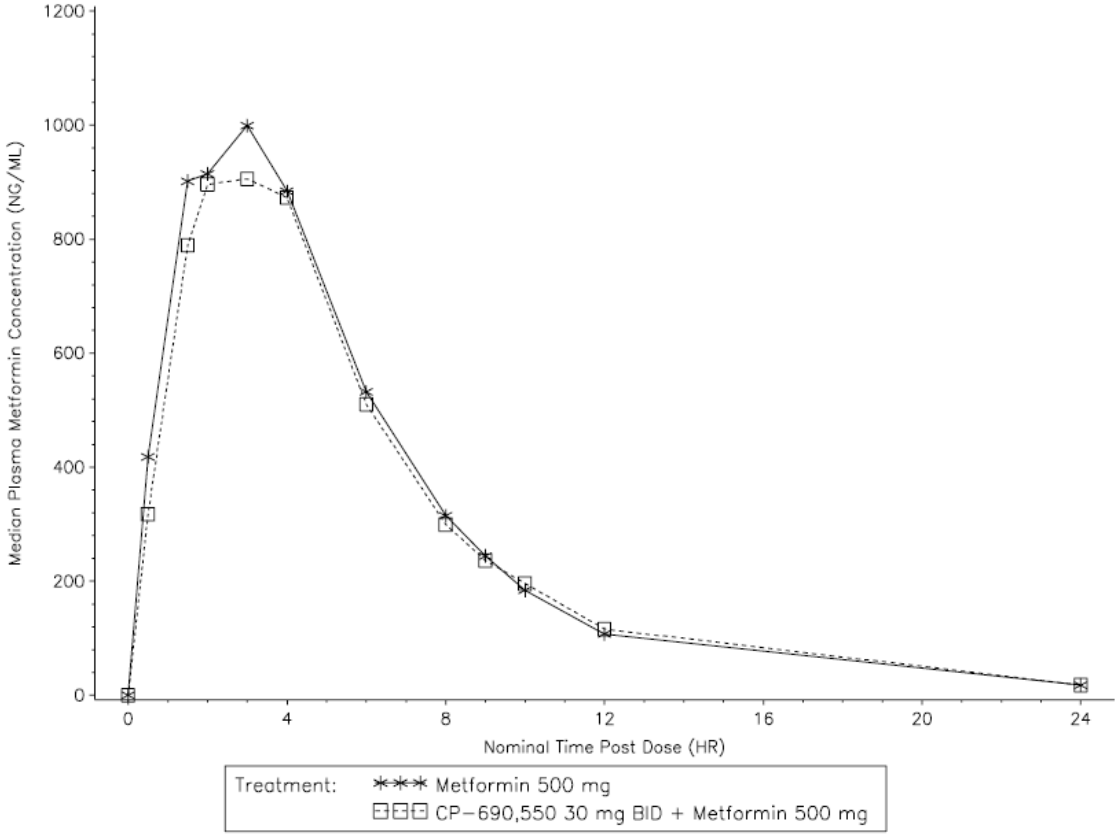
Table 4. メトホルミンとの薬物相互作用試験の試験デザインの概略（A3921143 試験）

試験日	治験薬の投与
第 1 日	午前にメトホルミン 500 mg を経口投与
第 2 日	午前にトファシチニブ 30 mg を経口投与
	午後（12 時間後）にトファシチニブ 30 mg を経口投与
第 3 日	午前にトファシチニブ 30 mg を経口投与
	午後（12 時間後）にトファシチニブ 30 mg を経口投与
第 4 日	午前にメトホルミン 500 mg+トファシチニブ 30 mg を経口投与
	午後（12 時間後）にトファシチニブ 30 mg を経口投与
第 5 日	治験薬の投与なし（退所）

Source：5.3.3.4.1 A3921143-report-body Table 1

トファシチニブ併用時および非併用時の血漿中メトホルミン濃度の経時的推移（中央値）を Figure 1 に，メトホルミンの PK パラメータを Table 5 に要約する。AUC_{inf}，C_{max} および腎クリアランス（CLr）の調整済み幾何平均値の比（トファシチニブ併用投与/メトホルミン単剤投与）はそれぞれ，97.82%，92.55%および 100.18%であり，幾何平均値の比の 90%CI は 80%～125%の範囲に含まれた。したがって，メトホルミン単回投与をトファシチニブ反復投与と併用した場合，相互作用はみられなかった。最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）の中央値および消失相半減期（$t_{½}$）の平均値は両投与間で類似していた。

Figure 1.　外国人健康成人にメトホルミン500 mgを単剤およびトファシチニブ30 mg BIDと併用経口投与したときのメトホルミンの血漿中濃度(中央値)の経時的推移(A3921143)



Source：5.3.3.4.1 A3921143-report-body Figure 1
BID：1 日 2 回，CP-690,550：トファシチニブ

Table 5.　外国人健康成人にメトホルミン500 mgを単剤およびトファシチニブ30 mg BIDと併用経口投与したときのメトホルミンの薬物動態パラメータ（A3921143 試験）

薬物動態パラメータ	調整済み幾何平均		調整済み幾何平均の比 [a] (%)	比の 90% CI (%)
	メトホルミン 500 mg +トファシチニブ 30 mg BID（試験群：24 例）	メトホルミン 500 mg 単剤投与（対照群：24 例）		
C_{max} (ng/mL)	993.9	1074	92.55	86.91, 98.57
AUC_{inf} (ng·h/mL)	6673	6821	97.82	97.25, 103.17
T_{max} (h)[b]	2.50 (1.50-4.00)	3.00 (1.50-4.00)	--	--
$t_{½}$ (h)[c]	4.233 (11)	4.288 (12)	--	--
CLr (mL/min)	597.5	596.4	100.18	96.92, 103.55

Source：5.3.3.4.1 A3921143-report-body Table 14，Table 15 および Table 14.4.3.1.1
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{inf}：ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，T_{max}：最高血漿中濃度到達時間，　$t_{½}$：消失相半減期，CLr：腎クリアランス
a 試験群/対照群
b 中央値（範囲）
c 算術平均（%CV）

2.2.2. RA 患者における糸球体濾過速度への影響（A3921152）

A3921152 試験は，外国人活動性 RA 患者を対象としてトファシチニブが GFR に及ぼす影響を検討する，無作為化，プラセボ対照，2 期，固定順序，第 1 相試験として実施した。22～77 歳の被験者 148 例が無作為化され，全員が少なくとも 1 回の治験薬の投与を受けた。このうち 133 例（89.9%）が試験を完了した。以下の 2 つの固定順序投与群のいずれかに被験者を 2：1 の比で無作為化した。

- 投与群 1：第 1 期にトファシチニブ 10 mg の BID 経口投与，第 2 期にプラセボの BID 経口投与
- 投与群 2：第 1 期および第 2 期ともプラセボの BID 経口投与

治験薬（トファシチニブまたはプラセボ 2 錠）は 12 時間ごとの朝晩 1 回ずつ経口で投与した。治験薬は食後または空腹時に投与することとした。投与期間は第 1 期で 43 日間（最大 50 日間），第 2 期で 29 日間（最大 36 日間）とした。

主要評価項目である糸球体濾過速度測定値（mGFR）のベースラインから第 1 期終了時までの変化を Table 6 に示す。活動性 RA 患者を対象に，イオヘキソール血清クリアランスの変化を測定することによって，トファシチニブが GFR に及ぼす影響を推定した結果，mGFR（イオヘキソール血清クリアランス）のベースラインからの減少の幾何平均値の比はプラセボ投与群と比較して，トファシチニブ 10 mg BID 群で大きかった（幾何平均値の比：0.92，比の 90%CI：0.86，0.98）。1 ヵ月の休薬期間の後，トファシチニブ群における mGFR の平均値は上昇し，プラセボ群との差は認められなかった（幾何平均値の比：1.04，比の 90%CI：0.97，1.11）。トファシチニブ 10 mg BID 群の RA 患者における血清クレアチニン平均値の増加ならびに Cockcroft & Gault 式および MDRD 式に基づいた推定 GFR（eGFR）の平均値の減少は，どちらも同様に mGFR の減少を反映していた。

Table 6.　ベースラインから第 1 期終了時までの mGFR 値の変化（ANCOVA）（A3921152）

対象集団	治療群	N	ベースライン時の幾何平均値 [a]（mL/min/1.73 m^2）	N	第 1 期終了時の幾何平均値 [b]（mL/min/1.73 m^2）	N	調整済み幾何平均値の変動倍率	90% CI	調整済み幾何平均値の変動倍率比 [c]	90% CI
FAS (Observed Case[d])	トファシチニブ→プラセボ [e, f]	96	87.13	91	79.35	91	0.91	0.88-0.95	0.92	0.86, 0.98
	プラセボ→プラセボ [g]	51	87.63	46	87.01	46	0.99	0.94-1.04		
PP1[h]	トファシチニブ→プラセボ [e, f]	88	86.64	87	78.96	87	0.91	0.87-0.95	0.92	0.86, 0.98
	プラセボ→プラセボ [g]	46	88.08	46	87.01	46	0.99	0.94-1.05		

Source：5.3.3.2.1 A3921152-report Table 14.2.1.1.2
ベースラインからの mGFR 対数値の変化を従属変数に，治療群およびベースライン時の対数値を共変量とした ANCOVA。
ANCOVA：共分散分析，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，mGFR：糸球体濾過速度測定値，PP1：per protocol population 1
a　ベースライン時の幾何平均値は，導入期および第 1 期第 1 日の投与前の測定で得られた数値の平均値とした。
b　第 1 期終了時は第 1 期第 43 日とした。
c　トファシチニブ→プラセボ：プラセボ→プラセボ
d　欠測値は補完しない。
e　第 1 期でトファシチニブ 10 mg（1 日 2 回），2 期でプラセボ（1 日 2 回）の経口投与を受けた被験者。
f　第 1 期で誤った治験薬の投与を受けた 1 例（被験者 ID：10241016）を除く。
g　第 1 期，第 2 期ともプラセボ（1 日 2 回）の経口投与を受けた被験者。
h　PP1 は FAS のうち，腎機能評価に影響を及ぼすと考えられる重大なプロトコールからの逸脱なく第 1 期を完了したすべての被験者とした。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 薬物動態の特徴

3.1.1. 健康成人における単回および反復投与時の薬物動態

健康成人被験者を対象にトファシチニブを単回および反復投与したときのトファシチニブの PK については，RA 承認申請時に提出済みの試験成績から得られたトファシチニブの PK 特性の概要を以下に示す。各試験の詳細および内因性・外因性要因がトファシチニブの PK に影響を及ぼす可能性については, RA 承認時 CTD 2.7.2.3.1.1 項および RA 承認時 CTD 5.3.3.5.2 項 PMAR-00210 に記載した。

RA 承認申請時に提出済みの試験成績から得られたトファシチニブの ADME に関連した PK 特性の概要を以下に示す。各試験の詳細および内因性・外因性要因がトファシチニブの PK に影響を及ぼす可能性については，RA 承認時 CTD 2.7.2.3.1.2 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，全身曝露量は用量にほぼ比例して増加した。
- トファシチニブの $t_{½}$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 CYP3A4 を介して代謝され, CYP2C19 によってもわずかに代謝されると考えられた。
- 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ており，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。
- トファシチニブのヒトでの立体変換は認められなかった（本 1.5 項）。

3.2. UC 患者における母集団薬物動態解析

UC 患者を対象とした第 2 相試験 1 試験，第 3 相寛解導入試験 2 試験および第 3 相寛解維持試験 1 試験の結果を用いたポピュレーション PK 解析に基づく UC 患者におけるトファシチニブの PK について以下に要約する。

本解析は，中等症から重症の UC 患者におけるトファシチニブの PK の検討，UC 患者におけるトファシチニブの PK に影響を与える内因性・外因性要因の影響（共変量）の特定および E-R 解析で用いる被験者ごとの定常状態における曝露量の推定を目的として実施した。解析の詳細は解析報告書（CTD 5.3.3.5 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-513）に記載した。

3.2.1. 方法の概略

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 例における 6230 点の観測値を解析の対象とし，非線形混合効果モデルを用いた。第 2 相および第 3 相試験では，トファシチニブの用量として 5 用量（0.5，3，5，10 および 15 mg BID）を評価した。

全データの被験者背景は，男性 641 例および女性 455 例，年齢の範囲は 18～80 歳，ベースライン時の体重の中央値（範囲）は 72 kg（37～155 kg）であった。人種は，白人が 81.3%，黒人が 1.0%，アジア人が 10.9%，その他の人種が 4.2%，および人種不明が 2.6%であった。民族は，ヒスパニックおよびヒスパニック以外の被験者はそれぞれ解析対象集団の 3.4%および 80.9%，民族不明が 15.7%であった。

ポピュレーション PK 解析には，NONMEM® (version 7.3 : ICON Development Solutions，Hanover，Maryland，米国）による非線形混合効果モデルおよび Perl-speaks-NONMEM（PsN version 4.2.0）を用いた。推定法は相互作用を考慮した条件付き一次近似法（FOCEI）を用いた。モデル解析は，基本モデルの構築，変量効果モデルの構築，共変量モデルの構築，ならびにモデルの妥当性および予測性能の評価の順に行った。

モデルに組み込む各共変量について段階的な検定を行い，CL/F および V/F の変動要因として有意な共変量を組み入れることにより最終モデルを構築した。共変量効果の臨床成績との関連性は，最終モデルのパラメータ推定値および推定精度に基づいて評価した。ポピュレーション PK 解析において評価した共変量は，CL/F の変動要因として，人種（白人，黒人，アジア人，その他の人種），性別，民族（ヒスパニック，ヒスパニック以外），ベースライン時の年齢，体重，クレアチニンクリアランス（CLcr，Cockcroft-Gault 式により算出），C 反応性タンパク（CRP），アルブミン， Mayo スコア，ALT，アルカリフォスファターゼおよび併用薬［経口ステロイド薬および 5-アミノサリチル酸（5-ASA）］，V/F の変動要因として性別，ベースライン時の年齢および体重であった。ベースライン時の体重，年齢および CLcr は，それぞれ基準となる値（中央値付近）として 72 kg，40 歳および 108.7 mL/min で補正した値をべき乗でモデルに組み入れた。不連続変数（性別，人種および民族）の共変量については，人種をアジア人とアジア人以外とするなど，離散二値変数（0 または 1）として各変数のカテゴリーの指標とした。

詳細については，解析報告書（CTD 5.3.3.5 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-513）に記載した。

3.2.2. 結果

基本モデル

CL/F，V/F，1 次吸収速度（Ka）および吸収ラグタイムのパラメータで表した 1 コンパートメントモデルを基本モデルとした。共分散項を用いた指数関数分散モデルによって，CL/F および V/F の IIV をモデル化した。トラフ濃度（投与後の経過時間が 8 時間を超える）およびトラフ以外の

濃度（投与後の経過時間が 8 時間以下）を記述するため，残差変量効果には 2 つの比例誤差モデルを用いた。IIV は残差誤差に含めた。

基本モデルにおける CL/F および V/F の推定値は 25 L/h および 111 L であり，相対標準誤差は 2%未満であった。Ka は 9.86 /h，相対標準誤差は 7.44%と推定された。CL/F の IIV および Ka の時期間変動（IOV）の推定値（%CV）はそれぞれ 25.2%および 192.4%と推定された。V/F の IIV の CL/F の IIV に対するスケーリングパラメータは 0.425 であった。投与後 8 時間以下および 8 時間を超える時点での濃度実測値における残差変動（%CV）は，それぞれ 45.3%および 70.2%，IIV は 52.9%と推定された。

最終モデル

典型的な被験者（非アジア人，男性，体重 72 kg，年齢 40 歳，ベースライン時の CLcr が 108.7 mL/min）における最終モデルのポピュレーション PK パラメータ推定値（ブートストラップによる 95%CI）は，CL/F が 26.3（25.5，27.2）L/h，V/F が 116（112，121）L および Ka が 9.85（7.9，10.8）h^{-1} であった。CL/F の IIV 推定値（%CV）は 22%，Ka の IOV（%CV）は 192%であった。投与後 8 時間以下および 8 時間を超える時点での濃度実測値の残差変動（%CV）は，それぞれ 41.6%および 68.9%，IIV は 58%であった（Table 7）。

Table 7. ポピュレーション PK モデルからのパラメータ推定値

パラメータ	最終モデル			ブートストラップ*	
	点推定値 (RSE%)	IIV (RSE%)	IOV (RSE%)	中央値 (IIV%)	95% CI* (IIV の 95% CI)
CL/F (L/h)	26.3 (1.24)	22.2 (7.72)	--	26.3 (22.2)	25.5，27.2 (19.0，24.5)
V/F (L)	115.8 (1.09)	--		115.5	111.5，120.6
Ka (h^{-1})	9.85 (7.1)	--	191.8 (7.04)	9.86 (191.9)#	7.9，10.8 (179，205)#
比例誤差 (TAD≤8 h, %)	41.6 (2.58)	58 (6.28)		41.3 (58)	38.6，44.4 (54.0，62.2)
比例誤差 (TAD>8 h, %)	68.9 (2.61)	58 (6.28)		68.6 (58)	64.1，73.5 (54.0，62.2)
ラグタイム (h)	0.236 (0.52)	--		0.236	0.218，0.238
スケールパラメータ	0.392 (7.19)	--		0.399	0.305，0.481

* 1000 回中 621 回の実行で収束値が正常に得られた。
# IOV%として示した。
Source：5.3.3.5 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-513 Table 10
RSE%：相対標準誤差，CI：信頼区間（95% CI はブートストラップ法より推定した），CL/F：見かけの経口クリアランス，PK：薬物動態，V/F：見かけの分布容積，IIV：個体間変動，IOV：時期間変動，TAD：投与後の経過時間

共変量パラメータの推定値を Table 8 に要約した。共変量探索の結果から以下の結果が得られた。

- 女性は男性と比較して CL/F が 13.2%低い。
- アジア人は非アジア人と比較して CL/F が 6.8%低い。

- CLcr が 50 mL/min の被験者は CLcr が 108.7 mL/min（ポピュレーション PK データセットの中央値）の被験者と比較して CL/F が 24.0%低い。

- 体重が 53 kg および 95 kg（ポピュレーション PK データセットの 10 および 90 パーセンタイル値）の V/F 推定値は，72 kg（ポピュレーション PK データセットの中央値）の被験者の V/F 推定値と比較してそれぞれ 16.4%低い値および 17.6%高い値を示した。

- 年齢が 80 歳の高齢者の V/F 推定値は，40 歳（ポピュレーション PK データセットの中央値）の被験者と比較して 7.7%低い値を示した。

- 女性は男性と比較して V/F が 15.5 %低い。

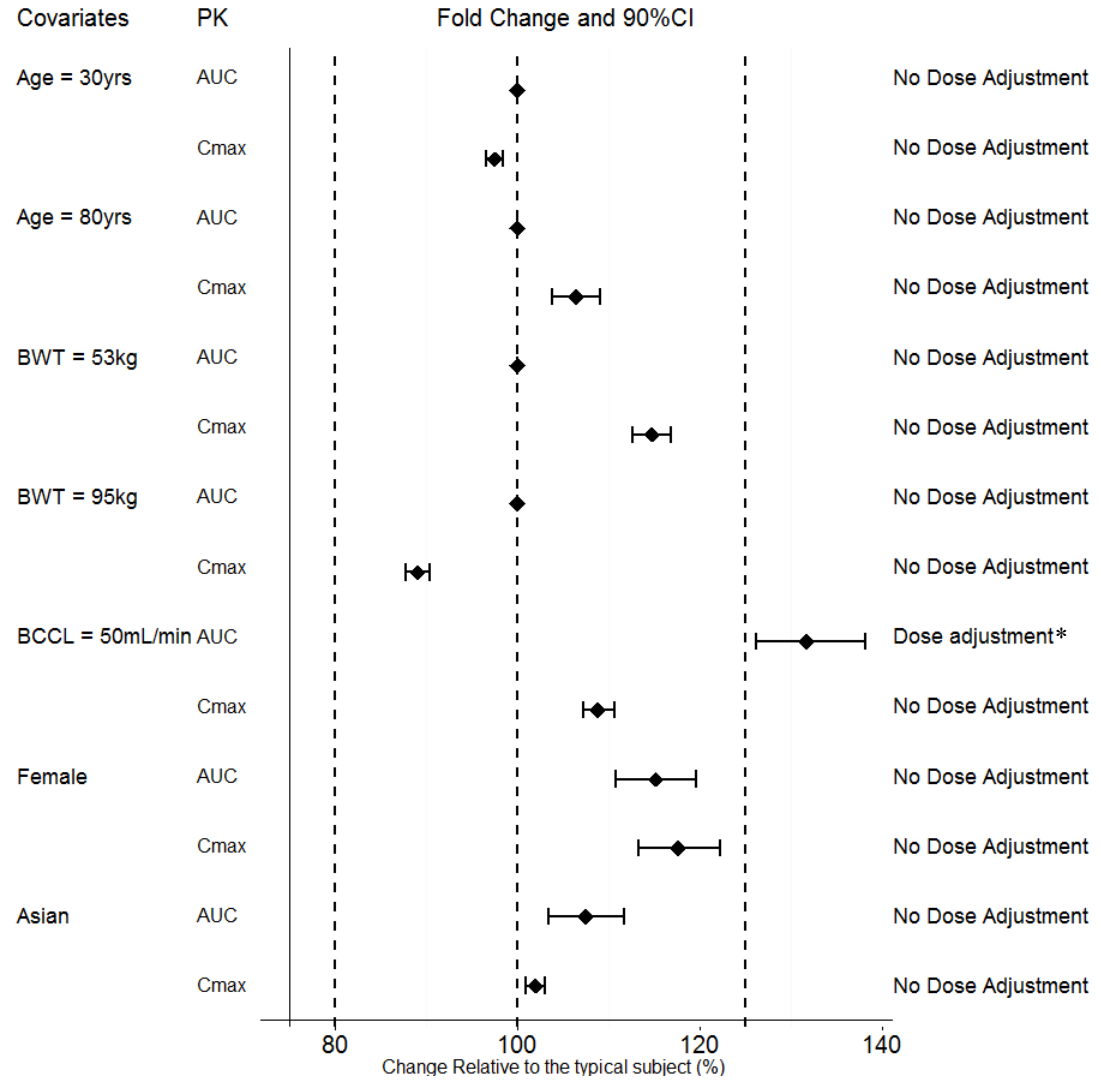
Table 8. ポピュレーション PK 解析の最終モデルから得られた共変量パラメータ推定値

PK パラメータ	共変量	推定値	%RSE	95% CI*
CL/F	ベースライン時の CLcr	0.354	7.57	0.279, 0.426
CL/F	女性	0.868	1.86	0.829, 0.909
CL/F	アジア人	0.932	2.16	0.888, 0.972
V/F	年齢	-0.116	15.05	-0.173, -0.065
V/F	女性	0.845	1.54	0.802, 0.887
V/F	体重	0.585	5.03	0.501, 0.674

* 1000 回中 621 回の実行で収束値が正常に得られた。
Source：5.3.3.5 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-513 Table 11
%RSE：相対標準誤差，CI：信頼区間（95% CI はブートストラップ法より推定した），CL/F：見かけの経口クリアランス，CLcr：クレアチニンクリアランス，PK：薬物動態，V/F：見かけの分布容積

最終モデルから被験者ごとに得られたパラメータ推定値から算出した 5 mg BID および 10 mg BID 投与後の定常状態における投与間隔の AUC の幾何平均値（%CV）は，それぞれ 211.3 ng•hr/mL（22.6%）および 403.8 ng•hr/mL（24.6%）であった。5 mg BID および 10 mg BID 投与後の定常状態における C_{max} の幾何平均値（%CV）は，それぞれ 46.9 ng/mL（19.4%）および 90.8 ng/mL（19.5%）であった。前述の C_{max} および AUC に及ぼす内因性要因の影響を，UC 患者の用量調節の必要性と共に Figure 2 に示す。各共変量が AUC および C_{max} に及ぼす影響について，典型的な被験者（男性，非アジア人，体重 72 kg，ベースライン時の CLcr が 108.7 mL/min，年齢 40 歳）と比較したときの比および 90% CI を示した。連続変数の共変量については，ポピュレーション PK データセットの 10 および 90 パーセンタイル値または参考値を用いて，本ポピュレーションにおいて予想される影響を推定した。ベースライン時の CLcr を除いて，AUC および C_{max} 比の点推定値は 0.88 から 1.22 の範囲内であった。

Figure 2.　UC 患者におけるトファシチニブの PK に及ぼす共変量の影響



Source：5.3.3.5 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-513 Figure 8
*腎機能障害を有する被験者におけるトファシチニブの PK に及ぼす影響を確認した第 1 相試験（A3921006）の結果から，中等度および重度の腎障害を有する被験者（BCCL < 60 mL/min）では用量調節が推奨されている。
点線は，80%−125%範囲を示す。変化の大きさは，典型的な被験者（男性，非アジア人，体重 72 kg，ベースライン時の CLcr が 108.7 mL/min，年齢 40 歳）を標準として示した。体重 53 kg および 95 kg はそれぞれ 10 および 90 パーセンタイル値に相当する。BCCL の影響については，BCCL が 50 mL/min の被験者（解析に用いたデータセットにおける BCCL の最低値は 40.75 mL/min であった）を典型的な被験者と比較した。
AUC：血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度，PK：薬物動態，CI：信頼区間，BWT：ベースライン時の体重，BCCL：ベースライン時のクレアチニンクリアランス，CLcr：クレアチニンクリアランス，UC：潰瘍性大腸炎

UC 患者におけるトファシチニブの曝露量に及ぼす内因性因子の影響について，用量調節の必要性の有無を検討した結果を以下に示す。

腎機能障害

ベースライン時の CLcr 値が 50 mL/min の被験者では，標準的な被験者（ベースライン時の CLcr が 108.7 mL/min，解析に用いたデータセットにおける中央値）と比較して，AUC が 32%高くなると推定された。PK 解析に含めた被験者の中で，ベースライン時の CLcr 値の最低値は 41 mL/min であり，中等度から重度の腎機能障害を有する UC 患者は比較的少なく，60 mL/min 未満の被験者の数は 32 例と少なかった。したがって，腎機能障害を有する被験者における用量調節については，第 1 相試験（A3921004 および A3921006）の結果を用いて検討した（RA 承認時 CTD 2.7.2.3.3.5 項）。

A3921004 試験で，血液透析を受けている末期腎疾患（ESRD）被験者におけるトファシチニブの PK を検討した。その結果，曝露量（AUC）の平均値は過去の健康被験者データと比較して約 40%高く，これはトファシチニブの全身クリアランスに対する CLr の寄与が約 30%であると推定されていることと一致した。A3921006 試験では，軽度，中等度および重度の腎機能障害を有する被験者において，トファシチニブの PK を検討した。その結果，軽度（Cockcroft-Gault 式により算出した CLcr について，50< CLcr ≤80 mL/min），中等度（30< CLcr <50 mL/min）および重度（CLcr <30 mL/min）の腎機能障害を有する被験者における AUC の平均値は健康被験者の値と比較してそれぞれ，37%，43%および 125%高かった。ベースライン時の CLcr 値が 50 mL/min の被験者では，標準的な被験者と比較して，AUC が 32%高くなると推定されたことは，A3921006 試験の軽度および中等度の腎機能障害を有する被験者の結果と一致する。以上の結果から，軽度の腎機能障害を有する UC 患者での用量調節は不要であるが，中等度および重度の腎機能障害を有する UC 患者では，推奨用量の半量に減量することが推奨される。

人種

アジア人 UC 患者は，非アジア人 UC 患者と比較して AUC が 7.3%高いと予測されたが，この差は臨床的に意味のある差ではない。さらに，AUC および C_{max} について比の 90% CI は生物学的同等性の基準となる 80%～125%の範囲内であったことから，アジア人 UC 患者における用量調節は不要である。

黒人 UC 患者（11 例）では非黒人 UC 患者と比較して PK パラメータに意味のある差は認められなかったものの，モデルが収束しなかったために影響の程度を推定することができなかった。19 例の黒人 RA 患者を含む RA 患者のポピュレーション PK 解析の結果では，白人 RA 患者と比較して C_{avg} の差は 5%以下であった（RA 承認時 CTD 5.3.3.5.1 項 PMAR-00178）。したがって，黒人と白人 UC 患者で，トファシチニブの曝露量に大きな差が生じる可能性は低いことが示唆された。

年齢および体重

年齢および体重は CL/F に有意な影響を及ぼす因子ではなかった。したがって，UC 患者間の AUC の差はこれら内因性因子によって説明することはできなかった。年齢および体重は V/F の有意な共変量であり，C_{max} の推定値は，高齢者で上昇し，体重の増加と共に低下した。典型的な年齢および体重の被験者で推定された C_{max} 値と比較したときの比および 90% CI（Figure 2）を示し，本ポピュレーションにおいて予想される影響を推定したとき，体重および年齢による C_{max} の変動は臨床で問題となる程度ではなく，これら因子による用量調節は不要である。

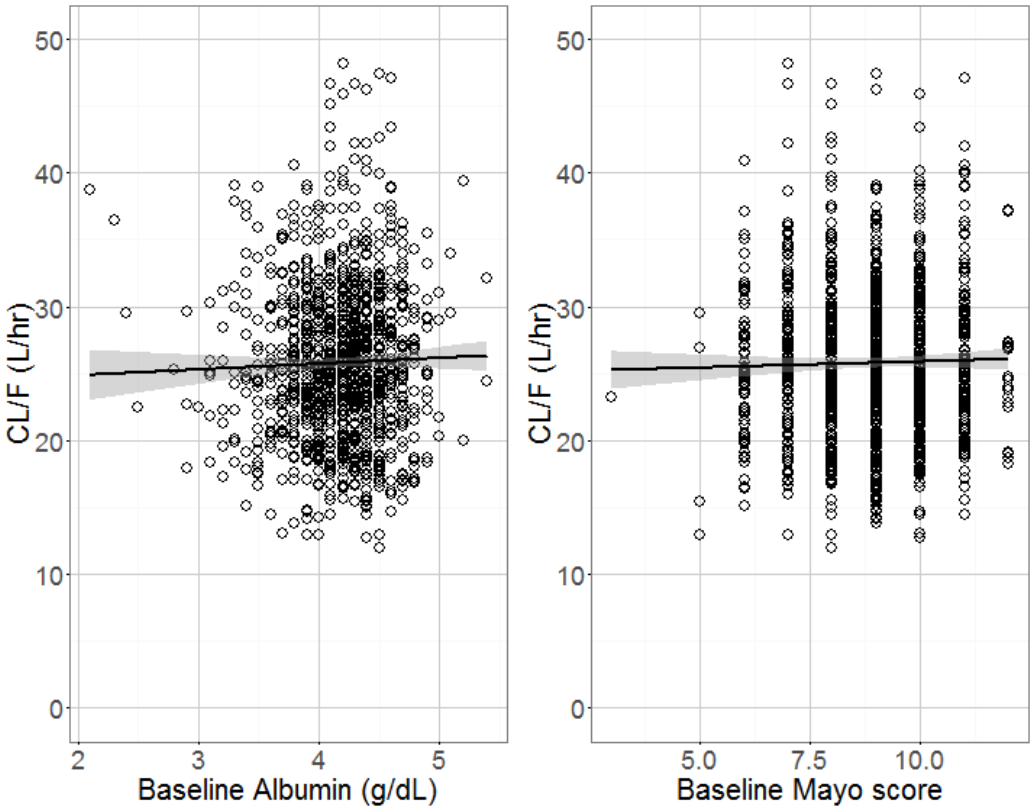
性別

女性 UC 患者では，男性 UC 患者と比べて AUC が 15.2%高いことが予想されたが，臨床的に意味のある差ではない。AUC および C_{max} の女性に対する男性の比およびその 90% CI は 80%～125%の範囲内であったことから，PK の性差に基づく用量調節は不要である。

ベースライン時の疾患の重症度

ベースライン時の UC の重症度の指標となるベースライン時のアルブミン濃度は，最終モデルで CL/F の有意な共変量ではなかった。これは，被験者ごとの CL/F の基本モデルによる推定値とベースライン時のアルブミン濃度に相関がなかったことと一致する（Figure 3）。同様に，もうひとつの疾患の重症度の指標となるベースライン時の Mayo スコアは，最終モデルで CL/F の有意な共変量ではなく，基本モデルからの CL/F の推定値との相関も見られなかった。

Figure 3. UC 患者の基本モデルに基づく CL/F とベースライン時のアルブミンおよびベースライン Mayo スコアの関係



○：被験者ごとの推定値，実線：smooth line，網掛け：smooth line の 95% CI
Source：5.3.3.5 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-513 Figure 4
UC：潰瘍性大腸炎，CL/F：見かけの経口クリアランス，CI：信頼区間

上記の内因性因子に加えて，基本モデルで CL/F に対するトファシチニブによる治療期間の影響を評価した結果，治療期間は有意な因子でなかったことから，投与量に対応するトファシチニブの曝露量は，UC 患者の寛解導入から寛解維持までの治療期間を通して変化しないと予想した。

UC 患者におけるポピュレーション PK 解析から，年齢，体重，人種，民族および性別などの共変量による用量調節は不要であることが示され，これは RA 患者での知見（RA 承認時 CTD 2.7.2 項）とも一致する。さらに，トファシチニブの曝露量はベースライン時の疾患の重症度および治療期間の影響も受けないことから，これらの因子による用量調節も不要である。

詳細は解析報告書（CTD 5.3.3.5 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-513）に記載する。

3.3. UC および RA 患者での全身曝露の比較

- ポピュレーション PK 解析の結果から，UC 患者でのトファシチニブの曝露量（5 mg BID 投与後の定常状態での AUC_{24}）は 423 ng•h/mL であり，RA 患者の曝露量（507 ng•h/mL）と大きく異ならなかった。詳細は RA 承認申請時に提出したポピュレーション PK 解析報告書（RA 承認時 CTD 5.3.3.5.1 項 PMAR-00178）に記載している。

- UC 患者および RA 患者のポピュレーション PK 解析でそれぞれ共変量を評価した結果，いずれの解析結果からも，年齢，体重，性別，人種または民族による用量調節は不要であることが示された。

- RA 患者と同様に UC 患者でもトファシチニブのクリアランスに時間依存的な影響は認められなかった。したがって，UC 患者の曝露量は寛解導入および寛解維持療法の治療期間内で大きく変動することはないと考えられる。

- ポピュレーション PK 解析の結果から，AUC の IIV（%CV）は UC 患者および RA 患者で同様であることが示された（それぞれ 23%および 27%）。

- UC 患者および RA 患者の全身曝露量は，健康被験者と比較して高い値を示した。健康被験者の定常状態での AUC_{24} の幾何平均値は 311 ng•h/mL であり，上述の患者集団の値よりも低かった。患者と健康被験者間の曝露量の差は，炎症刺激による CYP450 酵素のダウンレギュレーションに起因している可能性が考えられる[1]。

3.4. 用量および曝露量反応関係

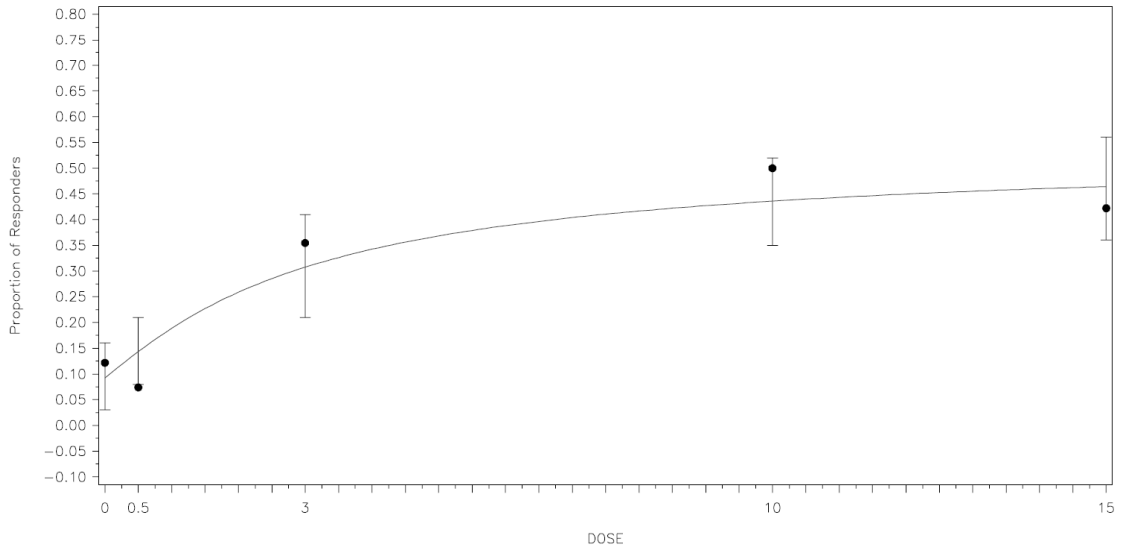
本項では，UC の推奨用法用量の裏付けとなる UC 患者における第 3 相試験の用量設定根拠の概要を示した後，第 2 相および第 3 相試験のデータを用いた有効性および安全性の E-R 解析結果より得られた知見を示す。

3.4.1. 第 3 相試験での用量選択の根拠

第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で評価したトファシチニブの用量は，中等症から重症の UC 患者にトファシチニブを 30 倍の用量範囲（0.5，3，10 および 15 mg BID）で投与した第 2 相プラセボ対照試験（A3921063）の有効性データを用いた用量反応モデルから選択した。Week 8 の二値変数の有効性評価項目をトファシチニブの用量の関数として，線形または最大効果（E_{max}）モデルを用いてロジスティック回帰により記述した。臨床反応（主要評価項目）は線形モデル，臨床的寛解（副次的評価項目）は E_{max} モデルを用いて解析した（CTD 5.3.5.1 項 A3921063-report-body）。

臨床的寛解の E_{max} モデルから推定した 3 mg BID および 15 mg BID 投与時の有効性は，10 mg BID 投与時の寛解率と比較して，3 mg BID では 37%低く，15 mg BID では 8.5%高かった。3 mg BID，10 mg BID および 15 mg BID 投与で臨床的寛解率のプラセボとの差（90% CI）は，それぞれ 0.215（0.097，0.333），0.343（0.234，0.453）および 0.372（0.253，0.490）であり，高用量の 2 用量で安定した寛解効果が得られた（Figure 4）。A3921063 試験の安全性は，AE の発現頻度および臨床検査値の変動について，トファシチニブの RA 患者の臨床試験で認められたものと同様であった。したがって，第 3 相寛解導入試験の用量は，主に有効性データに基づき選択した。

Figure 4. Week 8 の臨床的寛解率の E_{max} 用量反応モデルと Week 8 の各用量群内の効果（FAS）（A3921063）



Source：5.3.5.1 A3921063- report-body Figure 3
黒丸は，臨床的寛解を示した被験者の割合の実測値。曲線および 90%信頼区間は，E_{max} モデルによる臨床的寛解を示した被験者の割合の推定値。A3921063 試験における主要な有効性解析対象集団は FAS とし，無作為割り付けされた被験者で，治療不成功のため早期中止したかまたは本試験の二重盲検期に 1 週間以上の投与を完了し，有効な Mayo スコアが 1 回以上得られているすべての被験者を含めた。このため，有効性の解析対象例数は FAS の例数と異なる可能性がある。治療不成功以外の理由（治療不成功に分類されなかった中止例や規定外の来院など）により，二値変数の評価項目で Week 8 が欠測の場合は欠測値として扱い，二値変数の評価項目の解析に含めなかった。
E_{max}：最大効果，FAS：最大の解析対象集団，BID：1 日 2 回

第 2 相試験における UC 患者の用量反応に基づき，第 3 相寛解導入試験の成功確率を最大化するため，第 3 相寛解導入試験で評価する用量として 10 mg BID および 15 mg BID を選択した。しかしながら，UC 以外の適応症の審査過程において，用量に関する米国規制当局からのコメントを受け，試験開始直後に治験実施計画書を改訂し，15 mg BID への組み入れを中止した。この決定には，UC 患者において 10 mg BID から 15 mg BID に増量したときに期待される効果の増加率がわずかであることも考慮した。なお，この 15 mg BID 群の中止は，UC を含む複数の適応症から得られたデータにおいて，新たな安全性上の懸念が生じたことによるものではない。

また，第 3 相試験計画の立案時に UC 患者における寛解維持療法に関するデータがなかったことから，第 3 相寛解維持試験では寛解維持療法における用量反応関係を検討するために 5 mg BID

および 10 mg BID の投与群を設定し，10 mg BID で寛解導入後低用量での寛解維持効果を評価した。

3.4.2. 有効性の曝露量反応関係

寛解導入および寛解維持療法期間の有効性の E-R 関係は，それぞれ解析した。解析はポピュレーション PK 解析モデルから推定した被験者ごとの C_{avg} を有効性の予測因子とした E-R モデルに主眼をおいた。被験者ごとの C_{trough} 推定値を予測因子とした解析は，寛解導入試験のデータを用いて種々の評価項目について実施し，CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 に要約した。寛解導入試験におけるほどんどの評価項目について，C_{avg} を用いたモデルが，C_{trough} を予測因子としたモデルよりも統計的に良好なあてはまりを示した。

3.4.2.1. 寛解導入療法

寛解導入効果の評価は以下に示す解析および評価項目を用いて実施した：

- 第 3 相試験の併合データ：主要な E-R 解析は，中央読影機関または治験実施施設での内視鏡検査所見の読影結果に基づいた Week 8 の臨床効果の評価項目（二値変数）による解析であり，第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）でプラセボならびにトファシチニブ 10 mg BID および 15 mg BID を投与した併合データを用いた。この解析は，寛解導入効果の共変量を同定するとともに寛解導入療法の推奨用量を設定するために用いた（CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512）。

  - 有効性の評価項目のうち，寛解，粘膜治癒および内視鏡的寛解の評価は中央読影機関での内視鏡検査所見の読影結果を使用した。また，寛解，臨床的寛解および内視鏡的寛解の評価は，治験実施施設での読影結果も使用した。本項では，中央読影機関での読影結果による寛解および粘膜治癒（それぞれ主要および重要な副次的評価項目）の E-R 関係に焦点をあてた。E-R 関係は，中央読影機関および治験実施施設での読影結果で同様であった。実施したすべての解析は CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 に示す。

- 第 2 相および第 3 相試験の併合データ：主要な E-R 解析は，Week 8 の臨床効果の評価項目（二値変数）の解析であり，第 2 相および第 3 相寛解導入試験（A391063，A3921094 および A3921095）の併合データを用いた。第 2 相試験では中央読影機関での内視鏡検査所見の読影を実施していないため（治験実施施設での読影結果のみ），第 3 相試験の主要評価項目は第 2 相試験では評価されなかった。したがって，第 3 相試験の結果から治験実施施設での読影結果のみを第 2 相試験のデータと併合し，第 2 相および第 3 相試験間で認められた有効性の差を説明できる共変量を同定することを解析の目的とした。

  - 第 2 相試験では，プラセボ，10 mg BID および 15 mg BID 群に加えて，第 3 相試験で評価しなかった低用量（0.5 mg BID および 3 mg BID）群が含まれていた。治験実施施設での読影結果を使用した評価項目は，臨床的寛解，粘膜治癒，臨床反応および内視鏡的反応であった。本項では，臨床的寛解について述べ，他の評価項目についての結果は CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 に示す。

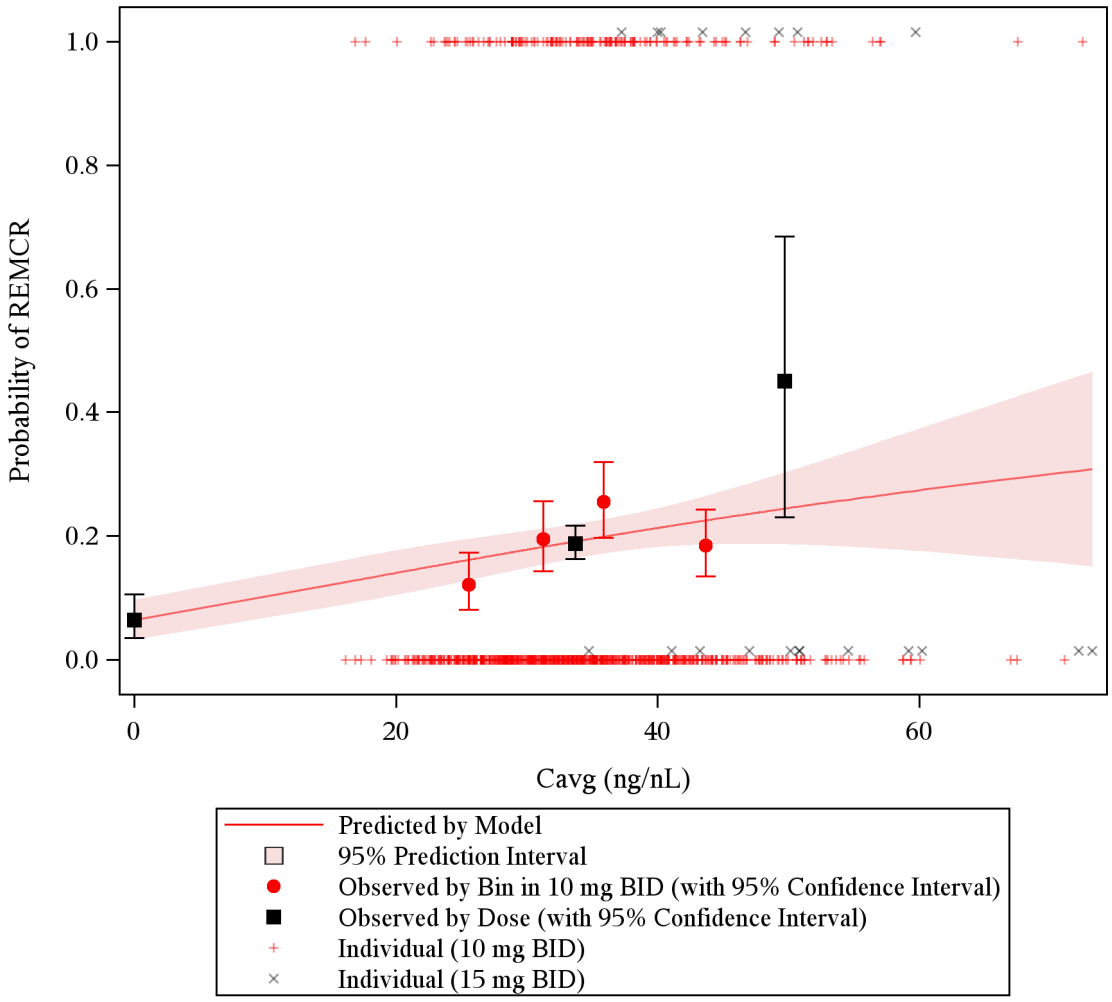
- 寛解導入療法のベースライン時ならびに Weeks 2，4 および 8 での部分 Mayo スコア，排便回数サブスコアおよび直腸出血サブスコアについて，第 3 相寛解導入試験（A3921094 および

A3921095）の併合データを，比例オッズモデルを用いて経時的 E-R 解析を実施した。本解析は，部分 Mayo スコアおよびそのサブスコアに基づく効果の発現時期を評価するために実施した（CTD 5.3.5.3 項 PMAR- EQDD-A392i-sNDA-680）。

3.4.2.1.1. 第 3 相試験の二値変数の評価項目を用いた主要な曝露量反応解析

寛解と C_{avg} の E-R 関係を Figure 5 に示す。寛解および粘膜治癒の E-R モデルから予測される効果を Table 9 に示す。15 mg BID 群の組み入れを中止する前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できた。

Figure 5.　第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）の併合データを用い，C_{avg} を曝露量とした曝露量反応解析から予測される寛解率



Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Figure 4
BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，REMCR：中央読影機関での読影結果による寛解率
トファシチニブ 10 mg BID を投与時に予測される寛解率を C_{avg} の四分位で 4 群に分けた（赤）。用量ごとの寛解率（黒）を被験者ごとの C_{avg} の幾何平均値（10 mg BID 投与では 33.6 ng/mL，15 mg BID 投与では 50.4 ng/mL）を用いてプロットした。プラセボ，10 mg BID および 15 mg BID 投与時の寛解率の実測値はそれぞれ 6.5%，18.8%および 45.0%であった。

Table 9. 第 3 相寛解導入試験で曝露量に C_{avg} を用いた E_{max} モデルによる寛解率および粘膜治癒率の予測値（95%予測区間）

	予測値 (95%予測区間)	プラセボとの差 (95%予測区間)
寛解		
プラセボ	0.065 (0.032，0.097)	
5 mg BID (*C_{avg} = 16.8 ng/mL)	0.128 (0.092，0.164)	0.064 (0.023，0.104)
10 mg BID (*C_{avg} = 33.6 ng/mL)	0.191 (0.163，0.219)	0.127 (0.083，0.170)
15 mg BID (*C_{avg} = 50.4 ng/mL)	0.246 (0.187，0.307)	0.182 (0.113，0.250)
粘膜治癒		
プラセボ	0.148 (0.101，0.194)	
5 mg BID (*C_{avg} = 16.8 ng/mL)	0.248 (0.198，0.298)	0.101 (0.041，0.160)
10 mg BID (*C_{avg} = 33.6 ng/mL)	0.326 (0.293，0.359)	0.178 (0.121，0.236)
15 mg BID (*C_{avg} = 50.4 ng/mL)	0.384 (0.319，0.450)	0.236 (0.155，0.317)

Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Tables 12 および 20
BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，E_{max}：最大効果
* C_{avg} の幾何平均値

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により，10 mg BID における寛解（主要評価項目）および粘膜治癒（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%と推定された。

- 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} 推定値における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 では 10 mg BID よりも効果が低いと予想された。5 mg BID の寛解率のプラセボとの差は 6.4%であり，臨床的に意味のある有効性ではないと考えられた。

- 15 mg BID 投与時の平均 C_{avg} 値での寛解率は 24.6%と推定され，15 mg BID 群で観測された寛解率（45.0%）よりも低かった。曝露量は用量に比例して増加することが示されている（本 3.2 項）ことから，推定値と実測値の差は 15 mg BID でのトファシチニブの曝露量が予想よりも高かったことに起因するものではない。15 mg BID 投与後の被験者ごとの C_{avg} 値は，わずかに高い値を示した 1 例を除き，10 mg BID 投与時の C_{avg} の範囲内であった（Figure 5）。したがって，15 mg BID での推定値と実測値の差は解析データセット中の例数が 20 例と少なく，結果として実測値の精度が高くはなかったことが要因であると考えられる。15 mg BID は寛解導入療法の用量として適切でないと考えられ，試験開始直後に組み入れを中止した（本 3.4.1 項）。

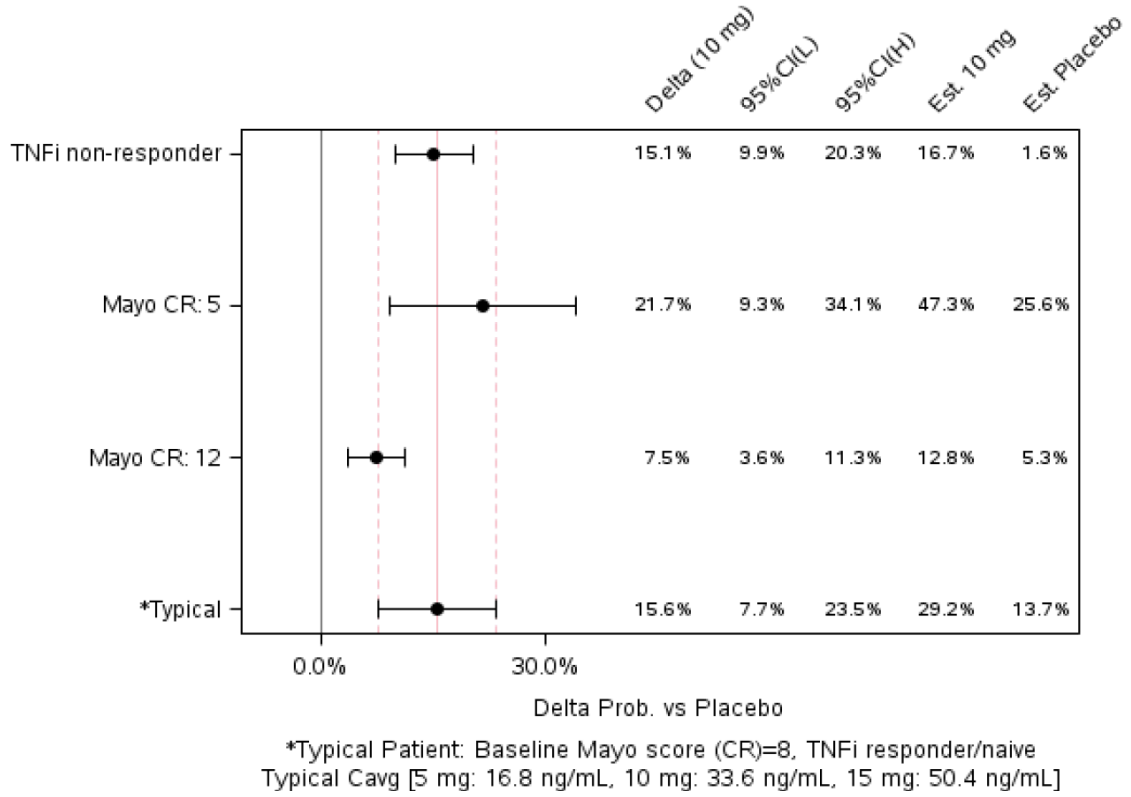
- 年齢，体重，性別，人種，罹病期間，ベースライン時の Mayo スコア，経口ステロイド薬および 5-ASA の併用，免疫抑制薬による前治療，ならびに抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無などの共変量について， E-R モデルにおける有効性の予測因子として，多変量解析により評価した。寛解の達成に対して有意な共変量をその影響の程度とともに Figure 6 に示す。トファシチニブの曝露量に加えて，ベースライン時の Mayo スコアおよび抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無が寛解に関する有意な予測因子であった。

- Week 8 での寛解率および粘膜治癒率のプラセボとの差は，ベースライン Mayo スコアと逆相関の関係を示した。抗 TNF 薬無効例で 10 mg BID 投与を受けた被験者の中で，ベースライン Mayo スコアが 5 および 12 のとき，寛解率のプラセボとの差はそれぞれ 21.7%および 7.5%,，粘膜治癒率のプラセボとの差はそれぞれ 25.4%および 11.9%であった。

- 抗 TNF 薬無効例と無効例以外で，寛解率および粘膜治癒率のプラセボとの差は概して同様であった。すなわち，プラセボ群および 10 mg BID 群の両方で，寛解率および粘膜治癒率は，抗 TNF 薬無効例以外の被験者と比較して抗 TNF 薬無効例で低かったことから，プラセボとの差は同様であった。

  - ベースライン Mayo スコアが 8 の被験者に 10 mg BID を投与した場合，抗 TNF 薬無効例と無効例以外で，寛解率のプラセボとの差は 15.1%と 15.6%，粘膜治癒率のプラセボとの差は 18.2%と 24.3%であった。

Figure 6.　寛解導入療法で 10 mg BID を投与したとき，寛解率のプラセボとの差に及ぼす共変量の効果（典型的な被験者との比較）



Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Figure 6
95% CI (L),(H)：95% 信頼区間（低），（高），BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，Est. 10 mg：10 mg BID での推定値，Est. placebo：プラセボの推定値，Delta (10 mg)：10 mg BID のプラセボとの差の推定値
赤垂線は，典型的な被験者（対照）の推定値および 95% CI

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療法の用法・用量として 10 mg BID が支持された。第 3 相 UC プログラムにおける短期間の寛解導入療法および長期間の寛解維持療法に用いられた 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。このことは，UC の活動期における炎症の程度が RA に比較して重症であることを背景として，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[2,3,4]ことと一致する。第 3 相寛解維持試験の有効性データを用いた解析の詳細は CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 に示す。

3.4.2.1.2. 第 2 相および第 3 相試験の併合データを用いた二値変数の評価項目の主要な曝露量反応解析

内視鏡検査所見の治験実施施設での読影結果を用いた Week 8 の有効性評価項目（二値変数）についての E-R 解析は，第 2 相および第 3 相寛解導入試験から得られた治験実施施設での読影結果を併合して実施した。解析の目的は，第 2 相試験と第 3 相試験で認められた有効性の差を説明する共変量を同定することであった。第 2 相寛解導入試験（A3921063）では，中等症から重症の UC 患者を対象としてトファシチニブの 30 倍の用量範囲（0.5 mg, 3 mg, 10 mg および 15 mg BID）を投与し，本試験のみのデータを用いたロジスティック E_{max} モデルで検討した結果，10 mg BID および 15 mg BID 投与時の臨床的寛解率のプラセボとの差はそれぞれ 34.3%および 37.2%であった（本 3.4.1 項）。一方，第 3 相試験のみの併合データを用いた解析では，10 mg BID 投与時の臨床的寛解率（治験実施施設での読影結果）のプラセボとの差は 14.4%であった。第 2 相試験と第 3 相試験で有効性の実測値に差が認められ，また第 2 相試験では中央読影機関での内視鏡検査所見の読影を実施していないことから，寛解導入療法の推奨用量は，第 2 相試験と第 3 相試験の併合データによる解析ではなく第 3 相試験の併合データを用いた解析結果に基づいて設定した。

ロジスティック E_{max} モデルへのあてはめにおいて，E_{max} およびプラセボ効果を示すパラメータは第 2 相試験および第 3 相試験で個々に推定し，最大効果の 50%の効果を示す濃度（EC_{50}）は共通のパラメータとして推定した。年齢，体重，性別，人種，罹病期間，ベースライン時の Mayo スコア，経口ステロイド薬および 5-ASA の併用，免疫抑制薬による前治療，ならびに抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無などの共変量について，併合した E-R モデルで評価した。本解析の結果から以下の知見が得られた。

- ロジスティック E_{max} モデルで，共変量を含める前の基本モデルでは，10 mg BID 投与後の臨床的寛解率のプラセボとの差は，第 3 相試験で 16.9%，第 2 相試験で 28.0%であった。

- 第 3 相試験のみのモデルと同様に，臨床的寛解のモデルではベースライン時の Mayo スコアおよび抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無が共変量として検出された。また，5-ASA の併用も最終モデルで有意な共変量として検出された。

- 最終モデルでは，抗 TNF 薬無効例以外で，ベースライン時の Mayo スコア（治験実施施設での読影結果）が 8，5-ASA の併用がない被験者を典型的な被験者としたとき，10 mg BID 投与での臨床的寛解率のプラセボとの差は第 3 相試験で 23.8%，第 2 相試験で 26.5%であった。

- 以上の結果から，第 2 相試験と第 3 相試験で認められた臨床的寛解率の差は，一部，被験者集団の差で説明することが可能であることが示唆された。ベースライン時の Mayo スコアは

第 3 相寛解導入試験のポピュレーション（中央値 9.0）よりも第 2 相試験（中央値 8.0）で低く，抗 TNF 薬無効例の割合は第 3 相試験（52%）よりも第 2 相試験（19%）で低かった。

他の評価項目についても同様の結果が得られた（CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512）。

3.4.2.1.3. 部分 Mayo スコア，排便回数のサブスコアおよび直腸出血のサブスコアの経時的曝露量反応解析

部分 Mayo スコアの解析では，薬効を検討するためにトファシチニブの C_{avg} および C_{trough} を曝露量の指標とした。C_{avg} および C_{trough} の効果を記述するために，線形モデルおよび E_{max} モデルを用いて評価し，共変量モデルは C_{avg} のモデルでのみ検討した。C_{avg} を予測因子とした基本モデルから以下の知見が得られた。

- C_{avg} を曝露量の指標とした基本モデルは，プラセボおよび薬剤の効果発現についての指数関数的な時間依存性と，部分 Mayo スコアと C_{avg} の線形部分から成る。

- 薬効の $t_{½}$ は 1.24 週，Week 8（寛解導入試験の最終来院日）までにプラセボの E_{max} の 98.6%に達した。Week 2 での薬効は Week 8 での薬効の 68%であり，Week 2 までに効果の発現が認められていることが示唆された。

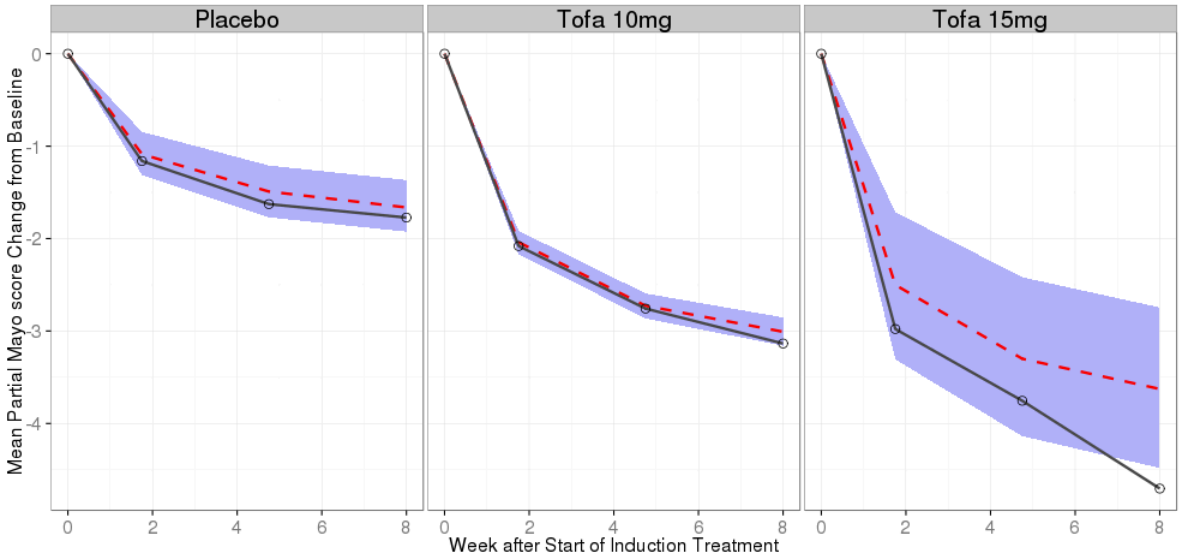
共変量探索には，ステップワイズの共変量モデル（Stepwise Covariate Model：SCM）を用いた。共変量効果を含む最終モデルから，以下の知見が得られた。

- ベースライン時のアルブミンが低く，かつ疾患活動性の重症度がより重症の被験者では，部分 Mayo スコアに基づく臨床反応が低い傾向にあった。ベースライン時の疾患活動性の重症度と部分 Mayo スコアに基づく臨床反応の逆相関関係は，ベースライン時の Mayo スコアが高い被験者で寛解率の推定値が低いことと一致した（本 3.4.2.1.1 項）。ベースライン時の疾患活動性の重症度はトファシチニブの曝露量に影響がないことから（Figure 3），この効果は PK の変化によるものではない。

- 抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無は，プラセボ群およびトファシチニブ群のいずれにおいても部分 Mayo スコアに基づく臨床反応の有意な予測因子であった。その結果として，抗 TNF 薬無効例と無効例以外の被験者間で，部分 Mayo スコアのプラセボとの差は認められなかった。

- 視覚的事後予測性能評価（Visual Predictive Check：VPC）（Figure 7）から，プラセボおよび 10 mg BID のデータが適切に推定されていることが確認された。Week 8 での二値変数の評価項目と一致して，15 mg BID 投与後の部分 Mayo スコアの実測値は，被験者に 15 mg BID を投与したときのトファシチニブの C_{avg} と E-R モデルから予測される効果よりも高かった。

Figure 7.　寛解導入試験の最終モデルで用量により層別した部分 Mayo スコア平均値のベースラインからの変化量の視覚的事後予測性能評価



Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-680 Figure 7
黒丸および黒線は平均部分 Mayo スコア実測値のベースラインからの変化量，赤点線は平均部分 Mayo スコア推定値のベースラインからの変化量の中央値，網掛けは平均部分 Mayo スコア推定値のベースラインからの変化量の中央値の 95%信頼区間。

部分 Mayo スコアを用いた解析から得られた知見を確認する目的で，部分 Mayo スコア，直腸出血および排便回数のサブスコアに基づき E-R 解析を実施した。有効性およびその経時的変化を評価するためのモデル構築のプロセスは部分 Mayo スコアの場合と同様であった。以下に示す基本モデルから得られた知見は，部分 Mayo スコアのモデルから得られたものと同様であり，さらなる共変量解析は実施しなかった。

- 直腸出血および排便回数と C_{avg} の関係は線形モデルを用いて推定し，プラセボおよび薬剤の効果の経時的推移は指数関数式を用いて記述した。

- 薬効の発現は早く，平衡状態に達するまでの $t_{½}$は直腸出血および排便回数でそれぞれ 0.91 および 1.43 週間であり，部分 Mayo スコアの予測値と同様であった。プラセボおよびトファシチニブの効果の強さ（C_{avg} との相関を示す直線の傾き）は，直腸出血および排便回数のモデルで部分 Mayo スコアの場合と同様であった。

これらの解析の詳細は CTD 5.3.5.3 項 PMAR- EQDD-A392i-sNDA-680 に示す。

寛解導入療法の至適用量を推定し，臨床反応の重要な予測因子を特定することを目的として，第 3 相寛解導入試験の有効性評価項目の二値変数を応答とした E-R 解析を実施した。その結果，寛解導入療法の用法・用量として 10 mg BID が支持され，ベースライン時の Mayo スコアおよび抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無が有意な予測因子であることが示された。これらの予測因子は，内視鏡検査所見の治験実施施設での読影結果に基づく二値変数の有効性評価項目について第 2 相および第 3 相試験の併合データを用いた追加の E-R 解析においても有意であり，第 2 相

および第 3 相寛解導入試験で認められた有効性の差を一部説明することができた。また，有効性の効果発現については，第3相寛解導入試験から得られた部分Mayoスコアならびにそのドメインである直腸出血および排便回数の経時的 E-R 解析により評価した。本解析により，Week 2 までに Week 8 の 68%の効果が得られ，早期の効果の発現が示された。

3.4.2.2. 寛解維持療法

Week 24 および Week 52 における二値変数の有効性評価項目を被験者ごとのトファシチニブの C_{avg} の関数とした E-R 解析には，プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID を評価した第 3 相寛解維持試験（A3921096）のデータを用いた。

ここでは，寛解率（主要評価項目），ベースライン時に寛解が認められた被験者における持続的ステロイドフリー寛解率および粘膜治癒率（重要な副次的評価項目），内視鏡検査所見の中央読影機関での読影結果による持続的寛解率および持続的粘膜治癒率について述べる。加えて，内視鏡検査所見の治験実施施設での読影による寛解率も評価し，二値変数の有効性評価項目の結果とともに CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 に示す。

第 3 相寛解維持試験のベースライン，Week 24 および Week 52 における被験者ごとの Mayo スコア（中央読影機関での読影）の経時的 E-R 解析は，比例オッズモデルを用いて実施したが，本概要には記載していない。本解析の詳細は CTD 5.3.5.3 項 PMAR- EQDD-A392i-sNDA-680 に示す。

寛解維持療法における E-R 関係を明らかにし，特定の患者集団に対する推奨用量を設定するため，有効性の予測因子を特定することを目的として，以下のアプローチにより寛解維持試験の二値変数の有効性の評価項目について経時的 E-R 解析を実施した。

- 各二値変数の評価項目のベースライン，Week 24 および Week 52 における効果について，レスポンダーからノンレスポンダーまたはその逆への遷移の確率を記述するためマルコフ過程を伴う二値の遷移モデルを用いた。各遷移過程のロジットに含まれる EC_{50} を共通のパラメータとした E_{max} モデルにより記述した。モデル解析の詳細は CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 に示す。

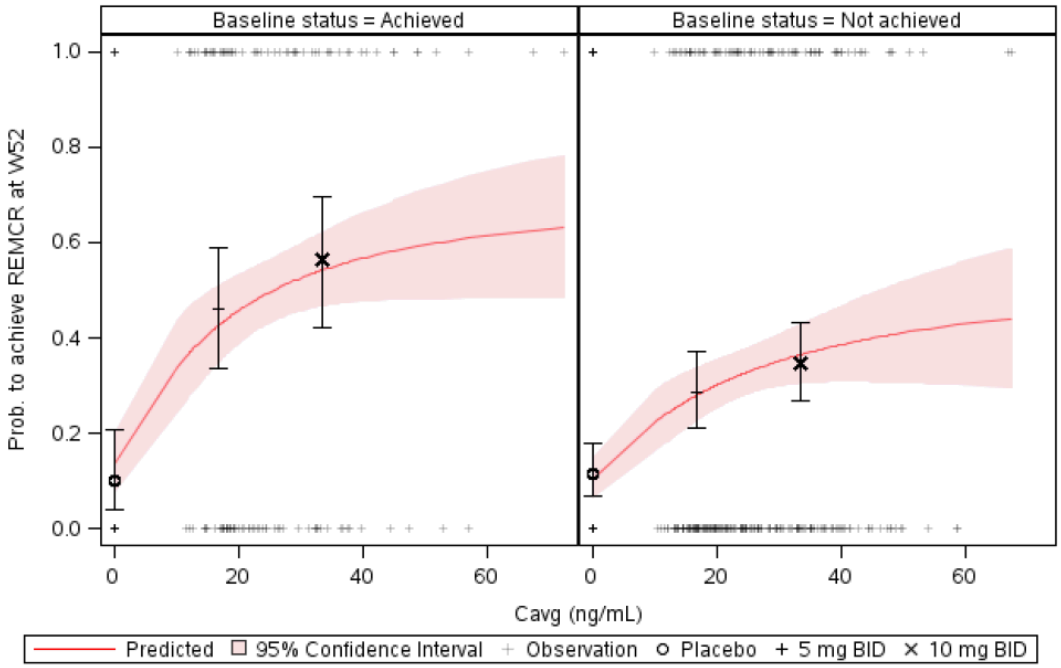
- 有効性の予測因子を特定するため，マルコフモデルに以下の共変量を組み入れた多変量解析を実施した：寛解維持療法でベースライン Mayo スコア，抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無，免疫抑制薬による前治療，ベースライン時の経口ステロイド薬使用，5-ASA の併用，年齢，性別，人種，および罹病期間。SCM 探索により，ベースライン時のロジット，E_{max} および EC_{50} の共変量を評価した。

- ベースライン時の状態とは独立した E-R 関係を明らかにするため，経時的なロジスティック回帰の手法を用いて，Week 24 および Week 52 での寛解，粘膜治癒およびステロイドフリー寛解の二値の有効性データのモデルを構築した。ロジスティック回帰モデルは，プラセボおよび薬剤の効果に対する時間の効果を記述する線形の関数ならびに E-R 関係を記述する E_{max} 関数を含む。抗 TNF 薬無効例は，臨床上高い医療ニーズのある部分集団での予測を可能にする因子としてモデルに組み込んだ。ロジスティック回帰モデルでは共変量探索を実施しなかった。

3.4.2.2.1. マルコフ連鎖モデル

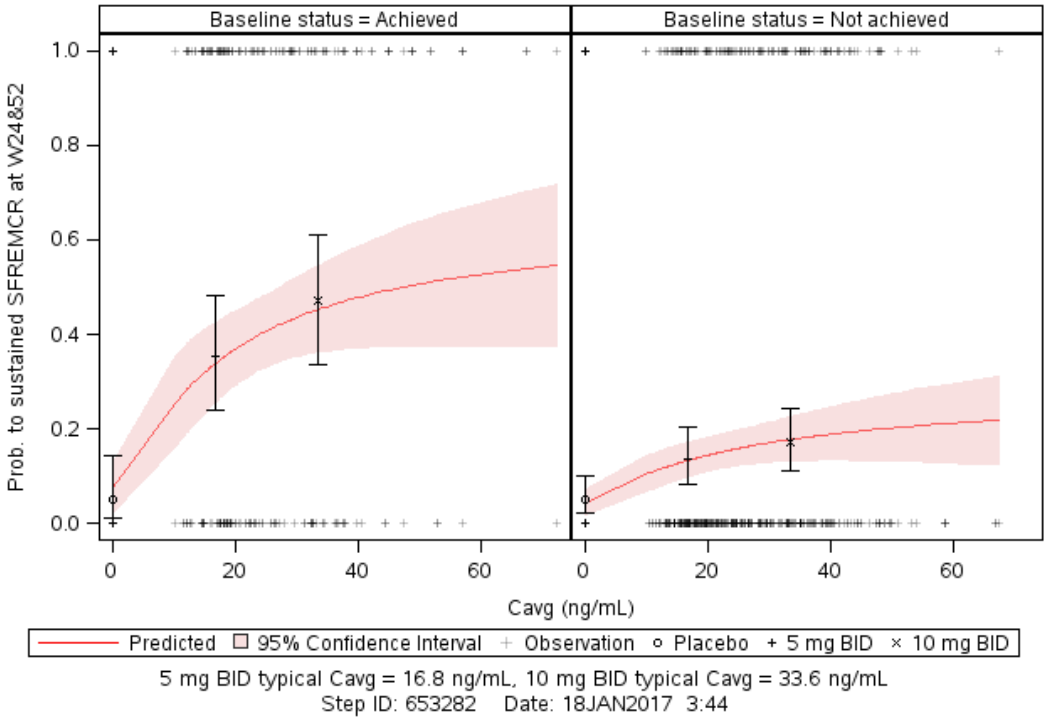
マルコフ連鎖モデルから予測された Week 52 での寛解（中央読影機関での読影）の E-R 関係を Figure 8 に示す。本モデルでは，反応は前の反応の状態に依存するため，モデル推定値はベースライン時の寛解状態の関数として示される。持続的ステロイドフリー寛解（Week 24 および Week 52 の両方でのステロイドフリー寛解）もまた，ベースライン時の寛解状態により記述される（Figure 9）。粘膜治癒の E-R 関係もまた，マルコフ E_{max} モデルを用い，ベースライン時の粘膜治癒状態で調整して予測した（Figure 10）。寛解率および持続的ステロイドフリー寛解率の Week 52 でのモデル推定値を，ベースライン時に寛解を達成していた被験者と達成していない被験者に分けて Table 10 に示す。粘膜治癒率のモデル推定値を，ベースライン時の粘膜治癒の状態ごとに Table 10 に示す。

Figure 8.　寛解維持試験（A3921096）で，マルコフ連鎖モデルの基本モデルを用いてトファシチニブの C_{avg} の関数としたときの Week 52 での寛解率の推定値：ベースライン時に寛解を達成していた被験者（左図）と達成していない被験者（右図）



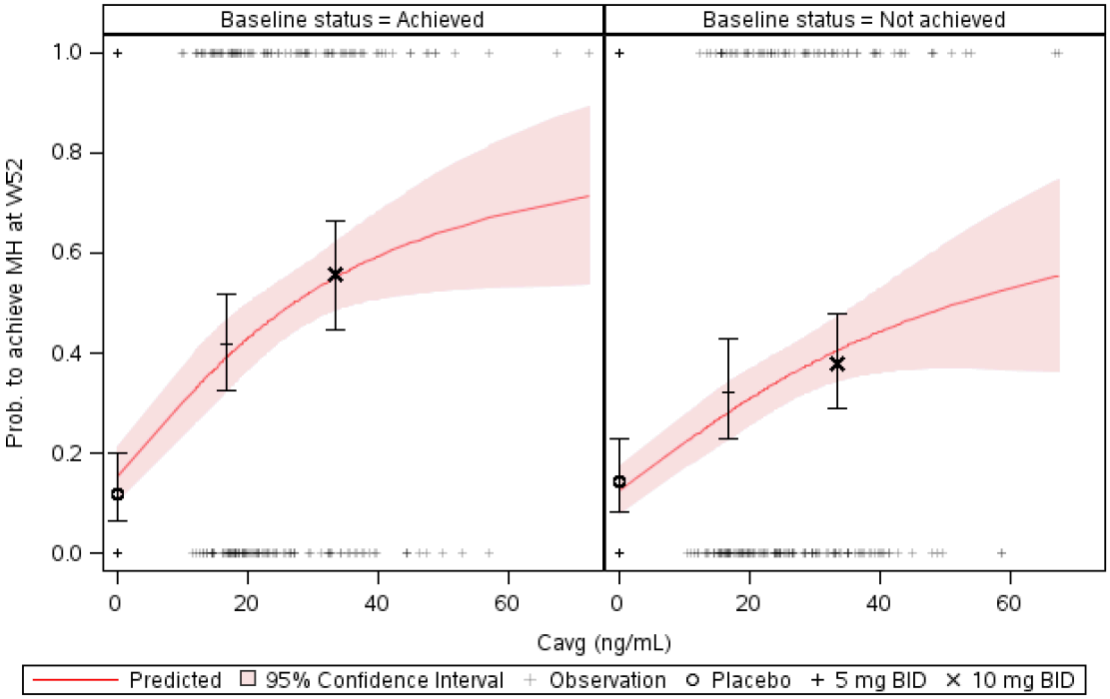
Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Figure 27
用量ごとに実測の寛解率および 95%CI（黒）を被験者ごとの C_{avg} の幾何平均値（5 mg BID 投与では 16.8 ng/mL，10 mg BID 投与では 33.6 ng/mL）を用いてプロットした。
BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，CI：信頼区間

Figure 9. **寛解維持試験（A3921096）で，マルコフ連鎖モデルの基本モデルを用いてトファシチニブの C_{avg} の関数としたときの持続的ステロイドフリー寛解率の推定値：ベースライン時に寛解を達成していた被験者（左図）と達成していない被験者（右図）**



Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Figure 41
用量ごとに実測の寛解率および 95%CI（黒）を被験者ごとの C_{avg} の幾何平均値（5 mg BID 投与では 16.8 ng/mL，10 mg BID 投与では 33.6 ng/mL）を用いてプロットした。
BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，CI：信頼区間

Figure 10. 寛解維持試験（A3921096）で，マルコフ連鎖モデルの基本モデルを用いてトファシチニブの C_{avg} の関数としたときの Week 52 での粘膜治癒率の推定値：ベースライン時に寛解を達成していた被験者（左図）と達成していない被験者（右図）



Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Figure 33
用量ごとに実測の寛解率および 95%CI（黒）を被験者ごとの C_{avg} の幾何平均値（5 mg BID 投与では 16.8 ng/mL，10 mg BID 投与では 33.6 ng/mL）を用いてプロットした。
BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，CI：信頼区間

Table 10. 寛解維持試験（A3921096）で，Week 52 での主要評価項目および重要な副次的評価項目の反応率の推定値（プラセボとの差）：マルコフ連鎖モデルの基本モデルを用いてトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} に対応する反応率の比較

評価項目	ベースライン時の状態	5 mg BID (95%CI)	10 mg BID (95%CI)	10 mg BID と 5 mg BID との差	10 mg BID の 5 mg BID に対する比
寛解	寛解	0.29 (0.19，0.40)	0.41 (0.31，0.51)	0.12 (0.02，0.21)	1.27 (1.02，1.53)
	寛解達成なし	0.18 (0.11，0.24)	0.26 (0.18，0.34)	0.09 (0.01，0.16)	1.30 (1.00，1.61)
持続的寛解	寛解	0.26 (0.15，0.37)	0.38 (0.27，0.49)	0.12 (0.02，0.21)	1.35 (1.02，1.69)
	寛解達成なし	0.09 (0.05，0.14)	0.14 (0.08，0.20)	0.05 (0.00，0.10)	1.37 (0.98，1.75)
持続的ステロイドフリー寛解	寛解	0.26 (0.16, 0.37)	0.38 (0.27，0.49)	0.11 (0.02，0.21)	1.34 (1.00，1.67)
	寛解達成なし	0.09 (0.05，0.13)	0.13 (0.08，0.19)	0.04 (0.00，0.09)	1.33 (0.97，1.69)
粘膜治癒	粘膜治癒	0.24 (0.14，0.33)	0.40 (0.30，0.49)	0.16 (0.08，0.24)	1.41 (1.14，1.68)
	粘膜治癒なし	0.16 (0.09，0.23)	0.28 (0.20，0.37)	0.12 (0.06，0.19)	1.44 (1.15，1.74)
持続的粘膜治癒	粘膜治癒	0.22 (0.13，0.30)	0.38 (0.28，0.48)	0.16 (0.08，0.25)	1.53 (1.17，1.90)
	粘膜治癒なし	0.10 (0.05，0.16)	0.19 (0.12，0.27)	0.09 (0.04，0.15)	1.59 (1.17，2.01)

Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Table 53, 54, 60, 61, 67, 68
BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，CI：信頼区間
持続的とは，Week 24 および Week 52 の両方での反応と定義した。

主要評価項目および重要な副次的評価項目についてのマルコフ連鎖モデルの基本モデルの結果から以下の知見が得られた。

- 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} 予測値におけるモデル推定値は実測値とおおむね一致していたことから，寛解，粘膜治癒および持続的ステロイドフリー寛解の E-R 関係はモデルにより適切に推定されていることが示された。

- 寛解，粘膜治癒および持続的ステロイドフリー寛解の基本モデルから推定された EC_{50} は，それぞれ 16.2，40.3 および 14.3 ng/mL であった。寛解の EC_{50} は，5 mg BID 投与時の C_{avg} の幾何平均値（16.8 ng/mL）と同様であり，5 mg BID が寛解のおおよその ED_{50} であることが示された。10 mg BID 投与時の C_{avg} の幾何平均値（33.6 ng/mL）は寛解の E-R 曲線の ED_{67} に相当する。

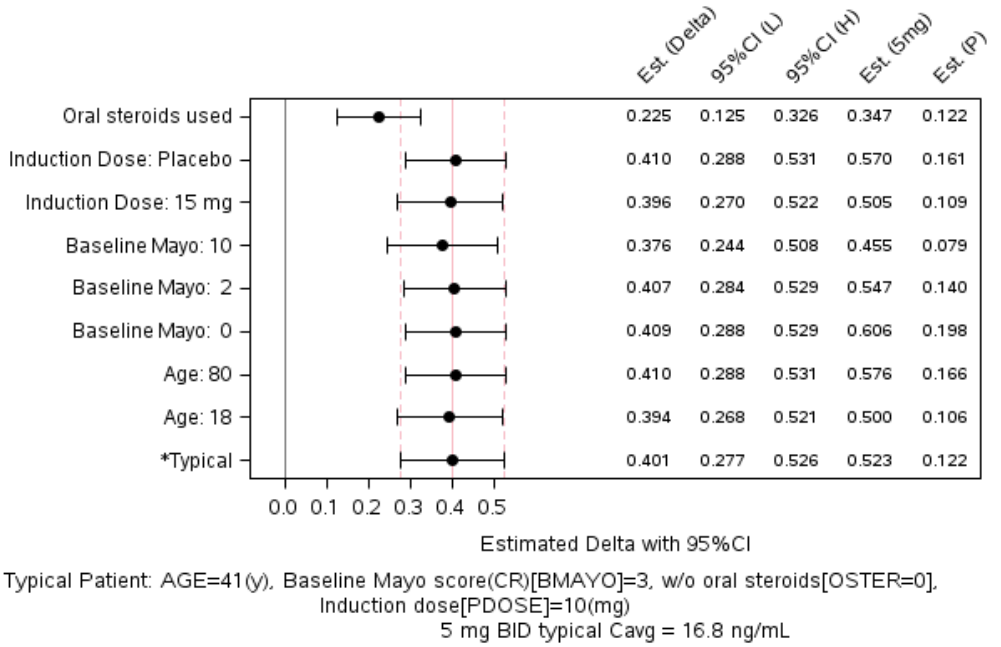
- 寛解維持の有効性はトファシチニブの曝露量の増加に従って上昇し，5 mg BID と 10 mg BID を比較したとき，これらの用量を投与したときの C_{avg} の幾何平均値から予測して，寛解および粘膜治癒の推定値の相対的な 5 mg BID に対する 10 mg BID の増加率は 27%から 44%（10 mg

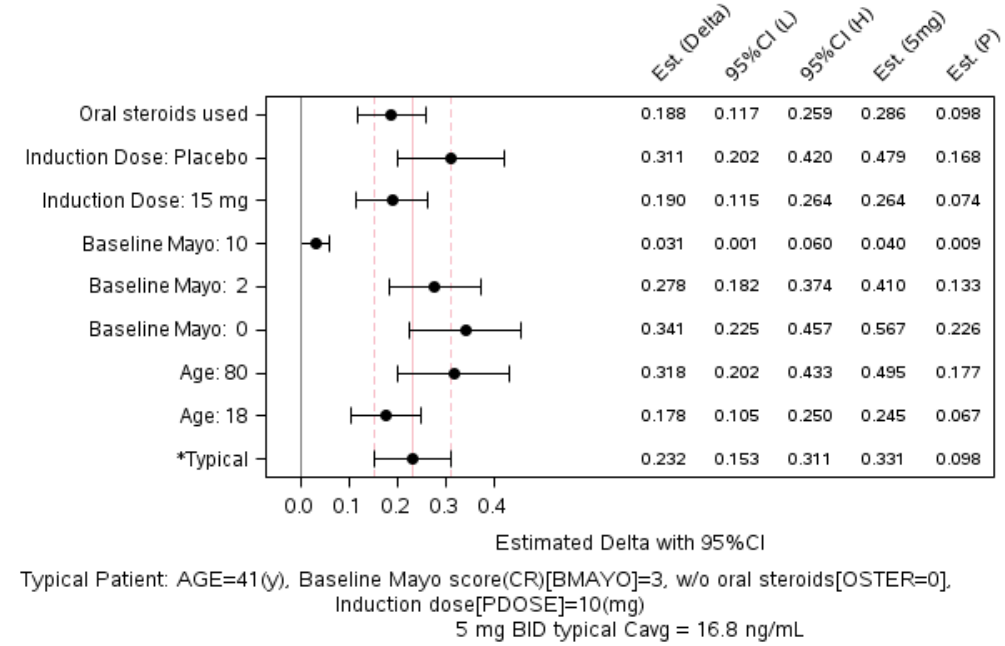
BID と 5 mg BID の比が 1.27 から 1.44 であることに基づく）であった（Table 10）。5 mg BID に対する 10 mg BID の有効性の相対的な増加率は，持続的寛解では 35%から 37%，持続的粘膜治癒では 53%から 59%，持続的ステロイドフリー寛解では 33%から 34%であった。

- 寛解導入療法後に寛解を達成していない被験者（ベースライン時に寛解を達成していない被験者）の Week 52 での寛解達成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} の幾何平均値（5 mg BID 投与では 16.8 ng/mL，10 mg BID 投与では 33.6 ng/mL）でそれぞれ 18%および 26%と推定された。寛解導入療法後に寛解を達成した被験者（ベースライン時に寛解を達成していた被験者）の Week 52 での寛解達成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} の幾何平均値でそれぞれ 29%および 41%と推定された。同様に，Week 52 での他の評価項目の持続的反応は，ベースライン時に寛解を達成していない被験者ではベースライン時に寛解を達成していた被験者と比較して効果が低かった（Table 10）。このことは，トファシチニブによる寛解導入療法に抵抗性を示しにくい被験者ではより高い治療効果が得られることを示唆しており，ベースライン時に寛解を達成していない被験者に対する 10 mg BID の Week 52 での寛解率は，ベースライン時に寛解を達成していた被験者に対する 5 mg BID の寛解率とほぼ等しかった。

年齢，人種，罹病期間，性別，寛解導入時の用量，ベースライン時の Mayo スコア，経口ステロイド薬および 5-ASA の併用，免疫抑制薬による前治療，ならびに抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無などの共変量を E-R モデルにおける有効性の予測因子として多変量解析により評価した。有意な共変量の影響について，寛解の最終モデルの結果を Figure 11 に，粘膜治癒の最終モデルの結果を Figure 12 に示す。

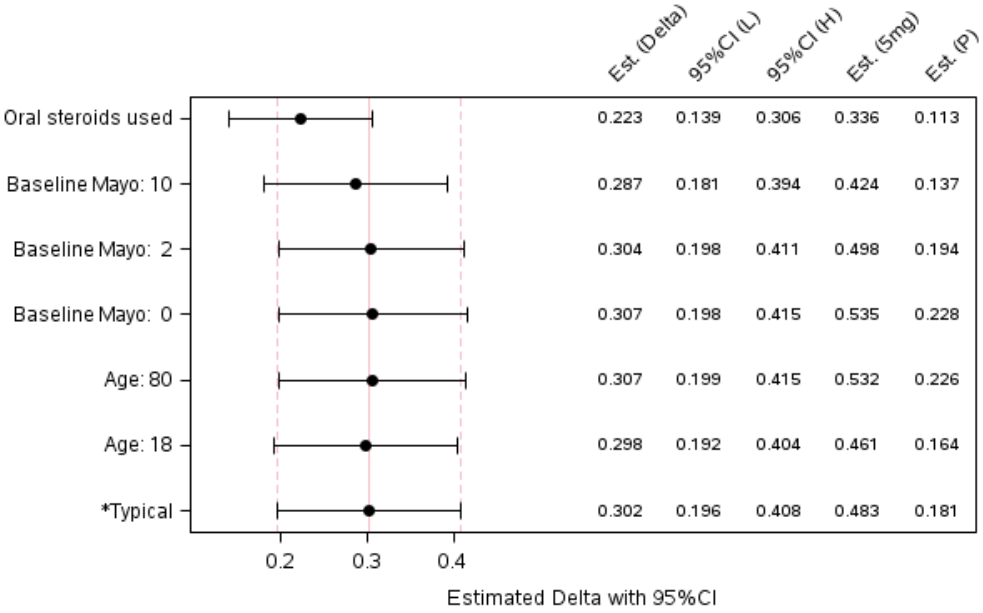
Figure 11. 5 mg BID を投与したときの寛解率のプラセボとの差に及ぼす共変量の効果：ベースライン時に寛解を達成していた被験者（上図）およびベースライン時に寛解を達成していない被験者（下図）

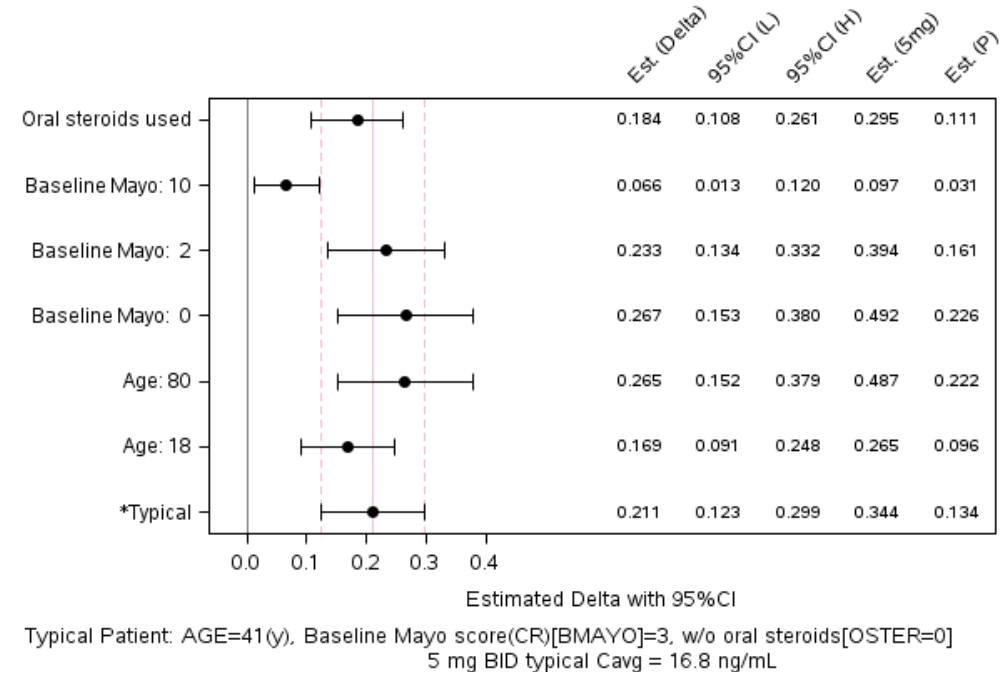




Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Figure 30
95% CI (L),(H)：95%信頼区間（低），（高），BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，Est (5 mg)：5 mg BID での推定値，Est (Delta)：プラセボとの差の推定値，Est (P)：プラセボの推定値，赤垂線は，典型的な被験者（対照）の推定値および 95% CI

Figure 12. 5 mg BID を投与したときの粘膜治癒率のプラセボとの差に及ぼす共変量の効果：ベースライン時に粘膜治癒を達成した被験者（上図）およびベースライン時に粘膜治癒を達成していない被験者（下図）





Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Figure 37
95% CI (L),(H)：95%信頼区間（低），（高），BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，Est (5 mg)：5 mg BID での推定値，Est (Delta)：プラセボとの差の推定値，Est (P)：プラセボの推定値，赤垂線は，典型的な被験者（対照）の推定値および 95% CI

E-R 多変量解析による共変量評価から以下の知見が得られた。

- 寛解の最終モデルで有意な共変量は，ベースライン Mayo スコア，年齢，寛解導入時の用量およびベースライン時のステロイド併用であった。41 歳，寛解導入で 10 mg BID 投与，寛解維持で 5 mg BID 投与を受け，ベースライン Mayo スコアが 3，寛解維持療法開始前に経口ステロイド薬の併用が無かった被験者を典型的な被験者として，上記の共変量の効果を考慮した推定値を Figure 11 に示す。

  - ベースライン時に寛解を達成していない被験者では，ベースライン Mayo スコアが 3 および 10 のとき，Week 52 での寛解率のプラセボとの差はそれぞれ 23.2%および 3.1%と推定された。ベースライン時に寛解を達成していた被験者では，ベースライン Mayo スコアによる差が小さく，ベースライン Mayo スコアが 0 で 40.9%，ベースライン Mayo スコアが 2 で 40.7%と推定された。

  - ベースライン時に寛解を達成していない標準的な被験者では，Week 52 での寛解率のプラセボとの差は，経口ステロイド薬非併用で 23.2%，併用で 18.8%と推定された。ベースライン時に寛解を達成していた被験者では，経口ステロイド薬非併用および併用でそれぞれ 40.1%および 22.5%であった。ベースライン時に寛解を達成していた被験者が経口ステロイド薬を併用しているとき，併用していないときと比較して Week 52 の寛解率が低いことは，寛解維持試験の試験デザイン上ベースライン後に経口ステロイド薬の漸減が必須であり，ベースラインでの寛解が経口ステロイド薬依存であった被験者では効果が減弱した可能性が考えられる。

  - 寛解と被験者の年齢には有意な正の相関が認められた。ベースライン時に寛解を達成していない標準的な被験者では，Week 52 の寛解率のプラセボとの差は，年齢が 18，41 および 80 歳でそれぞれ 17.8%，23.2%および 31.8%と予測された。ベースライン時に寛解を達成していた被験者では，年齢の影響は小さく，Week 52 の寛解率のプラセボとの差は，年齢が 18，41 および 80 歳でそれぞれ 39.4%，40.1%および 41.0%と予測された。

  - 寛解導入試験でプラセボまたは 10 mg BID 投与を受けた被験者で予測される Week 52 の寛解率のプラセボとの差は，ベースライン時に寛解を達成していない被験者ではそれぞれ 31.1%および 23.2%，寛解を達成していた被験者ではそれぞれ 41.0%および 40.1%であった。

- ベースライン Mayo スコア，年齢およびベースライン時の経口ステロイド薬の併用は，粘膜治癒においても有意な共変量であり，予測された影響の程度は寛解で認められたものと同様であった（Figure 12）。

- ステロイドフリー寛解のモデルで有意な共変量は上記の知見と一致し，ベースライン時の Mayo スコア，年齢，ベースライン時の経口ステロイド薬の併用および寛解導入試験での用量であった。

抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無は臨床効果に関連する共変量であるものの，主要評価項目および重要な副次的評価項目の最終モデルで有意な共変量ではなかった。これは，抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無が，ベースライン Mayo スコアおよび寛解状態と相関するこ

とによると考えられる（Table 11）。ベースライン Mayo スコアは，抗 TNF 薬無効例以外の被験者と比較して，抗 TNF 薬無効例で高い値を示した。寛解維持試験のベースライン時に寛解を達成していた被験者の中で抗 TNF 薬無効例の割合も，抗 TNF 薬無効例以外の被験者に対して低かった。

Table 11. 抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無ごとの寛解維持試験のベースライン Mayo スコア，寛解および経口ステロイド薬併用の概要

項目	記述統計量	抗 TNF 薬無効例 NO	抗 TNF 薬無効例 YES
ベースライン Mayo スコア（中央判読）			
	平均値	2.96	3.77
	標準偏差	1.76	1.76
	最小値	0	0
	中央値	3	4
	最大値	10	8
ベースライン時の寛解状況			
なし	例数	206	207
あり	例数	122	57
ベースラン時の経口ステロイド薬の併用			
なし	例数	185	140
あり	例数	143	124

Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Table 46
TNF：腫瘍壊死因子

3.4.2.2.2. 経時的ロジスティック回帰モデル

抗 TNF 薬無効例をプラセボ，E_{max} および EC_{50} パラメータの因子としてロジスティック回帰モデルに組み込み，この臨床的に重要な部分集団における E-R 関係の予測を行った。このモデルを用いて追加の共変量探索は実施しなかった。ロジスティック回帰モデルを用いて推定した，主要評価項目および重要な副次的評価項目に対する反応率を Table 12 に示す。

Table 12. 寛解維持試験（A3921096）で，Week 52 での重要な副次的評価項目の反応率の推定値（プラセボとの差）：経時的ロジスティック回帰モデルを用いてトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の C_{avg} に対応する反応率の比較

評価項目	抗 TNF 薬無効例	5 mg BID (95%CI)	10 mg BID (95%CI)	10 mg BID と 5 mg BID との差	10 mg BID の 5 mg BID に対する比
寛解	NO	0.29 (0.18，0.39)	0.36 (0.26，0.46)	0.07 (-0.04，0.19)	1.19 (0.87，1.51)
	YES	0.14 (0.06，0.22)	0.24 (0.16，0.32)	0.10 (0.04，0.16)	1.41 (1.08，1.73)
ベースライン時に寛解を達成していた被験者の持続的ステロイドフリー寛解	NO	0.37 (0.20，0.54)	0.44 (0.26，0.61)	0.07 (-0.17，0.30)	1.16 (0.57，1.74)
	YES	0.20 (0.02，0.38)	0.31 (0.11，0.51)	0.11 (-0.07，0.30)	1.47 (0.49，2.44)
粘膜治癒	NO	0.26 (0.15，0.37)	0.39 (0.29，0.49)	0.13 (0.02，0.24)	1.33 (1.00，1.66)
	YES	0.15 (0.06，0.23)	0.28 (0.19，0.37)	0.13 (0.07，0.19)	1.46 (1.17，1.75)

Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Tables 73, 77, 83
BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，CI：信頼区間

寛解維持データの経時的ロジスティック回帰モデルによる解析から以下の知見が得られた。

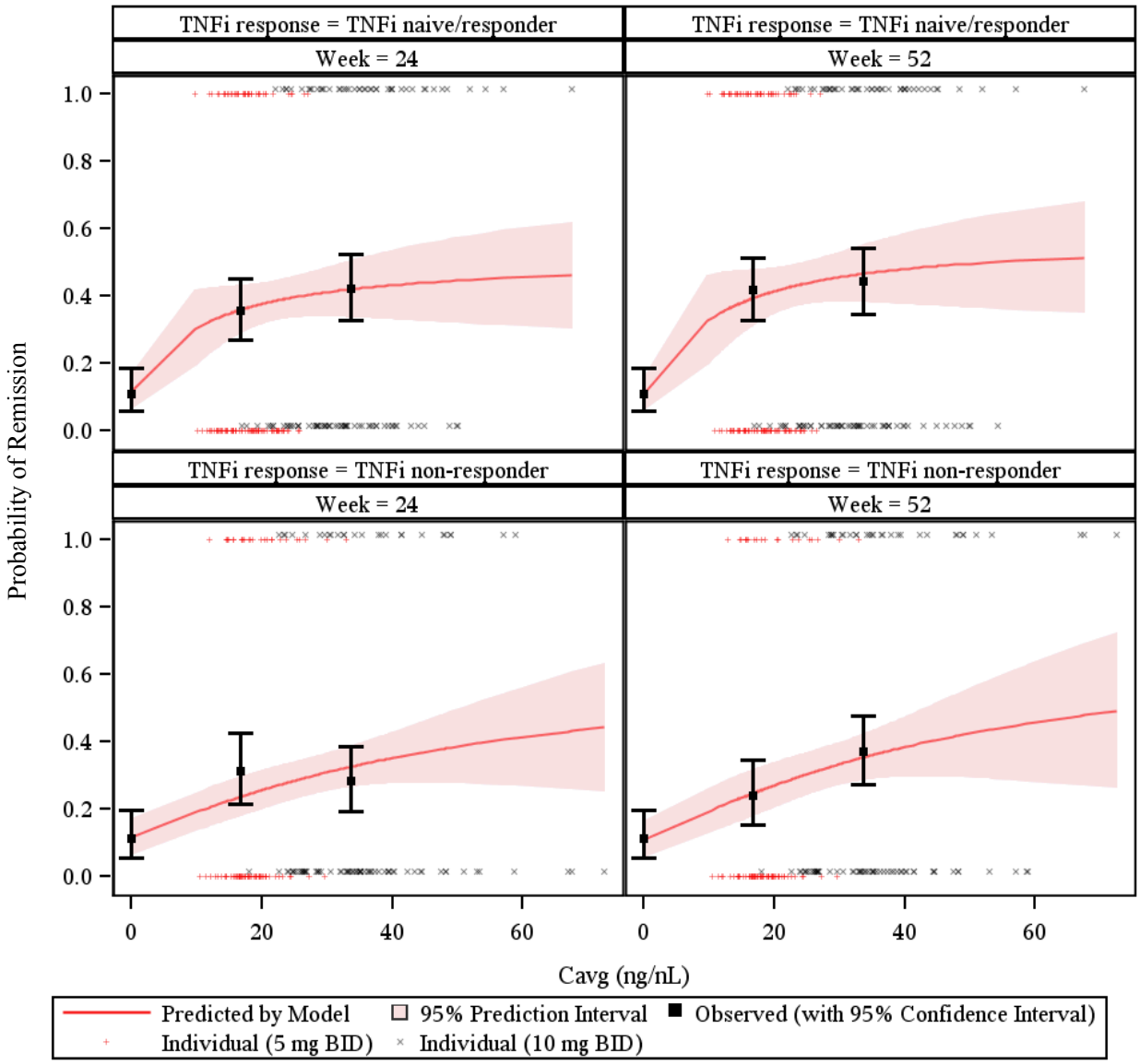
- 抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無ごとに，寛解の実測値およびロジスティック回帰モデルによる推定値を Figure 13 に示す。Week 24 および Week 52 の両時点で実測値と推定値はおおむね一致した。抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無ごとの 5 mg BID および 10 mg BID の推定値および相対的効果を Table 12 に示す。

- 全 3 つの評価項目の反応率のプラセボとの差の推定値は，抗 TNF 薬無効例で，無効例以外の被験者と比較して低かった。この結果は，難治性の患者では低い効果を示した知見と一致する。

- 5 mg BID に対する 10 mg BID での予測された寛解率の増加率は，抗 TNF 薬無効例では 41%であったのに対し，抗 TNF 薬無効例以外の被験者では 19%であった；これらの値は，ベースライン時に寛解を達成していた被験者の持続的ステロイドフリー寛解ではそれぞれ 47%および 16%であった。同様に，5 mg BID に対する 10 mg BID での予測された粘膜治癒率の増加率も，抗 TNF 薬無効例で高い値を示した。これらの結果から，抗 TNF 薬無効例にとっては，無効例以外の被験者集団と比較して, 10 mg BID によるベネフィットが大きいと考えられる。

- 抗 TNF 薬無効例における寛解，粘膜治癒および持続的ステロイドフリー寛解の EC_{50} 推定値は，それぞれ 32.6，55.5 および 12.9 ng/mL であった。抗 TNF 薬無効例以外の被験者における寛解，粘膜治癒および持続的ステロイドフリー寛解の EC_{50} 推定値は，それぞれ 7.39，19.2 および 3.87 ng/mL であり，Figure 13 からも明らかなように，抗 TNF 薬無効例では E-R 関係がより線形であることが示された。

Figure 13. 寛解維持試験（A3921096）の Week 24 および Week 52 における寛解率の予測値：トファシチニブの C_{avg} の関数として，抗 TNF 薬無効例（TNFi Non-responder）と無効例以外の被験者（TNFi naïve/Responder）で層別



Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512 Figure 46
BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，TNFi：抗 TNF 薬，TNF：腫瘍壊死因子

概して，寛解維持試験における二値変数の評価項目の解析から，トファシチニブの曝露量の増加と共に効果が上昇し，5 mg BID および 10 mg BID 投与で主要評価項目および重要な副次的評価項目に対して臨床的に意味のある効果が認められた。トファシチニブによる寛解導入療法で効果が低かった被験者では，Week 52 での効果はいずれの評価項目についても同様に低い効果を示した。例えば，寛解導入試験で寛解を達成していない被験者の Week 52 での寛解率は，寛解を達成した被験者に比べ低かった。ポピュレーション全体で，10 mg BID では 5 mg BID と比較していずれの

評価項目についても明らかに臨床的ベネフィットがあることが示された。主要評価項目である Week 52 での寛解率では，5 mg BID に対して 10 mg BID で約 30%の効果の上昇が認められた。抗 TNF 薬無効例のように，前治療で難治性を示した被験者集団では，5 mg BID に比べて 10 mg BID での効果の上昇がより明らかであり，5 mg BID から 10 mg BID に増量したときの効果は，抗 TNF 薬無効例以外の被験者では 19%であったのに対し，無効例では 41%であった。主要評価項目および重要な副次的評価項目の効果に対する有意な共変量は，ベースライン Mayo スコア，ベースライン時の経口ステロイド薬の併用であった。

3.4.3. 安全性の曝露量反応関係

3.4.3.1. 着目すべき有害事象

着目すべき AE，すなわち重篤な感染症，帯状疱疹，日和見感染および NMSC の発現率に関する E-R 解析の結果を以下に要約する。UC 患者を対象とした試験での NMSC を除く悪性腫瘍および主要な心血管系事象（MACE）の発現件数は限られていた（10 件以下）ことから，これらの事象については解析しなかった。UC 患者を対象としたすべての第 2 相および第 3 相試験（A3921063，A3921094，A3921095，A3921096 および A3921139）のデータを併合したときの発現率の観測値を Table 13 に要約する。

Table 13. 発現率（件/100 人・年）および曝露期間

有害事象	全例数	発現件数	発現率（件/100 人・年)	90% CI
重篤な感染症	1355	31	1.99	1.44，2.69
日和見感染	1355	18	1.16	0.752，1.73
帯状疱疹	1355	60	3.98	3.17，4.93
NMSC	1355	11	0.708	0.397，1.17

Source：5.3.5.3. PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 Table 2
CI：信頼区間，NMSC：非黒色腫皮膚癌

解析の主な目的を以下に示す：

- 中等症から重症の UC 患者にトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID 投与したときのトファシチニブの曝露量（用量または血漿中濃度）と着目すべき AE の発現率の関係を評価すること

- これらの AE の発現に関するリスク因子を明らかにし，ベネフィット - リスク評価および用量選択の根拠となる情報を提供すること

着目すべき AE の E-R 解析には，UC 患者を対象としたすべての第 2 相および第 3 相試験（A3921063，A3921094，A3921095，A3921096 および A3921139）から得られた 1355 例の患者のデータを併合して用いた。各事象の最初の発現のみを解析に用いた。

曝露量と着目すべき AE のうち解析に十分な発現件数が報告されている事象の E-R 関係について，ポアソン回帰モデルを用いて解析した。曝露量の指標として MDOS および定常状態における MCAV に加えて，年齢，性別，人種，ベースライン時の疾患の状態および抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無などの臨床に関連した共変量についても単変量および多変量解析を用いて安全性の予測因子として評価した。

各 AE について得られた主な知見を以下にまとめる。

重篤な感染症

重篤な感染症の発現頻度はトファシチニブの血漿中濃度の上昇と共に上昇し，モデル推定値と観測値はおおむね一致した。プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与の推定発現率（件/100 人・年（90%CI）］は MDOS に対してそれぞれ 1.43（0.460，4.43），1.75（1.04，2.96）および 2.14（1.48，3.11），MCAV（0，16.8 および 33.6 ng/mL）に対してそれぞれ 1.66（0.695，3.95），1.84（1.17，2.90）および 2.06（1.49，2.84）であった。重篤な感染症について，MDOS および MCAV を曝露量の指標としたときの推定発現率および 90%CI を Figure 14 に示す。重篤な感染症について，10 mg BID の 5 mg BID に対するリスク比は，MCAV を用いた解析から 1.12［95% CI（0.642，1.95）］で 1 を含むことから，UC 患者を対象とした試験で 10 mg BID の 5 mg BID と比較したときのリスクの増加は臨床的に意味がないと考えられる。

Figure 14. モデルに基づいた重篤な感染症の推定発現率（平均値および 90%信頼区間）：MDOS を用いた解析（左図）および MCAV を用いた解析（右図）



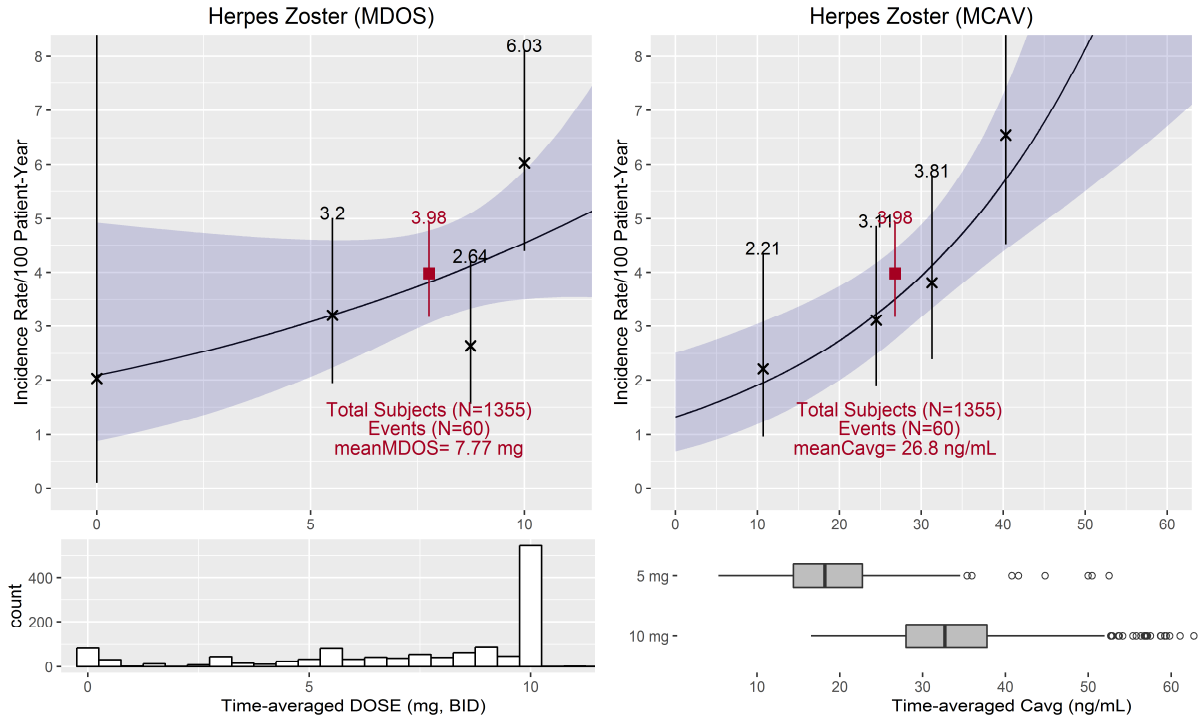
Source：5.3.5.3. PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 Figure 2
BID：1 日 2 回，MDOS：時間加重平均投与量，MCAV：定常状態における時間加重平均血漿中濃度
発現率のモデル推定値および 90%信頼区間をそれぞれ実線および網かけで示した。
左図では，MDOS を 0～2.5 未満，2.5～7.5 未満，7.5～10 未満，10～15（mg BID）ごとの区間に分け，推定発現率および実測データを重ねて示した。下段には MDOS ごとの被験者数をヒストグラムとして示した。
右図では MCAV を四分位に分け，各四分位の発現率を示した。下段には 5 mg BID および 10 mg BID 投与に相当する MCAV 値の分布を水平箱ひげ図として示した。箱ひげ図の個々のポイントは外れ値，Q1–1.5 × IQR（四分位内範囲）未満または Q3 + 1.5 × IQR 超えを示す。
UC 患者を対象とした試験全体における重篤な感染症の発現率も赤四角で示した。

曝露量の指標として MDOS および MCAV に加えて，年齢，性別，人種，ベースライン時の疾患の状態および抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無などの臨床に関連した共変量についても単変量および多変量解析を用いて重篤な感染症の予測因子として評価した。単変量解析では，いずれの共変量も重篤な感染症の予測因子として統計的に有意でなかった。多変量解析において，ベースライン時の肥満度指数（BMI）がフルモデル（すべての予測因子を含むモデル）で有意な共変量であったが，単変量または多変量フルモデルで $p<0.1$ の有意水準で有意とされた共変量のみを残した最終モデルでは有意でなかった（$p<0.05$）。より詳細な解析結果については CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 に示す。

帯状疱疹

帯状疱疹の発現率はトファシチニブの曝露量の増加と共に上昇し，モデル推定値と観測値はおおむね一致した。プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg 投与の推定発現率［件/100 人・年（90%CI）］は MDOS に対してそれぞれ 2.09（0.885，4.93），3.08（2.06，4.60）および 4.54（3.50，5.89），MCAV（0，16.8 および 33.6 ng/mL）に対してそれぞれ 1.32（0.696，2.51），2.44（1.70，3.49）および 4.48（3.62，5.55）であった。帯状疱疹について，MDOS および MCAV を曝露量の指標としたときの推定発現率および 90%CI を Figure 15 に示す。帯状疱疹について，10 mg BID の 5 mg BID に対するリスク比は，MCAV を用いた解析から 1.84［95% CI（1.21，2.79）］で 1 を含まないことから，UC 患者を対象とした試験で 10 mg BID では 5 mg BID と比較したとき有意なリスクの増加が認められることが示唆され，RA のポピュレーションと同様の結果であった。

Figure 15. モデルに基づいた帯状疱疹の推定発現率（平均値および 90%信頼区間）：MDOS を用いた解析（左図）および MCAV を用いた解析（右図）



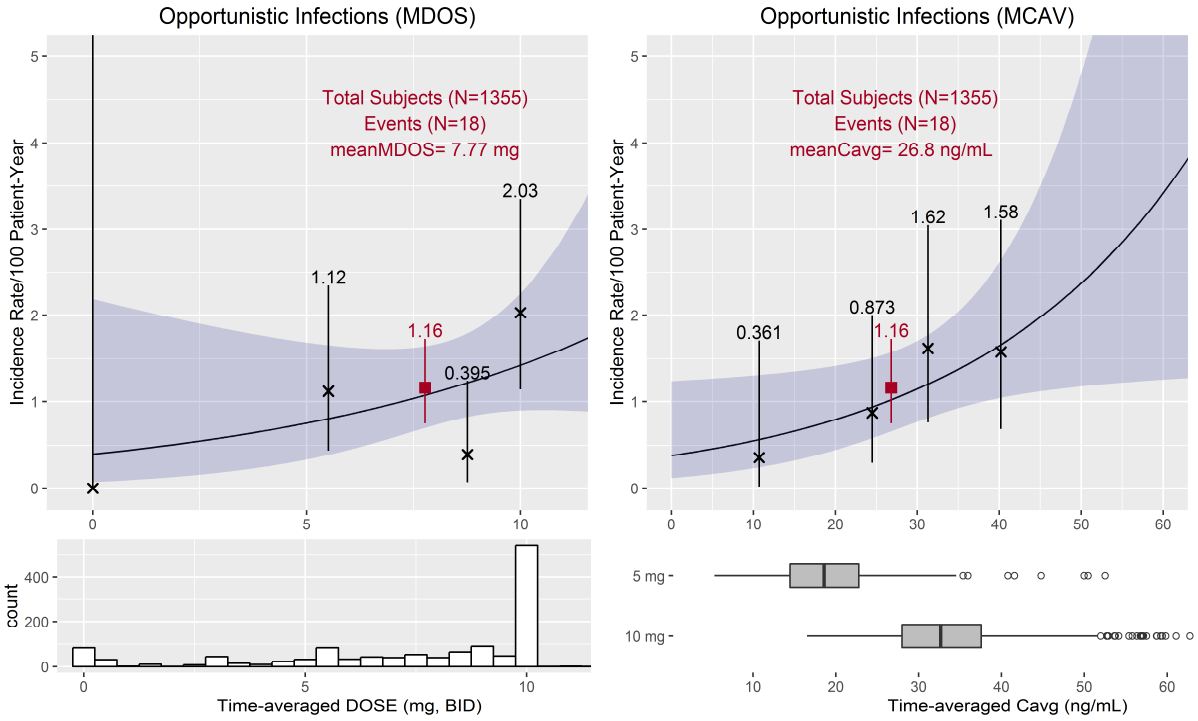
Source：5.3.5.3. PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 Figure 4
BID：1 日 2 回，MDOS：時間加重平均投与量，MCAV：定常状態における時間加重平均血漿中濃度
発現率のモデル推定値および 90%信頼区間をそれぞれ実線および網かけで示した。左図では，MDOS を 0～2.5 未満，2.5～7.5 未満，7.5～10 未満，10～15（mg BID）ごとの区間に分け，推定発現率および実測データを重ねて示した。下段には MDOS ごとの被験者数をヒストグラムとして示した。
右図では MCAV を四分位に分け，各四分位の発現率を示した。下段には 5 mg BID および 10 mg BID 投与に相当する MCAV 値の分布を水平箱ひげ図として示した。箱ひげ図の個々のポイントは外れ値，Q1–1.5 × IQR（四分位内範囲）未満または Q3 + 1.5 × IQR 超えを示す。
UC 患者を対象とした試験全体における帯状疱疹の発現率も赤四角で示した。

曝露量の指標として MDOS および MCAV に加えて，臨床に関連した共変量についても単変量および多変量解析を用いて予測因子として評価した。年齢がすべてのモデル（単変量，多変量およびフルモデル）で統計的に有意な共変量（有意水準：$p<0.005$）であり，RA 患者で認められた知見と同様であった。トファシチニブの曝露量（MCAV）は単変量解析では有意であったが，多変量解析のフルモデルでは有意でなかった。したがって，トファシチニブの曝露量（MCAV）は最終モデルに残し，有意水準 $p<0.1$ で統計的に有意であった（すなわち，有意水準 $p<0.05$ では統計的に有意ではないが，可能のある予測因子として残した）。アジア人および抗 TNF 薬での前治療歴（無効例または無効例以外の被験者）を可能性のある共変量（有意水準：$p<0.1$）として単変量解析に組み入れたが，多変量解析および最終モデルではいずれも有意でなかった。これらの結果から，年齢およびトファシチニブの曝露量が帯状疱疹の有意な予測因子とされた。一方，アジア人および抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無の影響については十分なデータがなく結論を得ることができなかった。

日和見感染

報告された 18 件の日和見感染のうち，14 件は帯状疱疹としても報告された。日和見感染の発現率はトファシチニブの曝露量の増加と共に上昇し，モデル推定値と実測値はおおむね一致した。プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与の推定発現率［件/100 人・年（90%CI）］は MDOS に対してそれぞれ 0.401（0.0732，2.19），0.755（0.338，1.69）および 1.42（0.899，2.25），MCAV（0，16.8 および 33.6 ng/mL）に対してそれぞれ 0.384（0.120，1.24），0.709（0.366，1.37）および 1.31（0.886，1.93）であった。日和見感染について，MDOS および MCAV を曝露量の指標としたときの推定発現率および 90%CI を Figure 16 に示す。日和見感染について，10 mg BID の 5 mg BID に対するリスク比は，MCAV を用いた解析から 1.85［95% CI（0.857，3.98）］と推定された。日和見感染の発現率はトファシチニブの曝露量の増加と共に上昇する傾向が明らかに認められたが，10 mg BID の 5 mg BID と比較したとき有意なリスクの増加は認められなかった。

Figure 16. モデルに基づいた日和見感染の推定発現率（平均値および 90%信頼区間）：MDOS を用いた解析（左図）および MCAV を用いた解析（右図）



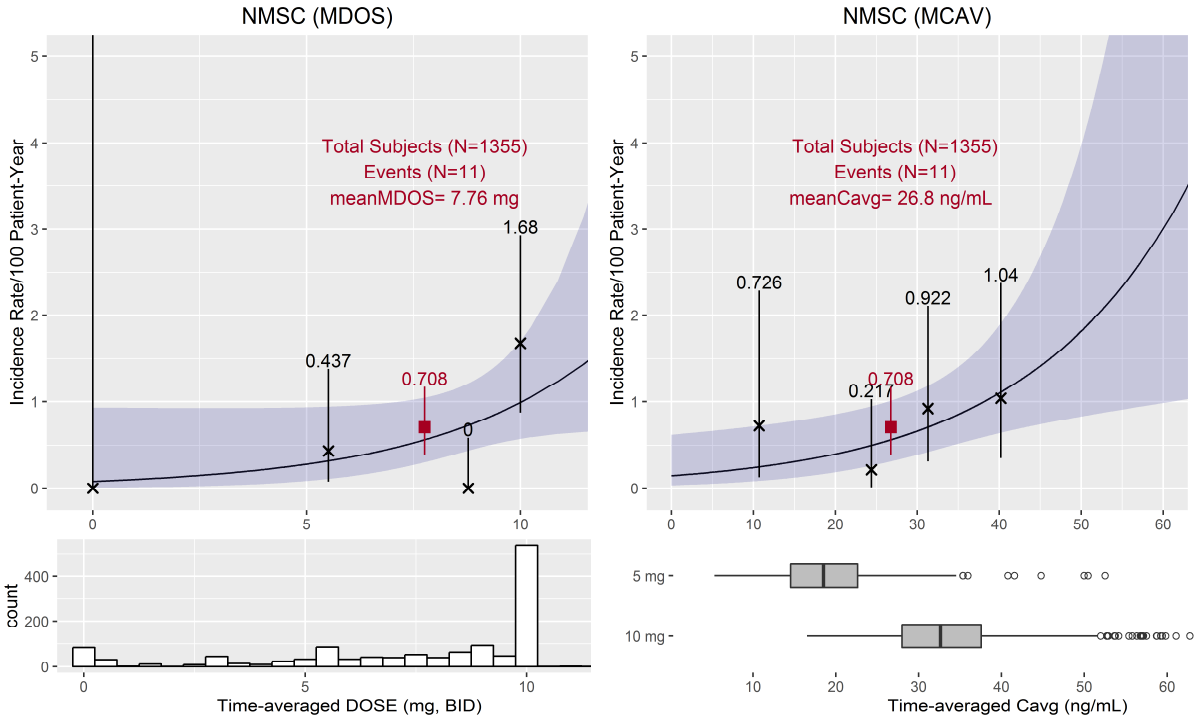
Source：5.3.5.3. PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 Figure 3
BID：1 日 2 回，MDOS：時間加重平均投与量，MCAV：定常状態における時間加重平均血漿中濃度
発現率のモデル推定値および 90%信頼区間をそれぞれ実線および網かけで示した。
左図では，MDOS を 0～2.5 未満，2.5～7.5 未満，7.5～10 未満，10～15（mg BID）ごとの区間に分け，推定発現率および実測データを重ねて示した。下段には MDOS ごとの被験者数をヒストグラムとして示した。
右図では MCAV を四分位に分け，各四分位の発現率を示した。下段には 5 mg BID および 10 mg BID 投与に相当する MCAV 値の分布を水平箱ひげ図として示した。箱ひげ図の個々のポイントは外れ値，Q1–1.5 × IQR（四分位内範囲）未満または Q3 + 1.5 × IQR 超えを示す。
UC 患者を対象とした試験全体における日和見感染の発現率も赤四角で示した。

曝露量の指標として MDOS および MCAV に加えて，臨床に関連した共変量についても単変量および多変量解析を用いて予測因子として評価した。年齢がおよびトファシチニブの曝露量は単変量解析で可能性のある共変量（有意水準：p<0.1）であることが確認されたが，多変量解析では統計的に有意（有意水準：p<0.05）でなかった。

非黒色腫皮膚癌（NMSC）

NMSC の発現率はトファシチニブの曝露量の増加と共に上昇し，モデル推定値と実測値はおおむね一致した。プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与の推定発現率［件/100 人・年（90%CI）］は MDOS に対してそれぞれ 0.0807（0.00698，0.935），0.283（0.0855，0.936）および 0.991（0.576，1.71），MCAV（0，16.8 および 33.6 ng/mL）に対してそれぞれ 0.147（0.0345，0.623），0.342（0.145，0.805）および 0.796（0.484，1.31）であった。NMSC について，MDOS および MCAV を曝露量の指標としたときの推定発現率および 90%CI を Figure 17 に示す。NMSC について，10 mg BID の 5 mg BID に対するリスク比は，MCAV を用いた解析から 2.33［95% CI（0.863，6.28）］で 1 が含まれた。NMSC の発現率はトファシチニブの曝露量の増加と共に上昇したが，5 mg BID から 10 mg BID に増量したときのリスクの増加は有意ではなかった。

Figure 17. モデルに基づいた NMSC の推定発現率（平均値および 90%信頼区間）：MDOS を用いた解析（左図）および MCAV を用いた解析（右図）



Source：5.3.5.3. PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 Figure 5
BID：1 日 2 回，MDOS：時間加重平均投与量，MCAV：定常状態における時間加重平均血漿中濃度，NMSC：非黒色腫皮膚癌
発現率のモデル推定値および 90%信頼区間をそれぞれ実線および網かけで示した。
左図では，MDOS を 0～2.5 未満，2.5～7.5 未満，7.5～10 未満，10～15（mg BID）ごとの区間に分け，推定発現率および実測データを重ねて示した。下段には MDOS ごとの被験者数をヒストグラムとして示した。
右図では MCAV を四分位に分け，各四分位の発現率を示した。下段には 5 mg BID および 10 mg BID 投与に相当する MCAV 値の分布を水平箱ひげ図として示した。箱ひげ図の個々のポイントは外れ値，Q1–1.5 × IQR（四分位内範囲）未満または Q3 + 1.5 × IQR 超えを示す。
UC 患者を対象とした試験全体における NMSC の発現率も赤四角で示した。

曝露量の指標として MDOS および MCAV に加えて，臨床に関連した共変量についても単変量および多変量解析を用いて予測因子として評価した。年齢および抗 TNF 薬による前治療歴（無効例または無効例以外の被験者）が，単変量および多変量モデルで有意な共変量であり，NMSC の有意な予測因子と考えられた。しかしながら，年齢および抗 TNF 薬による前治療で効果不十分は，最終モデルで interaction 項を評価したときには有意とならなかった。したがって，NMSC の予測因子について最終的な結論は得られなかった。これは，事象の発現件数が少ない（11 件）ことによると考えられ，結果の解釈には追加データによる解析が必要である。

概して，AE（重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹および NMSC）の発現率はトファシチニブの曝露量が増加すると共に上昇する傾向が認められた。同様の傾向は RA 患者でも認められている。プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与の推定発現率（件/100 人・年）の MCAV を用いたモデル予測値は，重篤な感染症でそれぞれ 1.66，1.84 および 2.06，日和見感

染で 0.384，0.709 および 1.31，帯状疱疹で 1.32，2.44 および 4.48，NMSC で 0.147，0.342 および 0.796 であった。

3.4.3.2. 臨床検査値

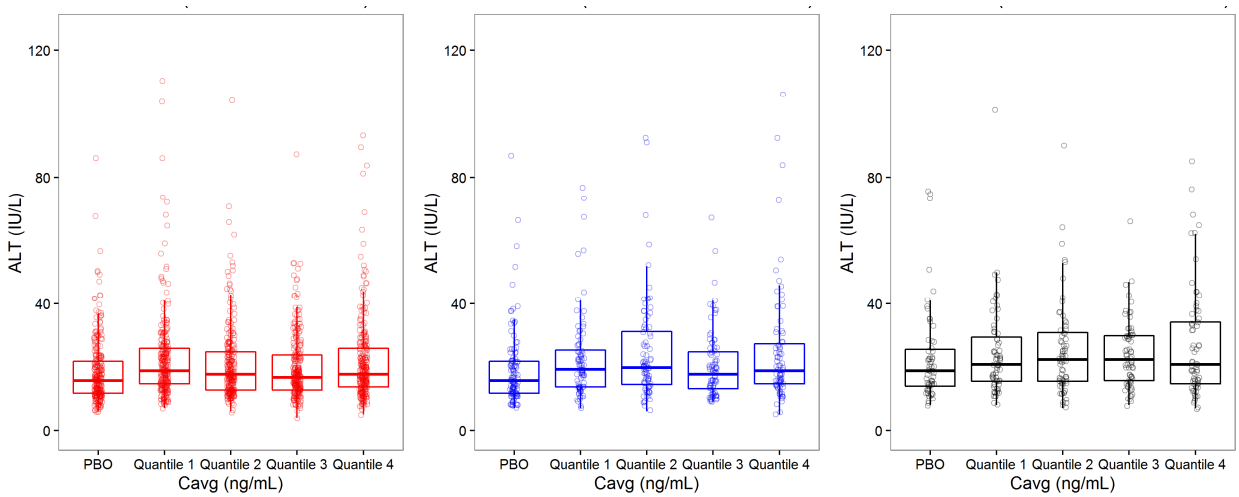
血液学的臨床検査値変動（ALC，NEU および Hgb）および肝酵素（ALT および AST）に関連する臨床検査値についての概要を示す。これまでにトファシチニブ投与後の RA 患者集団では中等度の肝酵素の増加が報告されている。Hgb（トファシチニブによる JAK2 阻害作用のマーカー）に及ぼすトファシチニブの曝露量の影響については，用量間の差別化に有用なバイオマーカーであることが示され，RA プログラムで評価している（RA 承認時 CTD 2.7.2 項）。

寛解導入試験および寛解維持試験におけるトファシチニブの C_{avg} と血液学的および肝機能臨床検査値の関係について，図および経験的薬物動態－薬力学（PK-PD）モデルを用いて評価した。臨床検査値の評価項目として，血液学的臨床検査値には Hgb，NEU および ALC，肝機能の臨床検査値には ALT および AST が含まれた。被験者は寛解維持試験に入るときに再割り付けされ，評価期間は寛解導入試験と比べて寛解維持試験で十分に長いことから，寛解導入および寛解維持療法はそれぞれ解析した。臨床検査値の評価項目は，寛解導入試験（A3921063, A3921094, A3921095）の併合データを用いた解析と寛解維持試験（A3921096）データを用いた解析により評価した。安全性評価のための臨床検査値データセットには寛解維持試験用解析に 591 例，寛解導入試験用解析に 1355 例のデータが含まれた。可能な場合には，線形混合効果モデル（LME）を用いた評価に加えて探索的なプロットを用いて，臨床検査パラメータと C_{avg} および時間の関係を線形関数として評価した。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 のトファシチニブ C_{avg} の四分位に対応する ALT 濃度の実測値を Figure 18 に示す。モデルの傾きパラメータから，8 週間の寛解導入試験の期間で，ALT の変動にはわずかであるものの統計的に有意な経時的増加が認められたが，C_{avg} に対する変動は有意でなかった。寛解維持試験では，傾きパラメータから推定された時間および C_{avg} に対する ALT の変動に，わずかであるものの統計的に有意な増加が認められた。5 mg BID および 10 mg BID 投与後の定常状態時で，ALT のプラセボとの差の平均値（95% CI）は，それぞれ 1.86（0.84，2.88）IU/L および 3.72（1.68，5.76）IU/L と推定された。

Figure 18. 寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 におけるトファシチニブの曝露量（C_{avg}）ごとの ALT 実測値

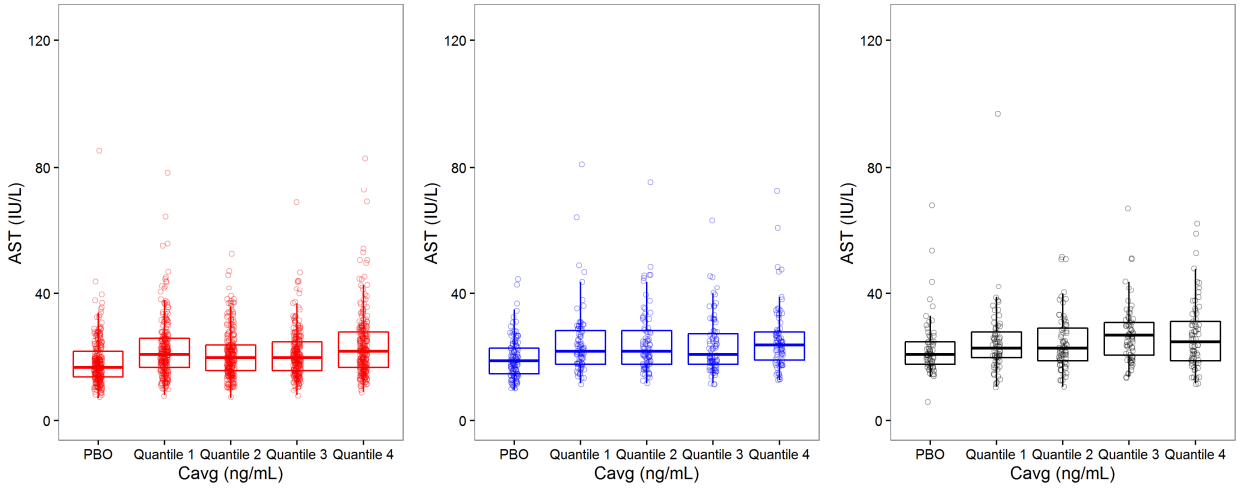


Source：5.3.5.3. PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 Figure 6
C_{avg}：平均血漿中濃度，ALT：アラニン・アミノトランスフェラーゼ
左図：寛解導入試験（A3921063，A3921094 および A3921095 試験）Week 8，中央：寛解維持試験（A3921096）Week 24，右図：寛解維持試験（A3921096）Week 52
各四分位の C_{avg} (ng/mL) の範囲は，Week 8 で<28.1，28.1-33.6，33.6-39.9，>39.9，Week 24 で<17.9，17.9-23.7，23.7-33.2，>33.2，Week 52 で<17.6，17.6-24.5，24.5-34.6，>34.6 であった。

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 のトファシチニブ C_{avg} の四分位に対応する AST 濃度の実測値を Figure 19 に示す。寛解導入試験および寛解維持試験において，傾きパラメータのモデル推定値から，トファシチニブの曝露量（C_{avg}）および時間に対する AST の変動には，わずかな統計的に有意な増加が示された。寛解維持試験において，5 mg BID および 10 mg BID 投与後の定常状態時での AST のプラセボとの差の平均値（95% CI）は，それぞれ 1.98（1.21，2.75）IU/L および 3.96（2.41，5.50）IU/L であった。

Figure 19. 寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 におけるトファシチニブの曝露量（C_{avg}）ごとの AST 実測値

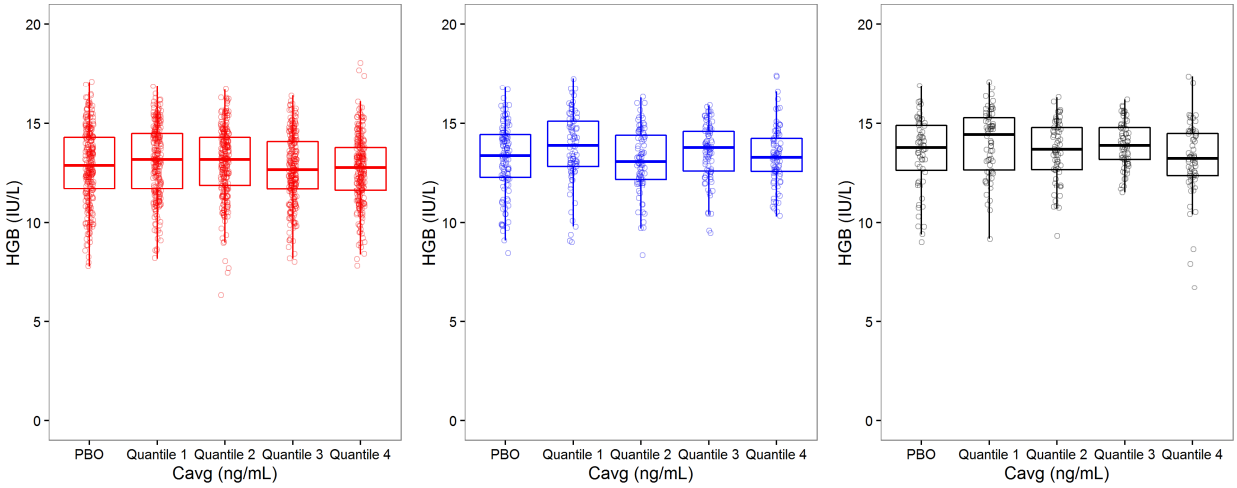


Source：5.3.5.3. PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 Figure 7
C_{avg}：平均血漿中濃度，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
左図：寛解導入試験（A3921063，A3921094 および A3921095）Week 8，中央：寛解維持試験（A3921096）Week 24，
右図：寛解維持試験（A3921096）Week 52
各四分位の C_{avg} (ng/mL) の範囲は，Week 8 で<28.1，28.1-33.6，33.6-39.9，>39.9，Week 24 で<17.9，17.9-23.7，23.7-33.2，>33.2，Week 52 で<17.5，17.5-24.6，24.6-34.6，>34.6 であった。

ヘモグロビン（Hgb）

寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 のトファシチニブ C_{avg} の四分位に対応する Hgb 濃度の実測値を Figure 20 に示す。寛解導入試験および寛解維持試験において，傾きパラメータのモデル推定値から，Hgb の経時的な変動にはわずかであるものの統計的に有意な増加が示された。トファシチニブの曝露量（C_{avg}）の傾きパラメータのモデル推定値から，寛解導入試験の期間で C_{avg} の上昇に伴い Hgb が有意に減少する傾向が示された。寛解維持試験の Week 52 でも同様に，C_{avg} の上昇に伴い Hgb がわずかに減少する傾向が示されたが，統計的に有意な変動ではなかった。

Figure 20. 寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 におけるトファシチニブの曝露量（C_{avg}）ごとの Hgb 実測値

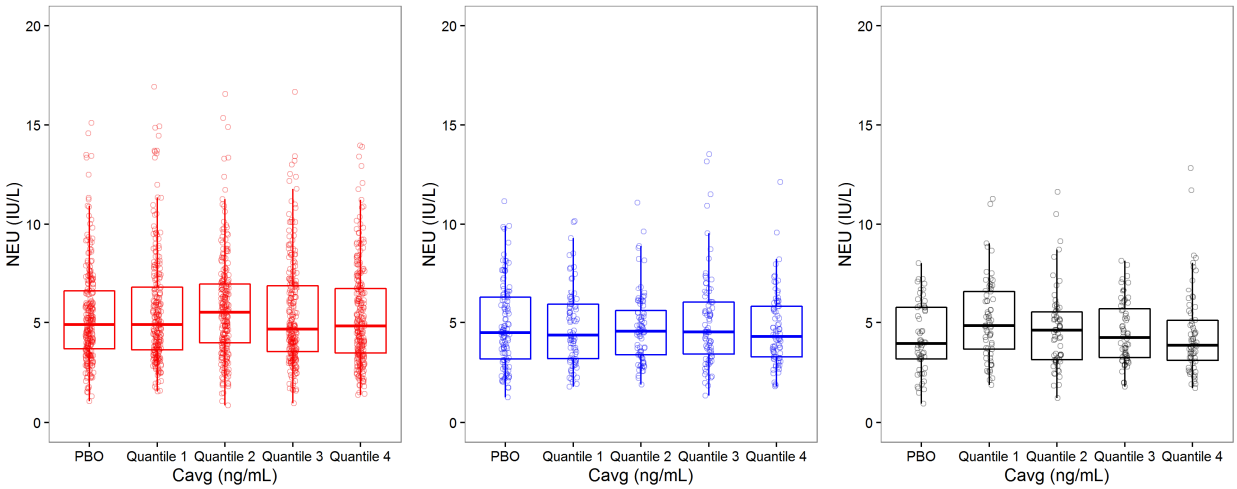


Source：5.3.5.3. PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 Figure 8
C_{avg}：平均血漿中濃度，Hgb：ヘモグロビン
左図：寛解導入試験（A3921063，A3921094 および A3921095）Week 8，中央：寛解維持試験（A3921096）Week 24，
右図：寛解維持試験（A3921096）Week 52
各四分位の C_{avg} (ng/mL) の範囲は，Week 8 で<28.0，28.0-33.6，33.6-40.0，>40.0，Week 24 で<17.9，17.9-23.8，23.8-33.0，>33.0，Week 52 で<17.8，17.8-24.7，24.7-35.5，>35.5 であった。

絶対好中球数（NEU）

寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 のトファシチニブ C_{avg} の四分位に対応する NEU 濃度の実測値を Figure 21 に示す。傾きパラメータのモデル推定値から，寛解導入試験でわずかであるものの統計的に有意な NEU の経時的な減少が認められたが，寛解維持試験では経時的に増加する傾向が認められた。しかしながら，寛解導入試験および寛解維持試験のいずれにおいても C_{avg} と NEU 間には有意な関係は認められなかった。

Figure 21. 寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 におけるトファシチニブの曝露量（C_{avg}）ごとの NEU 実測値

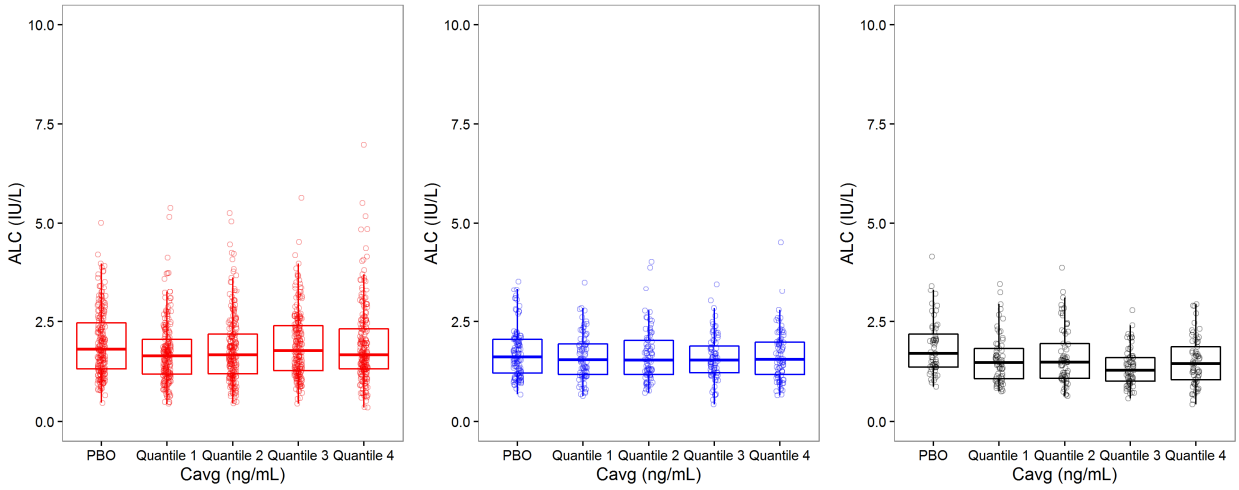


Source：5.3.5.3. PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 Figure 9
C_{avg}：平均血漿中濃度，NEU：絶対好中球数
左図：寛解導入試験（A3921063，A3921094 および A3921095）Week 8，中央：寛解維持試験（A3921096）Week 24，
右図：寛解維持試験（A3921096）Week 52
各四分位の C_{avg} (ng/mL) の範囲は，Week 8 で<28.2，28.2-33.6，33.6-39.9，>39.9，Week 24 で<17.8，17.8-23.9，23.9-33.0，>33.0，Week 52 で<17.8，17.8-24.8，24.8-35.5，>35.5 であった。

絶対リンパ球数（ALC）

寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 のトファシチニブ C_{avg} の四分位に対応する ALC の実測値を Figure 22 に示す。寛解導入試験の Week 8 では，ALC の変動は時間または C_{avg} に対して有意でなかった。寛解維持試験の期間において，継時的な ALC の有意な減少が認められ，この傾向は RA 患者の長期投与試験で認められた現象と一致する。しかしながら，トファシチニブの曝露量（C_{avg}）の傾きパラメータのモデル推定値には，寛解維持試験の期間で有意な変動は認められなかった。

Figure 22. 寛解導入試験の Week 8，寛解維持試験の Week 24 および 52 におけるトファシチニブの曝露量（C_{avg}）ごとの ALC 実測値



Source：5.3.5.3. PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 Figure 10
C_{avg}：平均血漿中濃度，ALC：絶対リンパ球数
左図：寛解導入試験（A3921063，A3921094 および A3921095）Week 8，中央：寛解維持試験（A3921096）Week 24，右図：寛解維持試験（A3921096）Week 52
各四分位の C_{avg} (ng/mL) の範囲は，Week 8 で<28.8，28.8-33.9，33.9-39.9，>39.9，Week 24 で<17.8，17.8-23.9，23.9-33.0，>33.0，Week 52 で<17.8，17.8-24.8，24.8-35.4，>35.4 であった。

臨床検査値の探索的 E-R 解析から以下の知見が得られた。

- 寛解導入試験および寛解維持試験において，ALT および AST の増加はわずかであり，臨床的に意味のある変動ではなかった。
- トファシチニブの曝露量の上昇に伴い Hgb がわずかに減少する傾向が認められたが，寛解維持試験では統計的に有意な変動ではなかったことから，Hgb が継時的に増加する傾向は UC 疾患の改善による可能性が考えられた。
- NEU は，寛解導入試験または寛解維持試験で，トファシチニブの曝露量に対して有意な変動を示さなかった。
- ALC は，寛解導入試験でトファシチニブの曝露量に対して有意な変動を示さず，寛解維持試験で継時的に減少する傾向が認められた。

臨床検査値変動の E-R 解析に関する詳細は CTD 5.3.5.3.項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 に示す。

3.4.4. 曝露量応答解析の概要

有効性および安全性の E-R 解析概要の一覧を Table 14 に示す。

Table 14. 有効性および安全性の曝露量反応解析一覧

項番号	解析目的	適応モデル	使用データ	結果の要約
3.4.1	第 3 相寛解導入試験（A3921094, A3921095）の用量設定	トファシチニブの用量の関数として，線形または E_{max} モデルを用いたロジスティック回帰	第 2 相プラセボ対照試験（A3921063）の Week 8 の二値変数の有効性評価項目	臨床反応（主要評価項目）は線形モデル，臨床的寛解（副次的評価項目）は E_{max} モデルに合致。 3 mg BID および 15 mg BID 投与時の有効性は，10 mg BID 投与時の寛解率と比較して，3 mg BID では 37%低く，15 mg BID では 8.5%高かった。 （CTD 5.3.5.1 項 A3921063-report-body）
3.4.2.1	寛解導入療法における有効性の E-R 関係の評価（共変量の同定，推奨用量設定）	ポピュレーション PK 解析モデルから推定した被験者ごとの C_{avg} あるいは C_{trough} を関数として，線形または E_{max} モデルを用いたロジスティック回帰	第 3 相寛解導入試験（A3921094, A3921095）の中央読影機関または治験実施施設での内視鏡検査所見の読影結果に基づいた Week 8 の寛解率, 粘膜治癒率および内視鏡的寛解率（二値変数）	ほとんどのエンドポイントにおいて C_{avg} を用いたモデルが，C_{trough} を予測因子としたモデルよりも統計的に良好なあてはまりを示した。 E-R 関係は，中央読影機関および治験実施施設での読影結果で同様であった。 5 mg BID の寛解率のプラセボとの差（6.4%）に臨床的に意味のある有効性ではないと考えられた。 15 mg BID 投与時の平均 C_{avg} 値での寛解率は 24.6%と推定され, 15 mg BID 群で観測された寛解率（45.0%）よりも低かった（15 mg BID は解析データセット中 20 例と少なく，実測値の精度が高くないことが要因と考えられた）。 寛解の予測因子はトファシチニブの曝露量, ベースライン時の Mayo スコアおよび抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無であった。抗 TNF 薬無効例と無効例以外で，寛解率および粘膜治癒率のプラセボとの差は概して同様であった。 中等症から重症の活動期にある UC 患者に対する寛解導入療法の用法・用量として 10 mg BID が支持された。 （CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512）
	寛解導入療法における有効性の E-R 関係の評価 (第 2 相および第 3 相試験間で認められた有効性の差を説明でき	ポピュレーション PK 解析モデルから推定した被験者ごとの C_{avg} あるいは C_{trough} を関数として，線形または E_{max} モデルを用いたロジスティック回帰	第 2 相プラセボ対照試験（A3921063）および第 3 相寛解導入試験（A3921094, A3921095）の治験実施施設での内視鏡検査所見の読影結果に基づいた Week 8 の	臨床的寛解のモデルではベースライン時の Mayo スコアおよび抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無, 5-ASA の併用の有無が（プラセボ効果の項の）共変量として検出された。 第 2 相試験と第 3 相試験で認められた臨床的寛解率の差は，一部，被験者集団の違い（ベースライン時の Mayo スコアの分布および抗 TNF 薬無効例の割合が異なる）で説明できることが示唆された。 （CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512）

項番号	解析目的	適応モデル	使用データ	結果の要約
	る共変量の同定)		臨床的寛解，粘膜治癒，内視鏡的寛解，臨床反応および内視鏡的反応（二値変数）	
3.4.2.2	寛解維持療法における有効性のE-R 関係の評価(共変量の同定，推奨用量設定)	レスポンダーからノンレスポンダーまたはその逆への遷移の確率を記述するためマルコフ過程を伴う二値の遷移モデル	第 3 相寛解維持試験（A3921096）の各二値変数の評価項目のベースライン，Week 24 および Week 52 における状態	5 mg BID が寛解のおおよその ED_{50}, 10 mg BID は寛解の ED_{68} に相当。 トファシチニブ寛解導入療法で難治性を示した被験者では効果が低い。 寛解の共変量は，ベースライン Mayo スコア，年齢，寛解導入時の用量，およびベースライン時の経口ステロイド薬併用であった。 ベースラインでの寛解がステロイド依存であった被験者では Week 52 で効果が減弱した可能性が考えられた。 寛解と被験者の年齢には有意な正の相関がみられた。 粘膜治癒の共変量はベースライン Mayo スコア，年齢およびベースライン時の経口ステロイド薬の併用であった。 ステロイドフリー寛解の共変量はベースライン時の Mayo スコア，年齢，ベースライン時の経口ステロイド薬併用および寛解導入試験の用量であった。 （CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512）
		経時的なロジスティック回帰（ベースライン時の状態に依存しない E-R モデル）	第 3 相寛解維持試験（A3921096）の Week 24 および Week 52 での寛解，粘膜治癒およびステロイドフリー寛解の二値の有効性データ	3 つの評価項目の反応率のプラセボとの差の推定値は，抗 TNF 薬無効例で，無効例以外の被験者と比較して低かった。 抗 TNF 薬無効例では，無効例以外の被験者集団と比較して，10 mg BID によるベネフィットが大きいと考えられた。 抗 TNF 薬無効例では E-R 関係がより線形に近い。 （CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-512）
3.4.2.1.3	寛解導入療法における有効性のE-R 関係の評価（部分 Mayo スコアおよび，そのサブスコアに基づく効果の発現時期の評価）	比例オッズモデルを用いた経時的 E-R 解析 Mayo スコア：部分 Mayo スコアと C_{avg} の関係は線形モデル，プラセボおよび薬剤の効果の経時的変化は指数関数で定義 直腸出血および排便回数と C_{avg} の関係は線形モデル，プラセボおよび薬剤の効果の経時的変化は指数関数で定義	第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）のベースライン時ならびに Weeks 2，4 および 8 での部分 Mayo スコア，排便回数サブスコア，および直腸出血サブスコア	Week 8 までにプラセボの最大効果の 98.6%に到達した。 Week 2 での薬効は Week 8 での薬効の 68%であった。 ベースライン時のアルブミンが低く，かつ疾患活動性の重症度がより重症の被験者では，部分 Mayo スコアに基づく臨床反応が低い傾向がみられた。 直腸出血および排便回数の平衡状態に達するまでの半減期はそれぞれ 0.91 および 1.43 週間であった。 （CTD 5.3.5.3 項 PMAR- EQDD-A392i-sNDA-680）

項番号	解析目的	適応モデル	使用データ	結果の要約
3.4.3	安全性（重篤な感染症，帯状疱疹，日和見感染，および非黒色腫皮膚がんの発現率）の E-R 関係	ポアソン回帰モデル。曝露量の指標として時間加重平均投与量（MDOS）および定常状態における時間加重平均血漿中濃度（MCAV）	UC 患者を対象としたすべての第 2 相および第 3 相試験（A3921063，A3921094，A3921095，A3921096 および A3921139）のデータ	重篤な感染症：10 mg BID は 5 mg BID と比較して臨床的に意味のあるリスクの増加は認められなかった。 帯状疱疹：発現率はトファシチニブの曝露量の増加と共に上昇する傾向あり。年齢およびトファシチニブの曝露量が有意な予測因子。 日和見感染：発現率はトファシチニブの曝露量の増加と共に上昇する傾向あり。10 mg BID は 5 mg BID と比較して有意なリスクの増加は認められなかった。 非黒色腫皮膚がん：発現率はトファシチニブの曝露量の増加と共に上昇する傾向あり。10 mg BID は 5 mg BID と比較して有意なリスクの増加は認められなかった。 （CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514）
	安全性（臨床検査値）の E-R 関係	線形混合効果モデル（LME），探索的なプロットを用いて，臨床検査パラメータと C_{avg} および時間の関係を線形関数として評価	寛解導入試験（A3921063，A3921094，A3921095）および寛解維持試験（A3921096）の血液学的臨床検査値（Hgb，NEU および ALC），肝機能の臨床検査値（ALT および AST）	ALT，AST：トファシチニブの曝露量の増加に伴いわずかに増加することが示された。 Hgb：曝露量の増加に伴い減少する傾向，寛解維持試験では有意な変化ではなかった。 NEU：寛解導入試験および寛解維持試験のいずれの用量においても，有意な変化は認められなかった。 ALC：寛解維持試験において継時的な減少が観察された。 （CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514）

5-ASA：5-アミノサリチル酸，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，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID：1 日 2 回，C_{avg}：平均血漿中濃度，C_{trough}：投与前血漿中濃度，E_{max}：最大効果，E-R：曝露量反応， Hgb：ヘモグロビン，NEU：絶対好中球数，PK：薬物動態，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎

3.5. 内因性・外因性の要因に対する用量調節

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，年齢，体重，人種，性別およびベースライン時の疾患の重症度のような共変量による用量調節は不要であることが示された。UC 患者と RA 患者間のトファシチニブの PK プロファイルには概して一貫性が認められたことから，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 患者に対しては，トファシチニブの用量を半分に減量することが推奨される。
    - 腎機能および肝機能が正常な被験者の推奨用量が 10 mg BID の場合には，5 mg BID が推奨される。
    - 腎機能および肝機能が正常な被験者の推奨用量が 5 mg BID の場合には，5 mg 1 日 1 回（QD）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。
- 強力な CYP3A4 阻害剤（例：ケトコナゾール）を使用している被験者，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）を使用している場合，トファシチニブの用量を半分に減量することが推奨される。
    - CYP 阻害剤を服用していない被験者の推奨用量が 10 mg BID の場合，服用している被験者では，5 mg BID が推奨される。
    - CYP 阻害剤を服用していない被験者の推奨用量が 5 mg BID の場合，服用している被験者では，5 mg QD が推奨される。
- 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。
- 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。

3.5.1. 薬物相互作用

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 で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ている。評価した併用薬には，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が含まれる（RA 承認時 CTD 2.7.2.3.3 項および本 2.2.1 項）。

In vitro データからトファシチニブは CYP450 を誘導しないことが示され，このことは薬物動態学的相互作用を受けやすい CYP3A 基質薬であるミダゾラムとの DDI 試験においても確認されている。トファシチニブの併用投与により，経口避妊薬（レボノルゲストレルおよびエチニルエストラジオール）またはメトホルミン（OCT 基質）の PK に影響は認められなかった。

In vitro 試験の結果から以下の知見も得られている：

- トファシチニブが UGT で代謝される併用薬の PK に影響を及ぼす可能性は低い（本 2.1.1 項）。
- トファシチニブが P－糖タンパク質（P-gp），有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 または OATP1B3, または OCT-2 のようなトランスポーターを阻害する可能性は低い（本 2.1.2 項）。
- トファシチニブは乳癌耐性タンパク質（BCRP），OCT1 または OCT2，または OATP1B1 または OATP1B3 の基質ではない。
- トファシチニブの肝取り込みに対する取り込みトランスポーターの寄与は小さい。
- 臨床で認められる濃度でトファシチニブが CYP2B6 を阻害する可能性は低い。

併用薬の PK に及ぼすトファシチニブの影響について，RA 承認申請後に完了した試験の結果を以下に要約する。

3.5.1.1. メトホルミンとの相互作用試験（A3921143）

OCT の典型的基質であるメトホルミン 500 mg を定常状態でのトファシチニブ（30 mg BID）と併用経口投与したとき，単独単回経口投与したときと比較してメトホルミンの AUC の減少は 2%（90%CI：-3%，3%），C_{max} の減少は 7%（90%CI：-13%，-1%），CLr の増加は 0.2%（90%CI：-3%，4%）であり，メトホルミンの AUC_{inf}，C_{max} および CLr の調整済み幾何平均値の比（トファシチニブ併用投与/メトホルミン単剤投与）の 90%CI は，80%～125%の範囲内であった。

3.5.1.2. ウリジン二リン酸－グルクロン酸転移酵素を介した相互作用（CP-690550_06Ju112_110657）

In vitro 試験の結果から，トファシチニブ 10 mg BID を投与したときの定常状態における C_{max} の 500 倍を超える濃度で，トファシチニブは主要なヒト薬物代謝酵素である UGT（UGT1A1，UGT1A4，UGT1A6，UGT1A9 および UGT2B7）を有意に阻害しないことが示された。

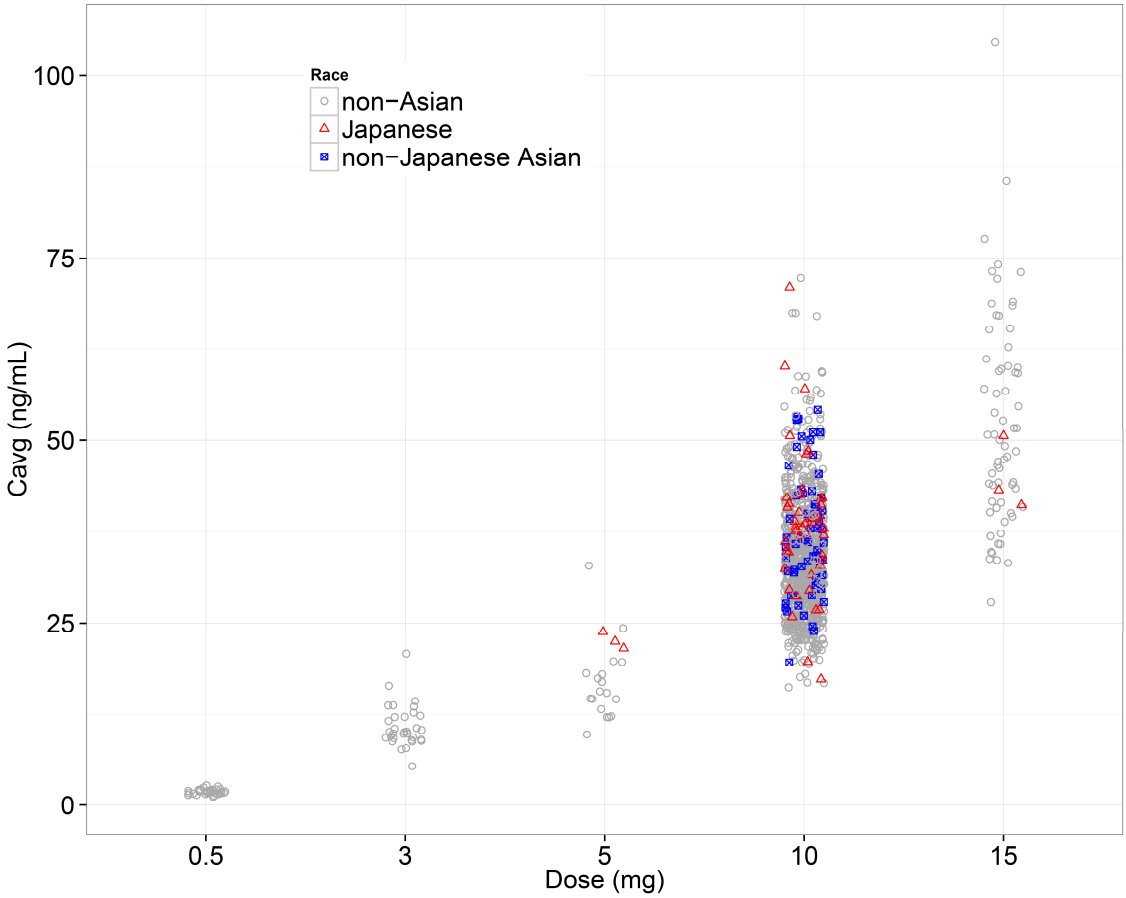
3.5.2. 日本人と外国人の薬物動態比較

UC 患者を対象とした第 2 相試験 1 試験，第 3 相寛解導入試験 2 試験および第 3 相寛解維持試験 1 試験の結果を用いてポピュレーション PK 解析を実施した（本 3.2 項）。本解析は，中等症から重症の UC 患者におけるトファシチニブの PK の検討，UC 患者におけるトファシチニブの PK に影響を与える内因性要因の影響（共変量）の特定および E-R 解析で用いる被験者ごとの定常状態における曝露量の推定を目的として実施した。共変量探索では，CL/F の変動要因として，人種（白人，黒人，アジア人，その他の人種），性別，民族（ヒスパニック，ヒスパニック以外），ベースライン時の年齢, ベースライン時の体重, ベースライン時の CLcr, ベースライン時の CRP, ベースライン時のアルブミン，ベースライン時の Mayo スコア，ベースライン時のアルカリフォスファターゼ，居住地域および併用薬（経口ステロイド薬および 5-ASA），V/F の変動要因として性別，ベースライン時の年齢および体重について評価した。有意となった共変量の影響については Table 8 および Figure 2 に示した。アジア人は CL/F の有意な共変量とされ，非アジア人と比較して CL/F は 6.8%（95%CI：2.8%，11.2%）低いと推定された。典型的な被験者と比較したと

きの AUC および C_{max} 比の点推定値も 80%～120%（Figure 2）であり，臨床的に有意な影響ではないと判断した。

有効性および安全性の E-R 関係では，C_{avg} を最も関連する曝露量の指標として使用したことから，ポピュレーション PK 解析から得られた定常状態における投与量ごとの C_{avg} を人種別に示す（Figure 23）。日本人，日本人以外のアジア人および非アジア人で C_{avg} は同様に分布し，人種間の違いは認められなかった。

Figure 23.　UC 患者における人種ごと投与ごとの定常状態での C_{avg}



第 2 相試験（A3921063），第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）および第 3 相寛解維持試験（A3921096）より得られた 1096 例（非アジア人 948 例，日本人以外のアジア人 65 例，日本人 54 例，不明 29 例）分の PK データ
UC：潰瘍性大腸炎，C_{avg}：平均血漿中濃度，PK：薬物動態

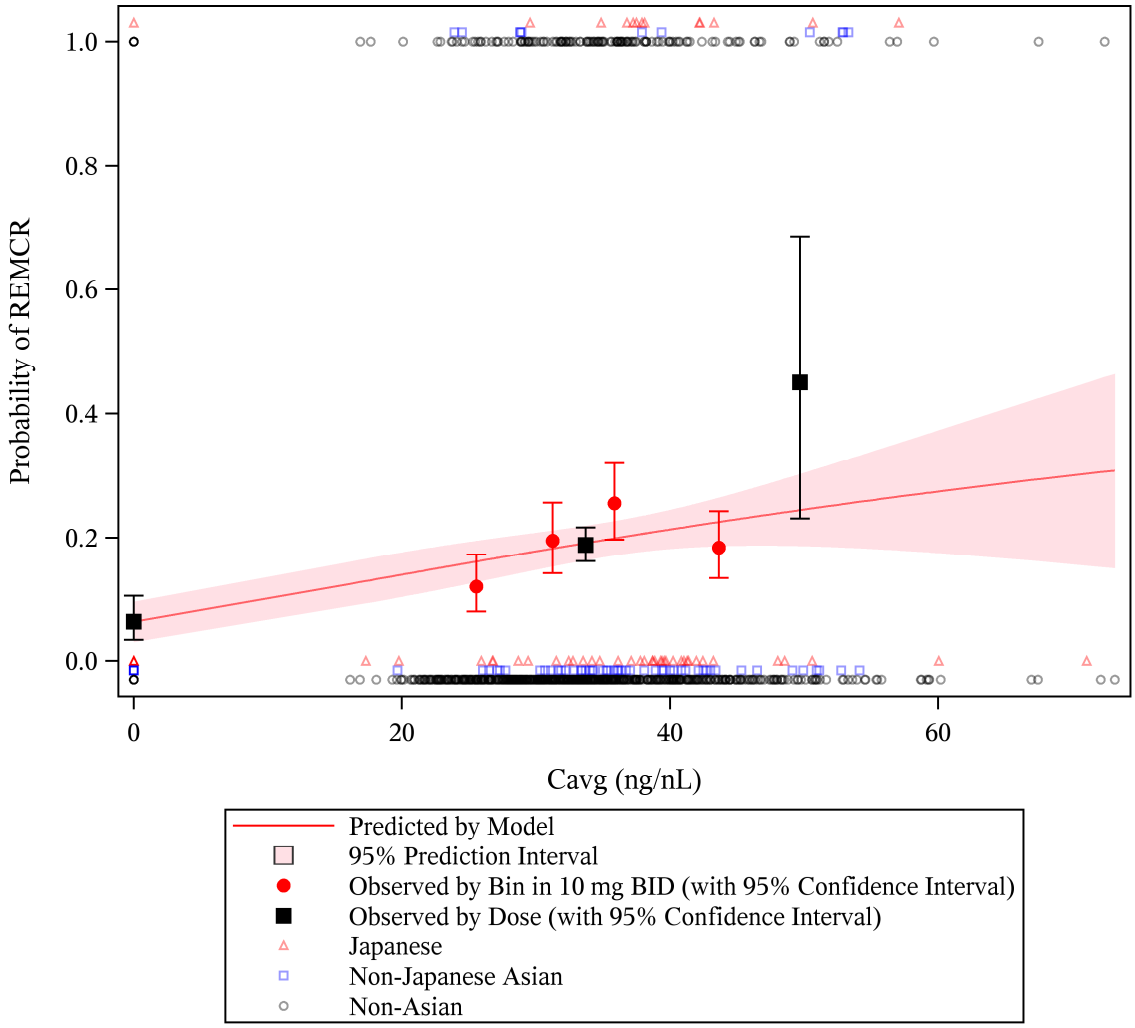
3.5.3. 日本人と外国人の有効性における曝露量反応比較

第 3 相試験の寛解導入療法試験（A3921094 および A3921095）の主要評価項目は，Week 8 の寛解率であった。寛解導入効果の共変量を同定するとともに寛解導入療法の推奨用量を設定するために用いた E-R 解析は，中央読影機関の読影結果に基づいた Week 8 の臨床効果の評価項目（二値変数）による解析であり，第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）でプラセボならび

にトファシチニブ 10 mg BID および 15 mg BID を投与した併合データを用いた。寛解と C_{avg} の関係はロジスティック E_{max} モデルにより適切に記述された（本 3.4.2.1.1 項）。

年齢，体重，性別，人種，罹病期間，ベースライン時の Mayo スコア，経口ステロイド薬および 5-ASA の併用，免疫抑制薬による前治療，ならびに抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無などの共変量について，E-R モデルにおける有効性の予測因子として，多変量解析により評価した。トファシチニブの曝露量に加えて，ベースライン時の Mayo スコアおよび抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無が寛解反応の有意な予測因子であった。アジア人は，Intercept，E_{max}，EC_{50} のいずれのパラメータについても有意な共変量として検出されなかった。人種の影響を視覚的に確認する目的で，寛解率との関係を示す E-R モデルに被験者ごとの実測値を人種別にプロットした（Figure 24）。

Figure 24.　第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095 試験）の併合データを用い，C_{avg} を曝露量とした曝露量反応解析から予測される寛解率と人種ごとの観測値



C_{avg}：平均血漿中濃度，BID：1 日 2 回

日本人，日本人以外のアジア人および非アジア人で C_{avg} と寛解率の関係は同様に分布し，人種間の違いは認められなかった。

4. 特別な試験

該当なし

5. 参考文献

[1] Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, et al. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther 2011;89(5):735-40.

[2] レミケード点滴静注用 100 添付文書

[3] 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

[4] シンポニー皮下注 50mg シリンジ添付文書

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 4
LIST OF FIGURES 9
略号および用語の定義一覧 10
EXECUTIVE SUMMARY 12
1. 背景および概観 18
1.1. 開発プログラム 18
1.2. 組み入れ基準 21
1.3. 治験薬投与 21
1.4. 有効性評価項目 22
1.4.1. Mayo スコアおよび部分 Mayo スコア 23
1.4.2. 主要評価項目および重要な副次評価項目 23
1.4.3. 追加の有効性評価項目 24
1.4.4. Patient Reported Outcome（PRO） 25
1.5. 統計解析方法 25
1.5.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063） 25
1.5.2. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095） 26
1.5.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096） 28
1.5.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139） 29
1.5.5. 統計的有意性の解釈 30
2. 個々の試験結果の要約 30
2.1. 第 2 相試験（A3921063） 30
2.2. 第 3 相試験 31
2.2.1. 寛解導入試験（A3921094 および A3921095） 31
2.2.1.1. A3921094 試験 32
2.2.1.2. A3921095 試験 33
2.2.2. 寛解維持試験（A3921096） 35
2.2.3. 長期非盲検試験（A3921139） 38
3. 全試験を通しての結果の比較と解析 39
3.1. 試験対象集団 39
3.1.1. 被験者の内訳 40
3.1.1.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063） 40

3.1.1.2. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095） 40
3.1.1.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096） 43
3.1.1.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139） 44
3.1.2. 投与期間 46
3.1.2.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063） 46
3.1.2.2. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095） 46
3.1.2.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096） 47
3.1.2.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139） 47
3.1.3. 被験者背景およびベースライン時の疾患特性 48
3.1.3.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063） 48
3.1.3.2. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095） 50
3.1.3.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096） 58
3.1.3.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139） 61
3.1.4. UC に対する併用薬（アミノサリチル酸およびステロイド） 63
3.1.4.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063） 63
3.1.4.2. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095） 63
3.1.4.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096） 66
3.1.4.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139） 66
3.1.5. 部分集団のまとめ 67
3.2. 全有効性試験の結果の比較検討 67
3.2.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063） 68
3.2.1.1. 臨床的寛解 68
3.2.1.2. その他の評価項目 68
3.2.1.3. Patient Reported Outcome 評価 71
3.2.2. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095） 71
3.2.2.1. 寛解 71
3.2.2.2. 粘膜治癒 72
3.2.2.3. その他の評価項目 72
3.2.2.4. 追加解析 81
3.2.2.5. Patient Reported Outcome 評価 83
3.2.2.6. 寛解導入試験の有効性のまとめ 88
3.2.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096） 88

3.2.3.1. 寛解 88
3.2.3.2. 粘膜治癒 89
3.2.3.3. 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 90
3.2.3.4. その他の有効性評価項目 92
3.2.3.5. 追加解析 96
3.2.3.6. Patient Reported Outcome 評価 98
3.2.3.7. 寛解維持試験の有効性のまとめ 101
3.2.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139） 102
3.2.4.1. 寛解維持集団 102
3.2.4.2. 寛解維持治療不成功集団 105
3.2.4.3. IndNR 集団 108
3.3. 部分集団における結果の比較 111
3.3.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063） 111
3.3.2. 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095） 111
3.3.2.1. 寛解の部分集団解析 112
3.3.2.2. 粘膜治癒の部分集団解析 113
3.3.2.3. 臨床反応の部分集団解析 114
3.3.2.4. 特定の臨床評価項目での抗 TNF 薬による前治療の部分集団解析 115
3.3.2.5. IBDQ の部分集団解析 120
3.3.2.6. SF-36 の部分集団解析 123
3.3.2.7. 寛解導入試験の部分集団の有効性のまとめ 124
3.3.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096） 125
3.3.3.1. 寛解の部分集団解析 125
3.3.3.2. 粘膜治癒の部分集団解析 126
3.3.3.3. 特定の臨床評価項目での抗 TNF 薬による前治療の部分集団解析 127
3.3.3.4. IBDQ の部分集団解析 133
3.3.3.5. SF-36 の部分集団解析 137
3.3.3.6. 寛解維持試験の部分集団の有効性のまとめ 139
4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 139
4.1. 用法・用量（案）の設定根拠 140
4.1.1. 寛解導入療法における用法・用量（案）の設定根拠 140

4.1.1.1. 薬物動態 140
4.1.1.2. 曝露量と有効性の関係 142
4.1.1.3. 曝露量と安全性の関係 144
4.1.1.4. 寛解導入療法の効果を判断する時点についての考察 144
4.1.1.5. まとめ 146
4.1.2. 寛解維持療法における用法・用量（案）の設定根拠 146
4.1.2.1. 寛解導入後の維持療法中に効果が減弱した患者における用法・用量（案）の設定根拠 149
4.2. トファシチニブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験における用量（曝露量）反応解析 150
5. 効果の持続，耐薬性 150
5.1. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139）での効果の持続 150
5.2. 用量減量後の有効性 150
5.3. 投与中止後の有効性 151
5.4. 投与中止後の再投与の有効性 151
6. 付録 151
7. 参考文献 203

LIST OF TABLES

Table 1. UC を対象としたトファシチニブの寛解導入試験における有効性の結果の要約 14
Table 2. UC を対象としたトファシチニブの寛解維持試験における有効性の結 16
Table 3. 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 18
Table 4. 第 3 相試験での主要評価項目と重要な副次評価項目の詳細 24
Table 5. Week 8 の主な有効性の結果 : A3921094（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 33
Table 6. Week 8 の主な有効性の結果 : A3921095（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 34
Table 7. Week 52 での主な有効性の結果：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 37
Table 8. 被験者の内訳：A3921063 40
Table 9. 被験者の内訳：A3921094，A3921095，併合 42
Table 10. 被験者の内訳：A3921096（FAS） 43
Table 11. 被験者の内訳：A3921096 (mFAS) 43

Table 12. 被験者の内訳（部分集団別）：A3921139（継続中） 45
Table 13. 先行試験での投与群に基づく各部分集団の内訳：A3921139 45
Table 14. 先行試験での投与群に基づき，着目した部分集団：A3921139 46
Table 15. 投与期間：A3921063 46
Table 16. 投与期間：A3921094，A3921095，併合 47
Table 17. 投与期間：A3921096 47
Table 18. 投与期間：A3921139 48
Table 19. 被験者背景：A3921063 48
Table 20. ベースライン時の疾患特性：A3921063 49
Table 21. UC の前治療薬：A3921063 50
Table 22. 被験者背景：A3921094，A3921095，併合（FAS） 51
Table 23. ベースライン時の疾患特性：A3921094，A3921095，併合 53
Table 24. UC の前治療薬（ベースライン時を含む）：A3921094，A3921095，併合 56
Table 25. 被験者背景：A3921096（FAS） 58
Table 26. ベースライン時の疾患特性：A3921096（FAS） 60
Table 27. UC の前治療薬の分類：A3921096 61
Table 28. 部分集団別ベースライン時の疾患特性：A3921139（FAS） 62
Table 29. UC の前治療薬の分類（部分集団別）：A3921139 63
Table 30. UC のための併用薬：A3921063 63
Table 31. UC のための併用薬：A3921094，A3921095，併合 65
Table 32. UC のための併用薬：A3921096 66
Table 33. UC のための併用薬：A3921139 67
Table 34. Week 8 の臨床的寛解率：A3921063（FAS） 68
Table 35. Week 8 の臨床反応率：A3921063（FAS） 69
Table 36. 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921063（FAS） 70
Table 37. Week 8 の寛解率：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI） 71
Table 38. Week 8 の粘膜治癒率：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI） 72
Table 39. Week 8 の二値変数の評価項目：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 73
Table 40. 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921094，A3921095，併合（FAS，観測データ） 75

Table 41. 部分 Mayo スコアの寛解率および臨床反応率（来院ごと）：A3921094, A3921095, 併合（FAS，NRI） 76
Table 42. 直腸出血サブスコア＝0 または排便回数サブスコア＝0 の被験者の割合：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI） 78
Table 43. 直腸出血サブスコアまたは排便回数サブスコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921094，A3921095，併合（FAS，観測データ） 79
Table 44. Week 8 の Modified Mayo スコアによる二値変数の評価項目：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，NRI，中央読影機関による読影） 81
Table 45. Modified 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，観測データ） 82
Table 46. Week 8 の排便回数サブスコア（最悪値）と直腸出血サブスコア（最悪値）を用いた Mayo スコアによる寛解および Modified Mayo スコアによる二値変数の評価項目の要約：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，NRI，中央読影機関による読影） 83
Table 47. IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921094 および A3921095（FAS，観測データ） 85
Table 48. IBDQ 寛解および IBDQ 臨床反応：A3921094 および A3921095（FAS，NRI） 86
Table 49. Week 8 の SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）：A3921094 および A3921095（FAS，観測データ） 87
Table 50. Week 52 の寛解率：A3921096（FAS，NRI） 89
Table 51. Week 52 の寛解率：A3921096（mFAS，NRI） 89
Table 52. Week 52 の粘膜治癒率：A3921096（FAS，NRI） 90
Table 53. Week 52 の粘膜治癒率：A3921096（mFAS，NRI） 90
Table 54. 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：A3921096（FAS，NRI） 91
Table 55. 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：A3921096（mFAS，NRI） 91
Table 56. 二値変数の評価項目：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 93
Table 57. 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS，観測データ） 95
Table 58. modified Mayo スコアによる Week 52 の二値変数の評価項目：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 97
Table 59. Week 52 の排便回数サブスコア（最悪値）および直腸出血サブスコア（最悪値）を用いた Mayo スコアによる寛解および Modified Mayo スコアによる二値変数の評価項目の要約：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 98

Table 60. IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS，観測データ） 99
Table 61. IBDQ 寛解：A3921096（FAS，NRI） 100
Table 62. SF-36 コンポーネント・サマリースコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS，観測データ） 101
Table 63. 寛解維持集団での寛解率：A3921139（トファシチニブ 5 mg BID，FAS，治験実施施設による読影） 103
Table 64. 寛解維持集団での粘膜治癒率：A3921139（トファシチニブ 5 mg BID，FAS，治験実施施設による読影） 104
Table 65. 寛解維持集団での部分 Mayo スコア寛解率：A3921139（トファシチニブ 5 mg BID，FAS，治験実施施設による読影） 105
Table 66. 寛解維持治療不成功集団での寛解率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影） 106
Table 67. 寛解維持治療不成功集団での粘膜治癒率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影） 107
Table 68. 寛解維持治療不成功集団での経時的な部分 Mayo スコア寛解率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影） 108
Table 69. IndNR 集団での寛解率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影） 109
Table 70. IndNR 集団での粘膜治癒率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影） 110
Table 71. IndNR 集団での臨床反応率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影） 110
Table 72. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 8 の寛解率：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 117
Table 73. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 8 の粘膜治癒率：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 118
Table 74. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 8 の臨床反応率：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 119
Table 75. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，観測データ） 121

Table 76. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ に基づく二値変数の評価項目：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，NRI） 122

Table 77. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の SF-36 コンポーネント・サマリースコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，観測データ） 124

Table 78. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 52 の寛解率［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 129

Table 79. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 52 の粘膜治癒率［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 130

Table 80. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 24 および Week 52 の両時点の持続的ステロイドフリー寛解率［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 131

Table 81. 部分集団別（ベースラインで寛解であった被験者または臨床反応のみが得られた被験者における抗 TNF 薬無効の有無）の Week 52 の寛解率［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 132

Table 82. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，観測データ） 134

Table 83. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ 総スコア≥170［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，NRI） 136

Table 84. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の SF-36 コンポーネント・サマリースコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，観測データ） 138

Table 85. コホート 1 の有害事象および寛解導入試験で臨床反応が認められず長期非盲検試験に移行した被験者における長期非盲検試験の 2 ヵ月時までの有害事象 145

Table 86. コホート 1 の有害事象および寛解導入試験で臨床反応が認められず長期非盲検試験に移行した被験者における長期非盲検試験の 2 ヵ月時までの着目すべき有害事象 145

Table 87. 寛解維持試験（A3921096）におけるトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の相対的な有効性（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 147

LIST OF FIGURES

Figure 1. トファシチニブ第 3 相試験プログラム 20
Figure 2. 試験デザイン（A3921063） 30
Figure 3. 試験デザイン（A3921094 および A3921095） 32
Figure 4. 試験デザイン（A3921096） 36
Figure 5. 治療不成功までの期間：Kaplan-Meier 曲線（A3921096） 96
Figure 6. Week 8 の寛解率の部分集団解析（トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との比較）：併合（A3921094 および A3921095，FAS，NRI，中央読影機関による読影） 113
Figure 7. Week 8 の粘膜治癒率の部分集団解析（トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との比較）：併合（A3921094 および A3921095，FAS，NRI，中央読影機関による読影） 114
Figure 8. Week 8 の臨床反応率の部分集団解析（トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との比較）：併合（A3921094 および A3921095，FAS，NRI，中央読影機関による読影） 115
Figure 9. Week 52 の寛解率の部分集団解析（トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群とプラセボ群との比較）：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 126
Figure 10. Week 52 の粘膜治癒率の部分集団解析（トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群とプラセボ群との比較）：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影） 127
Figure 11. 日本人および外国人健康成人にトファシチニブを 1 mg，5 mg，15 mg および 30 mg 単回経口投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の分布（外国人データは，1 mg，5 mg および 30 mg のみ）（A3921036 試験） 141

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
5-ASA	5-aminosalicylic acid：5-アミノサリチル酸
ATC2	Anatomic Therapeutic Chemical Classification：解剖治療化学分類法
6-MP	6-mercaptopurine：6-メルカプトプリン
AE	adverse event：有害事象
ANCOVA	analysis of covariance：共分散分析
AUC	area under the concentration-time curve：血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	area under the concentration-time curve from zero time to infinity：ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
BID	twice a day：1 日 2 回
BMI	body mass index：体格指数
C_{avg}	average plasma concentration：平均血漿中濃度
CI	confidence interval：信頼区間
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
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CMH	Cochran-Mantel Haenszel
CRF	case report form：症例報告書
CRP	C-reactive protein：C 反応性蛋白
C_{trough}	pre-dose plasma concentration：投与前血漿中濃度
DB	double-blind：二重盲検
E_{max}	maximum effect：最大効果
EQ-5D	Euro Quality of Life 5 Dimensions
E-R	exposure-response：曝露量反応
FAS	full analysis set：最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬局
HCRU	Healthcare Resource Utilization
hsCRP	high sensitivity C-reactive protein：高感度 C 反応性蛋白
HZ	herpes zoster：帯状疱疹
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IndNR	induction non-responder
IVRS	Interactive Voice Recording System
LOCF	last observation carried forward
LOE	lack of efficacy：効果不十分
MCAV	time-weighted C_{avg} at steady state：定常状態における時間加重平均血漿中濃度
MCS	Mental Health component summary：精神的側面の QoL サマリースコア
MDOS	time-weighted average dose：時間加重平均投与量
mFAS	modified full analysis set
NRI	non-responder imputation
OLE	open-label extension：長期非盲検
PCS	Physical Health component summary：身体的側面の QoL サマリースコア
PGIC	Patient Global Impression of Change
PK	pharmacokinetic(s)：薬物動態
PPAS	per protocol analysis set：治験実施計画書に適合した解析対象集団
PRO	Patient Reported Outcome
PRTI	Patient-Reported Treatment Impact Assessment
QoL	quality of life：生活の質

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
SCE	Summary of Clinical Efficacy：臨床的有効性
SD	standard deviation：標準偏差
SE	standard error：標準誤差
SF-36	Short Form-36
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
TNFi	tumor necrosis factor inhibitor：抗 TNF 薬
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
UC-HCRU-All	Ulcerative Colitis Healthcare Resource Utilization Questionnaire
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
VAS	Visual Analog Scale
V/F	apparent volume of distribution：見かけの分布容積
WHO	World Health Organization：世界保健機関
WPAI-UC	Work Productivity and Activity Impairment – Ulcerative Colitis

EXECUTIVE SUMMARY

本申請において，既存治療［ステロイド，アザチオプリン，6-メルカプトプリン（6-MP）または抗腫瘍壊死因子（TNF）薬］で効果不十分または忍容性不良の中等症から重症の活動期[注1)]にある潰瘍性大腸炎（UC）に対する治療薬としてトファシチニブの効能・効果および用法・用量の製造販売承認事項一部変更承認申請を行う。中等症から重症の活動期にある UC 成人患者を対象とした，第 3 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験 3 試験（A3921094，A3921095 および A3921096），継続中の第 3 相長期非盲検試験（A3921139），および第 2 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験（A3921063）の結果から得られた 1355 例の有効性データを CTD 2.7.3 項に示した。日本人被験者は，寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096），長期非盲検試験（A3921139）に参加した（CTD 2.7.6 項）。1355 例中 1156 例が，UC 開発プログラム（すべての寛解導入試験，寛解維持試験および長期非盲検試験を含む）においてトファシチニブ 5 mg 1 日 2 回（BID）または 10 mg BID のいずれかの投与を受けた。

これら第 3 相試験から得られた有効性に関する要約を以下に示した。

寛解導入療法－8 週間投与（Table 1 参照）：

- 二つの寛解導入試験（A3921094 および A3921095）は同一の試験デザインで実施され，両試験の有効性の結果について一貫性が示された。
    - 寛解導入療法としてのトファシチニブ 10 mg BID 投与で主要評価項目である Mayo スコアに基づく寛解率に関して，プラセボに対する統計的な優越性が検証され，有効性の結果には頑健性が認められた（プラセボとの差：11.6%，併合解析）（本 3.2.2.1 項）。
    - トファシチニブ 10 mg BID 投与により，粘膜治癒（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）および臨床反応においてもプラセボに対する統計的な優越性が示された（Table 1）。
    - トファシチニブ 10 mg BID 投与では，直腸出血サブスコア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は，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（本 3.2.2.3.3 項）。
    - トファシチニブ 10 mg BID の寛解導入療法としての有効性は，概して各部分集団で類似しており，寛解率に関するプラセボとの差は，抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の被験者（以降，抗 TNF 薬無効例と記載）の部分集団（10.6%，併合解析）および抗 TNF 薬の前治療歴のない被験者の部分集団（11.2%，併合解析）で同様であった。また，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が示された（寛解率に関するプラセボとの差：それぞれ 6.2%および 16.6%，併合解析）（本 3.3.2.4 項）。

注1) UC の病期は一般的に，血便を訴え，内視鏡的に血管透見像の消失，易出血性，びらんまたは潰瘍などを認める「活動期」と血便が消失し，内視鏡的には活動期の所見が消失し，血管透見像が出現する「寛解期」に分けられる［炎症性腸疾患（IBD）診療ガイドライン 2016］。

- トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法は, 臨床的有効性と同様に生活の質（QoL）［Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）および Short Form-36（SF-36）を含む］の改善も示した（本 3.2.2.5 項）。

- 日本人集団において，有効性の主要評価項目である Week 8 の寛解率，重要な副次評価項目である Week 8 の粘膜治癒率および副次評価項目である Week 8 の臨床反応率のプラセボ群に対するトファシチニブ 10 mg BID 群の割合は，全集団と同様に一貫して高い値を示した。また，部分 Mayo スコアにおいて，Week 2 からプラセボ群に比べ低下がみられ，Week 8 にかけて徐々にスコアが低下した。この傾向は全集団と日本人集団で同様であった。トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法において，日本人集団と試験全体の集団の有効性の結果に一貫性が示された（CTD 2.7.6 項）。

  長期非盲検試験（A3921139 試験，データカットオフ：2016 年 7 月 8 日）の結果から，寛解導入療法としてトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与した時点で臨床反応の基準に合致しなかった被験者［寛解導入試験時点でノンレスポンダーであり，寛解維持試験に不適格の被験者を含む（induction non-responder：IndNR）集団］では，さらに 8 週間投与することで改善する可能性が示唆された（本 5.2 項）。

Table 1. UC を対象としたトファシチニブの寛解導入試験における有効性の結果の要約

評価項目		統計的有意差 [a, b]	
		A3921094 試験	A3921095 試験
主要評価項目	Week 8における寛解[c]	√	√
重要な副次評価項目	Week 8における粘膜治癒[c]	√	√
副次評価項目	Week 8における臨床的寛解	√	√
	Week 8における臨床反応	√	√
	Week 8における内視鏡的寛解	√	√
	Week 8における症候的寛解	×（中央読影機関による読影） √（治験実施施設による読影）	√
	Week 8における深い寛解	√	×（中央読影機関による読影） √（治験実施施設による読影）
	Week 8におけるMayoスコアのベースラインからの変化量	√	√
	Week 2，Week 4，Week 8における部分Mayoスコアのベースラインからの変化量	√	√

UC：潰瘍性大腸炎
評価項目の定義については Appendix 1 を参照。
a. 特に断りのない限り，各評価項目の解析は各評価項目の基準に合致した被験者の割合に基づく。
b. √：該当する評価項目について，中央読影機関による読影と治験実施施設による読影の両方の評価に基づく結果を含み，プラセボに対して名目上の統計的有意差を示した結果（$p<0.05$），×：プラセボに対して名目上の統計的有意差を示さなかった結果（$p\geq0.05$）。
c. これらの評価項目の主要解析では，第 I 種の過誤が制御された。

寛解維持療法－52 週間投与（Table 2 参照）：

- 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，以下の点で，寛解維持療法における持続的な有効性を示した［寛解維持試験（A3921096），本 3.2.3 項］。
  - 寛解達成および寛解維持において，両投与のプラセボに対する統計的な優越性が検証された（プラセボとの差は，それぞれ 23.2%および 29.5%）。
  - 寛解維持率（A3921096 試験のベースライン時に寛解であった被験者の Week 52 での寛解率）のプラセボとの差は，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与でそれぞれ 36.0%および 46.2%であった。
  - 臨床反応の維持
  - 粘膜の内視鏡検査所見の正常化の維持
  - ステロイドフリー寛解の達成および維持

  - 治療不成功（treatment failure）までの期間の延長
  - 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

- 日本人集団において，有効性の主要評価項目である 52 週時の寛解率，重要な副次評価項目である Week 52 の粘膜治癒率および持続的ステロイドフリー寛解率のプラセボに対するトファシチニブ 10 mg BID 群の割合は全集団と同様に一貫して高い値を示した。また，Mayo スコアにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群では，Week 24 から Week 52 にかけて Mayo スコアの低下が維持された。この傾向は全集団と日本人集団で同様であった。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いて，日本人集団と試験全体の集団の有効性の結果に一貫性が示された（CTD 2.7.6 項）。

- 評価項目によらず，全般的に寛解維持に関する有効性に用量反応性が示唆され，トファシチニブ 10 mg BID 群の有効性は 5 mg BID 群に比べて高かった（主要評価項目および重要な副次評価項目での差の範囲：6.3%～11.9%）（本 3.2.3 項）。

- 抗 TNF 薬無効例で Week 52 に認められた寛解維持に関するトファシチニブ 10 mg BID 群の有効性は，5 mg BID 群より高かった［主要評価項目および重要な副次評価項目での差の範囲：9.7%～16.7%（本 3.3.3.3 項）］。

- 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。［A3921139 試験（データカットオフ：2016 年 7 月 8 日），本 5.2，5.4 項］。

- 寛解維持試験終了時に寛解であった被験者（部分集団）で，トファシチニブ 5 mg BID の有効性の持続が 24 ヵ月まで認められた［A3921139 試験（データカットオフ：2016 年 7 月 8 日），本 5.1 項］。

Table 2. UC を対象としたトファシチニブの寛解維持試験における有効性の結果の要約

評価項目		統計的有意差 [a, b]	
		A3921096 試験 トファシチニブ 5 mg BID	A3921096 試験 トファシチニブ 10 mg BID
主要評価項目	Week 52における寛解[c]	√	√
重要な副次評価項目	Week 52における粘膜治癒[c]	√	√
	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[c] (ベースライン時に寛解であった被験者のうちステロイドを使用せずに寛解維持)	√	√
副次評価項目	Week 24における寛解ならびにWeek 24およびWeek 52の両時点での寛解維持	√	√
	Week 24，Week 52における臨床的寛解ならびにWeek 24およびWeek 52の両時点での臨床的寛解の維持	√	√
	Week 24，Week 52における臨床反応ならびにWeek 24およびWeek 52の両時点での臨床反応の維持	√	√
	Week 24における粘膜治癒ならびにWeek 24およびWeek 52の両時点での粘膜治癒の維持	√	√
	Week 24，Week 52における深い寛解ならびにWeek 24およびWeek 52の両時点での深い寛解の維持	√	√
	Week 24，Week 52における症候的寛解ならびにWeek 24およびWeek 52の両時点での症候的寛解の維持	√	√
	Week 24，Week 52における内視鏡的寛解ならびにWeek 24およびWeek 52の両時点での内視鏡的寛解の維持	√	√
	ベースライン時に寛解であった被験者における寛解および寛解維持	√	√

Table 2. UC を対象としたトファシチニブの寛解維持試験における有効性の結果の要約

評価項目		統計的有意差 [a, b]	
		A3921096 試験 トファシチニブ 5 mg BID	**A3921096 試験 トファシチニブ 10 mg BID**
	ベースライン時に粘膜治癒が得られた被験者における粘膜治癒および粘膜治癒の維持	√	√
	ベースライン時に寛解であった被験者におけるステロイドフリー寛解	√	√
	Week 24，Week 52におけるMayoスコアおよびベースラインからの変化量	√	√

BID：1 日 2 回，UC：潰瘍性大腸炎
評価項目の定義については Appendix 1 を参照。
a. 特に断りのない限り，各評価項目の解析は各評価項目の基準に合致した被験者の割合に基づく。
b. √: 該当する評価項目について，中央読影機関による読影と治験実施施設による読影の両方の評価に基づく結果を含み，プラセボに対して名目上の統計的有意差を示した結果（$p<0.05$）。
c. これらの評価項目の主要解析では，第 1 種の過誤が制御された。

これらの有効性の結果に基づき，中等症から重症の活動期にある UC 患者の治療として，トファシチニブ 10 mg BID の最長 16 週までの寛解導入療法に続くトファシチニブ 5 mg BID での寛解維持療法は有用である可能性が示された。難治性の患者（抗 TNF 薬の前治療無効例を含む）では，トファシチニブ 10 mg BID での寛解維持療法を継続することにより治療のベネフィットが得られる可能性が示された。

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。上述のとおり，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 2.7.3 項では日本人集団の結果を個別に提示せず，試験全体の結果を記載した。

1. 背景および概観

1.1. 開発プログラム

トファシチニブの UC の臨床プログラムでは，既存治療で効果不十分の中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象とした。これらの臨床試験は，第 2 相用量設定試験（A3921063），第 3 相試験 3 試験［8 週間の寛解導入試験 2 試験（A3921094，A3921095）および 52 週間の寛解維持試験 1 試験（A3921096）］および第 3 相長期非盲検試験（A3921139）から構成された（Table 3, CTD 5.2 項）

Table 3.　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)

Table 3. 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 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 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：944 (50) [g]

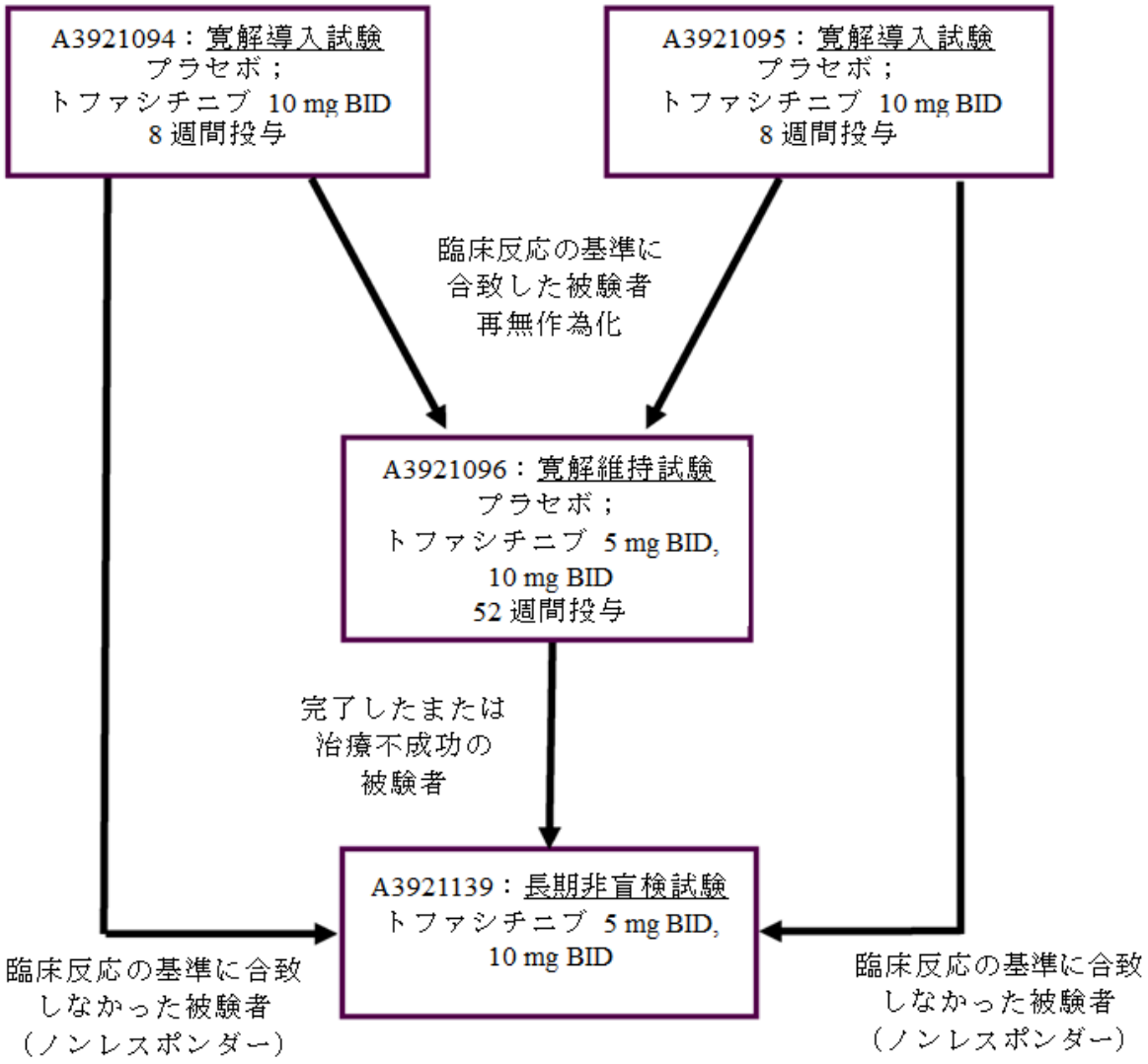
Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Section 5.1, 6.1, 5.3.5.1 A3921094-report-body Section 9.1, 10.1, Table 14.1.1.1.1.J, 5.3.5.1 A3921095-report-body Section 9.1，10.1，5.3.5.1 A3921096-report-body Section 9.1，10.1，Table 14.1.1.1.1.J, 5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Section 9.1，10.1，Table 14.1.1.1.1.J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

寛解導入試験の 2 試験（A3921094 および A3921095）は，地理的に同様の地域で，異なる治験実施施設で実施した同一の試験デザインである。治験実施計画書で規定した少なくとも一つの UC 治療で効果不十分または不耐容の中等症から重症の活動期にある UC 患者を組み入れた。

寛解維持試験（A3921096）および長期非盲検試験（A3921139）は，上記の寛解導入試験から被験者が移行する二つの異なる試験である。寛解導入試験のいずれかを完了し，臨床反応または寛解を達成した被験者は，寛解維持試験で再度無作為割り付けした。寛解導入試験を完了したが臨床反応の基準に合致しなかった被験者は，長期非盲検試験に組み入れることとした。寛解導入試験から長期非盲検試験に組み入れられたノンレスポンダーの被験者は，長期非盲検試験の Month 2 に臨床反応の基準に合致しない場合には試験を中止することとした。寛解維持試験において，投与期間を完了した被験者または治験実施計画書にあらかじめ規定された治療不成功の基準に該当し早期中止した被験者も，適格性が確認された場合，長期非盲検試験に移行した。

UC 患者を対象としたトファシチニブ第 3 相試験プログラムの概要を Figure 1 に示した。

Figure 1.　トファシチニブ第 3 相試験プログラム



BID：1 日 2 回
A3921094 および A3921095 試験：最終有効性評価は Week 8 に実施し，中央読影機関による内視鏡検査の読影のため，投与は最長 Week 9 まで実施した。
A3921096 試験：最終有効性評価は Week 52 に実施し，中央読影機関による内視鏡検査の読影のため，投与は最長 Week 53 まで実施した。
A3921139 試験：組み入れ時に寛解を達成した被験者はトファシチニブ 5 mg BID の投与を，その他の被験者はトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。

1.2. 組み入れ基準

第 2 相用量設定試験（A3921063）での主な組み入れ基準は，第 3 相試験における基準とほぼ同様であった（CTD 5.3.5.1 項 A3921063-report-body Section 5.2）。ただし，ステロイド，アザチオプリン／6-MP または抗 TNF 薬の少なくとも一つの治療で治療不成功または忍容性不良の被験者を対象とした第 3 相試験とは異なり，A3921063 試験の対象被験者は，未治療ではない［すなわち，5-アミノサリチル酸（5-ASA）の経口投与のみも含め UC の治療を過去に受けたことがあるかまたは治療を施行中］被験者とした。

第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）における主要な組み入れ基準を以下に要約した。

- UC の診断後 4 ヵ月以上経過した 18 歳以上の男女
- ベースライン時の Mayo スコアの合計が 6 点以上であり，直腸出血サブスコアが 1 点以上，内視鏡サブスコア（中央読影機関による読影）が 2 点以上と定義された中等症から重症の活動期にある UC 患者
- 以下の UC 治療薬のいずれかに治療不成功または忍容性不良の患者：経口または静注ステロイド，アザチオプリン／6-MP，または抗 TNF 薬。UC のための前治療での効果不十分の判断は，過去の治療歴および患者の臨床状態の全体的な評価に基づき治験担当医師により判断された。UC 治療薬として，5-ASA またはスルファサラジン，経口ステロイド（prednisone 換算で 25 mg/日以下）および（または）抗生物質長期投与は，治験期間中を通じて安定した用量で服用する場合に限り適格とした。
- その他の除外基準として，クローン病など他の大腸炎性疾患が認められる患者，結腸の遠位 15 cm に病変が限局している患者，腸管病原体，病原性寄生虫卵，病原性寄生虫またはクロストリジウム・ディフィシレ毒素に関するスクリーニング糞便検査陽性の患者とし，これらの患者は組み入れ対象外とした。

1.3. 治験薬投与

第 2 相用量設定試験

A3921063 試験に組み入れられた被験者は，プラセボ群またはトファシチニブ 0.5 mg BID，3 mg BID，10 mg BID または 15 mg BID のいずれかに 3 : 2 : 2 : 2 : 3 の比で無作為に割り付けられた。治験薬は，食事の有無にかかわらず約 12 時間の間隔で投与した。

第 3 相試験

第 3 相試験 4 試験では，治験薬としてトファシチニブ 5 mg 錠および（または）外観がトファシチニブと同一のプラセボ錠を経口投与した。治験薬は，食事の有無にかかわらず約 12 時間の間隔で投与した。服薬遵守の状況は，定期的な錠数の確認によりモニタリングした。

第 3 相寛解導入試験

A3921094 試験の治験実施計画書改訂 3 版および A3921095 試験の治験実施計画書改訂 2 版でトファシチニブ 15 mg BID 群を削除する変更[注2)]を行い，これらの治験実施計画書改訂版が承認された後に組み入れられた被験者は，プラセボ群またはトファシチニブ 10 mg BID 群のいずれかに，1：4 の比で無作為に割り付けられた。無作為化においては，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，地域に基づき被験者に対して層別割り付けを行った。

治験実施計画書改訂前に組み入れられた被験者は，プラセボ群またはトファシチニブ 10 mg BID 群，15 mg BID 群に，1：2：2 の比で無作為に割り付けられた。上記の治験実施計画書改訂版の承認以前に組み入れられた被験者は，改訂前の治験実施計画書に従って無作為化され，治験実施計画書改訂版が承認された時点で治験薬投与を受けていた場合，引き続き割り付けられた治験薬の投与を継続した。

第 3 相寛解維持試験

A3921096 試験では被験者をプラセボ群，トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。このとき，寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群および寛解導入試験終了時の寛解達成の有無に基づく層別割付けを行った。ベースラインで経口ステロイドを使用している被験者は，本試験組み入れ後，Week 1 から治験実施計画書に規定されている手順に従いステロイドを漸減中止することとした。

第 3 相長期非盲検試験

A3921139 試験では，A3921096 試験の Week 52 に寛解であった被験者をトファシチニブ 5 mg BID 群に割り付け，そのほかの被験者（寛解導入試験のノンレスポンダーを含む）をトファシチニブ 10 mg BID 群に割り付けた。治験実施計画書に規定された基準に合致した場合，試験期間中のトファシチニブ 10 mg BID から 5 mg BID への用量変更またはトファシチニブ 5 mg BID から 10 mg BID への用量変更を可能とした。ベースラインで経口ステロイドを使用している被験者は，本試験に組み入れ後 Week 1 から治験実施計画書に規定されている手順に従いステロイドを漸減中止することとした。

1.4. 有効性評価項目

UC 患者を対象としたトファシチニブの第 2 相および第 3 相試験各試験でのすべての有効性，Patient Reported Outcome（PRO）の評価項目の定義およびバイオマーカー評価項目ならびに各来院時点の要約を Appendix 1 に示した。

注2) トファシチニブ 15 mg BID を削除する変更は，複数の適応症を対象とした試験から収集された安全性データおよび現存する安全性データに基づく何らかの懸念によるものではない。当時，関節リウマチを適応とした米国での新薬承認申請において，米国食品医薬品局（FDA）から入手したフィードバックを慎重に考慮した結果，複数の適応症に関して，トファシチニブの 5 mg BID と 10mg BID のベネフィット・リスクプロファイルおよび用量反応関係を確立することに注力することとした。また，UC の第 2 相寛解導入試験の結果から，有効性に関して 10 mg BID と 15 mg BID の差はわずかであることが示されていた。これらを総合的に勘案して，UC に関して 15 mg BID の更なる評価は実施しないことを決定した（社内資料）。

1.4.1. Mayo スコアおよび部分 Mayo スコア

疾患活動性は，トファシチニブ UC 臨床開発プログラムで有効性を評価する Mayo スコアにより測定した。Mayo スコアは四つのドメインからなり，それぞれ 0～3 点のスコアで判定し，スコアが高いほど重症の疾患活動性を示す。四つのドメインの内訳は，排便回数（0～3 点），直腸出血（0～3 点），内視鏡検査所見（0～3 点）および医師による全般的評価（0～3 点）である。Mayo スコアには四つのドメインがすべて含まれ，スコアは 0～12 点であるのに対し，内視鏡検査に基づくサブスコアを除く部分 Mayo スコアは 0～9 点となる。

第 3 相試験では被験者が，Mayo スコアで使用される排便回数や直腸出血データを含む排便日誌を，電話回線を用いた Interactive Voice Recording System（IVRS）を介して報告した。Mayo スコアは，来院前 5 日のうち直近 3 日間に記録した被験者の排便日誌のデータの平均値に基づいて算出することとした。

第 2 相試験の A3921063 試験では，従来の Mayo score index を使用し，軽度の脆弱化はスコア 1 と判定し，中等度の脆弱化はスコア 2 と判定した。米国食品医薬局（FDA）との第 2 相試験終了時相談（End of Phase 2 meeting，2011 年 6 月 14 日）における助言に基づき，第 3 相試験における内視鏡サブスコアの算出方法を従来の Mayo score index から修正し，第 3 相試験では，内視鏡検査におけるいかなる脆弱化所見もスコア 2 と判定した。

第 3 相試験の寛解導入試験および寛解維持試験における内視鏡検査所見は，治験実施施設の治験担当医師（実施医療機関での判定）および内視鏡検査中に記録したビデオを用いて判定する中央読影機関の読影者がそれぞれ評価した。中央読影機関による読影による内視鏡サブスコアは適格性および主要有効性解析に用いた。中央読影機関による読影および治験実施施設による読影による両内視鏡サブスコアに基づく第 3 相試験における有効性の結果を CTD 2.7.3 項に提示する。第 3 相長期非盲検試験における内視鏡検査は Month 2 では中央読影機関による読影および治験実施施設による読影の両方で評価したが，Month 2 以降の来院では治験実施施設による読影のみ行った。

Mayo スコアの詳細は CTD 2.7.6 項に記載した。Mayo スコアに基づく結果は，複数の臨床有効性評価項目で使用した（試験別の評価項目の定義および解析の来院時点については Appendix 1 参照）。

1.4.2. 主要評価項目および重要な副次評価項目

第 2 相試験用量設定試験（A3921063）の主要評価項目は，Week 8 の臨床反応率とした。

第 3 相試験の寛解導入試験（A3921094 および A3921095）の主要評価項目は，Week 8 の寛解率とし，重要な副次評価項目は Week 8 の粘膜治癒率とした。

第 3 相試験の寛解維持試験（A3921096）の主要評価項目は，Week 52 の寛解率とし，重要な副次評価項目は Week 52 の粘膜治癒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 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とした。

第 3 相試験の長期非盲検試験（A3921139）の主要目的は，長期投与時の安全性および忍容性を検討することとし，長期投与時の有効性評価は副次目的とした。

評価項目である寛解および臨床反応について，特記事項を以下に示した（Table 4）。

- 第 2 相試験では治験実施施設による読影結果を使用した。第 2 相試験をデザインした後に，FDA から中央読影機関による読影を推奨されたことから，第 3 相試験（寛解導入試験および寛解維持試験）では，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果を主要評価項目とした。

- 第 3 相試験で, 寛解は中央読影機関による読影結果を用い, Mayo スコアが 2 点以下かつ, 個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点であることと定義した。第 2 相および第 3 相試験で，臨床的寛解は，Mayo スコアが 2 点以下かつ，個々のサブスコアが 1 点以下であることと定義し，直腸出血サブスコアは 0 または 1 点と定義した。

- 第 2 相および第 3 相試験では, 臨床反応はベースラインから Mayo スコアが 3 点以上かつ 30%以上低下し，直腸出血サブスコアが 1 点以上低下または直腸出血サブスコアの絶対値が 0 または 1 であることと定義した［注：寛解維持試験（A3921096）における臨床反応は，Mayo スコアが寛解導入試験（A3921094 または A3921095）のベースラインから低下した場合と定義した］。

Table 4.　第 3 相試験での主要評価項目と重要な副次評価項目の詳細

評価項目	Mayo スコア ≤2	個々のサブスコア ≤1	直腸出血サブスコア	内視鏡サブスコア	排便回数サブスコア
臨床的寛解 [a]	√	√	≤1	≤1	
寛解 [b]	√	√	=0	≤1	
持続的ステロイドフリー寛解（ベースライン時に寛解であった被験者）[c]	√	√	=0	≤1	
粘膜治癒				≤1	
症候的寛解	√	√	=0	≤1	=0
内視鏡的寛解				=0	

√：評価項目の定義に該当するドメインが含まれる。
a. 第 2 相および第 3 相試験の副次評価項目
b. 第 3 相試験の主要評価項目
c. A3921096 試験のみの解析。持続的の定義：A3921096 試験の Week 24 および Week 52 の両時点で寛解が得られた場合。ステロイドフリー：来院の 4 週間以上前からステロイドを使用しない状態

1.4.3. 追加の有効性評価項目

FDA Type C meeting（2016 年 6 月 2 日）での勧告に基づき，治験実施計画書または統計解析計画書に規定されていない追加解析を，寛解導入試験（A3921094 および A3921095，本 3.2.2.4 項）および寛解維持試験（A3921096，本 3.2.3.5 項）について実施した。これらの追加解析の内容を以下に記載した（評価項目の定義については Appendix 1 参照）。

A3921094 および A3921095 試験：Mayo スコアの 4 ドメインのうち，医師による全般的評価を除く変更を行い，中央読影機関による内視鏡検査（該当する場合）の読影結果に基づき以下の解析を行った。

- Week 8 の modified 寛解
- Week 8 の modified 症候的寛解
- Week 2，Week 4，Week 8 の modified 部分 Mayo スコア
- Week 8 の寛解（主要評価項目）について，排便回数サブスコアおよび直腸出血サブスコアの最悪値（患者日誌）から算出

A3921096 試験：最大の解析対象集団（FAS）について，中央読影機関による内視鏡検査（該当する場合）の読影結果に基づき，以下の解析を行った。

- Week 52 の modified 寛解
- Week 52 の modified 症候的寛解
- Week 52 の寛解（主要評価項目）について，排便回数サブスコアおよび直腸出血サブスコアの最悪値（患者日誌）から算出

1.4.4. Patient Reported Outcome（PRO）

第3相試験でのPROの評価では, IBDQ, SF-36, Euro Quality of Life 5 Dimensions/Visual Analog Scale（EQ-5D/VAS），Work Productivity and Activity Impairment - Ulcerative Colitis（WPAI-UC），Patient Global Impression of Change（PGIC），Patient-Reported Treatment Impact Assessment（PRTI）および Ulcerative Colitis Healthcare Resource Utilization Questionnaire（UC-HCRU-All）の質問票を用いた。

1.5. 統計解析方法

本項では，トファシチニブの UC 試験で実施した主な解析方法について試験ごとに要約した。

1.5.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063）

解析対象集団

A3921063 試験における主要な有効性解析対象集団は FAS とし, 無作為割り付けされた被験者で, 治療不成功のため早期中止したかまたは本試験の二重盲検期に 1 週間以上の投与を完了し，有効な Mayo スコアが 1 回以上得られているすべての被験者を含めた。治療不成功以外の理由（治療不成功に分類されなかった中止例や規定外の来院など）により，二値変数の評価項目で Week 8 が欠測の場合は欠測値として扱い，二値変数の評価項目の解析に含めなかった。また，治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPAS：FAS のうち重大な治験実施計画書違反がない被験者の部分集団）に基づく追加解析も実施した。

統計解析法

主要有効性評価項目は Week 8 における臨床反応とした。二値変数の評価項目（臨床反応，臨床的寛解，内視鏡的反応および内視鏡的寛解）は 3 パラメータ用量反応（E_{max}）モデルを用いて解析する計画であった。しかし，モデルのパラメータが収束しなかったため，臨床反応および内視

鏡的反応はベースライン時の治療および抗 TNF 薬の前治療歴を因子とするロジスティック回帰モデル（連続変数：投与量）を用いて解析し，トファシチニブの各用量群とプラセボ群を比較した差の推定値およびその 90%信頼区間（CI）を算出した。

二値変数の評価項目について，試験を中止した被験者は，Mayo スコアにかかわらず，（a）主要な中止理由として「効果不十分（Insufficient Clinical Response）」と記録された時点，または（b）主要な中止理由として「有害事象」と記録され，その因果関係が症例報告書（CRF）の「有害事象」ページに「原疾患（Disease Under Study）」と記録された時点から，ノンレスポンダーとみなした。ステロイドの用量を漸減した被験者で治療に対する反応が消失した場合，その被験者もノンレスポンダーとみなした。Mayo スコアおよび部分 Mayo スコアなどの経時的に測定する連続変数の評価項目については，被験者が基準（a）または（b）に該当した場合，Mayo スコアが記録されているか欠測値であるかにかかわらず，その基準に該当した時点以降はベースライン値を外挿した（BOCF）。感度分析では時系列データの欠測値を直近のデータで補完する方法（LOCF）を用いた。また，ベースライン時の治療と抗 TNF 薬の前治療歴の有無を因子とし，ベースラインスコアを共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて Mayo スコアの Week 8 におけるベースラインからの変化量を解析し，トファシチニブの各用量群とプラセボ群を比較した平均値の差の推定値およびその 95% CI を算出した。

統計解析方法の詳細は A3921063 試験の統計解析計画書に示した。

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

第 3 相寛解導入試験 2 試験は，同一の試験デザインで実施し，同じ解析を行った。

寛解導入試験 2 試験における主要解析は，中央読影機関による読影結果（内視鏡サブスコア）に基づく評価項目を用いて実施した。治験実施施設による読影結果（内視鏡サブスコア）に基づく重要な有効性評価項目に関する解析も実施した。

解析対象集団

有効性評価項目に関する主要な解析対象集団は FAS（トファシチニブ 10 mg BID 群またはプラセボ群に無作為割り付けされたすべての被験者）とした。PPAS［FAS のうち，重大な治験実施計画書違反（有効性解析に重要な影響を及ぼす可能性があると治験依頼者によりデータベース固定前に確認された逸脱）がない被験者］に関する解析も実施した。

多重検定法

第 1 種の過誤確率を制御するために，あらかじめ規定した固定順序法を用いた。主要評価項目である Week 8 における寛解に対して有意水準 0.05 で検定を実施した。この順序が固定された検定法では，まず Week 8 における主要評価項目に関してトファシチニブ 10 mg BID のプラセボに対する優越性を検証し，帰無仮説が有意水準 0.05 で棄却された場合に，次に重要な副次評価項目に関してトファシチニブ 10 mg BID のプラセボに対する優越性を検証することとした。

二値変数の評価項目の解析

主要評価項目である Week 8 における寛解および重要な副次評価項目である Week 8 における粘膜治癒を含むすべての二値変数の評価項目に関して，トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群を比較するために，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および地域に基づき層別した Cochran-Mantel Haenszel（CMH）χ^2 検定をあらかじめ規定した。各投与群の被験者数およびレスポンダーの割合を集計および算出した。投与群間の差は，二項比率の差に対する正規近似により求めた 95% CI と併せて算出した。欠測値のある被験者は，ノンレスポンダーとして取り扱った［non-responder imputation（NRI）法］。

連続変数の評価項目の解析

部分 Mayo スコアなどの経時的に測定する連続変数の評価項目については，ベースライン，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，および投与群と来院の交互作用を固定効果とし，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて，ベースラインからの変化量を解析した。トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群を比較した差の調整済み平均変化量およびその 95% CI を各来院時点について算出した。Mayo スコアなど，ベースラインおよび Week 8 においてのみ測定する連続変数の評価項目については，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および地域を因子とし，ベースラインを共変量とする ANCOVA モデルを用いて，Week 8 におけるベースラインからの変化量を解析した。トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群を比較した差の調整済み平均変化量およびその 95% CI を算出した。連続変数の評価項目の解析はすべて FAS に基づいて実施した。

個々の試験における部分集団解析

主要評価項目および重要な副次評価項目について，部分集団解析を実施した。抗 TNF 薬による前治療の状況，ベースライン時のステロイド使用の有無および地域により定義した部分集団について解析結果を提示した。抗 TNF 薬による前治療無効または抗 TNF 薬に忍容性不良と治験担当医師に評価された場合，以下の理由を含めた。すなわち，（1）有害事象，（2）臨床反応の達成が認められず効果不十分，（3）臨床反応の維持が認められず効果不十分，（4）臨床反応の達成が認められず効果不十分，および有害事象，（5）臨床反応の維持が認められず効果不十分，および有害事象。さらに，抗 TNF 薬無効については，一次無効［上記の分類で（2）または（4）］および二次無効［上記の分類で（3）または（5）］別の解析も行った。

併合解析

試験全体および部分集団内での治療効果の精度の高い推定値を得ることを目的として，二つの寛解導入試験（A3921094 および A3921095）のデータを併合した（併合 FAS）解析を実施した。二値変数および連続変数の評価項目の併合解析では，試験自体も層または因子として含まれるという点を除き，個々の試験に用いた上記と同じ解析方法を用いた。また，被験者背景，地域，ベースライン時の疾患特性，UC に対する前治療，ベースライン時のステロイド使用の有無など種々の部分集団に関しても，併合データに基づく解析を実施した。

1.5.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096）

寛解維持試験における主要解析は，中央読影機関による読影結果（内視鏡サブスコア）に基づく評価項目を用いて実施した。治験実施施設による読影結果（内視鏡サブスコア）に基づく重要な有効性評価項目に関する解析も行った。

解析対象集団

主要な解析対象集団は FAS［無作為割り付けされたすべての被験者（寛解導入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を含む。）］とした。

特定の評価項目について，FAS のほかに，二つの解析対象集団 modified full analysis set（mFAS）および PPAS 用いた解析を実施した。

- mFAS は，FAS のうち寛解導入試験においてトファシチニブの投与を受けた（プラセボの投与を受けた被験者を除く）被験者の部分集団と定義した。
- PPAS は，FAS のうち重大な治験実施計画書違反（有効性解析に重要な影響を及ぼす可能性があると治験依頼者によりデータベース固定前に確認された逸脱）がない被験者の部分集団と定義した。

ベースライン時に寛解であった被験者における寛解の評価項目および重要な副次評価項目である，持続的ステロイドフリー寛解（ベースライン時に寛解であった被験者におけるステロイドを使用しない寛解維持）について，ベースライン時（寛解導入試験の Week 8 終了時）に寛解であった被験者の部分集団を用いた解析を行った。

多重検定法

各トファシチニブ群（5 mg BID 群および 10 mg BID 群）において，主要評価項目（Week 52 における寛解）および二つの重要な副次評価項目［Week 52 における粘膜治癒，および持続的ステロイドフリー寛解］について，プラセボ群との比較を行った。これら 6 種類の対比較における試験全体の第 1 種の過誤確率は，統計解析計画書に記載した Bonferroni 法に基づき検定を繰り返す逐次棄却型多重検定法により 5%未満に制御された。

二値変数の評価項目の解析

二値変数の評価項目に関して，各トファシチニブ群とプラセボ群を比較するために，寛解導入試験において割り付けられた投与群（トファシチニブまたはプラセボ）および（または）寛解維持試験におけるベースライン時の寛解の有無に基づいて層別した CMHχ^2 検定を用いた。各トファシチニブ群についてプラセボ群と比較したレスポンダーの割合の差およびその 95% CI（正規近似により求めた）も算出した。欠測値の取り扱いには NRI 法を用いた。

また，寛解導入試験におけるベースライン値および寛解維持試験におけるベースライン値で定義した種々の部分集団についても解析を実施した。

連続変数の評価項目の解析

経時的に測定する連続変数の評価項目については，（寛解維持試験の）ベースライン，投与群，ベースラインの層別因子，来院，および投与群と来院の交互作用を固定効果とし，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて，ベースラインからの変化量を解析した。ベースラインの層別因子は，寛解導入試験において割り付けられた投与群（トファシチニブまたはプラセボ）および寛解維持試験におけるベースライン時の寛解の有無とした。各トファシチニブ群とプラセボ群との差の調整済み平均変化量およびその 95% CI を各来院時点について算出した。

カテゴリ変数の評価項目の解析

順序変数の評価項目については，寛解導入試験において割り付けられた投与群（トファシチニブまたはプラセボ）および寛解維持試験のベースライン時の寛解の有無に基づいて層別した順序変数に対する CMHχ^2検定を用いて解析した。順序変数以外のカテゴリ変数の評価項目については，度数分布表およびグラフを用いて記述統計量を要約した。

Time-to-Event データの評価項目の解析

Time-to-Event データの評価項目については，寛解導入試験において割り付けられた投与群（トファシチニブまたはプラセボ）および寛解維持試験のベースライン時の寛解の有無に基づいて層別したログランク検定を用いてトファシチニブの各用量とプラセボを比較した。各来院時点の累積イベント発生率は Kaplan-Meier 曲線に基づいて投与群ごとに推定し，イベント発生率の投与群間の比較は Wald 検定統計量を用いて行った。

感度分析

主要評価項目および重要な副次評価項目について，mFAS および PPAS を用いて感度分析を行った。

追加の感度分析として，欠測値の取り扱いについて，一般化線形混合効果モデル，多重補完法，他のレスポンダー補完法など異なる補完法での解析も行った。

1.5.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139）

主要な解析対象集団は FAS（治験薬投与を 1 回以上受けたすべての被験者と定義）とした。

長期非盲検試験では有効性の主要評価項目は設定しなかった。有効性評価項目は FAS で最初に割り付けた投与群ごとおよび組み入れ時の被験者の状況に基づく四つの部分集団［維持療法における寛解，維持療法における治療不成功，それ以外のすべての維持療法完了例および寛解導入療法におけるノンレスポンダー（本 3.1.1.4 項）］ごとに Appendix 1 に示した。二値変数の評価項目については観測データおよび NRI に基づき要約した。連続変数の評価項目は観測データおよび LOCF に基づき要約した。

本申請に含める A3921139 試験における解析は，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いて実施した。中間解析では，試験を継続していた被験者についてはデータが収集された直近の来院データまでを集計に含め，試験を中止した被験者については，中止後の来院

または試験を中止せずに継続していた場合の予定していた来院に対してNRIまたはLOCFを適用した。

1.5.5. 統計的有意性の解釈

CTD 2.7.3 項では，あらかじめ規定した，試験全体の第 1 種の過誤確率を 0.05 に制御するための多重比較については，統計的有意差ありの場合，p 値がこの多重比較の基準を満たすことを意味する。多重比較の調整を行わない，その他の副次評価項目および感度分析での比較については，統計的有意差ありの場合，p 値が 0.05 の名目上の有意水準を下回ったことを意味する。

2. 個々の試験結果の要約

UC を対象としたトファシチニブの第 2 相および第 3 相試験の一覧表を Appendix 2 に示した。

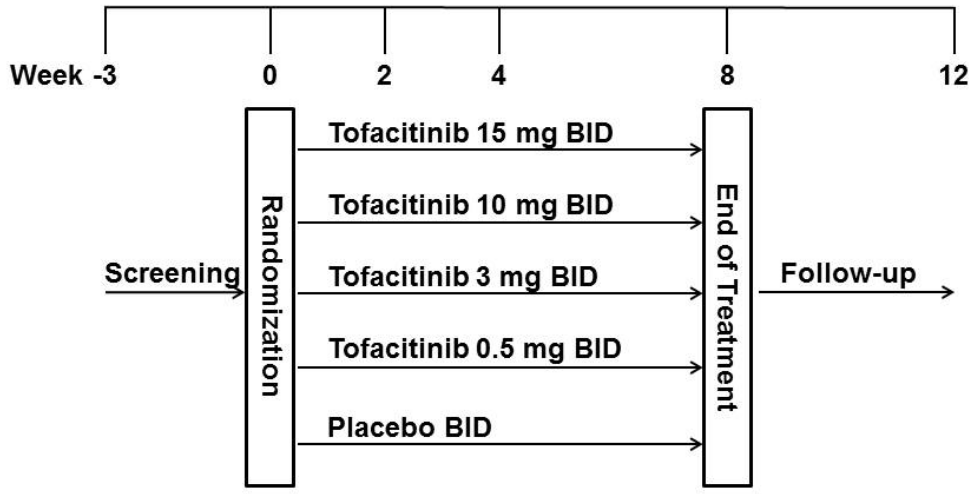
2.1. 第 2 相試験（A3921063）

試験デザイン

A3921063 試験は, 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象としてトファシチニブの安全性および寛解導入療法の有効性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，用量設定試験として実施した。ベースラインの 21～7 日前の期間に被験者のスクリーニングを行った。ベースラインで，1 種類以上の UC に対する前治療歴があり，すべての選択基準を満たし，除外規準に抵触しない中等症から重症の UC（Mayo スコアが 6 点以上かつ内視鏡サブスコアが 2 点以上）の被験者を 5 種類の投与群［プラセボまたはトファシチニブ 0.5 mg BID, 3 mg BID，10 mg BID，15 mg BID］のいずれかの群に 3 : 2 : 2 : 2 : 3 の比で無作為に割り付けた。投与群の割り付け時に抗 TNF 薬の前治療歴の有無に基づいて被験者を層別した。二重盲検期間（治験薬の投与期間）は 8 週間とした。

A3921063 試験の試験デザインを Figure 2 に示した。

Figure 2.　試験デザイン（A3921063）



BID：1日2回

被験者の内訳

無作為割り付けされた 195 例（FAS）のうち，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 1 回以上受けた。

有効性の結果

有効性の主要評価項目について, Week 8 の臨床反応率は, プラセボ群, トファシチニブ 0.5 mg BID, 3 mg BID，10 mg BID，15 mg BID 群で，それぞれ 47.5%，29.6%，51.6%，63.3%および 80.0%であった（FAS）。ロジスティック回帰モデル（用量線形モデル）に基づき，プラセボ群との差の推定値（90% CI）は，トファシチニブ 0.5 mg BID，3 mg BID，10 mg BID，15 mg BID 群で，それぞれ 1.4%（0.9%，1.9%），8.4%（5.2%，11.6%），27.5%（16.9%，38.2%）および 38.6%（25.0%，52.2%）であった。

有効性の副次評価項目である Week 8 の臨床的寛解率は, プラセボ群, トファシチニブ 0.5 mg BID, 3 mg BID，10 mg BID，15 mg BID 群で，それぞれ 12.2%，7.4%，35.5%，50.0%および 42.2%であった（FAS）。E_{max} モデルに基づき，プラセボ群との差の推定値（90% CI）は，トファシチニブ 0.5 mg BID，3 mg BID，10 mg BID，15 mg BID 群で，それぞれ 5.1%（0.1%，10.2%），21.5%（9.7%，33.3%），34.3%（23.4%，45.3%）および 37.2%（25.3%，49.0%）であった。

Mayo スコアおよび部分 Mayo スコアのいずれにおいても，Week 8 でのベースラインからの変化量にトファシチニブ 10 mg BID 群および 15 mg BID 群で，プラセボ群に対して統計的な有意差が認められた。

これらの結果から中等症から重症の活動期にある UC 患者におけるトファシチニブの有効性が示された。

2.2. 第 3 相試験

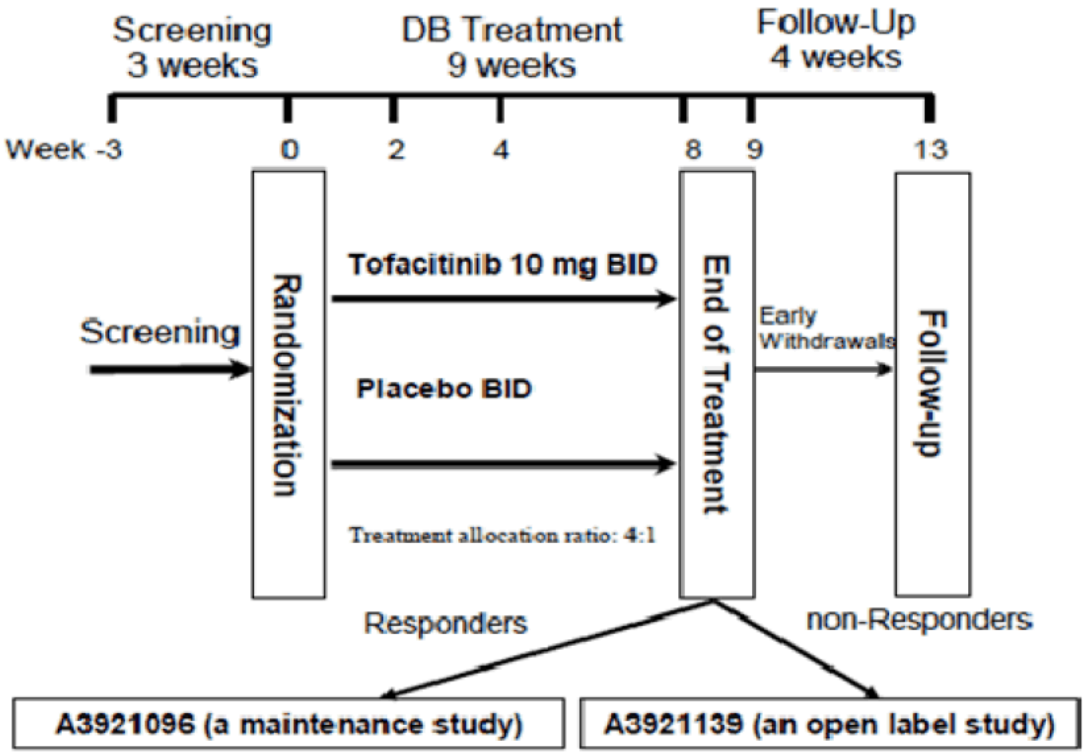
2.2.1. 寛解導入試験（A3921094 および A3921095）

A3921094 および A3921095 試験は，前治療［ステロイドの経口剤または注射剤，アザチオプリンまたは 6-MP，あるいは抗 TNF 薬］の少なくとも一つに対して効果不十分または忍容性不良の中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象として，同一の試験デザインによる多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。

各試験は Week 8 に有効性の最終評価を実施する 9 週間の二重盲検期間から構成された。ベースライン時に組み入れ基準を満たした被験者をトファシチニブ 10 mg BID 群または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。この割り付け比は，当初設定していたトファシチニブ 15 mg BID 群の組み入れを中止した治験実施計画書改訂の内容を反映した割り付け比である（本 1.3 項）。投与群の割り付け時に抗 TNF 薬の前治療歴の有無，ベースライン時のステロイドの使用の有無，地域に基づき被験者を層別した。

A3921094 および A3921095 試験の試験デザインを Figure 3 に示した。

Figure 3.　試験デザイン（A3921094 および A3921095）



BID：1 日 2 回，DB：二重盲検

2.2.1.1. A3921094 試験

被験者の内訳

治験実施計画書改訂 3 版承認前にトファシチニブ 15 mg BID に無作為割り付けされた 16 例を含む 614 例のうち，598 例（トファシチニブ 10 mg BID：476 例，プラセボ：122 例）が治験薬投与に割り付けられ（FAS），全 598 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。両投与群の投与期間の中央値は 63 日であった。なお，トファシチニブ 15 mg BID 投与を受けた被験者 16 例は FAS に含めなかった。

598 例のうち 563 例（94.1%）が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群 6.5%（31 例）およびプラセボ群 3.3%（4 例）であった。

両投与群における被験者背景およびベースライン時の疾患特性は同様であった。

有効性の結果

主要評価項目である Week 8 の寛解率および重要な副次評価項目である Week 8 の粘膜治癒率は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果を用いた比較において，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった（Table 5）。また，その他の副次評価項目である Week 8 の臨床的寛解率, 臨床反応率および内視鏡的寛解率もトファシチニブ 10 mg BID 群でプラ

セボ群に比べて統計的に有意に高かった。これらの結果は，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果および種々の感度分析によっても支持された。

Table 5. Week 8 の主な有効性の結果：A3921094（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

評価項目	トファシチニブ 10 mg BID N=476 n（%）	プラセボ N=122 n（%）	プラセボとの差 差（95% CI）[a]	プラセボとの差 p 値[b]
寛解	88 (18.5)	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
粘膜治癒	149 (31.3)	19 (15.6)	15.7 (8.1, 23.4)	0.0005
臨床的寛解	88 (18.5)	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
臨床反応	285 (59.9)	40 (32.8)	27.1 (17.7, 36.5)	<0.0001
内視鏡的寛解	32 (6.7)	2 (1.6)	5.1 (1.9, 8.3)	0.0345

Source：5.3.5.1 A3921094 -report-body Table 14.2.2.1，14.2.3.1，14.2.4.1
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，n：あらかじめ規定した基準に該当した被験者数，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および地域に基づき層別した CMHχ^2 検定に基づく。

部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量の推移において，トファシチニブ 10 mg BID 群は，Week 2（ベースライン後の初回来院時点）でプラセボ群と比較して統計的に有意に高い改善を示し（プラセボ群との差の平均値−0.9，p <0.0001），経時的にプラセボ群との差は拡大した（プラセボ群との差の平均値は，Week 4 および 8 でそれぞれ−1.1 および−1.5，いずれも p <0.0001）。

その他のすべての二値変数の探索的評価項目（部分 Mayo スコアに基づく寛解，部分 Mayo スコアに基づく臨床反応および個々の Mayo サブスコアの改善）のベースラインからの変化量についても，トファシチニブ 10 mg BID 群では，Week 2 時点でプラセボ群に比べ統計的に有意な差が認められ，その差は経時的に維持または Week 8 時点で拡大した。

IBDQ（総スコアおよび個々のすべてのドメイン，IBDQ 寛解，IBDQ 臨床反応および IBDQ 腸症状ドメインの改善）および SF-36（すべてのコンポーネント・サマリースコアおよび下位尺度）など PRO 質問票スコアについて，トファシチニブ 10 mg BID 群は，プラセボ群と比較して統計的に有意に高い改善を示した。

2.2.1.2. A3921095 試験

被験者の内訳

治験実施計画書改訂 2 版の承認前にトファシチニブ 15 mg BID に無作為割り付けされた 6 例を含む 547 例のうち 541 例（トファシチニブ 10 mg BID：429 例，プラセボ：112 例）が治験薬投与に割り付けられ（FAS），全 541 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。両投与群の投与期間の中央値は 63 日であった。なお，トファシチニブ 15 mg BID 投与を受けた被験者 6 例は FAS に含めなかった。

541 例のうち 494 例（91.3%）が試験を完了した。試験を中止した被験者の割合はトファシチニブ 10 mg BID 群で 7.5%（32 例）およびプラセボ群で 13.4%（15 例）であった。

両投与群における被験者背景およびベースライン時の疾患特性は同様であった。

有効性の結果

主要評価項目である Week 8 の寛解率および重要な副次評価項目である Week 8 の粘膜治癒率は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果の比較において，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった（Table 6）。また，その他の副次評価項目である Week 8 の臨床的寛解率，臨床反応率および内視鏡的寛解率もトファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった。これらの結果は，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果および種々の感度分析によっても支持された。

Table 6. Week 8 の主な有効性の結果：A3921095（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112	プラセボとの差	
評価項目	n（%）	n（%）	差（95% CI）[a]	p 値[b]
寛解	71 (16.6)	4 (3.6)	13.0 (8.1, 17.9)	0.0005
粘膜治癒	122 (28.4)	13 (11.6)	16.8 (9.5, 24.1)	0.0002
臨床的寛解	72 (16.8)	4 (3.6)	13.2 (8.3, 18.1)	0.0004
臨床反応	236 (55.0)	32 (28.6)	26.4 (16.8, 36.0)	<0.0001
内視鏡的寛解	30 (7.0)	2 (1.8)	5.2 (1.8, 8.6)	0.0425

Source：5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.2.2.1，14.2.3.1，14.2.4.1

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，n：あらかじめ規定した基準に該当した被験者数，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および地域に基づき層別した CMHχ^2 検定に基づく。

部分 Mayo スコアについて，プラセボ群と比較してトファシチニブ 10 mg BID 群は Week 2（ベースライン後の初回来院時点）にベースラインから有意に高い改善を示し（プラセボ群との差の平均値：−1.0，p <0.0001），その差は Week 4 および Week 8 の時点でも拡大した（プラセボ群との差はそれぞれ−1.2 および−1.3，Week 4 および Week 8 のいずれも p <0.0001）。

その他の二値変数の探索的評価項目（部分 Mayo スコアに基づく寛解，部分 Mayo スコアに基づく臨床反応および個々の Mayo サブスコアに基づく改善）についても，トファシチニブ 10 mg BID 群は，Week 2 の時点でプラセボ群との統計的に有意な差が認められ，その差は Week 8 まで維持または拡大した。

IBDQ（IBDQ 寛解，IBDQ 臨床反応，IBDQ の改善および IBDQ 腸症状ドメインならびに総スコアおよび個々のドメイン）および SF-36（すべてのコンポーネント・サマリースコアおよび下位

尺度）など PRO 質問票スコアについて，トファシチニブ 10 mg BID 群は，プラセボ群と比較して統計的に有意に高い改善を示した。

2.2.2. 寛解維持試験（A3921096）

試験デザイン

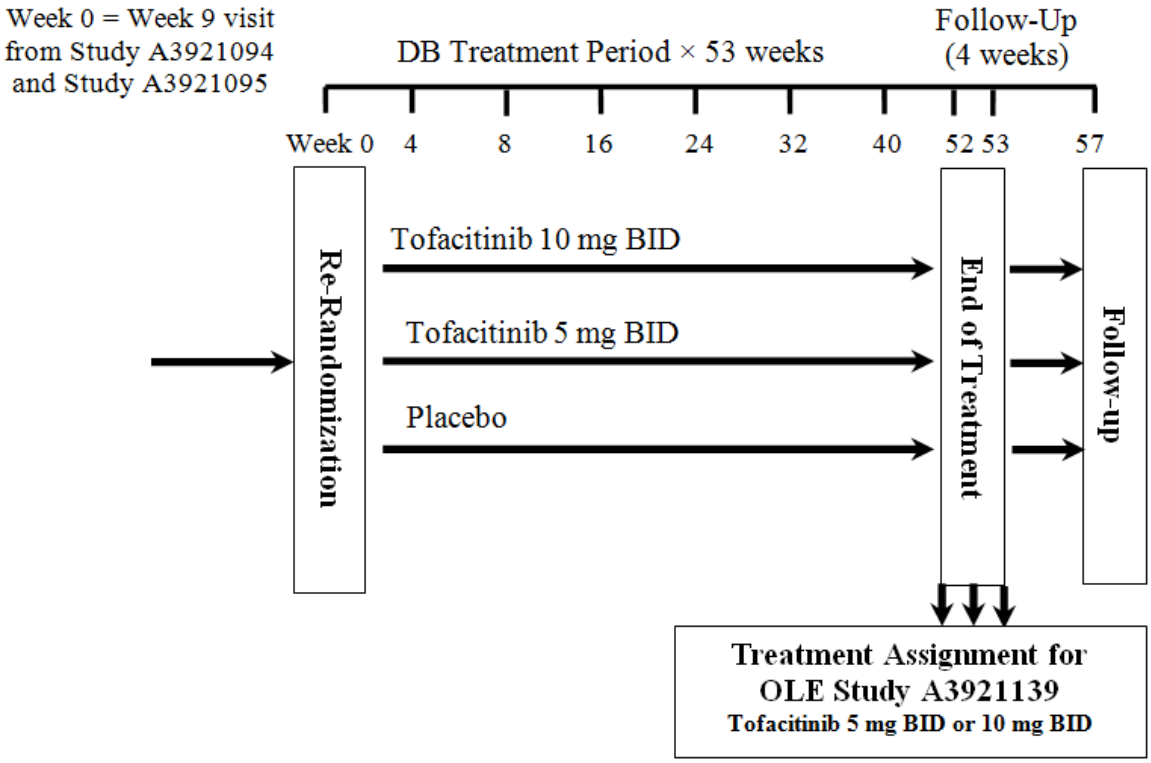
A3921096 試験は，寛解導入試験（A3921094 または A3921095）を完了し，臨床反応を達成した被験者を対象とした多施設共同，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験として実施した。本試験への参加に関して適格性が確認された被験者を，トファシチニブ 10 mg BID 群，5 mg BID 群またはプラセボ群の 3 投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 の比で無作為に割り付けた。割り付け時には，寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群および寛解達成の有無に基づき被験者を層別した。

本試験期間中の使用が認められた併用薬は，ステロイドを除き，一定用量で服用することとした。本試験のベースライン時にステロイドを服用している被験者は，治験実施計画書に規定されている手順に基づき，本試験への移行日から 1 週間ごとにステロイドの 1 日用量を漸減することとした。ステロイドの漸減中に UC の徴候または症状が悪化した被験者は，A3921096 試験中にステロイドの用量を 1 段階前の用量に引き上げ，その後ステロイドの投与がない状態（ステロイドフリー）を実現するため漸減を再開することとした。

寛解維持試験の主要評価項目は，Week 52 の寛解率とした。A3921096 試験は，53 週間の二重盲検期間および長期非盲検試験（A3921139）に参加しなかった被験者を対象とした 4 週間の安全性に関する追跡調査期間から構成された。本試験を完了した被験者または Week 8 以降に治療不成功により早期中止した被験者は，長期非盲検試験（A3921139）に参加可能とした。

A3921096 試験の試験デザインを Figure 3 に示した。

Figure 4.　試験デザイン（A3921096）



BID：1 日 2 回，DB：二重盲検，OLE：長期非盲検

被験者の内訳

無作為割り付けされた 593 例（トファシチニブ 10 mg BID 群：197 例，トファシチニブ 5 mg BID 群：198 例，プラセボ群：198 例，FAS）のうち，592 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。投与期間の中央値はトファシチニブ 5 mg BID 群で 366 日，トファシチニブ 10 mg BID 群で 369 日，プラセボ群で 138 日であった。

治験薬の投与を 1 回以上受けた 592 例のうち，290 例（49.0%）が治験を完了し，302 例（51.0%）が試験を中止した［トファシチニブ 5 mg BID 群で 43.9%（87 例），トファシチニブ 10 mg BID 群で 35.7%（70 例），プラセボ群で 73.2%（145 例）］。

全般的に，ベースライン時の被験者背景は投与群間で同様であった。

有効性の結果

トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群ともに，ベースライン時に臨床反応を認めた被験者における Week 52 の寛解率（主要評価項目），Week 52 の粘膜治癒率およびベースライン時に寛解であった被験者の持続的ステロイドフリー寛解率（重要な副次評価項目）は，プラセボ群に比べ統計的に有意に高く，維持療法としてのトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の有効性が示された（Table 7）。臨床的寛解率および臨床反応率についてもトファシチニブ 5 mg BID

群および 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に高かった。主要評価項目および二つの重要な副次評価項目について，トファシチニブの両投与群ともプラセボ群との差がないとする 6 種類の対比較は，あらかじめ規定した多重検定法に基づき棄却された。6 種類の対比較における第 1 種の過誤確率は有意水準 0.05 で制御された。

また，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群いずれも，副次評価項目である Week 52 の臨床的寛解率，臨床反応率および内視鏡的寛解率もプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった。

Table 7. Week 52 での主な有効性の結果：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における持続的ステロイドフリー寛解			
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)		
臨床的寛解			
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）	81 (41.1)	30.0 (21.9, 38.2)	<0.0001
プラセボ (N=198)	22 (11.1)		
臨床反応			
トファシチニブ 5 mg BID（N=198）	102 (51.5)	31.3 (22.4, 40.2)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=197）	122 (61.9)	41.7 (32.9, 50.5)	<0.0001
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
トファシチニブ 10 mg BID（N=197）	33 (16.8)	12.7 (6.8, 18.6)	<0.0001
プラセボ（N=198）	8 (4.0)		

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.2.1，14.2.3.1，14.2.4.1，14.2.5.1
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，n：評価項目の基準に合致した例数，NRI：non-responder imputation
Week 52 は Day ≥337 と定義した。
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。

トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の維持療法としての有効性は，その他のすべての副次評価項目および探索的評価項目におけるプラセボ群との比較の結果，他の解析対象集団，感度分析および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果を用いたプラセボ群との比較の結果から

も支持された。すべての有効性評価項目について，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）の有効性の結果は FAS の結果と同様であった。

主要評価項目および重要な副次評価項目で認められた維持効果は，一貫してトファシチニブ 10 mg BID 群で 5 mg BID 群に比べ高く，また各部分集団解析で同様の結果が得られた。

Week 52 の寛解を示す治療効果について，以下の部分集団でトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意に大きいことが示された。

- ベースライン時に寛解であった被験者
- ベースラインの Mayo スコアまたは部分 Mayo スコアが低い被験者
- ベースラインの C 反応性蛋白（CRP）値が低い被験者
- 寛解導入試験でのベースライン時にステロイドを使用していない被験者
- 抗 TNF 薬の前治療歴のない被験者または抗 TNF 薬前治療無効例以外

臨床反応の消失および治療不成功までの期間は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群に比較してプラセボ群で早期および多い頻度で治療不成功ならびに臨床反応の消失が認められ，統計的に有意な差が認められた。

IBDQ および SF-36 のスコアにおいて，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群ではプラセボ群に比べ，初回来院時点から Week 52 まで統計的に有意な改善が持続して認められた。

2.2.3. 長期非盲検試験（A3921139）

試験デザイン

A3921139 試験は，寛解維持試験（A3921096）を完了した，もしくは治療不成功で中止した被験者，および 8 週間の寛解導入試験（A3921094 または A3921095）を完了し，ノンレスポンダーと判断された被験者を対象とした，多施設共同，非盲検，第 3 相試験である。A3921139 試験のベースライン時に寛解であった被験者は，トファシチニブ 5 mg BID 群に割り付けられ，それ以外のすべての被験者はトファシチニブ 10 mg BID 群に割り付けられた。

寛解導入試験（A3921094 または A3921095）でノンレスポンダーと判断された被験者については，A3921139 試験の Month 2 に臨床反応の基準に合致しなかった場合，試験を中止することとした。

A3921139 試験は継続中であり，主要各国で UC に対する最初の販売承認を取得するまで継続する予定である。

被験者の内訳

本試験への参加に関する適格性が確認された被験者［寛解維持試験（A3921096）を完了または治療不成功で中止，および寛解導入試験（A3921094 または A3921095）を完了したノンレスポンダー）］944 例が中間解析のデータカットオフ（2016 年 7 月 8 日）までに組み入れられ，治験薬の割り付けを受けた。このうち，2016 年 5 月 26 日時点で Month 2 の Visit を完了した 914 例（ト

ファシチニブ 5 mg BID 群：156 例，トファシチニブ 10 mg BID 群：758 例）（FAS）のデータを基に中間報告書を作成した。データカットオフ時点で投与期間の中央値はトファシチニブ 5 mg BID 群で 338 日，トファシチニブ 10 mg BID 群で 369 日であった。

データカットオフ時点で 914 例のうち，381 例（41.7%）が試験を中止し，533 例（58.3%）が試験を継続していた。トファシチニブ 5 mg BID 群の 17/156 例（10.9%）およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 364/758 例（48.0%）が試験を中止した。

有効性の結果

データカットオフ時点で Month 24 までに収集されたデータに基づき解析したが，Month 24 に達した被験者は少数例であったため，Month 24 のデータから結論を導くことは困難であった。

トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を受け 52 週間（最長 53 週間）の寛解維持試験（A3921096）の終了時点で寛解であった被験者（寛解維持集団）144 例は，本試験でトファシチニブ 5 mg BID 投与を受け，Month 12 時点で 54/73 例（74.0%）が寛解を維持していた（NRI）。

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，寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボの投与により治療不成功で中止した被験者は，本試験でトファシチニブ 10 mg BID への増量またはトファシチニブ 10 mg BID を再投与することにより，Month 2 において寛解維持試験でトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボの投与を受けた被験者のそれぞれ 34.5%（20/58 例）および 40.4%（40/99 例）が寛解を達成した（NRI）。Month 12 では，寛解維持試験でトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボの投与を受けた被験者のそれぞれ 52.1%（25/48 例）および 43.4%（36/83 例）が寛解を達成した（NRI）。

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，Week 8 までに臨床反応の基準に合致しなかった被験者は，本試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を継続し，Month 2 において 60.1%（155/258 例，観測データ）および 52.9%（155/293 例，NRI）に臨床反応が得られた。

探索的評価項目である部分 Mayo スコアの寛解，および部分 Mayo スコアと Mayo スコアの経時的変化の結果からも各部分集団で上述した二値変数の評価項目での有効性の結果が支持された。

3. 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1. 試験対象集団

第 3 相試験（A3921094 および A3921095）と第 2 相試験（A3921063）では，試験対象集団はおおむね同様であるが，次の点で異なる。第 2 相試験では，未治療ではない被験者（すなわち，中等症から重症の活動期にある UC の治療を過去に受けたことがあるかまたは治療を施行中であり，5-ASA による治療のみを受けた被験者も含まれる）であるのに対し，第 3 相寛解導入試験では，ステロイド，アザチオプリン／6-MP または抗 TNF 薬の少なくとも一つの治療で治療不成功または忍容性不良の被験者を組み入れた。抗 TNF 薬（本 1.2 項）による前治療歴がある被験者の割合は，第 2 相試験では（～30%）であり，第 3 相寛解導入試験 2 試験の（～50%）に比べて低かった。

3.1.1. 被験者の内訳

3.1.1.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063）

A3921063 試験における被験者の内訳を Table 8 に示した。A3921063 試験では，195 例を治験薬投与に無作為に割り付け，このうち 194 例が治験薬の投与を受けた（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 例およびプラセボ群：48 例）（FAS）。トファシチニブまたはプラセボの投与を受けた 194 例全例を対象として，有効性に関する解析を行った。

157 例が試験を完了し，37 例が試験を中止した。プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg BID 群および 3 mg BID 群では試験を中止した被験者の割合が，10 mg BID 群および 15 mg BID 群に比べて高かった（それぞれ，26.5%，35.5%，21.2%，6.1%および 8.2%）。効果不十分のために中止した被験者は，全体で 19 例であった（プラセボ群で 5 例，トファシチニブ 0.5 mg BID 群で 6 例，3 mg BID 群で 5 例，10 mg BID 群で 2 例および 15 mg BID 群で 1 例）。これらの結果から高用量では中止率が低く，中止率（全般的な投与中止および効果不十分による中止）に用量との関連性が示唆された。

Table 8.　被験者の内訳：A3921063

	プラセボ	トファシチニブ				全体
		0.5 mg BID	3 mg BID	10 mg BID	15 mg BID	
スクリーニング例数						275
割り付け例数	49[a]	31	33	33	49	195
投与例数	48	31	33	33	49	194
完了例数	35 (71.4)	20 (64.5)	26 (78.8)	31 (93.9)	45 (91.8)	157 (80.5)
中止例数	13 (26.5)	11 (35.5)	7 (21.2)	2 (6.1)	4 (8.2)	37 (19.0)
効果不十分による中止	5	6	5	2	1	19
PK 解析対象	0	31 (100.0)	33 (100.0)	33 (100.0)	49 (100.0)	146 (74.9)
有効性解析対象（FAS）	48 (98.0)	31 (100.0)	33 (100.0)	33 (100.0)	49 (100.0)	194 (99.5)

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.1.1，13.1.2　（%）
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，PK：薬物動態
a. プラセボ群の 1 例は，割り付け後，同日に試験を中止し，治験薬投与を受けなかった。

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

被験者の内訳は，A3921094 および A3921095 試験で同様であった（Table 9）。A3921094 および A3921095 試験を合わせて，1161 例が治験薬投与に無作為に割り付けられ，1139 例が治験薬の投与を受けた（A3921094 試験の 598 例，A3921095 試験の 541 例）（FAS）。各試験の FAS を併合した FAS（併合 FAS）は，1139 例（トファシチニブ 10 mg BID 群：905 例，プラセボ群：234 例）で構成されている。なお，A3921094 試験における治験実施計画書改訂 3 版および A3921095 試験における治験実施計画書改訂 2 版の承認前にトファシチニブ 15 mg BID に無作為に割り付けた被験者（A3921094 試験の 16 例および A3921095 試験の 6 例）は FAS に含めなかった。

併合 FAS の 1139 例のうち 82 例（7.2%）が試験を中止し，1057 例（92.8%）が試験を完了した（Table 9）。試験を中止した被験者の割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群で 7.0%，プラセボ群で 8.1%であった。試験中止理由が治験薬との関連ありに分類された被験者の割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群で 4.4%，プラセボ群で 6.0%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 14.1.1.2.1.p)。効果不十分による中止例には，有害事象（UC の悪化）のため試験を中止した被験者が含まれるため，効果不十分のため中止した被験者の割合はプラセボ群で高かった（プラセボ群で 5.1%，トファシチニブ 10 mg BID 群で 3.1%，Table 9）。試験中止理由が治験薬との関連なしに分類された被験者の割合は，両投与群間で同程度であった（トファシチニブ 10 mg BID 群で 2.4%，プラセボ群で 2.1%）（CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 14.1.1.2.1.p）。

Table 9. 被験者の内訳：A3921094，A3921095，併合

	A3921094			A3921095			併合（A3921094 および A3921095）		
	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体
スクリーニング例数			990			914			1904
割り付け例数	476	122	614 [a]	429	112	547 [a]	905	234	1161[a]
投与例数	476	122	598	429	112	541	905	234	1139
完了例数	445 (93.5)	118 (96.7)	563 (94.1)	397 (92.5)	97 (86.6)	494 (91.3)	842 (93.0)	215 (91.9)	1057 (92.8)
中止例数	31 (6.5) [b]	4 (3.3)	35 (5.9)	32 (7.5)	15 (13.4)	47 (8.7)	63 (7.0)[b]	19 (8.1)	82 (7.2)[b]
効果不十分による中止	11 (2.3)	1 (0.8)	12 (2.0)	17 (4.0)	11 (9.8)	28 (5.2)	28 (3.1)	12 (5.1)	40 (3.5)
有効性解析対象									
FAS	476 (100.0)	122 (100.0)	598 (100.0)	429 (100.0)	112 (100.0)	541 (100.0)	905 (100.0)	234 (100.0)	1139 (100.0)
PPAS	443 (93.1)	117 (95.9)	560 (93.6)	406 (94.6)	102 (91.1)	508 (93.9)	849 (93.8)	219 (93.6)	1068 (93.8)

（%）

Source : 5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.1.1.1.1，14.1.1.1.2，14.1.1.1.3，14.1.1.2.1，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.1.1.1.1，14.1.1.1.2，14.1.1.1.3，14.1.1.2.1，5.3.5.3 SCE Table 14.1.1.1.1.p，14.1.1.2.1.p

BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，PPAS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

a. A3921094 試験では 16 例， A3921095 試験では 6 例がトファシチニブ 15 mg BID に無作為割り付けられた。

b. A3921094 試験のトファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（被験者番号：13561001）は，Week 8 時の評価を完了し，その後，有害事象のために試験を中止した。当該被験者は 完了例ではなく，中止例として集計した。

3.1.1.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096）

A3921096 試験における被験者の内訳を Table 10 に示した。寛解導入試験（A3921094 および A3921095）から A3921096 試験に移行し，治験薬投与に無作為に割り付けられた 593 例のうち，592 例が治験薬の投与を受けた（トファシチニブ 5 mg BID 群 : 198 例，トファシチニブ 10 mg BID 群 : 196 例およびプラセボ群 : 198 例）。FAS は，無作為割り付けされた 593 例から構成された。

FAS の 593 例のうち 302 例（50.9%）が試験を中止し，290 例（48.9%）が試験を完了した（Table 10）。試験を中止した被験者の割合はトファシチニブ 5 mg BID 群で 43.9%，トファシチニブ 10 mg BID 群で 35.5%およびプラセボ群で 73.2%であり，相対的に中止の割合はプラセボ群で高かった。この両トファシチニブ群とプラセボ群との中止率の差は，効果不十分のため中止した被験者の割合がプラセボ群の方が高いことに起因する（プラセボ群で 66.7%，トファシチニブ 5 mg BID 群で 35.4%，トファシチニブ 10 mg BID 群で 27.0%）。

Table 10. 被験者の内訳：A3921096（FAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID	10 mg BID		
割り付け例数	198	197	198	593
投与例数	198	196	198	592
完了例数	111 (56.1)	126 (64.0)	53 (26.8)	290 (48.9)
中止例数	87 (43.9)	70 (35.5)	145 (73.2)	302 (50.9)
効果不十分による中止 [a,b]	70 (35.4)	53 (27.0)	132 (66.7)	255 (43.1)
有効性解析対象				
FAS	198 (100.0)	197 (100.0)	198 (100.0)	593 (100.0)
PPAS	183 (92.4)	186 (94.4)	188 (94.9)	557 (93.9)

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.1.1.1.1，14.1.1.2 （%）
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，PPAS：治験実施計画書に適合した解析対象集団
特記しない場合は割り付け例数に基づく割合を示す。
a. 投与例数に基づく割合（安全性解析対象集団，N=592）を示す。
b. 効果不十分による中止は有害事象（潰瘍性大腸炎の悪化）による中止を含む。

mFAS は，寛解導入試験でプラセボを投与され，A3921096 試験に組み入れられた 70 例を除く 523 例から構成された。mFAS での被験者の内訳は，FAS と同様であった。

Table 11. 被験者の内訳：A3921096 (mFAS)

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID	10 mg BID		
割り付け例数	176	173	174	523
投与例数	176	173	174	523
完了例数	97 (55.1)	110 (63.6)	44 (25.3)	251 (48.0)
中止例数	79 (44.9)	63 (36.4)	130 (74.7)	272 (52.0)
効果不十分による中止 [a]	63 (35.8)	47 (27.2)	121 (69.5)	231 (44.2)

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.1.1.1.2，14.1.1.3 （%）
BID：1 日 2 回，mFAS：modified full analysis set
寛解導入試験でプラセボの投与を受けた被験者は mFAS から除外された。
a. 効果不十分による中止は有害事象（潰瘍性大腸炎の悪化）による中止を含む。

3.1.1.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139）

A3921139 試験の中間解析のデータカットオフ（2016 年 7 月 8 日）までに組み入れられた 944 例のうち, 2016 年 5 月 26 日時点で Month 2 の Visit を完了した 914 例（FAS）のデータを基に, A3921139 試験の中間報告書を作成した。A3921139 試験のデータカットオフ時点で，試験を完了していた被験者はいなかった。試験を中止した被験者の割合はトファシチニブ 10 mg BID 群（364 例, 48.0%）でトファシチニブ 5 mg BID 群（17 例，10.9%）より高かった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.1.1.1.1）。試験中止の主な理由はいずれも効果不十分であった（トファシチニブ 5 mg BID 群：4.5%，10 mg BID 群：36.4%）。その他の被験者はデータカットオフ時点で継続中であった。

A3921139 試験における被験者の内訳を，部分集団別に Table 12 に示した（部分集団については本 3.2.4 項参照）。

- 寛解維持集団は，A3921139 試験のベースライン時に寛解であった寛解維持試験（A3921096）の完了例から構成される。
- 寛解維持治療不成功集団は，A3921096 試験で治療不成功により試験を中止した被験者から構成される。
- IndNR 集団は，寛解導入試験（A392194 および A3921095）でノンレスポンダーと判断された被験者から構成される。

ここに示した三つの部分集団のうち, 寛解維持集団は 144 例, 寛解維持治療不成功集団は 215 例, IndNR 集団は 429 例であった。FAS は，A3921139 試験において治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者とした。

A3921139 試験の中間解析のデータカットオフ時点（2016 年 7 月 8 日）で, 寛解維持集団の 10.4%, 寛解維持治療不成功集団の 39.5%，および IndNR 集団の 58.3%の被験者が試験を中止した（Table 12）。これら三つの部分集団間の中止の割合に認められた差は，効果不十分による中止の割合が寛解維持治療不成功集団（29.8%）および IndNR 集団（45.7%）で寛解維持集団（4.2%）に比べて高かったことに起因する（Table 12）。

IndNR 集団の被験者のうち Month 2 に臨床反応の基準を満たさなかった被験者は，試験を中止することとした。そのため，この部分集団の被験者数は Month 2 から Month 12 までに大きく減少した（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.1.1.2.3）。

Table 12. 被験者の内訳（部分集団別）：A3921139（継続中）

	寛解維持 トファシチニブ 5 mg BID	寛解維持治療不成功 トファシチニブ 10 mgBID	IndNR トファシチニブ 10 mgBID
投与例数	144	215	429
完了例数	0	0	0
中止例数	15 (10.4)	85 (39.5)	250 (58.3)
効果不十分による中止	6 (4.2)	64 (29.8)	196 (45.7)
データカットオフ時点で継続中 [a]，例数	129 (89.6)	130 (60.5)	179 (41.7)
有効性解析対象 (FAS)	144	215	429

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.1.1.1.2，14.1.1.2.1 （%）
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，IndNR：induction non-responder
a. データカットオフ：2016 年 7 月 8 日

先行試験での投与群に基づく部分集団の内訳を Table 13 に示した（各部分集団の定義については上述）。

Table 13. 先行試験での投与群に基づく各部分集団の内訳：A3921139

各部分集団 先行試験での投与群（寛解導入試験，寛解維持試験）	
寛解維持（N=144）	
導入 10 mg BID またはプラセボ，維持 5 mg BID	58
導入 10 mg BID またはプラセボ，維持 10 mg BID	69
導入 10 mg BID またはプラセボ，維持プラセボ	17
寛解維持治療不成功（N=215）	
導入 10 mg BID，維持 5 mg BID	58
導入 10 mg BID，維持 10 mg BID	36
導入 10 mg BID，維持プラセボ	101
導入プラセボ，維持 5 mg BID	5
導入プラセボ，維持 10 mg BID	7
導入プラセボ，維持プラセボ	8
IndNR（N=429）	
導入 10 mg BID	295
導入プラセボ	134

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.2.2.2.6，14.2.2.2.7，14.2.2.2.9
BID：1 日 2 回，IndNR：induction non-responder，N：部分集団の例数

Table 13 に示した各部分集団について，先行試験での治療内容（投与群）および治療に対する反応に基づき，CTD 2.7.3 項で着目した部分集団の内訳を Table 14 に示した。A3921139 試験のトファシチニブ 5 mg BID 群では寛解維持集団の以下の被験者に，トファシチニブ 10 mg BID 群では寛解維持治療不成功集団および IndNR 集団の以下の被験者に着目した（本 3.2.4 項）。

Table 14. 先行試験での投与群に基づき，着目した部分集団：A3921139

各部分集団 先行試験での投与群（寛解導入試験，寛解維持試験）	トファシチニブ 5 mg BID N=156 N1	トファシチニブ 10 mg BID N=758 N1
寛解維持 [a]		
導入 10 mg BID またはプラセボ，維持 5 mg BID	58	N/A
導入 10 mg BID またはプラセボ，維持 10 mg BID	69	N/A
寛解維持治療不成功		
導入 10 mg BID，維持プラセボ	N/A	101
導入 10 mg BID，維持 5 mg BID	N/A	58
IndNR		
導入 10 mg BID	N/A	295

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.1.2.2.4，14.1.1.1.1
BID：1 日 2 回，IndNR：induction non-responder，N：最大の解析対象集団の例数，N1：部分集団の例数，N/A：該当なし
CTD 2.7.3 項の着目する部分集団を本表に含めた。
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。
a. 寛解維持集団の 1 例は A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。また，A3921139 試験のベースライン時にトファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた 13 例は，寛解維持試験終了時の Mayo スコアの再計算により寛解の基準に合致していなかった，または寛解維持試験に参加していなかったことが判明したため寛解維持集団から除外した。

3.1.2. 投与期間

3.1.2.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063）

大部分の被験者が 52～64 日間にわたり投与を受け（プラセボ群：38/48 例，トファシチニブ 0.5 mg BID 群：20/31 例，3 mg BID 群：27/33 例，10 mg BID 群：30/33 例，15 mg BID 群：45/49 例，CTD 5.3.5.1 項 A3921063-report-body Table 16），各投与群における投与期間の中央値は 57 日であった（Table 15）。試験全体における投与期間は 6～64 日の範囲であった。

Table 15. 投与期間：A3921063

投与期間（日）	プラセボ N=48	トファシチニブ 0.5 mg BID N=31	 3 mg BID N=33	 10 mg BID N=33	 15 mg BID N=49
中央値	57	57	57	57	57
範囲	7～62	7～64	10～62	15～63	6～64

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.3.1.1
BID：1 日 2 回，N：治験薬投与を受けた被験者数
投与期間は，各治験薬の初回投与日から最終投与日までの投与日の合計と定義した。

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

A3921094 および A3921095 試験における投与期間は，トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群で同程度であった（Table 16）。併合解析における各群の投与期間の中央値は 63 日であった。治験薬を投与しなかった日数を全投与期間から除外した場合も，各試験での治験薬の投与期間は概

して各投与群で同程度であった（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 14.4.1.1，5.3.5.1 項 A3921095-report-body Table 14.4.1.1）。

Table 16. 投与期間：A3921094，A3921095，併合

	A3921094		A3921095		併合（A3921094 および A3921095）	
投与期間（日）	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112	トファシチニブ 10 mg BID N=905	プラセボ N=234
中央値	63	63	63	63	63	63
平均	61.1	62.1	61.2	57.5	61.1	59.9
標準偏差	10.8	7.2	11.1	15.6	11	12.2
範囲	1～97	16～80	1～89	7～77	1～97	7～80

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.4.1.2，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.4.1.2，5.3.5.3 SCE Table 14.4.1.2.p
BID：1 日 2 回，N：治験薬の投与を受けた被験者数
治験薬投与日数は（最終投与日−初回投与日＋1）と定義した。治験薬投与の投与間隔または中断は治験薬投与日数に含めた。

3.1.2.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096）

A3921096 試験における投与期間は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群では同程度であったが，プラセボ群では効果不十分による早期中止率が高く，プラセボ群ではトファシチニブ群に比較して投与期間が短かった（Table 17）。

Table 17. 投与期間：A3921096

投与期間（日）	トファシチニブ 5 mg BID N=198	トファシチニブ 10 mg BID N=196	プラセボ N=198
中央値	366	369	138
平均	270.6	288.5	185.6
標準偏差	125.4	123.4	128
範囲	22～420	1～405	20～383

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.4.1.2
BID：1 日 2 回，N：治験薬の投与を受けた被験者数
治験薬投与日数は（最終投与日−初回投与日＋1）と定義した。治験薬投与の投与間隔または中断は治験薬投与日数に含めた。

3.1.2.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139）

A3921139 試験のトファシチニブ 10 mg BID 群の被験者には，寛解維持試験（A3921096）に組み入れられなかった，もしくは 52 週間の寛解維持試験を完了しなかった被験者が含まれ，これらの被験者は，トファシチニブ 5 mg BID 群の被験者（寛解維持試験を完了した被験者）に比較してより早期に本試験に移行していたため, A3921139 試験の中間解析のデータカットオフ時点で,

トファシチニブ 10 mg BID 群の投与期間の中央値は，トファシチニブ 5 mg BID 群に比べて長かった（Table 18）。

Table 18. 投与期間：A3921139

投与期間（日）	トファシチニブ 5 mg BID N=156	トファシチニブ 10 mg BID N=758
中央値	274	357
平均	340.3	371.7
標準偏差	202.4	299.7
範囲	36～1005	1～1263

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.4.1.2
BID：1 日 2 回，N：解析対象集団の例数
治験薬投与日数は（最終投与日−初回投与日＋1）と定義した。治験薬投与の投与間隔または中断は治験薬投与日数に含めた。

3.1.3. 被験者背景およびベースライン時の疾患特性

3.1.3.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063）

A3921063 試験での被験者背景は，投与群間で類似していた（Table 19）。約 90%の被験者は白人であり，男女の割合に大きな違いはなく，平均年齢は 41.2～43.8 歳であった。登録症例数はハンガリーが 65 例（33.3%）と最も多く，南アフリカでは 22 例（11.3%）が登録され，これ以外の被験者は他の 15 ヵ国に分布していた（各国の被験者の割合は全体の 10%未満であった）（CTD 5.3.5.1 項 A3921063-report-body Table 13.2.1.2）。

Table 19. 被験者背景：A3921063

被験者背景	プラセボ N=49	トファシチニブ 0.5 mg BID N=31	トファシチニブ 3 mg BID N=33	トファシチニブ 10 mg BID N=33	トファシチニブ 15 mg BID N=49
年齢（歳）					
平均（SD）	42.8 (14.7)	43.8 (13.4)	42.5 (14.3)	43.2 (12.8)	41.2 (13.5)
範囲	21～77	20～73	21～72	21～65	19～66
性別，n（%）					
男性	23 (46.9)	17 (54.8)	19 (57.6)	21 (63.6)	26 (53.1)
女性	26 (53.1)	14 (45.2)	14 (42.4)	12 (36.4)	23 (46.9)
人種，n（%）					
白人	43 (87.8)	28 (90.3)	30 (90.9)	30 (90.9)	45 (91.8)
黒人	1 (2.0)	0 (0)	1 (3.0)	0 (0)	1 (2.0)
その他	5 (10.2)	3 (9.7)	2 (6.1)	3 (9.1)	3 (6.1)

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.2.1.1
BID：1 日 2 回，N：（投与群に割り付けられた）評価例数，n：基準に合致した被験者数，SD：標準偏差

A3921063 試験での被験者のベースライン時の疾患特性は，投与群間で類似していた（Table 20）。UC の平均罹病期間は，投与群間で 7.61～10.93 年の範囲であった。

ベースライン時の Mayo スコア平均値は，全投与群で同程度であり，範囲は 3～12 点であった。直腸 S 状結腸炎の被験者の割合は 22.58～43.33%であった。CRP の平均値は 9.7～18.8 mg/L の範囲であった。

Table 20. ベースライン時の疾患特性：A3921063

	プラセボ	トファシチニブ			
疾患特性	**N=48**	**0.5 mg BID N=31**	**3 mg BID N=33**	**10 mg BID N=33**	**15 mg BID N=49**
罹病期間（年）[a]					
平均	8.80	8.84	8.88	10.93	7.61
範囲	0.882～26.2	0.769～33.9	0.326～33.3	1.424～25.9	0.884～24.7
病型 n（%）					
直腸 S 状結腸炎	14 (29.79)	13 (43.33)	9 (28.13)	7 (22.58)	18 (39.13)
左側大腸炎	12 (25.53)	8 (26.67)	11 (34.38)	11 (35.48)	11 (23.91)
広範囲大腸炎	20 (42.55)	9 (30.00)	12 (37.50)	13 (41.94)	17 (36.96)
Mayo スコア					
N1	46	31	33	33	49
平均（SD）	8.2 (1.56)	8.6 (1.64)	8.3 (1.53)	8.0 (1.70)	8.0 (1.45)
範囲	4.00～11.00	6.00～12.00	6.00～12.00	3.00～11.00	5.00～11.00
CRP（mg/L）					
N1	48	31	33	32	49
平均（SD）	9.7 (12.84)	18.8 (29.43)	12.6 (13.21)	11.3 (16.45)	17.1 (26.44)
範囲	0.20～61.20	0.35～118.0	0.20～55.50	0.20～72.40	0.20～124.0
経口ステロイドの使用，n	13	9	10	18	11

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.2.2，13.2.4，13.3.3
BID：1 日 2 回，CRP：C 反応性蛋白，N：治験薬の投与を受けた被験者数，N1：欠測値なしの被験者数，n：基準に合致した被験者数，SD：標準偏差
コード化には MedDRA (Version 13.0) を用いた。
a. 期間は初回診断から本試験の Day 1 までとした。

UC に対して使用された前治療薬（試験開始前 3 ヵ月以内）および効果不十分と判断された（時期に関わらず）UC の前治療薬を Table 21 に示した。さらに，無作為化割り付けの時点で約 30%の被験者は，抗 TNF 薬の前治療歴を有していた。最も高い頻度で効果不十分と判断された UC 治療薬は免疫抑制薬であった（各投与群の被験者の 36.36%～48.48%）。

Table 21. UC の前治療薬：A3921063

	トファシチニブ				プラセボ
前治療薬	**0.5 mg BID N=31**	**3 mg BID N=33**	**10 mg BID N=33**	**15 mg BID N=49**	**N=48**
直近 3 ヵ月に使用された UC の前治療薬					
アミノサリチル酸	19 (61.2)	23 (69.6)	26 (78.7)	38 (77.5)	31 (64.5)
免疫抑制薬	10 (32.2)	8 (24.2)	4 (12.1)	8 (16.3)	12 (25.0)
ステロイド	14 (45.1)	14 (42.4)	23 (69.6)	18 (36.7)	16 (33.3)
抗 TNF 薬	1 (3.2)	3 (9.0)	2 (6.0)	4 (8.1)	5 (10.4)
効果不十分と判断された UC の前治療薬					
アミノサリチル酸	9 (29.03)	11 (33.33)	8 (24.24)	18 (36.73)	14 (29.17)
免疫抑制薬	13 (41.94)	12 (36.36)	16 (48.48)	18 (36.73)	20 (41.67)
ステロイド[a]	12 (38.71)	8 (24.24)	5 (15.15)	13 (26.53)	15 (31.25)
抗 TNF 薬	2 (6.45)	6 (18.18)	6 (18.18)	10 (20.41)	12 (25.0)

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.3.2.1，13.3.2.2 （%）
BID：1 日 2 回，N：治験薬の投与を受けた被験者数，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎，WHO：世界保健機関
薬剤をコード化するための用語集 WHO-Drug（Version 02Q2）を使用した。
a. コハク酸エステルおよびスルホ安息香酸エステルはステロイドのカテゴリに含めた。

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

A3921094 および A3921095 試験で，被験者背景は投与群間でおおむね類似していた（Table 22）。併合 FAS の被験者全体について，男性（1139 例中 668 例，58.6%）が女性（1139 例中 471 例，41.4%）に比べて多く，80.1%が白人，12.5%がアジア人であった。被験者全体での平均年齢は 41.2 歳（範囲：18～81 歳）であり，体格指数（BMI）の平均値は 24.8 kg/m^2（範囲：15.6～55.0 kg/m^2）であった。地域別の被験者数は両投与群で同程度であり，58.7%の被験者が欧州で，21.1%の被験者が北米で組み入れられた。

Table 22. 被験者背景：A3921094，A3921095，併合（FAS）

	A3921094		A3921095		併合（A3921094 および A3921095）	
被験者背景	**トファシチニブ 10 mg BID N=476**	**プラセボ N=122**	**トファシチニブ 10 mg BID N=429**	**プラセボ N=112**	**トファシチニブ 10 mg BID N=905**	**プラセボ N=234**
年齢（歳）						
平均（SD）	41.3 (14.1)	41.8 (15.3)	41.1 (13.5)	40.4 (13.2)	41.2 (13.8)	41.1 (14.4)
範囲	18～77	19～81	18～80	18～70	18～80	18～81
性別，n（%）						
男性	277 (58.2)	77 (63.1)	259 (60.4)	55 (49.1)	536 (59.2)	132 (56.4)
女性	199 (41.8)	45 (36.9)	170 (39.6)	57 (50.9)	369 (40.8)	102 (43.6)
人種，n（%）[a]						
白人	395 (83.0)	98 (80.3)	331 (77.2)	88 (78.6)	726 (80.2)	186 (79.5)
黒人	3 (0.6)	3 (2.5)	3 (0.7)	0	6 (0.7)	3 (1.3)
アジア人	54 (11.3)	14 (11.5)	60 (14.0)	14 (12.5)	114 (12.6)	28 (12.0)
その他	15 (3.2)	3 (2.5)	18 (4.2)	4 (3.6)	33 (3.6)	7 (3.0)
不明	9 (1.9)	4 (3.3)	17 (4.0)	6 (5.4)	26 (2.9)	10 (4.3)
地域，n（%）						
欧州	285 (59.9)	72 (59.0)	249 (58.0)	63 (56.3)	534 (59.0)	135 (57.7)
北米	102 (21.4)	30 (24.6)	85 (19.8)	23 (20.5)	187 (20.7)	53 (22.6)
その他	89 (18.7)	20 (16.4)	95 (22.1)	26 (23.2)	184 (20.3)	46 (19.7)
BMI（kg/m^2）						
平均（SD）	24.7 (5.0)	24.4 (4.7)	25.1 (5.0)	24.9 (4.7)	24.9 (5.0)	24.6 (4.7)
範囲	15.8～48.1	15.6～41.4	15.9～55.0	17.6～39.7	15.8～55.0	15.6～41.4

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.1.2.1，14.1.2.1.3，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.1.2.1，14.1.2.1.3，5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.p，14.1.2.1.3.p
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，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，SD：標準偏差
BMI は体重/（身長 ×0.01）^{2} と定義した（体重は kg，身長は cm）。
a. フランスの被験者については，人種/民族に関するデータは収集しなかった。

A3921094 および A3921095 試験で，ベースライン時の疾患特性は，投与群間でおおむね類似していた（Table 23）。

併合 FAS の被験者全体の罹病期間の中央値は 6.2 年（範囲：0.3～42.5 年）であった。また，ベースライン時の Mayo スコアの平均値は 9.0［標準偏差（SD）：1.4］であり，各投与群でのスコアも同程度であった。被験者全体でのベースライン時の部分 Mayo スコアの平均値は 6.4（SD：1.2）であり，各投与群で同程度であった。ベースライン時の病型分類は，各投与群で類似していた。被験者全体では 51.5%に広範囲大腸炎または全大腸炎が認められ，トファシチニブ 10 mg BID 群では 51.3%，プラセボ群では 52.4%に認められた。

大多数の被験者（64.1%）が喫煙歴なしであり，喫煙歴（喫煙歴なし，喫煙者および元喫煙者）の割合は二つの投与群で類似していた。

Table 23. ベースライン時の疾患特性：A3921094，A3921095，併合

	A3921094			A3921095			併合（A3921094 および A3921095）		
疾患特性	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122	全体 N=598	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112	全体 N=541	トファシチニブ 10 mg BID N=905	プラセボ N=234	全体 N=1139
罹病期間（年）									
平均（SD）	8.3 (7.1)	8.4 (7.6)	8.3 (7.2)	8.0 (6.9)	7.7 (6.3)	7.9 (6.8)	8.1 (7.0)	8.1 (7.0)	8.1 (7.0)
中央値	6.5	6.0	6.3	6.0	6.2	6.1	6.3	6.1	6.2
範囲	0.3～42.5	0.5～36.2	0.3～42.5	0.4～39.4	0.4～27.9	0.4～39.4	0.3～42.5	0.4～36.2	0.3～42.5
Mayo スコア									
N1	475	121	596	428	112	540	903	233	1136
平均（SD）	9.0 (1.4)	9.1 (1.4)	9.0 (1.4)	9.0 (1.5)	8.9 (1.5)	9.0 (1.5)	9.0 (1.4)	9.0 (1.5)	9.0 (1.4)
部分 Mayo スコア									
N1	475	121	596	428	112	540	903	233	1136
平均（SD）	6.3 (1.2)	6.5 (1.2)	6.4 (1.2)	6.4 (1.3)	6.4 (1.2)	6.4 (1.3)	6.4 (1.2)	6.4 (1.2)	6.4 (1.2)
ベースライン時 hsCRP（mg/L）									
N1	469	121	N/A	422	112	N/A	891	233	N/A
平均（SD）	11.0 (18.6)	10.6 (14.7)	N/A	11.5 (18.7)	13.5 (23.8)	N/A	11.2 (18.6)	12.0 (19.6)	N/A
中央値	4.4	4.7	N/A	4.6	5.0	N/A	4.6	4.7	N/A
範囲	0.1～208.4	0.1～82.5	N/A	0.2～156.0	0.2～205.1	N/A	0.1～208.4	0.1～205.1	N/A
病型，n（%）[a]									
N1	475	122	597	428	111	539	903	233	1136
直腸 S 状結腸炎	65 (13.7)	19 (15.6)	84 (14.1)	67 (15.7)	16 (14.4)	83 (15.4)	132 (14.6)	35 (15.0)	167 (14.7)
左側大腸炎	158 (33.3)	37 (30.3)	195 (32.7)	149 (34.8)	39 (35.1)	188 (34.9)	307 (34.0)	76 (32.6)	383 (33.7)
広範囲大腸炎／全大腸炎	252 (53.1)	66 (54.1)	318 (53.3)	211 (49.3)	56 (50.5)	267 (49.5)	463 (51.3)	122 (52.4)	585 (51.5)
喫煙状況，n（%）									
N1	476	122	598	429	112	541	905	234	1139
喫煙歴なし	301 (63.2)	80 (65.6)	381 (63.7)	268 (62.5)	81 (72.3)	349 (64.5)	569 (62.9)	161 (68.8)	730 (64.1)
喫煙者	22 (4.6)	4 (3.3)	26 (4.3)	25 (5.8)	5 (4.5)	30 (5.5)	47 (5.2)	9 (3.8)	56 (4.9)
元喫煙者	153 (32.1)	38 (31.1)	191 (31.9)	136 (31.7)	26 (23.2)	162 (29.9)	289 (31.9)	64 (27.4)	353 (31.0)

Table 23. ベースライン時の疾患特性：A3921094，A3921095，併合

	A3921094			A3921095			併合（A3921094 および A3921095）		
疾患特性	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122	全体 N=598	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112	全体 N=541	トファシチニブ 10 mg BID N=905	プラセボ N=234	全体 N=1139

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.1.2.1.3，14.1.2.2，14.3.4.1.8，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.1.2.1.3，14.1.2.2，14.3.4.1.8，5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.3.p，14.1.2.2.p，14.3.4.1.8.p

BID：1 日 2 回，hsCRP：高感度 C 反応性蛋白，N：割り付け例数，N1：欠測値なしの被験者数，n：基準に合致した被験者数，N/A：該当なし，%：n/N1，SD：標準偏差，

a.病型は，波及部位が複数認められる場合は最大波及部位を要約した。直腸 S 状結腸炎：直腸 S 状結腸に限局される病変，左側大腸炎：脾弯曲部より遠位側の結腸部分に限局される病変，広範囲大腸炎：脾弯曲部より近位側に波及する病変，全大腸炎：大腸全体に波及。

抗 TNF 薬による前治療は，A3921094 試験の被験者の 53.3%および A3921095 試験の被験者の 55.3%に実施されており，その割合は各投与群で同程度であった（Table 24）。UC に対する抗 TNF 薬無効と判断された被験者の割合は，A3921094 試験で 51.3%および A3921095 試験で 52.1%であり，各投与群で同程度であった。併合解析において，抗 TNF 薬無効と判断された被験者のうち，抗 TNF 薬の 1 剤または 2 剤以上に対して効果不十分であった被験者の割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群（それぞれ，67.1%，32.9%）およびプラセボ群（それぞれ，68.5%，31.5%）で同様であった。また，抗 TNF 薬無効と判断された被験者のうち，一次無効および二次無効の割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群（それぞれ，54.4%，40.2%）およびプラセボ群（それぞれ，59.7%，34.7%）で同様であった。

A3921094 および A3921095 試験の多くの被験者はステロイドまたは免疫抑制薬による前治療で無効であり，その割合は投与群間で同程度であった（Table 24）。ベースライン時にステロイドを使用した被験者の割合は 46.1%であり（併合 FAS），投与群間で同程度であった。prednisone 換算投与量の中央値は 20.0 mg/日であった。

Table 24. UC の前治療薬（ベースライン時を含む）：A3921094，A3921095，併合

	A3921094			A3921095			併合（A3921094 および A3921095）		
前治療薬	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122	全体 N=598	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112	全体 N=541	トファシチニブ 10 mg BID N=905	プラセボ N=234	全体 N=1139
UC の前治療薬，n（%）									
生物学的製剤–抗 TNF 薬	254 (53.4)	65 (53.3)	319 (53.3)	234 (54.5)	65 (58.0)	299 (55.3)	488 (53.9)	130 (55.6)	618 (54.3)
ステロイド[a]	427 (89.7)	115 (94.3)	542 (90.6)	385 (89.7)	102 (91.1)	487 (90.0)	812 (89.7)	217 (92.7)	1029 (90.3)
免疫抑制薬	371 (77.9)	84 (68.9)	455 (76.1)	312 (72.7)	76 (67.9)	388 (71.7)	683 (75.5)	160 (68.4)	843 (74.0)
UC の前治療薬で無効，n（%）									
生物学的製剤–抗 TNF 薬	243 (51.1)	64 (52.5)	307 (51.3)	222 (51.7)	60 (53.6)	282 (52.1)	465 (51.4)	124 (53.0)	589 (51.7)
ステロイド[b]	350 (73.5)	98 (80.3)	448 (74.9)	303 (70.6)	83 (74.1)	386 (71.3)	653 (72.2)	181 (77.4)	834 (73.2)
免疫抑制薬	360 (75.6)	83 (68.0)	443 (74.1)	301 (70.2)	75 (67.0)	376 (69.5)	661 (73.0)	158 (67.5)	819 (71.9)
抗 TNF 薬無効：薬剤数別，n（%）									
N1	243	64	307	222	60	282	465	124	589
1	154 (63.4)	42 (65.6)	196 (63.8)	158 (71.2)	43 (71.7)	201 (71.3)	312 (67.1)	85 (68.5)	397 (67.4)
≥ 2	89 (36.6)	22 (34.4)	111 (36.2)	64 (28.8)	17 (28.3)	81 (28.7)	153 (32.9)	39 (31.5)	192 (32.6)
抗 TNF 薬無効：理由別[c]，n（%）									
N1	243	64	307	222	60	282	465	124	589
一次無効	141 (58.0)	45 (70.3)	186 (60.6)	112 (50.5)	29 (48.3)	141 (50.0)	253 (54.4)	74 (59.7)	327 (55.5)
二次無効	88 (36.2)	15 (23.4)	103 (33.6)	99 (44.6)	28 (46.7)	127 (45.0)	187 (40.2)	43 (34.7)	230 (39.0)
ベースライン時の経口ステロイドの使用[d]，n（%）									
あり	214 (45.0)	58 (47.5)	272 (45.5)	198 (46.2)	55 (49.1)	253 (46.8)	412 (45.5)	113 (48.3)	525 (46.1)
なし	262 (55.0)	64 (52.5)	326 (54.5)	231 (53.8)	57 (50.9)	288 (53.2)	493 (54.5)	121 (51.7)	614 (53.9)
ベースライン時の経口ステロイドの投与量（prednisone 換算）（mg/日）[d,e]									
N1	193	50	N/A	183	52	N/A	376	102	N/A
平均（SD）	15.8 (6.9)	17.0 (5.6)	N/A	16.4 (5.9)	16.2 (6.5)	N/A	16.1 (6.4)	16.5 (6.0)	N/A
中央値	15.0	20.0	N/A	20.0	18.8	N/A	20.0	20.0	N/A
範囲	2.0～30.0	5.0～25.0	N/A	2.0～30.0	5.0～25.0	N/A	2.0～30.0	5.0～25.0	N/A

Table 24. UC の前治療薬（ベースライン時を含む）：A3921094，A3921095，併合

	A3921094			A3921095			併合（A3921094 および A3921095）		
前治療薬	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122	全体 N=598	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112	全体 N=541	トファシチニブ 10 mg BID N=905	プラセボ N=234	全体 N=1139

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.1.2.1.3，14.4.2.5.3，A3921094 Ad-Hoc Table a073a.1，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.1.2.1.3，14.4.2.5.3，A3921095 Ad-Hoc Table a073a.2，5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.3.p，14.4.2.5.3.p

AE：有害事象，ATC2：解剖治療化学分類法，BID：1 日 2 回，CRF：症例報告書，LOE：効果不十分，N：被験者数，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：基準に合致した例数，N/A：該当なし，SD：標準偏差，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎，WHO：世界保健機関

薬剤をコード化するための用語集 WHO-Drug（vJUN2014）を使用した。

解析は，主診断に対する前治療薬投与および反応が治療不成功と記録されている薬剤投与に関する CRF において収集したデータに基づく。各薬剤の薬効分類は治験チームが分類したものであり，ATC2 コードの用語は反映されていない。

a. 投与経路を問わず UC に対するステロイド投与を指す。

b. UC に対する経口または静注ステロイドのみを指す。

c. 一次無効には，治療不成功の理由が LOE，または AE と LOE の両方（AE/LOE），反応未達成の被験者が含まれる。二次無効には，治療不成功の理由が LOE または AE/LOE の両方，持続的な反応の維持不成功の被験者が含まれる。

d. ベースライン時の経口ステロイドの使用は， CRF ページに記載されている経口ステロイドに関する併用薬に基づく。

e. 「N1」には，ブデゾニドまたはベクロメタゾンを使用した被験者は含めなかった。

3.1.3.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096）

A3921096 試験での被験者背景（FAS）は投与群間でおおむね類似していた（Table 25）。男性（593 例中 329 例，55.5%）が多く，79.6%が白人，12.5%がアジア人であった。被験者の平均年齢は 42.7 歳（範囲：18～80 歳）であり，BMI の平均値は 25.5 kg/m^2（範囲：11.8～55.6 kg/m^2）であった。地域別の被験者数は三つの投与群で同程度であり，被験者の 58.3%は欧州，21.6%は北米の治験実施施設で組み入れられた。

mFAS での被験者背景は，FAS と類似していた（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.1.2.1.2，14.1.2.1.4.1）。

Table 25.　被験者背景：A3921096（FAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID N=198	10 mg BID N=197	N=198	N=593
年齢（歳）				
平均（SD）	41.9 (13.7)	42.9 (14.4)	43.4 (14.0)	42.7 (14.0)
範囲	18～79	18～79	19～80	18～80
性別，n（%）				
男性	103 (52.0)	110 (55.8)	116 (58.6)	329 (55.5)
女性	95 (48.0)	87 (44.2)	82 (41.4)	264 (44.5)
人種，n（%）				
白人	164 (82.8)	153 (77.7)	155 (78.3)	472 (79.6)
黒人	2 (1.0)	0	3 (1.5)	5 (0.8)
アジア人	23 (11.6)	25 (12.7)	26 (13.1)	74 (12.5)
その他	5 (2.5)	9 (4.6)	9 (4.5)	23 (3.9)
BMI（kg/m^2）				
平均（SD）	25.1 (5.1)	25.5 (4.8)	25.8 (4.9)	25.5 (4.9)
中央値	24.5	24.9	24.9	24.7
範囲	11.8～49.1	17.0～55.6	17.4～43.5	11.8～55.6
地域，n（%）				
欧州	113 (57.1)	121 (61.4)	112 (56.6)	346 (58.3)
北米	39 (19.7)	44 (22.3)	45 (22.7)	128 (21.6)
その他	46 (23.2)	32 (16.2)	41 (20.7)	119 (20.1)

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.1.2.1.1，14.1.2.1.3.1
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，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，SD：標準偏差
BMI は体重/（身長 × 0.01）^{2} と定義した（体重は kg，身長は cm）。体重は寛解導入試験の Week 8 のデータ，身長および年齢は寛解導入試験のスクリーニング時のデータを用いた。

FAS におけるベースライン時の疾患特性は，三つの投与群で類似していた（Table 26）。また，投与群への割り付けに際し，寛解導入試験の投与群およびベースライン時の寛解の達成状況により層別割り付けを実施したことから，A3921096 試験のベースライン時に寛解であった被験者の割合は 3 投与群間で同様であった。

A3921096 試験におけるベースライン時の Mayo スコアの平均値は 3.3（SD : 1.8），各投与群において観察されたスコアも同程度であった。ベースライン時の部分 Mayo スコアの平均値は 1.8（SD：1.3）であり，各投与群で同程度であった。

mFAS のベースライン時の疾患特性は FAS と同様であった（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.1.2.1.4.2，14.1.2.1.4.1，14.1.2.2.1）。

Table 26. ベースライン時の疾患特性：A3921096（FAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID N=198	10 mg BID N=197	N=198	N=593
寛解導入試験での投与群，n（%）				
N1	198	197	198	593
トファシチニブ 10 mg およ び 15 mg	176 (88.9)	173 (87.8)	174 (87.9)	523 (88.2)
プラセボ	22 (11.1)	24 (12.2)	24 (12.1)	70 (11.8)
トファシチニブ 10 mg	170 (85.9)	167 (84.8)	167 (84.3)	504 (85.0)
ベースライン時の寛解，n（%）				
N1	198	197	198	593
あり	65 (32.8)	55 (27.9)	59 (29.8)	179 (30.2)
なし	133 (67.2)	142 (72.1)	139 (70.2)	414 (69.8)
ベースライン時の粘膜治癒，n（%）				
N1	198	197	198	593
あり	105 (53.0)	89 (45.2)	101 (51.0)	295 (49.7)
なし	93 (47.0)	108 (54.8)	97 (49.0)	298 (50.3)
Mayo スコア				
N1	198	197	198	593
平均（SD）	3.3 (1.8)	3.4 (1.8)	3.3 (1.8)	3.3 (1.8)
部分 Mayo スコア				
N1	198	197	198	593
平均（SD）	1.8 (1.3)	1.8 (1.3)	1.8 (1.4)	1.8 (1.3)
ベースライン時の hsCRP (mg/L)				
N1	198	196	198	N/A
平均（SD）	2.2 (3.8)	4.0 (9.3)	3.3 (6.1)	N/A
中央値	0.69	0.89	1.00	N/A
範囲	0.1～33.7	0.1～74.3	0.1～45.0	N/A
罹病期間（年）[a]				
N1	198	197	198	593
平均（SD）	8.3 (7.2)	8.6 (7.0)	8.8 (7.5)	8.6 (7.2)
中央値	6.5	6.8	7.2	6.8
範囲	0.6～40.3	0.6～35.7	0.6～42.7	0.6～42.7
病型，n（%）				
N1	196	196	198	590
直腸 S 状結腸炎	28 (14.3)	33 (16.8)	21 (10.6)	82 (13.9)
左側大腸炎	66 (33.7)	60 (30.6)	68 (34.3)	194 (32.9)
広範囲大腸炎／全大腸炎	102 (52.0)	103 (52.6)	108 (54.5)	313 (53.1)
直腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
喫煙状況，n（%）				
N1	198	197	198	593
喫煙歴なし	142 (71.7)	128 (65.0)	113 (57.1)	383 (64.6)
喫煙者	7 (3.5)	6 (3.0)	12 (6.1)	25 (4.2)
元喫煙者	49 (24.7)	63 (32.0)	73 (36.9)	185 (31.2)

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.1.2.1.3.2，14.3.4.1.8，14.1.2.1.3.1，14.1.2.2
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，hsCRP：高感度 C 反応性蛋白，N：解析対象集団の例数，N1 ：欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，N/A：該当なし，%：n/N1，SD：標準偏差
a. 罹病期間は A3921096 試験における無作為割り付け日に基づいて算出した。

A3921096 試験に登録された被験者の 47.6%は，寛解導入試験に組み入れられる以前に抗 TNF 薬による前治療を受けており，その割合は 3 投与群で同程度であった（Table 27）。また，A3921096 試験に登録した被験者の 44.6%は，UC に対する抗 TNF 薬無効と判断され，その割合は各投与群で同程度であった。さらに，A3921096 試験に登録された被験者のうち，UC に対するステロイドまたは免疫抑制薬による前治療で無効と判断された被験者はそれぞれ 79.6%，69.8%であり，その割合は三つの投与群で同程度であった。ベースライン時のステロイドの用量（prednisone 換算投与量）の平均値は投与群間で同様であった（トファシチニブ 5 mg BID 群：14.9 mg/day，10 mg BID 群：14.4 mg/day，プラセボ群：15.8 mg/day）（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.4.2.5.3）。

Table 27. UC の前治療薬の分類：A3921096

	トファシチニブ		プラセボ	全体
前治療薬	**5 mg BID N=198**	**10 mg BID N=196**	**N=198**	**N=592**
UC の前治療薬 [a]				
生物学的製剤 – 抗 TNF 薬	90 (45.5)	100 (51.0)	92 (46.5)	282 (47.6)
UC の前治療薬で効果不十分 [b]				
生物学的製剤 – 抗 TNF 薬	83 (41.9)	92 (46.9)	89 (44.9)	264 (44.6)
ステロイド	153 (77.3)	158 (80.6)	160 (80.8)	471 (79.6)
免疫抑制薬	143 (72.2)	141 (71.9)	129 (65.2)	413 (69.8)
ベースライン時の経口ステロイドの使用				
N1	198	197	198	593
あり	101 (51.0)	87 (44.2)	101 (51.0)	289 (48.7)
なし	97 (49.0)	110 (55.8)	97 (49.0)	304 (51.3)

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.4.2.2.2，14.4.2.2.3，14.1.2.1.3.2 （%）
BID：1 日 2 回，CRF：症例報告書，N：被験者全体の割り付け例数，N1：各分類での欠測値なしの例数，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎
a. 解析は，寛解導入試験の UC に対する前治療薬投与に関する CRF において収集したデータに基づく。
b. 解析は，寛解導入試験の主診断に対する前治療薬投与および反応が効果不十分と記録されている薬剤投与に関する CRF において収集したデータに基づく。

3.1.3.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139）

A3921139 試験では被験者背景は三つの部分集団間で類似していた（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.1.2.1.2，14.1.2.2.2）。ただし，男性被験者の割合は IndNR 集団が他の二つの部分集団と比べて若干高かった。三つの部分集団で，いずれも被験者の大多数は白人であった。全体として，地域別の登録は三つの部分集団で同程度であり，被験者の大多数は欧州の治験実施施設で登録された。

A3921139 試験での部分集団別のベースライン時の疾患特性を Table 28 に示した。寛解維持治療不成功集団および IndNR 集団の被験者の大多数では，A3921139 試験のベースライン時に粘膜治癒を得られず，同様に，この二つの部分集団のベースライン時における Mayo スコアの平均値および部分 Mayo スコアの平均値は，寛解維持集団の被験者と比べて高かった。

Table 28. 部分集団別ベースライン時の疾患特性：A3921139（FAS）

	寛解維持 N=144	寛解維持 治療不成功 N=215	IndNR N=429
ベースライン時の寛解 [a]，n（%）			
N1	144	214	429
なし	0	214 (100)	429 (100)
あり	144 (100)	0	0
ベースライン時の粘膜治癒 [a]，n（%）			
N1	144	214	429
なし	0	213 (99.5)	420 (97.9)
あり	144 (100)	1 (0.5)	9 (2.1)
Mayo スコア			
N1	144	214	429
平均（SD）	1.0 (0.7)	9.2 (1.6)	8.6 (1.6)
部分 Mayo スコア			
平均（SD）	0.4 (0.5)	6.6 (1.5)	5.8 (1.4)
罹病期間（年）[b, c]			
平均（SD）	7.6 (6.4)	8.2 (7.5)	7.6 (6.5)
中央値	5.3	6.3	5.9
範囲	0.4～29.4	0.4～42.5	0.4～41.3
病型，n（%）			
N1	143	214	429
直腸 S 状結腸炎	32 (22.4)	24 (11.2)	64 (14.9)
左側大腸炎	48 (33.6)	75 (35.0)	150 (35.0)
広範囲大腸炎／全大腸炎	63 (44.1)	114 (53.3)	215 (50.1)
直腸炎	0	1 (0.5)	0

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.1.2.2.4，14.1.2.2.2，14.1.2.1.6
FAS：最大の解析対象集団，IndNR：induction non-responder，N：解析対象集団の例数，N1：欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，%：n/N1，SD：標準偏差
a. 中央読影機関による読影結果による内視鏡サブスコアに基づく。
b. 割合，平均，SD，中央値，範囲は欠測値でないデータに基づき算出した。
c. A3921139 試験の割り付け日までの期間を算出した。

UC に対する抗 TNF 薬による前治療および前治療無効が報告された被験者の割合は，IndNR 集団（それぞれ 62.9%および 60.8%）が寛解維持集団（それぞれ 42.4%および 38.9%）および寛解維持治療不成功集団（それぞれ 48.8%および 46.5%）と比べて高かった（Table 29）。UC に対するステロイドによる前治療および前治療無効が報告された被験者の割合は，三つの部分集団で同程度であった。また，UC に対する免疫抑制薬による前治療および前治療無効が報告された被験者の割合は，寛解維持集団では寛解維持治療不成功集団および IndNR 集団と比べて低かった。

A3921139 試験のベースライン時にステロイドを使用した被験者は，寛解維持治療不成功集団および IndNR 集団でそれぞれ 11.2%および 41.7%であるのに対し，寛解維持集団では 0.7%であった。

Table 29. UC の前治療薬の分類（部分集団別）：A3921139

前治療薬	寛解維持 N=144	寛解維持治療不成功 N=215	IndNR N=429
UC の前治療薬 [a]			
生物学的製剤 – 抗 TNF 薬	61 (42.4)	105 (48.8)	270 (62.9)
ステロイド	135 (93.8)	199 (92.6)	386 (90.0)
免疫抑制薬	90 (62.5)	165 (76.7)	338 (78.8)
UC の前治療薬で無効 [a]			
生物学的製剤 – 抗 TNF 薬	56 (38.9)	100 (46.5)	261 (60.8)
ステロイド	114 (79.2)	163 (75.8)	302 (70.4)
免疫抑制薬	85 (59.0)	162 (75.3)	331 (77.2)
ベースライン時のステロイドの使用			
なし	143 (99.3)	191 (88.8)	250 (58.3)
あり	1 (0.7)	24 (11.2)	179 (41.7)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.1.2.2.2，14.1.2.2.4 （%）
IndNR：induction non-responder，N：部分集団の例数，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎
a. 寛解導入試験のベースライン時のデータに基づく。

3.1.4. UC に対する併用薬（アミノサリチル酸およびステロイド）

3.1.4.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063）

UC 治療で併用薬（追跡調査期間を含む）として用いたアミノサリチル酸およびステロイドの内訳を Table 30 に示した。二重盲検期間中は，免疫抑制薬，抗 TNF 薬および生物学的製剤の使用は禁止した。併用薬としてステロイドを使用した被験者の割合は 30.6%～66.6%であった。

Table 30. UC のための併用薬：A3921063

併用薬	プラセボ N=48	トファシチニブ 0.5 mg BID N=31	トファシチニブ 3 mg BID N=33	トファシチニブ 10 mg BID N=33	トファシチニブ 15 mg BID N=49
アミノサリチル酸	31 (64.5)	18 (58.0)	23 (69.6)	26 (78.7)	33 (67.3)
ステロイド [a]	22 (45.8)	15 (48.3)	11 (33.3)	22 (66.6)	15 (30.6)

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.3.2.7 （%）
BID：1 日 2 回，N：治験薬の投与を受けた被験者数，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎，WHO：世界保健機関
免疫抑制薬，抗 TNF 薬および生物学的製剤は二重盲検治験薬投与期間中，禁止された。
薬剤をコード化するための用語集 WHO-Drug（Version 02Q2）を使用した。
a. コハク酸エステルおよびスルホ安息香酸エステルはステロイドのカテゴリに含めた。

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

全体として A3921094 および A3921095 試験では，それぞれ 97.7%および 98.2%の被験者が併用薬を使用した（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 14.4.2.5，5.3.5.1 項 A3921095-report-body Table 14.4.2.5）。

UC 治療で併用薬（追跡調査期間を含む）として用いたアミノサリチル酸およびステロイドの内訳を Table 31 に示した。併合 FAS において，アミノサリチル酸（トファシチニブ 10 mg BID 群の 71.6%およびプラセボ群の 70.9%）およびステロイド（トファシチニブ 10 mg BID 群の 46.0%およびプラセボ群の 48.7%）は UC 治療として高頻度に併用されていた。

Table 31. UC のための併用薬：A3921094，A3921095，併合

	A3921094			A3921095			併合（A3921094 および A3921095）		
併用薬	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122	全体 N=598	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112	全体 N=541	トファシチニブ 10 mg BID N=905	プラセボ N=234	全体 N=1139
アミノサリチル酸	336 (70.6)	90 (73.8)	426 (71.2)	312 (72.7)	76 (67.9)	388 (71.7)	648 (71.6)	166 (70.9)	814 (71.5)
ステロイド	214 (45.0)	58 (47.5)	272 (45.5)	202 (47.1)	56 (50.0)	258 (47.7)	416 (46.0)	114 (48.7)	530 (46.5)

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.4.2.5.2，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.4.2.5.2，5.3.5.3 SCE Table 14.4.2.5.2.p （%）
ATC2：解剖治療化学分類法，BID：1 日 2 回，CRF：症例報告書，N：割り付け例数，UC：潰瘍性大腸炎，v：バージョン，WHO：世界保健機関
薬剤をコード化するための用語集 WHO-Drug（vJUN2014）を使用した。
解析は，併用薬ステロイドおよび UC に対する併用療法薬に関する CRF において収集したデータに基づいている。
各薬剤の薬効分類は治験チームが分類したものであり，ATC2 コードの用語は反映されていない。
治験薬の最終投与日または最終投与後に開始した薬剤投与は要約から除外した。

3.1.4.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096）

A3921096 試験では 99.2%の被験者が併用薬を使用した（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.4.2.5）。

A3921096 試験期間中，アミノサリチル酸（トファシチニブ 5 mg BID 群の 72.7%，10 mg BID 群の 72.4%およびプラセボ群の 74.7%）およびステロイド（トファシチニブ 5 mg BID 群の 52.0%，10 mg BID 群の 46.4%およびプラセボ群の 53.0%）は UC 治療として高頻度に併用されていた（Table 32）。

Table 32. UC のための併用薬：A3921096

	トファシチニブ		プラセボ	全体
併用薬	5 mg BID N=198	10 mg BID N=196	N=198	N=592
アミノサリチル酸	144 (72.7)	142 (72.4)	148 (74.7)	434 (73.3)
ステロイド	103 (52.0)	91 (46.4)	105 (53.0)	299 (50.5)

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.4.2.5.2 （%）
ATC2：解剖治療化学分類法，BID：1 日 2 回，CRF：症例報告書，N：解析対象集団の例数，UC：潰瘍性大腸炎，v：バージョン，WHO：世界保健機関
薬剤をコード化するための用語集 WHO-Drug（vJUN2014）を使用した。
解析は，寛解導入試験および A3921096 試験の経口ステロイドおよび UC に対する併用療法薬に関する CRF において収集したデータに基づいている。
各薬剤の薬効分類は治験チームが分類したものであり，ATC2 コードの用語は反映されていない。
治験薬の最終投与日または最終投与後に開始した薬剤投与は要約から除外した。

3.1.4.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139）

A3921139 試験では 98.6%の被験者が併用薬を使用した（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.4.2.5）。

A3921139 試験期間中に UC 治療に用いた併用薬を Table 33 に示した。アミノサリチル酸（全体の 70.8%）およびステロイド（全体の 34.9%）は UC 治療として高頻度に併用されていた。A3921139 試験の部分集団別での併用薬の解析を行わなかった。

Table 33. UC のための併用薬：A3921139

併用薬	トファシチニブ 5 mg BID N=156	トファシチニブ 10 mg BID N=758	全体 N=914
アミノサリチル酸	118 (75.6)	529 (69.8)	647 (70.8)
ステロイド	34 (21.8)	285 (37.6)	319 (34.9)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.4.2.5.2 （%）
ATC2：解剖治療化学分類法，BID：1 日 2 回，CRF：症例報告書，N：解析対象集団の例数，UC：潰瘍性大腸炎，v：バージョン，WHO：世界保健機関
薬剤をコード化するための用語集 WHO-Drug（vJUN2014）を使用した。
解析は，寛解導入試験，A3921096 および A3921139 試験の経口ステロイドおよび UC に対する併用療法薬に関する CRF において収集したデータに基づいている。
各薬剤の薬効分類は治験チームが分類したものであり，ATC2 コードの用語は反映されていない。
治験薬の最終投与日または最終投与後に開始した薬剤投与は要約から除外した。

3.1.5. 部分集団のまとめ

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 の投与を受けた被験者のうち Week 8 より前に効果不十分のため試験を中止した割合は 5%未満であった。第 3 相寛解維持試験（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。

第 3 相寛解導入試験の併合解析で被験者の約 80%が白人であり，平均年齢は約 41 歳，56.4%は男性であった。ベースライン時の平均 Mayo スコアおよび CRP は，トファシチニブ 10 mg BID 群でそれぞれ 9.0 点および 11.2 mg/L，プラセボ群でそれぞれ 9.0 点および 12.0 mg/L であった。ベースライン時の広範囲大腸炎または全大腸炎は，トファシチニブ 10 mg BID 群で 51.3%，プラセボ群で 52.4%に認められた。

3.2. 全有効性試験の結果の比較検討

二つの寛解導入試験（A3921094 および A3921095）のデータについて，試験別データおよび併合データを並べて以下に示した。第 2 相用量設定試験（A3921063），寛解維持試験（A3921096）および試験継続中の長期非盲検試験（A3921139）の有効性の結果についてはデータを併合せず，試験ごとに結果を提示した。

UC に対する治療法の特徴として，寛解導入療法とそれに続く維持療法に分けられていることから，以下では比較対照第 3 相試験 3 試験を並べて提示することはせず，寛解導入に関する結果と寛解維持に関する結果に分けて提示した。長期非盲検試験は非対照試験であるため，この試験も寛解導入試験および寛解維持試験のいずれとも並べて提示しなかった。

Appendix 1 に記載されている有効性評価項目，PRO およびバイオマーカーに関する評価項目について，本項で提示しなかった結果も含めて詳細については第 5 部の総括報告書に示した（CTD 5.3.5.1 項 A3921063-report-body Section 7，5.3.5.1 項 A3921094-report-body Section 11，5.3.5.1 項 A3921095-report-body Section 11，5.3.5.1 項 A3921096-report-body Section 11，5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Section 11）。

3.2.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063）

3.2.1.1. 臨床的寛解

第 2 相用量設定試験（A3921063）では，有効性評価項目は寛解ではなく，臨床的寛解を評価した（Appendix 1）。第 3 相試験での主要評価項目である寛解では，Mayo スコアが 2 点以下かつ，個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアを 0 点と定義したが，第 2 相試験での評価項目である臨床的寛解では，Mayo スコアが 2 点以下かつ，個々のサブスコアが 1 点以下であることと定義し，直腸出血サブスコアを 0 または 1 点と定義した。さらに，第 2 相試験では治験実施施設による内視鏡検査の読影のみを実施したが，第 3 相試験では治験実施施設による読影結果および中央読影機関による読影結果の両方を実施した（第 3 相試験と第 2 相試験におけるスコア判定の方法の詳細な相違については本 1.4.2 項参照）。

FAS では，Week 8 の臨床的寛解率はプラセボ群で 12.2%，トファシチニブ 0.5 mg BID 群で 7.4%，3 mg BID 群で 35.5%，10 mg BID 群で 50.0%および 15 mg BID 群で 42.2%であった（Table 34）。

A3921063 試験の E_{max} モデルから求めた Week 8 の臨床的寛解率の推定値は，CTD 5.3.5.1 項 A3921063-report-body Table 20 に示した。

Table 34. Week 8 の臨床的寛解率：A3921063（FAS）

	プラセボ	トファシチニブ			
		0.5 mg BID	3 mg BID	10 mg BID	15 mg BID
被験者数，N	41	27	31	30	45
n（%）	5 (12.2)	2 (7.4)	11 (35.5)	15 (50.0)	19 (42.2)

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.4.1.6.1
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，n：臨床的寛解の基準に合致した被験者数
治療不成功となった場合，中止後来院時の四つの Mayo サブスコアは，データが記録されているか欠測値であるかを問わず，ベースラインスコアで補完した。

3.2.1.2. その他の評価項目

内視鏡検査の評価はベースラインおよび Week 8 で実施したが，粘膜治癒の解析は，第 2 相試験（A3921063）では実施していない。

FAS では，Week 8 の臨床反応率はプラセボ群で 47.5%，トファシチニブ 0.5 mg BID 群で 29.6%，3 mg BID 群で 51.6%，10 mg BID 群で 63.3%および 15 mg BID 群で 80.0%であった（Table 35）。

A3921063 試験のロジスティック回帰分析（用量線形モデル）から求めた Week 8 の臨床反応率の推定値は，CTD 5.3.5.1 項 A3921063-report-body Table 18 に示した。

Table 35. Week 8 の臨床反応率：A3921063（FAS）

	プラセボ	トファシチニブ			
		0.5 mg BID	**3 mg BID**	**10 mg BID**	**15 mg BID**
被験者数，N	40	27	31	30	45
n (%)	19 (47.5)	8 (29.6)	16 (51.6)	19 (63.3)	36 (80.0)

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.4.1.1.1
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，n：臨床反応の基準に合致した被験者数
治療不成功となった場合，中止後来院時の四つの Mayo サブスコアは，データが記録されているか欠測値であるかを問わず，ベースラインスコアで補完した。

部分 Mayo スコアの線形混合効果モデルによる解析を行った結果，トファシチニブ 10 mg BID 群および 15 mg BID 群で初回来院時点である Week 2 の時点でプラセボ群との統計的に有意な差が認められ，Week 8 まで改善が認められた（Table 36）。

Table 36. 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921063（FAS）

来院	ベースラインからの変化量	プラセボ群との差		
投与群	調整済み平均[a]（SE）	差（SE）	95% CI	p 値
Week 2				
プラセボ	−0.67 (0.28)			
トファシチニブ 0.5 mg BID	−1 (0.33)	−0.329 (0.437)	−1.192, 0.534	0.453
トファシチニブ 3 mg BID	−1.48 (0.33)	−0.806 (0.437)	−1.668, 0.056	0.067
トファシチニブ 10 mg BID	−2.23 (0.34)	−1.553 (0.443)	−2.428, −0.678	0.001
トファシチニブ 15 mg BID	−2.25 (0.27)	−1.577 (0.39)	−2.346, −0.808	<0.001
Week 4				
プラセボ	−1.35 (0.32)			
トファシチニブ 0.5 mg BID	−1.35 (0.38)	0.004 (0.498)	−0.98, 0.987	0.994
トファシチニブ 3 mg BID	−2.04 (0.37)	−0.681 (0.488)	−1.644, 0.282	0.165
トファシチニブ 10 mg BID	−2.84 (0.38)	−1.489 (0.496)	−2.467, -0.511	0.003
トファシチニブ 15 mg BID	−2.85 (0.3)	−1.499 (0.437)	−2.361, -0.636	0.001
Week 8				
プラセボ	−1.63 (0.32)			
トファシチニブ 0.5 mg BID	−1.47 (0.38)	0.164 (0.497)	−0.816, 1.143	0.742
トファシチニブ 3 mg BID	−2.43 (0.36)	−0.793 (0.481)	−1.743, 0.157	0.101
トファシチニブ 10 mg BID	−2.83 (0.37)	−1.192 (0.489)	−2.158, −0.227	0.016
トファシチニブ 15 mg BID	−3.36 (0.3)	−1.729 (0.437)	−2.593, −0.866	<0.001

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.4.6.1
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，SE：標準誤差

3.2.1.3. Patient Reported Outcome 評価

IBDQ の各ドメイン（腸症状，情動機能，全身症状および社会機能）に関して，用量反応性の改善の傾向が認められ，その傾向はトファシチニブ 15 mg BID 群で最も大きかった（CTD 5.3.5.1 項 A3921063-report-body Table 26，13.4.18.1.2，13.4.18.2.2，13.4.18.3.2 および 13.4.18.4.2）。

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

トファシチニブ 15 mg BID 群に無作為割り付けられた 22 例は下記の解析に含めず，これらの被験者の結果については第 5 部の総括報告書に示した（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Section 14，Table 14.2.7，5.3.5.1 項 A3921095-report-body Section 14，Table 14.2.7）。

3.2.2.1. 寛解

A3921094 および A3921095 試験の両試験で Week 8 の寛解率は，プラセボ群に比べてトファシチニブ 10 mg BID 群で有意に高かった（CMHχ^2 検定：それぞれ p=0.0070 および p=0.0005, Table 37）。併合試験の解析の結果は，個々の試験の結果と同様であった（Table 37）。

寛解について，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であった（Table 37）。

Table 37.　Week 8 の寛解率：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI）

	トファシチニブ 10 mg BID N=476（1094） N=429（1095） N=905（併合） n（%）	プラセボ N=122（1094） N=112（1095） N=234（併合） n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	プラセボ群との差 p 値[b]
中央読影機関による読影				
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
併合	159 (17.6)	14 (6.0)	11.6 (7.7, 15.5)	<0.0001
治験実施施設による読影				
A3921094	118 (24.8)	14 (11.5)	13.3 (6.5, 20.2)	0.0017
A3921095	89 (20.7)	6 (5.4)	15.4 (9.7, 21.1)	0.0002
併合	207 (22.9)	20 (8.5)	14.3 (9.8, 18.8)	<0.0001

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body 14.2.2.1，14.2.2.2，5.3.5.1 A3921095-report-body 14.2.2.1，14.2.2.2，5.3.5.3 SCE Table 14.2.2.1.p，14.2.2.3.p

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

寛解は Mayo スコアが 2 点以下で, 個々のサブスコアが 1 点以下, 直腸出血サブスコアが 0 の場合と定義した。主要評価項目の解析には内視鏡サブスコア（中央読影機関による読影結果）を用いた。

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 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および地域に基づき層別した CMHχ^2 検定に基づく。併合解析は試験も層別因子に含める。

A3921094 および A3921095 試験において Week 8 に臨床的寛解が達成された被験者の割合は，寛解と同様，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった（CMHχ^2 検定：それぞれ p=0.0070 および p=0.0004）（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 20，5.3.5.1 項 A3921095-report-body Table 20）。寛解に関する結果は，臨床的寛解に関する結果と同様であった。

3.2.2.2. 粘膜治癒

A3921094 および A3921095 試験の両試験において Week 8 に粘膜治癒が認められた被験者の割合は，プラセボ群に比べてトファシチニブ 10 mg BID 群で有意に高かった（それぞれ p=0.0005 および p=0.0002, Table 38）。併合試験の解析の結果は，個々の試験の結果と同様であった（Table 38）。

粘膜治癒について，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であった（Table 38）。

Table 38. Week 8 の粘膜治癒率：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI）

	トファシチニブ 10 mg BID N=476（1094） N=429（1095） N=905（併合） n（%）	プラセボ N=122（1094） N=112（1095） N=234（併合） n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	プラセボ群との差 p 値[b]
中央読影機関による読影				
A3291094	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
併合	271 (29.9)	32 (13.7)	16.3 (11.0, 21.6)	<0.0001
治験実施施設による読影				
A3291094	202 (42.4)	28 (23.0)	19.5 (10.8, 28.2)	<0.0001
A3921095	156 (36.4)	17 (15.2)	21.2 (13.1, 29.2)	<0.0001
併合	358 (39.6)	45 (19.2)	20.3 (14.4, 26.3)	<0.0001

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.2.3.1, 14.2.3.2, 5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.2.3.1, 14.2.3.2, 5.3.5.3 SCE Table 14.2.3.1.p，14.2.3.3.p

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

粘膜治癒は内視鏡検査に基づく Mayo サブスコアが 0 または 1 であることと定義した。主要副次評価項目の解析には内視鏡サブスコア（中央読影機関による読影結果）を用いた。

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および地域に基づき層別した CMHχ^2 検定に基づく。併合解析は試験も層別因子に含める。

3.2.2.3. その他の評価項目

3.2.2.3.1. 二値変数の評価項目

Week 8 に臨床反応，症候的寛解および内視鏡的寛解が得られた被験者の割合を Table 39 に示した。

A3921094 および A3921095 試験の両試験において Week 8 に臨床反応が得られた被験者の割合は，プラセボ群に比べてトファシチニブ 10 mg BID 群で有意に高かった（両試験とも p <0.0001，Table 39）。併合試験の解析の結果は，個々の試験の結果と同様であった（Table 39）。

A3921095 試験の結果では，Week 8 に症候的寛解が得られた被験者の割合に，トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との間に有意差が示された（CMHχ^2 検定 : p=0.0090）。これに対して，A3921094 試験の結果では，統計的に有意な差は認められなかった（p=0.0601，Table 39）が，併合解析の結果では，有意差が認められた（p=0.0017）。

A3921094 および A3921095 試験の両試験において，Week 8 に内視鏡的寛解が得られた被験者の割合は，プラセボ群に比べてトファシチニブ 10 mg BID 群で有意に高かった（それぞれ p=0.0345 および p=0.0425，Table 39）。併合試験の解析の結果は，個々の試験の結果と同様であった（Table 39）。

臨床反応，症候的寛解および内視鏡的寛解について，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であった（Appendix 3）。

Table 39. Week 8 の二値変数の評価項目：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

評価項目 試験番号	トファシチニブ 10 mg BID N=476（1094） N=429（1095） N=905（併合） n（%）	プラセボ N=122（1094） N=112（1095） N=234（併合） n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	 p 値[b]
臨床反応				
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
併合	521 (57.6)	72 (30.8)	26.8 (20.1, 33.5)	<0.0001
症候的寛解				
A3921094	56 (11.8)	7 (5.7)	6.0 (1.0, 11.1)	0.0601
A3921095	46 (10.7)	3 (2.7)	8.0 (3.9, 12.2)	0.0090
併合	102 (11.3)	10 (4.3)	7.0 (3.7, 10.3)	0.0017
内視鏡的寛解				
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
併合	62 (6.9)	4 (1.7)	5.1 (2.8, 7.5)	0.0034

Source : 5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.2.4.1, 5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.2.4.1, 5.3.5.3 SCE Table 14.2.5.1.p，14.2.8.1.p，14.2.6.1.p

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および地域に基づき層別した CMHχ^2 検定に基づく。併合解析は試験も層別因子に含める。

3.2.2.3.2. 部分 Mayo スコア

各来院時点での部分 Mayo スコアの減少は，いずれの試験においてもトファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて数値的に大きかった（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 14.2.5.3, 5.3.5.1 項 A3921095-report-body Table 14.2.5.3）。

線形混合効果モデル（FAS，観測データ）を用いた部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量を Table 40 に示した。A3921094 および A3921095 試験の両試験において Week 2 の時点（ベースライン後の初回来院時点）で部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量に関してトファシチニブ 10 mg BID 群ではプラセボ群と比較して有意に大きな減少が認められた（差の平均値はそれぞれ−0.9 および−1.0，両試験で $p < 0.0001$）。投与群間の差は Week 4 および Week 8 の時点でさらに拡大した（Table 40）。

A3921094 および A3921095 試験における部分 Mayo スコアの寛解（部分 Mayo スコアが 2 点以下で各サブスコアが 1 点以下）および部分 Mayo スコアの臨床反応（部分 Mayo スコアのベースライン値から 2 点以上低下）を Table 41 に示した。併合 FAS および個々の試験おいて，部分 Mayo スコアの寛解および部分 Mayo スコアの臨床反応のいずれについてもすべての来院時点で，プラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた。

Table 40. 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921094，A3921095，併合（FAS，観測データ）

	A3921094				A3921095				併合（A3921094 および A3921095）			
	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差		ベースラインからの変化量		プラセボ群との差		ベースラインからの変化量		プラセボ群との差	
	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI
Week 2												
トファシチニブ 10 mg BID	464	−2.1 (0.1)	−0.9* (0.2)	−1.3, −0.5	418	−2.0 (0.1)	−1.0* (0.2)	−1.4, −0.6	882	−2.1 (0.1)	−0.9* (0.1)	−1.2, −0.6
プラセボ	121	−1.2 (0.2)			107	−1.0 (0.2)			228	−1.1 (0.1)		
Week 4												
トファシチニブ 10 mg BID	460	−2.8 (0.1)	−1.1* (0.2)	−1.5, −0.7	411	−2.7 (0.1)	−1.2* (0.2)	−1.6, −0.7	871	−2.7 (0.1)	−1.1* (0.1)	−1.4, −0.8
プラセボ	117	−1.6 (0.2)			102	−1.5 (0.2)			219	−1.6 (0.1)		
Week 8												
トファシチニブ 10 mg BID	448	−3.1 (0.1)	−1.5* (0.2)	−1.9, −1.1	400	−3.0 (0.1)	−1.3* (0.2)	−1.7, −0.9	848	−3.0 (0.1)	−1.4* (0.2)	−1.7, −1.1
プラセボ	118	−1.6 (0.2)			98	−1.7 (0.2)			216	−1.7 (0.1)		

* $p < 0.0001$

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.2.5.4，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.2.5.4，5.3.5.3 SCE Table 14.2.12.4.p

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：欠測値なしの被験者数，SE：標準誤差，TNF：腫瘍壊死因子

p 値は線形混合効果モデルから求めた。この混合効果モデルでは，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。

Table 41. 部分 Mayo スコアの寛解率および臨床反応率（来院ごと）：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI）

	A3921094				A3921095				併合（A3921094 および A3921095）			
	トファシチニブ 10 mg BID N=476 n（%）	プラセボ N=122 n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	p 値[b]	トファシチニブ 10 mg BID N=429 n（%）	プラセボ N=112 n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	p 値[b]	トファシチニブ 10 mg BID N=905 n（%）	プラセボ N=234 n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	p 値[b]
部分 Mayo スコアの寛解（部分 Mayo スコアが 2 点以下で個々のサブスコアが 1 点以下）												
Week 2	105 (22.1)	15 (12.3)	9.8 (2.8, 16.7)	0.0171	88 (20.5)	8 (7.1)	13.4 (7.3, 19.5)	0.0010	193 (21.3)	23 (9.8)	11.5 (6.8, 16.2)	<0.0001
Week 4	168 (35.3)	24 (19.7)	15.6 (7.4, 23.9)	0.0010	140 (32.6)	14 (12.5)	20.1 (12.6, 27.7)	<0.0001	308 (34.0)	38 (16.2)	17.8 (12.1, 23.4)	<0.0001
Week 8	216 (45.4)	29 (23.8)	21.6 (12.8, 30.4)	<0.0001	175 (40.8)	17 (15.2)	25.6 (17.5, 33.7)	<0.0001	391 (43.2)	46 (19.7)	23.5 (17.5, 29.6)	<0.0001
部分 Mayo スコアの臨床反応（部分 Mayo スコアがベースライン値から 2 点以上低下）												
Week 2	260 (54.6)	44 (36.1)	18.6 (8.9, 28.2)	0.0002	228 (53.1)	30 (26.8)	26.4 (16.9, 35.8)	<0.0001	488 (53.9)	74 (31.6)	22.3 (15.5, 29.1)	<0.0001
Week 4	326 (68.5)	54 (44.3)	24.2 (14.5, 34.0)	<0.0001	277 (64.6)	44 (39.3)	25.3 (15.2, 35.4)	<0.0001	603 (66.6)	98 (41.9)	24.7 (17.7, 31.8)	<0.0001
Week 8	334 (70.2)	53 (43.4)	26.7 (17.0, 36.4)	<0.0001	291 (67.8)	49 (43.8)	24.1 (13.9, 34.3)	<0.0001	625 (69.1)	102 (43.6)	25.5 (18.4, 32.5)	<0.0001

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.2.6.1，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.2.6.1，5.3.5.3 SCE Table 14.2.10.1.p，14.2.11.1.p

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および地域に基づき層別した CMHχ^2 検定に基づく。併合解析では層別因子に試験を含める。

3.2.2.3.3. Mayo スコアの個々のサブスコア

A3921094 および A3921095 試験の併合解析で，ベースライン時の直腸出血サブスコアの平均値（±SD）はトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群で同様であった（両投与群とも 1.6±0.6）（CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 2.4.3.p）。同様に，ベースライン時の排便回数サブスコアの平均値（±SD）はトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群で同様であった（両投与群とも 2.5±0.7）（CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 2.4.1.p）。各来院時点の直腸出血サブスコア（平均値）および排便回数サブスコア（平均値）の減少は，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて数値的に大きかった。

A3921094 および A3921095 試験の併合解析では，すべての来院時点で，直腸出血サブスコアが 0 または排便回数サブスコアが 0 の被験者の割合は，プラセボ群と比較してトファシチニブ 10 mg BID 群で有意に高かった（Table 42）。

線形混合効果モデル（FAS，観測データ）を用いた直腸出血サブスコアまたは排便回数サブスコアのベースラインからの変化量の解析を Table 43 に示した。直腸出血サブスコア（平均値）および排便回数サブスコア（平均値）のベースラインからの変化量について，両試験とも Week 2 の時点（ベースライン後の初回来院時点）で，プラセボ群と比較してトファシチニブ 10 mg BID 群で統計的に有意な減少が認められた。投与群間の差は Week 4 の時点で拡大する傾向がみられた。

Table 42. 直腸出血サブスコア＝0 または排便回数サブスコア＝0 の被験者の割合：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI）

Mayo サブスコア 来院	A3921094 トファシチニブ 10 mg BID N=476 n（%）	A3921094 プラセボ N=122 n（%）	A3921094 プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	A3921094 プラセボ群との差 p 値[b]	A3921095 トファシチニブ 10 mg BID N=429 n（%）	A3921095 プラセボ N=112 n（%）	A3921095 プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	A3921095 プラセボ群との差 p 値[b]	併合（A3921094 および A3921095） トファシチニブ 10 mg BID N=905 n（%）	併合（A3921094 および A3921095） プラセボ N=234 n（%）	併合（A3921094 および A3921095） プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	併合（A3921094 および A3921095） プラセボ群との差 p 値[b]
直腸出血サブスコア=0												
Week 2	185 (38.9)	26 (21.3)	17.6 (9.1, 26.0)	0.0003	166 (38.7)	23 (20.5)	18.2 (9.4, 26.9)	0.0003	351 (38.8)	49 (20.9)	17.8 (11.7, 23.9)	<0.0001
Week 4	249 (52.3)	33 (27.0)	25.3 (16.2, 34.3)	<0.0001	205 (47.8)	30 (26.8)	21.0 (11.5, 30.5)	<0.0001	454 (50.2)	63 (26.9)	23.2 (16.7, 29.8)	<0.0001
Week 8	288 (60.5)	44 (36.1)	24.4 (14.9, 34.0)	<0.0001	252 (58.7)	42 (37.5)	21.2 (11.1, 31.3)	<0.0001	540 (59.7)	86 (36.8)	22.9 (16.0, 29.9)	<0.0001
排便回数サブスコア=0												
Week 2	57 (12.0)	10 (8.2)	3.8 (−1.9, 9.5)	0.2460	40 (9.3)	3 (2.7)	6.6 (2.6, 10.7)	0.0179	97 (10.7)	13 (5.6)	5.2 (1.6, 8.7)	0.0163
Week 4	75 (15.8)	13 (10.7)	5.1 (−1.3, 11.5)	0.1627	67 (15.6)	4 (3.6)	12.0 (7.2, 16.9)	0.0008	142 (15.7)	17 (7.3)	8.4 (4.3, 12.5)	0.0010
Week 8	106 (22.3)	15 (12.3)	10.0 (3.1, 16.9)	0.0156	87 (20.3)	11 (9.8)	10.5 (3.8, 17.2)	0.0111	193 (21.3)	26 (11.1)	10.2 (5.4, 15.0)	0.0005

Source：5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.3.5.a，2.3.6.a，5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.3.5.a，2.3.6.a，5.3.5.3 SCE Table 2.3.5.p，2.3.6.p
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，% : n/N，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および地域に基づき層別した CMHχ^2 検定に基づく。併合解析では層別因子に試験を含める。

Table 43. 直腸出血サブスコアまたは排便回数サブスコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921094，A3921095，併合（FAS，観測データ）

	A3921094				A3921095				併合（A3921094 および A3921095）			
	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差		ベースラインからの変化量		プラセボ群との差		ベースラインからの変化量		プラセボ群との差	
Mayo サブスコア 来院 投与群	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI
直腸出血サブスコア												
Week 2												
トファシチニブ 10 mg BID	466	−0.7 (0.0)	−0.3* (0.1)	−0.5, −0.2	418	−0.7 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.5, −0.2	884	−0.7 (0.0)	−0.3* (0.1)	−0.4, −0.2
プラセボ	121	−0.4 (0.1)			108	−0.4 (0.1)			229	−0.4 (0.1)		
Week 4												
トファシチニブ 10 mg BID	460	−0.9 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.5, −0.2	413	−0.9 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.6, −0.2	873	−0.9 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.5, −0.3
プラセボ	117	−0.6 (0.1)			102	−0.5 (0.1)			219	−0.5 (0.1)		
Week 8												
トファシチニブ 10 mg BID	449	−1.1 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.5, −0.2	400	−1.1 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.5, −0.2	849	−1.1 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.5, −0.3
プラセボ	118	−0.7 (0.1)			98	−0.7 (0.1)			216	−0.7 (0.1)		
排便回数サブスコア												
Week 2												
トファシチニブ 10 mg BID	466	−0.7 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.6, −0.2	418	−0.6 (0.0)	−0.3** (0.1)	−0.5, −0.1	884	−0.6 (0.0)	−0.3* (0.1)	−0.5, −0.2
プラセボ	121	−0.3 (0.1)			108	−0.3 (0.1)			229	−0.3 (0.1)		
Week 4												
トファシチニブ 10 mg BID	460	−0.9 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.6, −0.2	413	−0.9 (0.0)	−0.5* (0.1)	−0.6, −0.3	873	−0.9 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.6, −0.3
プラセボ	117	−0.5 (0.1)			102	−0.4 (0.1)			219	−0.4 (0.1)		

Table 43. 直腸出血サブスコアまたは排便回数サブスコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921094，A3921095，併合（FAS，観測データ）

	A3921094				A3921095				併合（A3921094 および A3921095）			
	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差		ベースラインからの変化量		プラセボ群との差		ベースラインからの変化量		プラセボ群との差	
Mayo サブスコア 来院 投与群	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI
Week 8												
トファシチニブ 10 mg BID	449	−1.1 (0.0)	−0.6* (0.1)	−0.8, −0.5	400	−1.0 (0.0)	−0.4* (0.1)	−0.6, −0.2	849	−1.0 (0.0)	−0.5* (0.1)	−0.7, −0.4
プラセボ	118	−0.4 (0.1)			98	−0.6 (0.1)			216	−0.5 (0.1)		

* p<0.0001
** p=0.0007
Source：5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.4.1.a，2.4.2.a，5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.4.1.a，2.4.2.a，5.3.5.3 SCE Table 2.4.2.p，2.4.4.p
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS ：最大の解析対象集団，N：欠測値なしの被験者数，SE：標準誤差，TNF：腫瘍壊死因子
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。

3.2.2.4. 追加解析

Week 8 に modified 寛解または modified 症候的寛解を達成した被験者の割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった（Table 44）。modified 寛解および modified 症候的寛解について，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であり，Week 8 においてトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との間に有意差が認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 2.3.2.p）。

Table 44. Week 8 の Modified Mayo スコアによる二値変数の評価項目：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，NRI，中央読影機関による読影）

評価項目	トファシチニブ 10 mg BID N=905 n（%）	プラセボ N=234 n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	プラセボ群との差 p 値[b]
modified 寛解[c]	224 (24.8)	18 (7.7)	17.1 (12.6, 21.5)	<0.0001
modified 症候的寛解[d]	102 (11.3)	10 (4.3)	7.0 (3.7, 10.3)	0.0017

Source：5.3.5.3 SCE Table 2.3.1.p

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，試験，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および地域に基づき層別した CMHχ^2 検定に基づく。
c. modified 寛解：内視鏡サブスコアが 0 または 1，排便回数サブスコアが 0 または 1，直腸出血サブスコアが 0。
d. modified 症候的寛解：内視鏡サブスコアが 0 または 1，排便回数サブスコアが 0，直腸出血サブスコアが 0。

A3921094 および A3921095 試験の併合解析では，ベースライン時の modified 部分 Mayo スコアの平均値（±SD）はトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群で同程度であった（各投与群で 4.1 ± 1.0）（CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 2.4.5.p）。各来院時点で，modified 部分 Mayo スコア（平均値）の減少は，プラセボ群と比較してトファシチニブ 10 mg BID 群で数値的に大きかった。

線形混合効果モデル（FAS，観測データ）を用いた modified 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量の解析を Table 45 に示した。Week 2 の時点（ベースライン後の初回来院時点）で，modified 部分 Mayo スコアの平均値のベースラインからの変化量について，プラセボ群と比較してトファシチニブ 10 mg BID 群で有意に大きな減少が認められた（p <0.0001）。投与群間の差は Week 4 および Week 8 の時点でさらに拡大した。

Table 45. Modified 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，観測データ）

来院	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差		
投与群	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI	p 値 [a]
Week 2					
トファシチニブ 10 mg BID	884	−1.4 (0.1)	−0.7 (0.1)	−0.9, −0.5	<0.0001
プラセボ	229	−0.7 (0.1)			
Week 4					
トファシチニブ 10 mg BID	873	−1.8 (0.1)	−0.8 (0.1)	−1.0, −0.6	<0.0001
プラセボ	219	−0.9 (0.1)			
Week 8					
トファシチニブ 10 mg BID	849	−2.1 (0.1)	−0.9 (0.1)	−1.1, −0.7	<0.0001
プラセボ	216	−1.2 (0.1)			

Source：5.3.5.3 SCE Table 2.4.6.p

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：欠測値なしの被験者数，SE：標準誤差，TNF：腫瘍壊死因子

a. 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，試験，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，被験者を変量効果とする。

A3921094 および A3921095 試験の併合解析における排便回数サブスコアおよび直腸出血サブスコアの最悪値を用いた Week 8 の寛解率，modified 寛解率および modified 症候的寛解率は，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べていずれも有意に高かった（Table 46）。modified 寛解率および modified 症候的寛解率について，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であった（CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 2.3.4.p）。

Table 46. Week 8 の排便回数サブスコア（最悪値）と直腸出血サブスコア（最悪値）を用いたMayoスコアによる寛解およびModified Mayoスコアによる二値変数の評価項目の要約：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，NRI，中央読影機関による読影）

評価項目	トファシチニブ 10 mg BID N=905 n（%）	プラセボ N=234 n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	プラセボ群との差 p 値[b]
寛解[c]	135 (14.9)	7 (3.0)	11.9 (8.7, 15.1)	<0.0001
modified 寛解[d]	187 (20.7)	14 (6.0)	14.7(10.7, 18.7)	<0.0001
modified 症候的寛解[e]	66 (7.3)	4 (1.7)	5.6 (3.2, 8.0)	0.0021

Source：5.3.5.3 SCE 2.3.3.1.p
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，試験，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および地域に基づき層別した CMHχ^2 検定に基づく。
c. 寛解：Mayo スコアが 2 点以下であり，個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点。
d. modified 寛解：内視鏡サブスコアが 0 または 1，排便回数サブスコアが 0 または 1，直腸出血サブスコアが 0。
e. modified 症候的寛解：内視鏡サブスコアが 0 または 1，排便回数サブスコアが 0，直腸出血サブスコアが 0。

3.2.2.5. Patient Reported Outcome 評価

IBDQ および SF-36 に関する結果を試験ごとに以下に示した。他の PRO 評価の結果は第 5 部に示した（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Section 11.4.1.5，5.3.5.1 項 A3921095-report-body Section 11.4.1.5，5.3.5.3 項 PRO Dossier）。

A3921094 および A3921095 試験で観察された IBDQ 総スコアの平均値は，各試験のベースライン時には投与群間で同程度であった（A3921094 試験のトファシチニブ 10 mg BID 群で 123.2，プラセボ群で 124.9，A3921095 試験のトファシチニブ 10 mg BID 群で 120.0，プラセボ群で 117.5）。最終来院時の IBDQ 総スコアの平均値は，A3921094 試験のトファシチニブ 10 mg BID 群では 164.3，プラセボ群では 146.7 であり，A3921095 試験のトファシチニブ 10 mg BID 群では 163.1，プラセボ群では 141.3 であった（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 14.5.2.1，5.3.5.1 項 A3921095-report-body Table 14.5.2.1）。

A3921094 および A3921095 試験の Week 4 および Week 8 の両時点で，IBDQ 総スコアは，プラセボ群と比較してトファシチニブ 10 mg BID 群で統計的に有意な改善が認められた（Table 47）。両試験の Week 4 および Week 8 の時点での四つのサブスコアに関して類似した結果が認められた（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 14.5.2.2, 5.3.5.1 項 A3921095-report-body Table 14.5.2.2）。

IBDQ 総スコアが 170 以上（IBDQ 寛解）または IBDQ 総スコアのベースラインからの 16 点以上の増加（IBDQ 臨床反応）が認められた被験者の割合は，A3921094 および A3921095 試験でプラセボ群と比較してトファシチニブ 10 mg BID 群で有意に高かった（Table 48）。Week 4 および Week 8 の IBDQ 腸症状サブスコアの改善（IBDQ 腸症状ドメイン評価項目 1，5，9，13，17，20，22，24，26 および 29 における平均スコアのベースラインからの 1.2 点以上の増加と定義）につ

いても類似した結果であった（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 14.5.2.3，5.3.5.1 項 A3921095-report-body Table 14.5.2.3）。

A3921094 および A3921095 試験の SF-36 コンポーネントについて Week 8 にプラセボ群と比較してトファシチニブ 10 mg BID 群で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（Table 49）。Week 8 の時点ですべての SF-36 下位尺度において類似した結果が認められた（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 14.5.4.3，5.3.5.1 項 A3921095-report-body Table 14.5.4.3）。

Table 47. IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921094 および A3921095（FAS，観測データ）

	A3921094					A3921095				
	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差			ベースラインからの変化量		プラセボ群との差		
	N	調整済み平均	差	95% CI	p 値	N	調整済み平均	差	95% CI	p 値
Week 4[a]										
トファシチニブ 10 mg BID	465	36.3	15.6	9.4, 21.8	<0.0001	413	38.7	18.5	11.7, 25.3	<0.0001
プラセボ	121	20.7				110	20.2			
Week 8										
トファシチニブ 10 mg BID	446	40.7	19.7	13.4, 25.9	<0.0001	401	44.6	19.6	12.7, 26.6	<0.0001
プラセボ	119	21.0				99	25.0			

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.5.2.2，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.5.2.2
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，IBDQ：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，N：欠測値なしの被験者数，TNF：腫瘍壊死因子
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。
a. 早期中止例のデータが Week 2 の来院期間に測定された場合，本表では Week 4 のデータとして集計した。

Table 48. IBDQ 寛解および IBDQ 臨床反応：A3921094 および A3921095（FAS，NRI）

	A3921094					A3921095				
			プラセボ群との差					プラセボ群との差		
	N	n（%）	%差	95% CI	p 値	N	n（%）	%差	95% CI	p 値
IBDQ総スコア≥170（IBDQ寛解）										
Week 4[a]										
トファシチニブ 10 mg BID	476	233 (48.9)	14.5	5.0, 24.1	0.0040	429	178 (41.5)	16.5	7.2, 25.8	0.0018
プラセボ	122	42 (34.4)				112	28 (25.0)			
Week 8										
トファシチニブ 10 mg BID	476	250 (52.5)	14.8	5.1, 24.5	0.0041	429	212 (49.4)	23.5	14.1, 32.9	<0.0001
プラセボ	122	46 (37.7)				112	29 (25.9)			
ベースラインからの増加：IBDQ総スコア≥16（IBDQ臨床反応）										
Week 4[a]										
トファシチニブ 10 mg BID	476	342 (71.8)	20.2	10.5, 30.0	<0.0001	429	309 (72.0)	21.1	10.9, 31.3	<0.0001
プラセボ	122	63 (51.6)				112	57 (50.9)			
Week 8										
トファシチニブ 10 mg BID	476	333 (70.0)	15.0	5.3, 24.8	0.0012	429	315 (73.4)	23.4	13.3, 33.6	<0.0001
プラセボ	122	67 (54.9)				112	56 (50.0)			

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.5.2.3，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.5.2.3
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，IBDQ：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の被験者数，n：該当例数，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。
p 値は，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および地域に基づき層別した CMHχ^2 検定に基づく。
a. 早期中止例のデータが Week 2 の来院期間に測定された場合，本表ではそのデータは Week 4 のデータとして集計した。

Table 49. Week 8 の SF-36 サマリースコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）：A3921094 および A3921095（FAS，観測データ）

	A3921094					A3921095				
	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差			ベースラインからの変化量		プラセボ群との差		
	N	調整済み平均	差	95% CI	p 値	N	調整済み平均	差	95% CI	p 値
身体的側面のQoLサマリースコア（Physical Component Score）										
トファシチニブ 10 mg BID	443	6.8	4.2	2.9, 5.5	<0.0001	397	6.8	2.2	0.7, 3.6	0.0035
プラセボ	116	2.5				98	4.6			
精神的側面の QoL サマリースコア（Mental Component Score）										
トファシチニブ 10 mg BID	443	6.8	3.4	1.5, 5.3	0.0005	397	7.6	3.2	1.1, 5.4	0.0037
プラセボ	116	3.5				98	4.4			

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.5.4.3，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.5.4.3
ANCOVA：共分散分析，BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：欠測値なしの被験者数，QoL：生活の質，SF-36：Short Form-36，TNF：腫瘍壊死因子
調整済み平均および p 値は ANCOVA 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および地域を因子，ベースラインスコアを共変量とした。

3.2.2.6. 寛解導入試験の有効性のまとめ

二つの同じ試験デザインの寛解導入試験の結果から，いずれの評価項目においてもプラセボ群に比べ，トファシチニブ 10 mg BID 群の一貫した，統計的に有意な治療効果が示された。Week 8 の寛解率（主要評価項目）について，トファシチニブ 10 mg BID 群のプラセボ群との差は A3921094 試験で 10.3%, A3921095 試験で 13.0%および併合解析で 11.6%であった。Week 8 の粘膜治癒率（重要な副次評価項目）について，トファシチニブ 10 mg BID 群のプラセボ群との差は A3921094 試験で 15.7%，A3921095 試験で 16.8%および併合解析で 16.3%であった。Week 8 の臨床反応率（その他の副次評価項目）について，トファシチニブ 10 mg BID 群のプラセボ群との差は A3921094 試験で 27.1%，A3921095 試験で 26.4%および併合解析で 26.8%であった。

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 の被験者の割合におけるトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との差は，併合解析の結果から Week 2 時点（ベースライン後の初回来院時点）でそれぞれ 17.8%および 5.2%であり，トファシチニブの速やかな有効性の発現が示唆された。Week 8 までに，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 の被験者の割合におけるトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との差はさらに増加し，それぞれ 22.9%および 10.2%であった。

内視鏡検査所見の中央読影機関による読影結果は，治験実施施設による読影結果と同様であった。これらの結果は，中等症から重症の活動期にある UC に対するトファシチニブ 10 mg BID の寛解導入治療の有用性を頑健に支持した。

寛解導入試験で臨床反応の基準に合致せず，A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を継続した被験者のデータは本 3.2.4.3 項に示した。

3.2.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096）

3.2.3.1. 寛解

A3921096 試験の Week 52 の寛解率は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比べて有意に高かった（両トファシチニブ群に関して $p < 0.0001$, Table 50）。

mFAS の解析の結果は FAS と同様であった（Table 51）。

寛解について，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であった（Table 50 および Table 51）。

Table 50. Week 52 の寛解率：A3921096（FAS，NRI）

読影 投与群	n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	 p 値[b]
中央読影機関による読影			
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)		
治験実施施設による読影			
トファシチニブ 5 mg BID（N=198）	78 (39.4)	26.3 (18.0, 34.5)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=197）	94 (47.7)	34.6 (26.2, 43.0)	<0.0001
プラセボ（N=198）	26 (13.1)		

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.2.1，14.2.5.1.1
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，n：評価項目の基準に合致した被験者数，NRI：non-responder imputation
寛解は Mayo スコアの合計が 2 点以下で個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点であることと定義した。
Week 52 は Day ≥337 と定義した。
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，寛解導入試験における投与の割り付けおよびベースライン時の寛解の有無に基づいて層別した CMHχ^2 検定に基づく。

Table 51. Week 52 の寛解率：A3921096（mFAS，NRI）

読影 投与群	n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	 p 値[b]
中央読影機関による読影			
トファシチニブ 5 mg BID（N=176）	57 (32.4)	22.0 (13.8, 30.3)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=173）	71 (41.0)	30.7 (22.1, 39.3)	<0.0001
プラセボ（N=174）	18 (10.3)		
治験実施施設による読影			
トファシチニブ 5 mg BID（N=176）	68 (38.6)	27.7 (19.2, 36.3)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=173）	82 (47.4)	36.5 (27.7, 45.2)	<0.0001
プラセボ（N=174）	19 (10.9)		

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.5.1.2，14.2.5.1.3
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，mFAS：modified full analysis set，N：解析対象集団の例数，n：評価項目の基準に合致した例数，NRI：non-responder imputation
Week 52 は Day ≥337 と定義した。
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，ベースライン時の寛解の有無に基づいて層別した CMHχ^2 検定に基づく。

3.2.3.2. 粘膜治癒

A3921096 試験の Week 52 に粘膜治癒が認められた FAS の被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比べて有意に高かった（両トファシチニブ群に関して p <0.0001，Table 52）。

mFAS の解析の結果は FAS と同様であった（Table 53）。

粘膜治癒について，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であった（Table 52 および Table 53）。

Table 52. Week 52 の粘膜治癒率：A3921096（FAS，NRI）

読影 投与群	n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	 p 値[b]
中央読影機関による読影			
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)		
治験実施施設による読影			
トファシチニブ 5 mg BID（N=198）	89 (44.9)	29.3 (20.7, 37.9)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=197）	106 (53.8)	38.2 (29.5, 46.8)	<0.0001
プラセボ（N=198）	31 (15.7)		

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.3.1，14.2.5.1.1
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，n：評価項目の基準に合致した被験者数，NRI：non-responder imputation
Week 52 は Day ≥337 と定義した。
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，寛解導入試験における投与の割り付けおよびベースライン時の寛解の有無に基づいて層別した CMHχ^2 検定に基づく。

Table 53. Week 52 の粘膜治癒率：A3921096（mFAS，NRI）

読影 投与群	n (%)	プラセボ群との差 差 （95% CI）[a]	 p 値[b]
中央読影機関による読影			
トファシチニブ 5 mg BID（N=176）	63 (35.8)	23.2 (14.5, 31.8)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=173）	80 (46.2)	33.6 (24.7, 42.5)	<0.0001
プラセボ（N=174）	22 (12.6)		
治験実施施設による読影			
トファシチニブ 5 mg BID（N=176）	79 (44.9)	31.1 (22.1, 40.1)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=173）	93 (53.8)	40.0 (30.9, 49.0)	<0.0001
プラセボ（N=174）	24 (13.8)		

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.5.1.2，14.2.5.1.3
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，mFAS：modified full analysis set，N：解析対象集団の例数，n：評価項目の基準に合致した被験者数，NRI：non-responder imputation
Week 52 は Day ≥337 と定義した。
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，ベースライン時の寛解の有無に基づいて層別した CMHχ^2 検定に基づく。

3.2.3.3. 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

A3921096 試験の Week 24 および Week 52 の両時点で，ベースライン時に寛解であった被験者でステロイドを使用せずに寛解維持が認められた被験者の割合（持続的ステロイドフリー寛解率）

は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群ともにプラセボ群と比べて有意に高かった（FAS，各トファシチニブ群に関して p <0.0001，Table 54）。

mFAS の解析結果は，FAS の解析結果と同様であった（Table 55）。

持続的ステロイドフリー寛解について，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であった（Table 54 および Table 55）。

Table 54. 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：A3921096（FAS，NRI）

読影 投与群	n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	 p 値[b]
中央読影機関による読影			
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)		
治験実施施設による読影			
トファシチニブ 5 mg BID（N=65）	31 (47.7)	35.8 (21.1, 50.5)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=55）	32 (58.2)	46.3 (30.9, 61.7)	<0.0001
プラセボ（N=59）	7 (11.9)		

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.4.1，14.2.5.1.1
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，N：FAS のうち，ベースライン時に寛解であった被験者数，n：評価項目の基準に合致した被験者数，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，寛解導入試験における投与の割り付けに基づいて層別した CMHχ^2 検定に基づく。

Table 55. 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：A3921096（mFAS，NRI）

読影 投与群	n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	 p 値[b]
中央読影機関による読影			
トファシチニブ 5 mg BID（N=60）	22 (36.7)	30.9 (17.2, 44.6)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=53）	25 (47.2)	41.4 (26.5, 56.3)	<0.0001
プラセボ（N=52）	3 (5.8)		
治験実施施設による読影			
トファシチニブ 5 mg BID（N=60）	29 (48.3)	38.7 (23.7, 53.7)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=53）	30 (56.6)	47.0 (31.4, 62.6)	<0.0001
プラセボ（N=52）	5 (9.6)		

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.5.1.2，14.2.5.1.3.
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel Haenszel， mFAS：modified full analysis set，N：mFAS のうち，ベースライン時に寛解であった被験者数，n：評価項目の基準に合致した被験者数，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 CMHχ^2 検定に基づく。

3.2.3.4. その他の有効性評価項目

3.2.3.4.1. 二値変数の評価項目

FAS における寛解維持率，粘膜治癒維持率，持続的ステロイドフリー寛解率，ベースライン時にステロイドを使用していた被験者でのステロイドフリー寛解率，ベースライン時に寛解であった被験者での寛解率，臨床反応率，症候的寛解率，内視鏡的寛解率を Table 56（中央読影機関による読影）および Appendix 4（治験実施施設による読影）に示した。これらの二値変数の評価項目について，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群のいずれにおいてもプラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（Table 56）。

また，これらの二値変数の評価項目について，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であった（Appendix 4）。

Table 56. 二値変数の評価項目：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

評価項目	プラセボ		トファシチニブ 5 mg BID				トファシチニブ 10 mg BID			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
来院	N	n（%）	N	n（%）	%差（95% CI）	p 値 [a]	N	n（%）	%差（95% CI）	p 値 [a]
寛解維持率	198	10 (5.1)	198	44 (22.2)	17.2 (10.6, 23.7)	<0.0001	197	50 (25.4)	20.3 (13.5, 27.1)	<0.0001
Week 24＋Week 52										
粘膜治癒維持率	198	13 (6.6)	198	55 (27.8)	21.2 (14.1, 28.3)	<0.0001	197	65 (33.0)	26.4 (19.0, 33.8)	<0.0001
Week 24＋Week 52										
ステロイドフリー寛解率										
Week 52	198	22 (11.1)	198	67 (33.8)	22.7 (14.8, 30.6)	<0.0001	197	79 (40.1)	29.0 (20.9, 37.1)	<0.0001
持続（Week 24＋Week 52）	198	10 (5.1)	198	41 (20.7)	15.7 (9.2, 22.1)	<0.0001	197	50 (25.4)	20.3 (13.5, 27.1)	<0.0001
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率										
Week 52	101	11 (10.9)	101	28 (27.7)	16.8 (6.2, 27.5)	0.0018	87	24 (27.6)	16.7 (5.5, 27.9)	0.0029
持続（Week 24＋Week 52）	101	5 (5.0)	101	13 (12.9)	7.9 (0.1, 15.7)	0.0419	87	14 (16.1)	11.1 (2.3, 19.9)	0.0121
ベースライン時に寛解であった被験者における寛解率 [b]										
Week 52	59	6 (10.2)	65	30 (46.2)	36.0 (21.6, 50.3)	<0.0001	55	31 (56.4)	46.2 (31.0, 61.4)	<0.0001
持続（Week 24＋Week 52）	59	3 (5.1)	65	24 (36.9)	31.8 (18.8, 44.8)	<0.0001	55	26 (47.3)	42.2 (27.9, 56.5)	<0.0001
臨床反応率 [c]										
Week 52	198	40 (20.2)	198	102 (51.5)	31.3 (22.4, 40.2)	<0.0001	197	122 (61.9)	41.7 (32.9, 50.5)	<0.0001
持続（Week 24＋Week 52）	198	38 (19.2)	198	97 (49.0)	29.8 (20.9, 38.7)	<0.0001	197	117 (59.4)	40.2 (31.4, 49.0)	<0.0001
症候的寛解率										
Week 52	198	14 (7.1)	198	45 (22.7)	15.7 (8.8, 22.5)	<0.0001	197	53 (26.9)	19.8 (12.7, 27.0)	<0.0001
持続（Week 24＋Week 52）	198	5 (2.5)	198	27 (13.6)	11.1 (5.9, 16.4)	<0.0001	197	31 (15.7)	13.2 (7.7, 18.7)	<0.0001
内視鏡的寛解率										
Week 52	198	8 (4.0)	198	29 (14.6)	10.6 (5.0, 16.2)	0.0004	197	33 (16.8)	12.7 (6.8, 18.6)	<0.0001
持続（Week 24＋Week 52）	198	1 (0.5)	198	12 (6.1)	5.6 (2.1, 9.0)	0.0029	197	10 (5.1)	4.6 (1.4, 7.8)	0.0064

Table 56. 二値変数の評価項目：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

評価項目	プラセボ	トファシチニブ 5 mg BID			トファシチニブ 10 mg BID		
			プラセボ群との差			プラセボ群との差	
来院	N n（%）	N n（%）	%差（95% CI）	p 値 [a]	N n（%）	%差（95% CI）	p 値 [a]

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.5.1，14.2.5.2

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：評価項目の基準に合致した被験者数，NRI：non-responder imputation

95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。

a. p 値は，特に断りのない限り，寛解導入試験における投与の割り付け（トファシチニブ，プラセボ）およびベースライン時の寛解の有無に基づいて層別した CMHχ^2 検定に基づく。

b. p 値は，寛解導入試験における投与の割り付け（トファシチニブ，プラセボ）に基づいて層別した CMHχ^2 検定に基づく。

c. 臨床反応は，寛解導入試験のベースラインとの比較に基づく。

3.2.3.4.2. 部分 Mayo スコア

A3921096 試験におけるベースライン時の部分 Mayo スコアの平均値（± SD）は，トファシチニブ 5 mg BID 群（1.8 ± 1.3），10 mg BID 群（1.8 ± 1.3）およびプラセボ群（1.8 ± 1.4）では同程度であった（Table 26）。部分 Mayo スコアの平均値（観測データ）については第 5 部の総括報告書に示した（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.2.6.3）。

線形混合効果モデル（FAS，観測データ）を用いた部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量を Table 57 に示した。部分 Mayo スコアおよびベースラインからの変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群（FAS）で試験期間を通して変化は小さく，プラセボ群では Week 4（ベースライン後の初回来院時点）以降，Week 52（最終来院時点）まで増加傾向を示した。

Table 57. 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS，観測データ）

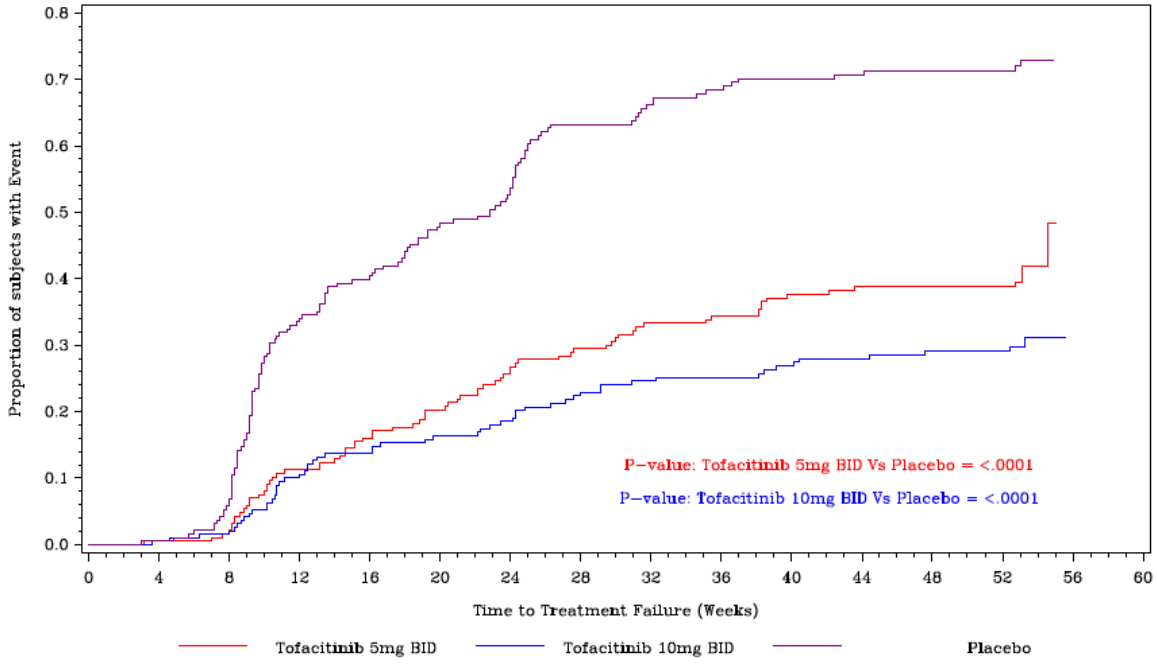
来院	ベースラインからの変化量		プラセボ群との差		
投与群	N	調整済み平均（SE）	差（SE）	95% CI	p 値
Week 4					
トファシチニブ 5 mg BID	196	−0.2 (0.2)	−0.8 (0.2)	−1.2, −0.4	0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	192	−0.1 (0.2)	−0.7 (0.2)	−1.1, −0.3	0.0006
プラセボ	195	0.6 (0.2)			
Week 8					
トファシチニブ 5 mg BID	195	−0.2 (0.2)	−1.7 (0.2)	−2.1, −1.3	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	187	−0.0 (0.2)	−1.5 (0.2)	−1.9, −1.1	<0.0001
プラセボ	192	1.5 (0.2)			
Week 16					
トファシチニブ 5 mg BID	166	0.1 (0.2)	−1.5 (0.2)	−1.9, −1.0	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	167	−0.0 (0.2)	−1.6 (0.2)	−2.0, −1.2	<0.0001
プラセボ	124	1.6 (0.2)			
Week 24					
トファシチニブ 5 mg BID	148	0.2 (0.2)	−1.4 (0.2)	−1.9, −1.0	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	150	0.0 (0.2)	−1.7 (0.2)	−2.1, −1.2	<0.0001
プラセボ	97	1.7 (0.2)			
Week 32					
トファシチニブ 5 mg BID	124	−0.1 (0.2)	−1.6 (0.3)	−2.2, −1.1	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	138	−0.1 (0.2)	−1.7 (0.3)	−2.2, −1.2	<0.0001
プラセボ	75	1.6 (0.2)			
Week 40					
トファシチニブ 5 mg BID	119	0.1 (0.2)	−1.1 (0.3)	−1.7, −0.6	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	132	−0.0 (0.2)	−1.2 (0.3)	−1.8, −0.7	<0.0001
プラセボ	61	1.2 (0.2)			
Week 52					
トファシチニブ 5 mg BID	112	−0.0 (0.2)	−1.4 (0.3)	−2.0, −0.9	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	127	−0.2 (0.2)	−1.6 (0.3)	−2.1, −1.0	<0.0001
プラセボ	54	1.4 (0.2)			

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.6.4
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：欠測値なしの被験者数，SE：標準誤差
調整済み平均および 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，ベースライン時の部分 Mayo スコア，寛解導入試験の投与群，来院，投与と来院の交互作用を固定効果とし，被験者を変量効果とした。

3.2.3.4.3. 治療不成功までの期間

治療不成功までの期間は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群とも，プラセボ群に比べて長く，有意差が認められた（p <0.0001，Figure 5）。Week 8 の時点で治療不成功率（推定値）は，トファシチニブ 5 mg BID 群（6.95%）および 10 mg BID 群（5.24%）とも，プラセボ群（23.56%）との間に統計的な有意差が認められた。トファシチニブ 5 mg BID 群，10 mg BID 群およびプラセボ群の治療不成功率（推定値）は，Week 24 の時点でそれぞれ 27.82%，20.70%および 61.53%であり，Week 52 ではそれぞれ 41.91%，31.21%および 72.95%であった（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.2.8.1.1）。

Figure 5.　治療不成功までの期間：Kaplan-Meier 曲線（A3921096）



Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Figure 14.3.6.2
p 値は，寛解導入試験における投与の割り付け（トファシチニブ，プラセボ）およびベースライン時の寛解の有無に基づいて層別したログランク検定に基づく。
「効果不十分（Insufficient Clinical Response）」を中止理由として試験を中止した被験者は，治療不成功のイベントが生じたものとする。
BID：1 日 2 回

3.2.3.5. 追加解析

Week 52 の modified 寛解率または modified 症候的寛解率は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群ともにプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった（Table 58）。modified 寛解および modified 症候的寛解について，治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であった（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-additional-analyses Table 2.3.2.b）。

Table 58. modified Mayo スコアによる Week 52 の二値変数の評価項目：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]
modified 寛解[c]			
トファシチニブ 5 mg BID（N=198）	71 (35.9)	23.7 (15.7, 31.8)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=197）	83 (42.1)	30.0 (21.8, 38.3)	<0.0001
プラセボ（N=198）	24 (12.1)		
modified 症候的寛解[d]			
トファシチニブ 5 mg BID（N=198）	45 (22.7)	15.7 (8.8, 22.5)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=197）	53 (26.9)	19.8 (12.7, 27.0)	<0.0001
プラセボ（N=198）	14 (7.1)		

Source：5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.3.1.b
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
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，寛解導入試験における投与の割り付け（トファシチニブ，プラセボ）およびベースライン時の寛解の有無に基づいて層別した CMHχ^2 検定に基づく。
c. modified 寛解：内視鏡サブスコアが 0 または 1，排便回数サブスコアが 0 または 1，直腸出血サブスコアが 0
d. modified 症候的寛解：内視鏡サブスコアが 0 または 1，排便回数サブスコアが 0，直腸出血サブスコアが 0

Week 52 の排便回数サブスコアおよび直腸出血サブスコアの最悪値を用いた寛解率，modified 寛解率または modified 症候的寛解率は，トファシチニブ 5 mg BID 群およびトファシチニブ 10 mg BID 群の両群でプラセボ群に比べて統計的に有意に高かった（Table 59）。治験実施施設による内視鏡検査の読影結果は，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と同様であった（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-additional-analyses Table 2.3.4.b）。

Table 59. Week 52 の排便回数サブスコア（最悪値）および直腸出血サブスコア（最悪値）を用いた Mayo スコアによる寛解および Modified Mayo スコアによる二値変数の評価項目の要約：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

評価項目 投与群	n（%）	プラセボ群との差 差（95% CI）[a]	 p 値[b]
寛解[c]			
トファシチニブ 5 mg BID（N=198）	64 (32.3)	23.2 (15.6, 30.9)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=197）	73 (37.1)	28.0 (20.1, 35.8)	<0.0001
プラセボ（N=198）	18 (9.1)		
Modified 寛解[d]			
トファシチニブ 5 mg BID（N=198）	67 (33.8)	23.2 (15.4, 31.1)	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID（N=197）	78 (39.6)	29.0 (20.9, 37.1)	<0.0001
プラセボ（N=198）	21 (10.6)		
Modified 症候的寛解[e]			
トファシチニブ 5 mg BID（N=198）	33 (16.7)	11.1 (5.0, 17.2)	0.0006
トファシチニブ 10 mg BID（N=197）	36 (18.3)	12.7 (6.4, 19.0)	<0.0001
プラセボ（N=198）	11 (5.6)		

Source：5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.3.3.b
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
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，寛解導入試験における投与の割り付け（トファシチニブ，プラセボ）およびベースライン時の寛解の有無に基づいて層別した CMHχ^2 検定に基づく。
c. 寛解：Mayo スコアが 2 点以下であり，個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点。
d. modified 寛解：内視鏡サブスコアが 0 または 1，排便回数サブスコアが 0 または 1，直腸出血サブスコアが 0
e. modified 症候的寛解：内視鏡サブスコアが 0 または 1，排便回数サブスコアが 0，直腸出血サブスコアが 0

3.2.3.6. Patient Reported Outcome 評価

A3921096 試験について IBDQ および SF-36 に関する結果を以下に示した。その他の PRO 評価の結果は第 5 部に示した（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Section 11.4.1.5, 5.3.5.3 項 PRO Dossier）。

A3921096 試験において観察された IBDQ 総スコアのベースライン値（平均値）は，投与群間で同程度であった（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.5.2.1）。最終来院時の IBDQ 総スコアの平均値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 167.8，10 mg BID 群で 171.6，プラセボ群で 133.2 であった。

A3921096 試験の解析したすべての時点（Week 8，Week 16，Week 24，Week 32，Week 40 および Week 52）で，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群ともにプラセボ群と比べて IBDQ 総スコアの統計的に有意な改善が認められた（Table 60）。これらの時点で四つのサブスコアに関して類似した結果が認められた（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.5.2.2）。

170 以上の IBDQ スコア（IBDQ 寛解）が認められた被験者の割合は，解析したすべての時点（Week 8，Week 16，Week 24，Week 32，Week 40 および Week 52）でトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群ともにプラセボ群と比べて有意に高かった（Table 61）。解析した時点で，IBDQ

臨床反応（IBDQ 総スコアの寛解導入試験におけるベースラインからの 16 点以上の増加）についても類似した結果が認められた（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.5.2.3）。

A3921096 試験において SF-36 コンポーネント・サマリースコアについて, Week 24 および Week 52 の両時点でトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群のいずれにおいても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（Table 62）。Week 24 および Week 52 の時点ですべての SF-36 下位尺度において類似した結果が認められた（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.5.4.3）。

Table 60. IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS，観測データ）

来院 投与群	ベースラインからの変化量 N	 調整済み平均	プラセボ群との差 差	 95% CI	 p 値
Week 8[a]					
トファシチニブ 5 mg BID	196	1.0	21.1	14.5, 27.6	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	193	2.7	22.7	16.1, 29.2	<0.0001
プラセボ	196	−20.0			
Week 16					
トファシチニブ 5 mg BID	170	−0.6	28.0	20.8, 35.1	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	170	2.4	31.1	23.9, 38.2	<0.0001
プラセボ	128	−28.6			
Week 24					
トファシチニブ 5 mg BID	148	−1.0	29.9	22.3, 37.5	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	156	3.8	34.7	27.1, 42.2	<0.0001
プラセボ	97	−30.8			
Week 32					
トファシチニブ 5 mg BID	126	1.5	31.5	23.4, 39.6	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	145	2.1	32.1	24.2, 40.1	<0.0001
プラセボ	75	−30.0			
Week 40					
トファシチニブ 5 mg BID	119	0.9	27.8	19.3, 36.3	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	138	1.6	28.5	20.1, 36.8	<0.0001
プラセボ	61	−26.9			
Week 52					
トファシチニブ 5 mg BID	112	3.7	30.1	21.4, 38.9	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	127	4.8	31.2	22.6, 39.9	<0.0001
プラセボ	54	−26.5			

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.5.2.2
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，IBDQ： Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，N：欠測値なしの被験者数
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，ベースライン，寛解導入試験の投与群，ベースライン時の寛解の有無，来院，投与と来院の交互作用を固定効果とし，被験者を変量効果とする。
a. 早期中止例のデータが Week 4 の来院期間に測定された場合，本表ではそのデータは Week 8 のデータとして集計した。

Table 61. IBDQ 寛解：A3921096（FAS，NRI）

評価項目 来院 投与群	N	n（%）	プラセボ群との差 差	95% CI	p 値
IBDQ総スコア≥170					
Week 8[a]					
トファシチニブ 5 mg BID	198	140 (70.7)	23.7	14.3, 33.1	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	197	136 (69.0)	22.1	12.6, 31.6	<0.0001
プラセボ	198	93 (47.0)			
Week 16					
トファシチニブ 5 mg BID	198	123 (62.1)	27.8	18.3, 37.2	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	197	124 (62.9)	28.6	19.2, 38.0	<0.0001
プラセボ	198	68 (34.3)			
Week 24					
トファシチニブ 5 mg BID	198	113 (57.1)	28.8	19.5, 38.1	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	197	122 (61.9)	33.6	24.4, 42.9	<0.0001
プラセボ	198	56 (28.3)			
Week 32					
トファシチニブ 5 mg BID	198	100 (50.5)	25.8	16.6, 35.0	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	197	116 (58.9)	34.1	25.0, 43.3	<0.0001
プラセボ	198	49 (24.7)			
Week 40					
トファシチニブ 5 mg BID	198	97 (49.0)	25.8	16.6, 34.9	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	197	112 (56.9)	33.6	24.5, 42.7	<0.0001
プラセボ	198	46 (23.2)			
Week 52					
トファシチニブ 5 mg BID	198	95 (48.0)	27.8	18.9, 36.7	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	197	113 (57.4)	37.2	28.3, 46.0	<0.0001
プラセボ	198	40 (20.2)			

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.5.2.3

BID : 1 日 2 回，CI : 信頼区間，CMH : Cochran-Mantel Haenszel，FAS : 最大の解析対象集団，IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，N : 解析対象集団の例数，n : 評価項目の基準に合致した被験者数，NRI : non-responder imputation

95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。

p 値は，寛解導入試験における投与の割り付け（トファシチニブまたはプラセボ）およびベースライン時の寛解の有無に基づいて層別した CMHχ^2 検定に基づく。

a. 早期中止例のデータが Week 4 の来院期間に測定された場合，この表ではそのデータは Week 8 のデータとして集計した。

Table 62. SF-36 コンポーネント・サマリースコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS，観測データ）

評価項目 来院 投与群	ベースラインからの変化量 N	調整済み平均	プラセボ群との差 差	95% CI	p 値
身体的側面のQoLサマリースコア（Physical Component Score）					
Week 24[a]					
トファシチニブ 5 mg BID	189	−0.3	4.8	3.2, 6.4	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	187	0.4	5.4	3.8, 7.0	<0.0001
プラセボ	180	−5.0			
Week 52[a]					
トファシチニブ 5 mg BID	129	−0.0	5.1	3.1, 7.2	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	141	0.3	5.5	3.4, 7.5	<0.0001
プラセボ	71	−5.2			
精神的側面の QoL サマリースコア（Mental Component Score）					
Week 24[a]					
トファシチニブ 5 mg BID	189	−1.1	6.3	4.2, 8.3	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	187	−0.4	6.9	4.8, 9.0	<0.0001
プラセボ	180	−7.3			
Week 52[a]					
トファシチニブ 5 mg BID	129	−1.0	5.8	3.1, 8.4	<0.0001
トファシチニブ 10 mg BID	141	0.1	6.8	4.2, 9.4	<0.0001
プラセボ	71	−6.7			

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.5.4.3
BID：1 日 2 回, CI：信頼区間, FAS：最大の解析対象集団, N：欠測値なしの被験者数, QoL：生活の質, SF-36： Short Form-36
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，ベースライン，寛解導入試験の投与群，ベースライン時の寛解の有無，来院，投与と来院の交互作用を固定効果とし，被験者を変量効果とする。

a. 早期中止例のデータが Week 4，Week 8 または Week 16 の来院期間に測定された場合は，Week 24 のデータとして集計した。同じく，早期中止例のデータが Week 32 または Week 40 の来院期間に測定された場合は，Week 52 のデータとして集計した。

3.2.3.7. 寛解維持試験の有効性のまとめ

トファシチニブの5 mg BID群および10 mg BID群ともに，主要評価項目のWeek 52の寛解率（5 mg BID 群：34.3%，10 mg BID 群：40.6%，プラセボ群：11.1%），重要な副次評価項目の Week 52 の粘膜治癒率（5 mg BID 群：37.4%，10 mg BID 群：45.7%，プラセボ群：13.1%）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率（5 mg BID 群：35.4%，10 mg BID 群：47.3%，プラセボ群：5.1%）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 群に比べ，すべての主要評価項目および重要な副次評価項目において治療効果が大きい結果が得られた。これらの結果は，mFAS 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いた。

A3921096 試験終了時に寛解であり，A3921139 試験でトファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた被験者のデータは，本 3.2.4.1 項に示した。A3921096 試験で治療不成功であり，A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者のデータは，本 3.2.4.2 項に示した。

3.2.4. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139）

A3921139 試験の有効性データを，先行試験の投与および疾患状態に基づく被験者の部分集団別に解析した。各部分集団のうち，それぞれ着目する被験者の集団（Table 14）について，観測データおよび NRI を用いた結果を示した。

1. 寛解維持集団のうち，A3921096 試験の終了時に寛解が認められ，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の集団を用いて，有効性の持続について記述した。この集団の Month 12 の結果はトファシチニブの寛解維持療法を 2 年以上継続した被験者の有効性を示している。データは，寛解維持試験でトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を受けた被験者でそれぞれ示した。

2. 寛解維持治療不成功集団のうち，A3921096 試験で治療不成功の基準に合致し，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で，以下の被験者集団に着目し，寛解維持療法後の投与中止後の再投与または用量増加の有効性を記述した。以下の寛解導入試験（A3921094 または A3921095）および寛解維持試験（A3921096）での投与の組み合わせに基づいてデータを示した。

    - 寛解導入試験でトファシチニブ10 mg BID，寛解維持試験でプラセボ（A3921139 試験でのトファシチニブ10 mg BID再投与）
    - 寛解導入試験でトファシチニブ10 mg BID，寛解維持試験でトファシチニブ5 mg BID（A3921139試験でのトファシチニブ10 mg BIDへの用量増加）

3. IndNR 集団のうち，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について，長期寛解導入療法の有効性を検討した。

なお，A3921139 試験の統計解析計画書に定めた「Other Maintenance Completers」部分集団（A3921096 試験を完了した被験者で，A3921139 試験を開始する前に治療不成功でも寛解でもなかった被験者）については，CTD 2.7.6 項に記載した。

Month 24 までのデータを用いて解析を行ったが，A3921139 試験の中間解析のためのデータカットオフ時点で Month 24 まで到達した被験者は例数に限りがあり， Month 24 までのデータから結論を導くことは困難であった。

3.2.4.1. 寛解維持集団

3.2.4.1.1. 寛解

寛解維持集団（A3921139 試験でトファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた被験者）のうち寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を受けた被験者の寛解率について，観測データおよび NRI での解析結果を Table 63 に示した。A3921139 試験において上述の被験者での寛解率は経時的に少し低下し，A3921096 試験でトファシチニブ 5 mg BID 投与

を受けた被験者とトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた被験者の差はわずかであった。Month 12 で約 75%の被験者が寛解を維持した（NRI）。

Table 63. 寛解維持集団での寛解率：A3921139（トファシチニブ 5 mg BID，FAS，治験実施施設による読影）

		観測データ		NRI[b]	
来院	投与群[a]	N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	維持 5 mg	58	56 (96.6)	58	56 (96.6)
	維持 10 mg	69	68 (98.6)	69	68 (98.6)
Month 2	維持 5 mg	51	45 (88.2)	53	45 (84.9)
	維持 10 mg	67	55 (82.1)	68	55 (80.9)
Month 12	維持 5 mg	28	24 (85.7)	32	24 (75.0)
	維持 10 mg	29	24 (82.8)	33	24 (72.7)
Month 24	維持 5 mg	3	3 (100)	5	3 (60.0)
	維持 10 mg	4	3 (75.0)	6	3 (50.0)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.2.2.2.1，14.2.2.2.6
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N1（観測データ）：各分類で欠測値なしの被験者数，N1（NRI）：組み入れ日および（継続被験者については）2016 年 7 月 8 日（データカットオフ）時点の Mayo スコア（内視鏡サブスコア）の最終実測値に基づく被験者数，n：各分類で該当する反応が得られた被験者数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1
a. 寛解維持試験（A3921096）での投与群
b. 欠測値についてはノンレスポンダーとして補完した。ただし，試験継続中の被験者には補完しなかった。

3.2.4.1.2. 粘膜治癒

寛解維持集団（A3921139 試験でトファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた被験者）のうち寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を受けた被験者の粘膜治癒率について，観測データおよび NRI での解析結果を Table 64 に示した。上述の被験者での粘膜治癒率は A3921139 試験の Month 2 で少し低下したが，その後は Month 12 までほぼ一定であり，寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた被験者とトファシチニブ 5 mg BID 投与を受けた被験者の間の差はわずかであった。Month 12 に約 80%の被験者が粘膜治癒を維持した（NRI）。

Table 64. 寛解維持集団での粘膜治癒率：A3921139（トファシチニブ 5 mg BID，FAS，治験実施施設による読影）

		観測データ		NRI[b]	
来院	投与群[a]	N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	維持 5 mg	58	56 (96.6)	58	56 (96.6)
	維持 10 mg	69	68 (98.6)	69	68 (98.6)
Month 2	維持 5 mg	53	50 (94.3)	55	50 (90.9)
	維持 10 mg	68	61 (89.7)	69	61 (88.4)
Month 12	維持 5 mg	28	25 (89.3)	32	25 (78.1)
	維持 10 mg	29	27 (93.1)	33	27 (81.8)
Month 24	維持 5 mg	3	3 (100)	5	3 (60.0)
	維持 10 mg	4	4 (100)	6	4 (66.7)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.2.2.2.1，14.2.2.2.6
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N1（観測データ）：各分類で欠測値なしの被験者数，N1（NRI）：組み入れ日および（継続被験者については）2016 年 7 月 8 日（データカットオフ）時点の Mayo スコア（内視鏡サブスコア）の最終実測値に基づく被験者数，n：各分類で該当する反応が得られた被験者数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1
a. 寛解維持試験（A3921096）での投与群
b. 欠測値についてはノンレスポンダーとして補完した。ただし，試験継続中の被験者には補完しなかった。

3.2.4.1.3. 部分 Mayo スコア寛解

寛解維持集団（A3921139 試験でトファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた被験者）のうち寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を受けた被験者の経時的な部分 Mayo スコア寛解率について，観測データおよび NRI での解析結果を Table 65 に示した。上述の被験者での部分 Mayo スコア寛解率は，寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた被験者では A3921139 試験の Month 2 でやや低下したが，その後は Month 18 までほぼ一定であり，寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた被験者とトファシチニブ 5 mg BID 投与を受けた被験者の間の差はわずかであった。中間解析のためのデータベースカットオフ時点で A3921139 試験の Month 24 に達していた被験者は少数であったため，これらのデータから結論を導き出すことは困難であった。

Table 65. 寛解維持集団での部分 Mayo スコア寛解率：A3921139（トファシチニブ 5 mg BID, FAS，治験実施施設による読影）

		観測データ		NRI[b]	
来院	投与群[a]	N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	維持 5 mg	58	58 (100)	58	58 (100)
	維持 10 mg	69	69 (100)	69	69 (100)
Month 1	維持 5 mg	56	54 (96.4)	58	54 (93.1)
	維持 10 mg	66	66 (100)	68	66 (97.1)
Month 2	維持 5 mg	55	54 (98.2)	56	54 (96.4)
	維持 10 mg	67	61 (91.0)	68	61 (89.7)
Month 6	維持 5 mg	48	47 (97.9)	49	47 (95.9)
	維持 10 mg	56	51 (91.1)	57	51 (89.5)
Month 12	維持 5 mg	29	29 (100)	32	29 (90.6)
	維持 10 mg	29	25 (86.2)	33	25 (75.8)
Month 18	維持 5 mg	14	14 (100)	16	14 (87.5)
	維持 10 mg	15	15 (100)	17	15 (88.2)
Month 24	維持 5 mg	3	3 (100)	5	3 (60.0)
	維持 10 mg	4	4 (100)	6	4 (66.7)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.2.2.5.1，14.2.2.5.6
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N1（観測データ）：各分類で欠測値なしの被験者数，N1（NRI）：組み入れ日および（継続被験者については）2016 年 7 月 8 日（データカットオフ）時点の Mayo スコア（内視鏡サブスコア）の最終実測値に基づく被験者数，n：各分類で該当する反応が得られた被験者数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1
部分 Mayo スコア寛解は部分 Mayo スコアが 2 点以下で個々のサブスコアが 1 点以下。
a. 寛解維持試験（A3921096）での投与群
b. 欠測値についてはノンレスポンダーとして扱った。ただし，試験継続中の被験者には補完しなかった。

3.2.4.1.4. 寛解維持集団での有効性のまとめ

寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID のいずれの投与を受けたかによらず，寛解で長期非盲検試験（A3921139）に参加した被験者のうち，長期非盲検試験（A3921139）でトファシチニブ 5 mg BID の投与 12 ヵ月後に, 73%以上の被験者が寛解を維持し，78%以上の被験者が粘膜治癒を維持した。

3.2.4.2. 寛解維持治療不成功集団

3.2.4.2.1. 寛解

寛解維持治療不成功集団（A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者）のうち，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とプラセボの投与を受けた被験者の寛解率について, 観測データおよび NRI での解析結果を Table 66 に示した。上述の被験者での寛解率は，A3921139 試験の Month 2 以降上昇した。A3921096 試験でトファシチニブ 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で Month 2 に，それぞれ，観測データでは 40.8%（20/49 例）および 45.5%（40/88 例），NRI では 34.5%（20/58 例）および 40.4%（40/99 例）の被験者が寛解を達成し，Month 12 にそれぞれ，観測データでは 73.5%（25/34 例）および 60.0%（36/60 例），NRI では 52.1%（25/48 例）および 43.4%（36/83 例）が寛解を達成した。

Table 66. 寛解維持治療不成功集団での寛解率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影）

		観測データ		NRI[b]	
来院	投与群[a]	N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	導入 10 mg／維持 5 mg	58	0	58	0
	導入 10 mg／維持プラセボ	100	0	101	0
Month 2	導入 10 mg／維持 5 mg	49	20 (40.8)	58	20 (34.5)
	導入 10 mg／維持プラセボ	88	40 (45.5)	99	40 (40.4)
Month 12	導入 10 mg／維持 5 mg	34	25 (73.5)	48	25 (52.1)
	導入 10 mg／維持プラセボ	60	36 (60.0)	83	36 (43.4)
Month 24	導入 10 mg／維持 5 mg	8	5 (62.5)	16	5 (31.3)
	導入 10 mg／維持プラセボ	15	9 (60.0)	29	9 (31.0)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.2.2.2.2，14.2.2.2.7
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N1（観測データ）：各分類で欠測値なしの被験者数，N1（NRI）：組み入れ日および（継続被験者については）2016 年 7 月 8 日（データカットオフ）時点の Mayo スコア（内視鏡サブスコア）の最終実測値に基づく被験者数，n：各分類での被験者数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1
a. 寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群および寛解維持試験（A3921096）での投与群
b. 欠測値についてはノンレスポンダーとして補完した。ただし，試験継続中の被験者には，補完しなかった。

3.2.4.2.2. 粘膜治癒

寛解維持治療不成功集団（A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者）のうち，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とプラセボの投与を受けた被験者の粘膜治癒率について，観測データおよび NRI での解析結果を Table 67 に示した。上述の被験者での粘膜治癒率は，A3921139 試験の Month 2 以降上昇した。A3921096 試験でトファシチニブ 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で Month 2 に，それぞれ，観測データでは 49.0%（24/49 例）および 61.5%（56/91 例），NRI では 41.4%（24/58 例）および 55.4%（56/101 例）の被験者が粘膜治癒を達成し Month 12 にそれぞれ，観測データでは 85.3%（29/34 例）および 73.8%（45/61 例），NRI では 60.4%（29/48 例）および 53.6%（45/84 例）が粘膜治癒を達成した。

Table 67. 寛解維持治療不成功集団での粘膜治癒率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影）

		観測データ		NRI[b]	
来院	投与群[a]	N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	導入 10 mg／維持 5 mg	58	3 (5.2)	58	3 (5.2)
	導入 10 mg／維持プラセボ	100	3 (3.0)	101	3 (3.0)
Month 2	導入 10 mg／維持 5 mg	49	24 (49.0)	58	24 (41.4)
	導入 10 mg／維持プラセボ	91	56 (61.5)	101	56 (55.4)
Month 12	導入 10 mg／維持 5 mg	34	29 (85.3)	48	29 (60.4)
	導入 10 mg／維持プラセボ	61	45 (73.8)	84	45 (53.6)
Month 24	導入 10 mg／維持 5 mg	8	7 (87.5)	16	7 (43.8)
	導入 10 mg／維持プラセボ	15	12 (80.0)	29	12 (41.4)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report body Table 14.2.2.2.2，14.2.2.2.7
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N1（観測データ）：各分類で欠測値なしの被験者数，N1（NRI）：組み入れ日および（継続被験者については）2016 年 7 月 8 日（データカットオフ）時点の Mayo スコア（内視鏡サブスコア）の最終実測値に基づく被験者数，n：各分類での被験者数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1
a. 寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群および寛解維持試験（A3921096）での投与群
b. 欠測値についてはノンレスポンダーとして補完した。ただし，試験継続中の被験者には，補完しなかった。

3.2.4.2.3. 部分 Mayo スコア寛解

寛解維持治療不成功集団（A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者）のうち，A3921096 試験でトファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた被験者とプラセボの投与を受けた被験者の経時的な部分 Mayo スコア寛解率について，観測データおよび NRI での解析結果を Table 68 に示した。上述の被験者での部分 Mayo スコア寛解率は，おおむね A3921139 試験の Month 6 まで上昇し，その後は Month 18 までほぼ一定であった。各来院時点の部分 Mayo スコア寛解率は，寛解維持試験（A3921096）のトファシチニブ 5 mg BID 群とプラセボ群で同程度であった。

Table 68. 寛解維持治療不成功集団での経時的な部分 Mayo スコア寛解率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影）

		観測データ		NRI[b]	
来院	投与群[a]	N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	導入 10 mg／維持 5 mg	58	1 (1.7)	58	1 (1.7)
	導入 10 mg／維持プラセボ	101	1 (1.0)	101	1 (1.0)
Month 1	導入 10 mg／維持 5 mg	51	20 (39.2)	57	20 (35.1)
	導入 10 mg／維持プラセボ	93	50 (53.8)	97	50 (51.5)
Month 2	導入 10 mg／維持 5 mg	50	33 (66.0)	58	33 (56.9)
	導入 10 mg／維持プラセボ	88	57 (64.8)	99	57 (57.6)
Month 6	導入 10 mg／維持 5 mg	40	35 (87.5)	55	35 (63.6)
	導入 10 mg／維持プラセボ	80	67 (83.8)	100	67 (67.0)
Month 12	導入 10 mg／維持 5 mg	34	30 (88.2)	48	30 (62.5)
	導入 10 mg／維持プラセボ	61	53 (86.9)	84	53 (63.1)
Month 18	導入 10 mg／維持 5 mg	18	16 (88.9)	29	16 (55.2)
	導入 10 mg／維持プラセボ	30	27 (90.0)	53	27 (50.9)
Month 24	導入 10 mg／維持 5 mg	8	5 (62.5)	16	5 (31.3)
	導入 10 mg／維持プラセボ	15	13 (86.7)	29	13 (44.8)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table14.2.2.5.2，14.2.2.5.7
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N1（観測データ）：各分類で欠測値なしの被験者数，N1（NRI）：組み入れ日および（継続被験者については）2016 年 7 月 8 日（データカットオフ）時点の Mayo スコア（内視鏡サブスコア）の最終実測値に基づく被験者数，n：各分類での被験者数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1
部分 Mayo スコア寛解は部分 Mayo スコアが 2 点以下で個々のサブスコアが 1 点以下。
a. 寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群および寛解維持試験（A3921096）での投与群
b. 欠測値についてはノンレスポンダーとして補完した。ただし，試験継続中の被験者には，補完しなかった。

3.2.4.2.4. 寛解維持治療不成功集団での有効性のまとめ

寛解維持試験（A3921096）で治療不成功の基準に該当した被験者では，（寛解維持試験 5 mg BID 群から長期非盲検試験で）トファシチニブ 10 mg BID への増量または（寛解維持試験プラセボ群から長期非盲検試験で）トファシチニブ 10 mg BID の再投与により A3921139 試験の Month 2 の時点で臨床的に意味のある寛解または粘膜治癒を達成する可能性が示された。A3921139 試験の Month 12 の時点で，トファシチニブ 5 mg BID から 10 mg BID への用量増加で 73.5%および 85.3%がそれぞれ寛解および粘膜治癒を達成し（観測データ），プラセボからトファシチニブ 10 mg BID の再投与で 60.0%および 73.8%がそれぞれ寛解および粘膜治癒を達成した（観測データ）。

3.2.4.3. IndNR 集団

IndNR 集団（A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者）では，以下に示した評価項目で，Month 2 に反応の基準（中央読影機関による内視鏡検査の読影結果に基づく）を満たさなかった被験者は試験を中止することとした。そのため，観測データ解析の対象となる被験者の数は Month 2 から Month 12 までに大きく減少した。

3.2.4.3.1. 寛解

IndNR 集団（A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者）のうち，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寛

解率について，観測データおよびNRIでの解析結果をTable 69に示した。寛解導入試験で二重盲検下，トファシチニブ10 mg BID投与を8週間受けた後に臨床反応の基準に合致しなかった被験者の集団で，さらにA3921139試験でトファシチニブ10 mg BID投与を受けた被験者では，Month 2に14.3%（42/293例）の被験者が寛解を達成し，Month 12では24.9%（72/289例）の被験者が寛解を達成した（NRI）。

Table 69. IndNR集団での寛解率：A3921139（トファシチニブ10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影）

		観測データ		NRI[b]	
来院	投与群[a]	N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	導入 10 mg	295	1 (0.3)	295	1 (0.3)
Month 2	導入 10 mg	260	42 (16.2)	293	42 (14.3)
Month 12	導入 10 mg	134	72 (53.7)	289	72 (24.9)
Month 24	導入 10 mg	57	40 (70.2)	164	40 (24.4)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.2.2.2.4，14.2.2.2.9.
BID：1日2回，FAS：最大の解析対象集団，IndNR：induction non-responder，N1（観測データ）：各分類で欠測値なしの被験者数，N1（NRI）：組み入れ日および（継続被験者については）2016年7月8日（データカットオフ）時点のMayoスコア（内視鏡サブスコア）の最終実測値に基づく被験者数，n：各分類での被験者数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1
a. 寛解導入試験（A3921094またはA3921095）での投与群
b. 欠測値についてはノンレスポンダーとして補完した。ただし，試験継続中の被験者には，補完しなかった。

3.2.4.3.2. 粘膜治癒

IndNR集団（A3921139試験でトファシチニブ10 mg BIDの投与を受けた被験者）のうち，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粘膜治癒率について，観測データおよびNRIでの解析結果をTable 70に示した。寛解導入試験で二重盲検下，トファシチニブ10 mg BID投与を8週間受けた後に臨床反応の基準に合致しなかった被験者の集団で，さらにA3921139試験でトファシチニブ10 mg BID投与を受けた被験者では，Month 2に23.1%（68/294例）の被験者が粘膜治癒を達成し，Month 12に31.6%（93/294例）の被験者が粘膜治癒を達成した（NRI）。

Table 70. IndNR 集団での粘膜治癒率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影）

		観測データ		NRI[b]	
来院	投与群[a]	N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	導入 10 mg	295	15 (5.1)	295	15 (5.1)
Month 2	導入 10 mg	265	68 (25.7)	294	68 (23.1)
Month 12	導入 10 mg	140	93 (66.4)	294	93 (31.6)
Month 24	導入 10 mg	63	49 (77.8)	170	49 (28.8)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.2.2.2.4，14.2.2.2.9
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，IndNR：induction non-responder，N1（観測データ）：各分類で欠測値なしの被験者数，N1（NRI）：組み入れ日および（継続被験者については）2016 年 7 月 8 日（データカットオフ）時点の Mayo スコア（内視鏡サブスコア）の最終実測値に基づく被験者数，n：各分類での被験者数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1
a. 寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群
b. 欠測値についてはノンレスポンダーとして補完した。ただし，試験継続中の被験者には，補完しなかった。

3.2.4.3.3. 臨床反応

IndNR 集団（A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者）のうち，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臨床反応率について，観測データおよび NRI での解析結果を Table 71 に示した。寛解導入試験で二重盲検下，トファシチニブ 10 mg BID 投与を 8 週間受けた後に臨床反応の基準に合致しなかった被験者の集団で，さらに A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた被験者では，Month 2 に 60.1%（155/258 例，観測データ）および 52.9%（155/293 例，NRI）の被験者が臨床反応を達成し，Month 12 に 90.3%（121/134 例，観測データ）および 41.9%（121/289 例，NRI）が臨床反応を達成した。

Table 71. IndNR 集団での臨床反応率：A3921139（トファシチニブ 10 mg BID，FAS，治験実施施設による読影）

		観測データ		NRI[b]	
来院	投与群[a]	N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	導入10 mg	293	22 (7.5)	295	22 (7.5)
Month 2	導入10 mg	258	155 (60.1)	293	155 (52.9)
Month 12	導入10 mg	134	121 (90.3)	289	121 (41.9)
Month 24	導入10 mg	57	55 (96.5)	164	55 (33.5)

Source：5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.2.2.2.4，14.2.2.2.9
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，IndNR：induction non-responder，N1（観測データ）：各分類で欠測値なしの被験者数，N1（NRI）：組み入れ日および（継続被験者については）2016 年 7 月 8 日（データカットオフ）時点の Mayo スコア（内視鏡サブスコア）の最終実測値に基づく被験者数，n：各分類での被験者数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1
a. 寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群
b. 欠測値についてはノンレスポンダーとして補完した。ただし，試験継続中の被験者には，補完しなかった。

3.2.4.3.4. IndNR 集団での有効性のまとめ

寛解導入試験（A3921094 または A3921095）で二重盲検下，トファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与後に臨床反応の基準に合致しなかった被験者の集団において，A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた被験者で Month 2 に 14.3%，23.1%または 52.9%の被験者がそれぞれ寛解，粘膜治癒または臨床反応を達成し（NRI），Month 12 に 24.9%，31.6%または 41.9%の被験者がそれぞれ寛解，粘膜治癒または臨床反応を達成した（NRI）。トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法 8 週間を行った時点で，治療開始初期の反応が遅い患者については，さらに 8 週間投与期間を延長することにより，臨床的に意味のあるベネフィットをもたらす可能性がある。

3.3. 部分集団における結果の比較

長期非盲検試験（A3921139）では，被験者背景またはベースライン時の疾患特性に基づく部分集団解析は行わなかったため，本項では，A3921063，A3921094，A3921095 および A3921096 試験で実施した部分集団解析の結果を以下に示した。

なお，寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096），長期非盲検試験（A3921139）での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。

3.3.1. 第 2 相用量設定試験（A3921063）

以下の部分集団において解析を実施した（CTD 5.3.5.1 項 A3921063-report-body Table 17 および 19）。

- 抗 TNF 薬の前治療歴のある被験者
- 抗 TNF 薬の前治療歴のない被験者
- 抗 TNF 薬無効例
- 抗 TNF 薬無効例以外
- 免疫抑制薬無効例
- 免疫抑制薬無効例以外

これらの部分集団において臨床反応および臨床寛解に関して得られた結果は，FAS の結果とおおむね類似していた。

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

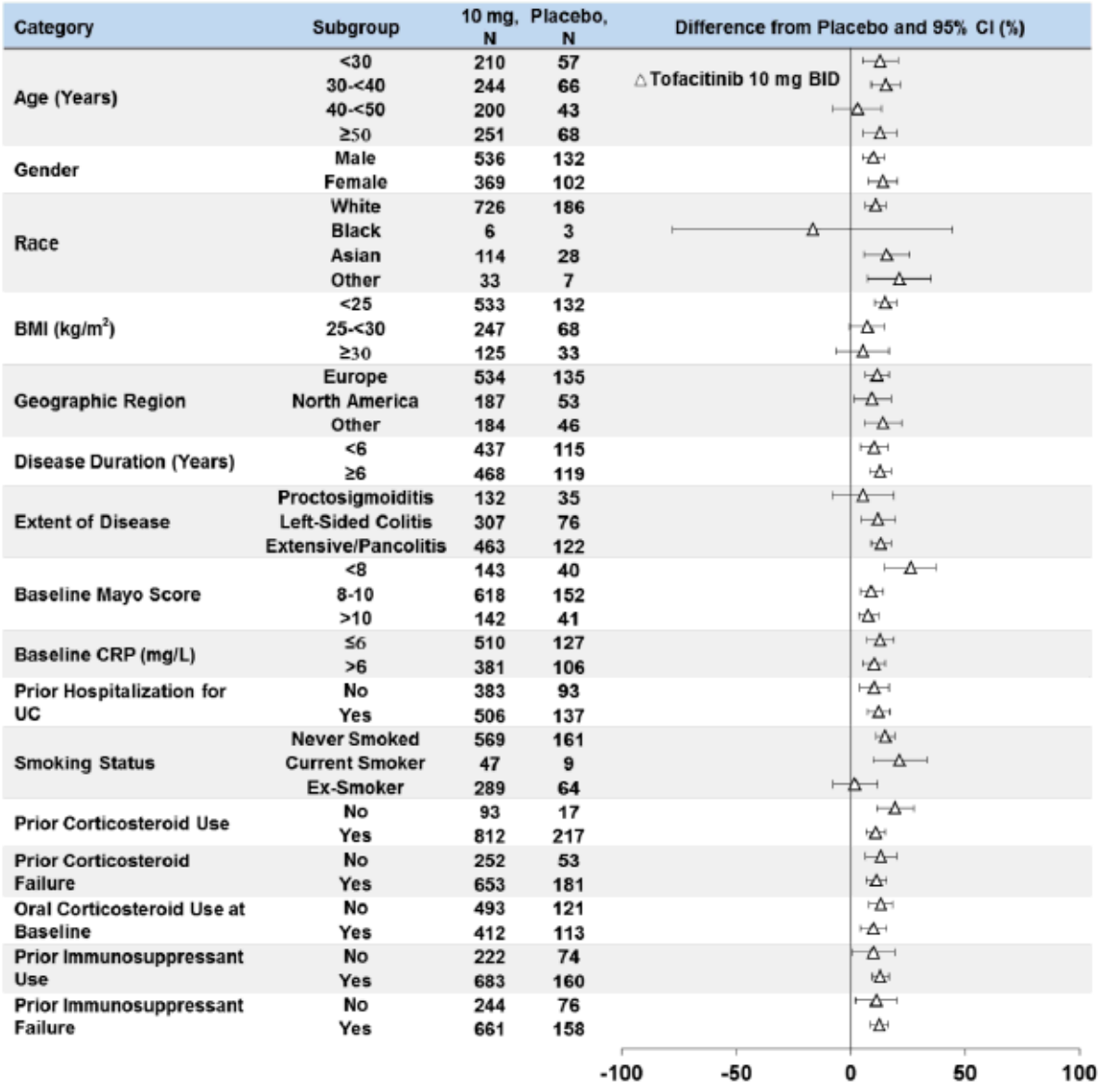
寛解，粘膜治癒，臨床反応，IBDQ および SF-36 について特定の部分集団の結果を以下に示した。寛解，粘膜治癒および臨床反応の寛解導入試験の併合解析での追加解析については第 5 部（CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 14.2.2.2.p，14.2.3.2.p，14.2.5.2.p）に示した。CRP のベースライン値別の部分集団解析は基準範囲上限（ULN）の 2 倍をカットオフ値とし，以下に示した。ベースライン時の罹病期間および Mayo スコアでは，ベースライン時の中央値（CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 14.1.2.1.3.p，14.1.2.2.p）をカットオフ値とし，以下に示した。ほとんどの部分集団解析では，寛解導入試験の併合解析のみを提示した。これらの個々の試験（A3921094 および A3921095）の結果は第 5 部の総括報告書に示した（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 17，19，21，22，5.3.5.1 項 A3921095-report-body Table 17，19，21，22）。ただし，抗 TNF 薬の前治療歴または前治療無効

に関する部分集団については，個々の試験データおよび併合試験データともに寛解，粘膜治癒および臨床反応の結果を本 3.3.2.4 項に示した。抗 TNF 薬無効の定義については本 1.5.2 項に示した。

3.3.2.1. 寛解の部分集団解析

Week 8 の寛解率の部分集団解析（併合 FAS）を Figure 6 および Appendix 5 に示した。年齢, BMI, 病型，ベースライン時の Mayo スコア，喫煙状況およびステロイドの使用別の部分集団間で寛解における治療効果の大きさには若干差が認められたが，一部の症例数が少ない部分集団を除き，すべての部分集団でトファシチニブ 10 mg BID 群はプラセボ群と比較して良好な結果を示した。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。

Figure 6.　Week 8 の寛解率の部分集団解析（トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との比較）：併合（A3921094 および A3921095，FAS，NRI，中央読影機関による読影）



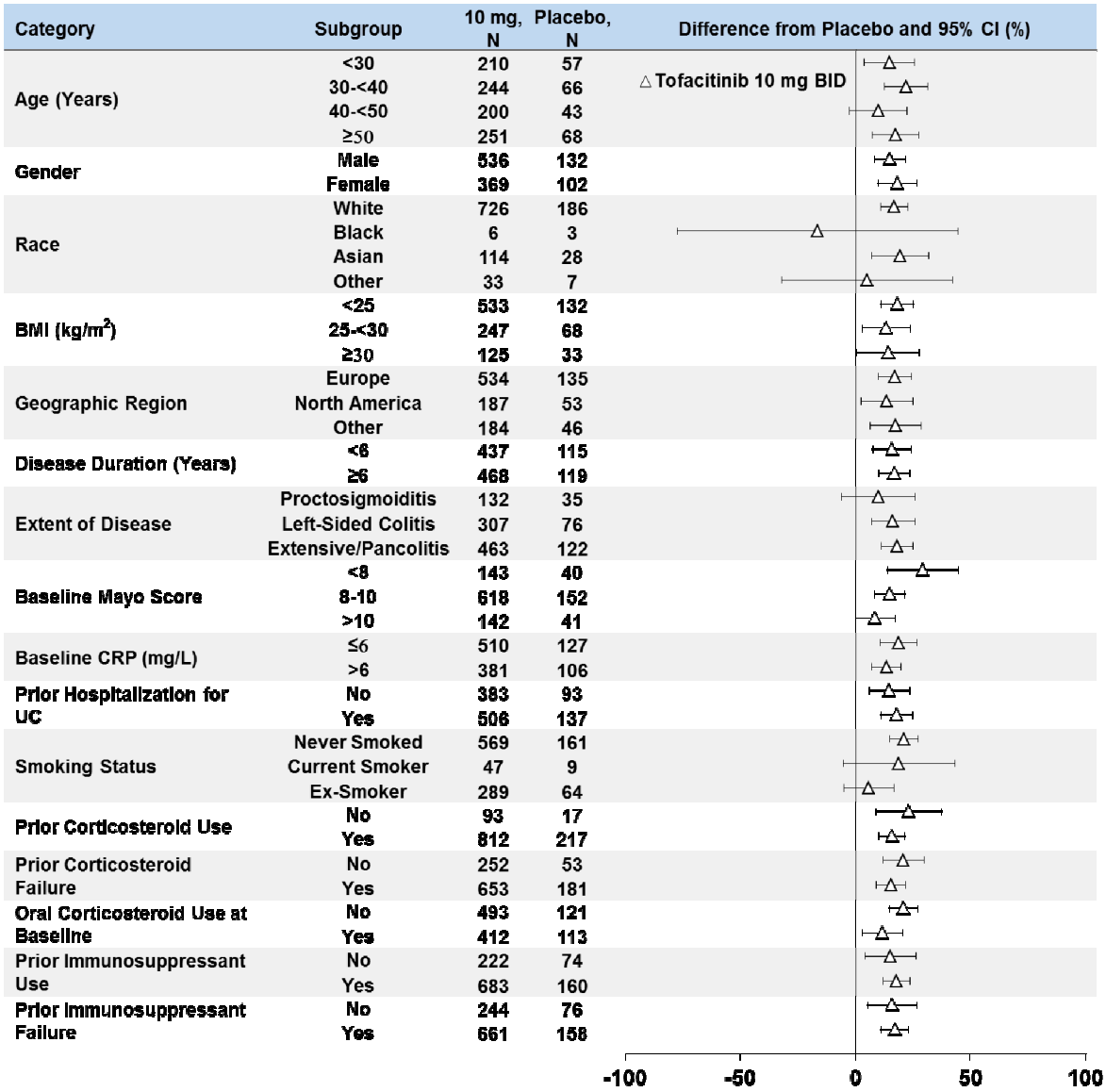
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，CI：信頼区間，CRP：C 反応性蛋白，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，NRI：non-responder imputation，UC：潰瘍性大腸炎

3.3.2.2. 粘膜治癒の部分集団解析

Week 8 の粘膜治癒率の部分集団解析（併合 FAS）を Figure 7 および Appendix 6 に示した。年齢，ベースライン時のステロイド使用の有無，ベースライン時の Mayo スコアおよび CRP のベースライン値別の部分集団間で，粘膜治癒における治療効果の大きさには若干差が認められたが，一部の症例数が少ない部分集団を除き，すべての部分集団でトファシチニブ 10 mg BID 群はプラセボ群と比較して良好な結果を示した。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。しかし，炎症の活動性が低いことが示唆される，ベースライン時のステロイド使用がない，Mayo スコアが低いまたは CRP が低値である被験者では，プラセボ群と比較してより大きな差が示される可能性も示唆された。

Figure 7.　Week 8 の粘膜治癒率の部分集団解析（トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との比較）：併合（A3921094 および A3921095，FAS，NRI，中央読影機関による読影）



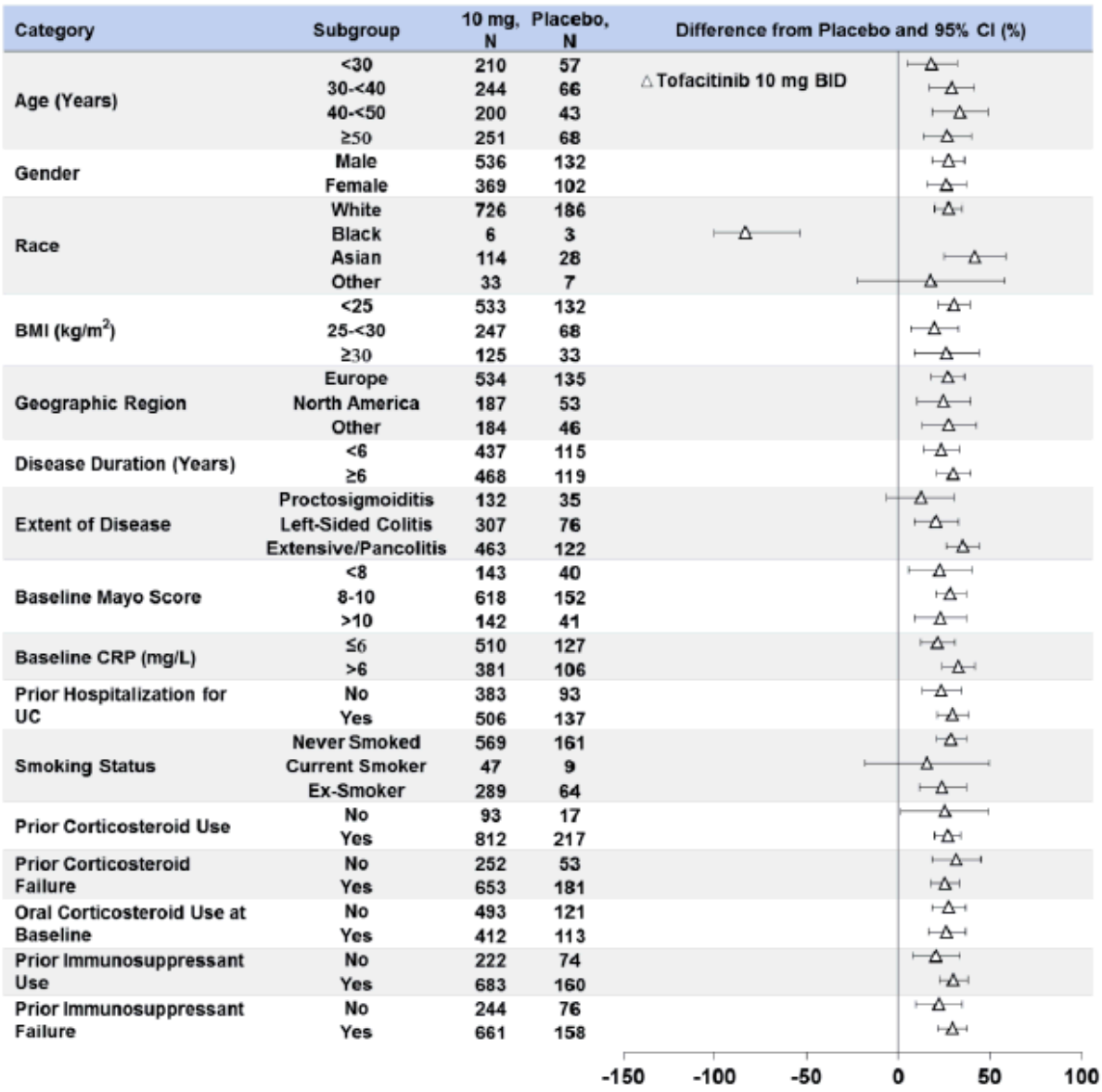
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，CI：信頼区間，CRP：C 反応性蛋白，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，NRI：non-responder imputation，UC：潰瘍性大腸炎

3.3.2.3. 臨床反応の部分集団解析

Week 8 の臨床反応率の部分集団解析（併合 FAS）を Figure 8 および Appendix 7 に示した。年齢，BMI，病型，ベースライン時の CRP および喫煙状況別の部分集団間で，臨床反応における治療効果の大きさには若干差が認められたが，一部の症例数が少ない部分集団を除き，すべての部分集

団でトファシチニブ 10 mg BID 群はプラセボ群と比較して良好な結果を示した。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。

Figure 8. Week 8 の臨床反応率の部分集団解析（トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との比較）：併合（A3921094 および A3921095，FAS，NRI，中央読影機関による読影）



BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，CI：信頼区間，CRP：C 反応性蛋白，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，NRI：non-responder imputation，UC：潰瘍性大腸炎

3.3.2.4. 特定の臨床評価項目での抗 TNF 薬による前治療の部分集団解析

寛解導入試験（A3921094 および A3921095）の Week 8 の寛解率，粘膜治癒率および臨床反応率について，抗 TNF 薬による前治療の部分集団解析結果をそれぞれ Table 72，Table 73 および Table 74 に示した。インフリキシマブの処方用量以上の用量（最大用量≥5 mg/kg）での前治療無

効例における Week 8 での寛解および Week 8 での粘膜治癒は, それぞれ, CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 2.1.3.p および 2.2.3.p に示した。

評価項目を通じて, 抗 TNF 薬の前治療歴のある被験者および抗 TNF 薬無効例（2 剤以上の抗 TNF 薬無効の被験者および抗 TNF 薬に一次無効の被験者を含む）を含む最も難治性の抗 TNF 薬による前治療の部分集団でも治療効果が認められた。治療効果の大きさは，抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無によらず，各部分集団で同様であった。また，併合解析では，抗 TNF 薬が 1 剤での無効例における治療効果は，抗 TNF 薬が 2 剤以上での無効例と同様であった。しかし，抗 TNF 薬による前治療で二次無効の被験者における治療効果は一次無効の被験者と比べて大きかった。

Table 72. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 8 の寛解率 : A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

	A3921094			A3921095			併合（A3921094 および 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	トファシチニブ 10 mg BID N=905	プラセボ N=234	プラセボ群との差
部分集団	N1 n（%）	N1 n（%）	差（95% CI）[a]	N1 n（%）	N1 n（%）	差（95% CI）[a]	N1 n（%）	N1 n（%）	差（95% CI）[a]
抗 TNF 薬による前治療歴の有無別									
なし	222 56 (25.2)	57 9 (15.8)	9.4 (−1.6, 20.5)	195 43 (22.1)	47 4 (8.5)	13.5 (3.7, 23.4)	417 99 (23.7)	104 13 (12.5)	11.2 (3.7, 18.8)
あり	254 32 (12.6)	65 1 (1.5)	11.1 (6.0, 16.1)	234 28 (12.0)	65 0 (0.0)	12.0 (7.8, 16.1)	488 60 (12.3)	130 1 (0.8)	11.5 (8.2, 14.8)
抗 TNF 薬無効の有無別									
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)	440 106 (24.1)	110 13 (11.8)	12.3 (5.0, 19.5)
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)	465 53 (11.4)	124 1 (0.8)	10.6 (7.3, 13.9)
抗 TNF 薬無効：薬剤数別									
1	154 22 (14.3)	42 1 (2.4)	11.9 (4.7, 19.1)	158 17 (10.8)	43 0 (0.0)	10.8 (5.9, 15.6)	312 39 (12.5)	85 1 (1.2)	11.3 (7.0, 15.7)
≥ 2	89 5 (5.6)	22 0 (0.0)	5.6 (0.8, 10.4)	64 9 (14.1)	17 0 (0.0)	14.1 (5.5, 22.6)	153 14 (9.2)	39 0 (0.0)	9.2 (4.6, 13.7)
抗 TNF 薬無効：理由別 [b]									
一次無効	141 13 (9.2)	45 1 (2.2)	7.0 (0.6, 13.4)	112 6 (5.4)	29 0 (0.0)	5.4 (1.2, 9.5)	253 19 (7.5)	74 1 (1.4)	6.2 (2.0, 10.3)
二次無効	88 12 (13.6)	15 0 (0.0)	13.6 (6.5, 20.8)	99 19 (19.2)	28 0 (0.0)	19.2 (11.4, 26.9)	187 31 (16.6)	43 0 (0.0)	16.6 (11.2, 21.9)

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.2.2.3，5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table a073a.1，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.2.2.3，5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table a073a.2，5.3.5.3 SCE Table 14.2.2.2.p

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，LOE：効果不十分，N：解析対象集団の例数，N1：各群の被験者数（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。

b. 一次無効には，治療不成功の理由が LOE，または AE と LOE の両方（AE/LOE），反応未達成の被験者が含まれる。二次無効には，治療不成功の理由が LOE または AE/LOE の両方，持続的な反応の維持不成功の被験者が含まれる。

Table 73. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 8 の粘膜治癒率：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

	A3921094			A3921095			併合（A3921094 および 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	トファシチニブ 10 mg BID N=905	プラセボ N=234	プラセボ群との差
部分集団	N1 n（%）	N1 n（%）	差（95% CI）[a]	N1 n（%）	N1 n（%）	差（95% CI）[a]	N1 n（%）	N1 n（%）	差（95% CI）[a]
抗 TNF 薬による前治療歴の有無別									
なし	222 88 (39.6)	57 15 (26.3)	13.3 (0.2, 26.4)	195 71 (36.4)	47 9 (19.1)	17.3 (4.1, 30.4)	417 159 (38.1)	104 24 (23.1)	15.1 (5.7, 24.4)
あり	254 61 (24.0)	65 4 (6.2)	17.9 (10.0, 25.7)	234 51 (21.8)	65 4 (6.2)	15.6 (7.8, 23.5)	488 112 (23.0)	130 8 (6.2)	16.8 (11.2, 22.4)
抗 TNF 薬無効の有無別									
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)	440 168 (38.2)	110 24 (21.8)	16.4 (7.4, 25.3)
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)	465 103 (22.2)	124 8 (6.5)	15.7 (10.0, 21.4)
抗 TNF 薬無効：薬剤数別									
1	154 40 (26.0)	42 3 (7.1)	18.8 (8.4, 29.3)	158 36 (22.8)	43 4 (9.3)	13.5 (2.6, 24.4)	312 76 (24.4)	85 7 (8.2)	16.1 (8.6, 23.7)
≥ 2	89 15 (16.9)	22 1 (4.5)	12.3 (0.6, 24.0)	64 12 (18.8)	17 0 (0.0)	18.8 (9.2, 28.3)	153 27 (17.6)	39 1 (2.6)	15.1 (7.3, 22.9)
抗 TNF 薬無効：理由別[b]									
一次無効	14 24 (17.0)	45 2 (4.4)	12.6 (3.9, 21.2)	112 14 (12.5)	29 3 (10.3)	2.2 (−10.5, 14.8)	253 38 (15.0)	74 5 (6.8)	8.3 (1.0, 15.5)
二次無効	88 26 (29.5)	15 2 (13.3)	16.2 (−3.5, 35.9)	99 31 (31.3)	28 0 (0.0)	31.3 (22.2, 40.4)	187 57 (30.5)	43 2 (4.7)	25.8 (16.7, 34.9)

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.2.3.3，5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table a073a.1，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.2.3.3，5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table a073a.2，5.3.5.3 SCE Table 14.2.3.2.p

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，LOE：効果不十分，N：解析対象集団の例数， N1：各群の被験者数（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。

b. 一次無効には，治療不成功の理由が LOE，または AE と LOE の両方（AE/LOE），反応未達成の被験者が含まれる。二次無効には，治療不成功の理由が LOE または AE/LOE の両方，持続的な反応の維持不成功の被験者が含まれる。

Table 74. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 8 の臨床反応率：A3921094，A3921095，併合（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

	A3921094			A3921095			併合（A3921094 および 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	トファシチニブ 10 mg BID N=905	プラセボ N=234	プラセボ群との差
部分集団	N1 n（%）	N1 n（%）	差（95% CI）[a]	N1 n（%）	N1 n（%）	差（95% CI）[a]	N1 n（%）	N1 n（%）	差（95% CI）[a]
抗 TNF 薬による前治療歴の有無別									
なし	222 147 (66.2)	57 28 (49.1)	17.1 (2.7, 31.5)	195 120 (61.5)	47 15 (31.9)	29.6 (14.6, 44.6)	417 267 (64.0)	104 43 (41.3)	22.7 (12.2, 33.2)
あり	254 138 (54.3)	65 12 (18.5)	35.9 (24.6, 47.1)	234 116 (49.6)	65 17 (26.2)	23.4 (11.0, 35.9)	488 254 (52.0)	130 29 (22.3)	29.7 (21.3, 38.2)
抗 TNF 薬無効の有無別									
なし	233 157 (67.4)	58 28 (48.3)	19.1 (4.9, 33.3)	207 127 (61.4)	52 15 (28.8)	32.5 (18.5, 46.5)	440 284 (64.5)	110 43 (39.1)	25.5 (15.3, 35.6)
あり	243 128 (52.7)	64 12 (18.8)	33.9 (22.5, 45.4)	222 109 (49.1)	60 17 (28.3)	20.8 (7.6, 33.9)	465 237 (51.0)	124 29 (23.4)	27.6 (18.9, 36.3)
抗 TNF 薬無効：薬剤数別									
1	N/A N/A	N/A N/A	N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A	312 162 (51.9)	85 21 (24.7)	27.2 (16.5, 37.9)
≥ 2	N/A N/A	N/A N/A	N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A	153 75 (49.0)	39 8 (20.5)	28.5 (13.6, 43.5)
抗 TNF 薬無効：理由別[b]									
一次無効	N/A N/A	N/A N/A	N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A	253 116 (45.8)	74 19 (25.7)	20.2 (8.5, 31.9)
二次無効	N/A N/A	N/A N/A	N/A	N/A N/A	N/A N/A	N/A	187 102 (54.5)	43 9 (20.9)	33.6 (19.5, 47.7)

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.2.3.5，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.2.3.5，5.3.5.3 SCE Table 14.2.5.2.p

AE：有害事象，BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，LOE：効果不十分，N：解析対象集団の例数， N1：各群の被験者数（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。

b. 一次無効には，治療不成功の理由が LOE，または AE と LOE の両方（AE/LOE），反応未達成の被験者が含まれる。二次無効には，治療不成功の理由が LOE または AE/LOE の両方，持続的な反応の維持不成功の被験者が含まれる。

3.3.2.5. IBDQ の部分集団解析

A3921094 および A3921095 試験の併合解析における，抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団について，IBDQ 総スコアおよびドメイン（腸症状，全身症状，情動機能，社会機能）スコアの記述統計量およびベースラインからの変化量（FAS, 観測データ）を Appendix 8 に示した。

A3921094 および A3921095 試験の併合解析における，抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団について，線形混合効果モデルを用いた IBDQ 総スコアおよび各ドメインスコアのベースラインからの変化量の解析をそれぞれ Table 75 および CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 14.5.2.2.p に示した。

個々の試験における全体集団と同様（Table 47），A3921094 および A3921095 試験の併合解析における，抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団のトファシチニブ 10 mg BID 群では，Week 4 および Week 8 で，プラセボ群と比較して IBDQ 総スコアおよび各ドメインスコアのそれぞれに有意な改善が示された（Table 75 および CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 14.5.2.2.p）。

A3921094 および A3921095 試験の併合解析における，抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団について，IBDQ に基づく二値変数の評価項目の要約を Table 76 に示した。個々の試験における全体集団と同様（Table 48），Week 8 における 170 以上の IBDQ 総スコア（IBDQ 寛解），IBDQ 総スコアのベースラインからの 16 点以上の増加（IBDQ 臨床反応）が認められた被験者の割合が，両部分集団のトファシチニブ 10 mg BID 群ではプラセボ群と比較して有意に高かった（Table 76）。

Table 75. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，観測データ）

部分集団					調整済み	プラセボ群との差	
評価項目	分類	来院	投与群	N	平均	差	(95% CI)
抗 TNF 薬の前治療歴の有無別							
IBDQ 総スコア	あり	Week 4[a]	トファシチニブ				
			10 mg BID	476	35.2	19.1	(13.0, 25.1)
			プラセボ	130	16.2		
		Week 8	トファシチニブ				
			10 mg BID	459	38.9	21.5	(15.3, 27.6)
			プラセボ	118	17.5		
	なし	Week 4[a]	トファシチニブ				
			10 mg BID	402	40.1	14.0	(6.9, 21.1)
			プラセボ	101	26.1		
		Week 8	トファシチニブ				
			10 mg BID	388	46.8	17.1	(10.0 24.3)
			プラセボ	100	29.7		
抗 TNF 薬無効の有無別							
IBDQ 総スコア	あり	Week 4[a]	トファシチニブ			17.6	(11.4, 23.7)
			10 mg BID	453	35.0		
			プラセボ	124	17.5		
		Week 8	トファシチニブ				
			10 mg BID	437	38.2	19.7	(13.5, 26.0)
			プラセボ	114	18.5		
	なし	Week 4[a]	トファシチニブ				
			10 mg BID	425	40.0	15.9	(9.0, 22.9)
			プラセボ	107	24.1		
		Week 8	トファシチニブ				
			10 mg BID	410	47.2	19.2	(12.2, 26.1)
			プラセボ	104	28.0		

Source：5.3.5.3 SCE Table 14.5.2.2.p

BID : 1 日 2 回，CI : 信頼区間，FAS : 最大の解析対象集団，IBDQ : Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，N : 欠測値なしの被験者数，TNF：腫瘍壊死因子

a. 早期中止例のデータが Week 2 の来院期間に測定された場合，本表では Week 4 のデータとして集計した。

Table 76. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ に基づく二値変数の評価項目：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，NRI）

部分集団							プラセボ群との差	
評価項目	分類	来院	投与群	N	n	(%)	%差	(95% CI)
抗 TNF 薬の前治療歴の有無別								
IBDQ 総スコア≥170	あり	Week 4[a]	トファシチニブ 10 mg BID	488	206	(42.2)	19.9	(11.5, 28.3)
			プラセボ	130	29	(22.3)		
		Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	488	232	(47.5)	22.9	(14.3, 31.6)
			プラセボ	130	32	(24.6)		
	なし	Week 4[a]	トファシチニブ 10 mg BID	417	205	(49.2)	9.7	(−0.8, 20.3)
			プラセボ	104	41	(39.4)		
		Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	417	230	(55.2)	13.8	(3.2, 24.4)
			プラセボ	104	43	(41.3)		
ベースラインからの増加：IBDQ 総スコア≥16	あり	Week 4[a]	トファシチニブ 10 mg BID	488	345	(70.7)	23.0	(13.5, 32.5)
			プラセボ	130	62	(47.7)		
		Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	488	336	(68.9)	23.5	(14.0, 33.0)
			プラセボ	130	59	(45.4)		
	なし	Week 4[a]	トファシチニブ 10 mg BID	417	306	(73.4)	17.6	(7.2, 28.1)
			プラセボ	104	58	(55.8)		
		Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	417	312	(74.8)	13.3	(3.0, 23.5)
			プラセボ	104	64	(61.5)		
抗 TNF 薬無効の有無別								
IBDQ 総スコア≥170	あり	Week 4[a]	トファシチニブ 10 mg BID	465	197	(42.4)	19.8	(11.2, 28.4)
			プラセボ	124	28	(22.6)		
		Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	465	219	(47.1)	22.1	(13.2, 31.0)
			プラセボ	124	31	(25.0)		
	なし	Week 4[a]	トファシチニブ 10 mg BID	440	214	(48.6)	10.5	(0.2, 20.7)
			プラセボ	110	42	(38.2)		
		Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	440	243	(55.2)	15.2	(5.0, 25.5)
			プラセボ	110	44	(40.0)		
ベースラインからの増加：IBDQ 総スコア≥16	あり	Week 4[a]	トファシチニブ 10 mg BID	465	327	(70.3)	21.1	(11.4, 30.9)
			プラセボ	124	61	(49.2)		
		Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	465	317	(68.2)	21.4	(11.6, 31.1)
			プラセボ	124	58	(46.8)		

Table 76. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ に基づく二値変数の評価項目：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，NRI）

部分集団							プラセボ群との差	
評価項目	分類	来院	投与群	N	n	(%)	%差	(95% CI)
	なし	Week 4[a]	トファシチニブ					
			10 mg BID	440	324	(73.6)	20.0	(9.8, 30.2)
			プラセボ	110	59	(53.6)		
		Week 8	トファシチニブ					
			10 mg BID	440	331	(75.2)	16.1	(6.1, 26.2)
			プラセボ	110	65	(59.1)		

Source：5.3.5.3 SCE Table 14.5.2.3.p
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，IBDQ：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，N：解析対象集団の例数，n：該当例数，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. 早期中止例のデータが Week 2 の来院期間に測定された場合，本表では Week 4 のデータとして集計した。

3.3.2.6. SF-36 の部分集団解析

A3921094 および A3921095 試験の併合解析における，抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団について，SF-36 のコンポーネント・サマリースコアおよび下位尺度のスコアの記述統計量およびベースラインからの変化量を Appendix 9 に示した。A3921094 および A3921095 試験の併合解析における，抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団について，Week 8 における SF-36 のコンポーネント・サマリースコアのベースラインからの変化量の解析を Table 77 に示した。SF-36 の下位尺度のスコアの解析結果を CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 14.5.4.3.p に示した。

個々の試験における全体集団と同様（Table 49），A3921094 および A3921095 試験の併合解析における，すべての SF-36 のコンポーネントおよび下位尺度について，両部分集団のトファシチニブ 10 mg BID 群では，Week 8 に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示された（Table 77 および CTD 5.3.5.3 項 SCE Table 14.5.4.3.p）。

Table 77. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の SF-36 コンポーネント・サマリースコアのベースラインからの変化量（ANCOVA）：併合解析（A3921094 および A3921095，FAS，観測データ）

部分集団					調整済み	プラセボ群との差	
評価項目	分類	来院	投与群	N	平均	差	(95% CI)
抗 TNF 薬の前治療歴の有無別							
身体的側面の QoL サマリースコア（Physical Component Score）	あり	Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	453	6.2	3.9	(2.5, 5.2)
			プラセボ	114	2.3		
	なし	Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	387	7.0	2.6	(1.2, 4.1)
			プラセボ	100	4.3		
精神的側面の QoL サマリースコア（Mental Component Score）	あり	Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	453	6.2	2.5	(0.6, 4.4)
			プラセボ	114	3.7		
	なし	Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	387	8.1	4.2	(2.1, 6.4)
			プラセボ	100	3.9		
抗 TNF 薬無効の有無別							
身体的側面の QoL サマリースコア（Physical Component Score）	あり	Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	431	6.1	3.8	(2.5, 5.2)
			プラセボ	111	2.2		
	なし	Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	409	7.0	2.6	(1.2, 4.1)
			プラセボ	103	4.4		
精神的側面の QoL サマリースコア（Mental Component Score）	あり	Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	431	6.1	2.6	(0.7, 4.5)
			プラセボ	111	3.5		
	なし	Week 8	トファシチニブ 10 mg BID	409	8.1	4.0	(1.9, 6.2)
			プラセボ	103	4.1		

Source：5.3.5.3 SCE Table 14.5.4.3.p
ANCOVA：共分散分析，BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：欠測値なしの被験者数，QoL：生活の質，SF-36：Short Form-36，TNF：腫瘍壊死因子

3.3.2.7. 寛解導入試験の部分集団の有効性のまとめ

寛解導入試験（A3921094 および A3921095）での寛解，粘膜治癒および臨床反応を解析した結果，すべての部分集団での治療効果が認められ，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るものではないことが示された。

治療効果は，寛解導入試験の試験別の解析と併合解析における寛解および粘膜治癒について，ならびに併合解析における臨床反応について，抗 TNF 薬無効例と抗 TNF 薬無効例以外の部分集団で結果は類似していた。ただし，寛解導入試験の試験別の解析と併合解析での主要評価項目の寛解および重要な副次評価項目の粘膜治癒について，抗 TNF 薬無効例の部分集団での治療効果は，抗 TNF 薬による前治療の二次無効の被験者で一次無効の被験者に比べて大きかった。

3.3.3. 第 3 相寛解維持試験（A3921096）

Week 52 の寛解，粘膜治癒，IBDQ および SF-36 について，FAS の特定の部分集団での解析結果を以下に示した。CRP ベースライン値別の部分集団解析は，ULN をカットオフ値とした結果を以下に示した。ベースライン時の罹病期間および Mayo スコアの部分集団解析は, それぞれのベースライン時の中央値（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.1.2.1.3.2，14.1.2.2）をカットオフ値とした結果を以下に示した。

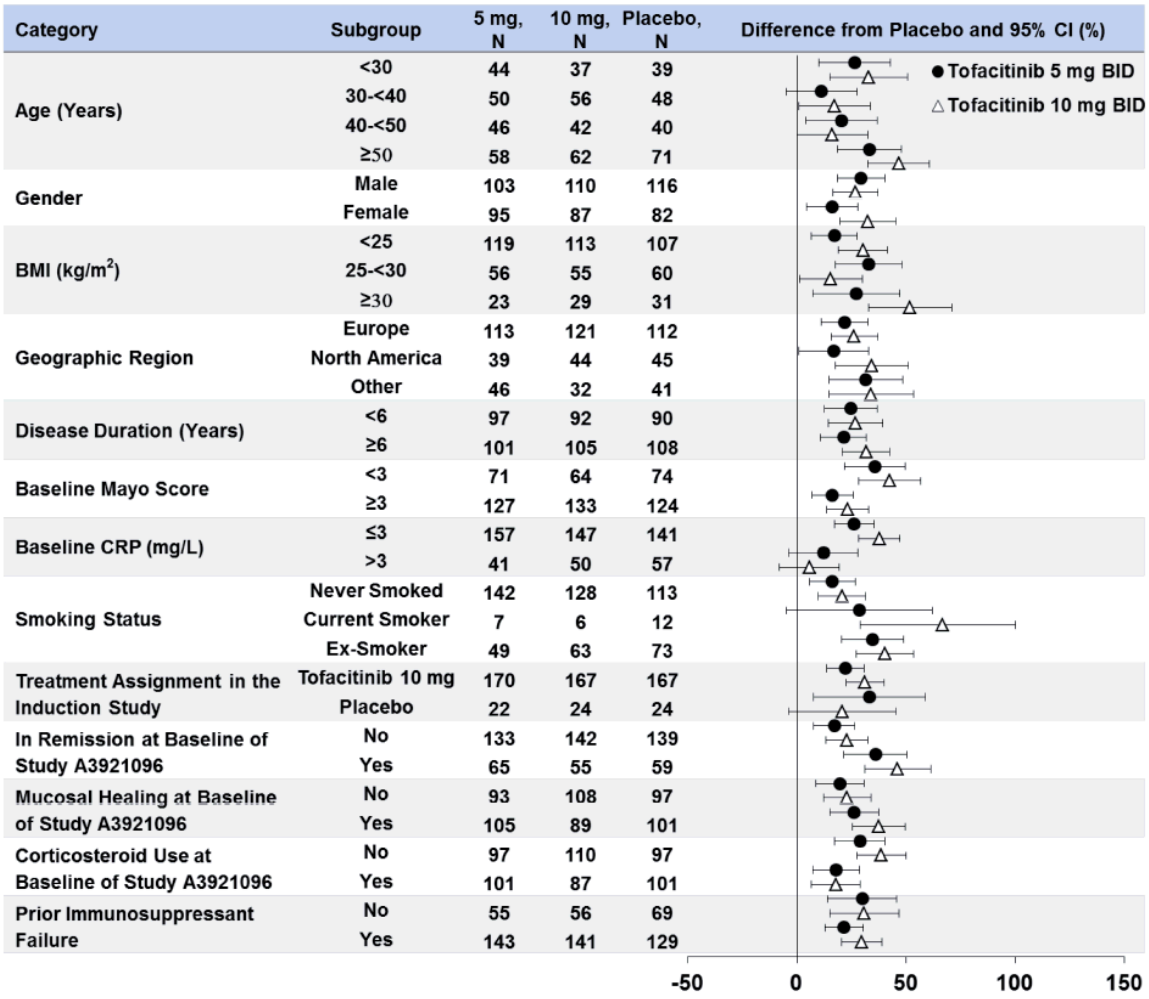
Week 52 の追加の部分集団解析（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.2.2.4，14.2.2.5，14.2.3.4，14.2.3.5），ベースライン時に寛解であった被験者での持続的ステロイドフリー寛解についての部分集団解析（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.2.4.3，14.2.4.4），Week 52 の臨床反応についての部分集団解析（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Table 14.2.5.3.10，14.2.5.3.11）は第 5 部に示した。

寛解および粘膜治癒についての抗 TNF 薬の前治療歴または抗 TNF 薬無効に関連する部分集団解析は，本 3.3.3.3 項に示した。抗 TNF 薬無効の定義は本 1.5.2 項に示した。

3.3.3.1. 寛解の部分集団解析

Week 52 の寛解率の部分集団解析（FAS）を Figure 9 および Appendix 10 に示した。Week 52 における寛解に対する治療効果は，全体集団で認められた結果およびすべての部分集団で認められた結果と概して同様であった。年齢，ベースライン時の寛解状況，ベースライン時の CRP 値，ベースライン時の Mayo スコアおよびステロイドの使用により定義された部分集団では差が認められたが，一部の症例数が少ない部分集団を除き，すべての部分集団でトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群はプラセボ群と比較して良好な結果を示した。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。

Figure 9.　Week 52 の寛解率の部分集団解析（トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群とプラセボ群との比較）：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

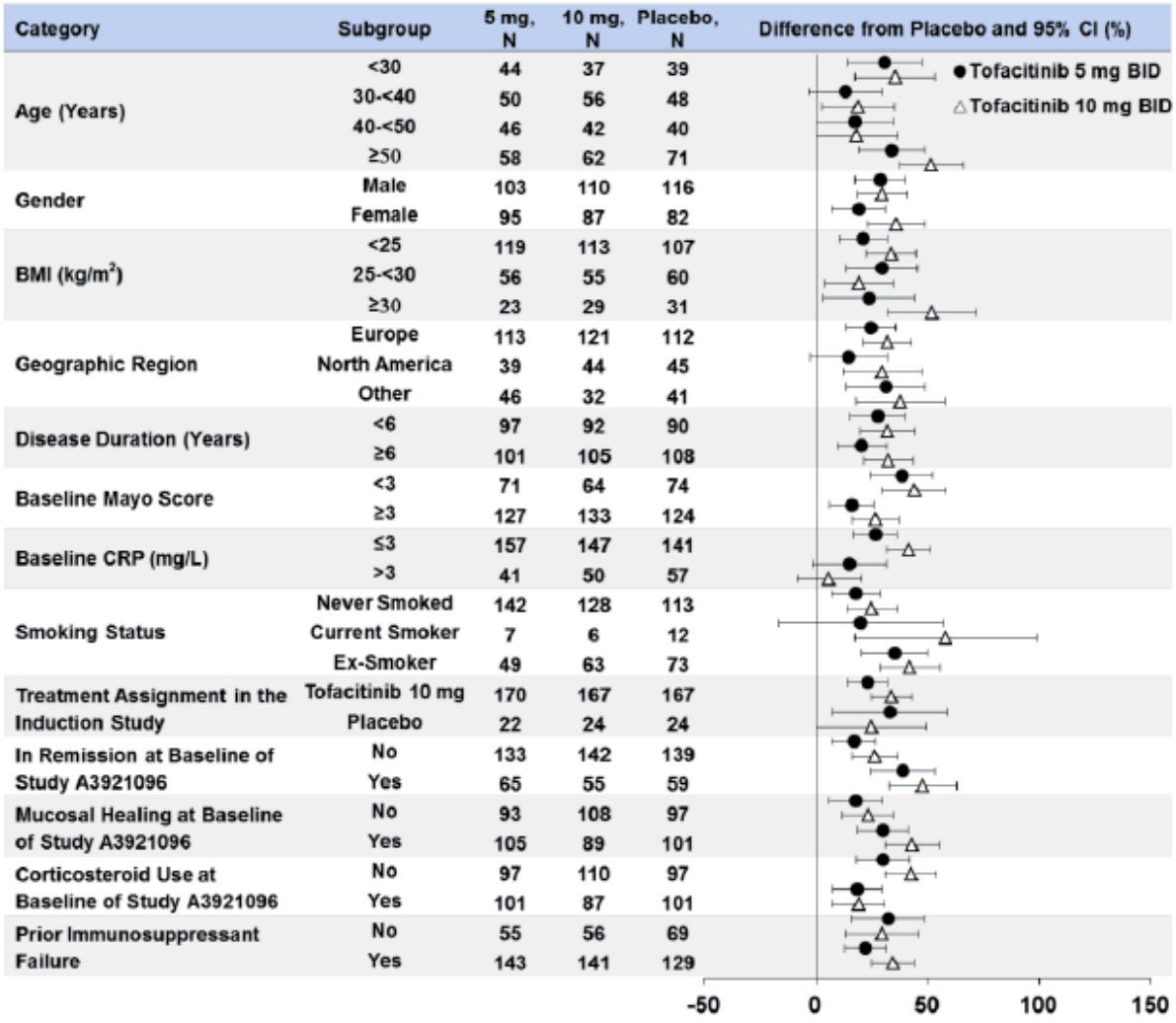


Source：5.3.5.1 A3921096-additional-analyses A3921096 remission subgroup forest plot
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，CI：信頼区間，CRP：C 反応性蛋白，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，NRI：non-responder imputation

3.3.3.2. 粘膜治癒の部分集団解析

Week 52 の粘膜治癒率の部分集団解析（FAS）を Figure 10 および Appendix 11 に示した。年齢，ベースライン時の寛解状況，ベースライン時の CRP 値，ベースライン時の Mayo スコアおよび経口ステロイドの使用により定義された部分集団では差が認められたが，一部の症例数が少ない部分集団を除き，すべての部分集団でトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群はプラセボ群と比較して良好な結果を示した。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。

Figure 10. Week 52 の粘膜治癒率の部分集団解析（トファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群とプラセボ群との比較）：A3921096（FAS，NRI，中央読影機関による読影）



Source：5.3.5.1 A3921096-additional-analyses A3921096 mucosal healing subgroup forest plot
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，CI：信頼区間，CRP：C 反応性蛋白，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，NRI：non-responder imputation

3.3.3.3. 特定の臨床評価項目での抗 TNF 薬による前治療の部分集団解析

寛解維持試験（A3921096）の Week 52 の寛解率，粘膜治癒率および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率について，抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団解析の結果をそれぞれ Table 78，Table 79 および Table 80 に示した。評価項目を通じて抗 TNF 薬の前治療歴のある被験者や抗 TNF 薬無効例（抗 TNF 薬に一次無効例を含む）を含む最も難治性の抗 TNF 薬無効例の部分集団でも治療効果が認められた。治療効果の大きさは抗 TNF 薬の前治療歴のない部分集団や抗 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

での治療効果は，トファシチニブ 10 mg BID 群で，5 mg BID 群に比べ大きく，主要評価項目および重要な副次評価項目で 9.7%から 16.7%の範囲で差が認められた。

A3921096 試験の Week 52 における寛解率について，A3921096 試験のベースライン時の寛解状態および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団解析も行った（Table 81）。Week 52 の寛解率について，両トファシチニブ群の治療効果（プラセボ群との差）は，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団の，ベースライン時に寛解であった被験者（トファシチニブ 5 mg BID 群:40.0%, 10 mg BID 群:46.3%）およびベースライン時に臨床反応のみが得られた被験者（トファシチニブ 5 mg BID 群：24.4%, 10 mg BID 群：26.4%）で認められた。ベースライン時に寛解であった被験者での Week 52 における寛解率について，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 10 mg BID 群（45.2%）で 5 mg BID 群（23.0%）と比べて大きかった。ベースライン時に臨床反応のみが得られた被験者での Week 52 における寛解率について，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 10 mg BID 群（20.1%）で 5 mg BID 群（8.2%）に比べて大きかった。A3921096 試験のベースライン時に寛解状態であった被験者のうち，抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団での治療効果（プラセボとの差）は，抗 TNF 薬無効例のトファシチニブ 10 mg BID 群（45.2%）と抗 TNF 薬無効例以外部分集団のトファシチニブ 5 mg BID 群（40.0%）および 10 mg BID 群（46.3%）と同様であった。

Table 78. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 52 の寛解率［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（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		
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）
抗 TNF 薬による前治療歴の有無別 [a]								
なし	106	11 (10.4)	108	44 (40.7)	30.4 (19.4, 41.3)	96	43 (44.8)	34.4 (22.9, 45.9)
あり	92	11 (12.0)	90	24 (26.7)	14.7 (3.4, 26.0)	101	37 (36.6)	24.7 (13.2, 36.2)
抗 TNF 薬無効の有無別 [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)

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.2.4，14.2.2.5，5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.1.1.b，3.1.3.b
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：各群の被験者数（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
95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。
寛解（n）は Mayo スコアの合計が 2 点以下で個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点であることと定義した。
a. 寛解導入試験のベースライン時のデータに基づく。

Table 79. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 52 の粘膜治癒率［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（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		
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）
抗 TNF 薬による前治療歴の有無別 [a]								
なし	106	14 (13.2)	108	45 (41.7)	28.5 (17.1, 39.8)	96	50 (52.1)	38.9 (27.0, 50.8)
あり	92	12 (13.0)	90	29 (32.2)	19.2 (7.3, 31.0)	101	40 (39.6)	26.6 (14.8, 38.3)
抗 TNF 薬無効の有無別 [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)

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.3.4，14.2.3.5，5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.2.1.b，3.2.3.b
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：各群の被験者数（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
95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。
粘膜治癒（n）は Mayo 内視鏡サブスコアが 0 または 1 と定義した。
a. 寛解導入試験のベースライン時のデータに基づく。

Table 80. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の Week 24 および Week 52 の両時点の持続的ステロイドフリー寛解率［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（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		
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）
抗 TNF 薬による前治療歴の有無別 [a]								
なし	36	1 (2.8)	43	17 (39.5)	36.8 (21.2, 52.3)	34	17 (50.0)	47.2 (29.6, 64.9)
あり	23	2 (8.7)	22	6 (27.3)	18.6 (−3.3, 40.5)	21	9 (42.9)	34.2 (10.1, 58.3)
抗 TNF 薬無効の有無別 [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：5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.4.3，14.2.4.4

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：ベースライン時のステロイドの使用の有無によらず，ベースライン時に寛解であった被験者数，N1：各群の被験者数（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

95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。

持続的ステロイドフリー寛解は，A3921096 試験のベースラインで寛解であった被験者で，Week 24 および Week 52 の両時点で 4 週間以上前からステロイドを使用せず寛解維持した場合と定義した。

a. 寛解導入試験のベースライン時のデータに基づく。

Table 81. 部分集団別（ベースラインで寛解であった被験者または臨床反応のみが得られた被験者における抗 TNF 薬無効の有無）の Week 52 の寛解率［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（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		
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）
A3921096 試験のベースライン時に寛解であった被験者								
抗 TNF 薬無効の有無別 [a]								
なし	38	5 (13.2)	47	25 (53.2)	40.0 (22.2, 57.9)	37	22 (59.5)	46.3 (27.2, 65.4)
あり	21	1 (4.8)	18	5 (27.8)	23.0 (0.4, 45.6)	18	9 (50.0)	45.2 (20.4, 70.1)
A3921096 試験のベースライン時に臨床反応のみが得られた（寛解に達せず）被験者								
抗 TNF 薬無効の有無別 [a]								
なし	70	7 (10.0)	64	22 (34.4)	24.4 (10.8, 38.0)	66	24 (36.4)	26.4 (12.8, 39.9)
あり	66	9 (13.6)	64	14 (21.9)	8.2 (-4.8, 21.3)	74	25 (33.8)	20.1 (6.6, 33.7)

Source：5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 107a.1，107a.3
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：各群の被験者数（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
95% CI は二項比率の差に対する正規近似に基づく。
寛解（n）は Mayo スコアの合計が 2 点以下で個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点であることと定義した。
a. 寛解導入試験のベースライン時のデータに基づく。

3.3.3.4. IBDQ の部分集団解析

IBDQ 総スコアおよびドメイン（腸症状，全身症状，情動機能，社会機能）スコアの記述統計量およびベースラインからの変化量（FAS，観測データ）を CTD 5.3.5.1 項 A3921096-additional-analyses Table 2.4.1.b に示した。

A3921096 試験の抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団について，線形混合効果モデルを用いた IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量の解析を Table 82 に示した。Week 8，Week 24 および Week 52 における IBDQ 総スコアについて，両部分集団のトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群では，プラセボ群と比べて統計的に有意かつ臨床的に意味のある寛解維持の効果が示された（Table 82）。同様に IBDQ ドメインスコアについても同様の結果が得られた（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-additional-analyses Table 2.4.2.b）。

A3921096 試験の抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団について，IBDQ 寛解（IBDQ 総スコアが 170 以上）の要約を Table 83 に示した。両部分集団のトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で，Week 8，Week 24 および Week 52 に IBDQ 総スコアが 170 以上（IBDQ 寛解）であった被験者の割合は，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（Table 83）。IBDQ 臨床反応（IBDQ 総スコアの寛解導入試験のベースラインからの 16 点以上の増加）についても同様の結果が認められた（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-additional-analyses Table 2.4.3.b)。

Table 82. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，観測データ）

部分集団					調整済み	プラセボ群との差	
評価項目	分類	来院	投与群	N	平均	差	(95% CI)
抗 TNF 薬の前治療歴の有無別							
IBDQ 総スコア	あり	Week 8[a]	トファシチニブ 5 mg BID	89	−8.3	15.1	(5.2, 25.0)
			トファシチニブ 10 mg BID	98	−6.8	16.7	(7.0, 26.3)
			プラセボ	90	−23.4		
		Week 24	トファシチニブ 5 mg BID	63	−7.4	26.9	(15.4, 38.4)
			トファシチニブ 10 mg BID	75	−4.0	30.2	(19.1, 41.4)
			プラセボ	43	−34.2		
		Week 52	トファシチニブ 5 mg BID	45	−3.1	32.3	(19.1, 45.5)
			トファシチニブ 10 mg BID	60	−1.9	33.5	(20.8, 46.2)
			プラセボ	24	−35.4		
	なし	Week 8[a]	トファシチニブ 5 mg BID	107	−0.2	25.9	(17.2, 34.6)
			トファシチニブ 10 mg BID	95	1.9	27.9	(19.0, 36.9)
			プラセボ	106	−26.1		
		Week 24	トファシチニブ 5 mg BID	85	−4.5	31.7	(21.6, 41.8)
			トファシチニブ 10 mg BID	81	1.1	37.3	(27.0, 47.6)
			プラセボ	54	−36.2		
		Week 52	トファシチニブ 5 mg BID	67	0.6	28.0	(16.3, 39.7)
			トファシチニブ 10 mg BID	67	1.2	28.6	(16.8, 40.4)
			プラセボ	30	−27.4		
抗 TNF 薬無効の有無別							
IBDQ 総スコア	あり	Week 8[a]	トファシチニブ 5 mg BID	82	−7.8	15.9	(5.7, 26.0)
			トファシチニブ 10 mg BID	91	−5.4	18.3	(8.4, 28.2)
			プラセボ	87	−23.7		
		Week 24	トファシチニブ 5 mg BID	57	−7.0	27.5	(15.5, 39.4)
			トファシチニブ 10 mg BID	71	−3.0	31.5	(19.9, 43.0)
			プラセボ	41	−34.4		
		Week 52	トファシチニブ 5 mg BID	40	−3.3	31.8	(17.9, 45.8)

Table 82. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ 総スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，観測データ）

部分集団					調整済み	プラセボ群との差	
評価項目	分類	来院	投与群	N	平均	差	(95% CI)
			トファシチニブ 10 mg BID	57	−1.7	33.5	(20.1, 46.8)
			プラセボ	22	−35.1		
	なし	Week 8[a]	トファシチニブ 5 mg BID	114	−1.1	24.8	(16.2, 33.3)
			トファシチニブ 10 mg BID	102	−0.1	25.8	(17.0, 34.6)
			プラセボ	109	−25.9		
		Week 24	トファシチニブ 5 mg BID	91	−5.0	31.3	(21.4, 41.1)
			トファシチニブ 10 mg BID	85	−0.1	36.1	(26.0, 46.2)
			プラセボ	56	−36.2		
		Week 52	トファシチニブ 5 mg BID	72	0.4	28.8	(17.5, 40.1)
			トファシチニブ 10 mg BID	70	0.7	29.0	(17.6, 40.5)
			プラセボ	32	−28.4		

Source：5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.4.2.b
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，IBDQ：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，N：欠測値なしの被験者数，TNF：腫瘍壊死因子
a. 早期中止例のデータが Week 4 の来院期間に測定された場合，本表では Week 8 のデータとして集計した。

Table 83. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ 総スコア ≥170［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，NRI）

部分集団						プラセボ群との差	
評価項目	分類	来院	投与群	N	n (%)	%差	(95% CI)
抗 TNF 薬の前治療歴の有無別							
IBDQ 総スコア≥170	あり	Week 8[a]	トファシチニブ 5 mg BID	90	55 (61.1)	15.5	(1.1, 29.8)
			トファシチニブ 10 mg BID	101	61 (60.4)	14.7	(0.8, 28.7)
			プラセボ	92	42 (45.7)		
		Week 24	トファシチニブ 5 mg BID	90	46 (51.1)	21.8	(7.9, 35.7)
			トファシチニブ 10 mg BID	101	58 (57.4)	28.1	(14.7, 41.5)
			プラセボ	92	27 (29.3)		
		Week 52	トファシチニブ 5 mg BID	90	38 (42.2)	21.6	(8.4, 34.7)
			トファシチニブ 10 mg BID	101	54 (53.5)	32.8	(20.0, 45.6)
			プラセボ	92	19 (20.7)		
	なし	Week 8[a]	トファシチニブ 5 mg BID	108	85 (78.7)	30.6	(18.3, 42.8)
			トファシチニブ 10 mg BID	96	75 (78.1)	30.0	(17.4, 42.6)
			プラセボ	106	51 (48.1)		
		Week 24	トファシチニブ 5 mg BID	108	67 (62.0)	34.7	(22.2, 47.2)
			トファシチニブ 10 mg BID	96	64 (66.7)	39.3	(26.6, 52.0)
			プラセボ	106	29 (27.4)		
		Week 52	トファシチニブ 5 mg BID	108	57 (52.8)	33.0	(20.9, 45.1)
			トファシチニブ 10 mg BID	96	59 (61.5)	41.6	(29.3, 54.0)
			プラセボ	106	21 (19.8)		
抗 TNF 薬無効の有無別							
IBDQ 総スコア≥170	あり	Week 8[a]	トファシチニブ 5 mg BID	83	50 (60.2)	15.3	(0.5, 30.1)
			トファシチニブ 10 mg BID	93	60 (64.5)	19.6	(5.4, 33.8)
			プラセボ	89	40 (44.9)		
		Week 24	トファシチニブ 5 mg BID	83	41 (49.4)	21.3	(7.1, 35.6)
			トファシチニブ 10 mg BID	93	58 (62.4)	34.3	(20.7, 47.8)
			プラセボ	89	25 (28.1)		
		Week 52	トファシチニブ 5 mg BID	83	33 (39.8)	20.7	(7.3, 34.0)

Table 83. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の IBDQ 総スコア ≥170［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，NRI）

部分集団						プラセボ群との差	
評価項目	分類	来院	投与群	N	n (%)	%差	(95% CI)
			トファシチニブ 10 mg BID	93	52 (55.9)	36.8	(23.8, 49.8)
			プラセボ	89	17 (19.1)		
	なし	Week 8[a]	トファシチニブ 5 mg BID	115	90 (78.3)	29.6	(17.6, 41.7)
			トファシチニブ 10 mg BID	104	76 (73.1)	24.5	(11.8, 37.1)
			プラセボ	109	53 (48.6)		
		Week 24	トファシチニブ 5 mg BID	115	72 (62.6)	34.2	(21.9, 46.4)
			トファシチニブ 10 mg BID	104	64 (61.5)	33.1	(20.5, 45.7)
			プラセボ	109	31 (28.4)		
		Week 52	トファシチニブ 5 mg BID	115	62 (53.9)	32.8	(20.9, 44.7)
			トファシチニブ 10 mg BID	104	61 (58.7)	37.6	(25.4, 49.7)
			プラセボ	109	23 (21.1)		

Source：5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.4.3.b
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，IBDQ：Inflammatory Bowel Disease Questionnaire，N：解析対象集団の例数，n：評価項目の基準に合致した例数，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. 早期中止例のデータが Week 4 の来院期間に測定された場合，本表では Week 8 のデータとして集計した。

3.3.3.5. SF-36 の部分集団解析

A3921096 試験における抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団について，SF-36 のコンポーネント・サマリースコアおよび下位尺度のスコアの記述統計量およびベースラインからの変化量を CTD 5.3.5.1 項 A3921096-additional-analyses Table 2.4.6.b に示した。A3921096 試験における抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無別の部分集団について，SF-36 のコンポーネント・サマリースコアのベースラインから Week 52 までの変化量の解析を Table 84 に示した。

Week 52 におけるすべての SF-36 コンポーネント・サマリースコアについて，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両部分集団では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寛解維持の効果が示された（Table 84）。SF-36 の下位尺度のスコアについてもほぼ同様の結果であった（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-additional-analyses Table 2.4.7.b）。

Table 84. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の SF-36 コンポーネント・サマリースコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，観測データ）

部分集団					調整済み	プラセボ群との差	
評価項目	分類	来院	投与群	N	平均	差	(95% CI)
抗 TNF 薬の前治療歴の有無別							
身体的側面の QoL サマリースコア（Physical Component Score）	あり	Week 52 [a]	トファシチニブ 5 mg BID	55	−0.9	5.2	(2.2, 8.3)
			トファシチニブ 10 mg BID	63	−1.2	4.9	(1.9, 7.9)
			プラセボ	32	−6.1		
	なし	Week 52 [a]	トファシチニブ 5 mg BID	74	−1.2	4.8	(2.0, 7.6)
			トファシチニブ 10 mg BID	78	−0.2	5.8	(3.0, 8.5)
			プラセボ	39	−5.9		
精神的側面の QoL サマリースコア（Mental Component Score）	あり	Week 52 [a]	トファシチニブ 5 mg BID	55	−2.2	4.4	(0.6, 8.3)
			トファシチニブ 10 mg BID	63	−0.8	5.8	(2.1, 9.6)
			プラセボ	32	−6.7		
	なし	Week 52 [a]	トファシチニブ 5 mg BID	74	−1.7	6.9	(3.2, 10.5)
			トファシチニブ 10 mg BID	78	−1.0	7.6	(3.9, 11.2)
			プラセボ	39	−8.5		
抗 TNF 薬無効の有無別							
身体的側面の QoL サマリースコア（Physical Component Score）	あり	Week 52[a]	トファシチニブ 5 mg BID	50	−1.1	5.2	(2.0, 8.3)
			トファシチニブ 10 mg BID	60	−0.9	5.3	(2.2, 8.4)
			プラセボ	30	−6.2		
	なし	Week 52 [a]	トファシチニブ 5 mg BID	79	−1.0	4.8	(2.1, 7.5)
			トファシチニブ 10 mg BID	81	−0.5	5.3	(2.6, 8.1)
			プラセボ	41	−5.9		
精神的側面の QoL サマリースコア（Mental Component Score）	あり	Week 52 [a]	トファシチニブ 5 mg BID	50	−2.2	4.6	(0.6, 8.7)
			トファシチニブ 10 mg BID	60	−0.6	6.2	(2.3, 10.2)
			プラセボ	30	−6.8		
	なし	Week 52 [a]	トファシチニブ 5 mg BID	79	−1.7	6.6	(3.0, 10.1)
			トファシチニブ 10 mg BID	81	−1.2	7.2	(3.6, 10.7)
			プラセボ	41	−8.3		

Table 84. 部分集団別（抗 TNF 薬の前治療歴および抗 TNF 薬無効の有無）の SF-36 コンポーネント・サマリースコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）［トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）群とプラセボ群との比較］：A3921096（FAS，観測データ）

部分集団					調整済み	プラセボ群との差	
評価項目	分類	来院	投与群	N	平均	差	(95% CI)

Source：5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.4.7.b
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS ：最大の解析対象集団，N：欠測値なしの被験者数，QoL：生活の質，SF-36：Short Form-36，TNF：腫瘍壊死因子
a. 早期中止例のデータが Week 32 または Week 40 の来院期間に測定された場合，本表では Week 52 のデータとして集計した。

3.3.3.6. 寛解維持試験の部分集団の有効性のまとめ

寛解維持試験（A3921096）の Week 52 の寛解および粘膜治癒の両評価項目での治療効果は，全体集団で認められた結果およびすべての部分集団のトファシチニブ 5 mg BID 群または 10 mg BID 群で認められた結果と概して同様であった。部分集団によらず，治療効果が認められ，全体の治療効果がある特定の部分集団の影響を大きく受けるものではないことが示された。全体集団と同様に，寛解における治療効果は，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。

主要評価項目の寛解および重要な副次評価項目について，抗 TNF 薬の前治療歴のある被験者や抗 TNF 薬無効例（抗 TNF 薬に一次無効の被験者を含む）を含む最も難治性の抗 TNF 薬の部分集団においても，治療効果が認められた。治療効果の大きさは抗 TNF 薬の前治療歴のない部分集団や抗 TNF 薬無効例以外の部分集団で，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は，トファシチニブ 10 mg BID 群で，5 mg BID 群に比べ大きく，主要評価項目および重要な副次評価項目で 9.7%から 16.7%の範囲で差が認められた。A3921096 試験のベースライン時の寛解状態および抗 TNF 薬無効例の部分集団の解析結果からも支持する結果が得られた。

4. 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

中等症または重症の活動期にある UC に対するゼルヤンツ錠 5 mg の用法・用量案は，第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）および第 3 相寛解維持試験（A3921096）の結果を中心に設定した。なお，寛解導入試験（A3921094）および寛解維持試験（A3921096）において，日本人集団と試験全体の集団の有効性の結果に一貫性があり，安全性プロファイルは両集団で同様であり，かつ日本人集団で新たな安全性上のシグナルがみられなかったことから，試験全体の成績を日本人集団に適用することは可能であると考えた（CTD 2.7.6.2.4.5 項および 2.7.6.4.4.5 項）。

＜用法・用量（案）＞

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

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

4.1. 用法・用量（案）の設定根拠

4.1.1. 寛解導入療法における用法・用量（案）の設定根拠

第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で得られた有効性データ（本 3.2.2 項）は，中等症から重症の UC 患者における寛解導入療法としてトファシチニブ 10 mg BID の使用を支持した。いずれの試験においても，トファシチニブ 10 mg BID は，主要評価項目である Week 8 の寛解率およびほとんどの副次評価項目において，統計的に有意な，かつ臨床的に意味のある有効性を示した。10 mg BID の有効性は，抗 TNF 薬無効例と抗 TNF 薬無効例以外の被験者と同様であった（本 3.3.2.4 項）。

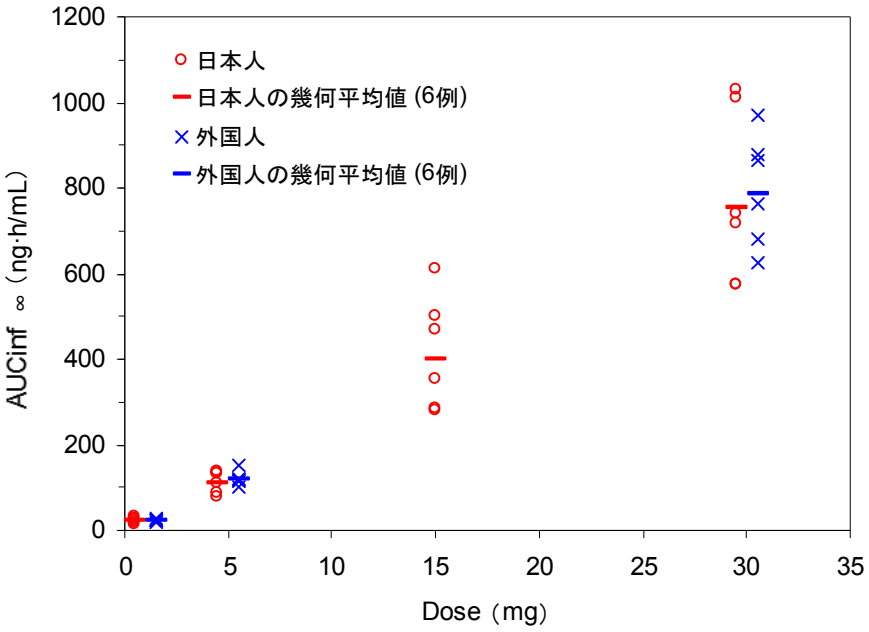
寛解導入療法におけるトファシチニブ 10 mg BID の短期安全性プロファイルをプラセボと比較するための併合解析のデータセット［コホート 1：第 2 相および第 3 相寛解導入試験（A3921063，A3921094 および A3921095）］において 10 mg BID の有害事象プロファイルに重要な安全性の懸念は認められなかった（CTD 2.7.4.2 項）。

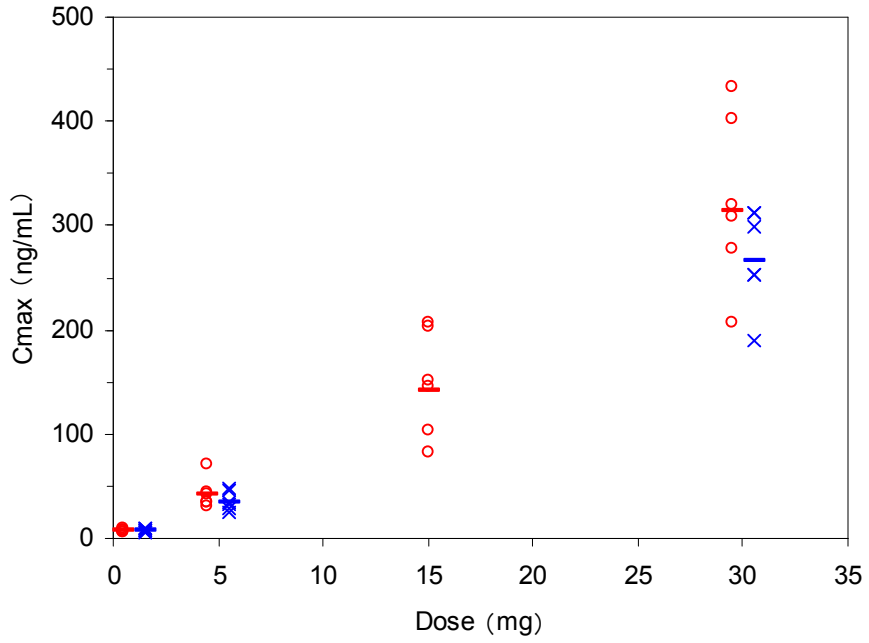
4.1.1.1. 薬物動態

4.1.1.1.1. 健康成人における単回投与時の薬物動態比較

日本人および外国人健康成人被験者を対象とした第 1 相試験（A3921036）では，日本人および外国人の薬物動態（PK）の類似性について検討した。単回経口投与時の被験者ごとの時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度–時間曲線下面積（AUC_{inf}）および最高血漿中濃度（C_{max}）を Figure 11 に示す。日本人健康成人に 1～30 mg を単回経口投与したときのトファシチニブの全身曝露量は，ほぼ用量に比例して増加し，外国人と同様であった。

Figure 11.　日本人および外国人健康成人にトファシチニブを 1 mg，5 mg，15 mg および 30 mg 単回経口投与したときの AUC_{inf} および C_{max} の分布（外国人データは，1 mg，5 mg および 30 mg のみ）（A3921036 試験）





（A3921036 試験　総括報告書 Table B5.2.1.1 より作成）
C_{max}：最高血漿中濃度，AUC_{inf}：投与後ゼロ時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

4.1.1.1.2. UC 患者における薬物動態比較

第 2 相試験（A3921063），第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）および第 3 相寛解維持試験（A3921096）より得られた 1096 例（非アジア人 948 例，日本人以外のアジア人 65 例，日本人 54 例，不明 29 例）の PK データを併合し，UC 患者におけるトファシチニブの PK に及ぼす内因性および外因性要因の影響を検討することを目的にポピュレーション PK 解析を実施した（CTD 2.7.2.3.2 項）。

PK に影響を及ぼす共変量を探索した結果を以下に要約する。

- 女性は男性と比較して経口クリアランス（CL/F）が 13.2 %低い。
- アジア人は非アジア人と比較して CL/F が 6.8%低い。
- クレアチニンクリアランス（CLcr）が 50 mL/min の患者は CLcr が 108.7 mL/min（ポピュレーション PK データセットにおける中央値）の患者と比較して CL/F が 24.0%低い。
- 体重が 53 kg および 95 kg（ポピュレーション PK データセットの 10 および 90 パーセンタイル値）の見かけの分布容積（V/F）推定値は，72 kg（ポピュレーション PK データセットの中央値）の被験者の V/F 推定値と比較してそれぞれ 16.4%低い値および 17.6%高い値を示した。
- 年齢が 80 歳の高齢患者は 40 歳（ポピュレーション PK データセットの中央値）の患者と比較して V/F が 7.7%低い。
- 女性は男性と比較して V/F が 15.5 %低い。

上述の CL/F または V/F に及ぼす影響に基づき，これら内因性要因が C_{max} および AUC に及ぼす影響ならびに UC 患者に対する用量調整の必要性について検討した。

ベースライン時の CLcr を除き，AUC および C_{max} の比の点推定値および 90%信頼区間は 0.88～1.22 の範囲であり，用量調整は不要と考えた。ベースライン時の CLcr 値が 50 mL/min の患者では，標準的な患者（ベースライン時の CLcr が 108.7 mL/min，解析に用いたデータセットにおける中央値）と比較して，AUC が 32%高くなると推定された。PK 解析に含めた患者の中で，ベースライン時の CLcr 値が 60 mL/min 未満の患者の数は 32 例と限られていたことから，腎機能障害を有する患者における用量調整については，第 1 相試験（A3921004 および A3921006）の結果を用いて検討した結果，軽度の腎機能障害を有する UC 患者での用量調節は不要であるが，中等度および重度の腎機能障害を有する UC 患者では，推奨用量の半量に減量することが推奨された。

有効性および安全性の曝露量反応（E-R）関係では，平均血漿中濃度（C_{avg}）を最も関連する曝露量の指標として使用したことから，ポピュレーション PK 解析から得られた定常状態における投与量ごとの C_{avg} を人種別に検討した結果，日本人，日本人以外のアジア人および非アジア人で C_{avg} は同様に分布し，人種間の違いは認められなかった（CTD 2.7.2.3.5.2 項）。

4.1.1.2. 曝露量と有効性の関係

第 3 相試験の有効性データを用いて E-R 解析を実施し，他の用量と有効性を比較することで，10 mg BID を寛解導入療法の用法・用量としての適切性を検討した。

寛解導入および維持療法期間の有効性の E-R 関係は，それぞれ解析した。E-R モデルによる解析では，ポピュレーション PK 解析から得られた被験者ごとの C_{avg} の推定値を効果の予測因子として用いた。

4.1.1.2.1. 寛解導入効果に関する E-R 解析

第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）においてプラセボ，トファシチニブ 10 mg および 15 mg BID 投与時の併合データを用いて，中央読影機関または治験実施施設による読影による Week 8 の臨床効果の評価項目である二値データに基づく E-R 解析を実施した（CTD 2.7.2 項に要約する）。中央読影機関による読影の内視鏡評価は寛解，臨床的寛解，粘膜治癒，臨床反応，内視鏡反応および内視鏡寛解の判断に用いた。治験実施施設による判読の内視鏡評価は寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および内視鏡寛解の判断に用いた。本項では，中央読影機関による読影の寛解および粘膜治癒（それぞれ主要評価項目および重要な副次評価項目）についてまとめた（CTD 2.7.2.3.4.2 項）。

解析の結果から支持される事項を以下に示す。

- 第 3 相寛解導入試験の併合データ（A3921094 および A3921095）において，10 mg BID 投与時の寛解率（主要評価項目）および粘膜治癒率（重要な副次評価項目）のプラセボとの差はそれぞれ 12.7%および 17.8%と推定された（中央読影機関による読影）。

- 5 mg および 10 mg BID 投与時に相当する C_{avg} で予測される寛解率および粘膜治癒率を比較したとき，5 mg BID 投与の有効性が低いことが示された。5 mg BID 投与時（C_{avg}：16.8 ng/mL）に予測される寛解率のプラセボとの差は 6.36%であり，臨床的な意義は低いと考えた。

- 15 mg BID 投与時に相当する C_{avg} で予測される寛解率（24.6%）は，実際の観測値（45.0%）よりも低かった。PK 解析において平均曝露量において用量に比例して増加していること，トファシチニブ 15 mg BID 投与時の各被験者の C_{avg} が，わずかに高かった 1 例を除き，すべて 10 mg BID 投与時の C_{avg} の範囲内であったことから，この差はトファシチニブ 15 mg BID 投与で予測される曝露量よりも高いことに起因するのではないと考えた。予測値と観測値の違いは, 15 mg BID 投与の被験者数が 20 例と少ないことが要因の一つと考えられる。なお, 15 mg BID 投与は，プラセボと 10 mg BID 間の寛解導入効果の違いをより明確にするため，試験開始直後に中止した。

- 寛解率および粘膜治癒率における E-R 解析では, トファシチニブの曝露以外に, ベースライン時の Mayo スコアおよび抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無が有意な予測因子となった。Week 8 における効果のプラセボとの差は，ベースライン時の Mayo スコアが低いほど，効果が高い傾向がみられ，プラセボ群およびトファシチニブ群のいずれにおいても，抗 TNF 薬無効例で，それ以外の被験者と比べて反応が低かった。

- 抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無に関わらず，予測される寛解率のプラセボとの差は同様であった。ベースライン時の Mayo スコアは，Week 8 における寛解率と有意な逆の相関を示した。予測される寛解率のプラセボとの差は，ベースライン時の Mayo スコアが 5（試験にける最小値）であった被験者で 21.7%であり，最大値の 12 であった被験者で 7.5%であった（治験実施施設における判読）。

寛解導入試験の有効性評価項目における E-R 解析結果から，中等症から重症の UC 患者における寛解導入療法の用量として 10 mg BID は適切な用量であると判断した。UC の第 3 相試験として実施した短期の寛解導入試験および長期の寛解維持試験で用いた 10 mg BID は，RA の承認用量である 5 mg BID よりも高用量である。このことは，UC における炎症がより重症であることに起因している可能性もあり，UC の治療に用いる初期用量が最大で RA の 4 倍高い事例もあるように，免疫を介した炎症性疾患の治療の最近の方向性と一致している。[1,2,3]

4.1.1.3. 曝露量と安全性の関係

帯状疱疹（HZ）は，本剤の着目すべき有害事象（重篤な感染症，HZ，主要な心血管イベント，悪性腫瘍等）の中で発現率が最も多く，その発現のリスク因子としてアジア人が挙げられている。ここでは，HZ についての E-R 解析の結果を示す（CTD 2.7.2.3.4.3.1 項）。

HZ の発現率はトファシチニブの曝露量の増加と共に上昇し，モデル推定値と観測値は概ね一致した。プラセボ，トファシチニブ 5 mg および 10 mg 投与の推定発現率（件/100 人・年（90% CI）］は時間加重平均投与量（MDOS）に対してそれぞれ 2.09（0.885，4.93），3.08（2.06，4.60）および 4.54（3.50，5.89），定常状態における時間加重平均血漿中濃度（MCAV）（0，16.8 および 33.6 ng/mL）に対してそれぞれ 1.32（0.696，2.51），2.44（1.70，3.49）および 4.48（3.62，5.55）であった。HZ について，10 mg BID の 5 mg BID に対するリスク比は，MCAV を用いた解析から 1.84［95% CI（1.21，2.79）］で 1 を含まないことから，UC 患者を対象とした試験で 10 mg BID では 5 mg BID と比較したとき有意なリスクの増加が認められることが示唆され，RA 患者と同様の結果であった。

トファシチニブの曝露量（MDOS および MCAV）に加え，年齢，性別，人種，ベースライン時の疾患の状態，および抗 TNF 薬の前治療歴等の臨床に関連した共変量についても単変量および多変量解析を用いて HZ の予測因子として評価した。年齢はすべてのモデル（単変量，多変量およびフルモデル）において有意な共変量として検出された（$p<0.005$）。トファシチニブの曝露量（MCAV）は，単変量解析では有意であったものの，多変量フルモデルでは有意水準が 0.05 の場合に有意でなかった。しかしながら，トファシチニブの曝露量（MCAV）は最終モデルに残した結果，有意水準が 0.1 の場合に有意であったことから，HZ の発現に影響を及ぼす可能性のある共変量と判断した。

アジア人および抗 TNF 薬使用状況（抗 TNF 薬無効例とそれ以外）が単変量解析で HZ の発現に影響を及ぼす可能性のある共変量（$p<0.1$）として検出されたが，いずれも多変量解析および最終モデル解析では有意な影響を示さなかった。これらの結果を踏まえ，年齢は HZ の有意な予測因子，トファシチニブの曝露量もまた HZ の発現に影響を及ぼす可能性のある予測因子（10 mg BID 投与では 5 mg BID と比較してリスクが 1.84 倍に上昇する）と考えた。

4.1.1.4. 寛解導入療法の効果を判断する時点についての考察

本剤の寛解導入療法の効果を判断する時点は，第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で本剤 10 mg BID の投与を受けた被験者の約 60%が Week 8（主要評価項目の評価時点）までに臨床反応を示した（本 3.2.2.3.1 項）ことから Week 8 が適切であると考えた。

ただし，寛解導入試験で本剤 10 mg BID に割り付けられ，Week 8 に臨床反応が認められず，長期非盲検試験（A3921139）に移行して 10 mg BID を投与した被験者において，A3921139 試験の 2 ヵ

月（Week 8）時の寛解率，粘膜治癒率，臨床反応率は，それぞれ 14.3%（42/293 例），23.1%（68/294 例），52.9%（155/293 例）であった（本 3.2.4.3 項）。また，これらの被験者における A3921139 試験 2 ヵ月目での 10 mg BID の安全性プロファイルは，コホート 1 と同様であった（Table 85 および Table 86）。

このことから，寛解導入療法の投与期間については Week 8 時点で治療効果の判定を行い，臨床症状の改善が認められない場合は，さらに 8 週間の治療を継続することを考慮することが適切であると考えた。なお，A3921139 試験の 2 ヵ月（Week 8）時に臨床反応が認められなかった被験者はその時点で中止し，それ以降のデータを収集していないことから，寛解導入療法開始後 Week 16 時点までに臨床反応が得られない場合は，本剤の継続投与の必要性を検討し，他の治療法への切り替えを考慮する必要があると考えた。

Table 85. コホート 1 の有害事象および寛解導入試験で臨床反応が認められず長期非盲検試験に移行した被験者における長期非盲検試験の 2 ヵ月時までの有害事象

	コホート 1		長期非盲検試験（2 ヵ月時）
	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	トファシチニブ 10 mg BID
安全性解析対象例数	938	282	295
有害事象発現件数	1171	319	276
有害事象発現例数（%）	515 (54.9)	155 (55.0)	154 (52.2)
重篤な有害事象発現例数（%）	36 (3.8)	18 (6.4)	11 (3.7)
重度の有害事象発現例数（%）	38 (4.1)	15 (5.3)	9 (3.1)
有害事象による中止例数（%）	36 (3.8)	14 (5.0)	7 (2.4)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	16 (1.7)	5 (1.8)	5 (1.7)

Source：CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.3.c1, Table 14.2.1.3.c6.a
BID：1 日 2 回

Table 86. コホート 1 の有害事象および寛解導入試験で臨床反応が認められず長期非盲検試験に移行した被験者における長期非盲検試験の 2 ヵ月時までの着目すべき有害事象

	コホート 1		長期非盲検試験（2 ヵ月時）
	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	トファシチニブ 10 mg BID
安全性解析対象例数	938	282	295
重篤な感染症（%）	8 (0.9)	0	2 (0.7)
帯状疱疹（%）	6 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.3)
主要な心血管イベント（%）	2/905 (0.2)	0/234	0
悪性腫瘍（NMSC を除く）（%）	0/905	0/234	1 (0.3)
NMSC（%）	2/905 (0.2)	0/234	0
消化管穿孔（%）	1/905 (0.1)	1/234 (0.4)	1 (0.3)

Source : CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.1.c1, Table 14.2.10.c1, Table 14.2.11.c1, Table 14.2.13.c1, Table 14.2.8.c6.a, Table 14.2.10.c6.a, Table 14.2.11.c6.a, Table 14.2.13.c6.a
BID：1 日 2 回，NMSC：非黒色腫皮膚癌

4.1.1.5. まとめ

寛解導入試験におけるトファシチニブ 10 mg BID の有効性，安全性および E-R 解析の結果から，中等症から重症の UC 患者に対する寛解導入療法の用法･用量として適切であると考えた。また，ポピュレーション PK ならびに有効性および安全性の E-R 解析の結果から，PK ならびに有効性および安全性と曝露量の関係に明らかな人種差は認められず，日本人と外国人で同様であったことから，日本人においても 10 mg BID が寛解導入療法の用法・用量として適切であると考えた。また，Week 8 時点で治療効果の判定を行い，臨床症状の改善が認められない場合は，さらに 8 週間の治療を継続することを考慮することが適切であると考えた。

4.1.2. 寛解維持療法における用法・用量（案）の設定根拠

第 3 相寛解維持試験（A3921096）におけるトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の有効性データから，8 週間の寛解導入療法後の UC 患者における有効性維持に関し，いずれの用量でも臨床反応または寛解で統計的に有意かつ臨床的に意味のあるベネフィットが示された（本 3.2.3 項）。これらのデータは，中等症から重症の UC 患者における寛解維持療法として 5 mg BID の使用を支持している。また，10 mg BID では 5 mg BID と比べて臨床的ベネフィットが増加し，一部の UC 患者，特に過去の薬物治療において難治性の患者（抗 TNF 薬無効例等）や疾患による負担が大きい患者には 10 mg BID 投与が適切であると考える。UC 患者におけるトファシチニブの寛解維持での用法・用量を妥当とする根拠を以下に示す。

- 寛解導入試験においてトファシチニブの投与を受けた患者（FAS）のうち，寛解維持試験の 5 mg BID 群における Week 52 での寛解率のプラセボとの差は，23.2%（中央読影機関による読影）および 26.3%（治験実施施設による読影）であった（Table 50）。

- 10 mg BID 投与により，5 mg BID よりもさらに 6.3%の被験者が寛解に達し，5 mg BID に対する 10 mg BID の有効性の増加率は 18%であった（Table 87）。

- 重要な副次評価項目である，ベースライン時に寛解であった被験者における持続的ステロイドフリー寛解率（中央読影機関による読影）は，5 mg BID および 10 mg BID で寛解率と同様の結果を示した。10 mg BID 投与により，5 mg BID よりもさらに 11.9%の被験者が持続的ステロイドフリー寛解に達し，5 mg BID に対する 10 mg BID の有効性の増加率は 34%であった（Table 87）。

- もう一つの重要な副次評価項目である粘膜治癒率についても，10 mg BID 投与により，5 mg BID よりもさらに 8.3%の被験者が粘膜治癒に達し，5 mg BID に対する 10 mg BID の有効性の増加率は 22%であった（Table 87）。

- 5 mg BID と比較した 10 mg BID での有効性の増加は，抗 TNF 薬無効例の部分集団で大きかった。特に，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有効性の増加が大きかったことから，全集団と比べて難治性の集団で 10 mg BID のベネフィットがより得られることが示唆された。

- 抗 TNF 薬無効例において，5 mg BID に対する 10 mg BID の有効性の増加率は，寛解率および持続的ステロイドフリー寛解率で 52%および 75%，粘膜治癒率で 32%であった。これらは，

10 mg BID 投与により，それぞれ 5 mg BID よりもさらに 12.5%，16.7%および 9.7%の被験者が各評価項目に達していることを示している。

- 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ける寛解率でも同様に，5 mg BID と比較した 10 mg BID での有効性の増加は，抗 TNF 薬無効例の部分集団で大きかった。10 mg BID のベネフィットは，抗 TNF 薬無効例以外の集団と比べ，難治性の集団でより得られることが示唆された（Table 81）。

Table 87. 寛解維持試験（A3921096）におけるトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の相対的な有効性（FAS，NRI，中央読影機関による読影）

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：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

上記に要約したデータに加え，寛解維持用量の用量設定根拠の補足として E-R 解析（CTD 2.7.2.3.4.2.2.1 項）を用いた。トファシチニブ C_{avg} と Week 24 および Week 52 の有効性評価項目との E-R 関係は 2 つの解析アプローチ（マルコフモデルおよびロジスティック回帰分析）を用いて検討した。寛解に関するデータの解析結果は他の評価項目と同様であり，下記の所見を支持した。

- 10 mg BID および 5 mg BID の予想される有効性は，全集団で 5 mg BID に対し，10 mg BID で 27%から 44%高く，上記に示した結果の通り，主要評価効果項目および重要な副次評価項目を通じて同様であった。

- ベースライン時の Mayo スコアが高い被験者（疾患活動性が高い被験者）および抗 TNF 薬等の過去の治療に難治性である被験者における有効性は低かった。また，トファシチニブによる寛解導入療法期間中に寛解が得られなかった被験者では，寛解が得られた被験者（寛解維

持試験のベースライン時に寛解であった被験者）と比べ，Week 52 における有効性（寛解）は低かった。

- Week 24 および Week 52 における二値変数の有効性評価項目を C_{avg} および抗 TNF 薬による前治療の効果不十分の有無の関数としたロジスティック回帰モデルにおいて，予測される Week 52 の寛解率を 10 mg BID と 5 mg BID で比較したところ，抗 TNF 薬無効例以外の被験者では 5 mg BID と比べ 10 mg BID で 19%増加していたのに対し，抗 TNF 薬無効例では 41%増加していた。これにより，抗 TNF 薬無効例の寛解維持用量として，5 mg BID に比べて 10 mg BID でより多くのベネフィットが得られることが示された。

- 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，Week 52 の予測される寛解率のプラセボとの差（C_{avg} を予測因子およびベースライン時の条件として用いたマルコフモデル）は，5 mg BID および 10 mg BID に相当する C_{avg} において，それぞれ 29%および 41%であった。

- 寛解維持試験のベースライン時に寛解に達していなかった被験者において，Week 52 の寛解率は 5 mg BID で 18%，10 mg BID で 26%であったことから，寛解導入療法期間中に寛解が得られた患者では，寛解が得られなかった患者に比べ，寛解維持効果が高いことが示唆された。

これらの結果より，トファシチニブ 5 mg BID 投与で確実な寛解維持効果が得られ，寛解導入療法期間中に臨床反応が得られた患者においては適切であることを示唆している。トファシチニブ 5 mg BID に対する 10 mg BID の追加的な効果は，特に，抗 TNF 薬無効例や既存療法での選択肢が限られている患者等の難治性の患者における UC 治療で，10 mg BID が有益となる可能性を有していることが示唆された。

寛解維持療法あるいは長期投与における本剤の安全性に関しては，第 2 相試験（A3921063），第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095），第 3 相寛解維持試験（A3921096）および長期非盲検試験（A3921139）を以下の 2 つの併合データによる安全性解析を行った。

- コホート 2（P3 Maintenance）：寛解維持療法におけるトファシチニブの長期安全性プロファイル（53 週投与[注1)]）を比較（10 mg BID とプラセボ，5 mg BID とプラセボ，および 10 mg BID と 5 mg BID）するためのデータセット

- コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）：UC 患者におけるトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 投与時の安全性プロファイルを評価するデータセット。このコホートは UC 患者におけるトファシチニブ投与時の安全性データを最も多く包含しており，治療期間の延長に伴って潜在する有害事象（悪性腫瘍等）が評価可能である。

有害事象，重篤な感染症，悪性腫瘍，主要な心血管イベントの発現率について，5 mg BID，10 mg BID，プラセボの間で大きな差は認められなかった（CTD 2.7.4 項 Table 1，Table 2，Table 13 お

注1) 第 3 相寛解維持試験の投与期間は 53 週間である。最終有効性評価は 52 週目に実施する。

よび Table 14）が，コホート 2（P3 Maintenance）において，HZ の発現率は 5 mg BID で 2.05/100 人・年，10 mg BID で 6.64/100 人・年，プラセボで 0.97/100 人・年であり，用量依存的に発現頻度が増加する傾向が認められた（CTD 2.7.4.2.1.5.1.3.1 項）。コホート 2 の日本人において，HZ の報告はなかった。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 HZ の発現率（4.33/100 人・年）は，コホート 2（P3 Maintenance）で認められた発現率の範囲内（2.05～6.64/100 人・年）であり，HZ の発現リスク率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。主要用量（Predominant Dose : PD）5 mg BID（1 日平均投与量が 15 mg 未満）群の発現率は 4.03/100 人・年であり，PD 10 mg BID（1 日平均投与量が 15 mg 以上）群の 4.40/100 人・年と同程度であった（CTD 2.7.4.2.1.5.1.3.1 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 の発現率は 8.03/100 人・年であり，トファシチニブの PD 5 mg BID 群で 0.00/100 人・年，PD 10 mg BID 群で 11.21/100 人・年，寛解導入後用量（Post Induction Dose : PInd）5 mg BID 群で 0.00/100 人・年, PInd 10 mg BID 群で 9.76/100 人・年であった（CTD 2.7.4.2.1.5.1.3.6 項）。

以上のことから，安全性と有効性のバランスを考慮し，寛解導入後の寛解維持療法の用法・用量はトファシチニブ 5 mg BID が適切であると考えた。また，トファシチニブ 5 mg BID に対する 10 mg BID の追加的な効果から，特に抗 TNF 薬無効患者や既存療法での選択肢が限られている患者等，難治性の UC 治療において 10 mg BID が有益である可能性が示唆された。

4.1.2.1. 寛解導入後の維持療法中に効果が減弱した患者における用法・用量（案）の設定根拠

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）における有効性を検討した（CTD 2.7.6.5.2.2 項）。

寛解維持試験においてトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボ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，Month 2 でそれぞれ 69.4%および 85.2%，Month 12 でそれぞれ 97.1%および 93.3%の被験者で再度臨床反応が得られた（観測データ）。また，寛解については，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，Month 2 でそれぞれ 40.8%および 45.5%，Month 12 でそれぞれ 73.5%および 60.0%であった（観測データ）。

トファシチニブ 5 mg BID で寛解維持療法中の患者または寛解により本剤の投与を中断した患者に症状の再燃等の UC の悪化を認めた場合は，そのリスク・ベネフィットを考慮した上で，再度本剤 10 mg BID による寛解導入療法を考慮することが可能であると考えた。また，本剤の継続投与の必要性については，寛解導入療法に準じて慎重に検討し，漫然と投与しないことを注意喚起する必要があると考えた。

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

4.2. トファシチニブの潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験における用量（曝露量）反応解析

寛解導入試験成績の E-R 解析として，線形または最大効果（E_{max}）モデルに基づき，Week 8 における二値変数の有効性評価項目を C_{avg} および投与前血漿中濃度トラフ値（C_{trough}）の関数としたロジスティック回帰分析等を実施した。併合した第 3 相寛解導入試験データはそれぞれモデル化し，第 2 相試験の同様の評価項目（治験実施施設での読影）でデータと併合した。寛解維持試験の E-R 解析はロジスティック回帰分析およびマルコフモデルの両方に利用した。年齢，体重，性別, ベースライン時の Mayo スコア, ステロイドおよび 5-ASA との併用, 免疫抑制薬での前治療, 抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の有無等の変数は，多変量アプローチを用いた E-R モデルの有効性の予測因子として評価した。結果については CTD 2.7.2.3.4 項に要約した。

5. 効果の持続，耐薬性

5.1. 第 3 相長期非盲検試験（A3921139）での効果の持続

トファシチニブの長期投与に伴う有効性の持続が，長期非盲検試験（A3921139）で示された。A3921139 試験に参加した寛解維持例（A3921096 試験で, 寛解を維持し試験を完了した被験者で, A3921139 試験でトファシチニブ 5 mg BID 投与を受けた被験者）144 例のうち，15 例（10.4%）が A3921139 試験のデータカットオフ時点で試験を中止した。この 15 例のうち，効果不十分による中止は 6 例（4.2%）であった（Table 12）。データカットオフ時点で Month 24 に到達した被験者数は少なかったものの（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.2.4.6），ベースライン，Month 6，Month 12，Month 18 および Month 24 の各時点で直腸出血サブスコアが 0（それぞれ 98.1%, 95.3%, 97.3%, 97.1%および 100%）および排便回数サブスコアが 0（それぞれ 65.4%, 65.9%，62.2%，64.7%および 50.0%）の被験者の割合は一定して認められた。同様に，データカットオフ時点で Month 24 に到達した被験者数は少なかったものの（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.2.4.4），治験実施施設による読影[注1)]による内視鏡サブスコアが 0 の被験者の割合は，ベースライン（59.0%）から Month 2（59.3%），Month 12（64.4%），および Month 24（62.5%）まで一定して認められた。以上のことから，A3921139 試験に参加した時点で既に寛解であった被験者の部分集団では, トファシチニブ 5 mg BID 投与中に効果の減弱, 消失および症状の再燃を示唆する結果は認められなかった。

5.2. 用量減量後の有効性

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，寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID の投与を受け治療不成功により寛解維持試験を中止した被験者では，このような用量減量後，長期非盲検試験（A3921139）に参加することでトファシチニブ 10 mg BID の再投与を受ける機会が得られた。トファシチニブ 10 mg BID の再投与から 2 ヵ月時点で A3921139 試験を継続中の被験者のうち，40.8%（20/49 例）が寛解を達成し，49.0%（24/49 例）が粘膜治癒を達成した［Table 66（寛解，本 3.2.4.2.1 項）および Table 67（粘膜治癒，本 3.2.4.2.2 項），観測データ］。また，A3921139 試験を継続中の被験者のうち，Month 12 に 73.5%（25/34 例）が寛解を達成し，85.3%（29/34 例）が粘膜治癒を達成した（観測データ）。

注1) ベースラインおよびMonth 2には中央読影機関による読影および治験実施施設による読影の両方を行ったが, Month 2 以降は治験実施施設による読影のみ行った。

5.3. 投与中止後の有効性

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，寛解維持試験（A3921096）でプラセボの投与を受け治療不成功により寛解維持試験を中止した被験者は，寛解維持試験でトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を受けた被験者に比べ，早期に有効性が消失した。

寛解維持試験（A3921096）に組み入れられた被験者の治療不成功までの期間に関する Kaplan-Meier 曲線（Figure 5，本 3.2.3.4.3 項）から，寛解維持療法での 8 週間投与後（治療不成功のため試験中止が認められる）の Week 8 の来院時点で，治療不成功の被験者の割合はプラセボ群で急激に増加し，トファシチニブの投与継続例では緩やかに増加することが示された。トファシチニブ 5 mg BID 群，10 mg BID 群およびプラセボ群の治療不成功率の推定値は，Week 24 でそれぞれ 27.82%，20.70%および 61.53%であり，Week 52 でそれぞれ 41.91%，31.21%および 72.95%であった。臨床反応の消失までの期間について，プラセボ群とトファシチニブ群が分岐する時点が，ベースライン後の初回来院時点である，Week 4 で認められることからも上記の結果が支持された（CTD 5.3.5.1 項 A3921096-report-body Figure 14.3.6.3）。

5.4. 投与中止後の再投与の有効性

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，寛解維持試験（A3921096）でプラセボ投与を受け，治療不成功により寛解維持試験を中止した被験者では，このような治療中断の後，長期非盲検試験（A3921139）に参加することでトファシチニブ 10 mg BID による寛解導入治療を再度受ける機会が得られたことになる。トファシチニブ 10 mg BID の再投与から 2 ヵ月時点で，A3921139 試験を継続中の被験者のうち，45.5%（40/88 例）が寛解を達成し，61.5%（56/91 例）が粘膜治癒を達成した［Table 66（寛解，本 3.2.4.2.1 項）および Table 67（粘膜治癒，本 3.2.4.2.2 項），観測データ］。また，A3921139 試験を継続中の被験者のうち，Month 12 に 60.0%（36/60 例）が寛解を達成し，73.8%（45/61 例）が粘膜治癒を達成した（観測データ）。

6. 付録

Appendix 1. Tofacitinib Ulcerative Colitis Phase 2/3 Clinical Program Efficacy Endpoints, Patient Reported Outcomes, and Biomarker Endpoints and Analysis Timepoints 153

Appendix 2. Description of Clinical Efficacy and Safety Studies in Tofacitinib Ulcerative Colitis Program 158

Appendix 3. Binary Efficacy Endpoints at Week 8 in Studies A3921094 and A3921095 (FAS, NRI, Local Read) 165

Appendix 4. Binary Efficacy Endpoints in Study A3921096 (FAS, NRI, Local Read) 166

Appendix 5. Remission at Week 8 in Pooled Studies A3921094 and A3921095 by Subgroup (FAS, NRI, Central Read) 167

Appendix 6. Mucosal Healing at Week 8 in Pooled Studies A3921094 and A3921095 by Subgroup (FAS, NRI, Central Read) 169

Appendix 7. Clinical Response at Week 8 in Pooled Studies A3921094 and A3921095 by Subgroup (FAS, NRI, Central Read) 171

Appendix 8. Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed) 173

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case) 180

Appendix 10. Remission at Week 52 in Study A3921096 for Tofacitinib 5 mg BID or 10 mg BID Versus Placebo by Subgroup (FAS, NRI, Central Read) 190

Appendix 11. Mucosal Healing at Week 52 in Study A3921096 for Tofacitinib 5 mg BID or 10 mg BID Versus Placebo by Subgroup (FAS, NRI, Central Read) 192

Appendix 12. List of Appended Tables and Figures 194

Appendix 1. Tofacitinib Ulcerative Colitis Phase 2/3 Clinical Program Efficacy Endpoints, Patient Reported Outcomes, and Biomarker Endpoints and Analysis Timepoints

Endpoints	Definition	Analysis Timepoints			
		Phase 2 Dose-Ranging Study A3921063	Phase 3 Induction Studies A3921094 and A3921095	Phase 3 Maintenance Study A3921096	Phase 3 Open-Label, Long-Term Extension Study A3921139
Mayo Score Based Efficacy Endpoints					
Remission	Mayo score of ≤2, with no individual subscore >1 point and a rectal bleeding subscore of 0.	N/A	Week 8[a]	Weeks 24 and 52[a], and sustained at both Weeks 24 and 52	Month 2 and Annually
Mucosal healing	Mayo endoscopic subscore of 0 or 1	N/A	Week 8[b]	Weeks 24 and 52[b], and sustained at both Weeks 24 and 52	Month 2 and Annually
Clinical response	Decrease from induction study baseline (A3921063 or A3921094/A3921095) in Mayo score of ≥3 points and ≥30%, with an accompanying decrease in rectal bleeding subscore of ≥1 point or absolute rectal bleeding subscore of 0 or 1	Week 8[a]	Week 8	Weeks 24 and 52, and sustained at both Weeks 24 and 52	Month 2 and Annually
Clinical remission	Mayo score of ≤2 points, with no individual subscore >1 point	Week 8	Week 8	Weeks 24 and 52, and sustained at both Weeks 24 and 52	Month 2 and Annually
Endoscopic response	Decrease from A3921094/A3921095 baseline in Mayo endoscopic subscore of ≥1 point	Week 8	Week 8	Weeks 24 and 52, and sustained at both Weeks 24 and 52	N/A
Endoscopic remission	Mayo endoscopic subscore of 0	Week 8	Week 8	Weeks 24 and 52, and sustained at both Weeks 24 and 52	N/A

Appendix 1. Tofacitinib Ulcerative Colitis Phase 2/3 Clinical Program Efficacy Endpoints, Patient Reported Outcomes, and Biomarker Endpoints and Analysis Timepoints

Endpoints	Definition	Analysis Timepoints			
		Phase 2 Dose-Ranging Study A3921063	Phase 3 Induction Studies A3921094 and A3921095	Phase 3 Maintenance Study A3921096	Phase 3 Open-Label, Long-Term Extension Study A3921139
Symptomatic remission	Mayo score of ≤2 points, with no individual subscore >1 point, and both rectal bleeding and stool frequency subscores of 0	N/A	Week 8	Weeks 24 and 52, and sustained at both Weeks 24 and 52	N/A
Deep remission	Mayo score of ≤2 points, with no individual subscore >1 point and both endoscopic and rectal bleeding subscores of 0	N/A	Week 8	Weeks 24 and 52, and sustained at both Weeks 24 and 52	N/A
Corticosteroid-free remission among subjects in remission at study baseline	Subjects in remission at Study A3921096 baseline who are also in remission with no corticosteroids for at least 4 weeks prior to the visit	N/A	N/A	Weeks 24 and 52 and sustained at both Weeks 24 and 52[b]	N/A
Corticosteroid-free remission among subjects receiving corticosteroids at study baseline	Subjects receiving corticosteroids at the Study A3921096 baseline who are in remission with no corticosteroids for at least 4 weeks prior to the visit	N/A	N/A	Weeks 24 and 52, and sustained at both Weeks 24 and 52	N/A
Mucosal healing among subjects with mucosal healing at study baseline	Subjects with mucosal healing at Study A3921096 baseline who also have mucosal healing at the visit	N/A	N/A	Weeks 24 and 52, and sustained at both Weeks 24 and 52	N/A
Mayo Score over time	Mean and change from study baseline	Week 8	Week 8	Weeks 24 and 52	Month 2, and Annually
Mayo score components over time	Mean, change from study baseline, and frequency distribution for each of the 4 Mayo score components (ie, rectal bleeding, stool frequency, Physician's Global Assessment, and endoscopic) over time	Weeks 2, 4, 8, and 12 (Follow-up)	Weeks 2, 4, and 8	Weeks 4, 8, 16, 24, 32, 40, and 52	N/A

Appendix 1. Tofacitinib Ulcerative Colitis Phase 2/3 Clinical Program Efficacy Endpoints, Patient Reported Outcomes, and Biomarker Endpoints and Analysis Timepoints

Endpoints	Definition	Analysis Timepoints			
		Phase 2 Dose-Ranging Study A3921063	Phase 3 Induction Studies A3921094 and A3921095	Phase 3 Maintenance Study A3921096	Phase 3 Open-Label, Long-Term Extension Study A3921139
Partial Mayo score over time	Mean and change from study baseline	Weeks 2, 4, 8, and 12 (Follow-up)	Weeks 2, 4, and 8	Weeks 4, 8, 16, 24, 32, 40, and 52	Months 1, 2, 4, 6, 9, and Annually
Partial Mayo score remission	Partial Mayo score ≤2 with no individual subscore >1	N/A	Weeks 2, 4, and 8	Weeks 4, 8, 16, 24, 32, 40, and 52	Months 1, 2, 4, 6, 9, and Annually
Partial Mayo score response	Reduction in partial Mayo score by ≥2 points from Study A3921094/A3921095 baseline	N/A	Weeks 2, 4, and 8	Weeks 4, 8, 16, 24, 32, 40, and 52	N/A
Time to treatment failure	Increase from Study A3921096 baseline in Mayo score of ≥3 points, with an accompanying increase in rectal bleeding subscore by ≥1 point, and an increase in endoscopic subscore of ≥1 point, yielding an absolute endoscopic subscore of ≥2 after a minimum treatment of 8 weeks in the study	N/A	N/A	Week 52 or Early Withdrawal Visit	N/A
Time to loss of response	Increase from Study A3921096 baseline in partial Mayo score of ≥2 points for 2 consecutive visits (≥2 weeks apart), with an accompanying increase in rectal bleeding subscore of ≥1	N/A	N/A	Week 52 or Early Withdrawal Visit	N/A
Additional Mayo Score Based Efficacy Endpoints					
Modified remission	Endoscopic subscore of 0 or 1, stool frequency subscore of 0 or 1, and rectal bleeding subscore of 0	N/A	Week 8	Week 52	N/A
Modified symptomatic remission	Endoscopic subscore of 0 or 1, stool frequency subscore of 0, and rectal bleeding subscore of 0	N/A	Week 8	Week 52	N/A

Appendix 1. Tofacitinib Ulcerative Colitis Phase 2/3 Clinical Program Efficacy Endpoints, Patient Reported Outcomes, and Biomarker Endpoints and Analysis Timepoints

Endpoints	Definition	Analysis Timepoints			
		Phase 2 Dose-Ranging Study A3921063	Phase 3 Induction Studies A3921094 and A3921095	Phase 3 Maintenance Study A3921096	Phase 3 Open-Label, Long-Term Extension Study A3921139
Modified clinical remission	Modified Mayo score (ie, excluding PGA) of ≤2 points, with no individual subscore >1 point	N/A	Week 8	Week 52	N/A
Modified partial Mayo score (ie, without PGA)	Mean and change from study baseline	N/A	Weeks 2, 4, and 8	N/A	N/A
PRO Efficacy Endpoints					
IBDQ	32-item disease specific measure that assess a total IBDQ score and the following 4 domains: bowel symptoms, emotional health, systemic symptoms, and social function. The total IBDQ score ranges from 32 to 224. A higher score indicates better quality of life.	Week 8	Weeks 4 and 8	Weeks 8, 16, 24, 32, 40, and 52	Months 2, 6, and every 6 months thereafter[c]
IBDQ remission	Total IBDQ score ≥170	N/A	Weeks 4 and 8	Weeks 8, 16, 24, 32, 40, and 52	Months 2, 6, and every 6 months thereafter[c]
IBDQ response	Total IBDQ score increased ≥16 from Study A3921094/A3921095 baseline	N/A	Weeks 4 and 8	Weeks 8, 16, 24, 32, 40, and 52	N/A
Improvement in IBDQ bowel symptom	An increase of ≥1.2 points from study baseline in average score among IBDQ bowel symptom domain	N/A	Weeks 4 and 8	Weeks 8, 16, 24, 32, 40, and 52	N/A

Appendix 1. Tofacitinib Ulcerative Colitis Phase 2/3 Clinical Program Efficacy Endpoints, Patient Reported Outcomes, and Biomarker Endpoints and Analysis Timepoints

Endpoints	Definition	Analysis Timepoints			
		Phase 2 Dose-Ranging Study A3921063	Phase 3 Induction Studies A3921094 and A3921095	Phase 3 Maintenance Study A3921096	Phase 3 Open-Label, Long-Term Extension Study A3921139
SF-36	36-item generic health status measure that assesses the following 8 domains of functional health and well-being using a one-week recall period: 1) Physical Functioning, 2) Role Limitations due to Physical Health Problems, 3) Bodily Pain, 4) Social Functioning, 5) Mental Health, 6) Role Limitations due to Emotional Problems, 7) Vitality, and 8) General Health Perceptions. PCS and MCS scores were also calculated from the 8 domain scores. Higher scores indicate a better health-related quality of life. The acute form uses a recall period of one week.	N/A	Week 8	Weeks 24 and 52	Months 1, 4, 9 and every 6 months thereafter[c]
Biomarker Endpoints					
hs-CRP	Acute-phase protein which provides an objective criterion of inflammatory activity.	Weeks 4 and 8	Weeks 4 and 8	Weeks 8, 24, and 52	N/A
Fecal calprotectin	A calcium and zinc binding protein which is neutrophil derived and represents 60% of cytosolic proteins in granulocytes and which is considered as a measurement of neutrophil migration to the gastrointestinal tract.	Weeks 2, 4, 8, and 12 (Follow-up)	N/A	N/A	N/A

Abbreviations: hs-CRP = high sensitivity C-reactive protein; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; MCS = Mental Health component summary; N/A = not applicable; PCS = Physical Health component summary; PGA = Physician Global Assessment; PRO = patient reported outcomes; SF-36 = Short Form-36.

a. Primary efficacy endpoint.
b. Key secondary efficacy endpoint.
c. PRO efficacy endpoints were not included in the Study A3921139 interim Clinical Study Report.

Appendix 2. Description of Clinical Efficacy and Safety Studies in Tofacitinib Ulcerative Colitis Program

Study Number	Locations and Number of Study Centers[a]	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment/ Enrollment Goal	Design Control Type	Study Objectives	Study and Control Drugs Dose, Route, and Regimen	Number of Subjects by Group Entered[b]/ Completed	Duration of Treatment	Sex (M/F), Mean Age (Range)	Diagnosis/ Main Inclusion Criteria	Primary Efficacy Endpoint
A3921063	Belgium (3), Brazil (3), Chile (2), Czech Republic (3), Denmark (2), France (4), Hungary (12), Israel (2), Italy (1), Mexico (2), Netherlands (1), Poland (3), Slovakia (3), South Africa (3), Spain (3), Sweden (2), United Kingdom (2)	FSFV 19 January 2009 Completed LSLV 06 September 2010 195/192	Phase 2, MC, random-ized, DB, PC, PG study	Primary objective: To demonstrate efficacy of tofacitinib in inducing a clinical response in subjects with moderate-to-severe UC. Secondary objectives: (1) To evaluate the safety and tolerability of oral tofacitinib in subjects with moderate-to-severe UC; (2) To evaluate the efficacy of tofacitinib in inducing clinical remission in subjects with moderate-to-severe UC; (3) To characterize the PK of tofacitinib in subjects with moderate-to-severe UC; (4) To evaluate the effect of treatment with tofacitinib on quality-of-life in subjects with moderate-to-severe UC; and (5) To demonstrate the change from baseline in biomarkers CRP and fecal calprotectin.	Tofacitinib 0.5 mg BID oral Tofacitinib 3 mg BID oral Tofacitinib 10 mg BID oral Tofacitinib 15 mg BID oral Placebo BID oral	31/31 33/33 33/33 49/49 49/48	8 weeks	17/14 43.8 (20 - 73) 19/14 42.5 (21 - 72) 21/12 43.2 (21 - 65) 26/23 41.2 (19 - 66) 23/26 42.8 (21 - 77)	Male or female subjects at least 18 years of age with a clinical diagnosis of UC ≥3 months prior to entry into the study. Active moderate-to-severe UC as defined by a Mayo score of ≥6.	Clinical response at Week 8

Appendix 2. Description of Clinical Efficacy and Safety Studies in Tofacitinib Ulcerative Colitis Program

Study Number	Locations and Number of Study Centers[a]	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment/ Enrollment Goal	Design Control Type	Study Objectives	Study and Control Drugs Dose, Route, and Regimen	Number of Subjects by Group Entered[b]/ Completed	Duration of Treatment	Sex (M/F), Mean Age (Range)	Diagnosis/ Main Inclusion Criteria	Primary Efficacy Endpoint
A3921094	Australia (3), Austria (1), Belgium (1), Canada (4), Colombia (1), Croatia (1), Czech Republic (2), Denmark (2), Estonia (1), France (3), Germany (4), Hungary (4), Israel (2), Italy (4), Japan (23), Latvia (1), Netherlands (1), New Zealand (3), Poland (4), Romania (1), Russian Federation (4), Serbia (4),	FSFV 18 April 2012 Completed LSLV 22 May 2015 614/545	Phase 3, MC, random-ized, DB, PC, PG study	Primary objective: To demonstrate the efficacy of tofacitinib in inducing remission in subjects with moderately to severely active UC. Secondary objectives: (1) To evaluate the safety and tolerability of tofacitinib in subjects with moderately to severely active UC; (2) To evaluate the efficacy of tofacitinib in achieving mucosal healing in subjects with moderately to severely active UC; (3) To evaluate the effect of tofacitinib induction therapy on other clinical outcomes in subjects with moderately to severely active UC; (4) To evaluate tofacitinib PK exposure during induction therapy in subjects with moderately to severely active UC; and (5) To evaluate the effect of induction treatment of tofacitinib on quality-of-life in subjects with moderately to severely active UC.	Tofacitinib 10 mg BID oral Placebo BID oral	476/445 122/118	8 weeks[c]	277/199 41.3 (18 - 77) 77/45 41.8 (19 - 81)	Male or female subjects at least 18 years of age with a diagnosis (endoscopic or radiographic and histological) of UC ≥4 months prior to entry into the study. Moderately to severely active UC, defined by a baseline Mayo score of ≥6, with a rectal bleeding score of ≥1, and an endoscopic subscore of ≥2 on the Mayo score.	Remission at Week 8

Appendix 2. Description of Clinical Efficacy and Safety Studies in Tofacitinib Ulcerative Colitis Program

Study Number	Locations and Number of Study Centers[a]	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment/ Enrollment Goal	Design Control Type	Study Objectives	Study and Control Drugs Dose, Route, and Regimen	Number of Subjects by Group Entered[b]/ Completed	Duration of Treatment	Sex (M/F), Mean Age (Range)	Diagnosis/ Main Inclusion Criteria	Primary Efficacy Endpoint
A3921094 (cont'd)	Slovakia (1), South Africa (2), Spain (4), Ukraine (7), United Kingdom (2), United States (23)									
A3921095	Australia (4), Austria (2), Belgium (3), Brazil (1), Canada (3), Colombia (1), Croatia (2), Czech Republic (2), Denmark (3), Estonia (2), France (6), Germany (4), Hungary (9), Israel (3), Korea (8), Latvia (1),	FSFV 21 June 2012 Completed LSLV 09 June 2015 547/545	Phase 3, MC, random-ized, DB, PC, PG study	Primary objective: To demonstrate the efficacy of tofacitinib in inducing remission in subjects with moderately to severely active UC. Secondary objectives: (1) To evaluate the safety and tolerability of tofacitinib in subjects with moderately to severely active UC; (2) To evaluate the efficacy of tofacitinib in achieving mucosal healing in subjects with moderately to severely active UC; (3) To evaluate the effect of tofacitinib induction therapy on other clinical outcomes in subjects with moderately to severely active UC;	Tofacitinib 10 mg BID oral Placebo BID oral	429/397 112/97	8 weeks[c]	259/170 41.1 (18 - 80) 55/57 40.4 (18 - 70)	Male or female subjects at least 18 years of age with a diagnosis (endoscopic or radiographic and histological) of UC ≥4 months prior to entry into the study. Moderately to severely active UC, defined by a baseline Mayo score of ≥6, with a	Remission at Week 8

Appendix 2. Description of Clinical Efficacy and Safety Studies in Tofacitinib Ulcerative Colitis Program

Study Number	Locations and Number of Study Centers[a]	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment/ Enrollment Goal	Design Control Type	Study Objectives	Study and Control Drugs Dose, Route, and Regimen	Number of Subjects by Group Entered[b]/ Completed	Duration of Treatment	Sex (M/F), Mean Age (Range)	Diagnosis/ Main Inclusion Criteria	Primary Efficacy Endpoint
A3921095 (cont'd)	Netherlands (3), New Zealand (4), Poland (7), Romania (1), Russia (6), Serbia (2), Slovakia (4), Spain (2), South Africa (3), Taiwan (1), Ukraine (6), United Kingdom (3), United States (28)			(4) To evaluate the tofacitinib PK exposure during induction therapy in subjects with moderately to severely active UC; and (5) To evaluate the effect of induction treatment of tofacitinib on quality-of-life in subjects with moderately to severely active UC.					rectal bleeding score of ≥1, and an endoscopic subscore of ≥2 on the Mayo score.	
A3921096	Australia (4), Austria (1), Belgium (4), Brazil (1), Canada (5), Colombia (1), Croatia (1), Czech Republic (3),	FSFV 20 July 2012 Completed LSLV 27 May 2016 593/654	Phase 3, MC, random-ized, DB, PC, PG study	Primary objective: To demonstrate the efficacy of tofacitinib as maintenance therapy in subjects with UC. Secondary objectives: (1) To evaluate the safety and tolerability of tofacitinib as maintenance therapy in subjects with UC; (2) To evaluate the efficacy of tofacitinib	Tofacitinib 10 mg BID oral Tofacitinib 5 mg BID oral Placebo BID oral	197/126 198/111 198/53	52 weeks[d]	110/87 42.9 (18 - 79) 103/95 41.9 (18 - 79) 116/82 43.4 (19 - 80)	Subjects who met study entry criteria and completed 9-week induction treatment from Study A3921094 or A3921095. Subjects who	Remission at Week 52

Appendix 2. Description of Clinical Efficacy and Safety Studies in Tofacitinib Ulcerative Colitis Program

Study Number	Locations and Number of Study Centers[a]	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment/ Enrollment Goal	Design Control Type	Study Objectives	Study and Control Drugs Dose, Route, and Regimen	Number of Subjects by Group Entered[b]/ Completed	Duration of Treatment	Sex (M/F), Mean Age (Range)	Diagnosis/ Main Inclusion Criteria	Primary Efficacy Endpoint
A3921096 (cont'd)	Denmark (5), Estonia (3), France (8), Germany (7), Hungary (12), Israel (3), Italy (3), Japan (20), Korea (5), Latvia (1), Netherlands (4), New Zealand (7), Poland (10), Romania (2), Russian Federation (7), Serbia (6), Slovakia (4), South Africa (5), Spain (4), Taiwan (1), Ukraine (13),			maintenance therapy in achieving mucosal healing in subjects with UC; (3) To evaluate the tofacitinib PK exposure during maintenance therapy in subjects with UC; and (4) To evaluate the effect of tofacitinib as maintenance therapy on quality of life in subjects with UC.					achieved clinical response in Study A3921094 or A3921095.	

Appendix 2. Description of Clinical Efficacy and Safety Studies in Tofacitinib Ulcerative Colitis Program

Study Number	Locations and Number of Study Centers[a]	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment/ Enrollment Goal	Design Control Type	Study Objectives	Study and Control Drugs Dose, Route, and Regimen	Number of Subjects by Group Entered[b]/ Completed	Duration of Treatment	Sex (M/F), Mean Age (Range)	Diagnosis/ Main Inclusion Criteria	Primary Efficacy Endpoint
A3921096 (cont'd)	United Kingdom (5), United States (40)									
A3921139	Australia (7), Austria (3), Belgium (4), Brazil (1), Canada (7), Colombia (1), Croatia (1), Czech Republic (4), Denmark (5), Estonia (2), France (9), Germany (8), Hungary (12), Israel (3), Italy (3), Japan (21), Korea (7), Latvia (1), Netherlands	FSFV 01 Oct 2012 Ongoing Data cutoff 08 July 2016 944[c]/900	Phase 3, MC, OL study	Primary objective: To assess the safety and tolerability of long term tofacitinib therapy in subjects with UC. Secondary objectives: (1) To evaluate the efficacy of long term tofacitinib therapy in subjects with UC; and (2) To evaluate the effect of long term tofacitinib therapy on quality-of-life in subjects with UC.	Tofacitinib 5 mg BID oral (subjects in remission) Tofacitinib 10 mg BID oral (all other subjects)	156/0 758/0	Variable; up to first market approval for UC in a global major market, or if development of tofacitinib for UC is discontinued	84/72 44.7 (19 - 80) 449/309 40.5 (18 - 81)	Subjects who previously participated in Study A3921096 and either: (1) completed 52-week maintenance treatment in Study A3921096, or (2) were early withdrawals from Study A3921096 and met treatment failure criteria. Subjects who previously participated in the induction Study	Not applicable

Appendix 2. Description of Clinical Efficacy and Safety Studies in Tofacitinib Ulcerative Colitis Program

Study Number	Locations and Number of Study Centers[a]	Study Start Enrollment Status, Date Total Enrollment/ Enrollment Goal	Design Control Type	Study Objectives	Study and Control Drugs Dose, Route, and Regimen	Number of Subjects by Group Entered[b]/ Completed	Duration of Treatment	Sex (M/F), Mean Age (Range)	Diagnosis/ Main Inclusion Criteria	Primary Efficacy Endpoint
A3921139 (cont'd)	(4), New Zealand (7), Poland (11), Romania (2), Russian Federation (7), Serbia (6), Slovakia (4), South Africa (5), Spain (6), Taiwan (1), Ukraine (12), United Kingdom (5), United States (46)								A3921094 or A3921095 who: (1) did not demonstrate clinical response after completing 8 weeks of treatment; and (2) had an endoscopic subscore at Week 8 that is either the same or higher (worse) than the endoscopic subscore at Week 0 of Study A3921094 or A3921095.	

Abbreviations: BID = twice daily; CRP = C-reactive protein; DB = double-blind; F = female; FSFV = first subject first visit; LSLV = last subject last visit; M = male; MC = multicenter; OL = open-label; PC = placebo-controlled; PG = parallel-group; PK = pharmacokinetic(s); UC = ulcerative colitis.

a. Number of centers that randomized subjects.
b. Number of subjects randomized.
c. The final efficacy assessment was at Week 8 and treatment was continued up to Week 9 to receive the central endoscopy reading.
d. The final efficacy assessment was at Week 52 and treatment was continued up to Week 53 to receive the central endoscopy reading.
e. Total number of subjects enrolled in the study.

Appendix 3. Binary Efficacy Endpoints at Week 8 in Studies A3921094 and A3921095 (FAS, NRI, Local Read)

Endpoint Study	Tofacitinib 10 mg BID N=476 (1094) N=429 (1095) N=905 (Pooled) n (%)	Placebo N=122 (1094) N=112 (1095) N=234 (Pooled) n (%)	Difference From Placebo Difference (95% CI)[a]	 P-value[b]
Clinical Response				
A3921094	289 (60.7)	42 (34.4)	26.3 (16.8, 35.8)	<0.0001
A3921095	249 (58.0)	33 (29.5)	28.6 (18.9, 38.2)	<0.0001
Pooled	538 (59.4)	75 (32.1)	27.4 (20.6, 34.2)	<0.0001
Symptomatic Remission				
A3921094	74 (15.5)	9 (7.4)	8.2 (2.5, 13.8)	0.0217
A3921095	60 (14.0)	6 (5.4)	8.6 (3.3, 13.9)	0.0144
Pooled	134 (14.8)	15 (6.4)	8.4 (4.5, 12.3)	0.0008
Endoscopic Remission				
A3921094	52 (10.9)	3 (2.5)	8.5 (4.5, 12.4)	0.0039
A3921095	39 (9.1)	0 (0.0)	9.1 (6.4, 11.8)	0.0011
Pooled	91 (10.1)	3 (1.3)	8.8 (6.3, 11.2)	<0.0001

Sources: 5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.2.4.2; 5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.2.4.2; and 5.3.5.3 SCE Table 14.2.5.3.p; Table 14.2.8.2.p; Table 14.2.6.2.p.

Abbreviations: BID = twice a day; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel Haenzel; FAS = full analysis set; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects meeting criteria; NRI = non-responder imputation; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor.

a. The 95% CI is based on the normal approximation for the difference in binomial proportions.
b. The p-value is based on CMH Chi-squared test stratified by prior treatment with TNFi, corticosteroid use at baseline, and geographic region. Pooled analyses were also stratified by study.

Appendix 4. Binary Efficacy Endpoints in Study A3921096 (FAS, NRI, Local Read)

Endpoint	Placebo		Tofacitinib 5 mg BID				Tofacitinib 10 mg BID			
					Difference From Placebo				Difference From Placebo	
Visit(s)	N	n (%)	N	n (%)	%Diff (95% CI)	P-value[a]	N	n (%)	%Diff (95% CI)	P-value[a]
Sustained remission Weeks 24 and 52	198	19 (9.6)	198	62 (31.3)	21.7 (14.1, 29.4)	<0.0001	197	73 (37.1)	27.5 (19.6, 35.4)	<0.0001
Sustained mucosal healing Weeks 24 and 52	198	25 (12.6)	198	82 (41.4)	28.8 (20.5, 37.1)	<0.0001	197	98 (49.7)	37.1 (28.7, 45.5)	<0.0001
Corticosteroid-free remission										
Week 52	198	26 (13.1)	198	77 (38.9)	25.8 (17.5, 34.0)	<0.0001	197	93 (47.2)	34.1 (25.7, 42.5)	<0.0001
Sustained (Weeks 24 and 52)	198	19 (9.6)	198	59 (29.8)	20.2 (12.6, 27.8)	<0.0001	197	71 (36.0)	26.4 (18.6, 34.3)	<0.0001
Corticosteroid-free remission among subjects receiving corticosteroids at baseline										
Week 52	101	14 (13.9)	101	33 (32.7)	18.8 (7.5, 30.2)	0.0010	87	27 (31.0)	17.2 (5.3, 29.0)	0.0026
Sustained (Weeks 24 and 52)	101	12 (11.9)	101	23 (22.8)	10.9 (0.6, 21.2)	0.0294	87	18 (20.7)	8.8 (-1.8, 19.4)	0.0485
Remission among subjects in remission at baseline[b]										
Week 52	59	7 (11.9)	65	33 (50.8)	38.9 (24.2, 53.6)	<0.0001	55	36 (65.5)	53.6 (38.6, 68.6)	<0.0001
Sustained (Weeks 24 and 52)	59	7 (11.9)	65	32 (49.2)	37.4 (22.7, 52.1)	<0.0001	55	32 (58.2)	46.3 (30.9, 61.7)	<0.0001
Clinical response										
Week 52	198	41 (20.7)	198	101 (51.0)	30.3 (21.3, 39.3)	<0.0001	197	121 (61.4)	40.7 (31.9, 49.5)	<0.0001
Sustained (Weeks 24 and 52)	198	39 (19.7)	198	97 (49.0)	29.3 (20.4, 38.2)	<0.0001	197	118 (59.9)	40.2 (31.4, 49.0)	<0.0001
Symptomatic Remission										
Week 52	198	18 (9.1)	198	55 (27.8)	18.7 (11.3, 26.1)	<0.0001	197	61 (31.0)	21.9 (14.3, 29.5)	<0.0001
Sustained (Weeks 24 and 52)	198	10 (5.1)	198	39 (19.7)	14.6 (8.3, 21.0)	<0.0001	197	44 (22.3)	17.3 (10.7, 23.9)	<0.0001
Endoscopic Remission										
Week 52	198	11 (5.6)	198	44 (22.2)	16.7 (10.1, 23.3)	<0.0001	197	58 (29.4)	23.9 (16.8, 31.0)	<0.0001
Sustained (Weeks 24 and 52)	198	7 (3.5)	198	27 (13.6)	10.1 (4.7, 15.5)	0.0005	197	38 (19.3)	15.8 (9.7, 21.8)	<0.0001

Sources: 5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.5.1.1; Table 14.2.5.2.1.

Abbreviations: BID = twice a day; CI = confidence interval; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; Diff = difference; FAS = full analysis set; NRI = non-responder imputation; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects meeting endpoint criteria.

The 95% CI is based on the normal approximation for the difference in binomial proportions.

a. The p-value is based on CMH Chi-squared test stratified by treatment assignment in the induction study (tofacitinib, placebo) and remission at baseline (yes, no).

b. The p-value is based on CMH Chi-squared test stratified by treatment assignment in the induction study (tofacitinib, placebo).

Appendix 5. Remission at Week 8 in Pooled Studies A3921094 and A3921095 by Subgroup (FAS, NRI, Central Read)

	Tofacitinib 10 mg BID (N=905)		Placebo (N=234)		Difference From Placebo
Subgroup	**N1**	**n (%)**	**N1**	**n (%)**	**Difference (95% CI)[a]**
Baseline Demography					
Age (years)					
< 30	210	38 (18.1)	57	3 (5.3)	12.8 (5.0, 20.6)
30 - <40	244	45 (18.4)	66	2 (3.0)	15.4 (9.0, 21.8)
40 - <50	200	29 (14.5)	43	5 (11.6)	2.9 (-7.9, 13.6)
≥ 50	251	47 (18.7)	68	4 (5.9)	12.8 (5.5, 20.2)
Gender					
Male	536	82 (15.3)	132	7 (5.3)	10.0 (5.1, 14.9)
Female	369	77 (20.9)	102	7 (6.9)	14.0 (7.6, 20.4)
Race					
White	726	126 (17.4)	186	12 (6.5)	10.9 (6.4, 15.4)
Black	6	1 (16.7)	3	1 (33.3)	-16.7 (-77.8, 44.4)
Asian	114	22 (19.3)	28	1 (3.6)	15.7 (5.7, 25.7)
Other	33	7 (21.2)	7	0 (0.0)	21.2 (7.3, 35.2)
BMI (kg/m^2)					
< 25	533	105 (19.7)	132	6 (4.5)	15.2 (10.3, 20.1)
25 - <30	247	36 (14.6)	68	5 (7.4)	7.2 (-0.4, 14.8)
≥ 30	125	18 (14.4)	33	3 (9.1)	5.3 (-6.3, 16.9)
Geographic region					
Europe	534	97 (18.2)	135	9 (6.7)	11.5 (6.2, 16.8)
North America	187	28 (15.0)	53	3 (5.7)	9.3 (1.3, 17.4)
Other	184	34 (18.5)	46	2 (4.3)	14.1 (6.0, 22.3)
Baseline Disease Characteristics					
Disease duration (years)					
< 6 years	437	83 (19.0)	115	10 (8.7)	10.3 (4.0, 16.6)
≥ 6 years	468	76 (16.2)	119	4 (3.4)	12.9 (8.2, 17.5)
Extent of disease					
Proctosigmoiditis	132	26 (19.7)	35	5 (14.3)	5.4 (-8.0, 18.8)
Left-sided colitis	307	61 (19.9)	76	6 (7.9)	12.0 (4.4, 19.5)
Extensive/Pancolitis	463	72 (15.6)	122	3 (2.5)	13.1 (8.8, 17.4)
Baseline Mayo score					
< 8	143	48 (33.6)	40	3 (7.5)	26.1 (14.8, 37.3)
8 - 10	618	100 (16.2)	152	11 (7.2)	8.9 (3.9, 14.0)
> 10	142	11 (7.7)	41	0 (0.0)	7.7 (3.3, 12.1)
Baseline CRP (mg/L)					
≤ 6	510	105 (20.6)	127	10 (7.9)	12.7 (6.9, 18.6)
> 6	381	53 (13.9)	106	4 (3.8)	10.1 (5.1, 15.2)
Prior hospitalization for UC					
No	383	68 (17.8)	93	7 (7.5)	10.2 (3.6, 16.8)
Yes	506	88 (17.4)	137	7 (5.1)	12.3 (7.3, 17.2)

Appendix 5. Remission at Week 8 in Pooled Studies A3921094 and A3921095 by Subgroup (FAS, NRI, Central Read)

	Tofacitinib 10 mg BID (N=905)		Placebo (N=234)		Difference From Placebo
Subgroup	**N1**	**n (%)**	**N1**	**n (%)**	**Difference (95% CI)[a]**
Smoking status					
Never smoked	569	103 (18.1)	161	5 (3.1)	15.0 (10.9, 19.1)
Current smoker	47	10 (21.3)	9	0 (0.0)	21.3 (9.6, 33.0)
Ex-smoker	289	46 (15.9)	64	9 (14.1)	1.9 (-7.6, 11.4)
Prior and Baseline UC Medications					
Prior exposure to UC treatment					
Corticosteroid and TNFi and immunosuppressant	379	45 (11.9)	93	1 (1.1)	10.8 (6.9, 14.7)
Prior corticosteroid use					
No	93	18 (19.4)	17	0 (0.0)	19.4 (11.3, 27.4)
Yes	812	141 (17.4)	217	14 (6.5)	10.9 (6.7, 15.1)
Prior corticosteroid failure					
No	252	43 (17.1)	53	2 (3.8)	13.3 (6.4, 20.2)
Yes	653	116 (17.8)	181	12 (6.6)	11.1 (6.5, 15.8)
Oral corticosteroid use at baseline					
No	493	89 (18.1)	121	6 (5.0)	13.1 (7.9, 18.2)
Yes	412	70 (17.0)	113	8 (7.1)	9.9 (4.0, 15.9)
Prior immunosuppressant use					
No	222	49 (22.1)	74	9 (12.2)	9.9 (0.7, 19.1)
Yes	683	110 (16.1)	160	5 (3.1)	13.0 (9.1, 16.8)
Prior immunosuppressant failure					
No	244	56 (23.0)	76	9 (11.8)	11.1 (2.1, 20.1)
Yes	661	103 (15.6)	158	5 (3.2)	12.4 (8.5, 16.3)

Source: 5.3.5.3 SCE Table 14.2.2.2.p.

Abbreviations: BID = twice a day; BMI = body mass index; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; FAS = full analysis set; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects meeting criteria; N1 = number of subject in each group and used as denominator in percentage calculation; NRI = non-responder imputation; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; UC = ulcerative colitis.

a. The 95% CI is based on the normal approximation for the difference in binomial proportions.

Appendix 6. Mucosal Healing at Week 8 in Pooled Studies A3921094 and A3921095 by Subgroup (FAS, NRI, Central Read)

	Tofacitinib 10 mg BID (N=905)		Placebo (N=234)		Difference From Placebo
Subgroup	**N1**	**n (%)**	**N1**	**n (%)**	**Difference (95% CI)[a]**
Baseline Demography					
Age (years)					
< 30	210	60 (28.6)	57	8 (14.0)	14.5 (3.6, 25.4)
30 - <40	244	79 (32.4)	66	7 (10.6)	21.8 (12.3, 31.2)
40 - <50	200	52 (26.0)	43	7 (16.3)	9.7 (-2.9, 22.3)
≥ 50	251	80 (31.9)	68	10 (14.7)	17.2 (7.0, 27.4)
Gender					
Male	536	146 (27.2)	132	16 (12.1)	15.1 (8.4, 21.8)
Female	369	125 (33.9)	102	16 (15.7)	18.2 (9.6, 26.7)
Race					
White	726	222 (30.6)	186	26 (14.0)	16.6 (10.6, 22.6)
Black	6	1 (16.7)	3	1 (33.3)	-16.7 (-77.8, 44.4)
Asian	114	30 (26.3)	28	2 (7.1)	19.2 (6.7, 31.7)
Other	33	11 (33.3)	7	2 (28.6)	4.8 (-32.4, 41.9)
BMI (kg/m^2)					
< 25	533	165 (31.0)	132	17 (12.9)	18.1 (11.1, 25.0)
25 - <30	247	73 (29.6)	68	11 (16.2)	13.4 (2.9, 23.8)
≥ 30	125	33 (26.4)	33	4 (12.1)	14.3 (0.7, 27.8)
Geographic region					
Europe	534	169 (31.6)	135	20 (14.8)	16.8 (9.7, 24.0)
North America	187	50 (26.7)	53	7 (13.2)	13.5 (2.4, 24.6)
Other	184	52 (28.3)	46	5 (10.9)	17.4 (6.3, 28.5)
Baseline Disease Characteristics					
Disease duration (years)					
< 6 years	437	145 (33.2)	115	20 (17.4)	15.8 (7.6, 24.0)
≥ 6 years	468	126 (26.9)	119	12 (10.1)	16.8 (10.1, 23.6)
Extent of disease					
Proctosigmoiditis	132	43 (32.6)	35	8 (22.9)	9.7 (-6.3, 25.8)
Left-sided colitis	307	94 (30.6)	76	11 (14.5)	16.1 (6.7, 25.6)
Extensive/Pancolitis	463	132 (28.5)	122	13 (10.7)	17.9 (11.0, 24.7)
Baseline Mayo score					
< 8	143	74 (51.7)	40	9 (22.5)	29.2 (13.9, 44.6)
8 - 10	618	178 (28.8)	152	21 (13.8)	15.0 (8.4, 21.5)
> 10	142	19 (13.4)	41	2 (4.9)	8.5 (-0.1, 17.2)
Baseline CRP (mg/L)					
≤ 6	510	190 (37.3)	127	24 (18.9)	18.4 (10.4, 26.4)
> 6	381	79 (20.7)	106	8 (7.5)	13.2 (6.7, 19.7)
Prior hospitalization for UC					
No	383	114 (29.8)	93	14 (15.1)	14.7 (6.1, 23.3)
Yes	506	154 (30.4)	137	17 (12.4)	18.0 (11.2, 24.8)

Appendix 6. Mucosal Healing at Week 8 in Pooled Studies A3921094 and A3921095 by Subgroup (FAS, NRI, Central Read)

	Tofacitinib 10 mg BID (N=905)		Placebo (N=234)		Difference From Placebo
Subgroup	**N1**	**n (%)**	**N1**	**n (%)**	**Difference (95% CI)[a]**
Smoking status					
Never smoked	569	182 (32.0)	161	18 (11.2)	20.8 (14.6, 27.0)
Current smoker	47	14 (29.8)	9	1 (11.1)	18.7 (-5.7, 43.0)
Ex-smoker	289	75 (26.0)	64	13 (20.3)	5.6 (-5.4, 16.7)
Prior and Baseline UC Medications					
Prior exposure to UC treatment					
Corticosteroid, TNFi and immunosuppressant	379	87 (23.0)	93	6 (6.5)	16.5 (10.0, 23.0)
Prior corticosteroid use					
No	93	27 (29.0)	17	1 (5.9)	23.1 (8.7, 37.6)
Yes	812	244 (30.0)	217	31 (14.3)	15.8 (10.1, 21.4)
Prior corticosteroid failure					
No	252	71 (28.2)	53	4 (7.5)	20.6 (11.6, 29.7)
Yes	653	200 (30.6)	181	28 (15.5)	15.2 (8.8, 21.5)
Oral corticosteroid use at baseline					
No	493	139 (28.2)	121	9 (7.4)	20.8 (14.6, 26.9)
Yes	412	132 (32.0)	113	23 (20.4)	11.7 (3.0, 20.4)
Prior immunosuppressant use					
No	222	78 (35.1)	74	15 (20.3)	14.9 (3.8, 26.0)
Yes	683	193 (28.3)	160	17 (10.6)	17.6 (11.8, 23.5)
Prior immunosuppressant failure					
No	244	87 (35.7)	76	15 (19.7)	15.9 (5.1, 26.7)
Yes	661	184 (27.8)	158	17 (10.8)	17.1 (11.2, 23.0)

Source: 5.3.5.3 SCE Table 14.2.3.2.p.

Abbreviations: BID = twice a day; BMI = body mass index; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; FAS = full analysis set; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects meeting criteria; N1 = number of subject in each group at Week 8 and used as denominator in percentage calculation; NRI = non-responder imputation; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; UC = ulcerative colitis.

a. The 95% CI is based on the normal approximation for the difference in binomial proportions.

Appendix 7. Clinical Response at Week 8 in Pooled Studies A3921094 and A3921095 by Subgroup (FAS, NRI, Central Read)

	Tofacitinib 10 mg BID (N=905)		Placebo (N=234)		Difference From Placebo
Subgroup	**N1**	**n (%)**	**N1**	**n (%)**	**Difference (95% CI)[a]**
Baseline Demography					
Age (years)					
< 30	210	101 (48.1)	57	17 (29.8)	18.3 (4.6, 31.9)
30 - <40	244	134 (54.9)	66	17 (25.8)	29.2 (16.9, 41.4)
40 - <50	200	123 (61.5)	43	12 (27.9)	33.6 (18.6, 48.6)
≥ 50	251	163 (64.9)	68	26 (38.2)	26.7 (13.7, 39.7)
Gender					
Male	536	297 (55.4)	132	37 (28.0)	27.4 (18.6, 36.1)
Female	369	224 (60.7)	102	35 (34.3)	26.4 (15.9, 36.9)
Race					
White	726	418 (57.6)	186	56 (30.1)	27.5 (20.0, 35.0)
Black	6	1 (16.7)	3	3 (100.0)	-83.3 (-100,-53.5)
Asian	114	68 (59.6)	28	5 (17.9)	41.8 (25.0, 58.6)
Other	33	20 (60.6)	7	3 (42.9)	17.7 (-22.5, 58.0)
BMI (kg/m^2)					
< 25	533	307 (57.6)	132	36 (27.3)	30.3 (21.6, 39.0)
25 - <30	247	143 (57.9)	68	26 (38.2)	19.7 (6.6, 32.7)
≥ 30	125	71 (56.8)	33	10 (30.3)	26.5 (8.6, 44.4)
Geographic region					
Europe	534	315 (59.0)	135	43 (31.9)	27.1 (18.2, 36.0)
North America	187	103 (55.1)	53	16 (30.2)	24.9 (10.6, 39.2)
Other	184	103 (56.0)	46	13 (28.3)	27.7 (12.9, 42.6)
Baseline Disease Characteristics					
Disease duration (years)					
< 6 years	437	243 (55.6)	115	37 (32.2)	23.4 (13.7, 33.2)
≥ 6 years	468	278 (59.4)	119	35 (29.4)	30.0 (20.7, 39.3)
Extent of disease					
Proctosigmoiditis	132	69 (52.3)	35	14 (40.0)	12.3 (-6.1, 30.6)
Left-sided colitis	307	169 (55.0)	76	26 (34.2)	20.8 (8.8, 32.9)
Extensive/Pancolitis	463	281 (60.7)	122	31 (25.4)	35.3 (26.4, 44.2)
Baseline Mayo score					
< 8	143	97 (67.8)	40	18 (45.0)	22.8 (5.6, 40.0)
8 - 10	618	367 (59.4)	152	47 (30.9)	28.5 (20.2, 36.8)
> 10	142	57 (40.1)	41	7 (17.1)	23.1 (9.0, 37.1)
Baseline CRP (mg/L)					
≤ 6	510	314 (61.6)	127	51 (40.2)	21.4 (11.9, 30.9)
> 6	381	197 (51.7)	106	20 (18.9)	32.8 (23.9, 41.8)

Appendix 7. Clinical Response at Week 8 in Pooled Studies A3921094 and A3921095 by Subgroup (FAS, NRI, Central Read)

	Tofacitinib 10 mg BID (N=905)		Placebo (N=234)		Difference From Placebo
Subgroup	**N1**	**n (%)**	**N1**	**n (%)**	**Difference (95% CI)[a]**
Prior hospitalization for UC					
No	383	218 (56.9)	93	31 (33.3)	23.6 (12.8, 34.4)
Yes	506	294 (58.1)	137	39 (28.5)	29.6 (20.9, 38.3)
Smoking status					
Never smoked	569	334 (58.7)	161	48 (29.8)	28.9 (20.7, 37.0)
Current smoker	47	23 (48.9)	9	3 (33.3)	15.6 (-18.3, 49.6)
Ex-smoker	289	164 (56.7)	64	21 (32.8)	23.9 (11.1, 36.8)
Prior and Baseline UC Medications					
Prior exposure to UC treatment Corticosteroid, TNFi and immunosuppressant	379	200 (52.8)	93	19 (20.4)	32.3 (22.7, 42.0)
Prior corticosteroid use					
No	93	51 (54.8)	17	5 (29.4)	25.4 (1.5, 49.3)
Yes	812	470 (57.9)	217	67 (30.9)	27.0 (20.0, 34.0)
Prior corticosteroid failure					
No	252	142 (56.3)	53	13 (24.5)	31.8 (18.7, 44.9)
Yes	653	379 (58.0)	181	59 (32.6)	25.4 (17.6, 33.3)
Oral corticosteroid use at baseline					
No	493	266 (54.0)	121	32 (26.4)	27.5 (18.5, 36.5)
Yes	412	255 (61.9)	113	40 (35.4)	26.5 (16.5, 36.5)
Prior immunosuppressant use					
No	222	136 (61.3)	74	30 (40.5)	20.7 (7.8, 33.6)
Yes	683	385 (56.4)	160	42 (26.3)	30.1 (22.4, 37.9)
Prior immunosuppressant failure					
No	244	151 (61.9)	76	30 (39.5)	22.4 (9.8, 35.0)
Yes	661	370 (56.0)	158	42 (26.6)	29.4 (21.5, 37.3)

Source: 5.3.5.3 SCE Table 14.2.5.2.p.

Abbreviations: BID = twice a day; BMI = body mass index; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; FAS = full analysis set; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects meeting criteria; N1 = number of subject in each group and used as denominator in percentage calculation; NRI = non-responder imputation; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; UC = ulcerative colitis.

a. The 95% CI is based on the normal approximation for the difference in binomial proportions.

Appendix 8. Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Prior TNFi Failure Subgroup									
IBDQ Total Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	463	122.3	31.2			
			Placebo	124	121.9	31.5			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	455	157.3	36.7	453	35.0	30.7
			Placebo	124	139.5	37.4	124	17.6	28.3
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	439	162.2	38.0	437	39.5	34.2
			Placebo	114	143.7	39.5	114	20.4	32.6
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	460	160.2	39.3	458	37.8	35.1
			Placebo	124	140.0	40.8	124	18.1	32.7
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	437	121.0	33.0			
			Placebo	110	120.8	31.0			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	427	161.4	37.5	425	40.2	32.9
			Placebo	107	145.8	40.6	107	24.2	32.6
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	412	169.8	37.1	410	48.2	36.5
			Placebo	104	151.0	42.5	104	29.7	36.9
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	429	167.6	39.2	427	46.5	37.1
			Placebo	109	148.8	43.3	109	27.6	37.7
Bowel Function Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	463	37.2	9.1			
			Placebo	124	37.1	9.2			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	455	49.8	11.8	453	12.6	10.4
			Placebo	124	43.5	11.0	124	6.4	9.6
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	439	51.3	12.3	437	14.0	11.6
			Placebo	114	44.8	12.0	114	7.4	11.0
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	460	50.8	12.6	458	13.5	11.8
			Placebo	124	43.8	12.3	124	6.8	11.0

Appendix 8. Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	438	36.7	9.6			
			Placebo	110	37.0	8.6			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	427	51.5	12.1	426	14.8	10.9
			Placebo	107	45.7	12.4	107	8.5	10.8
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	412	54.4	11.9	411	17.6	11.7
			Placebo	104	48.0	13.4	104	10.9	12.2
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	429	53.7	12.6	428	17.0	12.0
			Placebo	109	47.2	13.7	109	10.2	12.5
Emotional Status Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	463	48.6	13.6			
			Placebo	124	48.5	13.7			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	455	59.6	14.2	453	11.0	12.0
			Placebo	124	54.3	15.6	124	5.8	11.4
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	439	60.9	14.8	437	12.1	13.3
			Placebo	114	56.1	15.4	114	7.0	12.7
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	460	60.1	15.2	458	11.5	13.5
			Placebo	124	54.5	16.1	124	6.0	12.8
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	438	47.4	13.9			
			Placebo	110	46.7	13.8			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	427	60.2	14.5	426	12.7	13.0
			Placebo	107	55.2	16.1	107	8.2	12.5
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	412	63.0	14.3	411	15.3	14.2
			Placebo	104	56.5	16.9	104	9.5	14.9
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	429	62.2	14.9	428	14.8	14.3
			Placebo	109	55.9	17.1	109	9.1	14.9

Appendix 8. Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Systemic Symptoms Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	464	17.7	5.9			
			Placebo	124	17.4	5.4			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	456	22.9	6.3	455	5.2	5.3
			Placebo	124	20.1	6.2	124	2.7	5.0
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	439	23.8	6.3	438	6.0	5.9
			Placebo	114	20.8	6.7	114	3.2	5.9
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	460	23.4	6.5	459	5.7	5.9
			Placebo	124	20.2	6.9	124	2.8	5.9
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	438	17.7	5.9			
			Placebo	110	17.8	5.5			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	427	23.8	6.1	426	6.1	5.5
			Placebo	107	21.5	6.6	107	3.6	6.1
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	412	24.9	6.0	411	7.1	6.2
			Placebo	104	22.3	6.7	104	4.5	6.0
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	429	24.6	6.3	428	6.9	6.3
			Placebo	109	21.8	7.0	109	4.0	6.5
Social Function Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	463	18.7	7.4			
			Placebo	124	18.9	7.6			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	456	24.9	7.9	454	6.3	6.7
			Placebo	124	21.7	8.2	124	2.7	5.1
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	439	26.3	7.9	437	7.5	7.4
			Placebo	114	22.0	9.0	114	2.7	6.5
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	460	25.8	8.3	458	7.1	7.6
			Placebo	124	21.4	9.0	124	2.5	6.3

Appendix 8. Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	437	19.2	7.5			
			Placebo	110	19.3	7.2			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	427	26.0	7.9	425	6.7	6.9
			Placebo	107	23.4	8.8	107	3.9	6.6
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	412	27.6	7.7	410	8.2	7.6
			Placebo	104	24.2	8.4	104	4.8	7.5
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	429	27.1	8.1	427	7.9	7.7
			Placebo	109	23.8	8.6	109	4.3	7.7
Prior TNFi Exposure Subgroup									
IBDQ Total Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	486	122.1	30.9			
			Placebo	130	121.9	31.5			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	478	157.3	36.5	476	35.3	30.7
			Placebo	130	138.2	38.1	130	16.3	29.2
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	461	162.6	37.7	459	40.1	34.3
			Placebo	118	143.4	39.7	118	19.9	33.0
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	483	160.7	38.9	481	38.5	35.1
			Placebo	130	138.8	41.6	130	16.9	33.5
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	414	121.1	33.4			
			Placebo	104	120.7	31.0			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	404	161.6	37.8	402	40.2	33.1
			Placebo	101	147.8	39.6	101	26.3	31.3
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	390	169.8	37.6	388	47.9	36.6
			Placebo	100	151.6	42.4	100	30.6	36.6
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	406	167.3	39.7	404	46.1	37.3
			Placebo	103	150.8	42.0	103	29.7	36.4

Appendix 8. Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Bowel Function Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	486	37.2	9.1			
			Placebo	130	37.0	9.1			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	478	49.9	11.7	476	12.7	10.5
			Placebo	130	43.1	11.2	130	6.1	9.7
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	461	51.5	12.2	459	14.3	11.7
			Placebo	118	44.7	12.1	118	7.3	11.1
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	483	51.1	12.5	481	13.9	11.9
			Placebo	130	43.5	12.5	130	6.5	11.1
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	415	36.7	9.6			
			Placebo	104	37.0	8.6			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	404	51.5	12.1	403	14.8	10.9
			Placebo	101	46.3	12.2	101	9.0	10.7
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	390	54.4	12.0	389	17.5	11.7
			Placebo	100	48.2	13.3	100	11.2	12.2
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	406	53.5	12.7	405	16.8	12.0
			Placebo	103	47.9	13.4	103	10.7	12.3
Emotional Status Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	486	48.4	13.5			
			Placebo	130	48.4	13.7			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	478	59.5	14.2	476	11.1	11.9
			Placebo	130	53.8	15.8	130	5.4	11.5
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	461	60.9	14.7	459	12.2	13.2
			Placebo	118	56.0	15.4	118	6.9	12.7
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	483	60.2	15.1	481	11.7	13.5
			Placebo	130	54.1	16.4	130	5.7	12.9

Appendix 8. Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	415	47.5	14.0			
			Placebo	104	46.7	13.8			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	404	60.3	14.6	403	12.7	13.1
			Placebo	101	55.9	15.8	101	8.9	12.3
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	390	63.0	14.4	389	15.2	14.3
			Placebo	100	56.6	16.9	100	9.8	14.9
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	406	62.2	15.0	405	14.7	14.4
			Placebo	103	56.5	16.7	103	9.7	14.8
Systemic Symptoms Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	487	17.7	5.8			
			Placebo	130	17.5	5.4			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	479	23.0	6.2	478	5.3	5.3
			Placebo	130	19.8	6.4	130	2.3	5.4
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	461	23.8	6.2	460	6.0	5.8
			Placebo	118	20.7	6.7	118	3.1	5.9
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	483	23.5	6.4	482	5.8	5.9
			Placebo	130	20.0	7.0	130	2.5	6.2
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	415	17.7	5.9			
			Placebo	104	17.6	5.5			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	404	23.8	6.2	403	6.1	5.6
			Placebo	101	21.9	6.4	101	4.1	5.6
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	390	24.9	6.1	389	7.1	6.2
			Placebo	100	22.4	6.7	100	4.7	6.0
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	406	24.5	6.4	405	6.8	6.3
			Placebo	103	22.2	6.7	103	4.5	6.1

Appendix 8. Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Social Function Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	486	18.7	7.4			
			Placebo	130	19.0	7.5			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	479	25.0	7.9	477	6.3	6.7
			Placebo	130	21.5	8.3	130	2.5	5.4
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	461	26.4	7.9	459	7.5	7.4
			Placebo	118	22.0	8.9	118	2.6	6.7
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	483	25.9	8.3	481	7.2	7.6
			Placebo	130	21.2	9.1	130	2.2	6.7
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	414	19.2	7.6			
			Placebo	104	19.3	7.2			
		Week 4*	Tofacitinib 10 mg BID	404	25.9	7.9	402	6.7	6.9
			Placebo	101	23.8	8.6	101	4.3	6.3
		Week 8	Tofacitinib 10 mg BID	390	27.5	7.7	388	8.1	7.6
			Placebo	100	24.3	8.4	100	5.0	7.2
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	406	27.0	8.1	404	7.8	7.7
			Placebo	103	24.2	8.4	103	4.7	7.2

Source: 5.3.5.3 SCE Table 14.5.2.1.p.

Abbreviations: BID = twice a day; FAS = full analysis set; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; N = number of subjects with non-missing data; SD = standard deviation; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor.

Early Termination subjects data is counted in both Week 4* and Last Visit.

Last available non-missing data from all the visits is included in Last visit row. Subjects with only baseline observations are not counted in Last visit row.

* If data of Early Termination subjects was windowed to Week 2 visit, then it was counted under Week 4 visit in the table.

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Prior TNFi Failure Subgroup									
Physical Functioning Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	464	45.7	9.0			
			Placebo	124	45.9	8.0			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	438	49.7	8.0	437	4.1	6.7
			Placebo	114	48.0	7.8	114	2.2	5.8
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	454	49.4	8.0	453	3.8	6.9
			Placebo	122	47.8	7.9	122	1.9	6.0
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	438	45.2	9.0			
			Placebo	110	45.0	9.3			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	411	50.6	7.5	410	5.3	7.8
			Placebo	104	49.0	8.3	104	3.9	6.9
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	424	50.2	7.8	423	5.1	7.7
			Placebo	109	48.9	8.3	109	3.6	7.1
Role Physical Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	462	36.7	10.8			
			Placebo	124	36.5	10.6			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	437	44.6	11.1	434	7.7	10.0
			Placebo	114	39.9	11.5	114	3.2	9.4
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	453	44.0	11.4	450	7.4	10.2
			Placebo	122	39.5	11.4	122	3.0	9.3
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	437	37.9	10.1			
			Placebo	110	38.1	9.9			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	411	46.9	9.6	409	8.9	10.4
			Placebo	104	42.8	11.2	104	4.3	9.4
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	424	46.4	10.2	422	8.6	10.5
			Placebo	109	42.3	11.5	109	4.0	9.9

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Bodily Pain Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	462	41.3	10.3			
			Placebo	123	40.9	9.5			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	438	48.8	10.6	435	7.5	9.9
			Placebo	113	44.5	10.2	112	3.1	10.1
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	453	48.4	10.8	450	7.1	10.1
			Placebo	121	44.0	10.4	120	3.0	9.9
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	438	40.8	10.0			
			Placebo	110	40.6	9.2			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	411	50.7	10.0	410	9.6	10.6
			Placebo	104	46.9	10.7	104	6.0	10.3
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	424	50.2	10.5	423	9.3	10.7
			Placebo	109	46.3	10.9	109	5.6	10.5
General Health Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	464	33.9	7.9			
			Placebo	123	34.9	8.7			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	439	39.2	9.4	438	5.2	7.7
			Placebo	114	36.6	8.9	113	1.6	6.7
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	455	39.0	9.4	454	5.1	7.8
			Placebo	122	36.3	8.9	121	1.5	6.6
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	437	35.3	8.7			
			Placebo	110	35.3	7.8			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	411	41.5	9.8	410	6.0	8.6
			Placebo	103	38.2	9.5	103	2.7	8.5
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	424	41.1	9.9	422	5.8	8.7
			Placebo	108	38.3	9.5	108	3.0	8.5

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Vitality Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	462	39.9	10.2			
			Placebo	122	39.5	9.8			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	438	48.1	10.6	435	8.0	10.1
			Placebo	113	43.4	10.8	111	3.7	9.8
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	453	47.6	10.9	450	7.6	10.3
			Placebo	121	42.6	11.1	119	3.2	9.9
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	437	39.8	10.0			
			Placebo	110	40.7	9.9			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	411	49.4	10.2	409	9.4	10.9
			Placebo	103	46.1	10.9	103	5.1	10.7
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	424	48.9	10.7	422	9.1	11.0
			Placebo	108	45.7	10.8	108	4.7	10.7
Social Functioning Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	462	36.2	11.9			
			Placebo	123	36.1	11.5			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	438	44.2	11.4	435	7.9	11.1
			Placebo	113	39.4	12.2	112	2.7	11.4
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	453	43.6	11.8	450	7.4	11.4
			Placebo	121	38.6	12.4	120	2.5	11.2
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	438	35.9	11.1			
			Placebo	110	36.5	11.0			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	411	45.8	11.0	410	9.6	11.8
			Placebo	104	41.8	11.8	104	4.8	11.8
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	424	45.3	11.4	423	9.3	11.8
			Placebo	109	41.4	12.3	109	4.7	12.0

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Role Emotional Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	463	40.6	13.2			
			Placebo	124	40.7	11.7			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	438	45.9	11.4	436	5.2	12.0
			Placebo	114	44.4	12.4	114	3.3	11.3
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	454	45.5	11.7	452	4.9	12.2
			Placebo	122	43.7	12.6	122	3.0	11.1
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	437	39.5	12.3			
			Placebo	110	38.4	13.4			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	411	46.8	10.4	409	7.2	12.4
			Placebo	104	42.3	12.5	104	3.6	13.6
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	424	46.5	10.7	422	7.1	12.4
			Placebo	109	42.0	12.8	109	3.3	13.9
Mental Health Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	462	40.9	11.2			
			Placebo	122	40.7	11.2			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	438	46.3	10.8	435	5.2	9.8
			Placebo	113	44.3	11.2	111	3.2	9.3
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	453	45.9	11.0	450	4.9	9.9
			Placebo	121	43.4	11.6	119	2.9	9.3
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	437	39.1	11.5			
			Placebo	110	39.8	11.3			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	411	46.6	10.8	409	7.4	11.5
			Placebo	103	44.0	12.1	103	3.8	11.5
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	424	46.3	11.1	422	7.1	11.6
			Placebo	108	43.7	12.5	108	3.6	11.4

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Physical Component Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	460	40.4	8.3			
			Placebo	122	40.5	8.2			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	436	46.4	8.6	431	6.1	7.0
			Placebo	113	42.7	8.2	111	2.2	6.4
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	451	46.1	8.7	446	5.8	7.2
			Placebo	121	42.5	8.2	119	2.0	6.4
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	436	41.3	8.2			
			Placebo	110	41.4	7.3			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	411	48.6	7.9	409	7.0	7.7
			Placebo	103	46.0	8.0	103	4.4	6.1
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	424	48.2	8.5	421	6.8	7.7
			Placebo	108	45.6	8.2	108	4.2	6.4
Mental Component Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	460	39.1	11.8			
			Placebo	122	39.0	11.3			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	436	45.5	11.2	431	6.1	10.5
			Placebo	113	42.9	11.3	111	3.3	10.5
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	451	45.0	11.5	446	5.7	10.6
			Placebo	121	41.9	11.8	119	3.0	10.3
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	436	37.7	11.5			
			Placebo	110	38.0	11.9			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	411	46.0	10.8	409	8.2	11.7
			Placebo	103	42.3	12.1	103	3.9	12.4
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	424	45.7	11.1	421	8.0	11.8
			Placebo	108	42.0	12.6	108	3.7	12.4

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Prior TNFi Exposure Subgroup									
Physical Functioning Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	487	45.6	9.0			
			Placebo	130	46.0	7.9			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	460	49.7	8.0	459	4.2	6.7
			Placebo	118	48.1	7.9	118	2.1	5.9
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	477	49.5	8.0	476	3.9	6.9
			Placebo	128	47.8	8.0	128	1.8	6.1
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	415	45.2	9.0			
			Placebo	104	44.8	9.5			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	389	50.6	7.5	388	5.2	7.8
			Placebo	100	49.0	8.2	100	4.0	6.9
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	401	50.2	7.8	400	5.0	7.8
			Placebo	103	48.9	8.2	103	3.9	6.9
Role Physical Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	485	36.6	10.7			
			Placebo	130	36.5	10.5			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	459	44.6	11.0	456	7.9	10.0
			Placebo	118	40.0	11.4	118	3.3	9.3
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	476	44.1	11.4	473	7.5	10.2
			Placebo	128	39.3	11.5	128	2.8	9.5
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	414	38.0	10.2			
			Placebo	104	38.3	10.0			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	389	47.0	9.6	387	8.7	10.3
			Placebo	100	42.8	11.3	100	4.2	9.5
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	401	46.5	10.1	399	8.4	10.4
			Placebo	103	42.7	11.3	103	4.2	9.7

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Bodily Pain Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	485	41.2	10.2			
			Placebo	129	40.9	9.3			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	460	48.9	10.6	457	7.6	9.9
			Placebo	117	44.7	10.2	116	3.2	10.2
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	476	48.5	10.7	473	7.3	10.2
			Placebo	127	43.9	10.5	126	2.9	10.0
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	415	40.8	10.1			
			Placebo	104	40.6	9.4			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	389	50.7	10.0	388	9.5	10.6
			Placebo	100	46.9	10.7	100	6.0	10.3
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	401	50.1	10.5	400	9.2	10.7
			Placebo	103	46.5	10.8	103	5.8	10.4
General Health Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	487	33.9	7.9			
			Placebo	129	34.9	8.6			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	461	39.2	9.4	460	5.3	7.7
			Placebo	117	36.6	8.8	116	1.5	6.7
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	478	39.0	9.4	477	5.2	7.8
			Placebo	127	36.3	8.9	126	1.5	6.5
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	414	35.4	8.8			
			Placebo	104	35.4	7.9			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	389	41.6	9.8	388	6.0	8.7
			Placebo	100	38.3	9.6	100	2.8	8.6
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	401	41.2	9.9	399	5.8	8.8
			Placebo	103	38.4	9.5	103	3.1	8.6

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Vitality Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	485	39.8	10.0			
			Placebo	128	39.7	9.9			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	460	48.1	10.6	457	8.1	10.0
			Placebo	116	43.5	10.7	114	3.7	9.8
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	476	47.6	10.8	473	7.7	10.3
			Placebo	126	42.6	11.1	124	2.9	9.9
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	414	39.8	10.2			
			Placebo	104	40.6	9.9			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	389	49.4	10.3	387	9.3	11.0
			Placebo	100	46.0	10.9	100	5.2	10.7
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	401	48.9	10.8	399	9.0	11.1
			Placebo	103	45.8	10.8	103	5.1	10.6
Social Functioning Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	485	36.3	11.8			
			Placebo	129	36.0	11.4			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	460	44.2	11.4	457	7.8	11.1
			Placebo	117	39.5	12.2	116	2.8	11.3
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	476	43.7	11.7	473	7.3	11.4
			Placebo	127	38.3	12.7	126	2.3	11.2
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	415	35.7	11.2			
			Placebo	104	36.6	11.2			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	389	45.8	11.0	388	9.7	11.9
			Placebo	100	41.8	11.8	100	4.7	11.9
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	401	45.2	11.4	400	9.4	11.9
			Placebo	103	41.8	11.8	103	5.0	11.9

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Role Emotional Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	486	40.3	13.2			
			Placebo	130	40.7	11.7			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	460	45.8	11.3	458	5.5	12.2
			Placebo	118	44.4	12.5	118	3.2	11.3
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	477	45.5	11.6	475	5.1	12.4
			Placebo	128	43.2	13.1	128	2.6	11.6
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	414	39.8	12.3			
			Placebo	104	38.4	13.5			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	389	46.9	10.4	387	7.0	12.2
			Placebo	100	42.3	12.4	100	3.7	13.6
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	401	46.6	10.7	399	6.9	12.3
			Placebo	103	42.5	12.3	103	3.9	13.6
Mental Health Domain	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	485	40.7	11.2			
			Placebo	128	40.6	11.3			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	460	46.2	10.9	457	5.3	9.9
			Placebo	116	44.5	11.2	114	3.3	9.5
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	476	45.8	11.1	473	5.0	10.0
			Placebo	126	43.3	11.9	124	2.9	9.4
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	414	39.3	11.5			
			Placebo	104	39.9	11.2			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	389	46.8	10.7	387	7.4	11.5
			Placebo	100	43.7	12.2	100	3.6	11.4
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	401	46.4	11.1	399	7.1	11.5
			Placebo	103	43.8	12.1	103	3.7	11.3

Appendix 9. Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline by Subgroup (Prior TNFi Failure and Prior TNFi Exposure) in Pooled Studies A3921094 and A3921095 (FAS, Observed Case)

				Observed Data			Change From Baseline		
Score	**Category**	**Visit**	**Treatment**	**N**	**Mean**	**SD**	**N**	**Mean**	**SD**
Physical Component Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	483	40.4	8.3			
			Placebo	128	40.5	8.1			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	458	46.5	8.6	453	6.2	7.0
			Placebo	116	42.8	8.2	114	2.3	6.4
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	474	46.3	8.7	469	5.9	7.2
			Placebo	126	42.6	8.1	124	2.0	6.4
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	413	41.4	8.2			
			Placebo	104	41.3	7.5			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	389	48.6	7.9	387	7.0	7.7
			Placebo	100	45.9	8.1	100	4.4	6.2
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	401	48.1	8.4	398	6.7	7.8
			Placebo	103	45.7	8.3	103	4.3	6.4
Mental Component Score	Yes	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	483	38.9	11.8			
			Placebo	128	38.9	11.4			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	458	45.4	11.3	453	6.2	10.6
			Placebo	116	43.1	11.3	114	3.4	10.6
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	474	44.9	11.5	469	5.8	10.7
			Placebo	126	41.7	12.2	124	2.8	10.6
	No	Baseline	Tofacitinib 10 mg BID	413	37.8	11.6			
			Placebo	104	38.0	11.8			
		Week 8*	Tofacitinib 10 mg BID	389	46.1	10.7	387	8.2	11.7
			Placebo	100	42.1	12.2	100	3.8	12.4
		Last Visit	Tofacitinib 10 mg BID	401	45.8	11.0	398	7.9	11.7
			Placebo	103	42.2	12.2	103	4.0	12.3

Source: 5.3.5.3 SCE Table 14.5.4.1.p.

Abbreviations: BID = twice a day; FAS = full analysis set; N = number of subjects with non-missing data; SD = standard deviation; SF-36 = Short Form-36; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor.

* If data of Early Termination subjects was windowed to Week 2 or Week 4 visits, then those were counted under Last visit in the table.

Last available non-missing data from all the visits is included in Last visit row. Subjects with only baseline observations are not counted in Last visit row.

Appendix 10. Remission at Week 52 in Study A3921096 for Tofacitinib 5 mg BID or 10 mg BID Versus Placebo by Subgroup (FAS, NRI, Central Read)

	Placebo (N=198)		Tofacitinib 5 mg BID (N=198)			Tofacitinib 10 mg BID (N=197)		
Subgroup	**N1**	**n (%)**	**N1**	**n (%)**	**Difference From Placebo (95% CI)**	**N1**	**n (%)**	**Difference From Placebo (95% CI)**
Baseline Demography								
Age (Years)								
< 30	39	3 (7.7)	44	15 (34.1)	26.4 (10.1, 42.7)	37	15 (40.5)	32.8 (15.0, 50.7)
30 - < 40	48	8 (16.7)	50	14 (28.0)	11.3 (-5.0, 27.6)	56	19 (33.9)	17.3 (1.0, 33.5)
40 - < 50	40	4 (10.0)	46	14 (30.4)	20.4 (4.2, 36.7)	42	11 (26.2)	16.2 (-0.0, 32.4)
≥ 50	71	7 (9.9)	58	25 (43.1)	33.2 (18.7, 47.8)	62	35 (56.5)	46.6 (32.4, 60.7)
Gender [a]								
Male	116	11 (9.5)	103	40 (38.8)	29.4 (18.5, 40.2)	110	40 (36.4)	26.9 (16.4, 37.3)
Female	82	11 (13.4)	95	28 (29.5)	16.1 (4.3, 27.8)	87	40 (46.0)	32.6 (19.8, 45.4)
BMI (kg/m^2) [a]								
< 25	107	14 (13.1)	119	36 (30.3)	17.2 (6.7, 27.6)	113	49 (43.4)	30.3 (19.1, 41.4)
25 - <30	60	7 (11.7)	56	25 (44.6)	33.0 (17.6, 48.3)	55	15 (27.3)	15.6 (1.3, 29.9)
≥ 30	31	1 (3.2)	23	7 (30.4)	27.2 (7.4, 47.0)	29	16 (55.2)	51.9 (32.8, 71.1)
Geographic region[a]								
Europe	112	14 (12.5)	113	39 (34.5)	22.0 (11.3, 32.7)	121	47 (38.8)	26.3 (15.7, 37.0)
North America	45	4 (8.9)	39	10 (25.6)	16.8 (0.7, 32.8)	44	19 (43.2)	34.3 (17.5, 51.1)
Other	41	4 (9.8)	46	19 (41.3)	31.5 (14.7, 48.4)	32	14 (43.8)	34.0 (14.6, 53.4)
Baseline Disease Characteristics								
Disease duration[a]								
< 6 years	90	13 (14.4)	97	38 (39.2)	24.7 (12.6, 36.9)	92	38 (41.3)	26.9 (14.5, 39.3)
≥ 6 years	108	9 (8.3)	101	30 (29.7)	21.4 (11.0, 31.7)	105	42 (40.0)	31.7 (20.9, 42.4)
Baseline Mayo score								
< 3	74	9 (12.2)	71	34 (47.9)	35.7 (21.9, 49.5)	64	35 (54.7)	42.5 (28.2, 56.8)
≥ 3	124	13 (10.5)	127	34 (26.8)	16.3 (6.9, 25.7)	133	45 (33.8)	23.4 (13.7, 33.0)
Baseline CRP (mg/L)								
≤ 3	141	15 (10.6)	157	58 (36.9)	26.3 (17.2, 35.4)	147	71 (48.3)	37.7 (28.1, 47.2)
> 3	57	7 (12.3)	41	10 (24.4)	12.1 (-3.6, 27.8)	50	9 (18.0)	5.7 (-7.9, 19.4)

Appendix 10. Remission at Week 52 in Study A3921096 for Tofacitinib 5 mg BID or 10 mg BID Versus Placebo by Subgroup (FAS, NRI, Central Read)

	Placebo (N=198)		Tofacitinib 5 mg BID (N=198)			Tofacitinib 10 mg BID (N=197)		
Subgroup	**N1**	**n (%)**	**N1**	**n (%)**	**Difference From Placebo (95% CI)**	**N1**	**n (%)**	**Difference From Placebo (95% CI)**
Smoking status[a]								
Never smoked	113	19 (16.8)	142	47 (33.1)	16.3 (5.9, 26.7)	128	48 (37.5)	20.7 (9.8, 31.5)
Current smoker	12	0 (0.0)	7	2 (28.6)	28.6 (-4.9, 62.0)	6	4 (66.7)	66.7 (28.9,100.0)
Ex-smoker	73	3 (4.1)	49	19 (38.8)	34.7 (20.3, 49.0)	63	28 (44.4)	40.3 (27.2, 53.4)
Treatment assignment in the induction study								
Tofacitinib 10 mg	167	17 (10.2)	170	55 (32.4)	22.2 (13.8, 30.6)	167	69 (41.3)	31.1 (22.4, 39.9)
Placebo	24	4 (16.7)	22	11 (50.0)	33.3 (7.7, 59.0)	24	9 (37.5)	20.8 (-3.6, 45.3)
In remission at baseline of Study A3921096								
No	139	16 (11.5)	133	38 (28.6)	17.1 (7.7, 26.4)	142	49 (34.5)	23.0 (13.5, 32.4)
Yes	59	6 (10.2)	65	30 (46.2)	36.0 (21.6, 50.3)	55	31 (56.4)	46.2 (31.0, 61.4)
Mucosal healing at baseline of Study A3921096								
No	97	10 (10.3)	93	28 (30.1)	19.8 (8.7, 30.9)	108	36 (33.3)	23.0 (12.3, 33.8)
Yes	101	12 (11.9)	105	40 (38.1)	26.2 (15.0, 37.4)	89	44 (49.4)	37.6 (25.4, 49.7)
Prior and Baseline UC Medications								
Corticosteroid use at baseline of Study A3921096								
No	97	11 (11.3)	97	39 (40.2)	28.9 (17.2, 40.5)	110	55 (50.0)	38.7 (27.4, 49.9)
Yes	101	11 (10.9)	101	29 (28.7)	17.8 (7.1, 28.5)	87	25 (28.7)	17.8 (6.6, 29.1)
Prior immunosuppressant failure[a]								
No	69	12 (17.4)	55	26 (47.3)	29.9 (13.9, 45.8)	56	27 (48.2)	30.8 (15.0, 46.7)
Yes	129	10 (7.8)	143	42 (29.4)	21.6 (12.8, 30.4)	141	53 (37.6)	29.8 (20.6, 39.1)

Source: 5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.2.4; Table 14.2.2.5.

Abbreviations: BID = twice a day; BMI = body mass index; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; FAS = full analysis set; N = number of subjects in the analysis set; N1 = number of subjects in each group and used as denominator in percentage calculation; NRI = non-responder imputation; UC = ulcerative colitis.

The 95% CI is based on the normal approximation for the difference in binomial proportions.

Remission (n) is defined as a Mayo score of 2 points or lower, with no individual subscores exceeding 1 point and a rectal bleeding subscore of 0.

a. Data from baseline of induction studies.

Appendix 11. Mucosal Healing at Week 52 in Study A3921096 for Tofacitinib 5 mg BID or 10 mg BID Versus Placebo by Subgroup (FAS, NRI, Central Read)

	Placebo (N=198)		Tofacitinib 5 mg BID (N=198)			Tofacitinib 10 mg BID (N=197)		
Subgroup	**N1**	**n (%)**	**N1**	**n (%)**	**Difference From Placebo (95% CI)**	**N1**	**n (%)**	**Difference From Placebo (95% CI)**
Baseline Demography								
Age (Years)								
< 30	39	3 (7.7)	44	17 (38.6)	30.9 (14.3, 47.6)	37	16 (43.2)	35.6 (17.5, 53.6)
30 - < 40	48	8 (16.7)	50	15 (30.0)	13.3 (-3.2, 29.8)	56	20 (35.7)	19.0 (2.7, 35.4)
40 - < 50	40	6 (15.0)	46	15 (32.6)	17.6 (0.1, 35.1)	42	14 (33.3)	18.3 (0.3, 36.4)
≥ 50	71	9 (12.7)	58	27 (46.6)	33.9 (18.9, 48.9)	62	40 (64.5)	51.8 (37.6, 66.0)
Gender [a]								
Male	116	15 (12.9)	103	43 (41.7)	28.8 (17.5, 40.1)	110	47 (42.7)	29.8 (18.7, 40.9)
Female	82	11 (13.4)	95	31 (32.6)	19.2 (7.2, 31.2)	87	43 (49.4)	36.0 (23.2, 48.8)
BMI (kg/m^2) [a]								
< 25	107	15 (14.0)	119	42 (35.3)	21.3 (10.5, 32.1)	113	54 (47.8)	33.8 (22.5, 45.1)
25 - <30	60	9 (15.0)	56	25 (44.6)	29.6 (13.8, 45.5)	55	19 (34.5)	19.5 (4.1, 35.0)
≥ 30	31	2 (6.5)	23	7 (30.4)	24.0 (3.3, 44.7)	29	17 (58.6)	52.2 (32.3, 72.1)
Geographic region [a]								
Europe	112	15 (13.4)	113	43 (38.1)	24.7 (13.7, 35.6)	121	55 (45.5)	32.1 (21.2, 42.9)
North America	45	6 (13.3)	39	11 (28.2)	14.9 (-2.4, 32.1)	44	19 (43.2)	29.8 (12.2, 47.5)
Other	41	5 (12.2)	46	20 (43.5)	31.3 (13.8, 48.8)	32	16 (50.0)	37.8 (17.8, 57.8)
Baseline Disease Characteristics								
Disease duration [a]								
< 6 years	90	13 (14.4)	97	41 (42.3)	27.8 (15.6, 40.0)	92	43 (46.7)	32.3 (19.8, 44.8)
≥ 6 years	108	13 (12.0)	101	33 (32.7)	20.6 (9.6, 31.7)	105	47 (44.8)	32.7 (21.4, 44.0)
Baseline Mayo score								
< 3	74	9 (12.2)	71	36 (50.7)	38.5 (24.7, 52.4)	64	36 (56.3)	44.1 (29.8, 58.3)
≥ 3	124	17 (13.7)	127	38 (29.9)	16.2 (6.2, 26.2)	133	54 (40.6)	26.9 (16.6, 37.2)
Baseline CRP (mg/L)								
≤ 3	141	18 (12.8)	157	62 (39.5)	26.7 (17.3, 36.1)	147	80 (54.4)	41.7 (31.9, 51.4)
> 3	57	8 (14.0)	41	12 (29.3)	15.2 (-1.4, 31.8)	50	10 (20.0)	6.0 (-8.3, 20.3)

Appendix 11. Mucosal Healing at Week 52 in Study A3921096 for Tofacitinib 5 mg BID or 10 mg BID Versus Placebo by Subgroup (FAS, NRI, Central Read)

	Placebo (N=198)		Tofacitinib 5 mg BID (N=198)			Tofacitinib 10 mg BID (N=197)		
Subgroup	**N1**	**n (%)**	**N1**	**n (%)**	**Difference From Placebo (95% CI)**	**N1**	**n (%)**	**Difference From Placebo (95% CI)**
Smoking status[a]								
Never smoked	113	21 (18.6)	142	52 (36.6)	18.0 (7.3, 28.7)	128	56 (43.8)	25.2 (14.0, 36.4)
Current smoker	12	1 (8.3)	7	2 (28.6)	20.2 (-16.7, 57.2)	6	4 (66.7)	58.3 (17.5, 99.2)
Ex-smoker	73	4 (5.5)	49	20 (40.8)	35.3 (20.6, 50.1)	63	30 (47.6)	42.1 (28.7, 55.5)
Treatment assignment in the induction study								
Tofacitinib 10 mg	167	21 (12.6)	170	61 (35.9)	23.3 (14.5, 32.1)	167	78 (46.7)	34.1 (25.0, 43.2)
Placebo	24	4 (16.7)	22	11 (50.0)	33.3 (7.7, 59.0)	24	10 (41.7)	25.0 (0.3, 49.7)
In remission at baseline of Study A3921096								
No	139	20 (14.4)	133	42 (31.6)	17.2 (7.4, 27.0)	142	58 (40.8)	26.5 (16.5, 36.4)
Yes	59	6 (10.2)	65	32 (49.2)	39.1 (24.7, 53.5)	55	32 (58.2)	48.0 (32.9, 63.2)
Mucosal healing at baseline of Study A3921096								
No	97	14 (14.4)	93	30 (32.3)	17.8 (6.0, 29.6)	108	41 (38.0)	23.5 (12.0, 35.0)
Yes	101	12 (11.9)	105	44 (41.9)	30.0 (18.7, 41.4)	89	49 (55.1)	43.2 (31.1, 55.3)
Prior and Baseline UC Medications								
Corticosteroid use at baseline of Study A3921096								
No	97	14 (14.4)	97	43 (44.3)	29.9 (17.8, 42.0)	110	63 (57.3)	42.8 (31.2, 54.4)
Yes	101	12 (11.9)	101	31 (30.7)	18.8 (7.8, 29.8)	87	27 (31.0)	19.2 (7.6, 30.7)
Prior immunosuppressant failure[a]								
No	69	14 (20.3)	55	29 (52.7)	32.4 (16.2, 48.7)	56	28 (50.0)	29.7 (13.5, 45.9)
Yes	129	12 (9.3)	143	45 (31.5)	22.2 (13.1, 31.3)	141	62 (44.0)	34.7 (25.1, 44.3)

Source: 5.3.5.1 A3921096-report-body Table 14.2.3.4; Table 14.2.3.5.

Abbreviations: BID = twice a day; BMI = body mass index; CI = confidence interval; CRP = C-reactive protein; FAS = full analysis set; N = number of subjects in the analysis set; N1 = number of subjects in each group and used as denominator in percentage calculation; NRI = non-responder imputation; UC = ulcerative colitis.

The 95% CI is based on the normal approximation for the difference in binomial proportions.

Mucosal healing (n) is defined by Mayo endoscopic subscore of 0 or 1.

a. Data from baseline of induction studies.

Appendix 12. List of Appended Tables and Figures

Table Reference	Title
5.3.5.3 SCE Table 14.1.1.1.1.p	Subject Evaluation Groups
5.3.5.3 SCE Table 14.1.1.2.1.p	Discontinuations from Study (FAS)
5.3.5.3 SCE Table 14.4.1.2.p	Summary of Days on Study Drug (Includes gaps in study drug)
5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.p	Demographic Characteristics (FAS)
5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.3.p	Baseline and Clinical Characteristics (FAS)
5.3.5.3 SCE Table 14.4.2.5.2.p	Concomitant Drug Treatments for Primary Diagnosis
5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.2.p	Primary Diagnoses, Durations and Prior Hospitalizations
5.3.5.3 SCE Table 14.1.2.1.5.p	Summary of Ulcerative Colitis Extra-Intestinal Manifestations at Baseline (FAS)
5.3.5.3 SCE Table 14.3.4.1.8.p	Summary of High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP)(mg/L)
5.3.5.3 SCE Table 14.4.2.5.3.p	Descriptive Statistics of Corticosteroids Doses among Subjects Receiving Corticosteroids at Baseline by Timepoint (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.2.1.p	Proportion of Subjects in Remission at Week 8 (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.2.3.p	Proportion of Subjects in Remission at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.3.1.p	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 8 (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.3.3.p	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.4.1.p	Proportion of Subjects in Clinical Remission at Week 8 (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.4.3.p	Proportion of Subjects in Clinical Remission at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.5.1.p	Proportion of Subjects with Clinical Response at Week 8 (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.5.3.p	Proportion of Subjects with Clinical Response at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.12.3.p	Descriptive Statistics of Partial Mayo Score and Change From Baseline (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.12.4.p	Analysis of Change From Baseline on Partial Mayo Score Using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.10.1.p	Proportion of subjects with Partial Mayo score of ≤2 with no individual subscore >1 over time (FAS, NRI)

Appendix 12. List of Appended Tables and Figures

Table Reference	Title
5.3.5.3 SCE Table 14.2.11.1.p	Proportion of Subjects with reduction of ≥2 points from baseline in Partial Mayo score over time (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.2.2.p	Proportion of Subjects in Remission at Week 8 by Subgroup (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.3.2.p	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 8 by Subgroup (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.4.2.p	Proportion of Subjects in Clinical Remission at Week 8 by Subgroup (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.4.4.p	Proportion of Subjects in Clinical Remission at Week 8 by Subgroup, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.5.2.p	Proportion of Subjects with Clinical Response at Week 8 by Subgroup (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.6.1.p	Proportion of Subjects in Endoscopic Remission at Week 8 (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.6.2.p	Proportion of Subjects in Endoscopic Remission at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.8.1.p	Proportion of Subjects in Symptomatic Remission at Week 8 (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.2.8.2.p	Proportion of Subjects in Symptomatic Remission at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.5.2.1.p	Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline, by subgroup (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 14.5.2.2.p	Analysis of Changes from Baseline on IBDQ Total Score and Domain Scores Using Linear Mixed-Effects Model Analysis, by subgroup (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 14.5.2.3.p	Summary of Binary Endpoints Based on IBDQ, by subgroup (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.5.2.4.p	Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 14.5.2.5.p	Analysis of Changes from Baseline on IBDQ Total Score and Domain Scores Using Linear Mixed-Effects Model Analysis (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 14.5.2.6.p	Summary of Binary Endpoints Based on IBDQ (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 14.5.4.1.p	Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline, by subgroup (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 14.5.4.2.p	Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 14.5.4.3.p	Analysis of Changes from Baseline for SF-36 Component and Domain Scores using Analysis of Covariance, by subgroup (FAS, Observed Case)

Appendix 12. List of Appended Tables and Figures

Table Reference	Title
5.3.5.3 SCE Table 14.5.4.4.p	Analysis of Changes from Baseline for SF-36 Component and Domain Scores using Analysis of Covariance (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 2.1.3.p	Proportion of Subjects in Remission at Week 8, among subjects who failed Infliximab at the label indicated induction dose or higher (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 2.2.3.p	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 8, among subjects who failed Infliximab at the label indicated induction dose or higher (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 2.3.1.p	Summary of binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8 (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 2.3.2.p	Summary of binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 2.3.5.p	Proportion of Subjects with Stool Frequency subscore of 0 (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 2.3.6.p	Proportion of Subjects with Rectal Bleeding subscore of 0 (FAS, NRI)
5.3.5.3 SCE Table 2.4.1.p	Descriptive Statistics of Stool Frequency subscore and Change From Baseline (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 2.4.2.p	Statistical Analysis of Change From Baseline in Stool Frequency subscore using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 2.4.3.p	Descriptive Statistics of Rectal Bleeding subscore and Change From Baseline (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 2.4.4.p	Statistical Analysis of Change From Baseline in Rectal Bleeding subscore using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 2.4.5.p	Descriptive Statistics of Modified Partial Mayo Score and Change From Baseline (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 2.4.6.p	Statistical Analysis of Change From Baseline in Modified Partial Mayo Score using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case)
5.3.5.3 SCE Table 2.3.3.p	Summary of Remission per total Mayo Score and binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8 (FAS, NRI) - using the worst Stool Frequency and Rectal Bleeding subscores
5.3.5.3 SCE Table 2.3.4.p	Summary of Remission per total Mayo Score and Binary Endpoints per Modified Mayo Score at Week 8, Based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI) – Using the Worst Stool Frequency and Rectal Bleeding Subscores
5.3.5.3 SCE NNT Table 2.5.1.p	Number Needed to Treat (NNT) at Week 8 for Binary Endpoints of Interest (FAS, NRI, Based on Central Read of Endoscopy)

Appendix 12. List of Appended Tables and Figures

Table Reference	Title
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table a073a.1	Summary of Remission and Mucosal Healing at Week 8 by Prior anti-TNF Failure Subgroups (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy) - A3921094
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table a099a.1	Summary of Binary Efficacy Endpoints at Week 8, based on Central Read of Endoscopy (FAS, NRI) - A3921094, Exact CMH Test
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table a099a.2	Summary of Binary Efficacy Endpoints at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI) - A3921094, Exact CMH Test
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 164a.1	Analysis of Actual Scores for SF-36 Component and Domain Scores using Analysis of Covariance (FAS, Observed Case) - A3921094
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.3.1.a	Summary of binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8 (FAS, NRI)
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.3.2.a	Summary of binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.3.3.a	Summary of Remission per total Mayo Score and binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8 (FAS, NRI) - using the worst Stool Frequency and Rectal Bleeding subscores
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.3.4.a	Summary of Remission per total Mayo Score and binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI) - using the worst Stool Frequency and Rectal Bleeding subscores
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.3.5.a	Proportion of Subjects with Stool Frequency subscore of 0 (FAS, NRI)
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.3.6.a	Proportion of Subjects with Rectal Bleeding subscore of 0 (FAS, NRI)
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.4.1.a	Statistical Analysis of Change From Baseline in Stool Frequency subscore using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case)
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.4.2.a	Statistical Analysis of Change From Baseline in Rectal Bleeding subscore using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case)
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.4.3.a	Descriptive Statistics of Modified Partial Mayo Score and Change From Baseline (FAS, Observed Case)
5.3.5.1 A3921094-additional-analyses Table 2.4.4.a	Statistical Analysis of Change From Baseline in Modified Partial Mayo Score using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case)

Appendix 12. List of Appended Tables and Figures

Table Reference	Title
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table a073a.2	Summary of Remission and Mucosal Healing at Week 8 by Prior anti-TNF Failure Subgroups (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy) - A3921095
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table a099a.3	Summary of Binary Efficacy Endpoints at Week 8, based on Central Read of Endoscopy (FAS, NRI) - A3921095, Exact CMH Test
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table a099a.4	Summary of Binary Efficacy Endpoints at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI) - A3921095, Exact CMH Test
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 164a.2	Analysis of Actual Scores for SF-36 Component and Domain Scores using Analysis of Covariance (FAS, Observed Case) - A3921095
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.3.1.a	Summary of binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8 (FAS, NRI)
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.3.2.a	Summary of binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.3.3.a	Summary of Remission per total Mayo Score and binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8 (FAS, NRI) - using the worst Stool Frequency and Rectal Bleeding subscores
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.3.4.a	Summary of Remission per total Mayo Score and binary endpoints per modified Mayo Score at Week 8, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI) - using the worst Stool Frequency and Rectal Bleeding subscores
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.3.5.a	Proportion of Subjects with Stool Frequency subscore of 0 (FAS, NRI)
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.3.6.a	Proportion of Subjects with Rectal Bleeding subscore of 0 (FAS, NRI)
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.4.1.a	Statistical Analysis of Change From Baseline in Stool Frequency subscore using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case)
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.4.2.a	Statistical Analysis of Change From Baseline in Rectal Bleeding subscore using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case)
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.4.3.a	Descriptive Statistics of Modified Partial Mayo Score and Change from Baseline (FAS, Observed Case)
5.3.5.1 A3921095-additional-analyses Table 2.4.4.a	Statistical Analysis of Change From Baseline in Modified Partial Mayo Score using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case)

Appendix 12. List of Appended Tables and Figures

Table Reference	Title
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 107a.1	Proportion of Subjects in Remission among Baseline Remitters by visit and by Prior anti-TNF Failure subgroup (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy) - A3921096
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 107a.2	Proportion of Subjects in Remission among Baseline Remitters by visit and by Prior anti-TNF Failure subgroup (mFAS, NRI, Central Read of Endoscopy) - A3921096
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 107a.3	Proportion of Subjects in Remission among Baseline Non-Remitters* by visit and by Prior anti-TNF Failure subgroup (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy) - A3921096
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 107a.4	Proportion of Subjects in Remission among Baseline Non-Remitters* by visit and by Prior anti-TNF Failure subgroup (mFAS, NRI, Central Read of Endoscopy) - A3921096
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 130a.1	Summary of Binary Efficacy Endpoints by visit (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy) - A3921096, Tofacitinib 10 mg versus 5 mg BID
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 130a.2	Summary of Binary Efficacy Endpoints by visit (mFAS, NRI, Central Read of Endoscopy) - A3921096, Tofacitinib 10 mg versus 5 mg BID
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 130a.3	Summary of Binary Efficacy Endpoints by visit and by Prior anti-TNF Failure subgroup (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy) - A3921096, Tofacitinib 10 mg versus 5 mg BID
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 130a.4	Summary of Binary Efficacy Endpoints by visit and by Prior anti-TNF Failure subgroup (mFAS, NRI, Central Read of Endoscopy) - A3921096, Tofacitinib 10 mg versus 5 mg BID
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 164a.3	Analysis of Actual Scores for SF-36 Component and Domain Scores using Linear Mixed-Effects Model (FAS, Observed Case) - A3921096
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.3.1.b	Summary of binary endpoints per modified Mayo Score at Week 52 (FAS, NRI)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.3.2.b	Summary of binary endpoints per modified Mayo Score at Week 52, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.3.3.b	Summary of Remission per total Mayo Score and binary endpoints per modified Mayo Score at Week 52 (FAS, NRI) - using the worst Stool Frequency and Rectal Bleeding subscores
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.3.4.b	Summary of Remission per total Mayo Score and binary endpoints per modified Mayo Score at Week 52, based on Site Read of Endoscopy (FAS, NRI) – using the worst Stool Frequency and Rectal Bleeding subscores
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.4.1.b	Descriptive Statistics of IBDQ Total Score and Domains and Change From Baseline, by subgroup (FAS, Observed Case) Subgroup: Prior Anti-TNF failure

Appendix 12. List of Appended Tables and Figures

Table Reference	Title
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.4.2.b	Analysis of Changes From Baseline on IBDQ Total Score and Domain Scores Using Linear Mixed-Effects Model Analysis, by subgroup (FAS, Observed Case) Subgroup: Prior Anti-TNF failure
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.4.3.b	Summary of Binary Endpoints Based on IBDQ, by subgroup (FAS, NRI) Subgroup: Prior Anti-TNF failure
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.4.6.b	Descriptive Statistics of SF-36 Component and Domain Scores and Change From Baseline, by subgroup (FAS, Observed Case) Subgroup: Prior Anti-TNF failure
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.4.7.b	Analysis of Changes From Baseline for SF-36 Component and Domain Scores using Linear Mixed-Effects Model, by subgroups (FAS, Observed Case) Subgroup: Prior Anti-TNF failure
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.6.1.b	Summary of Proportion of Subjects in Remission at Week 52 for Tofacitinib 5 mg BID versus Placebo by subgroup (mFAS, NRI)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.6.2.b	Summary of Proportion of Subjects in Remission at Week 52 for Tofacitinib 10 mg BID versus Placebo by subgroup (mFAS, NRI)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.6.3.b	Summary of Proportion of Subjects in Mucosal Healing at Week 52 for Tofacitinib 5 mg BID versus Placebo by subgroup (mFAS, NRI)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.6.4.b	Summary of Proportion of Subjects in Mucosal Healing at Week 52 for Tofacitinib 10 mg BID versus Placebo by subgroup (mFAS, NRI)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.6.5.b	Summary of Proportion of Subjects in Sustained Steroid-free Remission among A3921096 baseline Remitters for Tofacitinib 5 mg BID versus Placebo by Subgroup (mFAS, NRI)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.6.6.b	Summary of Proportion of Subjects in Sustained Steroid-free Remission among A3921096 baseline Remitters for Tofacitinib 10 mg BID versus Placebo by Subgroup (mFAS, NRI)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.6.7.b	Summary of Proportion of Subjects in Remission among A3921096 baseline Remitters at Week 52 for Tofacitinib 5 mg BID versus Placebo by Subgroup (mFAS, NRI)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 2.6.8.b	Summary of Proportion of Subjects in Remission among A3921096 baseline Remitters at Week 52 for Tofacitinib 10 mg BID versus Placebo by Subgroup (mFAS, NRI)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.1.1.b	Proportion of Subjects in Remission at Week 52 for Tofacitinib 5 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy)

Appendix 12. List of Appended Tables and Figures

Table Reference	Title
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.1.2.b	Proportion of Subjects in Remission at Week 24 for Tofacitinib 5 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.1.3.b	Proportion of Subjects in Remission at Week 52 for Tofacitinib 10 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.1.4.b	Proportion of Subjects in Remission at Week 24 for Tofacitinib 10 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.2.5.b	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 52 for Tofacitinib 5 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (mFAS, NRI, Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.2.6.b	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 24 for Tofacitinib 5 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (mFAS, NRI, Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.2.7.b	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 52 for Tofacitinib 10 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (mFAS, NRI, Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.2.8.b	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 24 for Tofacitinib 10 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (mFAS, NRI, Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.2.1.b	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 52 for Tofacitinib 5 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.2.2.b	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 24 for Tofacitinib 5 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.2.3.b	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 52 for Tofacitinib 10 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy)

Appendix 12. List of Appended Tables and Figures

Table Reference	Title
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses Table 3.2.4.b	Proportion of Subjects with Mucosal Healing at Week 24 for Tofacitinib 10 mg BID versus Placebo by Prior anti-TNF Failure (Primary or Secondary Non-Response) (FAS, NRI, Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses NNT Table 2.5.1.b	Number Needed to Treat (NNT) at Week 52 for Binary Endpoints of Interest (FAS, NRI, Based on Central Read of Endoscopy)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses NNT Table 2.5.4.b	Number Needed to Treat (NNT) at Week 52 for Efficacy Binary Endpoints (mFAS, NRI, Based on Central Read of Endoscopy) - Tofacitinib 10 Versus 5 mg BID
5.3.5.2 A3921139-additional-analyses Table 114a.1	Summary of Binary Efficacy Endpoints, based on Local Read of Endoscopy and by Prior anti-TNF Failure subgroup (Induction Non-Responders subpopulation, Observed case) - A3921139
5.3.5.2 A3921139-additional-analyses Table 114a.2	Summary of Binary Efficacy Endpoints, based on Local Read of Endoscopy and by Prior anti-TNF Failure subgroup (Induction Non-Responders subpopulation, NRI) - A3921139
5.3.5.2 A3921139-additional-analyses Table 114a.1	Summary of Binary Efficacy Endpoints, based on Local Read of Endoscopy and by Prior anti-TNF Failure subgroup (Induction Non-Responders subpopulation, Observed case) - A3921139
5.3.5.2 A3921139-additional-analyses Table 114a.2	Summary of Binary Efficacy Endpoints, based on Local Read of Endoscopy and by Prior anti-TNF Failure subgroup (Induction Non-Responders subpopulation, NRI) - A3921139

Abbreviations: FAS = full analysis set; IBDQ = Inflammatory Bowel Disease Questionnaire; NNT = number needed to treat; NRI = non-responder imputation; SF-36 = Short Form-36; TNF = tumor necrosis factor.

7. 参考文献

1 レミケード点滴静注用 100 添付文書 2016 年 5 月改訂（第 32 版）

2 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）

3 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）

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 5
LIST OF FIGURES 10
略号および用語の定義一覧 12
EXECUTIVE SUMMARY 15
1. 医薬品への曝露 25
1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述 25
1.1.1. 潰瘍性大腸炎を対象とした試験の概観 25
1.1.2. UC 臨床プログラム 27
1.1.3. 解析方法 32
1.1.3.1. UC データの併合解析 32
1.1.3.2. 投与群の分類 39
1.1.3.3. 各コホートでのデータ 41
1.1.3.4. UC 臨床プログラムでの着目すべき有害事象の発現割合および発現率の算出 42
1.1.3.5. 区間別の発現率の変化 42
1.1.3.6. 欠測値 43
1.1.3.7. 部分集団解析 43
1.1.3.8. 回帰分析 44
1.1.3.9. 有害事象の読み替えと判定 45
1.1.3.10. 臨床検査 46
1.1.3.11. 他の適応症での安全性データ 47
1.1.3.12. UC 患者の外部の安全性データ 47
1.2. 全般的な曝露状況 48
1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性 51
2. 有害事象 56
2.1. 有害事象の解析 56
2.1.1. 比較的よく見られる有害事象 56
2.1.1.1. 器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類された有害事象 61
2.1.1.2. 有害事象（因果関係を問わない）のまとめ 62
2.1.2. 死亡 62
2.1.2.1. 死亡の発現割合と推定死亡率 62

2.1.2.2. 死亡一覧 64
2.1.2.3. 死亡のまとめ 67
2.1.3. その他の重篤な有害事象 67
2.1.4. その他の重要な有害事象 71
2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析 77
2.1.5.1. 着目すべき感染症 77
2.1.5.2. 悪性腫瘍 117
2.1.5.3. 主要な心血管系事象 139
2.1.5.4. 消化管穿孔 146
2.1.5.5. 間質性肺疾患（ILD） 151
2.1.5.6. 肝障害 152
2.1.5.7. 血液学的有害事象 152
2.1.5.8. クレアチンキナーゼ増加の有害事象 152
2.2. 個別有害事象の文章による説明 152
3. 臨床検査値の評価 152
3.1. 血液学的臨床検査 152
3.1.1. ヘモグロビン 152
3.1.1.1. ヘモグロビンの変化 153
3.1.1.2. ヘモグロビンのカテゴリカル解析 155
3.1.1.3. 貧血の有害事象 157
3.1.1.4. ヘモグロビンのまとめ 157
3.1.2. 好中球 157
3.1.2.1. 絶対好中球数（ANC）の変化 157
3.1.2.2. ANC のカテゴリカル解析 160
3.1.2.3. 好中球減少症の有害事象 162
3.1.2.4. ANC のまとめ 162
3.1.3. リンパ球 162
3.1.3.1. 絶対リンパ球数（ALC）の変化 162
3.1.3.2. ALC のカテゴリカル解析 166
3.1.3.3. リンパ球減少症の有害事象 172
3.1.3.4. ALC のまとめ 172
3.2. 血清脂質 172

3.2.1. LDL-c 173
3.2.2. 総コレステロール 176
3.2.3. HDL-c 177
3.2.4. コレステロール比 181
3.2.5. トリグリセリド 184
3.2.6. UC 患者以外の試験データ 187
3.2.7. 血清脂質のまとめ 187
3.3. 肝機能検査 187
3.3.1. アミノトランスフェラーゼおよびビリルビンの変化 187
3.3.2. トランスアミナーゼおよびビリルビン増加のカテゴリカル解析 190
3.3.3. 臨床検査値に基づく潜在的 Hy's Law および薬物性肝障害（DILI） 192
3.3.4. 肝障害判定委員会で判定された肝障害 194
3.3.5. 肝に関する有害事象 198
3.3.6. 肝機能検査のまとめ 198
3.4. 血清クレアチニン 198
3.4.1. 血清クレアチニン（SCr）の変化 198
3.4.2. 血清クレアチニン増加のカテゴリカル解析 201
3.4.3. 腎機能障害の有害事象 203
3.4.4. 血清クレアチニンのまとめ 204
3.5. クレアチンキナーゼ（CK） 204
3.5.1. CK の変化 204
3.5.2. CK 増加のカテゴリカル解析 207
3.5.3. CK 増加に関する有害事象 209
3.5.4. 横紋筋融解症の有害事象 209
3.5.5. UC 以外の試験データ 210
3.5.6. CK 増加のまとめ 210
4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目 210
4.1. 血圧 210
4.1.1. 血圧の変化 210
4.1.2. 高血圧（有害事象） 211
4.2. 脈拍数 211
4.3. 心電図 212

4.4. 体重 212
4.5. UC 以外の適応症を対象としたトファシチニブの開発プログラムからの安全性データ 213
4.5.1. UC 以外の適応症を対象としたトファシチニブの臨床試験 214
4.5.2. 関節リウマチ（RA）および乾癬（PsO） 217
4.5.3. 関節症性乾癬（PsA） 226
4.5.4. クローン病（CD） 227
4.5.5. 腎移植：同種移植の拒絶反応の予防 228
4.5.6. その他の評価：UC 以外の適応症を対象とした臨床試験 229
4.5.6.1. 血清脂質の評価 229
4.5.6.2. クレアチンキナーゼ（CK）評価 231
4.5.6.3. 免疫学的評価 231
4.6. UC 患者の外部の安全性データ 232
4.6.1. UC 患者での死亡：外部データ 232
4.6.2. UC 患者での重篤な感染症：外部データ 232
4.6.2.1. 重篤な感染症のまとめ：外部データ 235
4.6.3. UC 患者での帯状疱疹（すべて）：外部データ 235
4.6.3.1. 帯状疱疹（すべて）のまとめ：外部データ 238
4.6.4. UC 患者での悪性腫瘍（NMSC を除く）：外部データ 238
4.6.4.1. 悪性腫瘍（NMSC を除く） 238
4.6.4.2. リンパ腫 240
4.6.4.3. 悪性腫瘍（NMSC を除く）およびリンパ腫のまとめ：外部データ 241
4.6.5. UC 患者での NMSC：外部データ 241
4.6.5.1. NMSC のまとめ：外部データ 243
4.6.6. UC 患者での主要な心血管系事象：外部データ 243
4.6.7. UC 患者での消化管穿孔：外部データ 244
5. 特別な患者集団および状況下における安全性 245
5.1. 内因性要因 245
5.1.1. 年齢 245
5.1.2. 性別 247
5.1.3. 人種および地域 249
5.1.4. ベースライン時の体重 251

5.1.5. 絶対リンパ球数（ALC）および絶対好中球数（ANC） 251
5.2. 外因性要因 251
5.2.1. 抗 TNF 薬無効 251
5.2.2. 経口ステロイドの使用：ベースライン時または併用薬 252
5.3. 薬物相互作用 252
5.4. 妊娠および授乳時の使用 252
5.5. 過量投与 253
5.6. 薬物乱用 253
5.7. 離脱症状および反跳現象 253
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 253
6. 市販後データ 253
6.1. 全世界の市販後データ 253
6.2. 国内の市販後データ 254
7. Appendix 256
8. 参考文献 311

LIST OF TABLES

Table 1. UC 臨床プログラムでの着目すべき有害事象の発現割合と発現率（IR）：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） 19
Table 2. UC 臨床プログラムでの着目すべき有害事象の発現割合と発現率（IR）：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，日本人集団） 21
Table 3. UC 臨床プログラムの一覧 30
Table 4. 安全性の併合解析に用いる各コホートの概要 33
Table 5. 寛解導入後用量（PInd）群の概要：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 41
Table 6. 投与期間：コホート 1（P2P3 Induction） 48
Table 7. 投与期間：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団 49
Table 8. 投与期間：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 50
Table 9. 投与期間：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 51
Table 10. 被験者背景およびベースライン時の疾患特性：コホート 1（P2P3 Induction） 52
Table 11. 被験者背景およびベースライン時の疾患特性：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団 54

Table 12. 有害事象（因果関係を問わない）：コホート 1（P2P3 Induction） 56
Table 13. 因果関係を問わない有害事象：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団 58
Table 14. 有害事象（因果関係を問わない）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 59
Table 15. 有害事象（因果関係を問わない）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 60
Table 16. 有害事象（因果関係を問わない）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団，1 年以上の投与） 61
Table 17. 死亡の発現割合および推定死亡率：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 64
Table 18. 死亡一覧（安全性データベース）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 65
Table 19. 重篤な有害事象（因果関係を問わない，トファシチニブ全用量群で 2 例以上）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 69
Table 20. 重篤な有害事象（因果関係を問わない）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 70
Table 21. 試験中止例：コホート 1（P2P3 Induction） 72
Table 22. 試験中止例：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団 73
Table 23. 試験中止に至った有害事象（トファシチニブ全用量群で 2 例以上）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 75
Table 24. 試験中止に至った有害事象：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 76
Table 25. 重篤な感染症の発現割合と発現率：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 80
Table 26. 重篤な感染症：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 82
Table 27. 重篤な感染症一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 83
Table 28. トファシチニブ群での区間別重篤な感染症の発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 86
Table 29. 重篤な感染症の発現率（部分集団別）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ），トファシチニブ全用量群 88
Table 30. 重篤な感染症の発現割合と発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 90
Table 31. 重篤な感染症一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 90
Table 32. 重篤な感染症：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 91

Table 33. トファシチニブ群での区間別重篤な感染症の発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 91
Table 34. 日和見感染の発現割合と発現率：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 94
Table 35. 日和見感染が認められた被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 98
Table 36. トファシチニブ群での区間別日和見感染の発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 101
Table 37. 日和見感染の発現率（部分集団別）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ），トファシチニブ全用量群 103
Table 38. 帯状疱疹（すべて）の発現割合と発現率：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 107
Table 39. トファシチニブ群での区間別帯状疱疹（すべて）の発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 110
Table 40. 帯状疱疹（すべて）の発現率（部分集団別）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ），トファシチニブ全用量群 111
Table 41. 帯状疱疹の発現割合と発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 113
Table 42. 帯状疱疹一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 114
Table 43. トファシチニブ群での区間別帯状疱疹の発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 115
Table 44. 悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現割合と発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 120
Table 45. 判定された悪性腫瘍（NMSC を除く）の被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 123
Table 46. NMSC の発現割合：コホート 1（P2P3 Induction） 128
Table 47. NMSC の発現割合と発現率：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団 130
Table 48. NMSC の発現割合と発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 131
Table 49. NMSC 被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 133
Table 50. 判定された NMSC の発現率（部分集団別）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ），トファシチニブ全用量群 137
Table 51. ベースラインの心血管系事象のリスク因子：コホート 2（P3 Maintenance） 139
Table 52. 判定された主要な心血管系事象（MACE）の発現割合と発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 142

Table 53. 判定された主要な心血管系事象の被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 144
Table 54. ベースラインの消化管穿孔のリスク因子：コホート 2（P3 Maintenance） 147
Table 55. 判定された消化管穿孔の被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 150
Table 56. ヘモグロビンの減少の各分類に該当した被験者の割合：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 156
Table 57. 絶対好中球数（$\times 10^9$/L）：臨床検査コホートおよび A3921139 159
Table 58. ANC が 1.5×10^9/L 未満の被験者の割合［ベースライン時およびベースライン後（確定）］：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ全用量群） 161
Table 59. 絶対リンパ球数（$\times 10^9$/L）：臨床検査コホートおよび A3921139 165
Table 60. ALC が 1.0×10^9/L 未満の被験者の割合［ベースライン時およびベースライン後（確定）］の被験者の割合：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ全用量群） 167
Table 61. ベースライン後の ALC が 1×10^9/L 未満（確定）の被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 168
Table 62. ALC の減少に関する中止基準に該当した被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 171
Table 63. LDL-c（mg/dL）：臨床検査コホートおよび A3921139 175
Table 64. HDL-c（mg/dL）：臨床検査コホートおよび A3921139 180
Table 65. LDL-c/HDL-c 比：臨床検査コホートおよび A3921139 183
Table 66. ALT（IU/L）：臨床検査コホートおよび A3921139 189
Table 67. 肝機能検査値が ULN の特定倍数以上であった被験者の割合（%）：コホート 1（P2P3 Induction） 190
Table 68. 肝機能検査値が ULN の特定倍数以上であった被験者の割合（%）：コホート 2（P3 Maintenance） 191
Table 69. 肝機能検査値が ULN の特定倍数以上であった被験者の割合（%）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 191
Table 70. ベースライン値によらず肝機能酵素検査値上昇から潜在的な薬物性肝障害（DILI）の可能性がある被験者の割合（%）：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 193

Table 71. 判定委員会により，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潜在的な DILI 例の割合（%）：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2 （P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 195

Table 72. 判定委員会により，あり得る，可能性が高い，可能性が非常に高いおよび確定的と判定された潜在的な DILI 例の一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 196

Table 73. SCr（mg/dL）：臨床検査コホートおよび A3921139 200

Table 74. SCr のベースラインからの増加（分類別）が認められた被験者の割合：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 202

Table 75. CK（U/L）：臨床検査コホートおよび A3921139 206

Table 76. CK（最高値）が ULN の特定倍数以上であった被験者の割合（%）：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 208

Table 77. UC 以外のトファシチニブ試験（2016 年 5 月 10 日時点） 215

Table 78. RA および PsO の臨床試験でのトファシチニブ（全投与量併合）の投与期間（2016 年 5 月時点） 216

Table 79. トファシチニブの投与を受けた被験者（全投与量）における人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性：UC コホート 2（P3 Maintenance），RA および PsO の第 3 相無作為化試験 218

Table 80. トファシチニブの 5 mg BID 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）：UC コホート 2（P3 Maintenance），RA および PsO の第 3 相無作為化試験 220

Table 81. トファシチニブの 10 mg BID 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）：UC コホート 2（P3 Maintenance），RA および PsO の第 3 相無作為化試験 221

Table 82. トファシチニブの投与を受けた被験者（全用量群）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）および PsO（全曝露）の臨床プログラム 223

Table 83. RA の臨床プログラムでのトファシチニブ全用量群における着目すべき有害事象の発現率（/100 人・年） 225

Table 84. 着目すべき有害事象の発現割合（%）：UC コホート 1（P2P3 Induction）および CD 第 2b 相寛解導入試験（A3921083） 227

Table 85. 着目すべき有害事象の発現割合（%）：UC コホート 2（P3 Maintenance）および CD 第 2b 相寛解維持試験（A3921084） 228

Table 86. 年齢別の因果関係を問わない有害事象の発現割合：コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 246

Table 87. 年齢別の因果関係を問わない有害事象：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 247
Table 88. 性別の因果関係を問わない有害事象の発現割合：コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 248
Table 89. 性別の因果関係を問わない有害事象：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団） 249
Table 90. 人種別の因果関係を問わない有害事象の発現割合：コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ） 250

LIST OF FIGURES

Figure 1. UC 患者を対象とした第 3 相プログラムで実施した臨床試験 26
Figure 2. 併合解析の概要 32
Figure 3. ヘモグロビン（g/dL）のベースラインからの経時的な平均変化（SE） 154
Figure 4. ANC（$\times 10^9$/L）のベースラインからの経時的な平均変化（SE） 158
Figure 5. ALC（$\times 10^9$/L）のベースラインからの経時的な平均変化（SE） 164
Figure 6. LDL-c のベースラインからの経時的な平均変化率（SE） 174
Figure 7. HDL-c のベースラインからの経時的な平均変化率（SE） 179
Figure 8. LDL-c/HDL-c 比のベースラインからの経時的な平均変化率（SE） 182
Figure 9. トリグリセリド（mg/dL）のベースラインからの経時的な平均変化率（SE） 185
Figure 10. ALT（IU/L）のベースラインからの経時的な平均変化（SE） 188
Figure 11. SCr のベースラインからの経時的な平均変化率（SE） 199
Figure 12. CK（U/L）のベースラインからの経時的な平均変化（SE） 205
Figure 13. 体重（kg）のベースラインからの経時的な平均変化（SE） 213
Figure 14. 重篤な感染症：UC のコホート 1（P2P3 Induction）におけるトファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の寛解導入療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き発現割合（95% CI） 233
Figure 15. 重篤な感染症：UC のコホート 2（P3 Maintenance）におけるトファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の寛解維持療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き平均発現率（95%CI） 234
Figure 16. 重篤な感染症：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI） 235
Figure 17. 帯状疱疹：UC のコホート 1（P2P3 Induction）におけるトファシチニブおよびアダリムマブの寛解導入療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き発現割合（95% CI） 236

Figure 18. 帯状疱疹：UC のコホート 2（P3 Maintenance）におけるトファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の寛解維持療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き平均発現率（95%CI） 237

Figure 19. 帯状疱疹：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI） 238

Figure 20. 悪性腫瘍（NMSC を除く）：UC のコホート 2（P3 Maintenance）におけるトファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の寛解維持療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き平均発現率（95%CI） 239

Figure 21. 悪性腫瘍（NMSC を除く）：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI） 240

Figure 22. リンパ腫：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI） 241

Figure 23. NMSC：UC のコホート 2（P3 Maintenance）におけるトファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の寛解維持療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き平均発現率（95%CI） 242

Figure 24. NMSC：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI） 243

Figure 25. 主要な心血管系事象：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI） 244

Figure 26. 消化管穿孔（すべて）：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI） 245

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
6-MP	6-mercaptopurine：6-メルカプトプリン
AE	adverse event：有害事象
ALC	absolute lymphocyte count：絶対リンパ球数
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia：急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophil count：絶対好中球数
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AZA	Azathioprine：アザチオプリン
BID	twice daily：1日2回
BMI	body mass index：体格指数
CD	Crohn's disease：クローン病
CI	confidence interval：信頼区間
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences：国際医学団体協議会
CK	creatine kinase：クレアチンキナーゼ
CRP	C-reactive protein：C反応性蛋白
CT	computed tomography：コンピューター断層撮影
CV	cardiovascular：心血管系
CV EAC	Cardiovascular Event Adjudication Committee
CV SEAC	Cardiovascular Safety Endpoint Adjudication Committee
DBP	diastolic blood pressure：拡張期血圧
DILI	drug-induced liver injury：薬物性肝障害
DMARD	disease-modifying antirheumatic drug：疾患修飾性抗リウマチ薬
EBV	Epstein-Barr virus：エプスタイン・バーウイルス
ECG	electrocardiogram：心電図
E-R	Exposure-response：曝露量反応
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GI	gastrointestinal：消化管
GI PRC	Gastrointestinal Perforation Review Committee：消化管穿孔審査委員会
HDL-c	high-density lipoprotein cholesterol：高比重リポ蛋白質コレステロール
HERC	Hepatic Event Review Committee
HLT	high level terms：高位語
HMG CoA	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme：3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素A
IAA	ileoanal anastomosis
IBD	inflammatory bowel disease：炎症性腸疾患
ICH	International Conference on Harmonisation：医薬品規制調和国際会議
ILD	interstitial lung disease：間質性肺疾患
Ind	induction

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
IndNR	induction non-responder
IR	incidence rate：発現率
JAK	Janus kinase：ヤヌスキナーゼ
LCAT	lecithin cholesterol acyltransferase：レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ
LDH	lactate dehydrogenase：乳酸脱水素酵素
LDL-c	low-density lipoprotein cholesterol：低比重リポ蛋白質コレステロール
LPD	lymphoproliferative disorder：リンパ増殖性疾患
Lp-PLA2	lipoprotein-associated phospholipase：リポ蛋白質関連ホスホリパーゼ
LTE	long-term extension
MAC	Malignancy Adjudication Committee：悪性腫瘍判定委員会
MACE	major adverse cardiovascular event：主要な心血管系事象
Main	maintenance
MCAV	metrics time-weighted average concentration：時間加重平均濃度
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH国際医薬用語集
MPA	mycophenolic acid：ミコフェノール酸
NA	not applicable：該当なし
NMSC	nonmelanoma skin cancer：非黒色腫皮膚癌
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug：非ステロイド性抗炎症薬
OI	opportunistic infection：日和見感染
OIRC	Opportunistic Infection Review Committee：日和見感染評価委員会
P2	Phase 2：第2相
P3	Phase 3：第3相
PCR	polymerase chain reaction：ポリメラーゼ連鎖反応
PD	predominant dose：主要用量
PInd	post-induction dose：寛解導入後用量
PsA	psoriatic arthritis：関節症性乾癬
PsO	Psoriasis：乾癬
PT	preferred term：基本語
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disease：移植後リンパ増殖性疾患
PY	patient-year：人・年
QTc	corrected QT：補正したQT
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
SAA	serum amyloid A：血清アミロイドA
SAE	serious adverse event：重篤な有害事象
SBP	systolic blood pressure：収縮期血圧
SCr	serum creatinine：血清クレアチニン
SCS	summary of clinical safety

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
SD	standard deviation：標準偏差
SMQ	Standardised MedDRA Query：MedDRA標準検索式
SOC	system organ class：器官別大分類
TB	Tuberculosis：結核
TNF	tumor necrosis factor：腫瘍壊死因子
TNFi	tumor necrosis factor inhibitor：抗腫瘍壊死因子薬
UC	ulcerative colitis：潰瘍性大腸炎
ULN	upper limit of normal：基準範囲上限
VLDL	very LDL：超低比重リポ蛋白質

EXECUTIVE SUMMARY

トファシチニブ（CP-690,550）は，ヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーに属するキナーゼの阻害薬であり，中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎（UC）を有し，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）薬に対し，効果不十分，効果消失または忍容性不良であった成人患者の寛解導入療法および維持療法に用いる治療薬として開発中である。

UC 臨床プログラムとして完了した第 2 相寛解導入試験（A3921063），同一の試験デザインである 8 週間の第 3 相寛解導入試験 2 試験（A3921094 および A3921095），52 週間の第 3 相寛解維持試験（A3921096），および試験継続中の長期非盲検試験（A3921139）から得られたすべての安全性データに基づき評価した。第 3 相寛解導入試験では，プラセボを対照薬としてトファシチニブ 10 mg 1 日 2 回（BID）投与での安全性を評価した。第 3 相寛解維持試験ではプラセボを対照薬として，および長期非盲検試験では非対照でトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID を評価した。データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）時点で，これらの完了した臨床試験および継続中の長期非盲検試験に，1220 例の中等症から重症の UC 患者が組み入れられ，プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を 1 回以上受けた。これらの被験者[注1)]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 回以上受けた。UC 臨床プログラムでトファシチニブの投与を受けた被験者全体におけるトファシチニブの曝露量は 1366 人･年であり，投与期間は最長 3.9 年であった。

また，UC 臨床プログラムの安全性データの評価には，UC 以外の適応症を対象とした臨床試験から得られたトファシチニブの安全性データも用いた（4.5 項）。UC 以外の適応症を対象とした臨床試験には，関節リウマチ（RA），乾癬（PsO）および関節症性乾癬（PsA）患者を対象として完了した第 3 相試験に加えて，クローン病（CD，4.5.4 項）および腎移植（4.5.5 項）を対象として完了または継続中の試験を含めた。

UC 臨床プログラムにおける安全性の解析では，三つのコホートおよび第 3 相寛解導入試験でノンレスポンダーであった部分集団（induction non-responder：IndNR 集団）を解析対象集団とした。

- コホート 1［Phase 2, Phase 3（P2P3）Induction］は，第 2 相および第 3 相寛解導入試験に組み入れられた 1220 例から構成され，寛解導入療法としてトファシチニブ 10 mg BID とプラセボを 8 週間（最長 9 週間）投与したときの短期投与の安全性を比較した。

- コホート 2（P3 Maintenance）は，第 3 相寛解維持試験に組み入れられた 592 例から構成され，維持療法としてトファシチニブ 5 mg BID とプラセボおよびトファシチニブ 10 mg BID とプラセボを 52 週間（最長 53 週間）投与したときの長期投与の安全性を比較した。

- IndNR 集団は，第 3 相寛解導入試験終了時に臨床反応の基準に合致せず，長期非盲検試験に移行し，トファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者から構成された。IndNR 集団は以下の二つの目的で用いられた。IndNR 集団の A3921139 試験における最長 53 週間のデータは，

注1) 長期非盲検試験では，2016 年 5 月 26 日時点で Month 2 の Visit を完了した被験者を報告対象とした。

コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群の安全性評価を補う位置づけとして解析した。また，IndNR 集団の A3921139 試験における最初の 2 ヵ月間のデータは，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）したときの安全性の評価に用いた。

- コホート 3［Phase 2, Phase 3, long-term extension（P2P3LTE）トファシチニブ］は，UC 臨床プログラム（寛解導入試験，寛解維持試験および長期非盲検試験を含む）でトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を受けた 1156 例から構成され，トファシチニブを最長 3.9 年投与したときの長期投与の安全性を評価した。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，主要解析はトファシチニブの投与を受けた全例（トファシチニブ全用量群）に対して行い，主要用量［predominant dose（PD）：トファシチニブ投与期間中の 1 日平均投与量に基づく］群および寛解導入後用量［post-induction dose（PInd）：寛解導入療法後の最初のトファシチニブの用量に基づく］群に対して補足的な解析を行った（投与群の定義については本 1.1.3.2 項参照）。

コホート 1（P2P3 Induction）では，被験者全体の平均年齢［標準偏差（SD）］は 41.3（13.9）歳（範囲：18～81 歳），58.4%が男性，80.7%が白人，Mayo スコアの平均値（SD）が 8.9（1.5）点，トファシチニブ投与開始前の UC の平均罹病期間（SD）が 8.2（7.0）年，51.7%が抗 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%が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）であった。被験者全体の 60.1%は欧州（東欧および西欧），19.7%は北米，9.9%はアジア，残りの 10.3%はその他の地域で登録された。UC 臨床プログラムでの被験者背景およびベースライン時の疾患特性は，中等症から重症の UC 患者に典型的にみられるものであり，製造販売承認後にトファシチニブを投与される UC 患者でも UC 臨床プログラムで認められた安全性所見と類似した結果が得られると考えられた。

UC 臨床プログラムにおいて，トファシチニブの忍容性は概して良好であった。コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）では，有害事象，重篤な有害事象および重度の有害事象の発現割合は，トファシチニブ群とプラセボ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：IndNR 集団の 2 ヵ月データ）した場合，コホート 1 の 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（Appendix 9）。トファシチニブの投与を受けた被験者全体（コホート 3，P2P3LTE トファシチニブ）における主な有害事象（因果関係を問わない）の器官別大分類は，「胃腸障害」および「感染症および寄生虫症」であった。主な有害事象の基本語は潰瘍性大腸炎および鼻咽頭炎であり，主な重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎であった。

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）における着目すべき有害事象の発現割合および発現率（IR）を Table 1 に示した。

コホート 1（P2P3 Induction）の 1 例（トファシチニブ 10 mg BID）および長期非盲検試験（A3921139）の 3 例（いずれもトファシチニブ 10 mg BID，トファシチニブの最終投与から 29 日以降の死亡を含む）に死亡が認められた。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の死亡率［主要解析（トファシチニブの最終投与後の 28 日以内に発現した事象のみを解析に含める）では死亡率 0.14/100 人・年（2 例），感度分析（トファシチニブの最終投与から 29 日以降に発現した事象も解析に含める）では死亡率 0.28/100 人・年（4 例）］は，UC 患者において

生物学的製剤（米国承認薬）の外部観察研究で報告されている死亡率の範囲（0.48～1.17/100 人・年）未満であった（外部観察研究データの利用については本 1.1.3.12 および 4.6 項参照）。

重篤な感染症（重篤な有害事象の報告基準に合致した感染症）は，UC 臨床プログラムではほとんど発現しなかった。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 8 例（0.9%）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，重篤な感染症の発現割合の増加は認められなかった［IndNR 集団の A3921139 試験での 2 ヵ月データ：0.7%（2/295 例），Appendix 9］。コホート 2（P3 Maintenance）での重篤な感染症の発現率は，トファシチニブ 5 mg BID 群（1.35/100 人・年，2 例）および 10 mg BID 群（0.64/100 人・年，1 例）であり，プラセボ群（1.94/100 人・年，2 例）に比べて低く，重篤な感染症の発現率を増大させる明確な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）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た重篤な感染症の発現率の増加は示唆されなかった。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は認められなかった。多変量解析から特定された重篤な感染症のリスク因子は，体重が 90 kg 以上の部分集団のみであった。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，29 例）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，Table 82］ならびに UC 患者における既存治療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，Figure 16）で報告された発現率の範囲内であった。

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発現しなかった。コホート 1（P2P3 Induction）では，トファシチニブ 10 mg BID 群の 3 例（0.3%）に日和見感染が認められ，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，日和見感染の発現割合の増加は認められなかった［IndNR 集団の A3921139 試験での 2 ヵ月データ：0.3%（1/295 例），Appendix 9］。コホート 2（P3 Maintenance）での日和見感染の発現率は，トファシチニブ 10 mg BID 群（2.60/100 人・年，4 例）で，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）に比べて高く，日和見感染の発現率の増加にトファシチニブの用量反応性が示唆された。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日和見感染の発現率（1.22/100 人・年，17 例）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の増加は示唆されなかった。日和見感染 18 件中 14 件は皮膚の帯状疱疹であった。帯状疱疹以外の日和見感染（4 件）の内訳は，肺真菌症（医師報告用語：クリプトコッカス性肺炎），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（医師報告用語：サイトメガロウイルス性大腸炎）が各 1 件であった。死亡に至った日和見感染はなかった。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の日和見感染の発現率（1.22/100 人・年，17 例）は，RA および PsO の臨床試験で報告された発現率と比べて高かったが，UC 臨床プログラムでの日和見感染の報告は少なく（17 例），UC の臨床プログラムでの安全性データの規模からも UC を対象とした臨床試験での発現率を高い精度で推定することは困難であった。

コホート 1（P2P3 Induction）では，帯状疱疹（日和見感染と判定されなかったものを含むすべての事象：以降すべてと記載）がトファシチニブ 10 mg BID 群で 6 例（0.6%），プラセボ群で 1 例（0.4%）に認められた。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，帯状疱疹（すべて）の発現割合の増加は認められなかった［IndNR 集団の A3921139 試験の 2 ヵ月データ：0.3%（1/295 例），Appendix 9］。コホート 2（P3 Maintenance）での帯状疱疹（すべて）の発現率は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 2.05/100 人・年（3 例），10 mg BID 群で 6.64/100 人・年（10 例）およびプラセボ群で 0.97/100 人・年（1 例）であり，トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群との帯状疱疹（すべて）の発現率の差は統計的に有意であった。帯状疱疹（すべて）の発現率にトファシチニブの用量反応性との関連が示唆された。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）のトファシチニブ群で報告された発現率の範囲内（2.05～6.64/100 人・年，Table 1）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）の発現率の増加は示唆されなかった。帯状疱疹（すべて）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，帯状疱疹後神経痛の発現との明確な関連はみられなかった。重篤な帯状疱疹（重篤な有害事象の報告要件に合致した帯状疱疹）は 1 例に報告され，重度の有害事象の基準に合致した帯状疱疹は別の 1 例に報告された。内臓障害を伴う帯状疱疹が 1 例（データカットオフ以降に発症した帯状疱疹性髄膜炎）に報告された。トファシチニブの投与中止に至った帯状疱疹（すべて）の割合は低かった（3.4%）。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と同程度であったが，UC 患者における既存治療薬の外部観察研究で報告された発現率に比べて高かった。

Table 1. UC 臨床プログラムでの着目すべき有害事象の発現割合と発現率（IR）：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）

有害事象	コホート 1		コホート 2						IndNR		コホート 3	
	プラセボ N=282 44.8PY	トファシチニブ 10 mg BID N=938 156.2PY	プラセボ N=198 100.4PY		トファシチニブ 5 mg BID N=198 146.2PY		トファシチニブ 10 mg BID N=196 154.3PY		トファシチニブ 10 mg BID N=429 286.5PY		トファシチニブ 全用量群 N=1156 1365.5PY	
	n（%）	n（%）	n（%）	IR（95% CI）	n（%）	IR（95% CI）	n（%）	IR（95% CI）	n（%）	IR（95% CI）	n（%）	IR（95% CI）
死亡	0	1 (0.1)	0	0.00 (0.00, 3.57)	0	0.00 (0.00, 2.48)	0	0.00 (0.00, 2.35)	0	0.00 (0.00, 1.21)	2 (0.2)	0.14 (0.02, 0.51)
重篤な感染症	0	8 (0.9)	2 (1.0)	1.94 (0.23, 7.00)	2 (1.0)	1.35 (0.16, 4.87)	1 (0.5)	0.64 (0.02, 3.54)	5 (1.2)	1.66 (0.54, 3.87)	29 (2.5)	2.05 (1.38, 2.95)
日和見感染症[a]	0	3 (0.3)	1 (0.5)	0.97 (0.02, 5.42)	2 (1.0)	1.36 (0.16, 4.92)	4 (2.0)	2.60 (0.71, 6.65)	3 (0.7)	0.99 (0.20, 2.90)	17 (1.5)	1.22 (0.71, 1.95)
帯状疱疹以外の日和見感染症[a]	0	1 (0.1)	0	0.00 (0.00, 3.57)	0	0.00 (0.00, 2.48)	0	0.00 (0.00, 2.35)	1 (0.2)	0.33 (0.01, 1.83)	4 (0.4)	0.28 (0.08, 0.73)
帯状疱疹（すべて）	1 (0.4)	6 (0.6)	1 (0.5)	0.97 (0.02, 5.42)	3 (1.5)	2.05 (0.42, 6.00)	10 (5.1)	6.64 (3.19, 12.22)	11 (2.6)	3.69 (1.84, 6.60)	59 (5.1)	4.33 (3.29, 5.58)
悪性腫瘍（NMSC を除く）[a]	0	0	1 (0.5)	0.97 (0.02, 5.39)	0	0.00 (0.00, 2.48)	0	0.00 (0.00, 2.35)	3 (0.7)	0.99 (0.20, 2.89)	7 (0.6)	0.50 (0.20, 1.02)
NMSC[a]	0	2 (0.2)	1 (0.5)	0.97 (0.02, 5.40)	0	0.00 (0.00, 2.48)	3 (1.5)	1.91 (0.39, 5.59)	0	0.00 (0.00, 1.21)	10 (0.9)	0.71 (0.34, 1.31)
MACE[a]	0	2 (0.2)	0	0.00 (0.00, 3.57)	1 (0.5)	0.68 (0.02, 3.77)	1 (0.5)	0.64 (0.02, 3.54)	0	0.00 (0.00, 1.21)	4 (0.4)	0.28 (0.08, 0.73)
消化管穿孔（変更した定義に基づく集計）[a]	1 (0.4)	1 (0.1)	1 (0.5)	0.97 (0.02, 5.39)	0	0.00 (0.00, 2.48)	0	0.00 (0.00, 2.35)	1 (0.2)	0.33 (0.01, 1.83)	3 (0.3)	0.21 (0.04, 0.62)

Table 1. UC 臨床プログラムでの着目すべき有害事象の発現割合と発現率（IR）：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）

有害事象	コホート 1	コホート 2	IndNR	コホート 3

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.c1 24SEP2016 (21:53)，14.2.8.c1 24SEP2016 (23:59)，14.2.10.c1 25SEP2016 (03:23)，14.2.11.c1 25SEP2016 (02:27)，14.2.13.c1 24SEP2016 (21:56)，14.2.6.1.inr 03OCT2016 (14:52)，14.2.8.inr 03OCT2016 (15:09)，14.2.10.inr 24APR2017 (16:21)，14.2.11.inr 03OCT2016 (15:14)，14.2.13.inr 03OCT2016 (15:39)，14.2.6.1.c2 06OCT2016 (13:46)，14.2.8.c2 06OCT2016 (14:22)，14.2.10.c2 06OCT2016 (14:31)，14.2.11.c2 06OCT2016 (14:27)，14.2.13.c2 06OCT2016 (13:48)，14.2.6.1.c3b 14OCT2016 (17:23)，14.2.8.c3b 10OCT2016 (09:58)，14.2.10.c3b 28APR2017 (09:47)，14.2.11.c3b 10OCT2016 (13:17)，14.2.13.c3b 10OCT2016 (12:30)

本表では，治験薬の最終投与から 28 日までに報告された有害事象を集計した。

コホート 1，コホート 2，コホート 3 の日和見感染，悪性腫瘍（NMSC を除く），NMSC，MACE および消化管穿孔は，判定委員会による判定結果に基づく。A3921063 試験では判定委員会を設置していなかったため含めない。

消化管穿孔（変更した定義）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。

IndNR 集団は，寛解導入試験終了時点で臨床反応の基準に合致せず，A3921139 試験に参加した被験者集団

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IndNR：induction non-responder，IR：発現率，LTE：long-term extension，MACE：主要な心血管系事象，N：投与群の例数，n：有害事象の発現例数， NMSC：非黒色腫皮膚癌，P2：Phase 2，P3：Phase 3，PY：人・年，SCS：summary of clinical safety，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集計した。

Table 2. UC 臨床プログラムでの着目すべき有害事象の発現割合と発現率（IR）：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，日本人集団）

	コホート1（A3921094)		コホート2（A3921096）						コホート 3	
有害事象	**プラセボ**	**トファシチニブ 10 mg BID**	**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 全用量群**	
	N=13	**N=49**	**N=11**		**N=16**		**N=12**		**N=65**	
	n（%）	**n（%）**	**n（%）**	**IR（95% CI）**	**n（%）**	**IR（95% CI）**	**n（%）**	**IR（95% CI）**	**n（%）**	**IR（95% CI）**
死亡	0	0	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
重篤な感染症	0	1 (2.0)	1 (9.1)	NC	0	NC	0	NC	3 (4.6)	3.26 (0.67, 9.53)
日和見感染症[a]	0	0	0	NC	0	NC	0	NC	1 (1.5)	1.09 (0.03, 6.06)
帯状疱疹以外の日和見感染症[a]	0	0	0	NC	0	NC	0	NC	0	0.00 (0.00, 3.96)
帯状疱疹（すべて）	0	0	0	NC	0	NC	0	NC	7 (10.8)	8.03 (3.23, 16.54)
悪性腫瘍（NMSC を除く）[a]	0	0	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
NMSC[a]	0	0	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
MACE[a]	0	0	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC
消化管穿孔（変更した定義に基づく集計）[a]	0	0	0	NC	0	NC	0	NC	0	NC

Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.3.1.4.9.J，14.3.1.5.1.J，14.3.2.1.J，A3921096-report-body Table 14.3.1.4.9.J，14.3.1.5.1.J，14.3.2.1.J，5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c3b.j

本表では，治験薬の最終投与から 28 日までに報告された有害事象を集計した。

コホート 1，コホート 2，コホート 3 の日和見感染，悪性腫瘍（NMSC を除く），NMSC，MACE および消化管穿孔は，判定委員会による判定結果に基づく。A3921063 試験では判定委員会を設置していなかったため含めない。

消化管穿孔（変更した定義）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。

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IndNR：induction non-responder，IR：発現率，LTE：long-term extension，MACE：主要な心血管系事象，N ：投与群の例数，n：有害事象の発現例数，NC：算出せず，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P2：Phase 2，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety，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集計した。

トファシチニブの投与を受けた被験者で非黒色腫皮膚癌（NMSC）および悪性腫瘍（NMSC を除く）はほとんど認められなかった。コホート 2（P3 Maintenance）では，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群ともに悪性腫瘍（NMSC を除く）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は，リンパ腫 1 例を含む悪性腫瘍（NMSC を除く）が 9 例報告され，いずれも PD 10 mg BID 群（トファシチニブの平均投与量が 15 mg/日以上）の被験者に認められた。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。すべての悪性腫瘍（NMSC を除く）はコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の PD 10 mg BID 群で認められた。コホート 3 では約 85%の被験者が PD 10 mg BID 群に含まれるが，PD 5 mg BID 群（トファシチニブの平均投与量が 15 mg/日未満）で悪性腫瘍の発現がなかったことから，トファシチニブの長期投与での悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率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。認められた悪性腫瘍（NMSC を除く）は特定の癌腫に偏らなかった。コホート 2（P3 Maintenance）での NMSC は，トファシチニブ 5 mg BID 群で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。NMSC を発現した被験者数が少ないこと，投与群間で発現率にばらつきがあることから，NMSC の発現率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であり，トファシチニブの投与期間に比例した NMSC の発現率の増加は示唆されなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）ではトファシチニブ全用量群の扁平上皮癌と基底細胞癌の発現例数が 6 対 5 の比で発現し，トファシチニブの免疫調節作用の影響が示唆された。また，扁平上皮癌はいずれも PD 10 mg BID 群で発現した。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の悪性腫瘍（NMSC を除く）および NMSC 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 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と同程度であった。

トファシチニブの投与を受けた被験者に主要な心血管系事象は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，プラセボ群では発現しなかった。主要な心血管系事象の発現率に用量反応性を示唆する結果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）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た主要な心血管系事象の発現率の増加は示唆されなかった。主要な心血管系事象が認められた 4 例中 3 例では，被験者の病歴として心血管系イベントに関するリスク因子を有していた。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）でのトファシチニブ全用量群の主要な心血管系事象の発現率は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）ならびに UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察研究で報告された発現率と同程度であった。

トファシチニブの投与を受けた被験者に消化管穿孔は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，UC 患者へのトファシチニブ投与に関連する可能性がある腸管遊離穿孔リスクを評価するため，腹膜反転部より低位の瘻孔および膿瘍（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）を除いた。］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）の発現率は，プラセボ群で 0.97/100 人・年（1 例）であったが，トファシチニブ群では認められず，消化管穿孔（変更した定義に基づく）で発現率に用量反応性を示唆する結果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（変更した定義に基づく）の発現率（0.21/100 人・年）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た消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現率の増加は示唆されなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）についてトファシチニブ全用量群の消化管穿孔（すべて）の発現率は，UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察研究で報告された発現率と同程度であった。

抗 TNF 薬による前治療で効果不十分の被験者（以降，抗 TNF 薬無効例と記載）において，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群で帯状疱疹（すべて）および NMSC の発現率が増加する傾向が認められ，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，抗 TNF 薬無効例以外の被験者に比べて帯状疱疹，NMSC および悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率が増加する傾向が認められた。

UC 臨床プログラムでの追跡期間は限られており，低頻度に発現する有害事象について経時的な発現率の傾向を評価することはできないが，RA 臨床プログラムでのトファシチニブの長期投与のデータは得られている。RA の臨床プログラム（全曝露）について，重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹（すべて），悪性腫瘍（NMSC を除く）および NMSC の発現率はトファシチニブ投与の Month 12 から少なくとも Month 78 にわたりおおむね一定であった。UC の臨床プログラム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 の臨床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。

UC 臨床プログラムで，血清低比重リポ蛋白質コレステロール（LDL-c），高比重リポ蛋白質コレステロール（HDL-c），クレアチンキナーゼ（CK）の増加，および絶対リンパ球数（ALC）の減少がトファシチニブ投与に関連して認められた。臨床検査値におけるこれらの変化の程度および経時的な変化は RA 臨床プログラムで報告された変化とおおむね同様であると考えられた。

なお，UC 患者を対象とした A3921094，A3921096 および A3921139 試験に参加した日本人集団の各試験での結果は，CTD 2.7.6 項に記載した。CTD 2.7.4 項での日本人 UC 患者に関する安全性評価は，主にコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）を用いて，有害事象および臨床検査値の結果を中心に記載した。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団においても，トファシチニブ全用量群での帯状疱疹を除き，おおむね全体の安全性所見と類似した結果が得られた（Table 2）。帯状疱疹の発現率については，日本人集団におけるトファシチニブ全用量群での発現率（8.03/100 人・年，7 例）は，全体集団におけるトファシチニブ全用量群（4.33/100 人・年，59 例）に比べて高かったが，日本人集団で発現率の経時的な増加は認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.6.c3b.j）。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。全体集団において，UC の曝露は RA，PsO のそれらに比べて小さいものの，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認められた帯状疱疹（すべて）の発現率は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）とおおむね同程度であった。日本人集団の例数には限りがあるものの，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（ECG）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（CTD 2.7.6 項）。

上記を踏まえて，CTD 2.7.4 項での結論を以下に示した。

- 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。日本人集団においても概して忍容性は良好であった（A3921094 試験）。
  - 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。日本人集団で重篤な感染症（1/49 例），日和見感染（0/49 例）または帯状疱疹（0/49 例）は，1 例に認められた（A3921094 試験）。
  - 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）した場合の A3921139 試験での 2 ヵ月データは，コホート 1 の 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（Appendix 9）。
- 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，概して忍容性は良好であった。日本人集団においても概して忍容性は良好であった（A3921096 試験）。
  - 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。日本人集団のトファシチニブ群では重篤な有害事象は認められなかった（A3921096 試験）。
  - 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。日本人集団のトファシチニブ群においても悪性腫瘍（NMSC を除く）および消化管穿孔は認められなかった（A3921096 試験）。
  - 重篤な感染症，NMSC および主要な心血管系事象について，プラセボ群で主要な心血管系事象は認められなかったことを除き，トファシチニブ群の発現率は，プラセボ群とほぼ同程度であった。日本人集団のトファシチニブ群で重篤な感染症，NMSC および主要な心血管系事象は認められなかった（A3921096 試験）。
  - 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。日本人集団のトファシチニブ群で帯状疱疹（すべて）および日和見感染は認められなかった（A3921096 試験）。
- IndNR 集団全体（A3921139 試験での最長 53 週間までのデータ）の着目すべき有害事象の発現率は，おおむねコホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群と同程度であった（Table 1）。
- UC 臨床プログラム［コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）］のトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID を投与された被験者において，帯状疱疹（すべて）の発現率が高値であることを除き，安全性プロファイルは UC 治療で承認されている生物学的製剤（米国承認薬）と同様であった。

日本人集団と全体集団で安全性プロファイルは類似しており，新たな安全性のシグナルが認められなかったこと，および中等症から重症の UC 患者を対象とした臨床プログラムで認められた上

記安全性所見から，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が支持された。

1. 医薬品への曝露

1.1. 総括的安全性評価計画および安全性試験の記述

1.1.1. 潰瘍性大腸炎を対象とした試験の概観

臨床試験データ

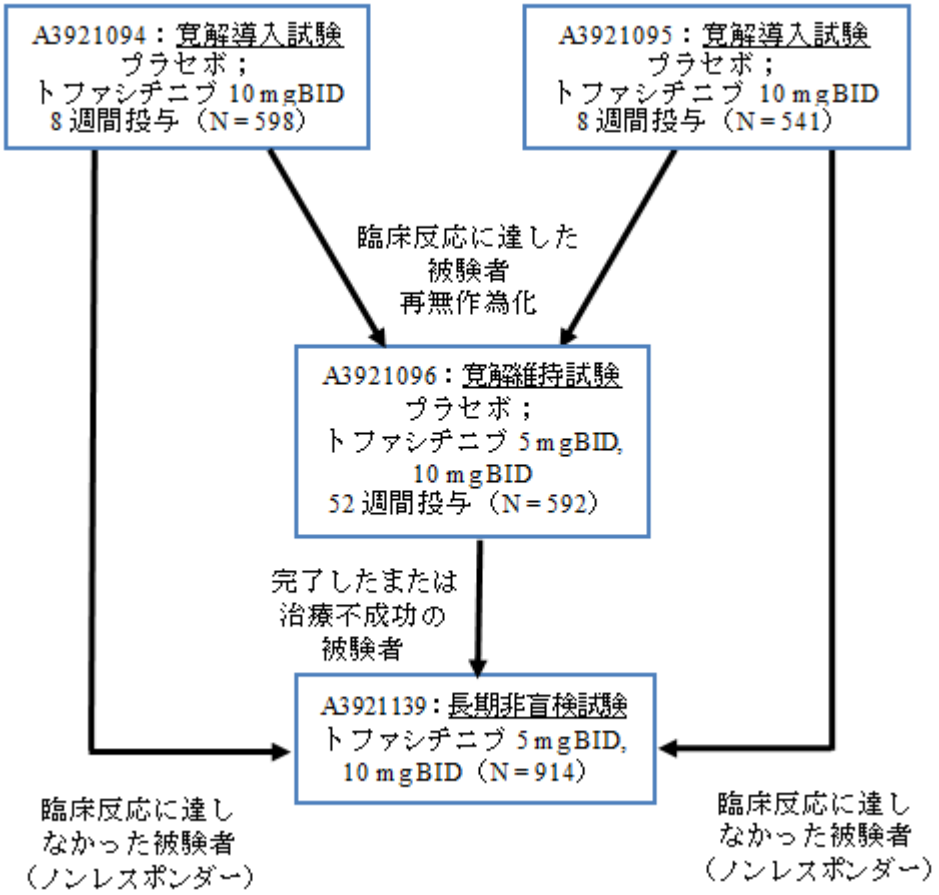
UC 患者を対象としたトファシチニブの臨床試験には以下の試験を含む。

- 8 週間の第 2 相寛解導入試験（A3921063）
- 同一の試験デザインによる 8 週間の第 3 相寛解導入試験 2 試験［A3921094 および A3921095（最長 Week 9 まで投与）］
- 52 週間の第 3 相寛解維持試験［A3921096（最長 Week 53 までの投与）］
- 長期非盲検試験〔A3921139［最長 41 ヵ月（3.4 年）までの投与：データカットオフ時点までの投与］〕

寛解導入試験では，プラセボを対照薬としてトファシチニブ 10 mg BID の安全性を評価した。寛解維持試験では，プラセボを対照薬として，および長期非盲検試験では，非対照でトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の安全性を評価した。UC 患者を対象としたトファシチニブの第 3 相プログラムの概要を Figure 1 に示した。

UC 患者を対象とした個々の臨床試験の詳細については本 1.1.2 項に示した。

Figure 1.　UC 患者を対象とした第 3 相プログラムで実施した臨床試験



Source：5.3.5.1 A3921094-report-body Section 9.1，A39201095-report-body Section 9.1，A39201096-report-body Section 9.1，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Section 9.1，5.3.5.1 A3921094-protocol，A3921095-protocol，A3921096-protocol，5.3.5.2 A3921139-protocol
A3921094 および A3921095 試験：投与期間は最長 9 週間であった。有効性の最終評価は Week 8 に行った。
A3921096 試験：投与期間は最長 53 週間であった。有効性の最終評価は Week 52 に行った。
BID：1 日 2 回，N：プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を受けた被験者数，UC：潰瘍性大腸炎

広範なトファシチニブの開発プログラムで実施した臨床試験一覧を適応症別および開発相別に Appendix 1 に示した。UC 以外の適応症を対象とした臨床試験から得られた安全性データについては本 4.5 項に示した。

UC 患者を対象とした完了した試験の治験総括報告書および試験継続中の長期非盲検試験の中間報告書を CTD 5.3.5.1 項および 5.3.5.2 項に示した。継続中の試験で認められた重篤な有害事象の要約表，ならびに死亡，重篤な有害事象および有害事象による中止の一覧を CTD 5.3.5.3 項に示した。

トファシチニブの安全性データ

CTD 2.7.4 項では，最初に UC の臨床プログラムの安全性データから異なる治療段階（寛解導入療法，寛解維持療法およびトファシチニブの投与全体）の安全性所見を評価し，急性および遅発性の安全性に関する事象を評価した。続いて，UC の臨床プログラムの臨床検査値データおよびバイタルサインの評価結果を示した。さらに，複数の適応症における安全性所見の類似性の評価，低頻度または遅発性の有害事象の評価，および経時的な発現率の変化の評価のため，広範なトファシチニブの臨床プログラムにおける他の適応症（例えば RA，PsO）から得られた安全性データを示した。

その他の参考データ（外部データからの補足）

UC 臨床プログラムで得られた安全性所見の状況を説明するために，外部のデータソース［無作為化比較対照試験（RCT）および観察研究データ］で認められた UC 患者の安全性データを示した。次に，特定の患者集団および状況における安全性の考察，ならびに市販後データについて示した。

1.1.2. UC 臨床プログラム

第 2 相寛解導入試験（A3921063），第 3 相寛解導入試験 2 試験（A3921094 および A3921095），第 3 相寛解維持試験（A3921096）および継続中の長期非盲検試験（A3921139，2016 年 7 月 8 日のデータカットオフ時点）において，UC 患者にトファシチニブを投与したときの安全性プロファイルを評価した。

本申請で用いた UC の安全性データベースには，プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を 1 回以上受けた中等症から重症の UC 患者 1220 例が含まれた。これらのうち，1156 例がトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を 1 回以上受けた。UC の臨床プログラムを通じて，プラセボのみが投与された被験者は 64 例であった。2016 年 7 月 8 日時点で，トファシチニブの投与全体におけるトファシチニブの曝露量は 1366 人・年であった。

A3921063 試験は，中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象とした，無作為化，二重盲検，第 2 相寛解導入試験として実施した。195 例を 5 群（プラセボまたはトファシチニブ 0.5 mg, 3 mg, 10 mg，15 mg のそれぞれ BID で 8 週間経口投与）のうちの 1 群に無作為に割り付け，194 例が治験薬の投与を 1 回以上受けた。CTD 2.7.4 項では，トファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた 33 例およびプラセボの投与を受けた 48 例を臨床的安全性の併合解析に含めた。トファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 49 例の結果は本 2.1 項に記載した。トファシチニブ 0.5 mg BID（31 例）または 3 mg BID（33 例）の投与を受けた 64 例の安全性所見は CTD 2.7.4 項に要約する。

A3921094 および A3921095 試験は，中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象とした無作為化，二重盲検，第 3 相寛解導入試験として実施した。ステロイドの経口投与または静脈内投与，AZA/6-MP および（または）抗 TNF 薬（インフリキシマブまたはアダリムマブ）による治療で効果不十分，効果消失または忍容性不良であった患者を適格とした。これら二つの寛解導入試験では，合計 1161 例に治験薬が投与された。このうち，1139 例がプラセボ群またはトファシチニブ

10 mg BID 群に無作為に 1 : 4 で割り付けられ，それぞれ最長 9 週間の投与を受けた。これらの寛解導入試験開始当初，22 例がトファシチニブ 15 mg BID 群に割り付けられ，投与を受けた。その後，2 試験からトファシチニブ 15 mg BID 群を削除した[注2)]。CTD 2.7.4 項では，トファシチニブ 15 mg BID 群 22 例は安全性の併合解析に含めなかったが，別途要約した。有効性の主要評価時点は Week 8 であったが，寛解維持試験（A3921096）または長期非盲検試験（A3921139）への適格性判定に用いる内視鏡検査結果を得るため，最長で Week 9 まで治験薬の投与を継続した。第 3 相寛解導入試験を完了し，臨床反応を達成した被験者は A3921096 試験への移行対象とした。ノンレスポンダーとして寛解導入試験を完了した被験者は，A3921139 試験への移行対象とした。第 3 相寛解導入試験を完了したが A3921096 試験または A3921139 試験に参加しなかった被験者は，治験薬投与終了後 4 週間の安全性追跡調査を完了することとした。

A3921096 試験は，寛解導入試験（A3921094 または A3921095）を完了し，臨床反応を達成した UC 患者を対象とした無作為化，二重盲検，第 3 相寛解維持試験として実施した。593 例をプラセボ，トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID 群に 1 : 1 : 1 で無作為に割り付け，最長 53 週間投与した。有効性の主要評価時点は Week 52 であったが，被験者の寛解状態の判定に用いる内視鏡検査結果を得るため，最長 Week 53 まで治験薬の投与を継続した。本試験を完了した被験者は長期非盲検試験（A3921139）への移行に適格とした。A3921096 試験中に治療不成功（治験実施計画書で予め規定した基準に該当した場合）のため中止した被験者も，A3921139 試験への移行に適格とした。A3921139 試験に参加しなかった被験者は，治験薬の最終投与後 4 週間の安全性追跡調査を完了することとした。

A3921139 試験は，寛解導入試験（A3921094 または A3921095）を完了し，ノンレスポンダーであった被験者，もしくは寛解維持試験（A3921096）を完了したおよび治療不成功で A3921096 試験を中止した被験者を対象とした長期非盲検試験として実施した。2016 年 7 月 8 日時点で 944 例が A3921139 試験に組み入れられ，ベースライン時の寛解の有無に基づいてトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を受けた。このうち，2016 年 5 月 26 日時点で Month 2 の Visit を完了した 914 例を中間報告書の報告対象とした。。A3921096 試験を完了したものの寛解の定義に合致しなかった被験者および A3921096 試験で治療不成功のため試験を中止した被験者には，トファシチニブ 10 mg BID を投与した。寛解導入試験（A3921094 または A3921095）を完了したノンレスポンダーの被験者にもトファシチニブ 10 mg BID を投与した。A3921096 試験を完了し寛解の定義に合致した被験者にはトファシチニブ 5 mg BID を投与した。本試験の Month 2 以降，UC の再燃が認められた場合に 5 mg BID から 10 mg BID へ増量，または治験実施計画書に規定し

注2) 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・ベネフィットのプロファイルに関しては追加データが必要であると指摘を受け，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（E_{max}）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違いをより明確にするため 15 mg BID 群を削除することとした。

た臨床検査基準に該当した場合に 10 mg BID から 5 mg BID へ減量することができた。寛解導入試験（A3921094 または A3921095）から直接移行した被験者（ノンレスポンダー）については，本試験の Month 2 に臨床反応が認められない場合には A3921139 試験を中止することとした。

UC 臨床プログラムを Table 3 に示した。

Table 3.　UC 臨床プログラムの一覧

治験 No.（試験状況） 対象患者	試験デザイン	投与群	被験者数
第 2 相試験			
A3921063（完了） 中等症から重症の活動期にある UC 患者で UC 未治療でない患者	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，8 週間の寛解導入試験	トファシチニブ 0.5 mg BID [a] トファシチニブ 3 mg BID [a] トファシチニブ 10 mg BID トファシチニブ 15 mg BID [a] プラセボ	全体：194 31 33 33 49 48
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 患者でステロイド，免疫抑制薬，抗 TNF 薬で効果不十分または忍容性不良の患者	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，8 週間の寛解導入試験	トファシチニブ 10 mg BID トファシチニブ 15 mg BID [a] プラセボ	全体：614（65）[b] 476（49）[b] 16（3）[b] 122（13）[b]
A3921095（完了） 中等症から重症の活動期にある UC 患者でステロイド，免疫抑制薬，抗 TNF 薬で効果不十分または忍容性不良の患者	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，8 週間の寛解導入試験	トファシチニブ 10 mg BID トファシチニブ 15 mg BID [a] プラセボ	全体：547 429 6 112
第 3 相寛解維持試験			
A3921096（完了） 寛解導入試験を完了し，臨床反応を達成した UC 患者	二重盲検，無作為化，プラセボ対照，52 週間の寛解維持試験	トファシチニブ 5 mg BID トファシチニブ 10 mg BID プラセボ	全体：592（39）[b] 198（16）[b] 197（12）[b] 198（11）[b]
第 3 相長期投与試験			
A3921139（継続中） 寛解導入試験で臨床反応の基準に合致しなかった UC 患者，寛解維持試験を完了した UC 患者，または治療不成功のため寛解維持試験を中止した UC 患者	非盲検，長期投与試験	トファシチニブ 5 mg BID トファシチニブ 10 mg BID 投与 8 週間以降，治験実施計画書で予め規定した基準に沿ってトファシチニブの用量を増減可能とした。	全体：914（50）[b] 156（10）[b] 758（40）[b]

Table 3. UC 臨床プログラムの一覧

治験 No.（試験状況） 対象患者	試験デザイン	投与群	被験者数

Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.1.1，A3921094-report-body Table 14.1.1.1.1，14.1.1.1.2，14.1.2.1.J，14.1.2.1.2.J，A3921095-report-body Table 14.1.1.1.1，14.1.1.1.2，A3921096-report-body Table 14.1.1.1.1，14.1.2.1.1.J，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.1.1.1.1，14.1.2.1.1.J

A3921094 および A3921095 試験：投与期間は最長 9 週間であった。

A3921096 試験：投与期間は最長 53 週間であった。

BID：1 日 2 回，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎

a. A3921063 試験でトファシチニブ 0.5 mg，3 mg，15 mg BID を投与された被験者は CTD 2.7.4 項に示した統合解析に含まない。A3921094 または A3921095 試験で寛解導入のためトファシチニブ 15 mg BID を投与された被験者は CTD 2.7.4 項に［コホート 1（P2P3 Induction）またはコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のいずれにも］含まない。ただし，これらの被験者のうち，寛解維持試験（A3921096）に移行した被験者は，コホート 2（P3 Maintenance）に含まれ，長期非盲検試験（A3921139）に移行した被験者は，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）に含まれる。

b. （）は日本人被験者数

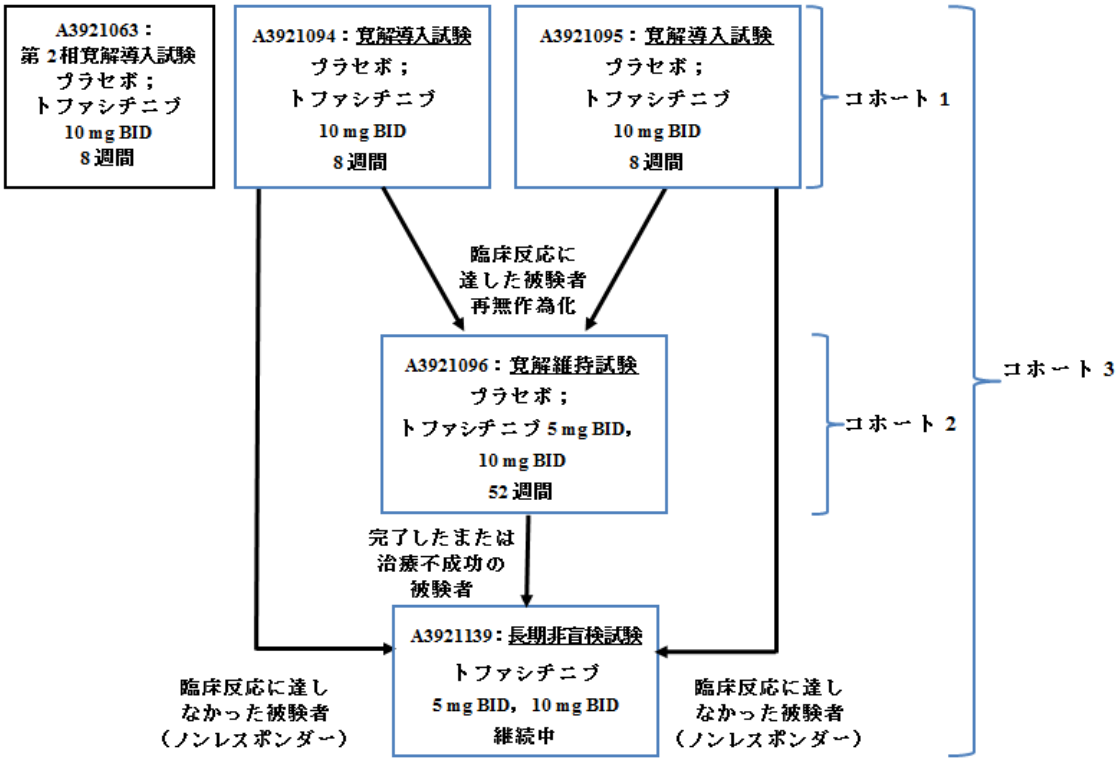
本項における UC 臨床プログラムに関する考察は，プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の投与を中心に行った。UC 患者を対象としたトファシチニブの各臨床試験の結果は，CTD 2.7.6 項に示した。

1.1.3. 解析方法

1.1.3.1. UC データの併合解析

安全性データの評価について UC 患者におけるトファシチニブの安全性所見を検出するために，必要に応じて，UC 臨床プログラムの安全性データを併合した。UC 患者を対象とした複数の臨床試験から，試験デザイン，試験対象集団および投与期間に基づき，主として 3 種類のコホートを作成し，安全性に関する併合解析を行った。併合解析のための各コホートの概要を Figure 2 に示した。

Figure 2.　併合解析の概要



Source：5.3.5.1 A3921063-report-body Section 5.1, A3921094-report-body Section 9.1, A3921095-report-body Section 9.1, A3921096-report-body Section 9.1，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Section 9.1，5.3.5.1 A3921094-protocol, A3921095-protocol，A3921096-protocol，5.3.5.2 A3921139-protocol
A3921094 および A3921095 試験：投与期間は最長 9 週間であった。
A3921096 試験：投与期間は最長 53 週間であった。
コホート 1：A3921063，A3921094 および A3921095 試験でプラセボまたはトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者のすべてのデータを含む
コホート 2：A3921096 試験のすべてのデータを含む
コホート 3：コホート 1，コホート 2 および A3921139 試験でのトファシチニブ投与のすべてのデータを含む
BID：1 日 2 回，UC：潰瘍性大腸炎

安全性の併合解析に用いる各コホートの概要を Table 4 に示し，各コホートについての補足説明を加えた。

Table 4.　安全性の併合解析に用いる各コホートの概要

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	第 2 相または第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 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）
	トファシチニブ 10 mg BID 以外の用量	導入療法でトファシチニブ 0.5，3 または 15 mg BID の投与を受けた被験者は本コホートには含まれない。これらの被験者の安全性は別途示す。
	対象試験	A3921063，A3921094，A3921095
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	第 3 相寛解導入試験を完了し，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）
	対象試験	A3921096
寛解導入療法ノンレスポンダー（IndNR）集団：A3921139 試験（コホート 3 の一部）	目的	IndNR 集団は，第 3 相寛解導入試験終了時に臨床反応の基準に合致せず，長期非盲検試験（A3921139）に参加し，トファシチニブ 10 mg BID を投与された被験者からなる。IndNR 集団は二つの目的で用いられた。 IndNR 集団の A3921139 試験における最長 53 週間の安全性データは，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群の安全性評価を補う位置づけとして解析した。また，IndNR 集団のうち，第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与した被験者が，A3921139 試験で 2 ヵ月間継続投与（寛解導入療法として 16 週間投与）したときの安全性の評価に用い，コホート 1（P2P3 Induction）と並べて示した。
	対象被験者	寛解導入試験終了時に臨床反応の基準に合致せず，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）の解析にも含めた。
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID

Table 4.　安全性の併合解析に用いる各コホートの概要

コホート / 部分集団	属性	説明
	データ収集期間	A3921139 試験の投与 1 日目から最長 53 週間
	対象試験	A3921139
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	UC 患者を対象とした試験でトファシチニブ 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（PD）5 mg BID，10 mg BID 補足的な解析 2：寛解導入後用量（PInd）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）
	対象試験	A3921063，A3921094，A3921095，A3921096，A3921139
臨床検査コホート	目的	寛解導入療法中の Induction phase および寛解導入後の Post-induction phase での，特定の臨床検査値の経時的な変化を評価する
	対象被験者	寛解導入療法中の期間（Induction phase）： • コホート 1（P2P3 Induction）の被験者：A3921063 試験，A3921094 試験または A3921095 試験で寛解導入療法として，プラセボまたはトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者 寛解導入療法後の期間（Post-induction phase）： • 寛解導入療法としてトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者で，寛解維持試験（A3921096）に移行した被験者 • 寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受け，長期非盲検試験（A39201139）の IndNR 集団に分類された被験者：寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受け，第 3 相寛解導入試験を induction non-responders として完了し，長期非盲検試験（A3921139）に移行しトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者で A3921139 試験の Week 53 にデータが打ち切られた被験者
	投与群	Induction phase：プラセボ，トファシチニブ 10 mg BID Post-induction phase：プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID，10 mg BID

Table 4.　安全性の併合解析に用いる各コホートの概要

コホート / 部分集団	属性	説明
	データ収集期間	寛解導入療法投与 1 日目から寛解導入療法を完了後最長 53 週間まで
	対象試験	A3921063，A3921094，A3921095，A3921096，A3921139

BID：1 日 2 回，IndNR：induction non-responder，LTE：long-term extension，P2：Phase 2，P3：Phase 3，PD：predominant dose，PInd：post-induction dose，UC：潰瘍性大腸炎
a. UC 患者を対象とした長期非盲検試験（A3921139）では，データカットオフを 2016 年 7 月 8 日とした。

コホート 1（P2P3 Induction）

コホート 1（P2P3 Induction）は，寛解導入療法としてトファシチニブ 10 mg BID とプラセボを最長 9 週間投与したときの短期安全性プロファイルを比較するための主要なデータセットとして用いた。コホート 1（P2P3 Induction）には，第 2 相寛解導入試験 1 試験および第 3 相寛解導入試験 2 試験においてトファシチニブ 10 mg BID またはプラセボの投与を受けた被験者を含めた。寛解導入試験 3 試験すべてで中等症から重症の活動期にある UC 患者（無作為化前の Mayo スコアが 6～12 点）を組み入れた。第 2 相寛解導入試験（A3921063）では，未治療の被験者（すなわち UC に対する前治療歴がない）を除外した。また，第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）では，以下の UC に対する治療のうち一つ以上の治療に効果不十分または忍容性不良である被験者を組み入れた。

- ステロイドの経口投与または静脈内投与
- AZA または 6-MP
- 抗 TNF 薬（インフリキシマブまたはアダリムマブ）

寛解導入試験 3 試験は，いずれも類似したデザインのプラセボ対照，無作為化試験であり，投与期間は 8～9 週間であった。

コホート 1（P2P3 Induction）の併合解析には，用量設定のための第 2 相寛解導入試験でトファシチニブ 0.5 mg BID，3 mg BID または 15 mg BID の投与を受けた被験者，および第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者を含めなかった。

第 2 相 A3921063 試験で寛解導入療法としてトファシチニブ 0.5 mg BID または 3 mg BID の投与を受けた被験者

第 2 相寛解導入試験（A3921063）では，64 例がトファシチニブ 0.5 mg BID（31 例）または 3 mg BID（33 例）の投与を 8 週間受けた。これらの被験者の安全性データは A3921063 試験の総括報告書に記載した（5.3.5.1 項）。また，64 例の寛解導入療法中に認められた有害事象は本 2.1 項に示した。

寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者

UC 患者を対象とした完了した第 2 相および第 3 相寛解導入試験では，合計 71 例［第 2 相試験（A3921063）49 例，第 3 相試験（A3921094 および A3921095）22 例］がトファシチニブ 15 mg BID の投与を 1 回以上受けた。トファシチニブ 15 mg BID による 8 週間の寛解導入療法は，コホート 1（P2P3 Induction）には含まれない。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 例のうち，20 例は第 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 5.3.5.3 項 SCS Table 14.7.c3）。この 20 例の寛解導入療法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）の該当する併合解析に含めた。

コホート 1 からコホート 3 の併合解析とは別に，これら 71 例の寛解導入療法時の有害事象の要約を本 2.1 項に示した。当該被験者における寛解導入療法時にみられた所見は，着目すべき有害事象の該当する項にも記載した。当該被験者のコホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で認められた長期の安全性所見は導入療法時にみられた所見も含め，本 2.1 項に示した。

コホート 2（P3 Maintenance）

コホート 2（P3 Maintenance）は，維持療法として最長 53 週間投与したときの長期安全性プロファイルの比較（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，およびトファシチニブ 5 mg BID と 10 mg BID）のための主要なデータとして用いる。コホート 2（P3 Maintenance）の投与期間は，コホート 1（P2P3 Induction）よりも長いため，遅発性の有害事象を評価できると考える。

コホート 2（P3 Maintenance）には，第 3 相寛解維持試験（A3921096）のすべての被験者が含まれる。これらの被験者は，本試験参加前に寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID，15 mg BID（19 例が寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた）またはプラセボの投与を受けた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.7.c3）。コホート 2（P3 Maintenance）では，寛解維持試験（A3921096）の試験デザインは UC 患者を対象とした他の臨床試験と異なるため，本試験から得られたデータと UC 患者を対象とした他の臨床試験との併合は行わなかった。特に，コホート 2（P3 Maintenance）には，トファシチニブまたはプラセボによる 9 週間の寛解導入療法を完了し，臨床反応を達成し，さらに最長 53 週間の維持療法（プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID）のための第 3 相試験（A3921096）に移行した被験者が含まれる。A3921096 試験に移行した時点で治験薬の投与を再度無作為割り付けすることから，寛解導入療法期間および寛解維持療法期間を通した経時的な安全性を長期的に評価するために寛解維持療法のデータと先行する寛解導入療法のデータを併合しなかった。また，寛解導入療法および寛解維持療法としてプラセボの投与を受けた被験者は 24 例であった。したがって，トファシチニブによる寛解導入療法および寛解維持療法を受けた被験者の経時的な解析をプラセボ群と比較して実施することはできない。コホート 2（P3 Maintenance）では，A3921096 試験の治験総括報告書に示した評価，ならびに関連する部分集団解析に加えて，着目すべき追加の有害事象に対する解析および着目すべき有害事象の発現率の算出（追加解析）を実施した。

長期非盲検試験（A3921139）における寛解導入療法ノンレスポンダー（IndNR）の部分集団

IndNR 集団は，第 3 相寛解導入試験終了時に臨床反応の基準に合致せず，長期非盲検試験（A3921139）でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者からなる。IndNR 集団の大部分（295/429 例，69%）は，第 3 相寛解導入試験でトファシチニブの投与を受けた。IndNR 集団の安全性データは，寛解導入療法としての投与経験を含まず，A3921139 試験の 53 週間で打ち切られた。IndNR 集団も他の A3921139 試験の被験者と同様に，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の一部として評価された。

IndNR 集団を用いた目的は二つある。一つ目の目的は，コホート 2（P3 Maintenance）でのトファシチニブ 10 mg BID 群の解析を補うために，UC 患者にトファシチニブ 10 mg BID を追加で投与したときの安全性プロファイルを評価することであった。コホート 2（P3 Maintenance）の被験者と同様，IndNR 集団は先行試験で最長 9 週間の寛解導入療法を完了し，寛解導入療法後に最長 53 週間の投与を受けた。コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群の被験者と同様，トファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた IndNR 集団は，経口ステロイドを漸減中止し，生物学的製剤や免疫抑制薬を併用しなかった。しかしながら A3921096 試験の被験者とは次の点で異なる。IndNR 集団は寛解導入試験終了時に臨床反応の基準に合致せず［寛解維持試験（A3921096）への移行対象外］，長期非盲検試験（A3921139）でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。さらに，A3921139 試験の Month 2 に臨床反応が認められなかった IndNR 集団の被験者は，A3921139 試験を中止することとした。これらの試験デザインを考慮した結果，IndNR 集団とコホート 2（P3 Maintenance）の被験者集団は同一ではない。したがって，IndNR 集団の安全性データは，コホート 2（P3 Maintenance）のデータとは別に示した。

二つ目の目的は，トファシチニブの推奨用法・用量（案）として，8 週間の寛解導入療法で効果が認められない患者に対してトファシチニブ 10 mg BID を最長 16 週間まで継続投与する用法を含めたことから，トファシチニブ 10 mg BID の 8 週間継続投与（寛解導入療法として 16 週間投与）した場合の安全性プロファイルが，8 週間の寛解導入療法の安全性プロファイルと同様か評価するためであった。IndNR 集団に含まれる，第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与した被験者で，A3921139 試験で 2 ヵ月間継続投与した場合の安全性データを利用するため，A3921139 試験の安全性データは，2 ヵ月時点で打ち切られた。IndNR 集団の A3921139 試験での 8 週間の安全性データをコホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブ 10 mg BID 群の安全性データと並べて示した。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）は，UC 臨床プログラムでトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の投与を受けた被験者全体の安全性プロファイルを評価するための主要なデータセットとして用いた。このため，本コホートは，トファシチニブを投与された UC 被験者の安全性データの最も広範なデータセットであり，最長 3.9 年間の投与により悪性腫瘍などの遅発性の有害事象の評価にも有用と考えた。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）は，UC 臨床プログラム（すべての第 2 相/第 3 相寛解導入試験，第 3 相寛解維持試験および長期非盲検試験を含む）でトファシチニブ 5 mg BID およびトファシチニブ 10 mg BID の投与を 1 回以上受けたすべての被験者からなり，トファシチニブの初回投与日以降のデータを含む。寛解導入試験または寛解維持試験でプラセボ群に割り付けられ

た被験者について，プラセボ投与期間に認められた有害事象はコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の解析に含めなかった。本コホートには，トファシチニブ 15 mg BID による寛解導入療法を受けた後に，A3921096 または A3921139 試験でトファシチニブ 5 mg BID またはトファシチニブ 10 mg BID の投与を 1 回以上受けた被験者も含まれた。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）は，UC 患者におけるトファシチニブの経時的な安全性プロファイルを評価し，部分集団解析および（必要に応じて）Cox 回帰解析により着目すべき有害事象のさまざまなリスク因子の影響を評価するための主要なデータセットとしても用いられた。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の解析では，寛解導入試験または寛解維持試験で被験者が最初に割り付けられた投与群がトファシチニブ群かプラセボ群かによらず，トファシチニブ投与のデータ収集期間開始日は，トファシチニブの初回投与日とした。

上述のように，長期非盲検試験（A3921139）の IndNR 集団の最初の 53 週間の安全性データについても別途評価し，コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）の安全性データと併記した。

臨床検査コホート

臨床検査コホートは，寛解導入療法および寛解導入療法後の特定の臨床検査パラメータの変化を経時的に評価するための主要なデータセットとして用いた。寛解導入療法中の期間（Induction Phase）では，臨床検査コホートに以下の被験者を含めた。

- コホート 1（P2P3 Induction）の被験者：A3921063 試験，A3921094 試験または A3921095 試験で寛解導入療法としてプラセボまたはトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者

寛解導入療法後の期間（Post-induction phase）では，臨床検査コホートに以下の被験者を含めた。

- 寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受け，寛解維持試験（A3921096 試験）に移行した被験者

- 長期非盲検試験（A3921139 試験）で最初に寛解導入療法としてトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた IndNR 集団：寛解導入療法としてトファシチニブ 10 mg BID の投与を受け，寛解導入療法に対するノンレスポンダーとして第 3 相寛解導入試験を完了し，長期非盲検試験（A3921139 試験）でトファシチニブ 10 mg BID の非盲検投与を受けた被験者であり，データは A3921139 試験の Week 53 で打ち切られた。

必要に応じて，臨床検査コホートの連続的な臨床検査データを併合し，寛解導入療法の完了後から最長 52 週間（投与期間は最長 61 週間）のデータを解析した。臨床検査コホートのベースライン値は寛解導入試験の投与前値と定義する。臨床検査パラメータの解析は，所定の来院時の観測データに基づく（欠測値の補完なし）。本項における臨床検査パラメータの解析の詳細は，本 1.1.3.10 項に示した。

1.1.3.2. 投与群の分類

コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）

コホート 1（P2P3 Induction）では，寛解導入試験で実際に投与される用量（プラセボまたはトファシチニブ 10 mg BID）に基づいて解析した。コホート 2（P3 Maintenance）では，被験者は，寛解導入試験で割り付けられた投与群にかかわらず，寛解維持試験で実際に投与される用量（プラセボ，トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID）に割り付けられた。コホート 2（P3 Maintenance）では，トファシチニブ（5 mg BID または 10 mg BID）の投与を受けたすべての被験者を対象とするために，トファシチニブ全用量群も設定した。

上述のように，コホート 1（P2P3 Induction）にはトファシチニブ 15 mg BID による寛解導入療法は含めなかった。しかし，寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者が寛解維持試験（A3921096）に移行した場合は，当該被験者の寛解導入療法後の安全性データを，コホート 2（P3 Maintenance）の併合解析に含めた。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

主要解析

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であるトファシチニブ全用量群に対して主要解析を実施した。このコホートには複数の連続した試験が含まれているため，トファシチニブの投与は事前に規定した投与順序に基づいておらず，被験者は治験薬投与を変更（寛解導入療法のトファシチニブ 10 mg BID から維持療法のプラセボまたはトファシチニブ 5 mg BID へ，さらに長期継続投与のトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID へ）した可能性があった。また，長期非盲検試験で 8 週間以上トファシチニブを投与した後に UC の再燃が認められた場合に 5 mg BID から 10 mg BID へ増量，または治験実施計画書に規定したヘモグロビン，絶対好中球数（ANC），ALC または血小板数の低下に基づく臨床検査値基準に該当した場合に 10 mg BID から 5 mg BID へ減量することを可能とした。したがって，このコホートの構成では，同一のトファシチニブの用量を一定期間投与した際の経時的な安全性について，確定的な結論を導くことはできない。

トファシチニブ全用量群について実施した主要解析に加えて，被験者をトファシチニブの異なる用量に割り当てる補足的な解析を，以下の二つの考え方［PD 群および PInd 群］に従って実施した。これらの補足的な解析は，種々の安全性評価項目の用量反応性を評価するよう規定されている。

補足的な解析 1：

PD 群では，UC 臨床プログラム全体における安全性に関する事象とトファシチニブの 1 日平均投与量の関連を評価するために補足的な解析を行った。本解析には，UC 臨床プログラムにおけるトファシチニブの投与から得られたすべての安全性データを含めた。被験者をトファシチニブ投与期間中の 1 日平均投与量に基づき二つの群に分類した。

- PD 5 mg BID 群： 1 日平均投与量が 15 mg 未満

- PD 10 mg BID 群： 1 日平均投与量が 15 mg 以上

トファシチニブは 5 mg BID または 10 mg BID で投与されるため，投与期間中，主にトファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた被験者は，PD 5 mg BID 群に分類した。同様に，投与期間中，主にトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者は，PD 10 mg BID 群に分類した。

この補足的な解析により，UC 臨床プログラムでトファシチニブの投与を 1 回以上受けたすべての被験者が含まれることから，1 日平均投与量による安全性に関する用量反応性の影響を評価できる可能性がある。ただし，1 日平均投与量は着目すべき有害事象の発現日の時点で実際に投与されたトファシチニブの用量と異なる可能性もある。

補足的な解析 2：

PInd 群では，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に補足的な解析を実施した。寛解導入療法中のトファシチニブの単一用量（10 mg BID）の短期安全性を評価するコホート 1（P2P3 Induction），および併合したトファシチニブ投与の短期および長期安全性を評価するコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群とは異なり， PInd 群の解析は，トファシチニブを投与された被験者を，寛解導入療法後の最初のトファシチニブの用量別にできる限り明確に分類するように設計した。長期安全性を評価するために，以下の被験者のいずれかを本解析に含めた。

- 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

- 8 週間の第 3 相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

上記の基準に基づき，PInd の解析にはコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のすべての被験者が含まれたわけではなかった。コホート 3 の 1156 例のうち，984 例が PInd 群別の解析に含まれた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.6.1.c3a）。PInd 群に含まれる被験者では，寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者が多く，トファシチニブの累積曝露量のほとんどが寛解導入療法後の期間から算出された。PInd の解析では，被験者を寛解導入療法後の最初のトファシチニブの用量に基づき二つの群に分類した。

- PInd 5 mg BID 群

- PInd 10 mg BID 群

PInd 群の投与量の概要を Table 5 に示した。

Table 5. 寛解導入後用量（PInd）群の概要：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

寛解導入後用量	寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での用量	寛解維持試験（A3921096）での用量	長期非盲検試験（A3921139）でのトファシチニブの用量
PInd 5 mg BID	• プラセボ • 10 mg BID • 15 mg BID	5 mg BID	• 5 mg BID • 10 mg BID
		プラセボ	5 mg BID
PInd 10 mg BID	• プラセボ • 10 mg BID • 15 mg BID	10 mg BID	• 5 mg BID • 10 mg BID
		プラセボ	10 mg BID
		［寛解導入試験後に A3921139 試験に移行］	10 mg BID
除外	プラセボ	投与期間 8 週間未満の被験者	• 移行しなかった被験者 • 導入療法 8 週間未満で寛解導入試験後に A3921139 試験に移行した被験者
除外	10 mg BID	プラセボ	移行しなかった被験者

Source：5.3.5.1 A3921096-report-body Section 9.1，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Section 9.1，5.3.5.3 SCS Table 14.7.c3 13SEP2016 (09:34)
5 mg BID，10 mg BID および 15 mg BID はトファシチニブの投与量を示す。
寛解導入試験および寛解維持試験でプラセボ投与期間中に発現した有害事象はコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）での解析に含めなかった。
BID：1 日 2 回，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PInd：post-induction dose

PInd 群の解析では，いずれかの時点で被験者が異なる用量に変更した場合（A3921139 試験に移行し異なる用量に割り付けられた場合または A3921139 試験で用量を変更した場合）または投与を中止した場合は，用量変更または投与中止の時点で安全性データの収集を打ち切った。本解析には，用量変更または投与中止までのトファシチニブの初回用量（トファシチニブによる寛解導入療法を含む）から得られたすべての安全性データを含めた。

本解析により，被験者ごとに寛解導入後に実際に投与されたトファシチニブの用量に従って，安全性に関する用量反応性の影響を評価することができる。ただし，本解析には，UC 臨床プログラムでトファシチニブの投与を受けた被験者がすべて含まれるわけではなかった。また，A3921139 試験で被験者の 12.5%がトファシチニブ 5 mg BID から 10 mg BID に増量し，被験者の 4.9%がトファシチニブ 10 mg BID から 5 mg BID に減量したが，寛解導入後に投与されたトファシチニブの用量が変更された時点で安全性データの収集は打ち切られた（5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.4.1.3，14.4.1.4）。

1.1.3.3. 各コホートでのデータ

各コホートにおいて，被験者は各投与群の分母に含まれる（1 回のみ）。各コホートの結果を投与群別に示した。コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群およびトファシチ

ニブ 5 mg BID 群の安全性データも「トファシチニブ全用量」群に併合した。同様に，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の PD 5 mg BID 群および PD 10 mg BID 群の安全性データを「トファシチニブ全用量」群に併合した。

1.1.3.4. UC 臨床プログラムでの着目すべき有害事象の発現割合および発現率の算出

コホート 1（P2P3 Induction）では，投与期間（最長 9 週間）が短く，平均投与期間が投与群間で同様（Table 6）であったため，有害事象の発現割合（%）に基づき着目すべき有害事象を評価した。一方で，コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，有害事象の発現率により着目すべき有害事象（重篤な感染症など）を評価した。これらの評価では，発現率を用いることにより，二つの投与群間（トファシチニブまたはプラセボ）の曝露期間の差を調整した。割合または発現率に基づく着目すべき有害事象の解析では，分子は，治験薬の初回投与から最終投与までの期間とその後の 28 日間の追跡調査期間までの試験治療下における有害事象を発現した被験者数とした。着目すべき有害事象が認められた被験者は，いずれの評価項目でも，各投与群の分子に 1 例として集計した。割合または発現率の分母は，トファシチニブの初回投与から最終投与（または被験者が投与を中止した場合は最終投与とその後 28 日間の追跡調査期間）まで，または有害事象の初回発現日のいずれか早い方までの曝露量とした。発現率では，合計曝露量を 365.25 で除して投与期間を「年」に統一し，100 を乗じて 100 人・年あたりの有害事象の発現例数の単位で発現率を算出した。発現率の信頼区間（CI，95%）は直接法を用いて算出した[1]。発現率の差の CI は正規近似を用いて算出した[2]。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の発現率の算出では，寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けたが，寛解維持試験ではプラセボの投与を受けた被験者については，プラセボ投与期間中に発現した安全性に関する事象はトファシチニブに起因しないため（それらの事象は分子に含まず），当該事象の発現前までのトファシチニブの合計投与日数を分母に含めた。被験者が長期非盲検試験に移行した場合，プラセボ投与期間以降に発現した事象は，寛解導入療法としてのトファシチニブの投与日数およびプラセボ投与期間（寛解維持試験）終了後のトファシチニブの投与再開から事象発現時までのトファシチニブの投与日数の合計（トファシチニブの合計投与日数）を分母に含めた。

本申請資料中のすべての着目すべき有害事象の発現割合および発現率は，トファシチニブの RA および PsO のすでに完了した第 3 相無作為化比較対照試験を除き，上述の方法を用いて算出した。RA および PsO の無作為化試験に参加した被験者の多くは続いて長期非盲検試験に参加したため，28 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を発現率の算出に含める方法は適用されなかった。RA および PsO の適応症に関する既提出資料での発現率の算出も同じく，28 日間の追跡調査期間中に発現した有害事象を発現率の算出に含める方法は適用されなかった。

1.1.3.5. 区間別の発現率の変化

6 ヵ月間隔（区間 1：0～6 ヵ月，区間 2：6～12 ヵ月）での発現率を示すことにより，着目すべき有害事象の発現率の経時的な変化を評価した。トファシチニブ投与で報告された有害事象が 10 例を上回る場合は，経時的な発現率の変化の評価が可能と考えた。ある区間で，1 件を超える有害事象を発現した被験者は特定の事象およびその区間で 1 例として集計した。各区間で同じ事象を発現した被験者は最初の区間で 1 例として集計した。試験治療下で発現した有害事象および

ベースライン値を判定するための治験薬の投与開始前の期間はともに同じとした（すなわち，被験者の最初のベースライン期間を用いた）。

1.1.3.6. 欠測値

安全性解析では欠測値の補完は行わなかった。

1.1.3.7. 部分集団解析

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）について，部分集団解析は，種々の着目すべき有害事象の素因になるリスク因子の特定のために用いた。着目すべき有害事象の発現例および発現件数が少数であるため，概して，特定の部分集団で確定的な結論を導くには限界があった。また，これらの単変量解析はさまざまなリスク因子の潜在的な交互作用またはリスク因子の重なりを考慮しなかった。これらの部分集団解析は個別の素因となるリスク因子に関連した傾向を特定するために探索的に実施した。

- 年齢（65歳未満，65歳以上）
- 性別（男性，女性）
- 人種
- ベースライン時の糖尿病（あり，なし）
- ベースライン時の経口ステロイドの使用（あり，なし）
- 抗TNF薬無効（定義：効果不十分，効果の消失および抗TNF薬の前治療に対して忍容性不良の場合）（あり，なし）
- 免疫抑制薬の前治療歴［免疫抑制薬にはAZA，6-MP，メトトレキサート，チオグアニン，シクロスポリン，タクロリムスおよびミコフェノール酸（MPA）などの非生物学的製剤，ならびに抗TNF薬を除く白血球除去輸血を含む］（あり，なし）
- 地理的地域（北米，欧州，アジア，その他の地域）
- 疾患の重症度：Mayoスコアの合計（中央値）
- UCの罹病期間（中央値）
- UCの病型
- 喫煙歴（現在，なし，過去）（悪性腫瘍の評価）
- ベースライン時のANC（感染症の評価，ANCのカテゴリカル解析は3.1.2.2項参照）
- ベースライン時のALC（感染症の評価，ALCのカテゴリカル解析は3.1.3.2項参照）

トファシチニブ投与で報告された有害事象が 10 例以上の場合は単変量解析が可能と考えた。UCにおけるトファシチニブの推奨用法・用量（案）に，抗 TNF 薬無効患者を含む難治性の患者についても含めたため，着目すべき有害事象について抗 TNF 薬無効例および抗 TNF 薬無効例以外の部分集団でも検討した（本 5.2.1 項）。

日本人集団

日本人被験者は A3921094 試験，A3921096 試験および A3921139 試験に参加した。コホート 1 に含まれる第 3 相寛解導入試験（A3921094）およびコホート 2 に含まれる寛解維持試験（A3921096）に関する日本人集団の集計は各コホートでの部分集団解析としては実施せず，A3921094 および A3921096 の各試験で日本人集団解析を行い，CTD 2.7.6 項に日本人集団と全体集団の比較結果を記載した。A3921139 試験での日本人集団と全体集団の比較結果も，CTD 2.7.6 項に記載した。CTD 2.7.4 項での日本人 UC 患者に関する安全性評価は，主にコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）を用いて，有害事象および臨床検査値の結果を中心に記載した。各試験の被験者背景，バイタルサインについては CTD 2.7.6 項に記載した。

なお，A3921139 試験のデータカットオフ以降，A3921139 試験に参加した全日本人被験者 53 例[注1)]のうち，中止例を除くすべての日本人被験者が A3921139 試験のみでトファシチニブの投与を 52 週以上受けた時点（2017 年 9 月 30 日）で追加のカットオフを行い，A3921139 試験の日本人集団のみを対象として追加解析を行った。本追加解析の結果は，本 3 項および CTD 2.7.6 項の A3921139 試験の日本人集団のデータ記載箇所に追記した。

1.1.3.8. 回帰分析

Cox 回帰

着目すべき有害事象については，Cox 比例ハザードモデルを用いて，各有害事象に関連するリスク因子を評価した。本モデルはコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の被験者に対して適用した。各有害事象に関連する統計的に有意なリスク因子を個別に特定するため，単変量解析を被験者背景の影響を評価するモデルとして適用した。まず p 値が 0.10 未満の因子を特定し，ステップワイズ法を行うためのモデルに含めた。ベースライン因子の最終モデルにはステップワイズ法で p 値が 0.05 未満の因子をすべて含めた。

また，時間依存型共変数を用いた別の単変量モデルで，試験期間中に変動しうる因子を評価した。因子としてトファシチニブの投与量，ALC，ANC および経口ステロイドの投与量（prednisone 換算量）を考慮した。トファシチニブ投与開始時に治験担当医師が入手できる情報の種類が異なるため，被験者背景と時間依存型の治療中の被験者特性に対しては，別のモデルを当てはめた。

Cox 回帰の方法の詳細については，Appendix 2 に示した。

トファシチニブ投与で報告された有害事象が 10 例を上回る場合，Cox 回帰分析を行った。Cox 回帰分析は重篤な感染症，日和見感染および帯状疱疹（すべて）に対して実施した。

ポアソン回帰

注1) 中間報告書では，データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）時点でデータベース中で Month 2 およびそれ以降の評価が利用可能であった日本人被験者 50 例が含まれた。2017 年 9 月 30 日のデータカットオフでは，組み入れられたすべての日本人被験者 53 例を対象に解析を行った。

ポアソン回帰は，曝露量と十分な報告がある着目すべき有害事象との関係［曝露量反応（E-R）関係］を検討するために用いた。各有害事象について潜在的なリスク因子を特定し，UC 患者におけるベネフィットとリスクの評価および用量設定を検討するため，本モデルでは共変量を評価した。プラセボ群で認められた有害事象も含め，すべての第 2 相および第 3 相の UC 試験（A3921063，A3921094，A3921095，A3921096 および A3921139）のデータを併合し，解析に用いた。本解析にプラセボ群のデータが含まれる点で，Cox 回帰モデルに用いたコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のデータとは異なる。着目すべき有害事象の主要予測因子としてのトファシチニブの曝露量の指標［時間加重平均投与量（MDOS）または時間加重平均濃度（MCAV）］に加えて，臨床的に関連のある共変量［年齢，性別，人種（アジア人と非アジア人），ベースライン時の体格指数（BMI），ベースライン時の Mayo スコア，罹病期間，糖尿病，ベースライン時の経口ステロイドの使用，免疫抑制薬による前治療歴，抗 TNF 薬無効，ベースライン時の ALC］を追加の予測因子として用い，多変量解析で評価した。単変量解析で有意な共変量（p 値が 0.1 未満）を多変量モデルに含めた。有意な共変量（p 値が 0.05 未満）を最終モデルに残し，トファシチニブの曝露量とそれらの共変量との交互作用も検定した（p 値が 0.05 未満）。

トファシチニブ投与で報告された有害事象が 10 例を上回る場合，ポアソン回帰を用いた E-R 関係の検討を行い，重篤な感染症，日和見感染および帯状疱疹（すべて）に対して実施した。ポアソン回帰の方法の詳細については CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514 に示した。

1.1.3.9. 有害事象の読み替えと判定

1.1.3.9.1. 有害事象の読み替え

CTD 2.7.4 項では，試験治療下で発現した有害事象について示した。特に明記しない限り，有害事象（因果関係を問わない）を示す。有害事象（治験薬との関連あり）の結果については Appendix 3 に示した。

CTD 2.7.4 項に示した UC を対象とした臨床試験の有害事象は，医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集（MedDRA）version 19.0 を用いて読み替えた。一部の試験から収集された有害事象は，それ以前の version が使用されている。CTD 2.7.4 項では，試験間で一貫した有害事象の報告を行うために，MedDRA version 19.0 を用いて治験担当医師による報告語を再コード化した。したがって，個々の治験総括報告書の有害事象の表記は，CTD 2.7.4 項と異なる場合がある。

重篤な有害事象は，死亡に至るもの，生命を脅かすもの，永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの，入院または入院期間の延長が必要であるもの，先天異常・先天性欠損を来すものと定義した。また，患者を危機にさらすおそれがある事象，または上記の定義に挙げられているような結果に至らないように内科的または外科的処置が必要となるような他の医学的に重要な事象を重篤な有害事象と判断した。重篤な有害事象の基準に合致した感染症および寄生虫症（器官別大分類）の有害事象を，重篤な感染症に分類した。重篤な有害事象は，被験者の同意取得時点から治験薬の最終投与の 28 日後まで，または最終投与後いずれの時点でも治験担当医師により治験薬との因果関係が疑われた場合に報告された。治験薬初回投与後（すなわち試験治療下）に報告された重篤な有害事象のみを CTD 2.7.4 項に示した。

重篤な有害事象および死亡を示した表および一覧は，重篤な有害事象報告書にある情報を入力した中央モニタリング安全性データベース（安全性データベース）中のデータを用いて作成した。この安全性データベースは，プロジェクトデータベースとは独立したデータベースで，データを

逐次更新できる。各データベースでデータの入力および保管方法が異なるため，各データベースから作成した一覧にデータの不一致が起こる可能性があり，不一致がある場合は該当する項に記載した。

有害事象の重症度は，治験実施計画書で規定したガイダンスに準じて治験担当医師の判断により軽度，中等度または重度と記録された。同一被験者が割り付けられた投与群で同じ有害事象（同じ基本語）を複数回発現した場合は，報告された最も高い重症度で当該有害事象を有害事象一覧に 1 回記載し，各有害事象につき被験者を 1 例として集計した。重症度判定がない場合は，重度の有害事象とした。治験担当医師は，重篤な有害事象以外の有害事象を被験者の本試験への組み入れ時点から最終来院日まで記録した。しかし，CTD 2.7.4 項には，試験治療下で発現した有害事象のみを示した。

CTD 2.7.4 項の Appendix 3 に記載している有害事象（治験薬との関連あり）は，治験担当医師が少なくとも治験薬とおそらく関連ありと判断した，または情報が不十分なため因果関係が判定できなかった事象である。

1.1.3.9.2. 特定の有害事象の判定

トファシチニブの UC 患者を対象とした第 3 相試験で着目すべき有害事象は，標準化したプロセスに則り，第三者の専門家による判定委員会にて評価し，これらの有害事象については一貫した定義に従って判定された。このような標準化された評価および判定は，日和見感染，悪性腫瘍，主要な心血管系事象を含む心血管系の事象，消化管穿孔，間質性肺疾患（ILD）および肝障害に対して行われた。これらの評価および判定のプロセスについては Appendix 4 に示した（判定委員会の運用に関する資料については CTD 5.3.5.3 項参照）。第 2 相 A3921063 試験は判定委員会が設立される前に実施したため，A3921063 試験は判定のプロセスに含まれなかった。

1.1.3.10. 臨床検査

特定の着目すべき臨床検査値を連続変数およびカテゴリ変数で評価した。特定の臨床検査パラメータについて，投与前ベースライン値からの経時的な変化量を，（1）臨床検査コホートおよび（2）A3921139 試験（長期非盲検試験）について要約した。臨床検査コホートでは，ベースラインを寛解導入試験の治験薬（トファシチニブまたはプラセボ）の初回投与前の臨床検査値と定義し，A3921139 試験では，ベースラインを A3921139 試験開始直前の臨床検査値と定義した。臨床検査パラメータの解析は欠測値を補完せずに所定の来院時に得られた観測データに基づき行った。この手法の限界は，被験者の中止例数を反映して，後半の測定時点では長期間継続している被験者の例数が減少する点である。また，継続中の A3921139 試験で，CTD 2.7.4 項のデータカットオフ時点で所定の来院に到達した被験者数は異なり，解析に利用可能な被験者のデータはさらに少なくなった。例えば A3921139 試験の Month 24 の時点では，トファシチニブ 5 mg BID 群の臨床検査パラメータの解析対象例は 10 例未満であった。被験者が少ない時点の臨床検査の解析結果の解釈には注意を要する。UC の臨床プログラムでの累積投与期間は限られているため，RA の臨床プログラムの長期投与時の特定の臨床検査データも記載した。

コホート 1，コホート 2 およびコホート 3 のそれぞれについて，臨床検査値をカテゴリ変数としても評価した。また，必要に応じて，貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，肝不全，腎機能障害および CK 増加などの特定の着目すべき臨床検査値に関連する有害事象を示した。

1.1.3.11. 他の適応症での安全性データ

トファシチニブは，RA，PsO，PsA，CD および腎移植などの他の適応症についても臨床試験が実施されている。特に，RA 患者および PsO 臨床プログラムは，UC 臨床プログラムよりも，多くの被験者が組み入れられ，投与期間が長かった。UC 以外の適応症から得られたトファシチニブの安全性データを本 4.5 項に示した。

広範なトファシチニブの開発計画における UC 以外の適応症を対象とした完了および継続中の臨床試験を Appendix 1 に示した。

1.1.3.12. UC 患者の外部の安全性データ

トファシチニブの UC の臨床プログラムで認められた安全性所見を考察するために多面的に検討した。トファシチニブの UC の臨床プログラムでの死亡，感染症，悪性腫瘍および主要な心血管系事象の発現割合および発現率を踏まえてトファシチニブの安全性を考察するために，外部（公開されている RCT および観察研究）のデータ（入手可能な場合）をトファシチニブの UC の臨床プログラムのデータと並べて示した。生物学的製剤（米国承認薬）の RCT の試験の組み入れ基準，臨床モニタリング，有害事象の定義はトファシチニブの臨床試験とほぼ同様であった。ただし，観察研究とは異なり，無作為化比較対照試験では，低頻度または遅発性の有害事象を検出するには十分な規模または長期の試験ではないことが多い。したがって，観察研究データは無作為化比較対照試験を補完するために重要である。

無作為化比較対照試験（RCT）

中等度から重症の UC 治療に承認され，使用されている薬剤の承認用量での RCT の安全性データを公表論文から収集した。トファシチニブと生物学的製剤（米国承認薬）の比較を意図して，寛解導入期間中の各有害事象の重み付き発現割合および寛解維持期間中の各有害事象の発現率をメタアナリシスの方法により推定した。トファシチニブおよび比較した生物学的製剤（米国承認薬）の 95% CI は，集約尺度に基づき正規近似区間法を用いて算出した。これらの RCT の外部データでは，寛解導入試験は 6～8 週間で実施され，寛解維持試験は 46～52 週間で実施された。着目すべき有害事象のうち，重篤な感染症，帯状疱疹，悪性腫瘍（NMSC を除く）および NMSC について RCT の外部データを入手可能であった。

トファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の試験での実薬群の安全性データをプラセボ群の結果で調整せずに直接比較した。免疫抑制薬の併用を禁止したトファシチニブ試験とは異なり，生物学的製剤（米国承認薬）の試験では被験者の 26%～58%に免疫抑制薬の併用が認められた。トファシチニブの試験では免疫抑制薬の併用を計画していないが，一方で生物学的製剤（米国承認薬）では臨床診療で免疫抑制薬がしばしば併用されており，実薬群の直接比較により臨床診療で予測されるリスクの違いを評価可能と考えられる。また，個々の有害事象の評価について，生物学的製剤および（定常的に使用されている）免疫抑制薬との相互作用の程度は不明であるため，トファシチニブ単独療法および生物学的製剤単独療法の有害事象の発現リスクの比較は，プラセボ群で調整した相対リスクから導くことはできない。トファシチニブと生物学的製剤（米国承認薬）との間に，免疫抑制薬の使用状況に違いがあるため，プラセボ群で調整した比較結果を解釈することは困難である。

メタアナリシスの方法の詳細は CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-517 に示した。

観察研究データ

観察研究データは観察研究の報告論文および比較コホートをレビューし，引用した。各評価項目についての文献の検索方法は Appendix 5 に示した。公表された観察研究から利用可能なデータは，サンプルとした集団または研究された臨床転帰のどちらかの観点で限られているため，外部の集団（比較コホート）の結果も示した。比較コホートは米国の Truven Marketscan のデータベースを用いて設定した。Alabama Birmingham 大学の治験担当医師は Truven のデータベース解析をファイザー社により委任された。これらのデータを解析する計画書が作成され，リクエストに応じてデータを利用した。Truven Marketscan のデータベースの概略については Appendix 5 に示した。

1.2. 全般的な曝露状況

本項では，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）での，プラセボまたはトファシチニブの投与を 1 回以上受けた被験者の曝露状況を示した。

コホート 1（P2P3 Induction）

コホート 1 は，寛解導入療法としてプラセボまたはトファシチニブ 10 mg BID の投与を 1 回以上受けた被験者とした。これらの被験者のうち，282 例がプラセボの投与を，938 例がトファシチニブ 10 mg BID の投与を 1 回以上受けた。投与期間の中央値はプラセボ群（62 日）とトファシチニブ 10 mg BID 群（63 日）で同様であった（Table 6）。

Table 6. 投与期間：コホート 1（P2P3 Induction）

投与期間	プラセボ N = 282	トファシチニブ 10 mg BID N = 938
≥2 週間	274	923
≥4 週間	259	903
≥6 週間	255	883
≥8 週間	246	865
≥9 週間	136	644
平均（SD）（日）	57.9 (13.7)	60.8 (11.0)
中央値（日）	62	63
範囲（日）	7～80	1～96
曝露量（PY）	44.8	156.2

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.c1 24SEP2016 (21:42)，5.3.5.3 SCS RMP Table 1.1.1 26OCT2016 (13:59)
BID：1 日 2 回，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，P2：Phase 2，P3：Phase 3，PY：人・年，RMP：risk management plan，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差

コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団

コホート 2（P3 Maintenance）は，UC 患者を対象とした第 3 相寛解維持試験で治験薬の投与を 1 回以上受けた 592 例から構成された。このうち，198 例がプラセボ，198 例がトファシチニブ 5 mg BID，196 例がトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。コホート 2（P3 Maintenance）の投与期間の中央値は，プラセボ群，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で，それぞれ 138

日, 364 日および 368 日であり, プラセボ群での投与中止の割合が高いことを反映した結果であった（Table 7）。

また，A3921139 試験の IndNR 集団では，429 例がトファシチニブ 10 mg BID の投与を 1 回以上受けた。IndNR 集団におけるトファシチニブの投与期間の中央値は 337 日であった（Table 7）。

Table 7.　投与期間：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団

投与期間	プラセボ N = 198	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID N = 429
		5 mg BID N = 198	10 mg BID N = 196	合計 N = 394	
≥4 週間	197	197	193	390	413
≥8 週間	182	192	187	379	383
≥12 週間	127	173	170	343	273
≥16 週間	114	161	161	322	259
≥20週間	97	150	156	306	248
≥24週間	89	140	153	293	244
≥28週間	74	130	146	276	233
≥36週間	62	121	137	258	226
≥44週間	57	112	127	239	219
≥52 週間	50	99	113	212	198
平均(SD)（日）	185.1 (127.9)	269.7 (125.1)	287.4 (123.1)	278.5 (124.2)	242.7 (162)
中央値（日）	138	364	368	366	337
範囲（日）	14～382	22～420	1～399	1～420	1～405
曝露量（PY）	100.4	146.2	154.3	300.5	285.1

Source : 5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.c2 17OCT2016 (15:41), 14.6.1.inr 20SEP2016 (12:53), 5.3.5.3 SCS RMP Table 1.3.1 15OCT2016 (14:06), 1.7 26OCT2016 (14:24)
IndNR 集団の被験者は，長期非盲検試験（A3921139 試験）においてトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。
BID : 1 日 2 回，IndNR : induction non-responder，N : 無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，P3：Phase 3，PY：人・年，RMP：risk management plan，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）は， 2016 年 7 月 8 日時点で，UC 臨床プログラムにおいてトファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の投与を 1 回以上受けた 1156 例（最長で約 4 年間の投与例を含む）から構成された（曝露量：1365.5 人・年）。12 ヵ月以上の投与を受けた被験者は 623 例であった。トファシチニブ全用量群の投与期間の中央値は 426.5 日であった。PD 群に 1156 例が， PInd 群に 984 例が分類された。UC 臨床プログラムのデザインに起因して，ほとんどの被験者が PD 10 mg BID 群（984 例，85%）および PInd 10 mg BID 群（768 例，78%）に分類された（Table 8）。

Table 8. 投与期間：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

投与期間	トファシチニブ 全用量群 N = 1156	Predominant Dose トファシチニブ 5 mg BID N = 172	Predominant Dose トファシチニブ 10 mg BID N = 984	Post-Induction Dose トファシチニブ 5 mg BID N = 216	Post-Induction Dose トファシチニブ 10 mg BID N = 768
≥1 ヵ月	1111	172	939	216	766
≥3ヵ月	911	170	741	211	698
≥6ヵ月	754	160	594	171	559
≥12ヵ月	623	135	488	120	457
≥18ヵ月	421	95	326	58	236
≥24ヵ月	230	49	181	31	138
≥30ヵ月	107	29	78	16	64
≥36ヵ月	32	8	24	4	18
≥42ヵ月	6	2	4	0	2
平均(SD)（日）	431.4 (327.5)	601.2 (291.6)	401.7 (324.6)	428.6 (271.2)	444.2 (291.5)
中央値（日）	426.5	565.5	361.5	427.5	429.0
範囲（日）	1～1431	52～1431	1～1374	52～1270	20～1337
曝露量（PY）	1365.5	283.1	1082.4	253.5	934.0

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.c3b 04OCT2016 (15:52)，14.6.1.c3a 03OCT2016 (13:43)，5.3.5.3 RMP Table 1.5 26OCT2016 (14:19)，1.5.1 26OCT2016 (14:20)，1.9 26OCT2016 (14:27)
IndNR 集団の被験者は，長期非盲検試験（A3921139 試験）においてトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。
BID：1 日 2 回, N：無作為化され, 治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数, P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PY：人・年，RMP：risk management plan，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差

日本人集団

コホート 3 でトファシチニブを 1 回以上投与した日本人集団の投与期間および曝露量を Table 9 に示した。本コホートには日本人 65 例が含まれ，投与期間の中央値は 481 日（範囲：1～1213 日）であった。全体集団と同様に，多くの被験者が 10 mg BID 群に分類された（PD 10 mg BID 群：52 例，PInd 10 mg BID 群：40 例）。

Table 9. 投与期間：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

投与期間	トファシチニブ 全用量群 N = 65	Predominant Dose トファシチニブ 5 mg BID N = 13	Predominant Dose トファシチニブ 10 mg BID N = 52	Post-Induction Dose トファシチニブ 5 mg BID N = 17	Post-Induction Dose トファシチニブ 10 mg BID N = 40
平均（SD）（日）	505.4 (376.1)	674.6 (357.4)	463.0 (371.9)	420.2 (302.5)	495.2 (323.5)
中央値（日）	481	558	442	431	434
範囲（日）	1～1213	128～1213	1～1190	21～1190	85～1213
曝露量（PY）	89.9	24.0	65.9	19.6	54.2

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.c3b.J，14.6.1.c3a.J
IndNR 集団の被験者は，長期非盲検試験（A3921139 試験）においてトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。
BID：1 日 2 回，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PY：人・年，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差

1.3. 治験対象集団の人口統計学的特性およびその他の特性

コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）の被験者背景およびベースライン時の疾患特性（投与群別）をそれぞれ Table 10 および Table 11 に示した。プラセボまたはトファシチニブの投与を受けた，コホート 1（P2P3 Induction）の被験者（全体）の平均年齢は 41.3 歳，80.7%は白人，58.4%は男性，大部分は非喫煙者［喫煙歴なし（64.6%）または元喫煙者（30.5%）］であった。地域別では，60.1%が欧州（東欧および西欧），19.7%が北米および 9.9%がアジア（1 例を除き日本または韓国）で登録された。

ベースライン時の Mayo スコアの平均値は 8.9 点であり，UC の平均罹病期間は 8.2 年であった。抗 TNF 薬無効は被験者の 51.7%に報告され，免疫抑制薬による前治療歴は被験者の 74.0%に報告された。ベースライン時に被験者の 45.7%が経口ステロイドの併用投与を受けており，平均投与量（prednisone 換算量）は 16.2 mg/日であった。ベースライン時の C 反応性蛋白（CRP）の中央値は 4.7 mg/L であった（Table 10）。これらの被験者背景およびベースライン時の疾患特性は，臨床診療における UC 患者と同様であった[3,4]。UC の疾患活動性に関連する特性（Mayo スコアおよび CRP）は，コホート 1（P2P3 Induction）に比較してコホート 2（P3 Maintenance）で低値であった。これは，コホート 2（P3 Maintenance）の組み入れ基準（寛解導入試験終了時に臨床反応の基準を満たした被験者）を反映した結果と考えられた。全体的には両コホートの人口統計学的特性およびベースラインの疾患特性は類似していた。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は Appendix 7 に示した。

Table 10. 被験者背景およびベースライン時の疾患特性：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	全体 N=1220
年齢（歳）			
平均（SD）	41.4 (14.4)	41.3 (13.8)	41.3 (13.9)
範囲	18～81	18～80	18～81
年齢カテゴリ，n（%）			
18～44 歳	172 (61.0)	577 (61.5)	749 (61.4)
45～64 歳	89 (31.6)	299 (31.9)	388 (31.8)
65 歳以上	21 (7.4)	62 (6.6)	83 (6.8)
性別，n（%）			
男性	155 (55.0)	557 (59.4)	712 (58.4)
女性	127 (45.0)	381 (40.6)	508 (41.6)
人種，n（%）			
白人	229 (81.2)	756 (80.6)	985 (80.7)
黒人	4 (1.4)	6 (0.6)	10 (0.8)
アジア人	28 (9.9)	114 (12.2)	142 (11.6)
その他	11 (3.9)	36 (3.8)	47 (3.9)
不明	10 (3.5)	26 (2.8)	36 (3.0)
体重（kg）			
n（%）	281 (99.6)	938 (100.0)	1219 (99.9)
平均（SD）	73.2 (16.3)	73.7 (16.7)	73.6 (16.6)
範囲	37.4～130.0	37.0～156.5	37.0～156.5
BMI（kg/m^2），n（%）			
N1	281	938	1219
<25	158 (56.2)	549 (58.5)	707 (58.0)
25～<30	84 (29.9)	260 (27.7)	344 (28.2)
≥30	39 (13.9)	129 (13.8)	168 (13.8)
地域，n（%）			
アジア	26 (9.2)	95 (10.1)	121 (9.9)
東欧	90 (31.9)	283 (30.2)	373 (30.6)
北米	53 (18.8)	187 (19.9)	240 (19.7)
西欧	79 (28.0)	281 (30.0)	360 (29.5)
その他	34 (12.1)	92 (9.8)	126 (10.3)
喫煙状況，n（%）			
喫煙者	11 (3.9)	48 (5.1)	59 (4.8)
過去に喫煙歴なし	195 (69.1)	593 (63.2)	788 (64.6)
元喫煙者	76 (27.0)	296 (31.6)	372 (30.5)
欠測	0	1 (0.1)	1 (0.1)
Mayo スコア			
平均（SD）	8.9 (1.5)	9.0 (1.5)	8.9 (1.5)
範囲	4.0～12.0	3.0～12.0	3.0～12.0
UC 罹病期間（年）			
平均（SD）	8.2 (6.8)	8.2 (7.0)	8.2 (7.0)
範囲	0.4～36.2	0.3～42.5	0.3～42.5
抗 TNF 薬無効，n（%）*	124 (53.0)	465 (51.4)	589 (51.7)
抗 TNF 薬の前治療歴あり，n（%）*	130 (55.6)	488 (53.9)	618 (54.3)
免疫抑制薬無効，n（%）*	158 (67.5)	661 (73.0)	819 (71.9)

Table 10. 被験者背景およびベースライン時の疾患特性：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	全体 N=1220
免疫抑制薬の前治療歴あり，n（%）*	160 (68.4)	683 (75.5)	843 (74.0)
ベースライン時に経口ステロイド服用，n（%）	127 (45.0)	430 (45.8)	557 (45.7)
ベースライン時に経口ステロイド服用：prednisone 換算の 1 日投与量[a]（mg/日）			
N1	114	394	508
平均（SD）	16.9 (6.2)	16.0 (6.4)	16.2 (6.4)
病型，n（%）			
直腸 S 状結腸炎	35 (15.0)	132 (14.6)	167 (14.7)
左側結腸炎	76 (32.6)	307 (34.0)	383 (33.7)
広範囲結腸炎／全結腸炎	122 (52.4)	463 (51.3)	585 (51.5)
直腸炎	0	1 (0.1)	1 (0.1)
CRP（mg/L）（ベースライン時）			
N1	278	922	1200
中央値	5.3	4.6	4.7
25%点，75%点	2.2，12.7	1.8，11.6	1.8，11.7

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.1.3.c1 24SEP2016 (21:33)，14.1.4.c1 30SEP2016 (20:52)
BMI は体重／（身長×0.01）^{2} として算出した［単位：体重（kg），身長（cm）］。
フランスで登録された被験者の人種に関する情報は収集しなかった。
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，CRP：C 反応性蛋白，N：無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者数，n：該当被験者数，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，P2P3：Phase 2, Phase 3，SCS：summary of clinical safety, SD：標準偏差，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎
* 第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）のデータ
a. prednisone 換算の 1 日投与量に基づく。ブデソニド，ベクロメタゾンのような薬剤を除く。

Table 11. 被験者背景およびベースライン時の疾患特性：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
	N=198	N=198	N=196	N=394	N=429
年齢（歳）					
平均（SD）	43.4 (14.0)	41.9 (13.7)	43.0 (14.4)	42.5 (14.0)	39.5 (13.6)
範囲	19～80	18～79	18～79	18～79	18～81
年齢カテゴリ，n（%）					
18～44 歳	111 (56.1)	114 (57.6)	109 (55.6)	223 (56.6)	292 (68.1)
45～64 歳	69 (34.8)	71 (35.9)	70 (35.7)	141 (35.8)	113 (26.3)
65 歳以上	18 (9.1)	13 (6.6)	17 (8.7)	30 (7.6)	24 (5.6)
性別，n（%）					
男性	116 (58.6)	103 (52.0)	110 (56.1)	213 (54.1)	261 (60.8)
女性	82 (41.4)	95 (48.0)	86 (43.9)	181 (45.9)	168 (39.2)
人種，n（%）					
白人	155 (78.3)	164 (82.8)	153 (78.1)	317 (80.5)	342 (79.7)
黒人	3 (1.5)	2 (1.0)	0	2 (0.5)	4 (0.9)
アジア人	26 (13.1)	23 (11.6)	25 (12.8)	48 (12.2)	55 (12.8)
その他	9 (4.5)	5 (2.5)	9 (4.6)	14 (3.6)	14 (3.3)
不明	5 (2.5)	4 (2.0)	9 (4.6)	13 (3.3)	14 (3.3)
体重（kg）					
平均（SD）	76.2 (16.7)	73.4 (17.8)	74.6 (15.2)	74.0 (16.5)	72.8 (16.2)
範囲	44.5～134.0	31.3～154.9	39.4～137.1	31.3～154.9	36.6～136.0
BMI（kg/m^2），n（%）					
<25	100 (50.5)	111 (56.1)	103 (52.6)	214 (54.3)	254 (59.8)
25～＜30	65 (32.8)	61 (30.8)	61 (31.1)	122 (31.0)	112 (26.4)
≥30	33 (16.7)	26 (13.1)	32 (16.3)	58 (14.7)	59 (13.9)
地域，n（%）					
アジア	20 (10.1)	22 (11.1)	21 (10.7)	43 (10.9)	48 (11.2)
東欧	57 (28.8)	66 (33.3)	63 (32.1)	129 (32.7)	100 (23.3)
北米	45 (22.7)	39 (19.7)	44 (22.4)	83 (21.1)	94 (21.9)
西欧	55 (27.8)	47 (23.7)	57 (29.1)	104 (26.4)	147 (34.3)
その他の地域	21 (10.6)	24 (12.1)	11 (5.6)	35 (8.9)	40 (9.3)
喫煙状況，n（%）					
喫煙者	12 (6.1)	7 (3.5)	6 (3.1)	13 (3.3)	26 (6.1)
過去に喫煙歴なし	113 (57.1)	142 (71.7)	127 (64.8)	269 (68.3)	271 (63.2)
元喫煙者	73 (36.9)	49 (24.7)	63 (32.1)	112 (28.4)	132 (30.8)
Mayo スコア（ベースライン時）					
平均（SD）	3.3 (1.8)	3.3 (1.8)	3.4 (1.8)	3.4 (1.8)	8.6 (1.6)
範囲	0.0～8.0	0.0～10.0	0.0～7.0	0.0～10.0	4.0～12.0
UC 罹病期間（年）					
平均（SD）	8.8 (7.5)	8.3 (7.2)	8.7 (7.0)	8.5 (7.1)	7.6 (6.5)
範囲	0.6～42.7	0.6～40.3	0.6～35.7	0.6～40.3	0.4～41.3
抗 TNF 薬無効，n（%）*	89 (44.9)	83 (41.9)	92 (46.9)	175 (44.4)	261 (60.8)
抗 TNF 薬の前治療歴あり，n（%）*	92 (46.5)	90 (45.5)	100 (51.0)	190 (48.2)	270 (62.9)
免疫抑制薬無効，n（%）*	129 (65.2)	143 (72.2)	141 (71.9)	284 (72.1)	331 (77.2)

Table 11. 被験者背景およびベースライン時の疾患特性：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
	N=198	N=198	N=196	N=394	N=429
免疫抑制薬の前治療歴あり，n（%）*	134 (67.7)	149 (75.3)	144 (73.5)	293 (74.4)	338 (78.8)
ベースライン時に経口ステロイド服用，n（%）	100 (50.5)	101 (51.0)	86 (43.9)	187 (47.5)	179 (41.7)
ベースライン時に経口ステロイド服用：prednisone 換算の 1 日投与量[a]（mg/日）					
N1	95	94	78	172	159
平均（SD）	15.9 (6.2)	14.9 (6.2)	14.5 (5.9)	14.7 (6.1)	15.7 (6.1)
CRP（mg/L）（ベースライン時）					
N1	198	198	196	394	429
中央値	1.0	0.7	0.9	0.7	4.4
25%点，75%点	0.3，3.5	0.3，2.3	0.4，3.0	0.3，2.7	1.2，12.6

Source : 5.3.5.3 SCS Table 14.1.3.c2 17OCT2016 (14:29)，14.1.4.c2 17OCT2016 (15:56)，14.1.3.inr 06OCT2016 (13:08)，14.1.4.inr 17OCT2016 (10:25)
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，CRP：C 反応性蛋白，IndNR：induction non-responder，N：無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者数，N1 : 各分類で欠測値なしの被験者数，P3 : Phase 3，SCS : summary of clinical safety，SD：標準偏差，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎
フランスで登録された被験者の人種に関する情報は収集しなかった。
*：第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）からのデータ
a. prednisone 換算の 1 日投与量に基づく。ブデソニド，ベクロメタゾンのような薬剤を除く。

日本人集団

コホート 1（P2P3 Induction）に含まれる A3921094 試験での日本人集団（62 例）の人口統計学的特性は，体重および BMI の中央値（プラセボ群で 55.0 kg およびトファシチニブ 10 mg BID 群で 58.1 kg，プラセボ群で 20.3 kg/m^2 およびトファシチニブ 10 mg BID 群で 22.1 kg/m^2）が全体集団（体重：プラセボ群で 71.3kg およびトファシチニブ 10 mg BID 群で 70.3 kg，BMI：プラセボ群で 23.9 kg/m^2 およびトファシチニブ 10 mg BID 群で 24.0 kg/m^2）に比べて低いことを除き，ほぼ同様であった（CTD 2.7.6 項）。日本人集団のベースライン時の疾患特性では，Mayo スコアの平均値（プラセボ群で 8.9 点，トファシチニブ 10 mg BID 群で 8.3 点）およびベースライン時の経口ステロイドの投与量（プラセボ群で 10.7 mg/日，トファシチニブ 10 mg BID 群で 8.0 mg/日）が全体集団（Mayo スコアの平均値：プラセボ群で 9.1 点，トファシチニブ 10 mg BID 群で 9.0 点，およびベースライン時の経口ステロイドの投与量：プラセボ群で 17.0 mg/日，トファシチニブ 10 mg BID 群で 15.8 mg/日）に比べて低いことを除き，ほぼ同様であった（CTD 2.7.6 項）。その他の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性は両集団で類似していた。

コホート 2（P3 Maintanance）に含まれる A3921096 試験での人口統計学的特性においても日本人集団（39 例）における体重の中央値（プラセボ群で 60.0 kg，トファシチニブ 5 mg BID 群で 56.1 kg および 10 mg BID 群で 68.3 kg），BMI の中央値（プラセボ群で 22.7 kg/m^2，トファシチニブ 5 mg BID 群で 21.7 kg/m^2 および 10 mg BID 群で 23.8 kg/m^2）は，全体集団と比べて低い値を示した（全体集団での体重：プラセボ群で 74.3 kg，トファシチニブ 5 mg BID 群で 71.3 kg および 10 mg

BID 群で 73.2 kg，全体集団での BMI：プラセボ群で 24.9 kg/m^2，トファシチニブ 5 mg BID 群で 24.5 kg/m^2 および 10 mg BID 群で 24.9 kg/m^2）（CTD 2.7.6 項）。その他の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性に，全体集団と日本人集団で大きな差は認められなかった。

2. 有害事象

本項には，治験薬の初回投与後（すなわち試験治療下）に発現した有害事象を記載した。最初に有害事象（因果関係を問わない）の全体的な要約（本 2.1.1 項）を示し，続いて UC 臨床プログラムで報告された死亡に関する記述（本 2.1.2 項），重篤な有害事象の要約（本 2.1.3 項）および有害事象による中止を含む試験の中止の要約（本 2.1.4 項）を示した。トファシチニブについて，器官分類別または症候群別有害事象を併合した要約を本 2.1.5 項に示し，安全性に関する叙述は本 2.2 項に示した。UC 患者を対象としたトファシチニブの臨床試験の安全性データと UC 以外のトファシチニブの適応症で観察された安全性データの比較を本 2.1.5 および 4.5 項に示した。また，考察を加えるために外部データソースから得られた安全性データに関する情報を本 4.6 項に示した。

2.1. 有害事象の解析

2.1.1. 比較的よく見られる有害事象

本項には，各コホートにおける因果関係を問わない試験治療下で発現した有害事象の要約を示した。治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された試験治療下で発現した有害事象は Appendix 3 に示した。

コホート 1（P2P3 Induction）

寛解導入療法中，トファシチニブの忍容性はおおむね良好であり，コホート 1 における重篤な有害事象，重度の有害事象および有害事象による中止の割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群で 5% 未満であった（Table 12）。トファシチニブ 10 mg BID 群で有害事象，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，プラセボ群と同程度であった（Table 12）。

Table 12. 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)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c1 24SEP2016 (19:30)
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，UC 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, P2P3 : Phase 2, Phase 3, SCS : summary of clinical safety, UC：潰瘍性大腸炎

トファシチニブ 10 mg BID 群で認められた主な有害事象（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」（21.1%）および「胃腸障害」（17.7%）であり（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.4.c1），プラセボ群での発現割合は，それぞれ 15.2%および 21.6%であった。トファシチニブ 10 mg BID 群で認められた主な有害事象（基本語）は，頭痛（7.8%）および鼻咽頭炎（6.0%）であり（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.2.8.c1），プラセボ群での発現割合は，それぞれ 6.7%および 5.0%であった。コホート 1（P2P3 Induction）の有害事象の要約を器官別大分類および基本語別に Appendix 8，Table A8-1 に示した。

日本人集団

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被験者（62 例）に関する有害事象，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）。

なお，トファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた日本人被験者（3 例）に重篤な有害事象および着目すべき有害事象は認められなかった（A3921094-report-body Table 16.2.7）。これら 3 例全例に有害事象（いずれも軽度）が認められ，その内訳は血中クレアチンホスホキナーゼ増加，ざ瘡および鼻咽頭炎が各 1 件であった（A3921094-report-body Table 16.2.7，16.1.7.2.j）。

寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた日本人被験者が 3 例と少ないことに加え，重篤な有害事象および着目すべき有害事象が認められなかったことから，日本人集団における寛解導入療法の短期投与での重篤な有害事象および着目すべき有害事象の発現に関する用量反応関係を評価することは困難であった。

コホート 2（P3 Maintenance）

有害事象，重篤な有害事象および重度の有害事象が認められた被験者の割合は，プラセボ群，トファシチニブ 5 mg BID 群およびトファシチニブ 10 mg BID 群でおおむね同程度であった。有害事象による中止に至った被験者の割合は，トファシチニブ群に比べプラセボ群で高かった（詳細については本 2.1.4 項参照）。

Table 13. 因果関係を問わない有害事象：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR
		5 mg BID	10 mg BID	合計	トファシチニブ 10 mg BID
	N = 198	N = 198	N = 196	N = 394	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)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c2 06OCT2016 (11:20)，14.2.1.3.inr 06OCT2016 (11:17)
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
有害事象による中止例数には，UC 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，IndNR：induction non-responder, N：無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者数，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety，UC：潰瘍性大腸炎

コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ群合計では，トファシチニブの投与を受けた被験者に発現した主な有害事象（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」（37.8%）および「胃腸障害」（32.7%）であり，主な有害事象（基本語）は，潰瘍性大腸炎（16.5%）および鼻咽頭炎（11.7%）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.5.c2）。コホート 2（P3 Maintenance）で 2%以上に認められた有害事象（器官別大分類別および基本語別）を Appendix 8, Table A8-2 に示した。

IndNR 集団

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，概して，IndNR 集団［長期非盲検試験（A3921139）の最長 53 週間のデータ］とコホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は，IndNR 集団で 10.0%であり，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群で 5.6%であった（本 2.1.3 項）。

A3921139 試験の 2 ヵ月間の安全性データから，IndNR 集団の 2 ヵ月間データとコホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブ 10 mg BID 群で，有害事象（それぞれ順に 52.2%, 54.9%, 以下同様），重篤な有害事象（3.7%, 3.8%），重度の有害事象（3.1%, 4.1%）および有害事象による中止（2.4%, 3.8%）の割合はいずれも同程度であった。このことから，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）した場合にも同様の安全性プロファイルが維持されることが示唆された。

IndNR 集団のうち，第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与した被験者が，A3921139 試験で 2 ヵ月間継続投与（寛解導入療法として 16 週間投与）した場合の安全性データはコホート 1（P2P3 Induction）の安全性データと併記して Appendix 9 に示した。

日本人集団

日本人集団での有害事象に関する要約は CTD 2.7.6 項に示した。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

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，被験者の 81.2%に有害事象が認められた（Table 14）。

Table 14. 有害事象（因果関係を問わない）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
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：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c3b 03OCT2016 (10:54)，14.2.1.3.c3a 03OCT2016 (10:52)
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
BID：1 日 2 回，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety

コホート 2（P3 Maintenance）と同様に，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に認められた主な有害事象（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」（48.2%）および「胃腸障害」（42.4%）であり，主な有害事象（基本語）は，潰瘍性大腸炎（18.3%）および鼻咽頭炎（16.8%）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.5.c3b）。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 5%以上に認められた有害事象（器官別大分類および基本語別）を Appendix 8，Table A8-3 に示した。

第 2 相寛解導入試験（A3921063）でトファシチニブ 0.5 mg BID または 3 mg BID の投与を受けた被験者

A3921063 試験でトファシチニブ 0.5 mg BID（31 例）または 3 mg BID（33 例）の寛解導入療法を受けた 64 例の結果から重大な安全性の所見は認められなかった。すなわち，死亡ならびに重篤な感染症および新生物の有害事象は認められなかった。A3921063 試験では外部の判定委員会を設置しなかったが，日和見感染，悪性腫瘍，主要な心血管系事象または消化管穿孔を示唆する有害事象は認められなかった。トファシチニブ 0.5 mg BID 群で帯状疱疹（軽度）が 1 例に認められ，試験治療下で重篤な有害事象は 2 例［全身健康状態低下 1 例（トファシチニブ 0.5 mg BID 群），潰瘍性大腸炎 1 例（トファシチニブ 3 mg BID 群）］に認められた。これらの所見から，A3921063 試験でトファシチニブ 0.5 mg BID または 3 mg BID の投与を受けた被験者をコホート 1（P2P3 Induction）に併合すると，着目すべき有害事象の発現割合がより低く推定される可能性が考えられたため，トファシチニブの低用量群の安全性データはコホート 1（P2P3 Induction）とは別に集計した（Appendix 10）。

第 2 相および第 3 相寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者

寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 71 例（A3921063 試験 49 例，A3921094 試験 16 例，A3921095 試験 6 例）の評価から，重大な安全性所見は認められなかった。死亡，重篤な感染症，帯状疱疹および悪性腫瘍［NMSC および悪性腫瘍（NMSC を除く）］は認められなかった。寛解導入療法中，これらの 71 例中 2 例（2 件）に重篤な有害事象［UC の悪化と関連した事象］が認められた。第 3 相寛解導入試験（A3921094 および A3921095）では，トファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 22 例に，外部の判定委員会で日和見感染症，主要な心血管系事象または消化管穿孔と判定された有害事象は認められなかった。外部の判定委員会を設定しなかった第 2 相寛解導入試験（A3921063）では，トファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 49 例に日和見感染症，主要な心血管系事象または消化管穿孔を示唆する有害事象は認められなかった。寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者に着目すべき有害事象が認められなかったことから，着目すべき有害事象の用量反応関係を評価することには限界があると考え，これらの被験者をコホート 1（P2P3 Induction）に併合しなかった。これらの 71 例の長期的な安全性プロファイル（寛解導入療法，寛解維持療法および長期継続投与を含む）については，Appendix 11 に示した。

日本人集団

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団において，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（Table 14）と比較して高値であったが，重篤な有害事象，重度の有害事象の割合については，コホート 3 の全体集団とおおむね同様の結果であった。

Table 15. 有害事象（因果関係を問わない）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

	トファシチニブ全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
安全性評価可能例	65	13	52	17	40
有害事象発現件数	259	67	192	71	151
有害事象発現例数（%）	57 (87.7)	12 (92.3)	45 (86.5)	16 (94.1)	36 (90.0)
重篤な有害事象発現例数 (%)	8 (12.3)	1 (7.7)	7 (13.5)	1 (5.9)	4 (10.0)
重度の有害事象発現例数 (%)	2 (3.1)	0	2 (3.8)	0	1 (2.5)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	5 (7.7)	1 (7.7)	4 (7.7)	2 (11.8)	2 (5.0)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c3b.j，14.2.1.3.c3a.j
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
BID：1 日 2 回，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety

データカットオフ時点で，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団 65 例中 42 例がトファシチニブの投与を 1 年以上受けており，これらの被験者における有害事象の発現割合はいずれの投与群でも約 90%であったが，重篤な有害事象，重度の有害事象の割合については，コホート 3 の全体集団とおおむね同様の結果であった（Table 16）。

Table 16. 有害事象（因果関係を問わない）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団，1 年以上の投与）

	トファシチニブ全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
安全性評価可能例	42	11	31	11	29
有害事象発現件数	214	58	156	52	128
有害事象発現例数（%）	38 (90.5)	10 (90.9)	28 (90.3)	10 (90.9)	26 (89.7)
重篤な有害事象発現例数 (%)	4 (9.5)	1 (9.1)	3 (9.7)	1 (9.1)	2 (6.9)
重度の有害事象発現例数 (%)	2 (4.8)	0	2 (6.5)	0	1 (3.4)
有害事象による減量または一時中止例数（%）	5 (11.9)	1 (9.1)	4 (12.9)	2 (18.2)	2 (6.9)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c3b.j.a，14.2.1.3.c3a.j.a
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
BID：1 日 2 回，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団における主な有害事象（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」（64.6%）および「胃腸障害」（46.2%）であり，主な有害事象（基本語）は，鼻咽頭炎（46.2%），潰瘍性大腸炎（16.9%）および血中コレステロール増加（16.9%）であった（トファシチニブ全用量群, CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.5.c3b.j）。日本人集団で鼻咽頭炎の発現割合が高かったことを除き，コホート 3 の全体集団と同様の傾向を示した。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で，トファシチニブの投与を 1 年以上受けた日本人被験者においても，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」（71.4%）および「胃腸障害」（52.4%）であり，主な有害事象（基本語）は，鼻咽頭炎（52.4%），血中コレステロール増加（23.8%）および潰瘍性大腸炎（16.7%）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.5.c3b.j.a）。

2.1.1.1. 器官別大分類の「感染症および寄生虫症」に分類された有害事象

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の感染症の有害事象の要約は Appendix 8 の Table A8-4 に示した。

最もよくみられた感染症の有害事象（基本語）は，鼻咽頭炎であった。鼻咽頭炎に関連する感染症は，種々の医師報告用語で報告され，複数の基本語にコード化される可能性がある。このため，用語として「上気道感染」を含む MedDRA の高位語にコード化されたすべての有害事象について，高位語の階層で検索した。

「上気道感染」を含む高位語にコード化された有害事象の発現割合は，コホート 1（P2P3 Induction）のプラセボ群で 8.2%，トファシチニブ 10 mg BID 群で 10.8%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.2.c1）。コホート 2（P3 Maintenance）では，プラセボ群（11.6%）に比べて，トファシチニブ 5 mg BID（21.2%）および 10 mg BID 群（21.4%）で高かった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.2.c2）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，トファシチニブ全用量群で 28.5%の被験者に上気道感染が認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.2.c3b）。PD 5 mg BID 群，PD 10 mg BID 群ではそれぞれ 37.8%，26.9%，PInd 5 mg BID 群，PInd 10 mg BID 群ではそれぞれ 29.6%，30.3%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.2.c3b，14.2.8.2.c3a）。

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死亡に至った感染症の有害事象は認められず，感染症の有害事象による投与中止の割合は 3.8%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.2.1.c3b）。

コホート 3 の日本人集団において，最も高頻度で報告された感染症の有害事象（基本語）は，鼻咽頭炎であった。「上気道感染」を含む高位語にコード化された有害事象の発現割合は，トファシチニブ全用量群で 49.2%，PD 5 mg BID 群，PD 10 mg BID 群でそれぞれ 61.5%，46.2%，PInd 5 mg BID 群，PInd 10 mg BID 群でそれぞれ 58.8%，50.0%であり（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.2.c3b.j，14.2.8.2.c3a.j），コホート 3 の全体の結果に比べ，発現割合が日本人集団で高かった。この発現割合の差は日本人集団で鼻咽頭炎の発現割合が高かったことによると考えられた。全体集団と同様，日本人集団で投与群別の「上気道感染」を含む高位語にコード化された有害事象の発現割合に，用量反応性は認められなかった。

2.1.1.2. 有害事象（因果関係を問わない）のまとめ

- トファシチニブの投与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，有害事象，重篤な有害事象および重度の有害事象を発現した被験者の割合はプラセボ群とトファシチニブ群でトファシチニブの投与量によらず同程度であった。

- 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：IndNR 集団の 2 ヵ月データ）した場合，コホート 1 の 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（Appendix 9）。

- UC に対するトファシチニブの投与全体（コホート 3，P2P3LTE トファシチニブ）において，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。

- コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団においてもトファシチニブ投与の忍容性は良好であり，日本人集団で鼻咽頭炎の発現割合が高かったことを除き，コホート全体集団と同様の結果が得られた。

2.1.2. 死亡

最近の研究では，UC 患者と一般集団で全死亡率に差がないことが報告されている[5,6,7]。しかし，それらの所見は報告間で差があるとの報告[6]や，消化管の原因により死亡リスクが増加するとの報告[7]もある。

2.1.2.1. 死亡の発現割合と推定死亡率

2016 年 7 月 8 日時点で，UC 臨床プログラムにおける死亡例は 4 例［コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）］であった。このうち，1 例はコホート 1（P2P3 Induction）の被験者（トファシチニブ 10 mg BID 群）に，3 例は長期非盲検試験（A3921139）の被験者（トファシチニブ 10 mg BID

投与例）に認められた。これらの被験者の死因は大動脈解離，肝血管肉腫，急性骨髄性白血病および（腹膜転移を伴う肝内胆管癌の被験者での）肺塞栓症であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.6.c3b）。詳細については本 2.1.2.2 項に示した。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で認められた死亡例 4 例のうち，2 例（死因：肝血管肉腫および急性骨髄性白血病）はトファシチニブの最終投与後 29 日以降に発現した。CTD 2.7.4 項における解析に関する規定（本 1.1.3.4 項）に従い，安全性の主要解析では治験薬の最終投与後 28 日以内に発現した有害事象を発現割合（%）および発現率（/100 人・年）の推定に含めた。このため，これら 2 例の死亡は主要解析に含めなかったが，感度分析に含めた。

コホート 1（P2P3 Induction）では，死亡はトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた 1 例（0.1%）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.6.1.c1）。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，死亡が 2 例報告され，トファシチニブ全用量群の発現率は 0.14/100 人・年であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.6.1.c3b）。

感度分析では，UC 臨床プログラムでの死亡例 4 例を含めて死亡率を推定した。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の死亡率は 0.28/100 人･年（95% CI：0.08, 0.72）と推定された（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.6.2.c3b）。いずれの死亡も 10 mg BID 群で認められた。

コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）における主要解析に基づく死亡の発現割合および発現率を Table 17 に示した。

Table 17. 死亡の発現割合および推定死亡率：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
コホート 1（P2P3 Induction）					
全被験者数	282	NA	938	NA	NA
発現例数	0	NA	1 (0.1)	NA	NA
コホート 2 （P3 Maintenance）および IndNR 集団					
全被験者数	198	198	196	394	429
曝露量（PY）	103.4	148.8	157.3	306.1	303.8
発現例数	0	0	0	0	0
IR（95% CI）	0.00 (0.00, 3.57)	0.00 (0.00, 2.48)	0.00 (0.00, 2.35)	0.00 (0.00, 1.21)	0.00 (0.00, 1.21)

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）					
全被験者数	1156	172	984	216	768
曝露量（PY）	1419.74	289.86	1129.88	258.78	968.13
発現例数	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)
IR（95% CI）	0.14 (0.02, 0.51)	0.00 (0.00, 1.27)	0.18 (0.02, 0.64)	0.00 (0.00, 1.43)	0.10 (0.00, 0.58)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.c1 24SEP2016 (21:53)，14.2.6.1.c2 06OCT2016 (13:46)，14.2.6.1.inr 03OCT2016 (14:52)，14.2.6.1.c3b 14OCT2016 (17:23)，14.2.6.1.c3a 14OCT2016 (19:13)
最終投与後 28 日以内に認められた有害事象を含めた。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IndNR：induction non-responder，IR：発現率（100 人・年あたりの有害事象発現例数），LTE : long-term extension，NA：該当なし，P2 : Phase 2，P3 : Phase 3，PY：人・年，SCS : summary of clinical safety

2.1.2.2. 死亡一覧

UC 臨床プログラムで治験薬の初回投与以降に認められた 4 例の死亡一覧を Table 18 に示した。

Table 18. 死亡一覧（安全性データベース）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/ 被験者 ID/ 発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./ 被験者 ID	国	年齢*（歳）	性別/ 人種	死亡日	最終投与日	関連する既往歴	死亡に至った有害事象 MedDRA 基本語［医師報告用語］	死因 MedDRA 基本語［医師報告用語］
A3921139 / 11191001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 11191005	イタリア	52	男性/ 白人	232	187	内臓リーシュマニア症	肝血管肉腫 [a]［類上皮型血管肉腫の肝浸潤］	肝血管肉腫［類上皮型血管肉腫の肝浸潤］
A3921094 / 12171003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 12171003	ウクライナ	39	男性/ 白人	31	31	既往歴との関連なし	大動脈解離［解離性大動脈瘤］	大動脈解離［解離性大動脈瘤］
A3921139 / 12411003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 12411007	米国	52	男性/ 白人	398	347	既往歴との関連なし	急性骨髄性白血病 [a]［急性骨髄性白血病］	急性骨髄性白血病［急性骨髄性白血病］
A3921139 / 12671003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 12671004	米国	68	男性/ 白人	384	378	既往歴との関連なし	肺塞栓症［胆管癌，腹膜癌症，肺塞栓症］	肺塞栓症［肺塞栓症］

Source : 5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.c3b 14OCT2016 (18:52), 16.5.c3 21NOV2016 (11:54), 5.3.5.1 A3921094-report-body Table 16.2.4.1, 16.2.4.3, A3921095-report-body Table 16.2.4.1, 16.2.4.3

死亡日は安全性データベースに入力された死亡日－プロジェクトデータベースの投与 1 日目＋1 日として算出した。

有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。

被験者 ID は寛解導入試験の被験者 ID を示す（どの試験で有害事象が初めて認められたかによらない）。

BID：1 日 2 回，ID：identification，LTE：long-term extension，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，PD：predominant dose，SCS：summary of clinical safety

* 寛解導入試験のベースライン時の年齢

a 最終投与後 29 日以降の死亡。

死亡例 4 例中 3 例は，長期非盲検試験（A3921139）で報告され，これら 3 例は A3921139 試験に参加する前に第 3 相寛解導入試験で臨床反応を達成した後，第 3 相寛解維持試験（A3921096）でプラセボを投与された被験者であった。死亡例 4 例はいずれもコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の PD 10 mg BID 群の被験者であった。これらについて以下に要約した（本項における被験者の年齢は，寛解導入試験のベースライン時の年齢を記載した）。

1. 52 歳，白人男性の被験者（イタリア）（被験者 ID：A3921094 試験 11191005，A3921096 試験 11191001，A3921139 試験 11191001）は，長期非盲検試験（A3921139）中に肝血管肉腫により死亡した。本被験者は，寛解導入試験（A3921094）でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 64 日間受け，寛解維持試験（A3921096）でプラセボの投与を 180 日間受けた後に，長期非盲検試験（A3921139）に移行し，トファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。関連する既往歴は，内臓リーシュマニア症であった。A3921139 試験の Day 120 に肝血管肉腫が認められ，Day 123 にトファシチニブの投与を中止した（トファシチニブの総投与期間は 187 日）。Day 164 に被験者は肝生検を再び行い，その後，持続性出血が発現した。被験者は，Day 168 に死亡した。治験担当医師により，肝血管肉腫は治験薬との関連ありと判断された。治験依頼者により，肝血管肉腫は内臓リーシュマニア症の既往におそらく関連しており，治験薬が肝血管肉腫の発現に寄与した可能性があると考えられた。

2. 39 歳，白人男性の被験者（ウクライナ）（被験者 ID：A3921094 試験 12171003）は，寛解導入試験（A3921094 試験）中に解離性大動脈瘤（基本語：大動脈解離）により死亡した。本被験者は，寛解導入試験（A3921094）でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。本被験者には関連する既往歴（例：高血圧症）または大動脈解離の既知の危険因子は認められなかった。A3921094 試験では，血圧上昇と関連する有害事象は認められず，臨床的に懸念される血圧上昇も認められなかった。A3921094 試験の Day 24 に解離性大動脈瘤の重篤な有害事象が認められ，トファシチニブ最終投与日の Day 31 に死亡した。剖検により大動脈解離および心タンポナーデが確認され，死亡に至った重篤な有害事象は治験担当医師および治験依頼者の双方により治験薬との関連なしと判断された。

3. 52 歳，白人男性の被験者（米国）（被験者 ID：A3921095 試験 12411007，A3921096 試験 12411005，A3921139 試験 12411003）は，長期非盲検試験（A3921139）中に急性骨髄性白血病により死亡した。本被験者は，寛解導入試験（A3921095）でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 64 日間受け，寛解維持試験（A3921096）でプラセボの投与を 112 日間受けた後に，長期非盲検試験（A3921139）に移行しトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。A3921139 試験の Day 267 に白血球減少症および好中球減少症が認められ，Day 283 にトファシチニブの投与を中止した（トファシチニブの総投与期間は 347 日）。Day 310（投与終了後 27 日目）に，急性骨髄性白血病を発現し，骨髄生検により確定診断され，Day 334 に死亡した。治験担当医師および治験依頼者により，急性骨髄性白血病は治験薬との関連なしと判断された。

4. 68 歳，白人男性の被験者（米国）（被験者 ID：A3921094 試験 12671004，A3921096 試験 12671001，A3921139 試験 12671003）は，長期非盲検試験（A3921139）中に肺塞栓症により死亡した。本被験者は，寛解導入試験（A3921094）でトファシチニブ 15 mg BID の投与を 64 日間受け，寛解維持試験（A3921096）でプラセボの投与を 175 日間受けた後に，長期非盲検試験（A3921139）に移行しトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。原発性硬化性胆管炎の既往歴はなかった。A3921139 試験の Day 368 に肝内胆管癌と診断され，Day 378 にトファシチ

ニブの投与を中止した。Day 383 に，腹膜転移が認められ，肺塞栓症を発現し，Day 384 に死亡した。悪性腫瘍判定委員会（MAC）により本事象の発現日は，トファシチニブの継続投与の Day 381 と判定された。治験担当医師および治験依頼者により，肝内胆管癌および腹膜転移の有害事象は治験薬との関連ありと判断されたが，肺塞栓症については治験薬との関連なしと判断された。

各被験者の叙述については，第 5 部の各治験総括報告書に示した（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Section 14.3.3.1，5.3.5.2 項 A3921139-report-body Section 12.3.1.1）。

2.1.2.3. 死亡のまとめ

4 例の死亡はいずれもトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者に認められた［コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）］。死亡例数が少なく，投与群間の死亡率を比較するには限界がある。

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死亡率［（主要解析で 0.14/100 人・年（95% CI：0.02, 0.51），感度分析で 0.28/100 人・年（95% CI：0.08，0.72）］は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）で報告された死亡率［RA：0.26/100 人・年（95% CI：0.20, 0.33），PsO：0.19/100 人・年（95% CI：0.11, 0.31），本 4.5 項）］と同様であり，外部データソースで報告された UC 患者の死亡率（0.48 から 1.17/100 人・年の範囲，本 4.6 項）の範囲未満であった。

コホート 3 の日本人集団で死亡は認められなかった（Table 18）。

2.1.3. その他の重篤な有害事象

本項では，各コホートの因果関係を問わない重篤な有害事象を要約した。

コホート 1（P2P3 Induction）

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群の 3.8%に報告された（本 2.1.1 項，Table 12）。トファシチニブの投与を受けた被験者に発現した主な重篤な有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」（2.1%）であり（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.7.2.c1），主な重篤な有害事象（基本語）は，潰瘍性大腸炎であった。重篤な感染症はトファシチニブ 10 mg BID 群（9 例，1.0%）で報告された（本 2.1.5.1.1.1 項）。コホート 1（P2P3 Induction）の重篤な有害事象の要約を Appendix 8，Table 8-5 に示した。

コホート 2（P3 Maintenance）

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%）およびトファシチニブ 10 mg BID 群（5.6%）で同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.3.2.c2，Table 13）。

コホート 1（P2P3 Induction）と同様に，コホート 2（P3 Maintenance）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」であり，その発現割合はコホート 2（P3 Maintenance）のプラセボ群で 4.5%およびトファシチニブ群合計で 1.5%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.5.3.c2）。コホート 2（P3 Maintenance）の重篤な感染症の発現割合は，プラセボ群で 1.0%，トファシチニブ群合計で 0.8%であった（本 2.1.5.1.1.1 項）。コホート 1（P2P3 Induction）と同様

に，コホート 2（P3 Maintenance）で認められた主な重篤な有害事象（基本語）は潰瘍性大腸炎であった。その他の重篤な有害事象（基本語）の大部分は 1 件のみ報告された。コホート 2（P3 Maintenance）の重篤な有害事象の要約を Appendix 8，Table A8-6 に示した。

IndNR 集団

IndNR 集団全体での重篤な有害事象の発現割合（10.0%, Table 13）は，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群（5.6%）に比べて高かった。IndNR 集団は，寛解導入試験で臨床反応の基準に合致しなかった被験者で構成されており，寛解導入試験で臨床反応を達成した被験者で構成されるコホート 2（P3 Maintenance）と比較して，IndNR 集団で認められた重篤な有害事象の多く（50 件中 26 件）は「胃腸障害」に分類される，UC の悪化に関連する事象であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.5.3.inr，16.2.7.3.inr）。

A3921139 試験の最初の 2 ヵ月間における IndNR 集団の重篤な有害事象の発現割合（3.7%）は，コホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブ 10 mg BID 群（3.8%）と同様であった（Appendix 9）。

IndNR 集団全体で報告された重篤な有害事象の臨床的特性は，コホート 2（P3 Maintenance）と類似していた。IndNR 集団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」（5.4%）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.5.3.inr）。重篤な感染症の発現割合は，IndNR 集団で 1.2%であった（Table 25）。IndNR 集団の主な重篤な有害事象（基本語）は潰瘍性大腸炎であり，重篤な有害事象の要約を Appendix 8，Table A8-6 に示した。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）での重篤な有害事象の発現割合は，トファシチニブ全用量群で 12.9%（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.3.2.c3b），PD 5 mg BID 群で 9.9%，PD 10 mg BID 群で 13.4%, PInd 5 mg BID 群で 7.4%, PInd 10 mg BID 群で 11.5%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.3.2.c3a，Table 14）。

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（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.5.3.c3b）。コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）と同様に，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）でよくみられた重篤な有害事象（基本語）は潰瘍性大腸炎であった。潰瘍性大腸炎（基本語）を除き，特定の基本語で多く認められた重篤な有害事象はなかった（Table 19）。

Table 19. 重篤な有害事象（因果関係を問わない，トファシチニブ全用量群で 2 例以上）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 19.0）	トファシチニブ 全用量群 N = 1156	Predominant Dose トファシチニブ 5 mg BID N = 172	 10 mg BID N = 984	Post-Induction Dose トファシチニブ 5 mg BID N = 216	 10 mg BID N = 768
血液およびリンパ系障害	**2 (0.2)**	**0**	**2 (0.2)**	**0**	**2 (0.3)**
貧血	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)
心臓障害	**7 (0.6)**	**4 (2.3)**	**3 (0.3)**	**3 (1.4)**	**3 (0.4)**
狭心症	2 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.5)	1 (0.1)
胃腸障害	**70 (6.1)**	**5 (2.9)**	**65 (6.6)**	**5 (2.3)**	**38 (4.9)**
腹痛	5 (0.4)	0	5 (0.5)	0	5 (0.7)
潰瘍性大腸炎	51 (4.4)	3 (1.7)	48 (4.9)	3 (1.4)	24 (3.1)
下痢	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)
直腸炎	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6 (0.5)**	**1 (0.6)**	**5 (0.5)**	**1 (0.5)**	**3 (0.4)**
胸痛	2 (0.2)	1 (0.6)	1 (0.1)	1 (0.5)	1 (0.1)
免疫系障害	**2 (0.2)**	**0**	**2 (0.2)**	**0**	**0**
薬物過敏症	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
感染症および寄生虫症	**30 (2.6)**	**6 (3.5)**	**24 (2.4)**	**5 (2.3)**	**15 (2.0)**
肛門膿瘍	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
虫垂炎	3 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.3)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)
傷害，中毒および処置合併症	**11 (1.0)**	**1 (0.6)**	**10 (1.0)**	**2 (0.9)**	**7 (0.9)**
脊椎圧迫骨折	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	**6 (0.5)**	**2 (1.2)**	**4 (0.4)**	**1 (0.5)**	**3 (0.4)**
変形関節症	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)
神経系障害	**6 (0.5)**	**0**	**6 (0.6)**	**0**	**6 (0.8)**
坐骨神経痛	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)
妊娠，産褥および周産期の状態	**2 (0.4)**	**0**	**2 (0.5)**	**1 (1.0)**	**1 (0.3)**
自然流産	2 (0.4)	0	2 (0.5)	1 (1.0)	1 (0.3)
腎および尿路障害	**7 (0.6)**	**1 (0.6)**	**6 (0.6)**	**1 (0.5)**	**6 (0.8)**
腎仙痛	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)
尿管結石症	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**5 (0.4)**	**0**	**5 (0.5)**	**0**	**4 (0.5)**
肺塞栓症	4 (0.3)	0	4 (0.4)	0	4 (0.5)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.5.3.c3b 03OCT2016 (13:11)，14.2.1.5.3.c3a 03OCT2016 (12:32)　例数（%）
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
BID : 1 日 2 回，MedDRA : ICH 国際医薬用語集，N : 無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者数，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety

コホート 1（P2P3 Induction）については CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.7.1.c1，14.2.7.1.1.c1 に，コホート 2（P3 Maintenance）では CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.7.1.c2，14.2.7.1.1.c2，IndNR 集団では CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.7.1.inr，14.2.7.1.1.inr に，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.7.1.c3b および 14.2.7.1.1.c3b にそれぞれ重篤な有害事象一覧を示した（Appendix 3）。

日本人集団

日本人集団で重篤な有害事象はコホート 1（P2P3 Induction）に含まれる A3921094 試験のトファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例（クロストリジウム・ディフィシレ感染および潰瘍性大腸炎が各 1 例）（CTD 2.7.6 項，A3921094-report-body Table 14.3.2.2.j），ならびに，コホート 2（P3 Maintenance）に含まれる A3921096 試験のプラセボ群の 2 例（静脈塞栓症および憩室炎が各 1 例）に認められた（CTD 2.7.6 項，A3921096-report-body Table 14.3.2.2.j）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団での重篤な有害事象の発現割合は，トファシチニブ全用量群で 12.3%，PD 5 mg BID 群で 7.7%，PD 10 mg BID 群で 13.5%（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.3.2.c3b.j），PInd 5 mg BID 群で 5.9%，PInd 10 mg BID 群で 10.0%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.3.2.c3a.j）。

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」（6.2%）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 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.5.3.c3b.j，Table 20）。日本人集団での重篤な有害事象の発現割合は，全体集団と同様であった。

Table 20. 重篤な有害事象（因果関係を問わない）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 19.0）	トファシチニブ 全用量群 N = 65	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID N =13	10 mg BID N = 52	5 mg BID N = 17	10 mg BID N = 40
心臓障害	**1 (1.5)**	**1 (7.7)**	**0**	**1 (5.9)**	**0**
心筋炎	1 (1.5)	1 (7.7)	0	1 (5.9)	0
眼障害	**1 (1.5)**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**1 (2.5)**
白内障	1 (1.5)	0	1 (1.9)	0	1 (2.5)
胃腸障害	**4 (6.2)**	**1 (7.7)**	**3 (5.8)**	**1 (5.9)**	**1 (2.5)**
潰瘍性大腸炎	4 (6.2)	1 (7.7)	3 (5.8)	1 (5.9)	1 (2.5)
感染症および寄生虫症	**3 (4.6)**	**1 (7.7)**	**2 (3.8)**	**1 (5.9)**	**1 (2.5)**
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.5)	0	1 (1.9)	0	0
感染性腸炎	1 (1.5)	0	1 (1.9)	0	1 (2.5)
扁桃炎	1 (1.5)	1 (7.7)	0	1 (5.9)	0
腎および尿路障害	**1 (1.5)**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**1 (2.5)**
腎前性腎不全	1 (1.5)	0	1 (1.9)	0	1 (2.5)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.5.3.c3b.j，14.2.1.5.3.c3a.j 例数（%）
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
BID : 1 日 2 回，MedDRA : ICH 国際医薬用語集，N : 無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者数，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety

重篤な有害事象のまとめ

- 寛解導入試験および寛解維持試験では，重篤な有害事象の発現はほとんど認められなかった。プラセボ対照試験［コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）］では，重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群とトファシチニブ群で同程度であった。

- 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，トファシチニブの用量に依存した重篤な有害事象の発現の増加は示唆されなかった。

- 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は，主な重篤な有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」であり，主な重篤な有害事象（基本語）は潰瘍性大腸炎であった。

- 日本人集団においても，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）での主な重篤な有害事象の器官別大分類は「胃腸障害」であり，主な重篤な有害事象の基本語は潰瘍性大腸炎であった。日本人集団のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）での重篤な有害事象の発現割合は，トファシチニブ全用量群で 12.3%であり，全体集団の 12.9%と同程度であった。

2.1.4. その他の重要な有害事象

本項では，UC 臨床プログラムにおいて，試験の中止に至った主な有害事象および中止に至った理由を要約した。

コホート 1（P2P3 Induction）

コホート 1（P2P3 Induction）において，寛解導入試験を中止した被験者の割合は，プラセボ群で 11.3%，トファシチニブ 10 mg BID 群で 6.9%であった。試験中止の主な理由は，プラセボ群およびトファシチニブ 10 mg BID 群ともに効果不十分であり，各投与群で中止理由の約半数を占めた。UC 臨床プログラムでは，有害事象として報告された UC の悪化による試験中止を「効果不十分」による中止に分類した。UC の悪化による有害事象を除いた有害事象による中止はプラセボ群で 2.1%，トファシチニブ 10 mg BID 群で 1.7%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.1.2.c1, Table 21）。

UC の悪化と関連のある有害事象を含むすべての有害事象を考慮すると，トファシチニブ 10 mg BID 群の試験中止に至った有害事象の主な器官別大分類は「胃腸障害」であり，主な基本語は潰瘍性大腸炎であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.2.6.c1）。

コホート 1 における試験中止の理由を Table 21 に示した。

Table 21. 試験中止例：コホート 1（P2P3 Induction）

中止理由	プラセボ N = 282	トファシチニブ 10 mg BID N = 938
死亡による中止	0	1 (0.1)
治験薬との関連あり		
有害事象	3 (1.1)	12 (1.3)
効果不十分	17 (6.0)	30 (3.2)
治験薬との関連なし		
有害事象	3 (1.1)	4 (0.4)
同意撤回	5 (1.8)	6 (0.6)
治験実施計画書逸脱	3 (1.1)	9 (1.0)
追跡調査不能	1 (0.4)	0
その他	0	3 (0.3)
合計	32 (11.3)	65 (6.9)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.1.2.c1 24SEP2016 (21:26) 例数（%）
効果不十分（Insufficient clinical response）は，UC の悪化（有害事象）により中止した被験者を含む。
Week 8 の来院を完了し，その後の有害事象（リンパ球減少症）により中止した被験者（A3921094 試験 13561001）は中止例として集計した。
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，P2P3：Phase 2，Phase 3，SCS：summary of clinical safety，UC：潰瘍性大腸炎

コホート 2（P3 Maintenance）

コホート 2（P3 Maintenance）で試験を中止した被験者の割合は，全体的にトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群（それぞれ 43.9%および 35.7%）で同程度であったが，プラセボ群（73.2%）では高かった。この違いは，主にプラセボ群で効果不十分により試験を中止した被験者の割合が高かったためである（Table 22）。原疾患である UC の悪化による有害事象を除いた有害事象による中止の割合は，プラセボ群（3.5%）とトファシチニブ群（2.5%～4.6%）で同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.1.2.c2）。

コホート 2 のすべての投与群で，トファシチニブの投与を受けた被験者における試験中止の主な理由は効果不十分であった。

効果不十分（UC の悪化）に関連する有害事象を除き，試験中止に至った有害事象の器官別大分類はさまざまであり，コホート 2（P3 Maintenance）において，試験を中止した被験者が 1%を超える器官別大分類はなかった（Table 22，CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.2.6.c2）。

コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団における試験中止の理由を Table 22 に示した。

Table 22. 試験中止例：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
	N = 198	N = 198	N = 196	N = 394	N = 429
治験薬との関連あり					
有害事象	2 (1.0)	4 (2.0)	8 (4.1)	12 (3.0)	8 (1.9)
効果不十分	132 (66.7)	70 (35.4)	53 (27.0)	123 (31.2)	187 (43.6)
治験薬との関連なし					
有害事象	5 (2.5)	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	8 (1.9)
同意撤回	5 (2.5)	6 (3.0)	3 (1.5)	9 (2.3)	19 (4.4)
治験実施計画書逸脱	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
追跡調査不能	1 (0.5)	3 (1.5)	2 (1.0)	5 (1.3)	2 (0.5)
妊娠による中止	0	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)	2 (0.5)
その他	0	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.5)
合計	145 (73.2)	87 (43.9)	70 (35.7)	157 (39.8)	228 (53.1)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.1.2.c2 17OCT2016 (14:53)，14.1.2.inr 06OCT2016 (13:02). 例数（%）
効果不十分（Insufficient clinical response）は，UC の悪化（有害事象）により中止した被験者を含む。
BID：1 日 2 回，IndNR：induction non-responder，N：無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者数，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety，UC：潰瘍性大腸炎

IndNR 集団

IndNR 集団で試験を中止した被験者の割合は 53.1%であり，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群では 35.7%であった。この違いは主に，IndNR 集団で効果不十分により試験を中止した被験者の割合（43.6%）がコホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群（27.0%）と比較して高かったことを反映している。すなわち，IndNR 集団は寛解導入療法で臨床反応の基準に合致しなかった被験者から構成されること，および IndNR 集団の被験者では，A3921139 試験の Month 2 時点で臨床反応が得られなかった場合，試験を中止することとしたこと（治験実施計画書で規定）が IndNR 集団で効果不十分により試験を中止した被験者の割合を高めた可能性がある。原疾患の UC の悪化による有害事象を除いた場合，IndNR 集団で有害事象による中止の割合は 3.7%であり（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.1.2.inr），おおむねコホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群 4.6%）と同様であった（Table 22）。

A3921139 試験の最初の 2 ヵ月間における IndNR 集団の有害事象による中止の割合（2.4%）は，コホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブ 10 mg BID 群（3.8%）と同様であった（Appendix 9）。

コホート 2（P3 Maintenance）と同様，IndNR 集団全体で試験中止に至った主な理由は，効果不十分であった（Table 22）。UC の悪化に関連する有害事象を除いた場合，試験中止に至った有害事象の器官別大分類は多様であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.2.6.inr）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

UC 患者を対象とした臨床プログラムは，寛解維持試験 A3921096 試験の被験者で治療不成功のため試験を中止した被験者が長期非盲検試験（A3921139）に移行することを認め，トファシチニ

ブの追加投与を受けられるよう計画したため　コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で試験を早期中止した被験者の割合については評価しなかった。

UC の悪化に関連する有害事象を除き，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）から試験中止に至った有害事象の器官別大分類の要約を Table 23 に示した。中止に至った有害事象（基本語）の多くは 1 例のみに認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.2.6.c3b）。

Table 23. 試験中止に至った有害事象（トファシチニブ全用量群で 2 例以上）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

器官別大分類（MedDRA 19.0）	トファシチニブ全用量群 N = 1156	Predominant Dose トファシチニブ 5 mg BID N = 172	Predominant Dose トファシチニブ 10 mg BID N = 984	Post-Induction Dose トファシチニブ 5 mg BID N = 216	Post-Induction Dose トファシチニブ 10 mg BID N = 768
血液およびリンパ系障害	6 (0.5)	1 (0.6)	5 (0.5)	0	3 (0.4)
胃腸障害	8 (0.7)	1 (0.6)	7 (0.7)	1 (0.5)	5 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.5)	1 (0.6)	5 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.4)
感染症および寄生虫症	21 (1.8)	6 (3.5)	15 (1.5)	5 (2.3)	11 (1.4)
臨床検査	7 (0.6)	1 (0.6)	6 (0.6)	0	5 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.3)	2 (1.2)	1 (0.1)	2 (0.9)	1 (0.1)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (0.4)	0	5 (0.5)	0	5 (0.7)
神経系障害	4 (0.3)	0	4 (0.4)	0	4 (0.5)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.4)	0	5 (0.5)	1 (0.5)	3 (0.4)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.6.c3b 03OCT2016 (12:54)，14.2.2.6.c3a 03OCT2016 (12:19) 例数（%）
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
本表には，効果不十分（Insufficient clinical response）による中止例を含めなかった。
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
BID : 1 日 2 回，MedDRA : ICH 国際医薬用語集，N : 無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者数，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS : summary of clinical safety

日本人集団

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団で試験中止に至った有害事象の要約を Table 24 に示した。複数例に認められた中止に至った有害事象（基本語）はなかった。

Table 24. 試験中止に至った有害事象：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

器官別大分類 基本語 （MedDRA 19.0）	トファシチニブ 全用量群 N = 65	Predominant Dose トファシチニブ 5 mg BID N = 13	 10 mg BID N = 52	Post-Induction Dose トファシチニブ 5 mg BID N = 17	 10 mg BID N = 40
血液およびリンパ系障害	**1 (1.5)**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**0**
リンパ球減少症	1 (1.5)	0	1 (1.9)	0	0
心臓障害	**1 (1.5)**	**1 (7.7)**	**0**	**1 (5.9)**	**0**
心筋炎	1 (1.5)	1 (7.7)	0	1 (5.9)	0
胃腸障害	**1 (1.5)**	**1 (7.7)**	**0**	**1 (5.9)**	**0**
潰瘍性大腸炎	1 (1.5)	1 (7.7)	0	1 (5.9)	0
感染症および寄生虫症	**1 (1.5)**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**1 (2.5)**
感染性腸炎	1 (1.5)	0	1 (1.9)	0	1 (2.5)
神経系障害	**1 (1.5)**	**0**	**1 (1.9)**	**0**	**1 (2.5)**
感覚鈍麻	1 (1.5)	0	1 (1.9)	0	1 (2.5)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.6.c3b.j，14.2.2.6.c3a.j 例数（%）
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
BID : 1 日 2 回，MedDRA : ICH 国際医薬用語集，N : 無作為化され，治験薬の投与を受けた被験者数，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension

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 試験の日本人集団において，有害事象による中止の割合は，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）。

試験中止のまとめ

- コホート 1（P2P3 Induction）またはコホート 2（P3 Maintenance）で試験中止の主な理由は効果不十分（UC の悪化）であった。
- コホート 2（P3 Maintenance）で，効果不十分により試験を中止した被験者の割合はトファシチニブ群に比べプラセボ群で高かった。
- プラセボ対照試験（コホート 1 およびコホート 2）では，UC の悪化に関連する有害事象を除いた場合，有害事象による試験中止はプラセボ群とトファシチニブ群で同程度（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 の悪化に関連する有害事象を除き，中止に至った有害事象の多くは 1 例のみに認められた。

- 全体集団と同様，複数例の有害事象（基本語）による中止は認められず，コホート 3 の日本人集団において，中止に至った有害事象はいずれも 1 例のみに認められた。

2.1.5. 器官別または症候群別有害事象の解析

広範なトファシチニブの開発プログラムにおける非臨床データおよび UC を含む複数の適応症の臨床データに基づき，トファシチニブで着目すべき有害事象として以下に要約する。

- 感染症［重篤な感染症，日和見感染症，帯状疱疹（すべて），結核など］
- 悪性腫瘍（NMSC を除く）
- NMSC
- 主要な心血管系事象（MACE）
- 肝障害［Hy’s law および潜在的な薬物性肝障害（DILI）と判定された事象を含む］
- 消化管穿孔（すべての事象および変更された定義に基づく集計）
- ILD
- 特定の血液学的事象（貧血，好中球減少症，リンパ球減少症）
- 腎機能障害に関する有害事象
- CK 増加および横紋筋融解症に関連する事象

本項には，上記のトファシチニブで着目すべき有害事象のうち感染症，悪性腫瘍，主要な心血管系事象，消化管穿孔および ILD に関する所見を示した。着目すべき臨床検査所見およびこれらの臨床検査所見に関連する有害事象（貧血，好中球減少症，リンパ球減少症，肝障害例，腎不全および CK 増加の有害事象）については本 3 項で，バイタルサインの変化については本 4 項で検討した。

必要に応じて，有害事象が発現した被験者数および割合ならびに有害事象の発現率を投与群ごとに示した。発現率の経時的な変化についても評価した。トファシチニブ投与で報告された着目すべき有害事象が 10 例を上回る場合は経時的な発現率の変化の評価が可能と考えた。したがって重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹（すべて）については本 1.1.3.5 項に示した解析方法を用いて，時期別に評価した。UC 患者を対象とした試験における着目すべき有害事象を考察するために他の適応症の安全性データまたは外部データを用いた（本 4.5，4.6 項）。

2.1.5.1. 着目すべき感染症

本項では，UC 患者を対象とした試験での重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹および結核を含む試験治療下で認められた着目すべき感染症の事象を要約した。必要に応じて，トファシチニブ投与例で感染症の発現リスクの増加に関連する潜在的なリスク因子を部分集団および多変量解析を用いて評価した。なお，トファシチニブの RA 患者を対象とした試験と比べて，UC 患者を対象とした試験で感染症の発現例が少ないことに加え，試験デザインの違いが UC と RA の試験

のリスク因子の解析結果の違いに影響する可能性が考えられた。例えば，RA 試験の結果に基づいて，治験薬投与開始後の ALC の最低値 0.5×10^9/L 未満が重篤な感染症発現のリスク因子として特定された。このため，UC の第 3 相寛解導入試験のスクリーニング時に ALC <0.5 $\times10^9$/L の被験者を除外し，また，治験薬の投与期間中に ALC <0.5 $\times10^9$/L が確認された被験者は UC の試験を中止することとした。これにより UC を対象とした臨床試験では，重篤な感染症の発現のリスク因子として特定された ALC <0.5 $\times10^9$/L との関連性を評価する際に制限が生じた可能性はある。

2.1.5.1.1. 重篤な感染症

CTD 2.7.4 項では，重篤な感染症を重篤な有害事象の報告基準に合致する感染症と定義した。

炎症性腸疾患（IBD）患者が感染症にかかりやすくなる要因のなかで，加齢および免疫調節薬の併用が最も重要と考えられている[8,9,10,11]。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[12]。

2.1.5.1.1.1. 発現割合および発現率

全般的に，UC 臨床プログラムでトファシチニブの投与を受けた被験者における重篤な感染症の発現はほとんど認められなかった。コホート 1（P2P3Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）における重篤な感染症の発現割合および発現率を Table 25 に示した。

コホート 1（P2P3 Induction）

コホート 1（P2P3 Induction）では，9 例（9 件）（すべてトファシチニブ 10 mg BID 群）に重篤な感染症が発現し，安全性データベースに報告された（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.3.1.c1）。このうち，トファシチニブの投与を 1 日受け，その後投与を中止した被験者でトファシチニブの最終投与の 61 日後に報告された重度の蜂巣炎（1 例）は，重篤な感染症の発現割合の算出に含めなかった（本 1.1.3.4 項，Table 25）。トファシチニブ 10 mg BID 群で報告された重篤な感染症 9 例に基づく発現割合は 1.0%であった。

コホート 2（P3 Maintenance）

コホート 2（P3 Maintenance）では，重篤な感染症の発現率はプラセボ群（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）で同程度であった（Table 25）。トファシチニブ 10 mg BID 群（0.64/100 人・年, 1 例）の重篤な感染症の発現率は, 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，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）では，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。

IndNR 集団

長期非盲検試験（A3921139 試験）の最長 53 週間の IndNR 集団の重篤な感染症の発現率（1.66/100 人・年，5 例）は，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群［0.64/100 人・年, 1 例］に比べて高かったが, プラセボ群［1.94/100 人・年, 2 例］と同程度であった（Table 25）。

IndNR 集団で A3921139 試験の最初の 2 ヵ月間に重篤な感染症は 2 例（0.7%）に認められ，その割合はコホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブ 10 mg BID 群（0.9%）と同程度であった（Appendix 9）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，合計 30 件の重篤な感染症が認められた。これらのうち 1 件はトファシチニブの最終投与後 28 日を過ぎて発現したため，重篤な感染症の発現割合または発現率の算出に含めなかった（本 1.1.3.4 項，Table 25）（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.4.c3b）。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（1.94/100 人・年，2 例）と同程度であり，トファシチニブの投与期間に比例した重篤な感染症の発現率の増加は示唆されなかった。

重篤な感染症の発現率はトファシチニブの PD 5 mg BID 群と PD 10 mg BID 群で同程度であった（それぞれ 2.08/100 人・年，2.05/100 人・年）。PInd 群では，重篤な感染症の発現率は PInd 5 mg BID 群で 1.94/100 人・年および PInd 10 mg BID 群で 1.56/100 人・年であった。

Table 25. 重篤な感染症の発現割合と発現率：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
コホート 1（P2P3 Induction）					
全被験者数	282	NA	938	NA	NA
発現例数（%）	0	NA	8 (0.9)	NA	NA
プラセボとの差（%） (95% CI)	NA	NA	0.9 (−0.40, 1.72)	NA	NA
コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団					
全被験者数	198	198	196	394	429
曝露量（PY）	103.25	148.39	157.22	305.61	301.55
発現例数（%）	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	5 (1.2)
IR（95% CI）	1.94 (0.23, 7.00)	1.35 (0.16, 4.87)	0.64 (0.02, 3.54)	0.98 (0.20, 2.87)	1.66 (0.54, 3.87)
プラセボとの IR の差	NA	−0.59 (−3.86, 2.68)	−1.30 (−4.26, 1.66)	−0.96 (−3.86, 1.95)	NA
トファシチニブ 5 mg BID との IR の差	NA	NA	−0.71 (−2.96, 1.53)	NA	NA

	トファシチニブ	Predominant Dose		Post-Induction Dose	
		トファシチニブ		トファシチニブ	
	全用量群	5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）					
全被験者数	1156	172	984	216	768
曝露量（PY）	1411.58	288.08	1123.50	257.12	962.23
発現例数（%）	29 (2.5)	6 (3.5)	23 (2.3)	5 (2.3)	15 (2.0)
IR（95% CI）	2.05 (1.38, 2.95)	2.08 (0.76, 4.53)	2.05 (1.30, 3.07)	1.94 (0.63, 4.54)	1.56 (0.87, 2.57)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c1 24SEP2016 (23:59)，14.2.8.c2 06OCT2016 (14:22)，14.2.8.inr 03OCT2016 (15:09)，14.2.8.c3b 10OCT2016 (09:58)，14.2.8.c3a 14OCT2016 (19:59)

発現率（100 人・年あたりの発現例数）の算出には最終投与後 28 日以内に認められた事象を含めた。

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IndNR： induction non-responder，IR：発現率，LTE：long-term extension，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，PY：人・年，SCS：summary of clinical safety

寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者

寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 71 例において，寛解導入療法中に重篤な感染症は認められなかった（Appendix 11，Table A11-1）。

2.1.5.1.1.2. 重篤な感染症の臨床的特性

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で認められた重篤な感染症の 30 例（最終投与後 29 日以降に報告された蜂巣炎を含む）について，特定の基本語に偏る傾向は認められなかった。このうち，トファシチニブ全用量群で 2 例以上発現した重篤な感染症（基本語）は，虫垂炎（3 例），肛門膿瘍（2 例）およびクロストリジウム・ディフィシレ感染（2 例）の 3 種類であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.4.c3b）。重篤な感染症 30 例のうち，2 件（肛門膿瘍および術後膿瘍）は，A3921063 試験で報告されたため，日和見感染評価委員会（OIRC）の評価および判定の対象とはならなかった。その他の重篤な感染症のうち，4 例（肺真菌症 1 例，サイトメガロウイルス肝炎 1 例，帯状疱疹性髄膜炎 1 例，ヒストプラスマ症 1 例）は日和見感染と判定され本 2.1.5.1.2.2 項で考察した。

重篤な感染症の 30 例中 12 例は重度と判断された。死亡に至った重篤な感染症はなかった。UC 臨床プログラムでは，重篤な感染症を発現した被験者は試験を中止することとした。重篤な感染症を発現した被験者のうち一部は，UC の悪化またはその他の併発した有害事象のため試験を中止した。その結果，重篤な感染症の 30 例中 19 例（63.3%）で試験が中止された（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.2.1.c3b）。2016 年 7 月 8 日時点で，重篤な感染症の 30 例中 23 例（76.7%）が回復していた。発現率の算出に含めた（最終投与後 28 日以内に認められた）重篤な感染症 29 例において，トファシチニブ投与期間中の事象発現までの期間の中央値は 218 日（範囲：23～909 日）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.9.3.c3b）。

コホート 2（P3 Maintenance）では，プラセボ群で重篤な感染症が 2 件に発現した。これらは憩室炎 1 件および皮下組織膿瘍 1 件であり，いずれも日和見感染とは判定されなかった。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の重篤な感染症の要約を Table 26 に示した。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で認められた重篤な感染症の基本語に特定の傾向はなかった（Table 26）。

コホート 1（P2P3Induction），コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団の重篤な感染症の要約を Appendix 8 に示した。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の重篤な感染症の一覧を Table 27 に示した。重篤な感染症の叙述は，CTD 2.7.6 項に示した。

Table 26. 重篤な感染症：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

基本語（MedDRA 19.0）	Predominant Dose トファシチニブ			Post-Induction Dose トファシチニブ	
	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
肛門膿瘍	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	0
虫垂炎	3 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.3)
細菌性関節炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
異型肺炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
細菌性下痢	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
蜂巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
クロストリジウム・ディフィシレ感染	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)
サイトメガロウイルス肝炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
感染性腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
熱帯感染症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
せつ	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
胃腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
帯状疱疹	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
ヒストプラスマ症	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
下気道感染	1 (0.1)	1 (0.6)	0	0	0
外耳炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.1)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0
毛巣嚢胞	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
肺炎	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
術後膿瘍	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
肺真菌症	1 (0.1)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0
扁桃炎	1 (0.1)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0
結核	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
尿路感染	1 (0.1)	1 (0.6)	0	1 (0.5)	0

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.4.c3b 03OCT2016 (12:12)，14.2.4.c3a 03OCT2016 (11:44) 例数（%）
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
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，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3 long-term extension，SCS：summary of clinical safety.

Table 27. 重篤な感染症一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験 被験者 ID /発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./被験者 ID	国	年齢（歳）[a]/ 性別/人種	MedDRA 基本語	判定された日和見感染	発現日	最終投与日	転帰
A3921096 10671002 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921094 / 10671006	ドイツ	44/男性/白人	扁桃周囲膿瘍	×	140	196	消失
A3921139 12091003 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921094 / 12091005	ウクライナ	26/男性/白人	虫垂炎	×	430	456	消失
A3921139 13551004 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921094 / 13551001	日本	21/男性/アジア人	扁桃炎	×	892	1231	消失
A3921139 10071010 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 5 mg BID	A3921095 / 10071018	オーストラリア	46/女性/白人	下気道感染	×	235	249	消失
A3921139 13471004 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921095 / 13231006	米国	74/男性/白人	肺真菌症	○	759	778	未消失
A3921096 13471006 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921095 / 13231009	米国	79/女性/白人	尿路感染	×	136	162	消失
A3921063 10231008 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921063 / 10231008	デンマーク	55/男性/白人	術後膿瘍	×	50	24	消失
A3921063 10351003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921063 / 10351003	ハンガリー	42/女性/白人	肛門膿瘍	×	56	57	未消失
A3921139 10111014 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 10111008	オーストリア	37/男性/白人	ノロウイルス性胃腸炎	×	909	898	消失
A3921094 10111011 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 10111011	オーストリア	42/女性/白人	外耳炎	×	46	784	消失
A3921094 10261003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 10261003	カナダ	34/女性/白人	肺炎	×	27	27	消失
A3921096 11201007 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 11201014	イタリア	40/女性/白人	細菌性下痢	×	76	79	消失

Table 27. 重篤な感染症一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験 被験者 ID /発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./被験者 ID	国	年齢（歳）[a]/ 性別/人種	MedDRA 基本語	判定された日和見感染	発現日	最終投与日	転帰
A3921139 11841001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 11841004	セルビア	57/男性/白人	結核	×	451	435	未消失
A3921094 12231011 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 12231011	英国	34/女性/白人	熱性感染症	×	23	24	消失
A3921094 12321003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 12321003	米国	40/男性/白人	蜂巣炎	×	62	1	不明
A3921139 12531001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 12531005	米国	59/女性/白人	虫垂炎	×	486	459	消失
A3921139 13021005 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 13021009	米国	45/男性/白人	サイトメガロウイルス肝炎	○	218	223	消失
A3921094 13231001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 13231001	日本	24/男性/アジア人	クロストリジウム・ディフィシレ感染	×	25	8	消失
A3921139 13341002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 13341005	日本	59/女性/アジア人	感染性腸炎	×	310	316	消失
A3921094 13541001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 13541001	クロアチア	30/男性/白人	肛門膿瘍	×	38	42	消失
A3921139 10071001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 10071011	オーストラリア	25/女性/白人	毛巣嚢胞	×	83	785	消失
A3921139 11141001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 /11141003	イスラエル	34/男性/白人	帯状疱疹	○	178	178	未消失
A3921139 11241010 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 11241004	韓国	46/男性/アジア人	細菌性関節炎	×	655	663	未消失
A3921095 11431001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 11431001	ニュージーランド	36/女性/白人	せつ	×	31	34	消失

Table 27. 重篤な感染症一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験 被験者 ID /発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./被験者 ID	国	年齢（歳）[a]/ 性別/人種	MedDRA 基本語	判定された日和見感染	発現日	最終投与日	転帰
A3921139 11981002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 11981002	南アフリカ	26/男性/白人	ブドウ球菌性蜂巣炎	×	871	904	消失
A3921139 13591001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 13321002	米国	49/女性/白人	虫垂炎	×	361	373	消失
A3921139 13621003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 13351007	ハンガリー	39/女性/白人	クロストリジウム・ディフィシレ感染	×	482	477	消失
A3921139 13821003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 13541003	ドイツ	51/女性/白人	異型肺炎	×	340	335	消失
A3921139 13871002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 13591002	米国	34/女性/白人	ヒストプラスマ症	○	433	432	未消失
A3921139 13871004 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 13591004	米国	36/男性/白人	胃腸炎	×	82	417	消失

Source：5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.1.c3b 12OCT2016 (14:50)，Table 16.2.8.2.c3b 12OCT2016 (14:19)，Table 16.5.c3 21NOV2016 (11:54)，5.3.5.1 A3921063-report-body Table B2.1.2，A3921094-report-body Table 16.2.4.1，A3921095-report-body Table 16.2.4.1
投与群および試験番号は安全性の事象発現時の投与群および試験番号を示す。
判定された日和見感染欄は OIRC の判定結果を示す。○：日和見感染と判定された事象，×：日和見感染と判定されなかった事象
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
BID：1 日 2 回，ID：identification，NA：該当なし，OIRC：日和見感染評価委員会，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PD：predominant dose，SCS：summary of clinical safety
a：寛解導入試験のベースライン時の年齢

2.1.5.1.1.3. 経時的な発現率

UC 試験のデータ

UC の臨床プログラムの追跡調査期間は比較的限られており，最初の 6 ヵ月以降の 6 ヵ月間隔で有害事象を発現した被験者数も少ないことから経時的な発現率について結論づけるには限界がある。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における最長 24 ヵ月間の追跡調査では，重篤な感染症の経時的な発現率の増加は認められなかった（Table 28）。

Table 28. トファシチニブ群での区間別重篤な感染症の発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時期	評価可能例	n（%）	IR（95% CI）
トファシチニブ全用量群			
0～6 ヵ月	1156	14 (1.2)	2.83 (1.55, 4.76)
>6～12 ヵ月	770	5 (0.6)	1.42 (0.46, 3.32)
>12～18 ヵ月	639	5 (0.8)	1.84 (0.60, 4.30)
>18～24 ヵ月	430	1 (0.2)	0.60 (0.02, 3.35)
>24 ヵ月	235	4 (1.7)	3.11 (0.85, 7.96)
PD 5 mg BID 群			
0～6 ヵ月	172	2 (1.2)	2.36 (0.29, 8.54)
>6～12 ヵ月	164	1 (0.6)	1.35 (0.03, 7.53)
>12～18 ヵ月	138	1 (0.7)	1.65 (0.04, 9.19)
>18～24 ヵ月	99	0 (0.0)	0.00 (0.00, 10.17)
>24 ヵ月	52	2 (3.8)	6.14 (0.74, 22.18)
PD 10 mg BID 群			
0～6 ヵ月	984	12 (1.2)	2.93 (1.51, 5.12)
>6～12 ヵ月	606	4 (0.7)	1.44 (0.39, 3.69)
>12～18 ヵ月	501	4 (0.8)	1.90 (0.52, 4.86)
>18～24 ヵ月	331	1 (0.3)	0.77 (0.02, 4.29)
>24 ヵ月	183	2 (1.1)	2.08 (0.25, 7.52)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.6.c3b 10OCT2016 (10:02)
BID：1 日 2 回, CI：信頼区間, IR：発現率, n：有害事象の発現例数, P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension, PD：predominant dose, SCS：summary of clinical safety

トファシチニブの長期投与を評価した RA 試験のデータ

RA の臨床プログラム（全曝露）を併合した大規模な RA 患者を対象とした臨床プログラムから，トファシチニブの長期投与中の 6 ヵ月ごとの重篤な感染症の発現率を評価した。RA 臨床プログラムでは，重篤な感染症の発現率は Month 6 から Month 12 までのトファシチニブ投与期間が最も高く，その後は安定し，トファシチニブ投与の少なくとも Month 78 までは 3/100 人・年を下回った（CTD 5.3.5.3.項 SCS RA Table 1182.5.1）。

2.1.5.1.1.4. リスク因子の評価および曝露量反応（E-R）モデル

部分集団

トファシチニブの投与を受けた被験者について，用量に関わらず重篤な感染症の発現リスクを増加させる因子について検討するため，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の重篤な感染症の発現率を部分集団別に評価した。特定の部分集団では概して着目すべき有害事象の発現が少数であったため，部分集団解析の限界については本 1.1.3.7 項に記載した。重篤な感染症の発現率は以下の部分集団で高かった（Table 29）。

- ベースライン時の Mayo スコアが 9 点以上
- BMI が 30 kg/m^2 以上
- ベースライン後の平均 ANC が 1.5×10^9/L 以上 2×10^9/L 未満
- ベースライン時の ALC が 1×10^9/L 未満

これらの潜在的なリスク因子のうち，重篤な感染症の発現率は，ベースライン後の平均 ANC が 2×10^9/L 以上の部分集団（1.92/100 人・年）に比べてベースライン後の平均 ANC が 1.5×10^9/L 以上 2×10^9/L 未満の部分集団（40.81/100 人・年）で著しく高かった。しかしながらベースライン後の平均 ANC が 1.5×10^9/L 以上 2×10^9/L 未満の部分集団は 4 例のみであったため，この解釈には限界がある。

また，特定の部分集団での有害事象の発現率の増加は，トファシチニブと特定のリスク因子の交互作用の存在を示唆する結果ではないことも特記すべきである（すなわち，トファシチニブ投与を受けた被験者は投与を受けていない被験者に比べて，リスクの増加が認められなかった）。

その他，評価した部分集団（65 歳以上，ベースライン時の糖尿病の既往歴，抗 TNF 薬無効，免疫抑制薬による前治療歴またはベースライン時の経口ステロイドの使用）では，重篤な感染症の発現リスクの増加は示されなかった。

Table 29. 重篤な感染症の発現率（部分集団別）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ），トファシチニブ全用量群

被験者背景	部分集団	N	n（%）	IR（95% CI）
年齢	<65 歳	1079	27 (2.5)	2.07 (1.36, 3.01)
	≥65 歳	77	2 (2.6)	1.88 (0.23, 6.79)
糖尿病の既往歴（ベースライン時）	あり	48	1 (2.1)	1.48 (0.04, 8.24)
	なし	1108	28 (2.5)	2.08 (1.38, 3.01)
経口ステロイドの使用（ベースライン時）	あり	523	10 (1.9)	1.69 (0.81, 3.11)
	なし	633	19 (3.0)	2.31 (1.39, 3.62)
抗 TNF 薬無効	あり	582	13 (2.2)	1.89 (1.01, 3.24)
	なし	541	14 (2.6)	1.95 (1.07, 3.28)
免疫抑制薬の前治療歴	あり	837	20 (2.4)	1.88 (1.15, 2.90)
	なし	286	7 (2.4)	2.05 (0.83, 4.23)
地域	北米	240	8 (3.3)	2.75 (1.19, 5.43)
	欧州	686	13 (1.9)	1.59 (0.85, 2.72)
	その他	230	8 (3.5)	2.63 (1.13, 5.18)
人種	白人	926	25 (2.7)	2.26 (1.47, 3.34)
	黒人	10	0 (0.0)	0.00 (0.00, 26.09)
	アジア人	144	4(2.8)	2.07 (0.56, 5.29)
	その他	42	0 (0.0)	0.00 (0.00, 6.13)
疾患重症度（Mayo スコア）	<9	468	7 (1.5)	1.18 (0.47, 2.43)
	≥9	686	22 (3.2)	2.69 (1.69, 4.07)
UC 罹病期間	<6 年	553	17 (3.1)	2.60 (1.52, 4.17)
	≥6 年	603	12 (2.0)	1.58 (0.82, 2.76)
BMI（kg/m^2）	<25	681	16 (2.3)	1.94 (1.11, 3.15)
	25～<30	315	6 (1.9)	1.59 (0.58, 3.46)
	≥30	159	7 (4.4)	3.37 (1.36, 6.95)
ベースライン後の平均 ANC	1.5～<2×10^9/L	4	2 (50.0)	40.81 (4.94,147.42)
	≥2×10^9/L	1144	27 (2.4)	1.92 (1.27, 2.79)
ALC（ベースライン）	<1×10^9/L	127	4 (3.1)	3.14 (0.86, 8.04)
	1～<2×10^9/L	619	19 (3.1)	2.43 (1.46, 3.79)
	≥2×10^9/L	408	6 (1.5)	1.20 (0.44, 2.61)
ベースライン後の平均 ALC	<1×10^9/L	87	3 (3.4)	2.85 (0.59, 8.32)
	1～<2×10^9/L	709	17 (2.4)	1.85 (1.08, 2.96)
	≥2×10^9/L	352	9 (2.6)	2.34 (1.07, 4.44)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.1.c3b 14APR2018 (23:10)
ALC：絶対リンパ球数，ANC：絶対好中球数，BMI：体格指数，CI：信頼区間，IR：発現率，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，n：有害事象の発現例数，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension, SCS：summary of clinical safety，TNF：腫瘍壊死因子

コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で抗 TNF 薬無効例の部分集団が複数の着目すべき有害事象の発現に及ぼす影響については Appendix 12 に記載した。トファシチニブ投与群の抗 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，重篤な感染症の発現率が増加する傾向はみられなかった。

Cox の比例ハザードモデル

重篤な感染症に関して，ステップワイズ法では，体重のみが重要なリスク因子（90 kg 以上/90 kg 未満，ハザード比［95% CI］：2.37［1.08，5.21］，p = 0.0318）として特定された。ALC ベースライン値は，最初に行った単変量解析で共変量として検定されたが，最終モデルでは統計的有意性の基準に満たず，リスク因子として扱わなかった。同様に，ベースライン後の ALC が 1×10^9/L 未満（確定）の部分集団も時間依存型共変量の解析を実施したときに統計的に有意なリスク因子として特定されなかった。詳細は Appendix 2 に示した。

E-R モデル（ポアソン回帰）

ALC ベースライン値を含む評価した共変量では，多変量解析で重篤な感染症の予測因子として統計的に有意な共変量（p <0.05）はなかった。MCAV 値での重篤な感染症のリスク比（5 mg BID に対する 10 mg BID の比）は 1.12 であり，95% CI（0.64，1.95）は 1.00 を含んでおり，2 用量間の重篤な感染症の発現リスクに有意な増加は示唆されなかった（CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD A392i-sNDA-514）。

2.1.5.1.1.5. その他の参考データ

RA および PsO 臨床プログラムならびに外部データから得られた結果の詳細は，それぞれ本 4.5 項および 4.6 項に示した。

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，RA および PsO の臨床プログラムの第 3 相無作為化試験で報告された発現率と同程度であった。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も生物学的製剤（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。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，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の RA および PsO 臨床プログラム（全曝露）で同程度であり，UC 患者を対象とした外部観察研究データから得られた結果とも類似していた。

2.1.5.1.1.6. 日本人集団での結果

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は 3.26/100 人・年（95% CI : 0.67, 9.53）（3 例）であり，トファシチニブの PD 5 mg BID 群で 4.21/100 人・年，PD 10 mg BID 群で 2.93/100 人・年，PInd 5 mg BID 群で 5.21/100 人・年，PInd 10 mg BID 群で 1.79/100 人・年であった（Table 30）。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の全体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は 2.05/100 人・年（95% CI：1.38, 2.95）（29 例）であり（Table 25），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は全体集団に比べて高かったものの，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。

Table 30. 重篤な感染症の発現割合と発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

	トファシチニブ全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
	N = 65	5 mg BID N =13	10 mg BID N = 52	5 mg BID N =17	10 mg BID N = 40
曝露量（PY）	92.04	23.76	68.28	19.21	55.84
発現例数（%）	3 (4.6)	1 (7.7)	2 (3.8)	1 (5.9)	1 (2.5)
IR（95% CI）	3.26 (0.67, 9.53)	4.21 (0.11, 23.45)	2.93 (0.35, 10.58)	5.21 (0.13, 29.01)	1.79 (0.05, 9.98)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c3b.j，14.2.8.c3a.j
IR（100PY あたりの発現例数）算出には，最終投与後 28 日以内に認められた事象を含めた。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IR：発現率，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PY：人・年，SCS：summary of clinical safety

日本人集団での重篤な感染症の一覧を Table 31 に示した。重篤な感染症が報告された 3 例はいずれも回復が認められた。

Table 31. 重篤な感染症一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

発現時の試験被験者 ID/ 発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./ 被験者 ID	年齢（歳）[a]/ 性別	MedDRA 基本語	判定された日和見感染	発現日	最終投与日	転帰
A3921139 13551004 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921094 / 13551001	21/男性	扁桃炎	×	892	1231	消失
A3921094 13231001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 13231001	24/男性	クロストリジウム・ディフィシレ感染	×	25	8	消失
A3921139 13341002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 13341005	59/女性	感染性腸炎	×	310	316	消失

Source：Table 27
投与群および試験番号は安全性の事象発現時の投与群および試験番号を示す。
判定された日和見感染欄は OIRC の判定結果を示す。〇：日和見感染と判定された事象，×：日和見感染と判定されなかった事象
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
BID：1 日 2 回，ID：identification，OIRC：日和見感染評価委員会，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension ，PD：predominant dose
a. 寛解導入試験のベースライン時の年齢

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団で認められた重篤な感染症は，クロストリジウム・ディフィシレ感染，感染性腸炎および扁桃炎が各 1 件であった（Table 27，Table 32）。

Table 32. 重篤な感染症：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

基本語（MedDRA 19.0）	トファシチニブ全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
	N = 65	N =13	N = 52	N =17	N = 40
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (1.5)	0	1 (1.9)	0	0
感染性腸炎	1 (1.5)	0	1 (1.9)	0	1 (2.5)
扁桃炎	1 (1.5)	1 (7.7)	0	1 (5.9)	0

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.4.c3b.j，14.2.4.c3a.j 例数（%）
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
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，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension

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 Month 24 までに得られたデータは限られていたが，重篤な感染症の経時的な発現率増加は認められなかった（Table 33）。

Table 33. トファシチニブ群での区間別重篤な感染症の発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

発現時期	評価可能例	n（%）	IR（95% CI）
トファシチニブ全用量群			
0～6 ヵ月	65	1 (1.5)	3.64 (0.09, 20.27)
>6～12 ヵ月	45	1 (2.2)	4.58 (0.12, 25.50)
>12～18 ヵ月	42	0 (0.0)	0.00 (0.00, 20.36)
>18～24 ヵ月	26	0 (0.0)	0.00 (0.00, 33.02)
>24 ヵ月	20	1 (5.0)	7.45 (0.19, 41.52)
PD 5 mg BID 群			
0～6 ヵ月	13	0 (0.0)	0.00 (0.00, 57.44)
>6～12 ヵ月	12	0 (0.0)	0.00 (0.00, 63.41)
>12～18 ヵ月	11	0 (0.0)	0.00 (0.00, 77.01)
>18～24 ヵ月	7	0 (0.0)	0.00 (0.00, 135.74)
>24 ヵ月	5	1 (20.0)	24.93 (0.63, 138.91)
PD 10 mg BID 群			
0～6 ヵ月	52	1 (1.9)	4.75 (0.12, 26.45)
>6～12 ヵ月	33	1 (3.0)	6.24 (0.16, 34.75)
>12～18 ヵ月	31	0 (0.0)	0.00 (0.00, 27.68)
>18～24 ヵ月	19	0 (0.0)	0.00 (0.00, 43.63)
>24 ヵ月	15	0 (0.0)	0.00 (0.00, 39.21)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.6.c3b.j
BID : 1 日 2 回, CI : 信頼区間, IR : 発現率, n : 有害事象の発現例数, P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension, PD：predominant dose，SCS：summary of clinical safety

2.1.5.1.1.7. 重篤な感染症のまとめ

- UC 臨床プログラムでは，重篤な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）の重篤な感染症は，トファシチニブ 10 mg BID 群で 8 例（0.9%）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，重篤な感染症の発現割合の増加との関連は認められなかった［IndNR 集団の 2 ヵ月データ：0.7%（2/295 例）］。

- コホート 2（P3 Maintenance）の重篤な感染症の発現率は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 1.35/100 人・年で（2 例），トファシチニブ 10 mg BID 群で 0.64/100 人・年（1 例），プラセボ群で 1.94/100 人・年（2 例）であり，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で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）のプラセボ群の発現率（1.94/100 人・年，2 例）と同様であり，トファシチニブの投与期間に比例した重篤な感染症の発現率の増加は認められなかった。

- 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は認められなかった。

- 多変量解析により特定されたリスク因子は体重が 90 kg を超える部分集団であった。

- 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重篤な感染症の発現率は，RA および PsO 臨床プログラム（全曝露）および UC 患者で他の治療薬で外部の観察研究データとして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）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（95% CI：0.67, 9.53），3 例］は，全体集団のトファシチニブ全用量群の発現率［2.05/100 人・年（95% CI：1.38, 2.95），29 例］に比べ高かったものの，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。

2.1.5.1.2. 日和見感染

日和見感染は，免疫応答性宿主では通常軽度の感染症となるか発症しないが，，微生物が減弱した免疫系を利用して引き起こす感染症，または，正常な宿主に比べ，発現頻度が高い感染症（結核など）である。日和見感染は，多くの場合明らかに死亡率と関連する。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投与で用いられる場合に，さらにリスクが増加する [11]。

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，UC 患者を対象としたトファシチニブの臨床試験では，ファイザーから独立した OIRC を設置した（Appendix 4）。

また，OIRC により判定された日和見感染のうち，日和見感染と判定された帯状疱疹を以下の二つに分類した。

1. 播種性帯状疱疹（以下の基準のいずれかに合致）

    - 汎発性の発疹（皮膚分節>6）

- 脳炎
- 肺炎
- その他の皮膚以外の臓器病変

2. 多神経分節性帯状疱疹（皮膚分節が隣接していないまたは播種性帯状疱疹に分類されない隣接した皮膚分節>2）

2.1.5.1.2.1. 発現割合と発現率

全般的に，UC 臨床プログラムでトファシチニブの投与を受けた被験者では日和見感染の発現はほとんど認められなかった。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）の日和見感染の発現割合および発現率を Table 34 に示した。

コホート 1（P2P3 Induction）

コホート 1（P2P3 Induction）では，トファシチニブ 10 mg BID 群の 3 例（0.3%）に 3 件（帯状疱疹 2 件およびサイトメガロウイルス感染 1 件）の日和見感染が認められた。プラセボ群では日和見感染の報告はなかった。

コホート 2（P3 Maintenance）

日和見感染の発現率は，プラセボ群で 0.97/100 人・年（1 例），トファシチニブ 5 mg BID 群で 1.36/100 人・年（2 例）および 10 mg BID 群で 2.60/100 人・年（4 例）であった（Table 34）。これらの結果から，コホート 2（P3 Maintenance）における日和見感染の発現率の増加に用量反応的な傾向が示唆された。

IndNR 集団

長期非盲検試験（A3921139）の IndNR 集団で，日和見感染の発現率は 0.99/100 人・年（3 例）は，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群［2.60/100 人・年（4 例）］よりも低かった（Table 34）。

IndNR 集団の A3921139 試験での最初の 2 ヵ月に，日和見感染は 1 例（0.3%）に認められ，コホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブ 10 mg BID 群（0.3%）と同程度であった（Appendix 9）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

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（1.22/100 人・年）は，コホート 2（P3 Maintenance）で認められた範囲内（0.97～2.60/100 人・年）であり，トファシチニブの投与期間に比例した日和見感染の発現率の増加は示唆されなかった。PD 5 mg BID 群の日和見感染の発現率が 1.78/100 人･年であったことに対し，PD 10 mg BID 群では 1.08/100 人・年であった。PInd 用量群間でも日和見感染の発現率は同程度であった（Table 34）。

Table 34. 日和見感染の発現割合と発現率：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
コホート 1（P2P3 Induction）					
全被験者数	234	NA	905	NA	NA
発現例数（%）	0	NA	3 (0.3)	NA	NA
プラセボとの差（%）（95% CI）	NA	NA	0.3 (-1.17, 1.06)	NA	NA
コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団					
全被験者数	198	198	196	394	429
曝露量（PY）	102.73	146.92	154.01	300.93	302.54
発現例数（%）	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (2.0)	6 (1.5)	3 (0.7)
IR（95% CI）	0.97 (0.02, 5.42)	1.36 (0.16, 4.92)	2.60 (0.71, 6.65)	1.99 (0.73, 4.34)	0.99 (0.20, 2.90)
プラセボとの IR の差	NA	0.39 (−2.30, 3.07)	1.62 (−1.56, 4.80)	1.02 (−1.47, 3.51)	NA
トファシチニブ 5 mg BID との IR の差	NA	NA	1.24 (−1.93, 4.40)	NA	NA

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3 (P2P3LTE トファシチニブ)					
全被験者数	1123	172	951	216	768
曝露量（PY）	1395.03	281.51	1113.52	254.53	959.87
発現例数（%）	17 (1.5)	5 (2.9)	12 (1.3)	4 (1.9)	12 (1.6)
IR（95% CI）	1.22 (0.71, 1.95)	1.78 (0.58, 4.14)	1.08 (0.56, 1.88)	1.57 (0.43, 4.02)	1.25 (0.65, 2.18)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c1 24SEP2016 (23:59)，14.2.8.c2 06OCT2016 (14:22)，14.2.8.inr 03OCT2016 (15:09)，14.2.8.c3b 10OCT2016 (09:58)，14.2.8.c3a 14OCT2016 (19:59)
曝露量（PY）は IR（100PY あたりの発現例数）の算出に用いた。
結核および二つの隣接した皮節を伴う帯状疱疹を除く。
最終投与後 28 日以内に認められた有害事象を含めた（継続中である A3921139 試験の被験者は除く）。
コホート 1（P2P3 Induction）については，評価項目は A3921094 試験および A3921095 試験で日和見感染と判定されたデータに基づく。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IndNR：induction non-responder，IR：発現率，LTE：long-term extension，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，PY：人・年，SCS：summary of clinical safety

寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者

A3921094 試験および A3921095 試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 22 例に，寛解導入療法中に日和見感染は認められなかった。第 2 相試験（A3921063）では OIRC を設置しなかったため，A3921063 試験で寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 49 例については日和見感染の判定を行わなかった。これらの 49 例に日和見感染を示唆する有害事象は認められなかった（Appendix 11）。

2.1.5.1.2.2. 日和見感染の一覧と臨床的特性

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，17 例に合計 18 件の日和見感染が発現した。主な日和見感染は，帯状疱疹（14 件，78%）であった。帯状疱疹の大部分（10 例に 11 件発現）は多神経分節性帯状疱疹であった。このほかに汎発性の発疹 3 例が認められ，播種性帯状疱疹に分類された。いずれの帯状疱疹においても死亡例はなく，2016 年 7 月 8 日時点で 13 例（14 件）中 11 例（12 件）は回復した。

帯状疱疹以外の日和見感染は，4 例に認められ，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（PCR）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。帯状疱疹以外の日和見感染を認めた 4 例に死亡例は認められず，2016 年 7 月 8 日時点でこのうち 2 例（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病）は回復した。これらの被験者の叙述は CTD 2.7.6 項に示した。これらの帯状疱疹以外の日和見感染の要約を以下に示した（本項における被験者の年齢は，寛解導入試験のベースライン時の年齢を記載した）。

1. 74 歳，白人男性の被験者（米国）（被験者 ID：A3921095 試験 13231006，A3921139 試験 13471004）は，長期非盲検試験（A3921139）で肺真菌症を発現した。本被験者は A3921095 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 65 日間，A3921096 試験でトファシチニブ 5 mg BID の投与を 377 日間受け，その後 A3921139 試験でトファシチニブ 5 mg BID の投与を 336 日間受けた。A3921139 試験の Day 317 に気管支鏡検査が行われ，右肺の真菌感染（基本語：肺真菌症）と診断された。肺組織検体のムチカルミン染色により，クリプトコッカスが同定された。A3921139 試験の Day 336 にトファシチニブの投与を中止した後，本被験者はフルコナゾールおよびアムホテリシン B の投与を受けたが，治験薬最終投与後 Day 198 に肺病変は切除された。OIRC は本事象をクリプトコッカスによる浸潤的感染であると判定した。

2. 34 歳，白人女性の被験者（米国）（被験者 ID：A3921095 試験 13591002，A3921139 試験 13871002）は長期非盲検試験（A3921139）でヒストプラスマ症を発現した。本被験者は A3921095 試験でプラセボの投与を 65 日間受け，その後 A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 432 日間受けた。A3921139 試験の Day 433 に，被験者にヒストプラスマ症が認められた。被験者は，本事象の発現前 2 週間，胸部圧迫感を伴っていた。A3921139 試験の Day 434 に，胸部 X 線および胸部コンピューター断層撮影（CT）で左肺上部に結節が認められた。リンパ節の生検からヒストプラスマ症が疑われた。本事象へ

の対応として，トファシチニブの投与を中止した。OIRC は本事象をヒストプラスマ症と判定した。

3. 45 歳，白人男性の被験者（米国）（被験者 ID：A3921094 試験 13021009，A3921139 試験 13021005）は長期非盲検試験（A3921139）でサイトメガロウイルス肝炎を発現した。本被験者は A3921094 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 64 日間受け，その後 A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 159 日間受けた。A3921139 試験の Day 154 に発熱およびトランスアミナーゼ上昇とともにサイトメガロウイルス肝炎が認められた。同日，軟性 S 状結腸鏡検査（flexible sigmoidoscopy）を行い，重度の大腸炎が認められた。A3921139 試験の Day 159 の大腸生検および Day 154 から Day 163 にかけて実施した血清学的検査でサイトメガロウイルス陽性であった。A3921139 試験の Day 159 にトファシチニブの投与を中止した。OIRC は本事象をサイトメガロウイルス肝炎と判定した。

4. 51 歳，白人女性の被験者（ドイツ）（被験者 ID：A3921095 試験 13541003，A3921139 試験 13541003）は A3921095 試験でサイトメガロウイルス感染を発現した。本被験者は大腸生検からサイトメガロウイルス感染の既往が示された。本被験者は A3921095 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 62 日間受けた。本被験者は Week 8 の内視鏡検査から，PCR 法でサイトメガロウイルスが認められ，A3921095 試験の Day 56 にサイトメガロウイルス感染を発現した。OIRC は本事象をサイトメガロウイルス病と判定した。本被験者は A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を継続した。有害事象として報告されたサイトメガロウイルス感染は A3921139 試験の Day 56 に消失した。

コホート 2（P3 Maintenance）のプラセボ群の被験者に日和見感染（多神経分節性帯状疱疹）1 件が報告された。

発現した日和見感染のうち 4 例が重篤な感染症であった。死亡に至った日和見感染はなかった。トファシチニブ投与期間中の日和見感染発現までの期間の中央値は，124 日（範囲：22～759 日）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.9.3.c3b）。2016 年 7 月 8 日時点で，日和見感染 18 件（17 例）中 14 件（13 例）が消失した。トファシチニブの投与を受け日和見感染が認められた 17 例のうち，3 例が日和見感染により試験を中止した（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.2.1.c3b）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で認められた日和見感染の一覧を Table 35 に示した。日和見感染症例の叙述は CTD 2.7.6 項に示した。

継続中の長期非盲検試験（A3921139）では，データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）の時点で，以下の事象について OIRC が判定中であった。

- A3921139試験でトファシチニブ10 mg BIDの投与を受けた1例（被験者ID：11841001）に活動性結核（基本語：結核）の疑い1件が認められた。本被験者の叙述はCTD 2.7.6項に示した。
- サイトメガロウイルス血症1件（被験者ID：11191002）
- 帯状疱疹2件（被験者ID：12671007，12861002）

長期非盲検試験（A3921139）トファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた 2 例（被験者 ID：12071003，13351001）に認められた眼帯状疱疹（基本語）2 件は，当初日和見感染と判定されなかった。データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）以降にこの 2 件は再評価中である。この 2 例の叙述は CTD 2.7.6 項に示した。

帯状疱疹性髄膜炎（医師報告用語：水痘帯状疱疹性髄膜炎）は，データカットオフ以降の 2016 年 8 月に長期非盲検試験（A3921139）で報告された。本事象は本 2.1.5.1.3.2 項で詳細に検討した。

UC 臨床プログラムで認められた，日和見感染基準に合致しなかった有害事象は，サイトメガロウイルス性小腸炎 1 件およびサイトメガロウイルス感染 1 件であった。

Table 35. 日和見感染が認められた被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./被験者 ID	国	年齢（歳）[a] / 性別/人種	MedDRA 基本語	判定された感染症の分類	発現日	最終投与日	重篤/非重篤	治験薬に対する処置	転帰
A3921094 11841003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 5 mg BID	A3921094 / 11841003	セルビア	60/男性/白人	帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	57	714	非重篤	一時中止	消失
A3921096 10461001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 5 mg BID	A3921095 / 10461002	チェコ	49/男性/白人	帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	77	1042	非重篤	一時中止	消失
A3921096 10631002 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921095 10631003	フランス	45/女性/不明	帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	124	609	非重篤	なし	消失
A3921096 11351004 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 5 mg BID	A3921095/ 11351012	オランダ	35/女性/白人	帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	80	971	非重篤	一時中止	消失
A3921096 11351004 / トファシチニブ 10 mg BID					帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	77	971	非重篤	一時中止	消失
A3921139 13471004 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921095 13231006	米国	74/男性/白人	肺真菌症	クリプトコッカス症－浸潤性	759	778	重篤	投与中止	未消失
A3921139 10261003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 10261008	カナダ	68/男性/白人	帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	104	354	非重篤	なし	消失
A3921096 12041002 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 12041001	スペイン	40/男性/白人	皮膚播種性帯状疱疹	播種性帯状疱疹	83	987	非重篤	なし	消失

Table 35. 日和見感染が認められた被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./被験者 ID	国	年齢（歳）[a] / 性別/人種	MedDRA 基本語	判定された感染症の分類	発現日	最終投与日	重篤/非重篤	治験薬に対する処置	転帰
A3921139 12391002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 12391002	米国	40/女性/白人	帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	587	713	非重篤	一時中止	消失
A3921139 13021005 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 13021009	米国	45/男性/白人	サイトメガロウイルス肝炎	サイトメガロウイルス病	218	223	重篤	投与中止	消失
A3921139 13221001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 13221001	日本	60/男性/アジア人	播種性帯状疱疹	播種性帯状疱疹	268	735	非重篤	なし	消失
A3921096 14051001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 14031001	米国	27/女性/その他 (アメリカ先住民)	帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	128	539	非重篤	なし	消失
A3921096 14141004 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 14121003	米国	58/男性/白人	帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	81	435	非重篤	なし	消失
A3921139 11141001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 11141003	イスラエル	34/男性/白人	帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	178	178	重篤	なし	未消失
A3921095 11221002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 11221002	韓国	53 /女性/アジア人	帯状疱疹	播種性帯状疱疹	22	65	非重篤	なし	未消失
A3921139 12211001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 12211007	ウクライナ	64/女性/白人	帯状疱疹	多神経分節性帯状疱疹	744	966	非重篤	一時中止	消失

Table 35. 日和見感染が認められた被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./被験者 ID	国	年齢（歳）[a] / 性別/人種	MedDRA 基本語	判定された感染症の分類	発現日	最終投与日	重篤/非重篤	治験薬に対する処置	転帰
A3921095 13541003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 13541003	ドイツ	51/女性/白人	サイトメガロウイルス感染	サイトメガロウイルス病	56	335	非重篤	なし	消失
A3921139 13871002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 13591002	米国	34/女性/白人	ヒストプラスマ症	ヒストプラスマ症（ヒストプラスマ種）	433	432	重篤	投与中止	未消失

Source : 5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.2.c3b 12OCT2016 (14:19)，16.5.c3 21NOV2016 (11:54)，5.3.5.1 A3921094-report-body Table 16.2.4.1，A3921095-report-body Table 16.2.4.1
発現時の用量および試験を示す。
多神経分節性帯状疱疹：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
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
BID：1 日 2 回，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PD：predominant dose，SCS：summary of clinical safety
a. 寛解導入試験のベースライン時の年齢

2.1.5.1.2.3. 経時的な発現率

UC 試験のデータ

日和見感染のほとんど（17 例中 11 例）は，トファシチニブ投与開始の 6 ヵ月以内に発現した。最初の 6 ヵ月後の各 6 ヵ月間隔で 2 例を超える被験者に認められた日和見感染はなかった。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の最長 24 ヵ月までの限られたデータから，日和見感染の発現率に経時的な増加は認められなかった（Table 36）。

Table 36. トファシチニブ群での区間別日和見感染の発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時期	評価可能例	n（%）	IR（95% CI）
トファシチニブ全用量群			
0～6 ヵ月	1123	11 (1.0)	2.26 (1.13, 4.05)
>6～12 ヵ月	766	2 (0.3)	0.57 (0.07, 2.07)
>12～18 ヵ月	634	1 (0.2)	0.37 (0.01, 2.07)
>18～24 ヵ月	426	1 (0.2)	0.61 (0.02, 3.39)
>24 ヵ月	232	2 (0.9)	1.57 (0.19, 5.67)
PD 5 mg BID 群			
0～6 ヵ月	172	4 (2.3)	4.77 (1.30, 12.22)
>6～12 ヵ月	162	0 (0.0)	0.00 (0.00, 5.11)
>12～18 ヵ月	134	0 (0.0)	0.00 (0.00, 6.28)
>18～24 ヵ月	95	0 (0.0)	0.00 (0.00, 10.65)
>24 ヵ月	50	1 (2.0)	3.12 (0.08, 17.38)
PD 10 mg BID 群			
0～6 ヵ月	951	7 (0.7)	1.74 (0.70, 3.59)
>6～12 ヵ月	604	2 (0.3)	0.72 (0.09, 2.61)
>12～18 ヵ月	500	1 (0.2)	0.48 (0.01, 2.65)
>18～24 ヵ月	331	1 (0.3)	0.77 (0.02, 4.30)
>24 ヵ月	182	1 (0.5)	1.05 (0.03, 5.85)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.6.c3b 10OCT2016 (10:02)
日和見感染は結核および二つの隣接する皮節を伴う帯状疱疹を除く。評価項目は A3921094，A3921095，A3921096 および A3921139 試験で日和見感染と判定されたデータに基づく。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IR：発現率（100 人・年あたりの発現例数），n：有害事象の発現例数，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PD：predominant dose，SCS：summary of clinical safety

トファシチニブの長期投与を評価した RA 試験のデータ

RA 患者を対象としたすべての臨床試験を併合した大規模な臨床プログラムから，トファシチニブ長期投与中の 6 ヵ月ごとの日和見感染の発現率を評価した。RA 臨床プログラムでは，6 ヵ月ごとの日和見感染の発現率は 0.00～0.53/100 人・年であり，78 ヵ月を超えるトファシチニブ投与期間の経時的変化に明らかな傾向は認められなかった。

2.1.5.1.2.4. リスク因子の評価および E-R モデル

部分集団

トファシチニブの投与を受けた被験者について，用量に関わらず日和見感染の発現リスクの増加傾向を伴う因子の有無を確認するため，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日和見感染の発現率を部分集団別に評価した。日和見感染の発現率は以下の部分集団で高かった（Table 37）。

- 年齢が 65 歳以上
- 糖尿病の既往歴あり（ベースライン時）
- 北米地域
- ベースライン時の Mayo スコアが 9 点以上
- UC 罹病期間が 6 年以上
- ベースライン後のALCの平均値が10^9/L未満

Table 37. 日和見感染の発現率（部分集団別）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ），トファシチニブ全用量群

被験者背景	部分集団	N	n（%）	IR（95% CI）
年齢	<65 歳	1047	15 (1.4)	1.16 (0.65, 1.92)
	≥65 歳	76	2 (2.6)	1.90 (0.23, 6.85)
糖尿病の既往歴（ベースライン時）	あり	46	2 (4.3)	3.10 (0.37, 11.18)
	なし	1077	15 (1.4)	1.13 (0.63, 1.86)
経口ステロイドの使用（ベースライン時）	あり	505	6 (1.2)	1.03 (0.38, 2.24)
	なし	618	11 (1.8)	1.36 (0.68, 2.43)
抗 TNF 薬無効	あり	582	9 (1.5)	1.33 (0.61, 2.52)
	なし	541	8 (1.5)	1.12 (0.48, 2.20)
免疫抑制薬による前治療歴	あり	837	11 (1.3)	1.04 (0.52, 1.87)
	なし	286	6 (2.1)	1.76 (0.65, 3.84)
地域	北米	240	7 (2.9)	2.43 (0.98, 5.00)
	欧州	656	8 (1.2)	1.00 (0.43, 1.97)
	その他	227	2 (0.9)	0.65 (0.08, 2.36)
人種	白人	896	13 (1.5)	1.19 (0.63, 2.04)
	黒人	10	0 (0.0)	0.00 (0.00, 26.09)
	アジア人	144	2 (1.4)	1.03 (0.13, 3.73)
	その他	39	1 (2.6)	1.71 (0.04, 9.53)
疾患重症度（Mayo スコア）	<9	450	4 (0.9)	0.68 (0.19, 1.75)
	≥9	671	13 (1.9)	1.61 (0.86, 2.75)
UC 罹病期間	<6 年	542	4 (0.7)	0.61 (0.17, 1.57)
	≥6 年	581	13 (2.2)	1.75 (0.93, 3.00)
BMI（kg/m^2）	<25	665	8 (1.2)	0.98 (0.42, 1.93)
	25～<30	302	8 (2.6)	2.16 (0.93, 4.26)
	≥30	155	1 (0.6)	0.48 (0.01, 2.67)
ベースライン後の平均 ANC	1.5 ～<2×10^9/L	2	0 (0.0)	0.00 (0.00, 79.73)
	≥2×10^9/L	1113	17 (1.5)	1.22 (0.71, 1.96)
ALC（ベースライン）	<1×10^9/L	123	0 (0.0)	0.00 (0.00, 2.89)
	1～<2×10^9/L	605	13 (2.1)	1.69 (0.90, 2.88)
	≥2×10^9/L	393	4 (1.0)	0.81 (0.22, 2.07)
ベースライン後の平均 ALC	ALC <1×10^9/L	85	3 (3.5)	2.89 (0.60, 8.46)
	ALC 1～<2×10^9/L	690	10 (1.4)	1.10 (0.53, 2.02)
	ALC ≥2 ×10^9/L	340	4 (1.2)	1.05 (0.29, 2.69)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.1.c3b 14APR2018 (23:10)
日和見感染は結核および二つの隣接する皮節を伴う帯状疱疹を除く。評価項目は A3921094，A3921095，A3921096 および A3921139 試験で日和見感染と判定されたデータに基づく。
ベースライン後の平均 ALC は，ベースライン後の全測定時点での ALC 値に基づく。
ALC：絶対リンパ球数，ANC：絶対好中球数，CI：信頼区間，IR：発現率，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，n：有害事象の発現例数，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎

抗 TNF 薬無効例の部分集団がコホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）における複数の着目すべき有害事象の発現に及ぼす影響を Appendix 12 に記載した。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（帯状疱疹に関連する日和見感染）の発現率が，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 群で高い傾向がみられた。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率の増加は認められなかった。

Cox の比例ハザードモデル

日和見感染に関して，ステップワイズ法では，年齢のみが重要なリスク因子として特定された［10 歳ごと，ハザード比（95% CI）：1.42（1.02，1.97），p = 0.0352］。ALC ベースライン値は最初に行った単変量解析でリスク因子として特定されたが，最終モデルでは統計的有意性の基準に満たず，リスク因子として扱われなかった。また，時間依存型共変量の解析を実施したとき，統計的に有意なリスク因子としてベースライン後の ALC が 1×10^9L 未満（確定）の部分集団［ハザード比（95% CI）：3.64（1.24，10.66），p = 0.0186］が特定された。ベースライン後の ALC が 1×10^9L 未満（確定）の部分集団に含まれる 183 例中 5 例（2.7%）に日和見感染が認められ，5 例とも皮膚の帯状疱疹であった。時間依存型共変量の本解析の結果は発現例数が限られているため，探索的な結果として位置づけるべきである。詳細については Appendix 2 に示した。

E-R モデル（ポアソン回帰）

ALC ベースライン値を含む評価した共変量では，多変量解析で日和見感染の予測因子として統計的に有意な共変量（p <0.05）はなかった。MCAV 値での日和見感染のリスク比（5 mg BID に対する 10 mg BID の比）は 1.85 であり，用量反応的な日和見感染の発現リスクの増加が示唆された。しかし，95% CI（0.86，3.98）は 1.00 を含んでおり，2 用量間の日和見感染の発現リスクに有意な増加は認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514）。

2.1.5.1.2.5. その他の参考データ

RA および PsO の臨床プログラムおよび外部データの詳細については本 4.5 および 4.6 項に示した。

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 群の日和見感染の発現率は，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日和見感染の発現率も，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帯状疱疹の日和見感染の発現率の高さによると考えられた。

2.1.5.1.2.6. 日本人集団での結果

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の発現率（1.22/100 人・年，17 例）と同程度であった。日本人被験者で日和見感染として報告された播種性帯状疱疹 1 例の転帰は回復であった（Table 35）。

2.1.5.1.2.7. 日和見感染のまとめ

- UC 臨床プログラムでは日和見感染はほとんど発現しなかった。
- コホート 1（P2P3 Induction）で日和見感染は，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，日和見感染の発現割合の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 10 mg BID 群の日和見感染の発現率（2.60/100 人・年，4 例）は，プラセボ群（0.97/100 人・年，1 例）またはトファシチニブ 5 mg BID 群（1.36/100 人・年，2 例）と比較して高く，日和見感染の発現に用量反応関係が示唆された。

- 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（1.22/100 人・年，17 例）での日和見感染の発現率は，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，日和見感染の発現率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。

- コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の主な日和見感染は皮膚の帯状疱疹であった（18 件中 14 件）。帯状疱疹以外の日和見感染は，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。

- 死亡に至った日和見感染はなかった。

- 多量変解析で年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 臨床プログラム（全曝露）よりも高かった。しかしながら，日和見感染の報告は少なく（17 例），UC の臨床プログラムでの安全性データの規模からも UC の臨床プログラムでの発現率を高い精度で推定することは困難であった。

- 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を除く日和見感染の発現率 1.09/100 人・年（1 例）は（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.c3b.j），全体集団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。日本人被験者で日和見感染として報告された播種性帯状疱疹 1 例の転帰は回復であった。

2.1.5.1.3. 帯状疱疹（すべて）

本項では UC 臨床プログラムで認められた帯状疱疹（日和見感染と判定されなかった事象を含むすべての帯状疱疹）の発現リスクについて検討した。帯状疱疹（すべて）は，Appendix 6 の帯状疱疹（すべて）に記載した検索方法に合致した有害事象とした。重篤な帯状疱疹は，重篤な有害事象の報告基準に合致した帯状疱疹（すべて）と定義した。

IBD 患者では健康被験者に比べ，帯状疱疹の発現リスクが高いと考えられる[13]。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可能性が考えられる。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であることが報告されている[14,15]。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 IBD 患者で同程度と考えられる[16]。

帯状疱疹（すべて）の発現率は，RA および PsO 臨床プログラムでトファシチニブの投与に伴い上昇した。これらの帯状疱疹の大部分が軽度または中等度であった。

2.1.5.1.3.1. 発現割合と発現率

帯状疱疹（すべて）

コホート 1（P2P3 Induction）

コホート 1（P2P3 Induction）では，帯状疱疹（すべて）の発現はほとんど認められなかった。帯状疱疹（すべて）の発現割合は，プラセボ群（0.4%，1 例）とトファシチニブ 10 mg BID 群（0.6%，6 例）で同程度であった（Table 38）。

コホート 2（P3 Maintenance）

トファシチニブ 5 mg BID 群（2.05/100 人・年，3 例）（プラセボとの差の 95% CI：−1.93，4.09）の帯状疱疹（すべて）の発現率は，プラセボ群（0.97/100 人・年，1 例）に比べて高かったが，発現率の差の 95% CI に 0 を含んでいた。これに対して，トファシチニブ 10 mg BID 群（6.64/100 人・年，10 例）（プラセボとの差の 95% CI：1.13，10.21）の帯状疱疹（すべて）の発現率は，プラセボ群に比べて統計的に高く，発現率の差の 95% CI に 0 を含まなかった。これらの結果からもコホート 2（P3 Maintenance）における帯状疱疹（すべて）の発現率の増加に用量反応性が示唆された（Table 38）。

IndNR 集団

IndNR 集団全体での帯状疱疹（すべて）の発現率（3.69/100 人・年，11 例）は，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群に比べて低かった。

IndNR 集団の A3921139 試験の最初の 2 ヵ月間に，帯状疱疹（すべて）が 1 例（0.3%）に認められた。これはコホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブ 10 mg BID 群（0.6%）と同程度であった（Appendix 9）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

コホート 3 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）は，コホート 2（P3 Maintenance）で認められた発現率の範囲内（2.05～6.64/100 人・年）であり，帯状疱疹（すべて）の発現率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。PD 5 mg BID 群（4.03/100 人・年）の発現率は，PD 10 mg BID 群（4.40/100 人・年）と同程度であった。帯状疱疹（すべて）の発現率は，PInd 群間でも同程度であった。

Table 38. 帯状疱疹（すべて）の発現割合と発現率：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
コホート 1（P2P3 Induction）					
全被験者数	282	NA	938	NA	NA
発現例数（%）	1 (0.4)	NA	6 (0.6)	NA	NA
プラセボとの差（%）（95% CI）	NA	NA	0.3 (−1.30, 1.16)	NA	NA
コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団					
全被験者数	198	198	196	394	429
曝露量（PY）	102.73	146.00	150.51	296.51	298.14
発現例数（%）	1 (0.5)	3 (1.5)	10 (5.1)	13 (3.3)	11 (2.6)
IR（95% CI）	0.97 (0.02, 5.42)	2.05 (0.42, 6.00)	6.64 (3.19, 12.22)	4.38 (2.33, 7.50)	3.69 (1.84, 6.60)
プラセボとの IR の差	NA	1.08 (−1.93, 4.09)	5.67 (1.13, 10.21)	3.41 (0.36, 6.46)	NA
トファシチニブ 5 mg BID との IR の差	NA	NA	4.59 (−0.14, 9.32)	NA	NA

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）					
全被験者数	1156	172	984	216	768
曝露量（PY）	1363.39	272.86	1090.52	248.07	934. 76
発現例数（%）	59 (5.1)	11 (6.4)	48 (4.9)	9 (4.2)	40 (5.2)
IR（95% CI）	4.33 (3.29, 5.58)	4.03 (2.01, 7.21)	4.40 (3.25, 5.84)	3.63 (1.66, 6.89)	4.28 (3.06, 5.83)

Source : 5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c1 24SEP2016 (23:59) ,14.2.8.c2 06OCT2016 (14:22) ,14.2.8.inr 03OCT2016 (15:09) ,14.2.8.c3b 10OCT2016 (09:58) ,14.2.8.c3a 14OCT2016 (19:59)
最終投与後 28 日以内に認められた事象を含めた。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IndNR：induction non-responder，IR：発現率，NA：該当なし，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PY：人・年，SCS：summary of clinical safety

寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者

寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 71 例において，寛解導入療法中に帯状疱疹（すべて）は認められなかった（Appendix 11）。

2.1.5.1.3.2. 帯状疱疹の臨床的特性

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，59 例に 63 件の帯状疱疹（すべて）が発現した（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.8.1.c3b，Table 14.2.5.c3b）。このうち 1 例は重度の有害事象であった。試験中止に至った帯状疱疹（すべて）は 59 例中 2 例（3.4%）に認められ（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.2.1.c3b），減量または一時中止に至った帯状疱疹（すべて）は 14 例（1.2%）に認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.5.c3b）。帯状疱疹（すべて）を発現した被験者のうち 3 例（5.1%）に帯状疱疹後神経痛が認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.5.3.c3b）。データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）の時点で，帯状疱疹（すべて）63 件中 51 件（81.0%）が消失した（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.8.1.c3b）。

UC 臨床プログラムでは，重篤な帯状疱疹が長期非盲検試験（A3921139）で 1 件認められた。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の 1156 例のうち重篤な帯状疱疹はこの 1 件のみであった。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重篤な帯状疱疹の発現割合は 0.1%であり，発現率は 0.07/100 人・年（95% CI : 0.00，0.39）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.c3b）。重篤な帯状疱疹の叙述は CTD 2.7.6 項に示した。本事象について以下に要約した（本項における被験者の年齢は，寛解導入試験のベースライン時の年齢を記載した）。

- 34 歳，白人男性の被験者（イスラエル）（被験者 ID：A3921095 試験 11141003，A3921096 試験 11141001，A3921139 試験 11141001）は，長期非盲検試験（A3921139）で重篤な帯状疱疹を発現した。本被験者は，A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID 群に割り付けられ，Day 22 に中等度の皮膚帯状疱疹および UC の悪化が認められ，入院した。本帯状疱疹は OIRC により多神経分節性帯状疱疹と判定された。Day 22 に，UC の悪化（有害事象）によりトファシチニブの投与を中止した。

帯状疱疹（すべて）63 件のうち，13 例に発現した 14 件は日和見感染であり，そのほとんどが多神経分節性帯状疱疹であった。10 例に多神経分節性帯状疱疹 11 件（PD 10 mg BID 群 6 例に 6 件，PD 5 mg BID 群 4 例に 5 件）が発現した（Table 35）。トファシチニブ投与期間中の多神経分節性帯状疱疹の発現までの期間の中央値は，114 日（範囲 : 57～744 日）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.9.3.c3b）。

3 例に認められた 3 件は播種性帯状疱疹と判定された（すべて PD 10 mg BID 群）（Table 35）。これらの播種性帯状疱疹はいずれも皮膚病変に限定され，軽度または中等度で重篤な有害事象ではなく，治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。トファシチニブ投与期間中の播種性帯状疱疹の発現までの期間の範囲は，22～268 日であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.9.3.c3b）。

データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）の時点で，帯状疱疹（すべて）の症例で眼病変，中枢神経系病変または内臓病変と判定されたものはなかった（Table 16.2.8.2.c3b）。しかし，本 2.1.5.1.2.2 項に示したように，眼帯状疱疹（基本語）2 件を判定委員会で再評価中である。両事象は，長期非盲検試験（A3921139）でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者で認められた。また，

データカットオフ以降の 2016 年 8 月に, 長期非盲検試験（A3921139）の 1 例（被験者 ID:10281001）に帯状疱疹性髄膜炎（基本語）（医師報告用語：水痘帯状疱疹性髄膜炎）1 件が報告された。

本事象については，関連が疑われる未知の重篤な有害反応（SUSAR）として各国の規制当局に報告され, 国際医学団体協議会（CIOMS）形式での重篤な有害事象の叙述は CTD 2.7.6 項に示した。本事象について以下に要約した（本項における被験者の年齢は寛解導入試験のベースライン時の年齢を記載した）。

- 51 歳，白人男性の被験者（カナダ）（被験者 ID：A3921095 試験 10281001，A3921139 試験 10281001）に A3921139 試験で帯状疱疹性髄膜炎（発現日 2016 年 8 月 23 日）が認められた。本被験者はトファシチニブ 10 mg BID の投与を 2013 年 9 月 23 日から 2013 年 11 月 24 日まで受けた。本被験者は，A3921095 試験終了後，A3921139 試験に参加し，A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 2013 年 11 月 25 日から開始した。本被験者には双極性障害の既往があった。帯状疱疹性髄膜炎発症（2016 年 8 月 23 日）の 4 日前に間欠的頭痛，行動変化，右腕に小水疱性皮疹が認められた。2016 年 8 月 23 日に腰椎穿刺が行われ，PCR 検査により髄液から帯状疱疹ウイルスが検出された。2016 年 8 月 25 日に行われた脳の核磁気共鳴画像（MRI）検査では脳炎の徴候は示されなかった。本事象により，2016 年 8 月 24 日にトファシチニブの投与を中止した。本被験者はアシクロビルの静脈内投与に続き，バラシクロビルの経口投与を受けた。本事象は 2016 年 9 月 13 日に消失したと報告された。帯状疱疹性髄膜炎は治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。本事象は OIRC により評価中である。

コホート 1（P2P3 Induction）のプラセボ群で 1 例に帯状疱疹（すべて）が 1 件報告された（Table 38）。コホート 2（P3 Maintenance）のプラセボ群では，1 例に帯状疱疹（すべて）1 件が発現し，多神経分節性帯状疱疹の日和見感染と判定された（Table 38，CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.8.2.c2）。

2.1.5.1.3.3. 経時的な発現率

UC 試験のデータ

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ群の最長 24 ヵ月までのデータから，帯状疱疹（すべて）の発現率に経時的な増加は認められなかった（Table 39）。

Table 39. トファシチニブ群での区間別帯状疱疹（すべて）の発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時期	評価可能例	n（%）	IR（95% CI）
トファシチニブ全用量			
0～6 ヵ月	1156	21 (1.8)	4.28 (2.65, 6.54)
>6～12 ヵ月	758	13 (1.7)	3.80 (2.02, 6.49)
>12～18 ヵ月	615	13 (2.1)	5.00 (2.66, 8.55)
>18～24 ヵ月	406	9 (2.2)	5.85 (2.67, 11.10)
>24 ヵ月	215	3 (1.4)	2.59 (0.53, 7.56)
PD 5 mg BID			
0～6 ヵ月	172	7 (4.1)	8.41 (3.38, 17.32)
>6～12 ヵ月	159	1 (0.6)	1.42 (0.04, 7.89)
>12～18 ヵ月	130	2 (1.5)	3.53 (0.43, 12.74)
>18～24 ヵ月	91	0 (0.0)	0.00 (0.00, 11.30)
>24 ヵ月	46	1 (2.2)	3.37 (0.09, 18.79)
PD 10 mg BID			
0～6 ヵ月	984	14 (1.4)	3.43 (1.88, 5.76)
>6～12 ヵ月	599	12 (2.0)	4.41 (2.28, 7.71)
>12～18 ヵ月	485	11 (2.3)	5.41 (2.70, 9.68)
>18～24 ヵ月	315	9 (2.9)	7.42 (3.39, 14.09)
>24 ヵ月	169	2 (1.2)	2.32 (0.28, 8.38)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.6.c3b 10OCT2016 (10:02)
BID：1 日 2 回, CI：信頼区間, IR：発現率, n：有害事象の発現例数, P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, lon-term extension, PD：predominant dose, SCS：summary of clinical safety

トファシチニブの長期投与を評価した RA 試験のデータ

RA 患者を対象としたすべての臨床試験を併合した大規模な臨床プログラムから，トファシチニブ長期投与中の 6 ヵ月ごとの帯状疱疹（すべて）の発現率を評価した。RA 臨床プログラムでは，帯状疱疹（すべて）の発現率は 1.72～4.69/100 人・年の範囲でおおむね一定しており，78 ヵ月を超えるトファシチニブ投与期間において帯状疱疹（すべて）の発現率は経時的に上昇しないことが示唆された（CTD 5.3.5.3 項 SCS RA Table 1182.5.4）。

2.1.5.1.3.4. リスク因子の評価および E-R モデル

部分集団

トファシチニブの投与を受けた被験者について，用量に関わらず帯状疱疹（すべて）の発現リスクを増加させる因子の有無を確認するため，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の帯状疱疹（すべて）の発現率を部分集団別に評価した。その結果，帯状疱疹（すべて）の発現率は以下の部分集団で高かった（Table 40）。

- 年齢が 65 歳以上
- 糖尿病の既往歴あり（ベースライン時）
- アジア人
- その他の人種

Table 40. 帯状疱疹（すべて）の発現率（部分集団別）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ），トファシチニブ全用量群

被験者背景	部分集団	N	n（%）	IR（95% CI）
年齢	<65 歳	1079	50 (4.6)	3.96 (2.94, 5.22)
	≥65 歳	77	9 (11.7)	9.03 (4.13, 17.15)
糖尿病の既往歴（ベースライン時）	あり	48	5 (10.4)	7.97 (2.59, 18.60)
	なし	1108	54 (4.9)	4.15 (3.12, 5.42)
経口ステロイドの使用（ベースライン時）	あり	523	30 (5.7)	5.27 (3.55, 7.52)
	なし	633	29 (4.6)	3.65 (2.45, 5.25)
抗 TNF 薬無効	あり	582	35 (6.0)	5.35 (3.72, 7.44)
	なし	541	23 (4.3)	3.28 (2.08, 4.92)
免疫抑制薬による前治療歴	あり	837	44 (5.3)	4.30 (3.13, 5.78)
	なし	286	14 (4.9)	4.20 (2.30, 7.05)
地域	北米	240	16 (6.7)	5.76 (3.29, 9.36)
	欧州	686	28 (4.1)	3.54 (2.35, 5.11)
	その他	230	15 (6.5)	5.10 (2.85, 8.41)
人種	白人	926	39 (4.2)	3.63 (2.58, 4.97)
	黒人	10	0 (0.0)	0.00 (0.00, 26.09)
	アジア人	144	13 (9.0)	7.11 (3.79, 12.16)
	その他	42	4 (9.5)	7.14 (1.94, 18.27)
疾患重症度（Mayo スコア）	<9	468	19 (4.1)	3.29 (1.98, 5.13)
	≥9	686	40 (5.8)	5.10 (3.64, 6.95)
UC 罹病期間	<6 年	553	21 (3.8)	3.29 (2.04, 5.03)
	≥6 年	603	38 (6.3)	5.24 (3.71, 7.20)
BMI（kg/m^2）	<25	681	30 (4.4)	3.76 (2.54, 5.37)
	25～<30	315	23(7.3)	6.37 (4.04, 9.55)
	≥30	159	6 (3.8)	2.94 (1.08, 6.39)
ベースライン後の平均 ANC	1.5 ～<2×10^9/L	4	0 (0.0)	0.00 (0.00, 73.71)
	≥2×10^9/L	1144	59 (5.2)	4.35 (3.31, 5.61)
ALC（ベースライン）	<1×10^9/L	127	7 (5.5)	5.71 (2.30, 11.76)
	1～<2×10^9/L	619	35 (5.7)	4.63 (3.23, 6.44)
	≥2×10^9/L	408	17(4.2)	3.52 (2.05, 5.63)
ベースライン後の平均 ALC	ALC <1×10^9/L	87	6 (6.9)	5.87 (2.15, 12.77)
	ALC 1～<2×10^9/L	709	44 (6.2)	4.97 (3.61, 6.67)
	ALC ≥2 ×10^9/L	352	9 (2.6)	2.40 (1.10, 4.56)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.1.c3b 14APR2018 (23:10)
CI：信頼区間，IR：発現率，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，n：有害事象の発現例数，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety，TNF：腫瘍壊死因子

コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）について，着目すべき有害事象の発現率を抗 TNF 薬無効例と抗 TNF 薬無効例以外の部分集団で検討した結果を Appendix 12 に示した。コホート 2（P3 Maintenance）の帯状疱疹（すべて）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で，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団に比べて増加した。一方，抗 TNF 薬無効例の部分集団での発現率の増加は IndNR 集団で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示唆された。

RA および PsO 臨床プログラムでは，帯状疱疹（すべて）の発現率はアジアで組み入れられた被験者（アジア人被験者）で高かった。また，アジア人被験者の帯状疱疹（すべて）の発現率にはばらつきがあり，日本人および韓国人被験者の帯状疱疹（すべて）の発現率が最も高かった。UC 臨床プログラムでは，1 例を除くすべてのアジア人被験者が日本人または韓国人であったため，アジアにおける帯状疱疹（すべて）の発現率の地域差を評価することはできなかった。

Cox の比例ハザードモデル

帯状疱疹（すべて）に関して，ステップワイズ法では，年齢［10 歳ごと，ハザード比（95% CI）：1.52（1.28，1.81），p <0.0001］および人種［アジア人とアジア人以外，ハザード比（95% CI）：1.89（1.02，3.50），p = 0.0426］が重要なリスク因子として特定された。ALC ベースライン値は最初に行った単変量解析でリスク因子として特定されたが，最終モデルでは統計的有意性の基準に満たず，リスク因子として扱わなかった。また，ベースライン後の ALC が 1×10^9/L 未満（確定）の部分集団も時間依存型共変量の解析を実施したときに統計的に有意なリスク因子として特定されなかった。詳細については Appendix 2 に示した。

E-R モデル（ポアソン回帰）

ALC ベースライン値を含む評価した共変量では，多変量解析（ポアソン回帰）で，年齢のみが統計的に有意な共変量（p <0.005）として特定された。MCAV 値での帯状疱疹（すべて）のリスク比（5 mg BID に対する 10 mg BID の比）は 1.84 であり，95% CI（1.21，2.79）が 1.0 を含まないことから，用量反応的な帯状疱疹（すべて）の発現リスクの増加が示唆された（CTD 5.3.5.3 項 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-514）。

2.1.5.1.3.5. その他の参考データ

RA および PsO の第 3 相プログラムならびに外部データから得られた結果の詳細については，それぞれ本 4.5.2 項および 4.6 項に示した。

コホート 2（P3 Maintenance）では，トファシチニブ 5 mg BID 群の帯状疱疹（すべて）の発現率（2.05/100 人・年，Table 38）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 群の帯状疱疹（すべて）の発現率（6.64/100 人・年，Table 38）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（2.05/100 人・年，Table 38）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（0.36～2.11/100 人・年，Figure 18）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帯状疱疹（すべて）の発現率（4.33/100 人・年，Table 38）は，RA および PsO の臨床プログラム（全曝露）（RA : 3.64/100 人・年，PsO : 2.38/100 人・年，Table 82）と大きな差はなかったが，UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察研究データで報告されている発現率（0.00～2.23 人・年，Figure 19）に比べて高かった。

2.1.5.1.3.6. 日本人集団での結果

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は 8.03/100 人･年であり，トファシチニブの PD 5 mg BID 群で 0.00/100 人･年，PD 10 mg BID 群で 11.21/100 人・年，PInd 5 mg BID 群で 0.00/100 人・年，PInd 10 mg BID 群で 9.76/100 人・年であった（Table 41）。

Table 41. 帯状疱疹の発現割合と発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose		Post-Induction Dose	
		トファシチニブ		トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
	N = 65	N =13	N = 52	N =17	N = 40
帯状疱疹					
曝露量（PY）	87.21	24.76	62.45	20.21	51.21
発現例数（%）	7 (10.8)	0 (0.0)	7 (13.5)	0 (0.0)	5 (12.5)
IR（95% CI）	8.03 (3.23, 16.54)	0.00 (0.00, 14.90)	11.21 (4.51, 23.09)	0.00 (0.00, 18.25)	9.76 (3.17, 22.78)
重篤な帯状疱疹					
曝露量（PY）	93.17	24.76	68.41	20.21	55.93
発現例数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
IR（95% CI）	0.00 (0.00, 3.96)	0.00 (0.00, 14.90)	0.00 (0.00, 5.39)	0.00 (0.00, 18.25)	0.00 (0.00, 6.60)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c3b.j，14.2.8.c3a.j
IR（100PY あたりの発現例数）算出には，最終投与後 28 日以内に認められた事象のみを本表に含めた。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IR：発現率，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PY：人・年，SCS：summary of clinical safety

日本人集団での帯状疱疹の一覧を Table 42 に示した。日本人で帯状疱疹が認められたいずれの被験者もトファシチニブの投与を 1 年以上継続しており，帯状疱疹 8 件中 7 件はトファシチニブの投与 1 年以降に報告された。

Table 42. 帯状疱疹一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

発現時の試験/ 被験者 ID/ 発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./ 被験者 ID	年齢（歳） [a]/性別	MedDRA 基本語	重症度	重篤/ 非重篤	発現日	最終投与日	治験薬に対する処置	治験薬との関連性	転帰
A3921139 13191003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 /13191001	64/男性	帯状疱疹	軽度	非重篤	378	882	なし	あり	消失
A3921139 13211003/ トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 /13211003	39/女性	帯状疱疹	軽度	非重篤	472	789	なし	あり	消失
A3921139 13221001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 /13221001	60/男性	播種性帯状疱疹	中等度	非重篤	268	735	なし	あり	消失
A3921139 13261001 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 /13261003	52/女性	帯状疱疹	軽度	非重篤	477	613	なし	あり	消失
A3921139 13351001 /	PD 10 mg BID	A3921094 /13351002	57/男性	眼帯状疱疹	軽度	非重篤	797	1084	なし	なし	未消失
トファシチニブ 10 mg BID				帯状疱疹	軽度	非重篤	781	1084	なし	あり	未消失
A3921139 13371001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 /13371003	42/女性	帯状疱疹	軽度	非重篤	432	428	なし	あり	消失
A3921139 13741001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 /13741001	73/男性	帯状疱疹	軽度	非重篤	547	972	なし	あり	消失

Source：5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.1.c3b，5.3.5.1 A3921094-report-body Table 16.2.4.1，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 16.2.7.1，16.2.7
発現時の用量および試験を示す。
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
BID：1 日 2 回，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PD：predominant dose，SCS：summary of clinical safety
a.寛解導入試験のベースライン時の年齢

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 Month 24 までに得られた限られたデータから，帯状疱疹が認められた 7 例中 6 例はトファシチニブの投与 12 ヵ月以上の時点で発現が認められた。帯状疱疹について経時的な発現率の増加は認められなかった（Table 43）。

Table 43. トファシチニブ群での区間別帯状疱疹の発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

発現時期	評価可能例	n（%）	IR（95% CI）
トファシチニブ全用量群			
0～6 ヵ月	65	0 (0.0)	0.00 (0.00, 13.41)
>6～12 ヵ月	45	1 (2.2)	4.61 (0.12, 25.70)
>12～18 ヵ月	41	5 (12.2)	29.96 (9.73, 69.92)
>18～24 ヵ月	21	0 (0.0)	0.00 (0.00, 41.01)
>24 ヵ月	16	1 (6.3)	8.11 (0.21, 45.17)
PD 5 mg BID 群			
0～6 ヵ月	13	0 (0.0)	0.00 (0.00, 57.44)
>6～12 ヵ月	12	0 (0.0)	0.00 (0.00, 63.41)
>12～18 ヵ月	11	0 (0.0)	0.00 (0.00, 77.01)
>18～24 ヵ月	7	0 (0.0)	0.00 (0.00, 135.74)
>24 ヵ月	5	0 (0.0)	0.00 (0.00, 73.55)
PD 10 mg BID 群			
0～6 ヵ月	52	0 (0.0)	0.00 (0.00, 17.49)
>6～12 ヵ月	33	1 (3.0)	6.31 (0.16, 35.13)
>12～18 ヵ月	30	5 (16.7)	42.02 (13.64, 98.07)
>18～24 ヵ月	14	0 (0.0)	0.00 (0.00, 58.76)
>24 ヵ月	11	1 (9.1)	13.66 (0.35, 76.12)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.6.c3b.j
BID：1 日 2 回, CI：信頼区間, IR：発現率, n：有害事象の発現例数, P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension, PD：predominant dose, SCS：summary of clinical safety

以上より，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 で認められ，いずれも軽度または中等度，かつ非重篤であり，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。経時的な発現率の明確な増加は認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.c3b.j）。

2.1.5.1.3.7. 帯状疱疹のまとめ

- コホート 1（P2P3 Induction）では，帯状疱疹（すべて）がプラセボ群で 1 例（0.4%）に，トファシチニブ 10 mg BID 群で 6 例（0.6%）に認められた。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，帯状疱疹（すべて）の発現リスクは増加しなかった［IndNR 集団の 2 ヵ月データ：0.3%（1/295 例）］。

- コホート 2（P3 Maintenance）では，帯状疱疹（すべて）の発現率はプラセボ群（0.97/100 人・年，1 例）に比べてトファシチニブ 5 mg BID 群（2.05/100 人・年，3 例）および 10 mg BID 群（6.64/100 人・年，10 例）で高く，10 mg BID 群ではプラセボ群と統計的な有意差が認められた。

- 帯状疱疹（すべて）の発現率に用量反応関係を示唆する結果が得られた。

- コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，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，59 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。

- ほとんどの帯状疱疹（すべて）が一つまたは隣接する二つの皮膚結節の病変に限局され，帯状疱疹後神経痛に関連するものではなかった。帯状疱疹（すべて）が認められた 63 件中 14 件（22.2%）が多神経分節性または播種性のいずれかであった。

- 重篤な帯状疱疹は 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。

- トファシチニブ投与中止に至った帯状疱疹（すべて）の発現割合は 3.4%であり，帯状疱疹（すべて）で投与を中止した被験者の 81%は回復した。

- 皮膚以外の帯状疱疹は，内臓障害の 1 例（データカットオフ後に発現した帯状疱疹性髄膜炎）および眼帯状疱疹の別の 2 例のみであった。

- 多変量解析により特定された帯状疱疹（すべて）の発現に関連する重要なリスク因子は年齢およびアジア人であった。

- 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帯状疱疹（すべて）の発現率は，RA および PsO 臨床プログラム（全曝露）とおおむね同程度であったが，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ている発現率に比べて高かった。

- 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の発現率（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，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。

2.1.5.1.4. 結核（TB）

第 3 相試験の被験者について，寛解導入試験のスクリーニング来院時またはスクリーニング来院時前 3 ヵ月以内に，胸部 X 線およびインターフェロンγ遊離試験（QuantiFERON TB Gold In-Tube 検査）または精製タンパク質誘導体によるツベルクリン反応検査により潜在性および活動性結核感染のスクリーニングを行った。潜在性結核感染が認められた被験者については，その他の組み入れ／除外基準を満たし，潜在性結核の治療を受けている場合は組み入れ可能とした。潜在性ま

たは活動性結核感染の適切な治療歴がある被験者については，胸部 X 線または診察で活動性結核を示唆する所見がない場合は，組み入れ可能とした。

A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者で活動性結核（基本語：結核）の疑いが 1 件発現した（本 2.1.5.1.2.2 項）。データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）の時点で，本事象は OIRC よる判定評価中であった。本事象について以下に要約した（本項における被験者の年齢は，寛解導入試験のベースライン時の年齢を記載した）。

- 57 歳，白人男性の被験者（セルビア）（被験者 ID：A3921094 試験 11841004，A3921139 試験 11841001）は，A3921139 試験の Day 451 に結核（基本語）と診断された。スクリーニング時の Quantiferon TB Gold 検査は陰性であった。本被験者は寛解導入試験（A3921094）でプラセボを 74 日間投与され，長期非盲検試験（A3921139）に移行し，トファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた。A3921139 試験の Day 391 から被験者に腹痛，嘔吐および発熱が認められた。A3921139 試験の Day 406 に，胸部 X 線およびツベルクリン反応検査は陰性であった。A3921139 試験の Day 416 に，腹部の超音波検査により腹水が認められた。採取した腹水からの培養検査により微生物は認められず，塗抹検査または培養により結核菌は検出されなかった。A3921139 試験の Day 434 に，Quantiferon TB Gold 検査から陽性が確認され，トファシチニブの投与は翌日中止された。A3921139 試験の Day 451 に，被験者はセルビアでの標準処方に従い 4 剤の投与を受けた。本事象（結核）は，医学的に重大な事象の基準に基づき，重篤な有害事象と評価された。治験担当医師により治験薬との関連ありと判断された。

そのほかに活動性結核の事象は UC 臨床プログラムでは認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.c1，14.2.8.c2，14.2.8.c3b）。

日本人では結核は報告されなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.c1，14.2.8.c2，14.2.8.c3b.j）。

2.1.5.2. 悪性腫瘍

本項では，トファシチニブの UC 治療薬としての臨床開発で悪性腫瘍に関して得られたデータを要約した。悪性腫瘍（NMSC を除く）に続いて NMSC に関する所見を示した。

最近の研究から，UC 患者における悪性腫瘍の発現リスクは全体としては一般集団と比べて高くないことが示唆されているが，前立腺癌など特定の腫瘍タイプについては高い可能性がある[17,18]。UC 患者では慢性腸炎などのために結腸直腸癌の発現リスクが高いことも報告されている[19]。IBD 患者における結腸直腸癌のリスク因子として，罹病期間の長期化，大腸炎の罹患範囲拡大，炎症の重症化，原発性硬化性胆管炎の存在，結腸直腸癌の家族歴などが報告されている[20]。IBD 患者ではチオプリン製剤の併用によりリンパ腫の発現リスクが高くなることが報告されている[21,22]。女性の IBD 患者では子宮頚部上皮異形成の発現率増加が報告されている[23]。また IBD 患者では，前治療または併用療法としてのチオプリン療法が NMSC の発現リスクの増加と関連している[24,25]。

トファシチニブの UC の臨床プログラムでは，悪性腫瘍の可能性を評価するため，盲検下での中央検査機関による詳細な病理組織学的評価および独立した MAC を設定した（Appendix 4）。

本項では，治験薬の 1 回以上の投与後に認められた悪性腫瘍（上皮内癌およびその他の限局された悪性腫瘍を含む）のデータを要約した。UC の臨床プログラムで悪性腫瘍の発現割合は低かったため，CTD 2.7.4 項では，主としてすべての悪性腫瘍（NMSC を除く）および NMSC の二つに

分けて要約した。NMSC は疾患の自然史および疾患の重症度が他の悪性腫瘍とは異なるため，その他の悪性腫瘍とは別に検討した。また該当する場合には，リンパ腫など，重要な個別の悪性腫瘍についても要約した。

ほとんどの悪性腫瘍は遅発性で，頻度が低い事象であることから，最長 9 週間というコホート 1（P2P3 Induction）の短期間のデータから悪性腫瘍の発現リスクについて評価可能な意味のある解析を実施できないと考え，以下では，主にコホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のデータに基づき悪性腫瘍の発現リスクを検討した。

2.1.5.2.1. 悪性腫瘍（NMSC を除く）

2.1.5.2.1.1. 発現割合と発現率

UC の臨床プログラムにおいて，悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現はトファシチニブ群でほとんど認められなかった。

コホート 1（P2P3 Induction）

コホート 1（P2P3 Induction）では，トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群のいずれにも悪性腫瘍（NMSC を除く）は報告されなかった。

寛解導入試験でプラセボの投与を受けた 1 例（被験者 ID：A3921095 試験 13541004）で，寛解導入試験の Week 8 に実施された全大腸内視鏡検査により，盲腸に高度異形成が認められた。本被験者は内視鏡生検所見が得られる前に長期非盲検試験（A3921139）へ組み入れられた。その後，高度異形成の治療のため結腸切除が施行され，結腸腺癌と診断された（症例の概要は本 2.1.5.2.1.3.2 項）。時間的関係を考慮し，本事象は長期非盲検試験でトファシチニブの投与を受ける前から発症していたと考えられた。なお，本事象は，コホート 1（P2P3 Induction）のプラセボ群における発現率の算出には含めなかった。

コホート 2（P3 Maintenance）

いずれのトファシチニブ群においても，悪性腫瘍（NMSC を除く）は認められなかった。プラセボ群では 1 例に悪性腫瘍（NMSC を除く）が報告された（乳癌）［発現率：0.97/100 人・年（95% CI：0.02，5.39）］（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.10.c2）。プラセボ群の女性における乳癌の発現率は 2.50/100 人・年（95% CI：0.06，13.90）であった。

IndNR 集団

IndNR 集団全体では，トファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた 3 例に 3 件の悪性腫瘍（NMSC を除く）が報告された。内訳は，結腸腺癌 1 件（上述），エプスタイン・バーウイルス（EBV）関連リンパ腫 1 件および腎細胞癌 1 件であった。腎細胞癌はトファシチニブの最終投与から 38 日後に認められたため，悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率の算出には含めなかった（本 1.1.3.4 項および CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.8.3.1.inr）。2 件の悪性腫瘍（NMSC を除く）に基づく IndNR 集団における発現率は 0.99/100 人・年（95% CI：0.20，2.89）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.10.inr）。

IndNR 集団で A3921139 試験の最初の 2 ヵ月間に悪性腫瘍（NMSC を除く）は IndNR 集団の 2 例（0.5%）に認められた。内訳は結腸腺癌および EBV 関連リンパ腫各 1 件であった。上述のとおり，結腸腺癌は寛解導入試験（コホート 1，本 2.1.5.2.1.3.2 項）のプラセボ投与期間中に発症していたと考えられた。EBV 関連リンパ腫は長期非盲検試験の Day 45（トファシチニブ投与開始後 Day 109 に相当）に発現した（本 2.1.5.2.1.3.3 項）。事象発現までのトファシチニブ投与期間が比較的短く，EBV 関連リンパ腫は UC 患者でのリンパ腫のリスク因子である可能性が考えられた。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）において，悪性腫瘍（NMSC を除く）は 9 例に 9 件が報告された（本 2.1.5.2.1.3 項）。このうち 1 例（肝血管肉腫）はトファシチニブの最終投与から 41 日後に認められた。この肝血管肉腫の事象および上述の腎細胞癌の事象は発現率の算出には含めなかった［悪性腫瘍（NMSC を除く）の主要解析：本 1.1.3.4 項］が，感度分析には含めた。

これら 2 例を除いた 7 例に基づき，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）の発現率は主要解析で 0.50/100 人・年であった。上述のとおり，結腸腺癌は寛解導入試験（A3921095）でのプラセボ投与中に発症していた可能性が高い。この結腸腺癌を除外した感度分析（感度分析#1：6 事象に基づく）では，発現率は 0.43/100 人・年（95% CI：0.16，0.93）であった（Table 44）。別の感度分析（感度分析#2）では，腎細胞癌および肝血管肉腫が含まれ，計 9 例の発現率は 0.64/100 人・年（95% CI：0.29，1.21）であった（Table 44）。トファシチニブ全用量群における発現率（0.50/100 人・年，主要解析）は，コホート 2（P3 Maintenance）の範囲内（0～0.97/ 100 人・年）であり，悪性腫瘍（NMSC を除く）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いことが示唆された。

これら 7 例の悪性腫瘍（NMSC を除く）はすべて PD 10 mg BID 群で認められた（発現率 0.62/100 人・年）。PInd 群でも類似の所見が認められ，PInd 群における 5 例の悪性腫瘍はすべて PInd 10 mg BID 群で認められた（0.52/100 人・年）（Table 44）。

Table 44. 悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現割合と発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

悪性腫瘍の分類	トファシチニブ全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
悪性腫瘍（NMSC を除く）					
全被験者数	1123	172	951	216	768
曝露量（PY）	1410.5	289.9	1120.6	258.8	966.5
発現例数（%）	7 (0.6)	0	7 (0.7)	0	5 (0.7)
IR（95% CI）	0.50 (0.20, 1.02)	0.00 (0.00, 1.27)	0.62 (0.25, 1.29)	0.00 (0.00, 1.43)	0.52 (0.17, 1.21)
結腸直腸癌					
全被験者数	1123	172	951	216	768
曝露量（PY）	1412.2	289.9	1122.4	258.8	968.1
発現例数（%）	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
IR（95% CI）	0.07 (0.00, 0.39)	0.00 (0.00, 1.27)	0.09 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 1.43)	0.00 (0.00, 0.38)
リンパ腫およびリンパ増殖性疾患					
全被験者数	1123	172	951	216	768
曝露量（PY）	1412.2	289.9	1122.4	258.8	968.1
発現例数（%）	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
IR（95% CI）	0.07 (0.00, 0.39)	0.00 (0.00, 1.27)	0.09 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 1.43)	0.10 (0.00, 0.58)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.c3b 28APR2017 (09:47)，14.2.10.c3a 28APR2017 (11:37)，14.2.10.6.c3b 28APR2017 (10:19)
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IR：発現率，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P3P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PY：人・年
トファシチニブ全用量群について，悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率は，結腸腺癌（MedDRA 基本語）を除いた場合（すなわち 6 事象での）感度分析#1 で 0.43/100 人・年（95% CI：0.16， 0.93）であり，9 事象に基づく感度分析#2 では 0.64/100 人・年（95% CI：0.29，1.21）であった。

寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者

寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 71 例に悪性腫瘍（NMSC を除く）は認められなかった。これらの被験者のうち 1 例は A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 378 日間受けた後，肝内胆管癌を発現し，本被験者は肺塞栓症で死亡した（本 2.1.2.2 項）。これらの被験者における寛解導入，寛解維持および長期継続試験での経時的な安全性プロファイルを，Appendix 11 に示した。

2.1.5.2.1.2. 悪性腫瘍による死亡（NMSC を除く）

トファシチニブを投与した 2 例の死因が悪性腫瘍（肝血管肉腫 1 例，急性骨髄性白血病 1 例）と判断された。また，肝内胆管癌を発現し腹膜への転移が認められ死亡した 1 例の死因は，肺塞栓症と報告された。これら 3 例の死亡はすべて，長期非盲検試験（A3921139）のトファシチニブ 10 mg BID 群で認められた（本 2.1.2 項）。

2.1.5.2.1.3. 悪性腫瘍（NMSC を除く）の臨床的特性

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，9 例（9 件）の悪性腫瘍（NMSC を除く）が報告された。全 9 例の悪性腫瘍が A3921139 試験で認められ，9 例ともコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の PD 10 mg BID 群の被験者であった。9 例のうち 7 例は抗 TNF 薬による前治療歴を有し，8 例は過去に AZA または 6-MP による前治療歴を有していた。悪性腫瘍を発現した 3 例の患者は死亡に至った（本 2.1.5.2.1.2 項）。

特定の癌種に偏った悪性腫瘍の発現は認められず，以下のいずれかであった。

- 子宮頸癌（基本語：子宮頚部上皮異形成，1 例）
- 軟部組織肉腫（肝血管肉腫，1 例；皮膚の平滑筋肉腫，1 例）
- 胆嚢癌および肝外胆管癌（基本語：肝内胆管癌，1 例）
- リンパ腫／非ホジキンリンパ腫（基本語：エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫，1 例）
- 腎癌（基本語：腎細胞癌，1 例）
- 骨髄増殖性新生物（基本語：本態性血小板血症，1 例）
- 急性骨髄性白血病（AML）および関連する前駆細胞新生物（基本語：急性骨髄性白血病，1 例）
- 結腸直腸癌（基本語：結腸腺癌，1 例）

腎細胞癌および肝血管肉腫の事象は，上述したように主要解析での発現率の算出には含めなかった（本 2.1.5.2.1.1 項）。その他の 7 例に関して，トファシチニブの投与期間における発現までの期間の中央値は 374 日（範囲：57～610 日）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.10.4.c3b）。

継続中の長期非盲検試験（A3921139）では，データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）の時点で，以下の悪性腫瘍（NMSC を除く）の可能性のある事象は MAC によって評価中であった。

- 肺腫瘤（基本語）1 件（被験者 ID：A3921139 試験 10071012）。本事象は病理組織学審査委員会によって細胞腫と確認された。トファシチニブ 5 mg BID 群の被験者に発現した事象であった。

- 偽ポリープ 1 件（被験者 ID：A3921139 試験 12321002）

UC 患者では結腸直腸癌リスクの増加が報告されているため，本項では以下で結腸腺癌の事象についてさらに記述する。また，他の適応でトファシチニブの投与を受けた患者においてリンパ腫の発現率増加が認められているため，EBV 関連リンパ腫の事象についてもさらに記述する。軟部組織肉腫が認められた 2 例についても詳述する。

2.1.5.2.1.3.1. 悪性腫瘍一覧（NMSC を除く）

データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）の時点で，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の悪性腫瘍（NMSC を除く）の被験者一覧を Table 45 に示した。これら各被験者の叙述は CTD 2.7.6 項に示した。

Table 45. 判定された悪性腫瘍（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/発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./被験者 ID	国	年齢（歳）[a]/性別/人種	MedDRA 基本語	悪性腫瘍分類	前治療薬：抗 TNF 薬/AZA または 6-MP	発現日/最終投与日	被験者に対する処置	治験薬に対する処置	転帰
A3921139 10011003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 10011003	オーストラリア	36 /女性/白人	子宮頚部上皮異形成	子宮頚部癌	なし/あり	610 / 624	大口径ループ電極による移行帯切除術（LLETZ）	なし	消失
A3921139 11191001/ トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 11191005	イタリア	52/男性/白人	肝血管肉腫	軟部組織肉腫	あり/あり	228 / 187	試験中止後	投与中止	死亡
A3921139 12671003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 12671004	米国	68 /男性/白人	肝内胆管癌	胆嚢癌および肝外胆管癌	あり/あり	381 / 378	試験中止	投与中止	未消失（肺塞栓症により死亡）
A3921139 12871007 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 12871017	米国	81/男性/白人	平滑筋肉腫（皮膚)	軟部組織肉腫	なし/なし	556 / 647	外科的切除	投与中止	消失
A3921139 12871008 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 12871018	米国	52/男性/白人	エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	リンパ腫/非ホジキンリンパ腫	あり/あり	104 / 98	なし	なし	消失
A3921139 13421002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 13421005	カナダ	45 /女性/白人	腎細胞癌	腎癌	あり/あり	323 / 285	試験中止	投与中止	消失

Table 45. 判定された悪性腫瘍（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/発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./被験者 ID	国	年齢（歳）[a]/性別/人種	MedDRA 基本語	悪性腫瘍分類	前治療薬：抗 TNF 薬/AZA または 6-MP	発現日/最終投与日	被験者に対する処置	治験薬に対する処置	転帰
A3921139 11931006 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 11931014	スロバキア	29 /女性/白人	本態性血小板血症	骨髄増殖性新生物	あり/あり	343 / 791	なし	なし	未消失
A3921139 12411003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 12411007	米国	52 /男性/白人	急性骨髄性白血病	急性骨髄性白血病（AML）および関連する前駆体新生物	あり/あり	374 / 347	治療	なし	死亡
A3921139 13821004 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 13541004	ドイツ	47 /男性/白人	結腸腺癌	結腸直腸癌	あり/あり	57 / 50	なし	なし	消失

Source : 5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.3.1.c3b 28APR2017 (10:09)，16.5.c3 21NOV2016 (11:54)，5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.1.1.3.4，16.2.4.1，A3921095-report-body Table 14.1.1.3.4，16.2.4.1，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 16.2.7，5.3.5.1 A3921094-report-body Table 16.2.5.2.1，A3921095-report-body Table 16.2.5.2.1，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 16.2.5.2.1，5.3.5.1 A3921094-report-body Table 16.1.7.3，A3921095-report-body Table 16.1.7.3，A3921094-report-body Table 16.2.5.2.5，A3921095-report-body Table 16.2.5.2.5

事象の発現日は，当該事象に関するすべての入手可能なデータに基づき MAC が判定した。

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，BID：1 日 2 回，ID：identification，MAC：悪性腫瘍判定委員会，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PD：predominant dose，SCS：summary of clinical safety，TNF：腫瘍壊死因子

a. 寛解導入試験のベースライン時の年齢

2.1.5.2.1.3.2. 結腸直腸癌

UC 試験全体で 1 例（Table 44）に結腸直腸癌が報告された。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結腸直腸癌の発現率は 0.07/100 人・年（95% CI：0.00, 0.39）であった。本事象について以下および本 2.1.5.2.1 項に要約した（本項における被験者の年齢は，寛解導入試験のベースライン時の年齢を記載した）。

- 47 歳，白人男性の被験者（ドイツ）（被験者 ID：A3921095 試験 13541004，A3921139 試験 13821004）に結腸腺癌が報告された。本被験者は寛解導入試験（A3921095）で 59 日間プラセボの投与を受けており，寛解導入試験の Week 8 に実施された全大腸内視鏡検査で盲腸に高度異形成が認められた。本被験者は寛解導入試験（A3921095）終了時までに臨床的奏効が得られなかったため，引き続き長期非盲検試験（A3921139）へ組み入れられ，トファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。A3921139 試験の Day 57 に結腸切除が施行され，検体から盲腸の高度異形成の部位に腺癌（基本語：結腸腺癌）が認められた。結腸腺癌は，MAC によって結腸直腸癌と確認された。

臨床経過から，この結腸腺癌は A3921139 試験でトファシチニブ投与を受ける前の，A3921095 試験でプラセボ投与を受けていた期間から発現していた可能性が高い。しかし A3921139 試験中に診断されたため，本事象は発現率の算出の際，IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）に含めた。

2.1.5.2.1.3.3. リンパ腫およびリンパ増殖性疾患

UC 試験全体で 1 例（Table 44）にリンパ腫が認められた。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におけるリンパ腫の発現率は 0.07/100 人・年（95% CI：0.00，0.39）であった。本事象について以下に要約した（本項における被験者の年齢は，寛解導入試験のベースライン時の年齢を記載した）。

- 52歳，白人男性の被験者（米国）（被験者ID：A3921094試験12871018，A3921139試験12871008）にEBVリンパ腫が認められた。本被験者は寛解導入試験（A3921094）でトファシチニブ10 mg BIDの投与を59日間受け，引き続き長期非盲検試験（A3921139）でもトファシチニブ10 mg BIDの投与を受けた。6-MP，インフリキシマブおよびセルトリズマブによる前治療を受けていた。A3921139試験でUCの悪化を経験し，A3921139試験のDay 35にprednisoneの漸減療法を40 mg/日の開始用量で開始した。トファシチニブはA3921139試験のDay 39に中止された。Day 40の早期中止来院の際，内視鏡検査が実施された。Day 44にCTでS状結腸に穿孔が認められた。Day 45に結腸全摘除および回腸瘻造設が施行された。切除された結腸組織の検体から，形態的に未分化で免疫表現型が非胚中心型のEBV陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が認められた。

消化管穿孔は消化管穿孔審査委員会（GI PRC）によっても消化管穿孔と確認された。治験担当医師により本事象（消化管穿孔）を治験薬との関連なしと判断されたが，UC またはリンパ腫と関連する可能性は考えられた。

EBV リンパ腫は MAC により，悪性腫瘍（リンパ腫／非ホジキンリンパ腫）と確認された。トファシチニブの初回投与から本事象発現までの期間は 104 日間であった。治験担当医師により本事象は治験薬との関連ありと判断された。

2.1.5.2.1.3.4. 肉腫

肉腫には 50 を超えるタイプがあるが，それらは大まかには軟部組織肉腫と骨肉腫に分けられ，前者の方が後者より多くみられる。各タイプは固有の疾病生物学および臨床像を示す。これらの腫瘍は筋肉，脂肪，線維性支持組織などの非上皮性，骨外性の組織に，主に胚性中胚葉から（一部，神経外胚葉より）生じる[26]。肉腫のリスク因子は明らかになっていないが，まれな遺伝的症候群や医原性要因（放射線療法など）が含まれる可能性がある。さまざまな化学物質への環境的・職業的曝露も軟部組織肉腫リスクを増大させることが示唆されている[27]。

UC 試験で認められた 2 件の肉腫はいずれも軟部組織肉腫に分類され，肝血管肉腫および平滑筋肉腫が各 1 件であった。これらの事象について以下に要約した（本項における被験者の年齢は，寛解導入試験のベースライン時の年齢を記載した）。

- 52 歳，白人男性の被験者（イタリア）（被験者 ID：A3921094 試験 11191005，A3921096 試験 11191001，A3921139 試験 11191001）が長期非盲検試験（A3921139）の Day 120 に肝血管肉腫と診断された。本被験者は A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けていた。本被験者は A3921139 試験の Day 168 に死亡した。MAC により肝血管肉腫と判定された。治験担当医師により本事象は治験薬との関連ありと判断された。本症例については本 2.1.2.2 項にも詳細を示した。

- 81 歳，白人男性の被験者（米国）（被験者 ID：A3921094 試験 12871017，A3921139 試験 12871007）が長期非盲検試験（A3921139）で皮膚の平滑筋肉腫と診断された。本被験者は A3921094 試験でプラセボの投与を 65 日間受けた後，A3921139 試験に移行し，トファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。A3921139 試験の Day 556 に平滑筋肉腫を発現した。同日，頭皮の限局した病変を切除し，消失した。平滑筋肉腫のため，A3921139 試験の Day 647 にトファシチニブの投与を中止した。平滑筋肉腫は MAC により確認された。治験担当医師により本事象は治験薬との関連ありと判断された。

2.1.5.2.1.4. 経時的な発現率

UC 患者を対象とした試験では悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現例数が少なく，経時的な悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率の解析は行わなかった。

トファシチニブの長期投与を評価した RA 試験のデータ

トファシチニブの RA 治療薬としての開発はより大規模に実施された。それら全 RA 試験のデータから，トファシチニブの長期投与期間中における 6 ヵ月ごとの悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率が得られている。RA 患者における発現率は，78 ヵ月以上の投与期間中のどの時点でも約 0.41～1.17/100 人･年で発現率の推移は概して安定していた（CTD 5.3.5.3 項 SCS RA Table 1182.5.6）。

2.1.5.2.1.5. リスク因子の評価

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）での悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現例数は少なく，潜在的なリスク因子を部分集団または多変量解析は実施しなかった（本 1.1.3.7 および 1.1.3.8 項）。

抗 TNF 薬無効例の部分集団がコホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）でのさまざまな有害事象の発現に及ぼす影響について検討した結果を Appendix 12 に

示した。コホート 2（P3 Maintenance）において，悪性腫瘍（NMSC を除く）は抗 TNF 薬無効の有無によらず，いずれの投与群においても報告されなかった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，悪性腫瘍（NMSC を除く）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。

2.1.5.2.1.6. その他の参考データ

RA 試験および PsO 試験で得られた知見ならびに外部データに関するさらなる詳細については，それぞれ本 4.5 項および 4.6 項に示した。

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）と同程度であった。

2.1.5.2.1.7. 日本人集団での結果

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で悪性腫瘍（NMSC を除く）は認められなかった（Table 45）。なお，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たが，病理組織審査委員会 により良性腫瘍と確認された。なお，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）でトファシチニブの投与を 1 年以上受けた日本人被験者で悪性腫瘍は報告されていない。

- 76 歳，男性（被験者 ID：A3921094 試験 13741001，A3921139 試験被験者 ID 13741001）は，A3921094 試験の Week 9 に，寛解維持試験への移行基準を満たさなかったため，A3921139 試験へ移行し，トファシチニブ 10 mg BID の投与を継続した。A3921094 試験の Week 9 に 36 ヵ月時検査で実施した大腸内視鏡検査の結果，直腸に肉眼型 LST-G（laterally spreading tumor; granular type）様隆起を認めた。Pit 診断では，IV で regenerative と考えるが易出血性であったため，P53 を含めて異形成について病理検査を実施した。病理検査の結果は，腫瘍性病変（most likely of high grade dysplasia）であった。A3921139 試験の Day 1114，腫瘍マーカー（CEA，CA19-9，CA125）は基準範囲内であることを確認した。Day 1132，病理検査の再実施を目的として入院し，翌日 endoscopic mucosal resection（EMR）および病理検査を実施した。Day 1134，腫瘍マーカー（CEA，CA19-9，CA125）の再検査実施し，基準範囲内であることを確認した。翌日，大腸 CT 検査（CTC）を実施した。Day 1136，被験者は，再検査を終了し退院した。Day 1141，病理検査の結果は，high grade dysplasia であり，UC 関連発癌の可能性が高いと考えられ，UC 再発時の炎症コントロールを鑑み，ileal pouch-anal canal anastomosis（IACA），ileoanal anastomosis（IAA）の実施を決定した。Day 1198，手術のため他院に入院した。Day 1202，他院にて IAA および Covering looped ileostomy が行われた。治験薬は同日朝まで服用した。Day 1219，治験実施施設に転院し，本治験における中止時検査を実施した。Day 1230，治験薬最終投与 4 週後の追跡検査を実施した。Day 1234，被験者は治験実施施設から退院した。

2.1.5.2.1.8. 悪性腫瘍（NMSC を除く）のまとめ

- UC 臨床プログラムでは，悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現はほとんど認められなかった。

- トファシチニブ投与群での悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現割合は 0.6%（7/1123 例，コホート 3 のトファシチニブ全用量群，Table 44）。

- 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）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は除外できない。

- 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）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および UC 患者で報告された発現率（外部データ）と同程度であった。

- 日本人集団で，悪性腫瘍（NMSC を除く）は認められなかった（データカットオフ以降に結腸ポリープ 1 例が報告されたが，良性腫瘍と確認された）。

2.1.5.2.2. 非黒色腫皮膚癌（NMSC）

2.1.5.2.2.1. 発現割合および発現率

コホート 1 (P2P3 Induction)

コホート 1（P2P3 Induction）において，トファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例に 2 件の NMSC が報告された（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.8.3.c1）。NMSC の発現割合はトファシチニブ 10 mg BID 群 0.2%，プラセボ群 0%であった（Table 46）。

Table 46. NMSC の発現割合：コホート 1（P2P3 Induction）

	プラセボ	トファシチニブ 10 mg BID
被験者数	234	905
発現例数（%）	0	2 (0.2)
プラセボとの差（%） （95% CI）	NA	0.2 (–1.28, 0.86)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.c1 25SEP2016 (03:23)
最終投与後 28 日以内に認められた事象を含めた
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，NA：該当なし，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P2P3：Phase 2, Phase 3，SCS：summary of clinical safety

コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団

コホート 2（P3 Maintenance）で NMSC はトファシチニブ 10 mg BID 群の 3 例およびプラセボ群の 1 例に認められた。NMSC の発現率はトファシチニブ 10 mg BID 群で 1.91/100 人・年であり，

プラセボ群で 0.97/100 人･年であった。トファシチニブ 5 mg BID 群で NMSC の報告はなかった。ただし，NMSC の発現率の増加と用量反応性との関連について，これらのデータから結論を導くことは困難である。IndNR 集団では NMSC の発現は認められなかった（Table 47）。

Table 47. NMSC の発現割合と発現率：コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団

	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
全 NMSC					
曝露量（PY）	103.2	148.8	156.8	305.6	303.8
発現例数（%）	1 (0.5)	0	3 (1.5)	3 (0.8)	0
IR（95% CI）	0.97 (0.02, 5.40)	0.00 (0.00, 2.48)	1.91 (0.39, 5.59)	0.98 (0.20, 2.87)	0.00 (0.00, 1.21)
プラセボとの IR の差	NA	−0.97 (−2.87, 0.93)	0.94 (−1.94, 3.82)	0.01 (−2.19, 2.21)	NA
トファシチニブ 5 mg BID との IR の差	NA	NA	1.91 (−0.25, 4.08)	NA	NA
基底細胞癌					
曝露量（PY）	103.2	148.8	157.2	306.01	303.8
発現例数（%）	1 (0.5)	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
IR（95% CI）	0.97 (0.02, 5.40)	0.00 (0.00, 2.48)	0.64 (0.02, 3.54)	0.33 (0.01, 1.82)	0.00 (0.00, 1.21)
プラセボとの IR の差	NA	−0.97 (−2.87, 0.93)	−0.33 (−2.60, 1.94)	−0.64 (−2.65, 1.36)	NA
トファシチニブ 5 mg BID との IR の差	NA	NA	0.64 (−0.61, 1.88)	NA	NA
扁平上皮細胞癌					
曝露量（PY）	103.4	148.8	156.9	305.6	303.8
発現例数（%）	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	0
IR（95% CI）	0.00 (0.00, 3.57)	0.00 (0.00, 2.48)	1.27 (0.15, 4.61)	0.65 (0.08, 2.36)	0.00 (0.00, 1.21)
プラセボとの IR の差	NA	0.00 (0.00, 0.00)	1.27 (−0.49, 3.04)	0.65 (−0.25, 1.56)	NA
トファシチニブ 5 mg BID との IR の差	NA	NA	1.27 (−0.49, 3.04)	NA	NA

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.c2 06OCT2016 (14:31)，14.2.10.inr 24APR2017 (16:21)
BID : 1 日 2 回，CI : 信頼区間，IndNR : induction non-responder，IR : 発現率，N : 無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，NA : 該当なし，NMSC : 非黒色腫皮膚癌，PY：人・年，SCS：summary of clinical safety

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）において，10 例に 14 件（このうち 13 件は有害事象）の NMSC が報告された。このうち 5 例は上述したトファシチニブ群の被験者である［コホート 1（P2P3 Induction）2 例，コホート 2（P3 Maintenance）3 例］。10 例のうち 9 例は PD 10 mg BID 群の被験者であった。

コホート 3（0.71/100 人・年）のトファシチニブ全用量群における NMSC の発現率はコホート 2（P3 Maintenance）で報告された範囲内（0～1.91/100 人・年）で，NMSC 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いことが示唆された。PD 10 mg BID 群における発現率は PD 5 mg BID 群より高かった（それぞれ 0.81/100 人・年，0.35/100 人・年）。同様に，PInd 10 mg BID 群における発現率は PInd 5 mg BID 群より高かった（それぞれ 0.83/100 人・年，0.39/100 人・年）（Table 48）。

さらに，皮膚の扁平上皮癌がコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の PD 10 mg BID 群および PInd 10 mg BID 群の被験者にのみ報告された。扁平上皮癌と基底細胞癌が発現する比の考察は本 2.1.5.2.2.2 項に記載した。

Table 48. NMSC の発現割合と発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
	N = 1123	5 mg BID N = 172	10 mg BID N = 951	5 mg BID N = 216	10 mg BID N = 768
全 NMSC					
曝露量（PY）	1402.8	289.8	1113.0	258.7	958.9
発現例数（%）	10 (0.9)	1 (0.6)	9 (0.9)	1 (0.5)	8 (1.0)
IR（95% CI）	0.71 (0.34, 1.31)	0.35 (0.01, 1.92)	0.81 (0.37, 1.54)	0.39 (0.01, 2.15)	0.83 (0.36, 1.64)
基底細胞癌					
曝露量（PY）	1408.7	289.8	1118.9	258.7	964.8
発現例数（%）	5 (0.4)	1 (0.6)	4 (0.4)	1 (0.5)	3 (0.4)
IR（95% CI）	0.35 (0.12, 0.83)	0.35 (0.01, 1.92)	0.36 (0.10, 0.92)	0.39 (0.01, 2.15)	0.31 (0.06, 0.91)
扁平上皮癌					
曝露量（PY）	1405.7	289.9	1115.8	258.8	961.5
発現例数（%）	6 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.6)	0 (0.0)	6 (0.8)
IR（95% CI）	0.43 (0.16, 0.93)	0.00 (0.00, 1.27)	0.54 (0.20, 1.17)	0.00 (0.00, 1.43)	0.62 (0.23, 1.36)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.c3b 28APR2017 (09:47)，14.2.10.c3a 28APR2017 (11:37)
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IR：発現率，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PY：人・年，SCS：summary of clinical safety

寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者

寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者 71 例に NMSC は報告されなかった（Appendix 11）。

2.1.5.2.2.2. NMSC の臨床的特性および一覧

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）において，NMSC は 10 例に報告された。NMSC が認められた被験者で 10 例中 9 例は PD 10 mg BID 群の被験者であった。これら 10 例に認められた 13 件の有害事象の NMSC の重症度はほとんどが軽度で，CTD 2.7.4 項で使用したデータカットオフ（2016 年 7 月 8 日）までに 11 件は消失した。これらの NMSC のうち，トファシチニブ投与の中止に至った事象はなく，重篤な有害事象は 2 件であった。NMSC が認められた 10 例における NMSC 発現までの時間の中央値は，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブの投与開始から 464 日（範囲：16～690 日）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.10.4.c3b）。10 例のうち，NMSC の前病歴は 6 例に報告され，AZA または 6-MP による前治療は 9 例に報告された。全 10 例が抗 TNF 薬無効であった。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で，扁平上皮癌は 6 例に 8 件報告され，基底細胞癌は 5 例に 6 件報告された。扁平上皮癌はいずれも PD 10 mg BID 群および PInd 10 mg BID 群の被験者に認められた。この集団で全体として期待される扁平上皮癌と基底細胞癌が発現する比が 1 対 4 ではなく[28]トファシチニブ全用量群で 6 対 5 であったことから，トファシチニブによる免疫調節作用による影響が表れた可能性が示唆された。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で NMSC が認められた被験者の一覧を Table 49 に示した。各被験者の叙述については CTD 2.7.6 項に示した。

Table 49. NMSC 被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/ 発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./ 被験者 ID	国	年齢（歳）[a]/ 性別/人種	NMSC の既往歴/ 前治療歴（AZA または 6-MP）	抗 TNF 薬の前治療歴 / 抗 TNF 薬無効	悪性腫瘍分類[b]	発現日/ 最終投与日	被験者に対する処置	治験薬に対する処置	転帰
A3921139 10811002 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921094 10811002	ハンガリー	46/女性/白人	なし/あり	あり/あり	基底細胞癌	690 / 709	切除	なし	消失
A3921139 10011002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 10011005	オーストラリア	63/女性/その他（中東）	なし/なし	あり/あり	基底細胞癌	611 / 960	前頭部から基底細胞癌除去	なし	消失
A3921096 10571001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 10571005	フランス	64/男性/---	あり/あり	あり/あり	皮膚有棘細胞癌	263 / 295	切除	なし	消失
A3921139 12321002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 12321007	米国	67/男性/白人	あり/あり	あり/あり	基底細胞癌	580 / 705	なし	なし	消失
A3921139 12811004 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 12811006	米国	65/男性/白人	あり/あり	あり/あり	皮膚有棘細胞癌	515 / 959	切除	なし	消失

Table 49. NMSC 被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/ 発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./ 被験者 ID	国	年齢（歳）[a]/ 性別/人種	NMSC の既往歴/ 前治療歴（AZA または 6-MP）	抗 TNF 薬の前治療歴 / 抗 TNF 薬無効	悪性腫瘍分類[b]	発現日/ 最終投与日	被験者に対する処置	治験薬に対する処置	転帰
A3921094 12871006 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 12871006	米国	63/男性/ 白人	あり/あり	あり/あり	皮膚有棘細胞癌	52 / 1337	切除	なし	消失
A3921096 14051007 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 14031015	米国	44/女性/ 白人	あり/あり	あり/あり	皮膚有棘細胞癌	329 / 430	切除	なし	消失
A3921096 12421001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 12421003	米国	76/男性/ 白人	あり/あり	あり/あり	基底細胞癌	412 / 1154	切除	なし	未消失
A3921096 12421001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID				あり/あり	あり/あり	基底細胞癌	454 / 1154	切除	なし	NA[c]
A3921139 12421002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID				あり/あり	あり/あり	皮膚有棘細胞癌	934 / 1154	切除	なし	消失

Table 49. NMSC 被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/ 発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./ 被験者 ID	国	年齢（歳）[a]/ 性別/人種	NMSC の既往歴/ 前治療歴（AZA または 6-MP）	抗 TNF 薬の前治療歴 / 抗 TNF 薬無効	悪性腫瘍分類 [b]	発現日/ 最終投与日	被験者に対する処置	治験薬に対する処置	転帰
A3921139 12421002 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID				あり/あり	あり/あり	皮膚有棘細胞癌	888 / 1154	切除	なし	消失
A3921139 12461001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 12461001	米国	46/女性/白人	なし/あり	あり/あり	皮膚有棘細胞癌	569 / 801	切開および局所療法	なし	未消失
A3921139 12461001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID				なし/あり	あり/あり	皮膚有棘細胞癌	569 / 801	小切開	なし	消失
A3921095 13351013 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 13351013	ハンガリー	66/男性/白人	なし/あり	あり/あり	基底細胞癌	16 / 73	切除	なし	消失

Source：5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.3.2.c3b 28APR2017 (10:07)，16.5.c3 21NOV2016 (11:54)，5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.1.1.3.4，16.2.4.1，16.2.7, A3921095-report-body Table 14.1.1.3.4, 16.2.4.1, 16.2.7, A3921096-report-body Table 16.2.7, 5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 16.2.7, 5.3.5.1 A3921094-report-body Table 16.2.4.3，A3921095-report-body Table 16.2.4.3，A3921094-report-body Table 16.2.5.2.1，A3921095-report-body Table 16.2.5.2.1，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 16.2.5.2.4，5.3.5.1 A3921094-report-body Table 16.1.7.3，A3921095-report-body Table 16.1.7.3，A3921094-report-body Table 16.2.5.2.5，A3921095 Table 16.2.5.2.5
CTD 2.7.4 項における NMSC のデータ解析は MAC により報告された悪性腫瘍分類に基づき行った。
6-MP：6-メルカプトプリン，AZA：アザチオプリン，BID：1 日 2 回，ID：identification，MAC：悪性腫瘍判定委員会，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PD：predominant dose，SCS：summary of clinical safety，TNF：腫瘍壊死因子，---：no data
a. 寛解導入試験のベースライン時年齢
b. 判定結果の代わりにプロジェクトデータベースの基本語を用いた。
c. 本事象は有害事象として記載されていない切除であった。

2.1.5.2.2.3. リスク因子の評価

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）における NMSC の発現率を部分集団別に解析し，トファシチニブの用量によらずトファシチニブ投与例で NMSC の発現リスクを増加させる因子について検討した。

NMSC の発現率は以下の部分集団で高かった（Table 50）。

- 年齢が 65 歳以上
- ベースライン時の経口ステロイドの使用なし
- 抗 TNF 薬無効
- 免疫抑制薬による前治療歴あり
- 北米地域
- BMI が 30 kg/m^2 以上

Table 50. 判定された NMSC の発現率（部分集団別）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ），トファシチニブ全用量群

被験者背景	部分集団	N	n (%)	IR (95% CI)
年齢	<65 歳	1047	6 (0.6)	0.46 (0.17, 1.00)
	≥65 歳	76	4 (5.3)	3.90 (1.06, 9.99)
糖尿病の既往歴（ベースライン時）	あり	46	0 (0.0)	0.00 (0.00, 5.49)
	なし	1077	10 (0.9)	0.75 (0.36, 1.38)
経口ステロイドの使用（ベースライン時）	あり	505	1 (0.2)	0.17 (0.00, 0.95)
	なし	618	9 (1.5)	1.11 (0.51, 2.10)
抗 TNF 薬無効	あり	582	10 (1.7)	1.47 (0.70, 2.70)
	なし	541	0 (0.0)	0.00 (0.00, 0.51)
免疫抑制薬による前治療歴	あり	837	10 (1.2)	0.94 (0.45, 1.73)
	なし	286	0 (0.0)	0.00 (0.00, 1.08)
地域	北米	240	6 (2.5)	2.11 (0.78, 4.60)
	欧州	656	3 (0.5)	0.37 (0.08, 1.08)
	その他	227	1 (0.4)	0.33 (0.01, 1.82)
人種	白人	896	8 (0.9)	0.73 (0.32, 1.44)
	黒人	10	0 (0.0)	0.00 (0.00, 26.09)
	アジア人	144	0 (0.0)	0.00 (0.00, 1.89)
	その他	39	1 (2.6)	1.71 (0.04, 9.50)
疾患重症度（Mayo スコア）	<9	450	4(0.9)	0.68 (0.18, 1.74)
	≥9	671	6 (0.9)	0.74 (0.27, 1.61)
UC 罹病期間	<6 年	542	4 (0.7)	0.61 (0.17, 1.57)
	≥6 年	581	6 (1.0)	0.80 (0.29, 1.74)
BMI（kg/m^2）	<25	665	4 (0.6)	0.49 (0.13, 1.24)
	25～<30	302	2 (0.7)	0.53 (0.06, 1.93)
	≥30	155	4 (2.6)	1.95 (0.53, 5.00)
ベースライン後の平均 ANC	1.5 ～<2×10^9/L	NC	NC	NC
	≥2×10^9/L	NC	NC	NC
ALC（ベースライン）	<1×10^9/L	NC	NC	NC
	1～<2×10^9/L	NC	NC	NC
	≥2×10^9/L	NC	NC	NC
ベースライン後の平均 ALC	ALC <1×10^9/L	NC	NC	NC
	ALC 1～<2×10^9/L	NC	NC	NC
	ALC ≥2 ×10^9/L	NC	NC	NC

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.1.c3b 14APR2018 (23:20)
BMI：体格指数，CI：信頼区間，IR：発現率，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，n：有害事象の発現例数，，NMSC：非黒色腫皮膚癌，SCS：summary of clinical safety，TNF：腫瘍壊死因子

抗 TNF 薬無効例の部分集団がコホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）での着目すべき有害事象に及ぼす影響について検討した結果を Appendix 12 に示した。コホート 2（P3 Maintenance）では，NMSC の発現率が，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団に比べ，抗 TNF 薬無効例の部分集団のトファシチニブ 10 mg BID 投与で高い傾向がみられた。しかしながら，IndNR 集団では，抗 TNF 薬無効か否かによらずいずれの部分集団でも NMSC の発現はな

かった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，NMSC の発現率が，抗 TNF 薬無効例以外の部分集団に比べ，抗 TNF 薬無効例の部分集団で増加する傾向が示唆された。

2.1.5.2.2.4. その他の参考データ

RA 試験および PsO 試験で得られた知見ならびに外部データに関するさらなる詳細については，それぞれ本 4.5 項および 4.6 項に記載した。

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 群で観察された NMSC の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムの第 3 相無作為化試験で報告された発現率と同程度であった。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（外部観察研究データ）と同程度であった。

2.1.5.2.2.5. 日本人集団での結果

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で NMSC は認められなかった（Table 49）。

2.1.5.2.2.6. NMSC のまとめ

- UC 臨床プログラムでは，NMSC の発現はほとんど認められなかった。
- トファシチニブ投与群での NMSC の発現割合は，コホート 2（P3 Maintenance）で 0.8%（3/394 例，Table 47），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 0.9%（10/1123 例，Table 48）であった。
- 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 群での発現率（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。NMSC の発現率の増加と用量反応性との関連について，これらのデータから結論を導くことは困難であった。
- 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（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，トファシチニブの投与期間に比例した NMSC の発現率の増加との関連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扁平上皮癌と基底細胞癌の比が 6 対 5 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。
- 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 の臨床プログラムおよび UC 患者の外部観察研究データで報告された発現率と同程度であった。
- 日本人集団で，NMSC の報告はなかった。

2.1.5.3. 主要な心血管系事象

IBD 患者では一般集団と比べ，BMI および脂質値が低く，糖尿病および高血圧を合併している割合が低い[29,30] 。これらのよく知られた心血管の発現リスク因子の保有率が低いにもかかわらず，虚血性心疾患および脳血管発作[31]による心血管系リスクはわずかに高いことが多くの研究で報告されていることから，IBD 患者では他のリスク因子の影響が示唆される。しかし，心血管系の死因による死亡率は一般集団と比べて高くない[32]。

トファシチニブの投与により血清脂質が可逆的に上昇する。UC 患者を対象とした第 3 相試験で認められた心血管系事象について検討するため，外部の独立した判定委員会を設立した。判定委員会による評価プロセスの概要を Appendix 4 に示した。

2.1.5.3.1. ベースライン時の心血管系事象のリスク

糖尿病，高血圧，虚血性心疾患，脳卒中または心不全の既往歴を有する被験者の割合は，各コホートの投与群間で同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.1.4.c1，14.1.4.c2，14.1.4.c3b，14.1.4.c3a）。コホート 2（P3 Maintenance）におけるベースラインの心血管系事象のリスク因子を Table 51 に示した。

Table 51.　ベースラインの心血管系事象のリスク因子：コホート 2（P3 Maintenance）

	プラセボ	トファシチニブ 5 mg BID	トファシチニブ 10 mg BID
評価可能例	198	198	196
男性被験者	116 (58.6)	103 (52.0)	110 (56.1)
年齢≥65 歳	18 (9.1)	13 (6.6)	17 (8.7)
BMI ≥30 kg/m^2	33 (16.7)	26 (13.1)	32 (16.3)
糖尿病の既往歴（ベースライン時）	10 (5.1)	8 (4.0)	7 (3.6)
高血圧の既往歴（ベースライン時）	32 (16.2)	24 (12.1)	29 (14.8)
虚血性心疾患の既往歴	5 (2.5)	5 (2.5)	3 (1.5)
脳卒中の既往歴	3 (1.5)	0	2 (1.0)
心不全の既往歴	0	0	1 (0.5)
喫煙者（ベースライン時）	12 (6.1)	7 (3.5)	6 (3.1)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.1.4.c2 17OCT2016 (15:56)　例数（%）
BID：1 日 2 回，n：該当被験者数，BMI：体格指数，P3： Phase 3，SCS：summary of clinical safety

2.1.5.3.2. 主要な心血管系事象

本項では，トファシチニブの UC 試験において判定委員会により確認された主要な心血管系事象について記述する。

主要な心血管系事象は以下の要素からなる複合エンドポイントである。

1. 心血管系死亡

    - 急性心筋梗塞による死亡
    - 心突然死
    - 心不全による死亡
    - 脳卒中による死亡
    - 心血管系の処置による死亡
    - 心血管系の出血による死亡
    - その他の心血管系の原因（例えば，末梢動脈疾患）による死亡

2. 非致死性心筋梗塞

3. 分類を問わない非致死性脳卒中（虚血または出血と一致する新規脳病変の所見が画像検査により得られている可逆的局所神経障害を含む）

2.1.5.3.2.1. 主要な心血管系事象の発現割合と発現率

コホート 1（P2P3 Induction）

コホート 1（P2P3 Induction）で報告された主要な心血管系事象は，トファシチニブ 10 mg BID 群では 2 例（0.2%）に認められ，プラセボ群では認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.11.c1）。

コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団

コホート 2（P3 Maintenance）において，主要な心血管系事象は 2 例に報告された。内訳は，非致死性心筋梗塞 1 例（トファシチニブ 5 mg BID 群），非致死性脳血管発作（基本語 : 出血性卒中，トファシチニブ 10 mg BID 群）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.11.c2，16.2.8.4.c2）。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, トファシチニブ 10 mg BID 群で 0.64/100 人・年であった。IndNR 集団に主要な心血管系事象は認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.11.inr）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で主要な心血管系事象は 4 例に 4 件認められた。これら 4 例は上記の 4 例［コホート 1（P2P3 Induction）2 例，コホート 2（P3 Maintenance）2 例］と同じ被験者である。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における主要な心血管系事象の発現率（0.28/100 人・年）はコホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ群で報告された範囲内（0.64～0.68/100 人・年，Table 1）であり，主要な心血管系事象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いことが示唆された。

主要な心血管系事象（発現率）は PD 5 mg BID 群で 2 例（0.70/100 人・年），PD 10 mg BID 群で 2 例（0.18/100 人・年），PInd 5 mg BID 群で 1 例（0.39/100 人・年），PInd 10 mg BID 群で 2 例（0.21/100 人・年）に報告された（Table 52）。

Table 52. 判定された主要な心血管系事象（MACE）の発現割合と発現率：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
	N = 1123	N = 172	N = 951	N = 216	N = 768
MACE					
曝露量（PY）	1409. 08	286.72	1122. 36	256.96	966. 73
発現例数（%）	4 (0.4)	2 (1.2)	2 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.3)
IR（95% CI）	0.28 (0.08, 0.73)	0.70 (0.08, 2.52)	0.18 (0.02, 0.64)	0.39 (0.01, 2.17)	0.21 (0.03, 0.75)
MACE –致死的					
発現例数（%）	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
IR（95% CI）	0.07 (0.00, 0.39)	0.00 (0.00, 1.27)	0.09 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 1.43)	0.00 (0.00, 0.38)
MACE- 非致死的					
発現例数（%）	3 (0.3)	2 (1.2)	1 (0.1)	1 (0.5)	2 (0.3)
IR（95% CI）	0.21 (0.04, 0.62)	0.70 (0.08, 2.52)	0.09 (0.00, 0.50)	0.39 (0.01, 2.17)	0.21 (0.03, 0.75)
MI –全体					
発現例数（%）	2 (0.2)	2 (1.2)	0	1 (0.5)	1 (0.1)
IR（95% CI）	0.14 (0.02, 0.51)	0.70 (0.08, 2.52)	0.00 (0.00, 0.33)	0.39 (0.01, 2.17)	0.10 (0.00, 0.58)
CVA – 全体					
発現例数（%）	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	1 (0.1)
IR（95% CI）	0.07 (0.00, 0.39)	0.00 (0.00, 1.27)	0.09 (0.00, 0.50)	0.00 (0.00, 1.43)	0.10 (0.00, 0.58)
CHF – 致死的					
発現例数（%）	0	0	0	0	0
IR（95% CI）	0.00 (0.00, 0.26)	0.00 (0.00, 1.27)	0.00 (0.00, 0.33)	0.00 (0.00, 1.43)	0.00 (0.00, 0.38)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.c3b 10OCT2016 (13:17)，14.2.11.c3a 14OCT2016 (20:03)
BID：1 日 2 回，CHF：うっ血性心不全，CI：信頼区間，CVA：脳血管発作，IR：発現率，MACE：主要な心血管系事象，MI：心筋梗塞，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PY：人・年，SCS：summary of clinical safety

寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者

A3921094 試験および A3921095 試験で寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 22 例において，投与期間中，主要な心血管系事象は報告されなかった。A3921063 試験でトファシチニブ 15 mg BID の寛解導入投与を受けた 49 例においても主要な心血管系事象を示唆する有害事象は報告されなかった。

2.1.5.3.2.2. 主要な心血管系事象の臨床的特性および一覧

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 4 例（4 件）の主要な心血管系事象が報告された。これらは出血性卒中，大動脈解離，急性冠動脈症候群，心筋梗塞で，すべて重篤な有害事象であった。これら 4 例の主要な心血管系事象のうち，1 例（大動脈解離）の転帰は死亡であり，1 例は試験中止，残りの 2 例はトファシチニブ投与を一時中断したが試験は継続した。急性冠動脈症候群，心筋梗塞および出血性卒中の事象については，病歴から心血管系リスク因子が特定された（Table 53）。出血性卒中の事象は治験担当医師によって治験薬との関連ありと判断された。その他の 3 事象（大動脈解離，急性冠動脈症候群，心筋梗塞）は治験担当医師によって他の要因と関連があると判断された。トファシチニブ投与中における主要な心血管系事象発現までの期間の中央値は 87 日（範囲 28～148 日）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.11.2.c3b）。

主要な心血管系事象の被験者一覧を Table 53 に示した。各被験者の叙述については CTD 2.7.6 項に示した。

主要な心血管系事象の発現例数が少なかったため，潜在的なリスク因子を用いた部分集団解析または多変量解析は実施しなかった。

Table 53. 判定された主要な心血管系事象の被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/ 発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./ 被験者 ID	国	年齢（歳）[a]/ 性別/人種	CV リスク因子	MedDRA 基本語	発現日	最終投与日	治験薬に対する処置	転帰
A3921094 10171052 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 5 mg BID	A3921094 / 10171052	ベルギー	66/男性/白人	病歴：狭心症，不整脈および心筋梗塞	急性冠動脈症候群	28	509	一時中止	消失
A3921096 13471004 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921095 / 13231006	米国	74/男性/白人	病歴：高脂血症，高血圧および深部静脈血栓症	心筋梗塞	142	778	一時中止	消失
A3921096 11211001 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 11211001	イタリア	55 女性/白人	病歴：高血圧，高コレステロール血症および糖尿病	出血性卒中	148	148	投与中止	未消失
A3921094 12171003 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 12171003	ウクライナ	39/男性/白人	なし	大動脈解離/その他 CV	31	31	なし	消失（死亡）

Source：5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.4.c3b 12OCT2016 (14:07), 16.5.c3 21NOV2016 (11:54), 5.3.5.1 A3921094-report-body Section 12.2.3.3.1, 12.3.1.1, Table 14.1.1.3.4, 16.2.4.1, A3921095-report-body Table 14.1.1.3.4，16.2.4.1，A3921096-report-body Section 12.2.3.3.1
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
BID：1 日 2 回，CV：心血管系，ID：identification，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，PD：predominant dose，SCS：summary of clinical safety
a. 寛解導入試験のベースライン時の年齢

2.1.5.3.2.3. 経時的な発現率

UC 臨床プログラムでは主要な心血管系事象の発現例数が少なく，経時的な主要な心血管系事象の発現率の解析は実施しなかった。

トファシチニブの長期投与を評価した RA 試験のデータ

トファシチニブの RA 治療薬としての開発はより大規模に実施された。それら全 RA 試験のデータから，トファシチニブの長期投与期間中における 6 ヵ月ごとの主要な心血管系事象の発現率が得られている。RA 患者における主要な心血管系事象の発現率は概して安定し，78 ヵ月以上のトファシチニブ投与期間中，主要な心血管系事象の発現率に経時的な増加傾向は認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS RA Table 1182.5.19）。

2.1.5.3.2.4. その他の参考データ

RA および PsO の臨床プログラムで得られた知見ならびに外部データの詳細については，それぞれ 4.5 項，4.6 項に記載した。

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 群で観察された主要な心血管系事象の発現率は，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）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）の外部観察研究データで報告された発現率と同程度であった。

2.1.5.3.3. 日本人集団での結果

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で主要な心血管系事象は認められなかった（Table 53）。

2.1.5.3.4. 主要な心血管系事象のまとめ

- 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の発現頻度は低かった。
- コホート 2（P3 Maintenance）では，主要な心血管系事象の発現率がトファシチニブ 5 mg BID 群で 0.68/100 人・年（1 例），トファシチニブ 10 mg BID 群で 0.64/100 人・年（1 例）およびプラセボ群（0 例）であった。主要な心血管系事象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における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）で報告された発現率の範囲であり，トファシチニブの投与期間に比例した主要な心血管系事象の発現率の増加は認められなかった。
- 主要な心血管系事象を発現した 4 例中 3 例に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主要な心血管系事象の発現率は，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 患者における生物学的製剤（米国承認薬）の外部観察研究データで報告された発現率と同程度であった。
- 日本人集団で，主要な心血管系事象の報告はなかった。

2.1.5.4. 消化管穿孔

RA 患者を対象としたトファシチニブ試験で消化管穿孔が報告されている。RA 試験での発現率はステロイドおよびバイオ医薬品である疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）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[33]。トファシチニブ試験で同定された消化管穿孔のリスク因子は文献[34]と一致し，憩室炎，非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の併用およびステロイドの併用が含まれた。

トファシチニブの RA 試験で得られたこれらの知見を踏まえ，UC 試験での消化管穿孔の発現について評価するため，独立した外部の判定委員会（GI PRC）を設定した（Appendix 4）。

GI PRC はトファシチニブの UC 試験および他の適応症を対象としたさまざまな試験から判定を行った。瘻孔または穿孔の合併は UC 患者より CD 患者で多くみられるが，一部の UC 患者では肛門周囲瘻孔および肛門周囲膿瘍が報告されている[35]。最近行われた症例対照研究によると，肛門周囲瘻孔または肛門周囲膿瘍は UC 患者の最高 5%に発現すると推定され，活動性の高い UC およびステロイドの使用と関連していた[36]。これらの事象は GI PRC によって消化管穿孔に分類されたが，UC 患者におけるトファシチニブの副作用としての潜在的腸管遊離穿孔リスクを評価することを主眼としたものではない。UC 患者へのトファシチニブ投与に関連する可能性がある腸管遊離穿孔リスクを評価するため，腹膜反転部より低位の瘻孔および膿瘍を除き，CTD 2.7.4 項では，以下のとおり，「消化管穿孔」の定義を変更し検討した。

UC 試験で認められた以下の 2 事象について個別に解析を行った。

- 消化管穿孔（すべて）：判定委員会により確認された全事象
- 消化管穿孔（変更した定義に基づく）：判定委員会により確認された事象であるが，以下の MedDRA 基本語は除外する。
  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
  解剖学的には，直腸子宮窩または直腸膀胱窩の腹膜反転部より上部の膿瘍のみを含めた。

2.1.5.4.1. ベースライン時の消化管穿孔のリスク因子

ベースラインで経口ステロイドを使用していた被験者の割合は各コホートの投与群間で同程度であった。憩室炎の病歴を有する被験者はほとんどおらず，ベースラインでの NSAID の使用はまれであった。実例として，コホート 2（P3 Maintenance）におけるベースラインの消化管穿孔リスク因子の分布を Table 54 に示した。

Table 54.　ベースラインの消化管穿孔のリスク因子：コホート 2（P3 Maintenance）

	プラセボ	トファシチニブ 5 mg BID	トファシチニブ 10 mg BID
評価可能例	198	198	196
経口ステロイドの使用（ベースライン時）			
N1	198	198	196
あり，n （%）	100 (50.5)	101 (51.0)	86 (43.9)
経口ステロイド用量（mg/日）			
N1	95	94	78
平均（SD）	15.9 (6.2)	14.9 (6.2)	14.5 (5.9)
NSAID の使用（ベースライン時）			
N1	198	198	196
あり，n （%）	12 (6.1)	14 (7.1)	15 (7.7)
憩室炎の既往			
N1	198	198	196
あり，n （%）	0	1 (0.5)	0

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.1.4.c2 17OCT2016 (15:56)
BID：1 日 2 回，N1：各分類での被験者数，n：該当被験者数，NSAID：非ステロイド性抗炎症薬，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差

2.1.5.4.2. 発現割合および発現率

コホート 1（P2P3 Induction）

コホート 1（P2P3 Induction）において，消化管穿孔（変更した定義に基づく）はプラセボ群の 1 例（0.4%）およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（0.1%）に報告された（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.13.c1，Appendix 13，Table A13-1）。

消化管穿孔（すべて）はプラセボ群の 2 例（0.9%）およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例（0.2%）に報告された（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.12.c1）。内訳は前述の消化管穿孔（変更した定義に基づく）2 例のほか，痔瘻が 1 例（プラセボ群），肛門膿瘍が 1 例（トファシチニブ 10 mg BID 群）であった。

コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団

コホート 2（P3 Maintenance）では，いずれのトファシチニブ群でも消化管穿孔（変更した定義に基づく）は報告されなかったが，プラセボ群では 1 例に報告された（基本語：憩室炎）。プラセボ群における消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現率は 0.97/100 人・年であった。消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現率の増加に用量反応性は認められなかった。IndNR 集団では，消化管穿孔（変更した定義に基づく）は 1 例に認められた（発現率 0.33/100 人・年）（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.13.c2，Appendix 13，Table A13-1）。

コホート 2（P3 Maintenance）において消化管穿孔（すべて）は 1 例に認められた。この 1 例は上述の消化管穿孔（変更した定義に基づく）が認められた被験者（プラセボ群）と同じである。IndNR 集団では消化管穿孔（すべて）は 2 例に認められた。このうち 1 例は IndNR 集団で消化管穿孔（変更した定義に基づく）が認められた上述の被験者と同じであり，他方の 1 例では毛巣嚢胞が認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.12.c2）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で消化管穿孔（変更した定義に基づく）は 3 例に報告された。2 例は上述の被験者，すなわち，コホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例および IndNR 集団の 1 例であり，残りの 1 例は長期非盲検試験（A3921139 試験）で虫垂炎を発現した。コホート 3 のトファシチニブ全用量群における消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現率（0.21/100 人・年）はコホート 2（P3 Maintenance）で報告された範囲内（0～0.97/100 人・年）であり，消化管穿孔（変更した定義に基づく）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いことが示唆された。消化管穿孔（変更した定義に基づく）は PD 5 mg BID 群で 1 件，PD 10 mg BID 群で 2 件認められ，消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現率はこれら二つの PD 群で同程度であった（それぞれ 0.35/100 人・年，0.18/100 人・年）。消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現率は PInd 5 mg BID 群と PInd 10 mg BID 群の間でも同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.13.c3a，Appendix 13，Table A13-1）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で消化管穿孔（すべて）は 5 例に認められた。5 例の内訳は，消化管穿孔（変更した定義に基づく）3 例（上述），肛門膿瘍 1 例［コホート 1（P2P3 Induction）］，毛巣嚢胞（再度判定）1 例［長期非盲検試験（A3921139 試験）］であった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）における消化管穿孔（すべて）［消化管穿孔（変更した定義に基づく）に該当しなかった全事象］の一覧を Appendix 13，Table A13-2 に示した。

寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者

A3921094 試験および A3921095 試験で寛解導入療法としてトファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 22 例に，投与期間中の消化管穿孔（すべて）は報告されなかった。第 2 相試験（A3921063）は消化管穿孔の判定委員会を設置する前に終了したため，A3921063 試験でトファシチニブ 15 mg BID の寛解導入投与を受けた 49 例に対して消化管穿孔の判定は行われなかった。しかしこれら 49 例に消化管穿孔を示唆する有害事象の報告はなかった。

2.1.5.4.3. 消化管穿孔の臨床所見および一覧

消化管穿孔（変更した定義に基づく）は UC 試験全体でトファシチニブ群に 3 例とプラセボ群に 2 例に認められた。トファシチニブ群における 3 例の基本語は，消化管穿孔，腸管穿孔および虫垂炎であった。プラセボ群における 2 例の基本語は，腸管穿孔（被験者 ID 13171003，A3921095 試験，Table 16.2.8.5.c1）および憩室炎（被験者 ID 13451001，A3921096 試験，Table 14.2.7.1.c2）であった。トファシチニブ群の 3 例はすべて重篤な有害事象で，うち 2 例は試験中止に至った。トファシチニブ群の 3 例のうち，ステロイドの併用は 2 例に，事象発現の 14 日以内の NSAID の併用は 1 例に認められ，憩室炎の既往はいずれの被験者にも認められなかった（Table 55）。トファシチニブ群で認められた 3 例の消化管穿孔（変更した定義に基づく）について以下に要約した（本項における被験者の年齢は，寛解導入試験のベースライン時の年齢を記載した）。

1. 47 歳，白人男性の被験者（チェコ）（被験者 ID：A3921094 試験 10471005）は，寛解導入試験（A3921094）で腸管穿孔を発現した。本被験者は同試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けていた。A3921094 試験の Day 15 に，部分 Mayo スコアによるベースラインからの UC の改善は認められなかった。同日，治験実施計画書の規定外の内視鏡検査で，活動期にある UC が認められ，ベースラインからの炎症の悪化が示唆された。A3921094 試験の Day 39 に腹痛を訴え，150 kg の重い物体を持ち上げたとき，腹の内部で何かが裂けるような音がしたと述べた。Day 40 に CT で下行結腸に穿孔が認められ，左半結腸切除術，結腸瘻造設術および横行結腸吻合術が施行された。病理組織学的検査の報告書で，腸壁に穿孔を伴う深い裂溝状潰瘍および化膿性腹膜炎が確認された。切除された腸の組織すべてに UC に典型的な病理組織学的変化が認められた。本事象発現日に経口用 prednizone を併用していた。治験担当医師は本事象について，治験薬および併用薬 prednisone と関連する可能性があると判断したが，機械的ストレスと活動期にある UC 炎症の組み合わせが原因として考えられるとの見解を示した。

2. 52 歳, 白人男性の被験者（米国）（被験者 ID：A3921094 試験 12871018, A3921139 試験 12871008）は，長期非盲検試験（A3921139）で消化管穿孔および EBV 関連リンパ腫の有害事象を発現した。本症例の要約は本 2.1.5.2.1.3.3 項に示した。治験担当医師はこの消化管穿孔について，治験薬との関連なしとする一方, UC およびリンパ腫については関連する可能性はあると判断した。

3. 26 歳，白人男性の被験者（ウクライナ）（被験者 ID：A3921094 試験 12091005，A3921096 試験 12091003，A3921139 試験 12091003）は長期非盲検試験（A3921139）で虫垂炎（医師報告用語：急性壊疽性虫垂炎）を発現した。本被験者は寛解導入試験（A3921094）でトファシチニブ 10 mg BID の投与受け，その後寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID の投与を受け，さらに長期非盲検試験（A3921139）でトファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた。A3921139 試験の Day 10 に局所漿液性化膿性腹膜炎を伴う急性壊疽性虫垂炎を発症し，虫垂切除を受けた。本事象により A3921139 試験の Day 36 にトファシチニブの投与を中止した。治験担当医師はこの虫垂炎を治験薬との関連なしと判断した。

3 例のうち 2 例は消化管穿孔の発現リスクが高い被験者に認められた。腸管穿孔の有害事象は，活動期にある UC の炎症，ステロイドの併用，直近の内視鏡検査および機械的ストレスの背景因子を有する被験者に認められた。消化管穿孔の有害事象は，結腸のリンパ腫，直近の経口ステロイドの使用および直近の内視鏡検査の背景因子とともに，リンパ腫の部位での消化管穿孔を伴って認められた。これら消化管穿孔の 3 例の臨床的な検査の詳細により，本事象の発現にその他の因子の関与が示唆された。消化管穿孔の発現例数は少なく，潜在的なリスク因子を部分集団または多変量解析は実施しなかった。

UC 試験で認められたすべての消化管穿孔（変更した定義に基づく）の一覧を Table 55 に示した。各被験者の叙述は，CTD 2.7.6 項に示した。

Table 55. 判定された消化管穿孔の被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/ 発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./ 被験者 ID	国/年齢（歳）[a]/ 性別/人種	基本語/部位	経口ステロイドの併用/ NSAID の併用/憩室炎の合併症	治験薬との関連性（医師評価）	その他の潜在的リスク因子	発現日	最終投与日	治験薬に対する処置	転帰
A3921139 12091003 / トファシチニブ 5 mg BID	PD 5 mg BID	A3921094 / 12091005	ウクライナ/ 26，男性，白人	虫垂炎 /肛門および直腸を除く大腸	なし/あり/なし	関連なし	潰瘍性大腸炎	430	456	投与中止	消失
A3921094 10471005 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 10471005	チェコ/ 47，男性，白人	腸管穿孔/肛門および直腸を除く大腸	あり/なし/なし	関連あり	機械的ストレス，潰瘍性大腸炎および prednisone の併用	40	39	投与中止	消失
A3921139 12871008 / トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 / 12871018	米国/ 52，男性，白人	消化管穿孔/肛門および直腸を除く大腸	あり/なし/なし	関連なし	潰瘍性大腸炎またはリンパ腫	103	98	なし	消失

Source：5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.5.c3b 12OCT2016 (13:11)，16.5.c3 21NOV2016 (11:54)，5.3.5.1 A3921094-report-body Table 14.1.1.3.4，16.2.4.1，5.3.5.1 A3921094-report-body Table 16.2.7，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 16.2.7，5.3.5.1 A3921094-report-body Section 12.2.3.3.5，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.2.2

消化管穿孔（変更された定義）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。

BID : 1 日 2 回，ID : identification，NSAID : 非ステロイド性抗炎症薬，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension，PD : predominant dose，SCS : summary of clinical safety

a. 寛解導入試験のベースライン時の年齢

2.1.5.4.4. その他の参考データ

RA 試験および PsO 試験で得られた知見ならびに外部データの詳細については，それぞれ本 4.5 項，4.6 項に記載した。

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 群で認められた消化管穿孔（すべて）の発現率は，RA および PsO 臨床プログラム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）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，RA および PsO 臨床プログラム（全曝露）で報告された発現率に比べ高かった。UC 患者において，臨床試験成績から消化管穿孔の発現率はトファシチニブの投与で増加しないことが示唆された（本 2.1.5.4.3 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）の外部観察研究データで報告された発現率と同程度であった（Figure 26）。

2.1.5.4.5. 日本人集団での結果

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で消化管穿孔は認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.13.1.c3b.j）。

2.1.5.4.6. 消化管穿孔のまとめ

- トファシチニブの投与を受けた UC の臨床プログラムで消化管穿孔は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（変更した定義に基づく）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）では，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（0.97/100 人・年）に認められた。消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現率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（0.21/100 人・年）で消化管穿孔（変更した定義に基づく）の発現率は，コホート 2（P3 Maintenance）で報告された発現率の範囲であり，消化管穿孔の発現率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。
- 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（0.35/100 人・年）で消化管穿孔（すべて）の発現率は，UC の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察研究データで報告された発現率と同程度であった。
- 日本人集団で，消化管穿孔の報告はなかった。

2.1.5.5. 間質性肺疾患（ILD）

いずれの UC 試験でも，審査委員会（Appendix 4）によって ILD と判定された事象はなかった。

2.1.5.6. 肝障害

UC 試験で認められた肝機能検査値の変化について，本 3.3 項に示した。判定委員会による肝障害事象の評価およびそれによる所見を本 3.3.4 項に記した。肝障害と関連する有害事象を本 3.3.5 項に記述した。

2.1.5.7. 血液学的有害事象

UC 試験で認められた貧血，好中球減少症およびリンパ球減少症の有害事象について，解析結果をそれぞれ本 3.1.1.3，3.1.2.3 および 3.1.3.3 項に示した。

2.1.5.8. クレアチンキナーゼ増加の有害事象

CK 増加と関連する有害事象および横紋筋融解症の有害事象について，解析結果を本 3.5.3 および 3.5.4 項に示した。

2.2. 個別有害事象の文章による説明

第 5 部に添付した UC の各試験の総括報告書に，死亡，重篤な有害事象，子宮内曝露（母系曝露および父系曝露を含む），中止に至った有害事象，着目すべき有害事象（非重篤），判定された悪性腫瘍，日和見感染，主要な心血管系事象，消化管穿孔（瘻孔および膿瘍を除く），ILD または潜在的 Hy's law 例，判定された潜在的な DILI の事象に関する安全性の叙述を示した。

安全性の叙述は治験薬の投与中止に至った事象の発現日によらず，すべての死亡およびすべての悪性腫瘍（NMSC を除く）について作成した。また，その他上記の事象についてもトファシチニブの臨床試験に被験者が参加した期間中または治験薬の投与中止後 28 日以内に発現した安全性の叙述を作成した。継続中の A3921139 試験ではデータカットオフ（2016 年 7 月 8 日）の時点で入手可能な情報を反映した。

3. 臨床検査値の評価

本項では，UC の臨床プログラムにおける特定の臨床検査所見および関連する有害事象を評価した。必要に応じて，臨床検査コホートおよび A3921139 試験について，臨床検査結果を経時的な連続変数として示した。平均値は主要な代表値として用いた。多くの臨床検査値で，平均値と中央値は同程度であった。

臨床検査所見のカテゴリカル変数の解析結果を三つのコホートそれぞれについて示した。臨床検査に関連する有害事象も評価した。また，UC 以外の患者を対象として，血清脂質，CK，免疫学的評価へのトファシチニブの影響を検討する臨床試験データを本 4.5.6 項に示した。

3.1. 血液学的臨床検査

3.1.1. ヘモグロビン

トファシチニブは特定の濃度で JAK2 よりも JAK1/3 を特異的に阻害すると考えられているが，JAK2 阻害によりエリスロポエチンのシグナル伝達を阻害する可能性がある。一方で，トファシチニブは，活動期にある UC に関連した直腸出血を軽減し，慢性基礎疾患の活動性を軽減することにより，慢性疾患の貧血を改善する可能性がある。UC 患者におけるヘモグロビンの変動は，トファシチニブの投与量に基づくこれらの作用の複合効果に影響を受ける。

3.1.1.1. ヘモグロビンの変化

UC の寛解導入試験では, スクリーニング時のヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の被験者を除外した。ヘモグロビン値は，治験薬投与期間中に定期的にモニターした。

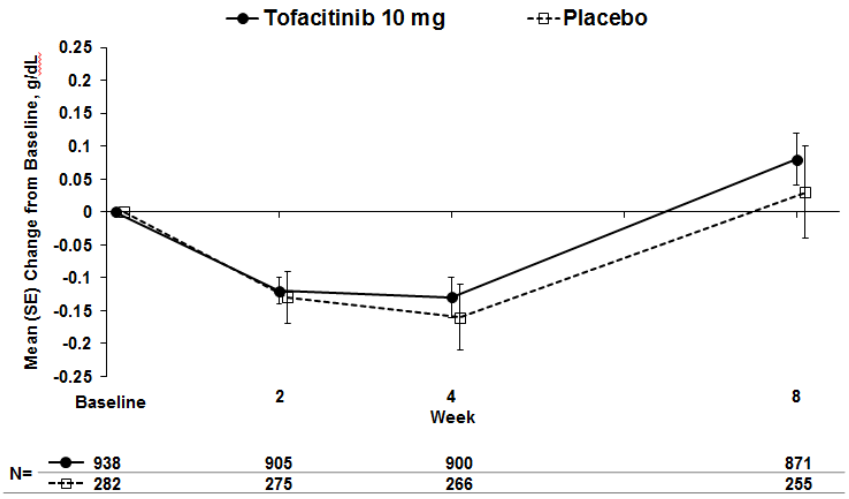
臨床検査コホート

臨床検査コホートでは，ベースラインを，寛解導入試験の治験薬（トファシチニブまたはプラセボ）の初回投与前の臨床検査値と定義した。ベースラインのヘモグロビンの平均値は，プラセボ群で 12.9 g/dL，トファシチニブ 10 mg BID 群で 12.8 g/dL であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。8 週間の寛解導入療法後に，ヘモグロビンのベースラインからの変化が両投与群でわずかに認められ，平均変化量はプラセボ群で 0.03 g/dL（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で 0.08 g/dL（増加）であった。

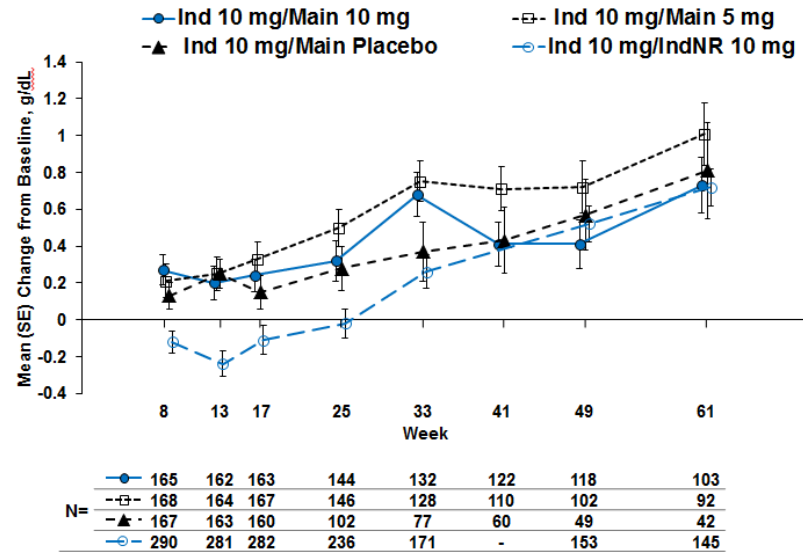
トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を完了した被験者で， Post-induction phase に認められた経時的なヘモグロビンの増加は，トファシチニブ群またはプラセボ群で同程度であった。Induction phase の後，Post-induction phase の 52 週間投与終了（最長計 61 週間投与）時点の，ベースライン（寛解導入療法開始前）からの平均変化量は，すべての投与群（プラセボ群，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群）で 0.7～1.0 g/dL（増加）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.lab）。ヘモグロビンは，寛解導入療法終了後 52 週間にわたり継続して増加すると考えられた（Figure 3）。

Figure 3.　ヘモグロビン（g/dL）のベースラインからの経時的な平均変化（SE）

Panel A　Induction phase（最長 9 週間）



Panel B　Post-induction phase（52 週間）



Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)
Induction phase（最長 9 週間）および Post-induction phase（52 週間）の総投与期間は最長 61 週間であった。
Ind : induction（寛解導入療法），IndNR : induction non-responder，Main : maintenance（寛解維持療法），SCS : summary of clinical safety，SE：標準誤差

A3921139 試験（長期非盲検試験）

ベースラインは，A3921139 試験開始直前の臨床検査値と定義した。A3921139 試験の臨床検査値は，本試験での開始投与量（トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID）別に連続変数として解析した。A3921139 試験は継続中であり，被験者の試験中止により本長期非盲検試験を継続する

被験者数は徐々に減り，またデータカットオフ時点までに被験者が到達した来院日までの集計では，より長期間の投与となるため例数が少なくなる。

長期非盲検試験のヘモグロビンの平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 13.8 g/dL，10 mg BID 群で 12.8 g/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験では経時的なヘモグロビンの増加がわずかに認められ，Month 24 でのベースラインから平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.7 g/dL（増加），10 mg BID 群で 1.0 g/dL（増加）であった。

長期非盲検試験の日本人集団では，ヘモグロビンの平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 12.5 g/dL，10 mg BID 群で 12.3 g/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では経時的なヘモグロビンの増加がわずかに認められ，Month 24 でのベースラインから平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.9 g/dL（増加），10 mg BID 群で 1.6 g/dL（増加）であった。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団では，ヘモグロビンの平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 13.3 g/dL，10 mg BID 群で 12.3 g/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では経時的なヘモグロビンの増加がわずかに認められ，Month 24 でのベースラインから平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.9 g/dL（増加），10 mg BID 群で 1.2 g/dL（増加）であり，Month 36 では，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.8 g/dL（増加），10 mg BID 群で 1.8 g/dL（増加）であった。

3.1.1.2. ヘモグロビンのカテゴリカル解析

ヘモグロビン減少の分類

ヘモグロビンのベースラインからの減少について，以下の分類に該当する被験者の割合をコホート 1，コホート 2 およびコホート 3 で評価した。

- 分類 1：ベースラインからの減少が 1 g/dL 以上 2 g/dL 以下
- 分類 2：ベースラインからの減少が 2 g/dL 超 3 g/dL 未満またはヘモグロビンが 7 g/dL 超 8 g/dL 未満
- 分類 3：ベースラインからの減少が 3 g/dL 以上またはヘモグロビンが 7 g/dL 以下

コホート 1（P2P3 Induction）では，分類 3 のヘモグロビンの減少に該当した被験者の割合はプラセボ群（2.5%）とトファシチニブ 10 mg BID 群（1.7%）で同程度であった。コホート 2（P3 Maintenance）では，分類 3 のヘモグロビンの減少に該当した被験者の割合は，プラセボ群で 2.5%，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.5%，10 mg BID 群で 4.6%であった。IndNR 集団で分類 3 のヘモグロビンの減少に該当した被験者の割合（2.6%）は，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群（4.6%）に比べて低かった（Table 56）。

コホート 3（P2P3LTE）のトファシチニブ全用量群で分類 3 のヘモグロビンの減少に該当した被験者の割合（5.3%）は，コホート 2（P3 Maintenance）で認められた被験者の割合の範囲（0.5%～

4.6%）とおおむね同程度であり，ヘモグロビンの減少の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（Table 56）。

コホート 3（P2P3LTE）のトファシチニブ全用量群で分類 3 のヘモグロビンの減少に該当した被験者の割合は，日本人集団（3.1%）と全体（5.3%）で大きな差はなかった（Table 56）。

Table 56. ヘモグロビンの減少の各分類に該当した被験者の割合：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ
		5 mg BID	10 mg BID	合計	10 mg BID
コホート 1（P2P3 Induction）					
被験者数	281	NA	931	NA	NA
分類 1，n（%）	50 (17.8)	NA	185 (19.9)	NA	NA
分類 2，n（%）	15 (5.3)	NA	21 (2.3)	NA	NA
分類 3，n（%）	7 (2.5)	NA	16 (1.7)	NA	NA
コホート 2（P3 Maintenance）					
被験者数	198	198	195	393	425
分類 1，n（%）	34 (17.2)	32 (16.2)	51 (26.2)	83 (21.1)	91 (21.4)
分類 2，n（%）	10 (5.1)	12 (6.1)	4 (2.1)	16 (4.1)	25 (5.9)
分類 3，n（%）	5 (2.5)	1 (0.5)	9 (4.6)	10 (2.5)	11 (2.6)

	トファシチニブ全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）					
全体集団					
被験者数	1148	172	976	216	768
分類 1，n（%）	317 (27.6)	48 (27.9)	269 (27.6)	52 (24.1)	209 (27.2)
分類 2，n（%）	87 (7.6)	11 (6.4)	76 (7.8)	8 (3.7)	67 (8.7)
分類 3，n（%）	61 (5.3)	4 (2.3)	57 (5.8)	5 (2.3)	49 (6.4)
日本人集団					
被験者数	65	13	52	17	40
分類 1，n（%）	17 (26.2)	3 (23.1)	14 (26.9)	3 (17.6)	9 (22.5)
分類 2，n（%）	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.8)	0 (0.0)	1 (2.5)
分類 3，n（%）	2 (3.1)	1 (7.7)	1 (1.9)	1 (5.9)	1 (2.5)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.3.c1 15OCT2016 (00:11)，14.3.7.3.c2 18OCT2016 (12:28)，14.3.7.3.inr 20OCT2016 (22:00)，14.3.7.3.c3b 14OCT2016 (16:03)，14.3.7.3.c3a 14OCT2016 (16:04)，14.3.7.3.c3b.j 02NOV2016 (19:32)，14.3.7.3.c3a.j 02NOV2016 (19:34)

BID：1 日 2 回，IndNR：induction non-responder，LTE：long-term extension，n：有害事象の発現例数，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety

分類 1：ベースラインからの減少が 1 g/dL 以上 2 g/dL 以下

分類 2：ベースラインからの減少が 2 g/dL 超 3 g/dL 未満またはヘモグロビンが 7 g/dL 超 8 g/dL 未満

分類 3：ベースラインからの減少が 3 g/dL 以上またはヘモグロビンが 7 g/dL 以下

被験者が二つ以上のヘモグロビンの減少のカテゴリに該当する場合，最も重症度が高いカテゴリで集計した。早期中止の追跡調査からのデータを含む。

ヘモグロビンの減少に関する中止基準

UC 患者を対象とした第 3 相試験では, 1 回目のヘモグロビン値が 8 g/dL 未満またはベースラインから 2 g/dL 超の減少の場合は，確認のために再検査を実施することとした。また，2 回連続でヘモグロビン値が 8 g/dL 未満またはベースラインから 30%超の減少の場合は, 該当被験者の試験を中止することとした。

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を受け，試験中止基準に該当するヘモグロビンの減少が確認された被験者の割合は低かった（トファシチニブ全用量群で 1.2%，13 例）（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.3.1.c3b）。ヘモグロビン減少のため試験を中止した 9 例のうち, 6 例で約 90 日以内に回復傾向が認められ, 3 例では追跡調査終了時点で未回復であった。この 9 例のうち大半は，直腸出血が認められる活動期にある UC であり，トファシチニブ投与中止後のヘモグロビンの回復の評価を困難にした。

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の日本人集団で試験中止基準に該当するヘモグロビンの減少は認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.3.1.c3b.j）。

3.1.1.3. 貧血の有害事象

貧血の有害事象は，造血障害による赤血球減少症［MedDRA 標準検索式（SMQ）］にコード化される事象とした（Appendix 6）。貧血の有害事象の割合［コホート 1（P2P3 Induction）］および発現率［コホート 2（P3 Maintenance）］は，プラセボ群およびトファシチニブ群で同程度であった。コホート 2（P3 Maintenance）の貧血の発現率に明らかな用量反応性は認められなかった。詳細は Appendix 14 に示した。

3.1.1.4. ヘモグロビンのまとめ

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所定の中止基準に該当し，早期中止に至った被験者は少数例であった。

3.1.2. 好中球

3.1.2.1. 絶対好中球数（ANC）の変化

UC 患者を対象とした寛解導入試験では, スクリーニング時の ANC が 1.2×10^9/L 未満の被験者を除外した。ANC 値は，治験薬投与期間中に定期的にモニターした。

臨床検査コホート

ベースラインの ANC の平均値は，プラセボ群で 5.8×10^9/L，トファシチニブ 10 mg BID 群で 5.9×10^9/L であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。8 週間の寛解導入療法後に，ANC にわずかな減少が両投与群で同程度認められ，ベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で-0.32×10^9/L（減少），トファシチニブ 10 mg BID 群で-0.34×10^9/L（減少）であった。

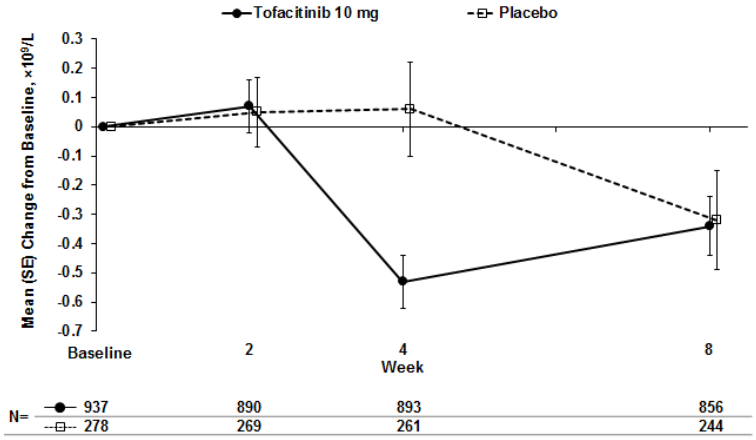
トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を完了した被験者では，その後のプラセボまたはトファシチニブの 52 週間（Post-induction phase）の投与開始から最初の 4 週間に ANC の減少が認められた。Post-induction phase の 52 週間投与終了時点（最長計 61 週間投与）のベースライン

（寛解導入療法開始前）からの平均変化量は，プラセボ群で−0.9×10^9/L（減少），トファシチニブ 5 mg BID 群で−0.7×10^9/L（減少），トファシチニブ 10 mg BID 群で−1.5×10^9/L（減少），IndNR 集団で−0.5×10^9/L（減少）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.lab）（Figure 4）。Post-induction phase の 52 週間投与終了時の ANC の平均値は，基準範囲内であった（Table 57）。

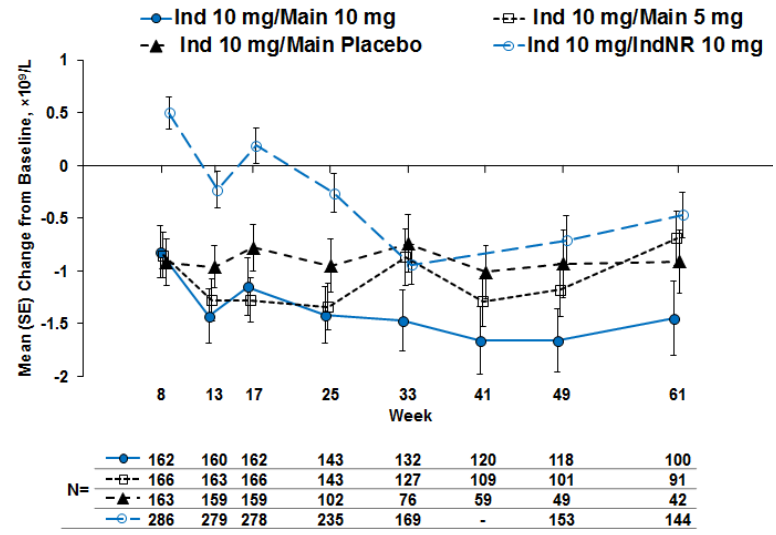
臨床検査コホートの ANC を Table 57 に要約した。

Figure 4.　ANC（×10^9/L）のベースラインからの経時的な平均変化（SE）

Panel A　Induction phase（最長 9 週間）



Panel B　Post-induction phase（52 週間）



Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)
Induction phase（最長 9 週間）および Post-induction phase（52 週間）の総投与期間は最長 61 週間であった。
ANC：絶対好中球数，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，Main：maintenance（寛解維持療法），SCS：summary of clinical safety，SE：標準誤差

Table 57. 絶対好中球数（×10^9/L）：臨床検査コホートおよび A3921139

ANC 平均（SD）	投与群	ベースライン	Week 8	Week 61	Month 24
臨床検査コホート：Induction phase	プラセボ	5.77 (2.69)	5.51 (2.69)	NA	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	5.90 (2.87)	5.58 (2.66)	NA	NA
臨床検査コホート：Post-induction phase	Ind 10 mg/プラセボ	NA	5.26 (2.23)	4.40 (1.70)	NA
	Ind 10 mg/Main 5 mg	NA	4.96 (2.56)	4.75 (1.93)	NA
	Ind 10 mg/Main 10 mg	NA	5.33 (2.59)	4.34 (1.59)	NA
	Ind 10 mg/IndNR 10 mg	NA	6.17 (2.83)	4.81 (2.01)	NA
A3921139	トファシチニブ 5 mg BID	4.23 (1.61)	NA	NA	5.09 (1.41)
	トファシチニブ 10 mg BID	5.93 (2.68)	NA	NA	4.44 (1.79)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5
ANC：絶対好中球数，BID：1日2回，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，Main：maintenance（寛解維持療法），NA：該当なし，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差

長期非盲検試験（A3921139）

ANC の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 4.2×10^9/L，10 mg BID 群で 5.9×10^9/L であった（CTD 5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験における ANC は，トファシチニブ 5 mg BID 群ではおおむね一定に推移し，10 mg BID 群では経時的に減少した。Month 24 での ANC のベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.5×10^9/L（増加），10 mg BID 群で−1.3×10^9/L（減少）であった。Month 24 での ANC の平均値は，基準範囲内であった（Table 57）。

長期非盲検試験の日本人集団において，ANC の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 3.3×10^9/L，10 mg BID 群で 4.9×10^9/L であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験における ANC は，トファシチニブ 5 mg BID 群ではおおむね一定に推移し，10 mg BID 群では経時的に減少した。Month 24 での ANC のベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で−0.2×10^9/L（減少），10 mg BID 群で−2.0×10^9/L（減少）であった。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団において，ANC の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 3.6×10^9/L，10 mg BID 群で 4.9×10^9/L であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験における ANC は，トファシチニブ 5 mg BID 群ではおおむね一定に推移し，10 mg BID 群では経時的に減少した。Month 24 での ANC のベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で−0.6×10^9/L（減少），10 mg BID 群で−1.5×10^9/L（減少）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で−1.2×10^9/L（減少），10 mg BID 群で−1.6×10^9/L（減少）であった。

トファシチニブの長期投与を評価した RA 試験のデータ

UC 以外の患者を対象としたトファシチニブの長期試験の ANC について，大規模な RA 臨床プログラムのデータに基づき，解析した。ベースラインからトファシチニブ投与開始後 6 ヵ月の時点で，ANC の変化量の中央値は，トファシチニブ 5 mg BID の投与を受けた被験者で−0.8×10^9/L（減少），10 mg BID の投与を受けた被験者で−1.0×10^9/L（減少）であった。投与開始後 24 ヵ月にわたり，ANC の変化量は比較的安定して推移した。

RA 患者を対象としたトファシチニブの臨床試験では，トファシチニブ群における ANC の平均値の減少と同程度の減少がアダリムマブ群でも認められ，急性期反応物質の減少を伴っていた。このことから，ANC のこれらの変化は主に炎症の減少に関連しており，トファシチニブの作用機序に特異的なものではないことが示唆された。

3.1.2.2. ANC のカテゴリカル解析

ベースライン後の ANC が 1.5×10^9/L 未満の被験者の割合をコホート 1, コホート 2 およびコホート 3 で評価した。ANC が 1.5×10^9/L 未満（確定）は 2 回連続の血液検査で ANC が 1.5×10^9/L 未満の場合と定義した。

コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団の，いずれのトファシチニブ群においても，ベースライン時の ANC が 1.5×10^9/L 未満の被験者の割合に比べて，ベースライン後の ANC が 1.5×10^9/L 未満（確定）の被験者の割合に増加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 0.3%であり，ベースライン時の ANC が 1.5×10^9/L 未満の被験者の割合と同程度であった（Table 58）。

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。

Table 58. ANC が 1.5×10^9/L 未満の被験者の割合［ベースライン時およびベースライン後（確定）］：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ全用量群）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ
		5 mg BID	10 mg BID	合計	10 mg BID
コホート 1（P2P3 Induction）					
被験者数：ベースライン時	278	NA	937	NA	NA
ANC <1.5 ×10^9/L ，n(%）：ベースライン時	2 (0.7)	NA	2 (0.2)	NA	NA
被験者数：ベースライン後	277	NA	928	NA	NA
ANC <1.5 ×10^9/L ，n(%）：ベースライン後（確定）	0	NA	0	NA	NA
コホート 2（P3 Maintenance）					
被験者数：ベースライン時	195	197	195	392	427
ANC <1.5 ×10^9/L ，n(%）：ベースライン時	1 (0.5)	2 (1.0)	2 (1.0)	4 (1.0)	2 (0.5)
被験者数：ベースライン後	198	198	195	393	425
ANC <1.5 ×10^9/L ，n(%）：ベースライン後（確定）	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose		Post-Induction Dose	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）					
全体					
被験者数：ベースライン時	1154	172	982	216	766
ANC <1.5 ×10^9/L ，n(%）：ベースライン時	4 (0.3)	0	4 (0.4)	0	3 (0.4)
被験者数：ベースライン後	1148	172	976	216	768
ANC <1.5 ×10^9/L ，n(%）：ベースライン後（確定）	4 (0.3)	1 (0.6)	3 (0.3)	0	3 (0.4)
日本人					
被験者数：ベースライン時	65	13	52	17	40
ANC <1.5 ×10^9/L ，n(%）：ベースライン時	0	0	0	0	0
被験者数：ベースライン後	65	13	52	17	40
ANC <1.5 ×10^9/L ，n(%）：ベースライン後（確定）	1 (1.5)	0	1 (1.9)	0	1 (2.5)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.2.c1 16OCT2016 (14:21)，14.3.7.2.c2 18OCT2016 (12:24)，14.3.7.2.inr 15OCT2016 (11:49)，14.3.7.2.c3b 14OCT2016 (15:12)，14.3.7.2.c3a 14OCT2016 (15:14)，14.3.7.2.c3b.j，14.3.7.2.c3a.j
ANC：絶対好中球数，BID：1 日 2 回，IndNR：induction non-responder，LTE：long-term extension，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety
ANC <1.5×10^9/L 未満（確定）は 2 回連続の血液検査で ANC <1.5×10^9/L 未満の場合と定義した。
早期中止の追跡調査からのデータを含む。

ANC の減少に関する中止基準

UC 患者を対象とした第 3 相試験では，1 回目の ANC が 1.2×10^9/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た。また，2 回連続で ANC が 0.75×10^9/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。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 1 例（0.1%）が ANC 減少に関する試験中止基準に該当し，治験薬最終投与後 27 日目に急性骨髄性白血病が認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.3.1.c3b，本 2.1.2.2 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の日本人集団では，ANC 減少に関する試験中止基準に該当した被験者はいなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.3.1.c3b.j）。

3.1.2.3. 好中球減少症の有害事象

好中球減少症の有害事象は，好中球減少症の高位語（血液およびリンパ系障害の器官別大分類内）および顆粒球数減少および好中球数減少の二つの基本語（臨床検査の器官別大分類内）にコード化される事象とした（Appendix 6）。好中球減少症の有害事象報告は少なかった。コホート 2（P3 Maintenance）では好中球減少症の発現率に明らかな用量反応性は認められなかった。詳細は Appendix 14 に示した。

3.1.2.4. ANC のまとめ

52 週間の維持療法終了時に，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（確定）の被験者はコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）ではほとんど認められなかった。

3.1.3. リンパ球

本項には，ALC の変化量，ALC のカテゴリカル解析およびリンパ球減少症の有害事象について示す。リンパ球分画数およびリンパ球の機能に対するトファシチニブの影響の詳細については，本 4.5.6 項および CTD 5.3.5.3 項に示した。

3.1.3.1. 絶対リンパ球数（ALC）の変化

UC 患者を対象とした寛解導入試験では，スクリーニング時の ALC が 0.5×10^9/L 未満の被験者を除外した。ALC 値は，治験薬投与期間中に定期的にモニターした。

臨床検査コホート

ベースラインの ALC の平均値は，プラセボ群で 1.80×10^9/L，トファシチニブ 10 mg BID 群で 1.86×10^9/L であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。8 週間の寛解導入療法後，ALC のベースラインからの変化はわずかであり，平均変化量はプラセボ群で 0.10×10^9/L（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で-0.02×10^9/L（減少）であった。

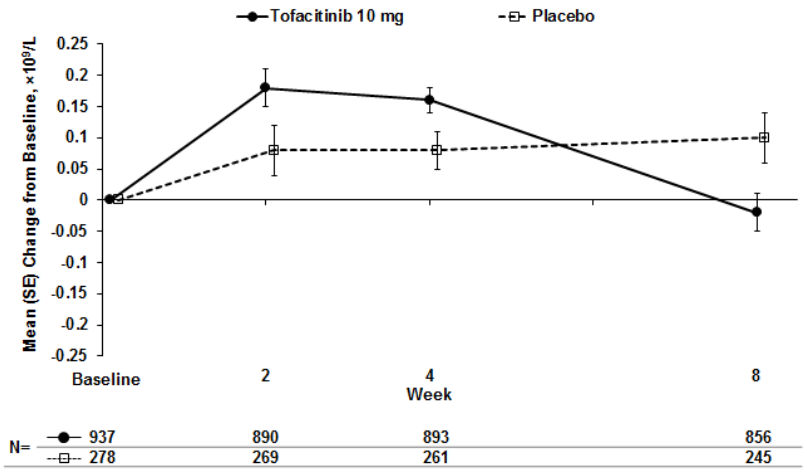
トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を完了した被験者では，Post-induction phase の 52 週間に ALC のさらなる減少が認められた。Post-induction phase の 52 週間投与終了（最長計 61 週間投与）時点の，ベースライン（寛解導入療法開始前）からの平均変化量は，寛解維持試験のプ

ラセボ群で−0.12×10^9/L（減少），トファシチニブ 5 mg BID 群で−0.47×10^9/L（減少），10 mg BID 群で−0.44×10^9/L（減少），IndNR 集団で−0.46×10^9/L（減少）であった。ベースライン（寛解導入療法開始前）からの平均変化量（減少）は，各トファシチニブ群でプラセボ群に比べてわずかに大きかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.lab）（Figure 5）。Post-induction phase の 52 週間投与終了時の ALC の平均値は，基準範囲内であった（Table 59）。

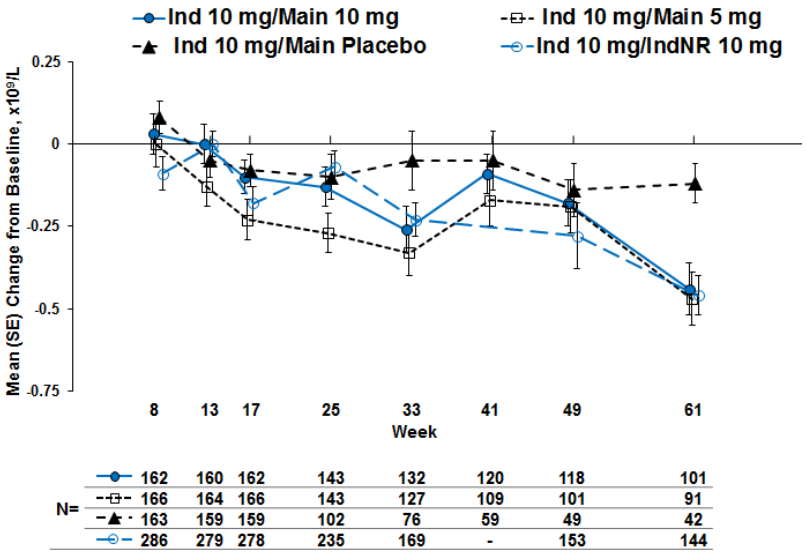
臨床検査コホートの ALC を Table 59 に要約した。

Figure 5.　ALC（×10^9/L）のベースラインからの経時的な平均変化（SE）

Panel A　Induction phase（最長 9 週間）



Panel B　Post-induction phase（52 週間）



Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)
Induction phase（最長 9 週間）および Post-induction phase（52 週間）の総投与期間は最長 61 週間であった。
ALC：絶対リンパ球数，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，Main：maintenance（寛解維持療法），SCS：summary of clinical safety，SE：標準誤差

Table 59. 絶対リンパ球数（×10^9/L）：臨床検査コホートおよび A3921139

ALC 平均（SD）	投与群	ベースライン	Week 8	Week 61	Month 24
臨床検査コホート：Induction phase	プラセボ	1.80 (0.77)	1.92 (0.79)	NA	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	1.86 (0.86)	1.87 (0.91)	NA	NA
臨床検査コホート：Post-induction phase	Ind 10 mg/プラセボ	NA	1.93 (0.84)	1.87 (0.64)	NA
	Ind 10 mg/Main 5 mg	NA	1.96 (0.99)	1.49 (0.60)	NA
	Ind 10 mg/Main 10 mg	NA	1.88 (0.73)	1.47 (0.55)	NA
	Ind 10 mg/IndNR 10 mg	NA	1.78 (0.96)	1.37 (0.53)	NA
A3921139	トファシチニブ 5 mg BID	1.58 (0.58)	NA	NA	1.07 (0.33)
	トファシチニブ 10 mg BID	1.73 (0.81)	NA	NA	1.30 (0.55)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5
ALC：絶対リンパ 球数，BID：1 日 2 回，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，Main：maintenance（寛解維持療法），NA：該当なし，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差

長期非盲検試験（A3921139）

長期非盲検試験の ALC の平均ベースライン値は, トファシチニブ 5 mg BID 群で 1.6×10^9/L, 10 mg BID 群で 1.7×10^9/L であった（CTD 5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験では, 両投与群で経時的な ALC の減少が認められた。Month 24 における ALC のベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で−0.6×10^9/L（減少），10 mg BID 群で−0.4×10^9/L（減少）であった。トファシチニブの長期投与の ALC に及ぼす影響を評価するためには, より多数例での追跡調査が必要である。

長期非盲検試験の日本人集団では，ALC の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 1.2×10^9/L，10 mg BID 群で 1.3×10^9/L であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験のトファシチニブ 5 mg BID 群では一定の範囲内での変動であり，10 mg BID 群では経時的に減少した。Month 24 における ALC のベースラインからの変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.2×10^9/L（増加），10 mg BID 群で−0.3×10^9/L（減少）であった。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団において，ALC の平均ベースライン値は, トファシチニブ 5 mg BID 群で 1.3×10^9/L, 10 mg BID 群で 1.3×10^9/L であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験のトファシチニブ 5 mg BID 群では一定の範囲内での変動であり，10 mg BID 群では経時的に減少した。Month 24 における ALC のベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.2×10^9/L（増加），10 mg BID 群で−0.3×10^9/L（減少）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 0.0×10^9/L（増加），10 mg BID 群で−0.3×10^9/L（減少）であった。

トファシチニブの長期投与を評価した RA 試験のデータ

UC 以外の患者を対象としたトファシチニブの長期試験の ALC について，大規模な RA 臨床プログラムのデータに基づき，解析した。ベースラインからトファシチニブ投与開始後の Month 6 から Month 24 まで，ALC は用量反応的な減少を示した。長期継続投与の試験期間中に，トファシチニブ群でさらに ALC のベースラインからの減少がわずかに認められた。ALC のベースライン（治験薬投与開始前）からの変化量の中央値は，約−0.39×10^9/L（約 25%）であり，トファシチニブ投与開始から約 48 ヵ月後までに安定すると考えられた。

リンパ球分画に対するトファシチニブ投与の影響の評価は CTD 5.3.5.3 項に示した。

3.1.3.2. ALC のカテゴリカル解析

ベースライン後の ALC が 1.0×10^9/L 未満の被験者の割合をコホート 1, コホート 2 およびコホート 3 で評価した。ALC が 1.0×10^9/L 未満（確定）は 2 回連続の血液検査で ALC が 1.0×10^9/L 未満の場合と定義した。

コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance）および IndNR 集団の，いずれのトファシチニブ群においても, ベースライン時の ALC が 1.0×10^9/L 未満の被験者の割合に比べて, ベースライン後の ALC が 1.0×10^9/L 未満（確定）の被験者の割合に意味のある増加は認められなかった。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 未満の被験者の割合は 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）の被験者の割合は 16.4%であった（Table 60）

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，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），ベースライン後の ALC が 1.0×10^9/L 未満（確定）の被験者の割合は 32.3%（21/65 例）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.7.1.c3b.j）。

Table 60. ALC が 1.0×10^9/L 未満の被験者の割合［ベースライン時およびベースライン後（確定）］の被験者の割合：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ全用量群）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ
		5 mg BID	10 mg BID	全用量群	10 mg BID
コホート 1（P2P3 Induction）					
被験者数：ベースライン時	278	NA	937	NA	NA
ALC <1.0 ×10^9/L，n (%)：ベースライン時	35 (12.6)	NA	113 (12.1)	NA	NA
被験者数：ベースライン後	277	NA	928	NA	NA
ALC <1.0 ×10^9/L，n (%)：ベースライン後（確定）	21 (7.6)	NA	61 (6.6)	NA	NA
コホート 2（P3 Maintenance）					
被験者数：ベースライン時	195	197	195	392	427
ALC <1.0 ×10^9/L，n (%)：ベースライン時	15 (7.7)	22 (11.2)	12 (6.2)	34 (8.7)	56 (13.1)
被験者数：ベースライン後	198	198	195	393	425
ALC <1.0 ×10^9/L，n (%)：ベースライン後（確定）	7 (3.5)	23 (11.6)	16 (8.2)	39 (9.9)	54 (12.7)

	トファシチニブ全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）					
被験者数：ベースライン時	1154	172	982	216	766
ALC <1.0 ×10^9/L，n (%)：ベースライン時	127 (11.0)	13 (7.6)	114 (11.6)	20 (9.3)	74 (9.7)
被験者数：ベースライン後	1148	172	976	216	768
ALC <1.0 ×10^9/L，n (%)：ベースライン後（確定）	188 (16.4)	29 (16.9)	159 (16.3)	34 (15.7)	122 (15.9)
日本人					
被験者数：ベースライン時	65	13	52	17	40
ALC <1.0 ×10^9/L，n (%）：ベースライン時	7 (10.8)	0 (0.0)	7 (13.5)	1 (5.9)	3 (7.5)
被験者数：ベースライン後	65	13	52	17	40
ALC <1.0 ×10^9/L，n (%）：ベースライン後（確定）	21 (32.3)	3 (23.1)	18 (34.6)	3 (17.6)	12 (30.0)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.1.c1 16OCT2016 (14:24)，14.3.7.1.c2 18OCT2016 (12:22)，14.3.7.1.inr 15OCT2016 (11:47)，14.3.7.1.c3b 14OCT2016 (15:05)，14.3.7.1.c3a 14OCT2016 (15:08)，14.3.7.1.c3b.j，14.3.7.1.c3a.j
ALC が 1.0×10^9/L 未満（確定）は 2 回連続の血液検査で ALC が 1.0×10^9/L 未満の場合と定義した。
ALC：絶対リンパ球数，BID：1 日 2 回，IndNR：induction non-responder，LTE：long-term extension，NA：該当なし，n：有害事象の発現例数，P2：Phase 2，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety

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ベースライン後の ALC が 1×10^9/L 未満（確定）の被験者一覧を Table 61 に示した。

Table 61. ベースライン後の ALC が 1×10^9/L 未満（確定）の被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

発現時の試験/被験者 ID/発現時の投与群	寛解導入試験/被験者 ID	年齢（歳）[a]/性別	ALC（$\times10^9$/L）		
			ベースライン	最低値	最終値
A3921139/13181001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13181001	29/女性	1.33	0.78	0.78
A3921139 /13191003/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13191001	64/男性	1.18	0.83	0.87
A3921139 /13211001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13211001	21/女性	0.99	0.52	1.64
A3921139/13211002/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13211002	39/男性	1.43	0.55	1.39
A3921139/13221001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13221001	60/男性	1.54	0.59	0.69
A3921096/13221001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13221002	48/男性	1.41	0.81	0.81
A3921139/13221002/トファシチニブ 10 mg BID			0.81	0.66	0.66
A3921094/13231005/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13231005	37/男性	0.52	0.37	0.37
A3921139/13251001/トファシチニブ 5 mg BID	A3921094 / 13251001	55/男性	1.27	0.77	0.80
A3921139/13251002/トファシチニブ 5 mg BID	A3921094 / 13251002	47/男性	1.12	0.95	0.95
A3921139/13251003/トファシチニブ 5 mg BID	A3921094 / 13251005	61/女性	0.82	0.46	0.59
A3921139/13261001/トファシチニブ 5 mg BID	A3921094 / 13261003	52/女性	0.69	0.69	1.16
A3921139/13311001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13311002	34/男性	1.10	0.80	0.80
A3921139/13321001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13321002	28/女性	1.05	0.51	0.53
A3921139/13351001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13351002	57/男性	0.96	0.87	1.05
A3921139/13371001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13371003	42/女性	2.51	0.71	1.02
A3921096/13551001/トファシチニブ 5 mg BID	A3921094 / 13551001	21/男性	1.34	0.68	1.00

Table 61. ベースライン後の ALC が 1×10^9/L 未満（確定）の被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

発現時の試験/被験者 ID/発現時の投与群	寛解導入試験/被験者 ID	年齢（歳）[a]/性別	ALC（$\times10^9$/L）		
			ベースライン	最低値	最終値
A3921139/13551005/トファシチニブ 5 mg BID	A3921094 / 13551003	34/女性	1.16	0.70	0.70
A3921094/ 13561001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13561001	69/男性	0.65	0.40	0.52
A3921139/13561002/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13561008	68/男性	1.08	0.87	0.85
A3921094/13571001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13571001	42/女性	0.97	0.71	0.71
A3921096/13571001/トファシチニブ 5 mg BID			0.71	0.67	0.94
A3921139/13571001/トファシチニブ 10 mg BID			0.94	0.66	0.90
A3921094/13741001/トファシチニブ 10 mg BID	A3921094 / 13741001	73/男性	0.99	0.52	0.52
A3921139/13741001/トファシチニブ 10 mg BID			0.52	0.32	0.82

Source：5.3.5.3 SCS Table 16.5.c3, 5.3.5.1 A3921094-report-body Table 16.2.4.1, 16.2.7, 16.2.8.1.1, 16.2.8.1.2, 16.2.8.1.3, A3921096-report-body Table 16.2.7, 16.2.8.1.1, 16.2.8.1.2, 16.2.8.1.3, 5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 16.2.7, 16.2.8.1.1，16.2.8.1.2，16.2.8.1.3

発現時の用量および試験を示す。ALC の測定値は発現時の試験でのベースライン値（またはベースライン付近の値），最低値，最終値（A3921139 試験ではデータカットオフ時点）を示す。

ALC：絶対リンパ球数，BID：1 日 2 回，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety

a.寛解導入試験のベースライン時の年齢

日本人集団で ALC が 1×10^9/L 未満に低下した 21 例のうち，リンパ球減少症 1 例［A3921094 試験 13561001（1 件）］およびリンパ球数減少 2 例［A3921139 試験 13311001（1 件），13251003（2 件）］が有害事象として報告された（CTD 5.3.5.1 項 A3921094-report-body Table 16.2.7，5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.8.8.c3b）。この 3 例の有害事象はいずれも軽度で非重篤であった。このうちリンパ球減少症 1 例は投与中止後に回復が認められた。リンパ球数減少が認められた 2 例のうち，1 例（2 件）の転帰は回復であり，1 例はデータカットオフ時点で未回復であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.8.8.c3b，5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 16.2.7）。また，リンパ球減少症 1 例［A3921094 試験 13561001（1 件）］およびリンパ球数減少 2 例［A3921139 試験 13311001（1 件），13251003（2 件）］の計 3 例のうち，2 例（A3921094 試験 13561001，A3921139 試験 13251003）では，ALC が 0.5×10^9/L 未満までの減少が認められ，試験を中止した（後述，Table 62）。上記の 3 例に着目すべき有害事象は認められなかった（本 2.1.5 項）。

ALC の減少に関する中止基準

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た。また，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。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，トファシチニブ全用量群の 8 例（0.7%）が ALC 減少に関連する中止基準に該当した（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.3.1.c3b）。ALC 減少のため試験を中止した 6 例の ALC の回復にはばらつきがあり，最終投与後 30 日以内に回復または回復傾向の被験者と未回復の被験者が認められた。

日本人集団では，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 1 回目の ALC が 0.5×10^9/L 未満に該当した被験者は 4 例（6.2%）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.3.1.c3b.j）。試験中止基準に該当した被験者の ALC のベースラインはいずれも 1×10^9/L 未満であった（Table 62）。このうち 2 回連続で ALC が 0.5×10^9/L 未満に該当し，試験を中止した被験者は 1 例（A3921094 試験 13561001）のみであった。本被験者では，有害事象としてリンパ球減少症が報告されたが，転帰は回復であった（上述）。

Table 62. ALC の減少に関する中止基準に該当した被験者一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

該当試験 No./被験者 ID/投与群	寛解導入試験 No./被験者 ID	年齢（歳）[a]/性別	ALC（×10^9/L）															
A3921094 /13231005	A3921094 /13231005	37/ 男性	Day −13	Day 1	Day 14	Day 21	Day 32	Day 58	Day 63	Day 85								
トファシチニブ 10 mg BID			0.54	0.52	0.46	0.62	0.57	0.49	0.57	0.37								
A3921094 /13561001	A3921094 /13561001	69/ 男性	Day 1	Day 15	Day 18	Day 29	Day 55	Day 57	Day 85									
トファシチニブ 10 mg BID			0.65	0.40	0.64	0.50	0.49	0.44	0.52									
A3921139/ 13251003	A3921094 /13251005	61/ 男性	Day −5	Day 29	Day 43	Day 58	Day 66	Day 120	Day 183	Day 274								
トファシチニブ 5 mg BID			0.82	0.46	0.78	0.47	0.70	0.51	0.53	0.59								
A3921139/ 13741001	A3921094 /13741001	73/ 男性	Day −2	Day 33	Day 62	Day 120	Day 183	Day 274	Day 365	Day 459	Day 547	Day 635	Day 733	Day 739	Day 823	Day 827	Day 914	Day 916
トファシチニブ 10 mg BID			0.52	0.77	0.84	0.91	0.88	0.64	0.56	0.40	0.54	0.52	0.43	0.53	0.32	0.65	0.40	0.82

Source：5.3.5.3 SCS Table 16.5.c3，5.3.5.1 A3921094-report-body Table 16.2.8.1.1，16.2.8.1.4，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 16.2.8.1.1，16.2.8.1.4
試験中止基準に該当したの用量および試験を示す。
測定日は試験中止に該当した試験での Day 1 から起算した日を示す。
ALC：絶対リンパ球数，BID：1 日 2 回，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety
a.寛解導入試験のベースライン時の年齢

トファシチニブの投与中止後の ALC の減少からの回復データについて，トファシチニブの RA の臨床プログラムのデータに基づき，解析した。ALC が 0.5×10^9/L 未満（確定）に至り，追跡調査を受けた被験者は RA 試験で 59 例であり，このうち，約 75%の被験者はトファシチニブの投与中止後約 3 週間（中央値）以内に ALC が 0.5×10^9/L 以上に達した。

3.1.3.3. リンパ球減少症の有害事象

リンパ球減少症の有害事象は，以下の基本語にコード化される事象とした（Appendix 6）。

- リンパ球減少症および新生児リンパ球減少症［血液およびリンパ系障害の器官別大分類内］
  または
- B リンパ球数減少，リンパ球数減少および T リンパ球数減少［臨床検査の器官別大分類内］

リンパ球減少症の有害事象報告は少なかった。コホート 2（P3 Maintenance）ではリンパ球減少症の発現率に明らかな用量反応性は認められなかった。詳細は Appendix 14 に示した。

3.1.3.4. ALC のまとめ

52 週間の維持療法終了時の ALC の平均変化量は，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）の被験者の割合は 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%のみであった。RA の臨床プログラムから得られたトファシチニブの長期投与のデータから，ALC はトファシチニブ投与の約 48 ヵ月後に安定することが示唆された。

日本人集団では，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 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%）であり，ALC のベースラインはいずれも 1×10^9/L 未満であった。4 例中リンパ球減少症およびリンパ球数減少が各 1 例に報告されたが，いずれも転帰は回復であった。

3.2. 血清脂質

本項には，脂質パラメータ（LDL-c，総コレステロール，HDL-c，トリグリセリド，LDL-c/HDL-c 比，総コレステロール/HDL-c 比）に関するデータを要約する。LDL-c/HDL-c 比およびトリグリセリドについてはベースラインからの平均変化率が多くの時点で中央値に比べて明らかに高値であったため，重要な評価時点では中央値も併記した。本 2.1.5.3.2 項に既述したように，主要な心血管系事象は UC の臨床プログラムではほとんど認められず，主要な心血管系事象の発現率における用量反応性を示唆する所見は認められなかった。

臨床検査コホートにおけるこれらのパラメータの経時的なベースラインからの変化率を CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.lab に，A3921139 試験の対応するデータを A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6 に示した。

3.2.1. LDL-c

臨床検査コホート

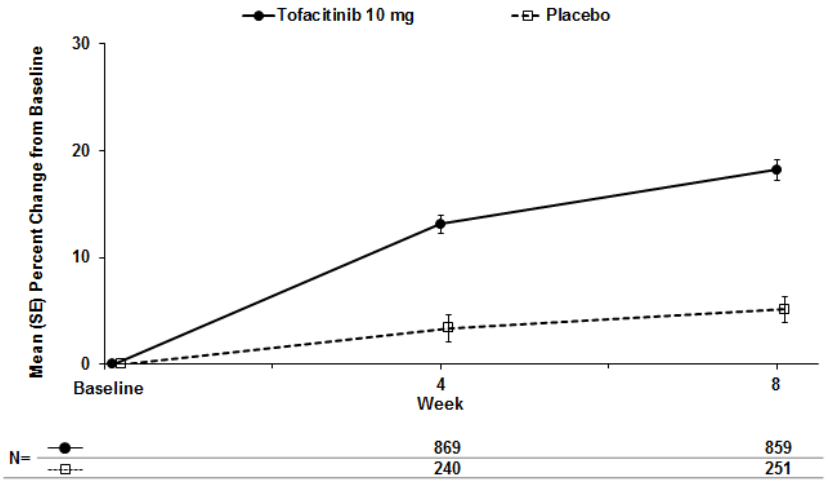
LDL-c の平均ベースライン値は，プラセボ群で 105 mg/dL，トファシチニブ 10 mg BID 群で 103 mg/dL であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。8 週間の寛解導入療法後に，トファシチニブ 10 mg BID 群で LDL-c 値の大きな変化が認められ，ベースラインからの平均変化率は，プラセボ群で 5.2%，トファシチニブ 10 mg BID 群で 18.2%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.c1）。トファシチニブ 10 mg BID 群の LDL-c は，8 週間の Induction phase をとおして継続的に増加すると考えられた。

トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を完了した被験者では，Post-induction phase の 52 週間投与期間中にトファシチニブ投与を継続した被験者で LDL-c 値の増加率がさらに上昇した。Post-induction phase の 52 週間において, 経時的な LDL-c の変化率はトファシチニブ群全体で同程度と考えられた。これに対してプラセボ群では，LDL-c はトファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法終了後 4 週間以内に寛解導入療法開始前のベースライン値の 10%程度減少し，その後プラセボ投与期間中に増加した。Post-induction phase の 52 週間投与終了時点（最長計 61 週間投与）でのベースライン（寛解導入療法開始前）からの平均変化率は，寛解維持試験のプラセボ群で 15.7%（増加），トファシチニブ 5 mg BID 群で 28.6%（増加），10 mg BID 群で 35.4%（増加），IndNR 集団で 25.9%（増加）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.lab）（Figure 6）。

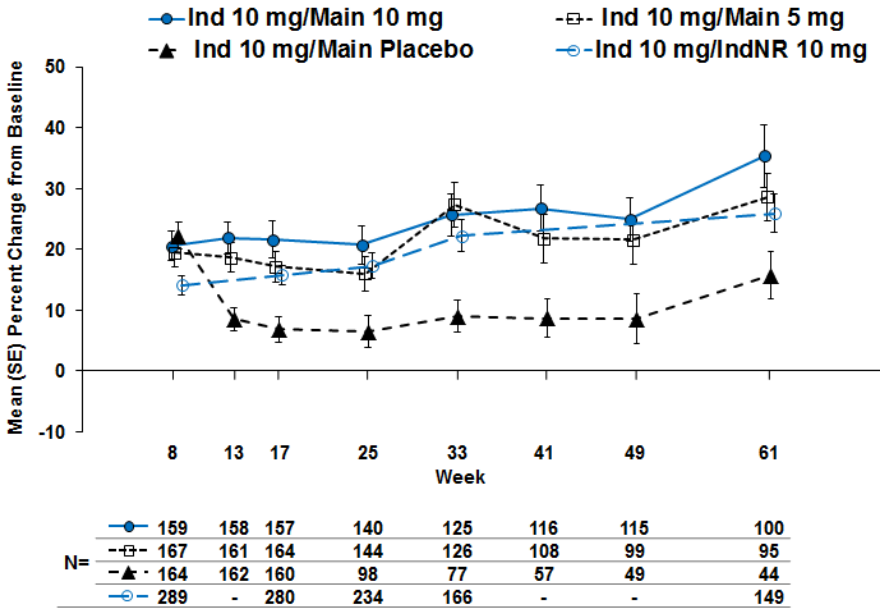
臨床検査コホートおよび A3921139 試験の LDL-c を Table 63 に要約した。

Figure 6.　LDL-c のベースラインからの経時的な平均変化率（SE）

Panel A　Induction phase（最長 9 週間）



Panel B　Post-induction phase（52 週間）



Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.2.c1 25SEP2016 (05:53)，14.3.2.2.lab 10APR2017 (17:49)
Induction phase（最長 9 週間）および Post-induction phase（52 週間）の総投与期間は最長 61 週間であった。
Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，LDL-c：低比重リポ蛋白質コレステロール，
Main：maintenance（寛解維持療法），SCS：summary of clinical safety，SE：標準誤差

Table 63. LDL-c（mg/dL）：臨床検査コホートおよび A3921139

LDL-c 平均（SD）	投与群	ベースライン	Week 8	Week 61	Month 24
臨床検査コホート：Induction phase	プラセボ	104.83 (33.23)	108.16 (32.37)	NA	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	102.70 (30.14)	119.10 (38.59)	NA	NA
臨床検査コホート：Post-induction phase	Ind 10 mg/プラセボ	NA	125.87 (38.11)	117.30 (34.52)	NA
	Ind 10 mg/Main 5 mg	NA	122.22 (42.31)	131.59 (41.29)	NA
	Ind 10 mg/Main 10 mg	NA	123.12 (38.20)	133.83 (42.79)	NA
	Ind 10 mg/IndNR 10 mg	NA	111.54 (36.30)	121.90 (40.72)	NA
A3921139	トファシチニブ 5 mg BID	131.50 (41.84)	NA	NA	108.60 (45.95)
	トファシチニブ 10 mg BID	109.83 (33.79)	NA	NA	124.04 (39.57)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5
BID：1 日 2 回，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，LDL-c：低比重リポ蛋白質コレステロール，Main：maintenance（寛解維持療法），NA：該当なし，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差

長期非盲検試験（A3921139）

長期非盲検試験での LDL-c の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 132 mg/dL，10 mg BID 群で 110 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験では，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 BID 群で−10.2%（減少），10 mg BID 群で 15.3%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6）。Month 24 の LDL-c の平均値（観測データ）はトファシチニブ 5 mg BID 群で 109 mg/dL，10 mg BID 群で 124 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。Month 24 の観測データは Table 63 に示した。

長期非盲検試験の日本人集団では，LDL-c の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 138 mg/dL，10 mg BID 群で 107 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では，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 BID 群で−4.3%（減少），10 mg BID 群で 16.6%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6.j）。Month 24 の LDL-c の平均値（観測データ）はトファシチニブ 5 mg BID 群で 107 mg/dL，10 mg BID 群で 115 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団において，LDL-c の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 136 mg/dL，10 mg BID 群で 107 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。Month 24 の LDL-c の平均値（観測データ）は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 130 mg/dL，10 mg BID 群で 120 mg/dL であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 118 mg/dL，10 mg BID 群で 128 mg/dL であった（CTD

5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。Month 24 の LDL-c の平均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−1.1%（減少），10 mg BID 群で 15.6%（増加）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 0.5%（増加），10 mg BID 群で 23.8%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.6.j）。

シフトテーブル

コホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブの LDL-c に対する影響について，シフトテーブル解析を用いて評価した。トファシチニブ投与では，プラセボと比べて LDL-c 高値の分類に属する被験者の割合が増加した。例えば，プラセボ群では，LDL-c（最高値）が 160 mg/dL 以上の被験者の割合は，ベースラインでは 5.8%であったのに対し，投与後では 8.3%であった。トファシチニブ 10 mg BID 群では，LDL-c（最高値）が 160 mg/dL 以上の被験者の割合は，ベースラインでは 4.4%であったのに対し，投与後では 18.8%となった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.5.2.c1）。

脂質低下薬の使用

UC を対象とした臨床試験で脂質低下薬の使用は，被験者の冠状動脈心疾患のリスクおよび国または地域の手技およびガイドラインに基づいて治験医師により管理された。コホート 2（P3 Maintenance）では，プラセボ群またはトファシチニブ群で脂質低下薬の用量を増加した被験者（0.5%～1.5%）または新たに脂質低下薬を追加した被験者（1.0%～2.6%）は少なかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.5.6.c2）。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，トファシチニブ全用量群で脂質低下薬の用量増加は被験者の 1.4%に，新たな脂質低下薬の追加は 4.2%に認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.5.6.c3b）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団では，トファシチニブ全用量群で脂質低下薬の用量増加は認められず（0/65 例），新たな脂質低下薬の追加は 9.2%（6/65 例）に認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.5.6.c3b.j）。

3.2.2. 総コレステロール

臨床検査コホート

総コレステロールの変化の傾向は，LDL-c と類似していた。ベースラインの総コレステロールの平均値は，プラセボ群で 184 mg/dL，トファシチニブ 10 mg BID 群で 182 mg/dL であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。8 週間の寛解導入療法後，総コレステロールのベースラインからの平均変化率は，プラセボ群で 3.7%（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で 17.4%（増加）であり，トファシチニブ 10 mg BID 群で大きかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.c1）。

トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を完了した被験者では，Post-induction phase の 52 週間投与期間中にトファシチニブ投与を継続した被験者で総コレステロールの増加が認められた。寛解導入療法後の 52 週間において，総コレステロールの変化率および経時的な変化は，トファシチニブ群全体で同程度と考えられた。これに対してプラセボ群では，総コレステロールはトファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法終了後 4 週間以内には減少し，その後増加した。ベースライン（寛解導入療法開始前）からの平均変化率は，Post-induction phase の 52 週間投与終

了時点で，プラセボ群で 7.9%（増加），トファシチニブ 5 mg BID 群で 19.6%（増加），10 mg BID 群で 26.9%（増加），IndNR 集団で 21.6%（増加）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.lab）。

長期非盲検試験（A3921139）

総コレステロールの平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 221 mg/dL，10 mg BID 群で 193 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験では，総コレステロールの経時的な変化率は，トファシチニブ 10 mg BID 群で増加し，トファシチニブ 5 mg BID 群でわずかに減少した。Month 24 での総コレステロールのベースラインから平均変化率は，トファシチニブ 5 mg BID 群で−4.5%（減少），10 mg BID 群で 11.9%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6）。Month 24 の総コレステロールの平均値（観測データ）はトファシチニブ 5 mg BID 群で 196 mg/dL，10 mg BID 群で 212 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。

長期非盲検試験の日本人集団では，総コレステロールの平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 231 mg/dL，10 mg BID 群で 191 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では，総コレステロールの経時的な変化率は，トファシチニブ 10 mg BID 群で増加し，トファシチニブ 5 mg BID 群でわずかに減少した。Month 24 での総コレステロールのベースラインから平均変化率は，トファシチニブ 5 mg BID 群で−3.9%（減少），10 mg BID 群で 20.1%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6.j）。Month 24 の総コレステロールの平均値（観測データ）はトファシチニブ 5 mg BID 群で 202 mg/dL，10 mg BID 群で 216 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 A3921139 Table 14.3.4.1.5.j）。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団では，総コレステロールの平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 229 mg/dL，10 mg BID 群で 191 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。Month 24 の総コレステロールの平均値（観測データ）は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 232 mg/dL，10 mg BID 群で 217 mg/dL であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 201 mg/dL，10 mg BID 群で 229 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験で総コレステロールの経時的な変化率は，トファシチニブ 10 mg BID 群で増加し，トファシチニブ 5 mg BID 群でわずかに減少した。Month 24 での総コレステロールのベースラインから平均変化率は，トファシチニブ 5 mg BID 群で−0.1%（減少），10 mg BID 群で 16.6%（増加）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で−1.2%（減少），10 mg BID 群で 24.7%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.6.j）。

3.2.3. HDL-c

臨床検査コホート

HDL-c の平均ベースライン値は，プラセボ群で 58 mg/dL，トファシチニブ 10 mg BID 群で 58 mg/dL であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。8 週間の寛解導入療法後，HDL-c のベースラインからの平均変化率は，プラセボ群で 4.9%（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で 24.9%（増加）であり，トファシチニブ 10 mg BID 群で大きかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.c1）。ト

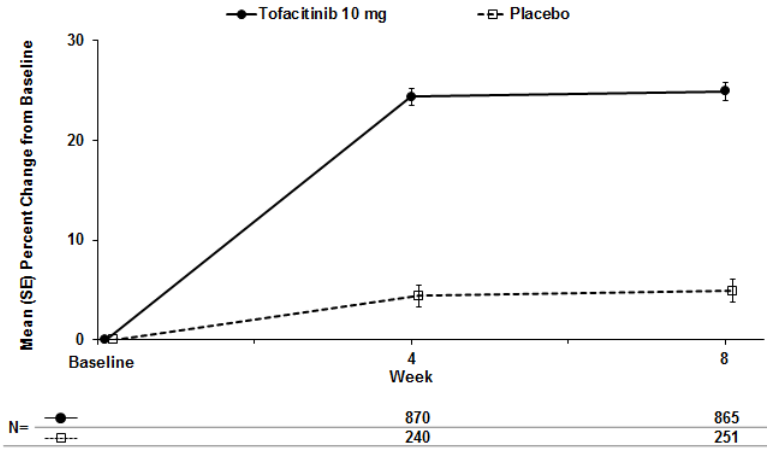
ファシチニブ 10 mg BID 群の HDL-c の平均変化率（増加）は，Week 4 以降にプラトーに達すると考えられた（Figure 7 Panel A）。

トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を完了した被験者では，Post-induction phase の 52 週間投与期間中にトファシチニブ投与を継続した被験者の HDL-c の平均変化率はわずかであった。これに対して，プラセボ群では，HDL-c はトファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法終了後 4 週間以内にベースライン値（寛解導入療法開始前）の 5%以内に減少した。Post-induction phase の 52 週間投与終了時点でのベースライン（寛解導入療法開始前）からの平均変化率は，プラセボ群で 3.6%，トファシチニブ 5 mg BID 群で 16.0%，10 mg BID 群で 23.0%，IndNR 集団で 19.6%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.lab）（Figure 7 Panel B）。

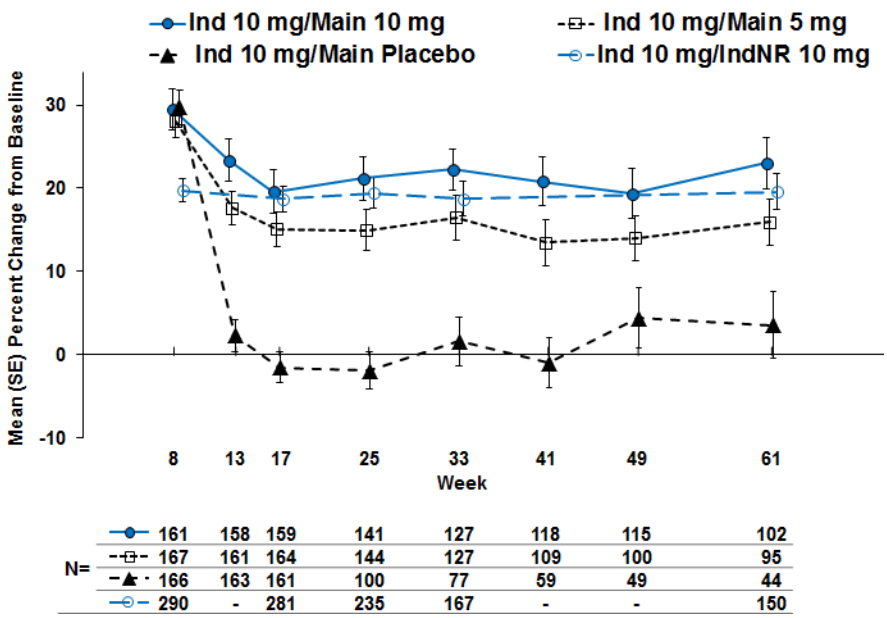
臨床検査コホートおよび A3921139 試験の HDL-c を Table 64 に要約した。

Figure 7.　HDL-c のベースラインからの経時的な平均変化率（SE）

Panel A　Induction phase（最長 9 週間）



Panel B　Post-induction phase（52 週間）



Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.2.c1 25SEP2016 (05:53)，14.3.2.2.lab 10APR2017 (17:49)
Induction phase（最長 9 週間）および Post-induction phase（52 週間）の総投与期間は最長 61 週間であった。
HDL-c：高比重リポ蛋白質コレステロール，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，Main：maintenance（寛解維持療法），SCS：summary of clinical safety，SE：標準誤差

Table 64. HDL-c（mg/dL）：臨床検査コホートおよび A3921139

HDL-c 平均（SD）	投与群	ベースライン	Week 8	Week 61	Month 24
臨床検査コホート：Induction phase	プラセボ	57.75 (16.73)	61.06 (18.69)	NA	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	57.55 (17.90)	70.45 (21.48)	NA	NA
臨床検査コホート：Post-induction phase	Ind 10 mg/プラセボ	NA	74.23 (22.77)	57.43 (18.35)	NA
	Ind 10 mg/Main 5 mg	NA	76.34 (23.76)	67.41 (19.90)	NA
	Ind 10 mg/Main 10 mg	NA	73.34 (19.46)	67.64 (17.85)	NA
	Ind 10 mg/IndNR 10 mg	NA	64.44 (18.73)	62.73 (17.87)	NA
A3921139	トファシチニブ 5 mg BID	64.31 (18.73)	NA	NA	62.77 (11.88)
	トファシチニブ 10 mg BID	61.72 (18.38)	NA	NA	64.39 (19.52)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.
BID：1 日 2 回，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，HDL-c：高比重リポ蛋白質コレステロール，Main：maintenance（寛解維持療法），NA：該当なし，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差

長期非盲検試験（A3921139）

長期非盲検試験での HDL-c の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 64 mg/dL，10 mg BID 群で 62 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験では，Month 24 での HDL-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 BID 群で−0.4%（減少），10 mg BID 群で 9.2%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6）。Month 24 の HDL-c の平均値（観測データ）はトファシチニブ 5 mg BID 群で 63 mg/dL，10 mg BID 群で 64 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。

長期非盲検試験の日本人集団では，HDL-c の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 75 mg/dL，10 mg BID 群で 69 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では，Month 24 での HDL-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 BID 群で−12.7%（減少），10 mg BID 群で 30.0%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6.j）。Month 24 の HDL-c の平均値（観測データ）はトファシチニブ 5 mg BID 群で 72 mg/dL, 10 mg BID 群で 82 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。

なお, 2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団において, HDL-c の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 73 mg/dL，10 mg BID 群で 69 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。Month 24 の HDL-c の平均値（観

測データ）は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 77 mg/dL，10 mg BID 群で 79 mg/dL であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 56 mg/dL，10 mg BID 群で 80 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_ Table 14.3.4.1.5.j）。Month 24 での HDL-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 BID 群で−3.7%（減少），10 mg BID 群で 22.3%（増加）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で−16.7%（減少），10 mg BID 群で 27.4%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.6.j）。

シフトテーブル

コホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブの HDL-c に対する影響について，シフトテーブル解析を用いて評価した。トファシチニブ投与では，プラセボと比べて HDL-c 低値の分類に属する被験者の割合が低下した。例えば，プラセボ群では，HDL-c（最高値）が 40 mg/dL 未満の被験者の割合は，ベースラインでは 11.6%であったのに対し，投与後では 5.4%であった。これに対しトファシチニブ 10 mg BID 群では，HDL-c（最高値）が 40 mg/dL 未満の被験者の割合は，ベースラインでは 13.3%であったのに対し，投与後では 1.5%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.5.3.c1）。

3.2.4. コレステロール比

疫学研究により，冠状動脈心疾患のリスクは，総コレステロールおよび LDL-c に比例し，HDL-c に反比例して上昇することが示されている。これらの関係に基づき，総コレステロール/HDL-c などのコレステロール比は，単一の脂質パラメータよりも心血管リスクの評価に適していると考えられる[37,38]。

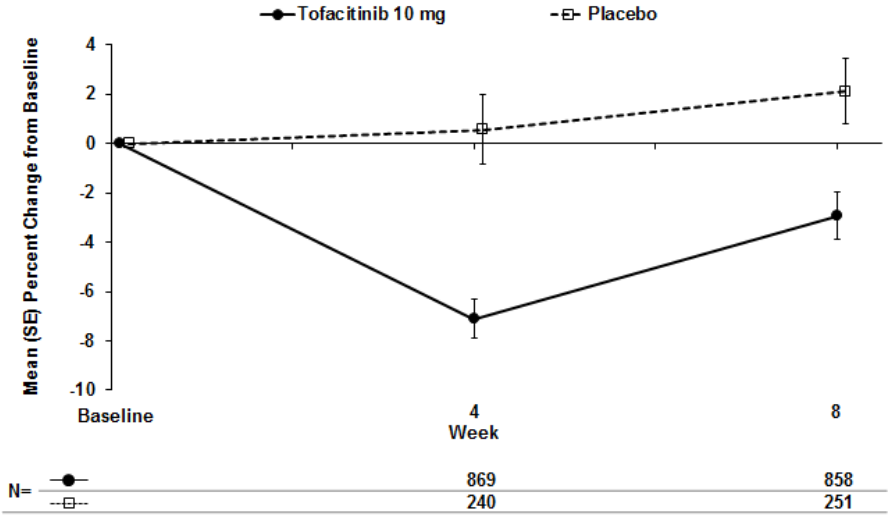
LDL-c/HDL-c：臨床検査コホート

ベースラインの LDL-c/HDL-c の平均値は，プラセボ群とトファシチニブ 10 mg BID 群でいずれも 1.94 であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。8 週間の寛解導入療法後の LDL-c/HDL-c 比の平均変化率はわずかであり，プラセボ群で 2.1%（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で −2.9%（減少）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.c1）。

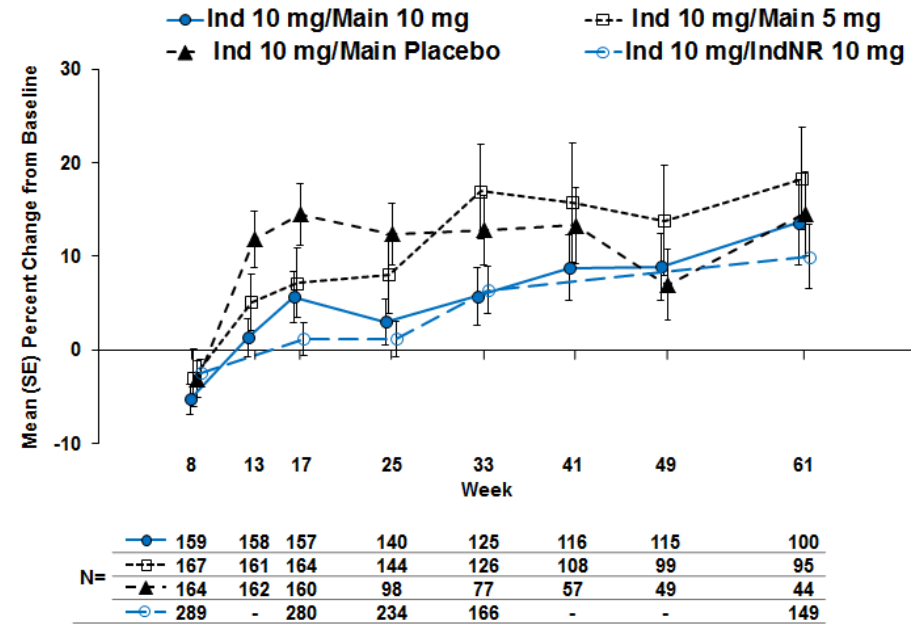
トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を完了した被験者では，すべての投与群で Post-induction phase の 52 週間投与期間中の LDL-c/HDL-c 比の変化率はわずかであった。Post-induction phase の 52 週間投与終了時点でのベースラインからの平均変化率は，プラセボ群で 14.6%（増加），トファシチニブ 5 mg BID 群で 18.3%（増加），10 mg BID 群で 13.6%（増加），IndNR 集団で 9.9%（増加）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.lab）（Figure 8）。上記に対応する変化率（増加）の中央値は，プラセボ群で 13.7%，トファシチニブ 5 mg BID 群で 8.6%，10 mg BID 群で 5.2%，IndNR 集団で 3.3%であった。Post-induction phase の 52 週間投与終了時の LDL-c/HDL-c 比の平均値は，すべての投与群で同様であり，3 以下で推移した（Table 65）。

Figure 8.　LDL-c/HDL-c 比のベースラインからの経時的な平均変化率（SE）

Panel A　Induction phase（最長 9 週間）



Panel B　Post-induction phase（52 週間）



Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.2.c1 25SEP2016 (05:53)，14.3.2.2.lab 10APR2017 (17:49)
HDL-c：高比重リポ蛋白質コレステロール，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，
LDL-c：低比重リポ蛋白質コレステロール，Main：maintenance（寛解維持療法），SCS：summary of clinical safety，
SE：標準誤差

Table 65. LDL-c/HDL-c 比：臨床検査コホートおよび A3921139

LDL-c/ HDL-c 平均（SD）	投与群	ベースライン	Week 8	Week 61	Month 24
臨床検査コホート：Induction phase	プラセボ	1.94 (0.78)	1.92 (0.79)	NA	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	1.94 (0.79)	1.84 (0.81)	NA	NA
臨床検査コホート：Post-induction phase	Ind 10 mg/プラセボ	NA	1.85 (0.83)	2.15 (0.80)	NA
	Ind 10 mg/Main 5 mg	NA	1.77 (0.83)	2.15 (1.04)	NA
	Ind 10 mg/Main 10 mg	NA	1.81 (0.80)	2.14 (0.98)	NA
	Ind 10 mg/IndNR 10 mg	NA	1.87 (0.78)	2.11 (0.98)	NA
A3921139	トファシチニブ 5 mg BID	2.22 (1.01)	NA	NA	1.64 (0.68)
	トファシチニブ 10 mg BID	1.93 (0.80)	NA	NA	2.11 (0.95)

Source：Module 5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)，Module 5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5
臨床検査コホートでは，Week 61 は Post-induction phase の 52 週間投与終了時を示す。
BID : 1 日 2 回，HDL-c : 高比重リポ蛋白質コレステロール，Ind : induction（寛解導入療法），IndNR : induction non-responder，LDL-c：低比重リポ蛋白質コレステロール，Main：maintenance（寛解維持療法），NA：該当なし，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差

LDL-c/HDL-c 比：長期非盲検試験（A3921139）

長期非盲検試験のベースラインの LDL-c/HDL-c 比の平均値は, トファシチニブ 5 mg BID 群で 2.2, 10 mg BID 群で 1.9 であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験では，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−9.0%（減少），10 mg BID 群で 10.8%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139 Table 14.3.4.1.6）。上記に対応する変化率の中央値（増加）は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.6%，10 mg BID 群で 4.6%であった。Month 24 での LDL-c/HDL-c 比の平均値はトファシチニブ 5 mg BID 群で 1.6，10 mg BID 群で 2.1 であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。

長期非盲検試験の日本人集団では，ベースラインの LDL-c/HDL-c 比の平均値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 2.0, 10 mg BID 群で 1.6 であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では，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 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6.j）。上記に対応する変化率の中央値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 9.5%，10 mg BID 群で−1.1%であった。Month 24 での LDL-c/HDL-c 比の平均値はトファシチニブ 5 mg BID 群で 1.5，10 mg BID 群で 1.6 であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。

なお, 2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団において, ベースラインの LDL-c/HDL-c 比の平均値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 2.0，10 mg BID 群で 1.6 であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。Month 24 での LDL-c/HDL-c 比の平均値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 2.0，10 mg BID 群で 1.7 であり，Month 36 ではトファシチ

ニブ 5 mg BID 群で 2.1，10 mg BID 群で 1.8 であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。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 3.3%（増加），10 mg BID 群で 2.7%（増加）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 22.1%（増加），10 mg BID 群で 4.5%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.6.j）。Month 24 での上記に対応する変化率の中央値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 9.5%，10 mg BID 群で 5.8%であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 22.1%，10 mg BID 群で 11.2%であった。

総コレステロール/HDL-c

総コレステロール/HDL-c 比の変化は，LDL-c/HDL-c 比と類似したパターンを示した（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1，14.3.2.2.lab）。

3.2.5. トリグリセリド

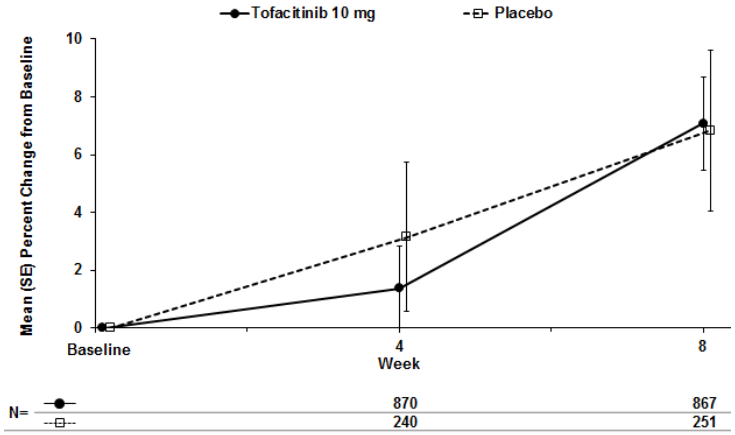
臨床検査コホート

トリグリセリドの平均ベースライン値は，プラセボ群で 110 mg/dL（中央値 96 mg/dL），トファシチニブ 10 mg BID 群で 111 mg/dL（中央値 100 mg/dL）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。8 週間の寛解導入療法後，トリグリセリドの平均変化率は，プラセボ群で 6.8%（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で 7.1%（増加）であり，両投与群で同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.c1）。上記に対応する変化率の中央値はプラセボ群で 0.0%，トファシチニブ 10 mg BID 群で−1.1%（減少）であった。

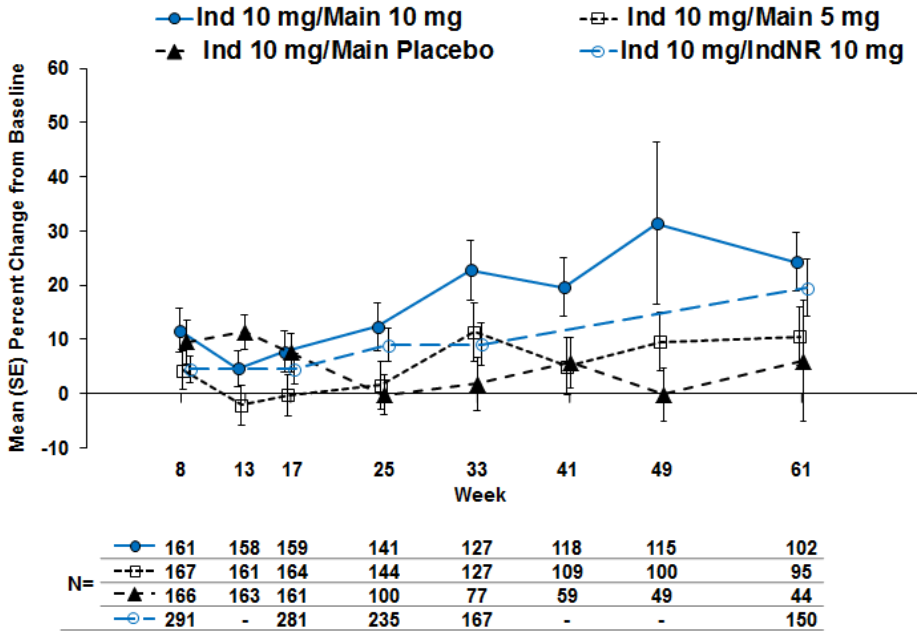
トファシチニブ 10 mg BID による Induction phase の後，寛解維持療法の 52 週間投与期間中にトファシチニブの投与を受けた被験者でトリグリセリドが増加した。増加量は，トファシチニブ 5 mg BID 群と比較してトファシチニブ 10 mg BID 群で大きかった。これに対してプラセボ群では，トリグリセリドはトファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法終了後 16 週間以内に減少し，ベースライン（寛解導入療法開始前）に近づいた。Post-induction phase の 52 週間投与終了時点でのベースライン（寛解導入療法開始前）からの平均変化率は，プラセボ群で 6.0%（増加），トファシチニブ 5 mg BID 群で 10.6%（増加），10 mg BID 群で 24.3%（増加），IndNR 集団で 19.5%（増加）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.lab）（Figure 9）。上記に対応する変化率の中央値は，プラセボ群で−4.7%（減少），トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.3%（増加），10 mg BID 群で 6.1%（増加），IndNR 集団で 5.4%（増加）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.lab）。Post-induction phase の 52 週間投与終了時のトリグリセリドの平均値は，全投与群で 111～126 mg/dL（中央値 84～104 mg/dL）の範囲であった。

Figure 9.　トリグリセリド（mg/dL）のベースラインからの経時的な平均変化率（SE）

Panel A　Induction phase（最長 9 週間）



Panel B　Post-induction phase（52 週間）



Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.2.c1 25SEP2016 (05:53)，14.3.2.2.lab 10APR2017 (17:49)
Induction phase（最長 9 週間）および Post-induction phase（52 週間）の総投与期間は最長 61 週間であった。
Ind : induction（寛解導入療法），IndNR : induction non-responder，Main : maintenance（寛解維持療法），SCS : summary of clinical safety，SE：標準誤差

長期非盲検試験（A3921139）

長期非盲検試験のトリグリセリドの平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 129 mg/dL（中央値 102 mg/dL），10 mg BID 群で 107 mg/dL（中央値 94 mg/dL）であった（CTD 5.3.5.2

項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験では，Month 24 でのトリグリセリド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 10.1%（増加），10 mg BID 群で 18.9%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6）。上記に対応する変化率の中央値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 13.4%（増加），10 mg BID 群で 3.8%（増加）であった。Month 24 でのトリグリセリドの平均値はトファシチニブ 5 mg BID 群で 183 mg/dL（中央値 133 mg/dL），10 mg BID 群で 119 mg/dL（中央値 100 mg/dL）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。

長期非盲検試験の日本人集団では，長期非盲検試験のトリグリセリドの平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 94.6 mg/dL（中央値 69.0 mg/dL），10 mg BID 群で 80.9 mg/dL（中央値 76.5 mg/dL）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では，Month 24 でのトリグリセリド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（2 例）で 43.8%（増加），10 mg BID 群（11 例）で 9.2%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6.j）。上記に対応する変化率の中央値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 43.8%（増加），10 mg BID 群で 21.4%（増加）であった。Month 24 でのトリグリセリドの平均値はトファシチニブ 5 mg BID 群で 109.7 mg/dL（中央値 109.7 mg/dL），10 mg BID 群で 92.3 mg/dL（中央値 93.8 mg/dL）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。

なお, 2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団において，トリグリセリドの平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 97.9 mg/dL（中央値 74.0 mg/dL），10 mg BID 群で 80.9 mg/dL（中央値 76.5 mg/dL）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017 _Table 14.3.4.1.5.j）。Month 24 でのトリグリセリドの平均値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 126.4 mg/dL（中央値 110.6 mg/dL），10 mg BID 群で 95.4 mg/dL（中央値 92.0 mg/dL）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 134.1 mg/dL（中央値 134.1 mg/dL），10 mg BID 群で 108.5 mg/dL（中央値 99.1 mg/dL）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis _30SEP2017 _Table 14.3.4.1.5.j）。Month 24 でのトリグリセリド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（6 例）で 27.2%（増加），10 mg BID 群（23 例）で 8.4%（増加）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群（2 例）で 69.5%（増加），10 mg BID 群（14 例）で 21.4%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_ Table 14.3.4.1.6.j）。Month 24 での上記に対応する変化率の中央値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 23.2%（増加），10 mg BID 群で 0.6%（増加）であり, Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 69.5%（増加），10 mg BID 群で 14.9%（増加）であった。

シフトテーブル

コホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブのトリグリセリドに対する影響について，シフトテーブル解析を用いて評価した。トリグリセリドの分布におけるシフトパターンはプラセボとトファシチニブ投与で類似していた。例えば，プラセボ群では，トリグリセリド（最高値）が 200 mg/dL 以上の被験者の割合は，ベースラインでは 6.5%であったのに対し，投与後では 9.8%であった。これに対しトファシチニブ 10 mg BID 群では，トリグリセリド（最高値）が 200 mg/dL 以上の被験者の割合は，ベースラインでは 6.5%であったのに対し，投与後では 12.7%であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.5.4.c1）。

3.2.6. UC 患者以外の試験データ

RA 臨床プログラムでは，トファシチニブの血清脂質に対する影響について多くの被験者で長期間の評価を行っており，その結果を本 4.5 項に示した。RA 臨床プログラムでは，トファシチニブ投与の Month 1 に血清 LDL-c および血清 HDL-c の増加が認められ，その後 Month 24 まで一定であった。RA 臨床プログラムではプラセボ群の 6 ヵ月以上のデータが不足しているため，血清脂質について RA 臨床プログラムから得られたデータを直接比較することは困難である。しかし，プラセボの影響を除いた場合，UC 臨床プログラムにおけるベースラインから Week 52 までの LDL-c［12.9%～19.7%（増加）］および HDL-c［12.4%～19.5%（増加）］の平均変化率は，RA 臨床プログラムにおけるベースラインから Month 6 までの LDL-c［14.6%～18.8%（増加）］および HDL-c［15.4%～18.2%（増加）］の変化率の中央値とおおむね同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.lab，RA Table 957.14.8.3，957.14.9.3）。

UC 以外の患者を対象としたトファシチニブの臨床試験では，脂質パラメータ，心血管リスクのバイオマーカーおよび心血管作用機構のバイオマーカーについて評価した。結果の詳細については本 4.5.6.1 項に示した。

3.2.7. 血清脂質のまとめ

トファシチニブ投与により，LDL-c，総コレステロール，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おおむね RA 患者での報告と同様であった。

3.3. 肝機能検査

3.3.1. アミノトランスフェラーゼおよびビリルビンの変化

UC を対象とした第 3 相寛解導入試験では, スクリーニング時にアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）または総ビリルビンが基準範囲上限（ULN）の 1.5 倍超の被験者を除外した。ALT，AST および総ビリルビンは，治験薬投与期間中に定期的にモニターした。

ALT および AST：臨床検査コホート

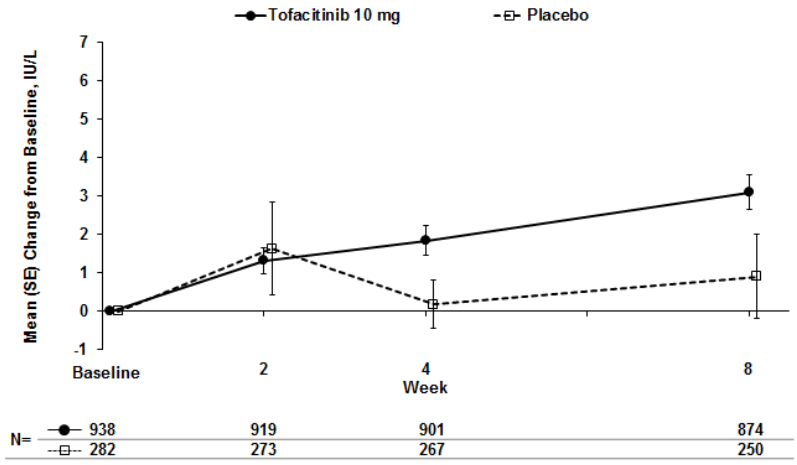
ALT の平均ベースライン値は, プラセボ群で 18.9 IU/L，トファシチニブ 10 mg BID 群で 19.0 IU/L であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。8 週間の寛解導入療法後，ALT のベースラインからの平均変化量はわずかであり，プラセボ群で 0.9 IU/L（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で 3.1 IU/L（増加）であった。

トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を完了した被験者では，Post-induction phase のプラセボまたはトファシチニブの 52 週間投与期間中に ALT のわずかな増加が認められた。Post-induction phase の 52 週間投与終了時点での ALT のベースライン（寛解導入療法開始前）から平均変化量（増加）は，プラセボ群で 5.7 IU/L，トファシチニブ 5 mg BID 群で 4.7 IU/L，10 mg BID 群で 8.3 IU/L, IndNR 集団で 9.9 IU/L であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.lab）（Figure 10）。寛解維持療法の 52 週間投与終了時点の ALT の測定値は, 投与群間で同程度であり, ULN（37 IU/L）未満であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.lab）（Table 66）。

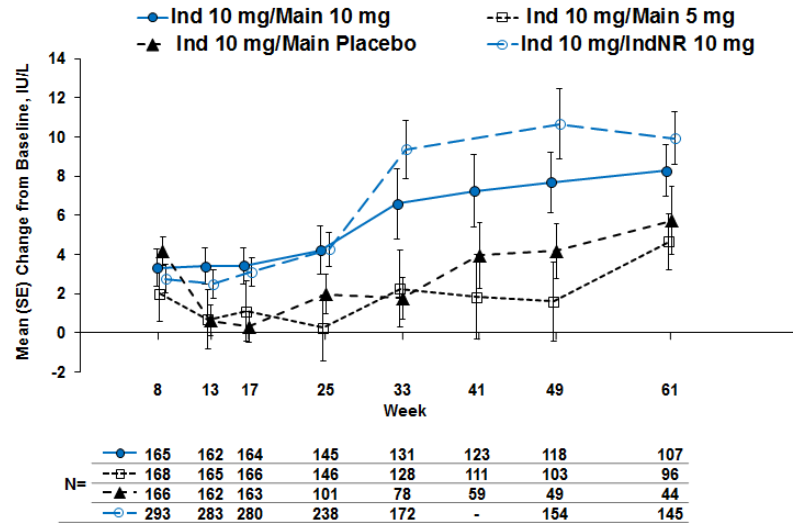
AST では, ALT の変化と類似した傾向を示した（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1, 14.3.2.1.lab）。

Figure 10.　ALT（IU/L）のベースラインからの経時的な平均変化（SE）

Panel A　Induction phase（最長 9 週間）



Panel B　Post-induction phase（52 週間）



Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，Table 14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)
Induction phase（最長 9 週間）および Post-induction phase（52 週間）の総投与期間は最長 61 週間であった。
ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，Ind : induction（寛解導入療法），IndNR : induction non-responder，IU : 国際単位，Main：maintenance（寛解維持療法），SCS：summary of clinical safety，SE：標準誤差

Table 66. ALT（IU/L）：臨床検査コホートおよび A3921139

ALT 平均（SD）	投与群	ベースライン	Week 8	Week 61	Month 24
臨床検査コホート：Induction phase	プラセボ	18.9 (12.5)	19.7 (18.0)	NA	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	19.0 (22.8)	21.5 (12.9)	NA	NA
臨床検査コホート：Post-induction phase	Ind 10 mg/ プラセボ	NA	22.3 (11.5)	21.8 (12.6)	NA
	Ind 10 mg/ Main 5 mg	NA	21.8 (11.4)	23.4 (14.3)	NA
	Ind 10 mg/ Main 10 mg	NA	22.0 (12.7)	26.8 (14.3)	NA
	Ind 10 mg/ IndNR 10 mg	NA	20.1 (13.6)	27.1 (19.3)	NA
A3921139	トファシチニブ 5 mg BID	25.6 (12.8)	NA	NA	30.9 (26.1)
	トファシチニブ 10 mg BID	19.3 (14.5)	NA	NA	28.3 (17.1)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5
ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，BID : 1 日 2 回，Ind : induction（寛解導入療法），IndNR : induction non-responder，IU : 国際単位，Main : maintenance（寛解維持療法），NA : 該当なし，SCS : summary of clinical safety，SD : 標準偏差

ALT および AST：長期非盲検試験（A3921139）

ベースラインの ALT の平均値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 25.6 IU/L，10 mg BID 群で 19.3 IU/L であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験では, 両投与群で経時的な ALT のわずかな増加が認められ, Month 24 での ALT のベースラインからの平均変化量（増加）は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 7.4 IU/L，10 mg BID 群で 8.3 IU/L であった。これらの ALT の変化に, 臨床的に有意な変化は認められず, ALT 値は ULN 未満であった（Table 66）。AST の変化の傾向も ALT と同様であった。

長期非盲検試験の日本人集団において，ベースラインの ALT の平均値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 20 IU/L，10 mg BID 群で 17 IU/L であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では，両投与群で経時的な ALT のわずかな増加が認められ，Month 24 での ALT のベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群（2 例）で 2.0 IU/L（増加），10 mg BID 群（11 例）で 12.3 IU/L（増加）であった。これらの ALT の変化に，臨床的に有意な変化は認められず，ALT 値は ULN 未満であった。AST の変化の傾向も ALT と同様であった。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団において，ベースラインの ALT の平均値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 26 IU/L，10 mg BID 群で 17 IU/L であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。Month 24 での ALT のベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群（6 例）で−1.5 IU/L（減少），10 mg BID 群（23 例）で 9.1 IU/L（増加）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群（2 例）で 9.0 IU/L（増加），10 mg BID 群（14 例）で 8.3 IU/L（増加）であった。ALT 値は ULN 未満であった。AST の変化の傾向も ALT と同様であった。

総ビリルビン

寛解導入療法後および Post-induction phase の 52 週間投与終了時に，総ビリルビンのベースライン（寛解導入療法開始前）からの増加がわずかに認められ，投与群間で総ビリルビンの増加量は同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.lab）。A3921139 試験では，経時的な総ビリルビンの変化はわずかであり（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5），臨床的に有意な変化とは考えられなかった。A3921139 試験の日本人集団では，経時的な総ビリルビンの変化はわずかであり，臨床的に有意な変化とは考えられなかった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団においても，経時的な総ビリルビンの変化はわずかであった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。

3.3.2. トランスアミナーゼおよびビリルビン増加のカテゴリカル解析

基準範囲上限（ULN）の特定倍数以上の肝機能検査値

コホート 1, コホート 2 およびコホート 3 で肝機能検査値（最高値）が ULN の特定倍数以上であった被験者の割合（%）を，それぞれ Table 67，Table 68 および Table 69 に示した。

UC 臨床プログラム全体では, AST または ALT（最高値）が ULN の 3 倍以上（以下, ALT ≥3 × ULN または AST ≥3 × ULN）であった被験者および総ビリルビン（最高値）が ULN の 2 倍以上（総ビリルビン≥2 × ULN）であった被験者は少なかった。ALT ≥3 × ULN または AST ≥3 × ULN の被験者または総ビリルビン≥2 × ULN の被験者の割合は，コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）のプラセボ群およびトファシチニブ群ならびにコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ群間で同程度であった（Table 67，Table 68 および Table 69）（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.4.c1，14.3.4.c2，14.4.3.4.c3b）。用量反応性は認められなかった。

Table 67. 肝機能検査値が ULN の特定倍数以上であった被験者の割合（%）：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
ALT	≥2 × ULN	7 (2.5)	14 (1.5)
	≥3 × ULN	4 (1.4)	3 (0.3)
	≥5 × ULN	3 (1.1)	1 (0.1)
AST	≥2 × ULN	5 (1.8)	8 (0.9)
	≥3 × ULN	4 (1.4)	3 (0.3)
	≥5 × ULN	2 (0.7)	3 (0.3)
総ビリルビン	≥2 × ULN	3 (1.1)	7 (0.7)
	≥3 × ULN	0	0
	≥5 × ULN	0	0

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.c1 26SEP2016 (12:09).
本表では，ベースライン後の検査値を要約した。
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID：1 日 2 回，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数， P2P3：Phase 2, Phase 3，SCS：summary of clinical safety，ULN：基準範囲上限

Table 68. 肝機能検査値が ULN の特定倍数以上であった被験者の割合（%）：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 10 mg BID
		N = 198	5 mg BID N = 198	10 mg BID N = 196	合計 N = 394	N = 429
ALT	≥2 × ULN	0	5 (2.5)	7 (3.6)	12 (3.0)	18 (4.2)
	≥3 × ULN	0	0	2 (1.0)	2 (0.5)	6 (1.4)
	≥5 × ULN	0	0	0	0	1 (0.2)
AST	≥2 × ULN	2 (1.0)	3 (1.5)	5 (2.6)	8 (2.0)	5 (1.2)
	≥3 × ULN	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	1 (0.2)
	≥5 × ULN	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
総ビリルビン	≥2 × ULN	3 (1.5)	3 (1.5)	4 (2.0)	7 (1.8)	1 (0.2)
	≥3 × ULN	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
	≥5 × ULN	0	0	0	0	0

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.c2 18OCT2016 (13:59)，14.3.4.inr 06OCT2016 (15:10)
本表では，ベースライン後の検査値を要約した。
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID：1 日 2 回，IndNR：induction non-responder，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety，ULN：基準範囲上限

Table 69. 肝機能検査値が ULN の特定倍数以上であった被験者の割合（%）：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

		トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		N = 1156	5 mg BID N = 172	10 mg BID N = 984	5 mg BID N = 216	10 mg BID N = 768
ALT	≥2 × ULN	59 (5.1)	11 (6.4)	48 (4.9)	10 (4.6)	40 (5.2)
	≥3 × ULN	17 (1.5)	4 (2.3)	13 (1.3)	1 (0.5)	12 (1.6)
	≥5 × ULN	3 (0.3)	0	3 (0.3)	0	2 (0.3)
AST	≥2 × ULN	35 (3.0)	8 (4.7)	27 (2.7)	9 (4.2)	21 (2.7)
	≥3 × ULN	12 (1.0)	2 (1.2)	10 (1.0)	2 (0.9)	8 (1.0)
	≥5 × ULN	7 (0.6)	1 (0.6)	6 (0.6)	0	4 (0.5)
総ビリルビン	≥2 × ULN	20 (1.7)	5 (2.9)	15 (1.5)	5 (2.3)	13 (1.7)
	≥3 × ULN	3 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.5)	2 (0.3)
	≥5 × ULN	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.c3b 03OCT2016 (18:58)，14.3.4.c3a 03OCT2016 (17:36)
本表では，ベースライン後の検査値を要約した。
ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID：1 日 2 回，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety，ULN：基準範囲上限

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団において，トファシチニブ全用量群で ALT ≥3 × ULN または AST ≥3 × ULN および総ビリルビン≥2 × ULN に該当した被験者はいなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.4.c3b.j）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，ベースライン後の ALT ≥3 × ULN（17 例）または AST ≥3 × ULN（12 例）の被験者（Table 69）に認められた肝胆道系障害（器官別大分類）の有害事象は，1 例に発現した高ビリルビン血症のみであった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.7.4.c3b）。

肝機能検査値上昇に関連する中止基準

UC 患者を対象とした第 3 相臨床試験では，1 回目の ALT または AST が ULN の 3 倍以上の場合は，確認のために再検査を実施することとした。また，以下のいずれかの場合は，該当する被験者の試験を中止することとした。

- 2 回連続して ALT ≥3 × ULN または AST ≥3 × ULN，かつ，1 回以上総ビリルビン≥2 × ULN
- 2 回連続して ALT ≥3 × ULN または AST ≥3 × ULN で，肝障害と一致する徴候および症状を伴う
- 総ビリルビンまたは付随する徴候および症状にかかわらず，2 回連続して ALT ≥5× ULN または AST ≥5 × ULN

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，脂肪性肝炎を有する 1 例が ALT または AST の増加（確定）に基づく中止基準に該当し，その後試験を中止した（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.3.1.c3b）。ALT または AST が ULN の 5 倍以上増加（確定）した被験者はいなかった。

3.3.3. 臨床検査値に基づく潜在的 Hy's Law および薬物性肝障害（DILI）

ベースラインの肝機能検査値は，コホート 1，コホート 2 およびコホート 3 の被験者の大多数で基準範囲内であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.6.1.c1，14.3.6.2.c1，14.3.6.1.c2，14.3.6.2.c2，14.3.6.1.c3a，14.3.6.2.c3a，14.3.6.1.c3b，14.3.6.2.c3b）。コホート 1，コホート 2 およびコホート 3 において，ベースライン値に関係なく肝機能検査値から潜在的な DILI 例と判定された被験者数（%）を Table 70 に示した。Table 70 で用いたスクリーニング基準では，総ビリルビン（最高値）は ALT または AST（最高値）と時間的な関連を要件に含めなかった（すなわち，これらの事象は異なる時間または来院時に発現した可能性がある）。なお，コホート 3 の日本人集団で潜在的な DILI の可能性がある被験者は認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.6.1.c3b.j，14.3.6.2.c3b.j）。

Table 70. ベースライン値によらず肝機能酵素検査値上昇から潜在的な薬物性肝障害（DILI）の可能性がある被験者の割合（%）：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
コホート 1（P2P3 Induction）					
被験者数	282	NA	938	NA	NA
基準範囲	274 (97.2)	NA	919 (98.0)	NA	NA
ジルベール症候群または胆汁うっ滞	3 (1.1)	NA	7 (0.8)	NA	NA
ALT ≥3 × ULNまたはAST ≥3 × ULN，および正常ビリルビン	4 (1.4)	NA	6 (0.6)	NA	NA
潜在的Hy's law例	0	NA	0	NA	NA
コホート 2（P3 Maintenance）					
被験者数	198	198	196	394	429
基準範囲	194 (98.0)	194 (98.0)	188 (95.9)	382 (97.0)	418 (97.4)
ジルベール症候群または胆汁うっ滞	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (1.5)	6 (1.5)	1 (0.2)
ALT ≥3 × ULNまたはAST ≥3 × ULN，および正常ビリルビン	1 (0.5)	1 (0.5)	3 (1.5)	4 (1.0)	6 (1.4)
潜在的Hy's law例	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）					
被験者数	1156	172	984	216	768
基準範囲	1106 (95.7)	162 (94.2)	944 (95.9)	208 (96.3)	740 (96.4)
ジルベール症候群または胆汁うっ滞	18 (1.6)	5 (2.9)	13 (1.3)	5 (2.3)	11 (1.4)
ALT ≥3 × ULNまたはAST ≥3 × ULN，および正常ビリルビン	23 (2.0)	5 (2.9)	18 (1.8)	3 (1.4)	15 (2.0)
潜在的Hy's law例	2 (0.2)	0	2 (0.2)	0	2 (0.3)

Source：Module 5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.3.c1 26SEP2016 (12:24)，14.3.6.3.c2 17OCT2016 (16:04)，14.3.6.3.c3b 14OCT2016 (12:43)，14.3.6.3.c3a 14OCT2016 (12:45)，14.3.6.3.inr 17OCT2016 (09:19)
被験者数は，ALT，AST，総ビリルビンおよび ALP のベースライン値が得られた被験者数を示す。
早期中止の追跡調査からのデータを含む。
最終投与後 28 日以内に認められた事象を含めた。
潜在的 Hy's law 例は ALT または AST ≥3 × ULN，総ビリルビン≥2 × ULN，および ALP ≤2 × ULN に該当した場合。スクリーニング時の基準では，ALT または AST の最高値と総ビリルビン最高値への一過性の増加との関連については要件に含めなかった。
ALP：アルカリホスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID：1 日 2 回，DILI：薬物性肝障害，NA：該当なし，IndNR：induction non-responder，n：有害事象の発現例数，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety，ULN：基準範囲上限

コホート 1（P2P3 Induction）では，潜在的 Hy's law 例（ALT ≥3× ULN または AST ≥3× ULN，総ビリルビン≥2 × ULN およびアルカリホスファターゼ（ALP）≤2 × ULN がいずれかの時点でも認められた被験者と定義する）は認められなかった。

コホート 2（P3 Maintenance）では，潜在的 Hy's law 例のスクリーニング基準に合致した被験者が 1 例認められた。本被験者については，以下のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）に示した。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，2 例が潜在的 Hy's law 例のスクリーニング基準に合致し，このうち 1 例はコホート 2（P3 Maintenance）で特定された。これら 2 例を以下に要約した（本項における被験者の年齢は，寛解導入試験のベースライン時の年齢を記載した）。

1. 28 歳，白人男性の被験者は，コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で潜在的 Hy's law 例のスクリーニング基準に合致した。本被験者（被験者 ID：A3921094 試験 11551005，A3921096 試験 11551001）は，寛解導入試験（A3921094）でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受け，寛解維持試験（A3921096）でも引き続きトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。A3921096 試験の Day 279 に，AST のみが 142 IU/L（≥3× ULN）となった。これとは別に，Day 364 に総ビリルビンのみが 3.4 mg/dL（≥2× ULN）となった。AST および総ビリルビンの増加は異なる時点で認められたため，本被験者を Hy's law 例と判断しなかった。最終データ（A3921096 試験の Day 394）は，AST が 32 IU/L（基準範囲：10～45 IU/L）および総ビリルビンが 2.0 mg/dL（基準範囲：0.2～1.2 mg/dL）であった。本被験者の臨床検査値を CTD 5.3.5.3 項 A3921096-report-body Table 16.2.8.1.1 に示した。

2. 68 歳，白人男性の被験者（被験者 ID：A3921094 試験 12671004，A3921096 試験 12671001，A3921139 試験 12671003）は，寛解導入試験（A3921094）でトファシチニブ 15 mg BID の投与を受け，寛解維持試験（A3921096）でプラセボの投与を受け，長期非盲検試験（A3921139）でトファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた。A3921139 試験の Day 368 に肝内胆管癌が認められ，Day 383 に腹膜転移が認められた。これらの有害事象は，肝機能検査値上昇と関連した。本被験者については，本 2.1.5.2.1.2 項にも示した。本被験者の叙述は，CTD 2.7.6 項に示した。トランスアミナーゼおよび総ビリルビンの増加は併発した悪性腫瘍に起因するため，本被験者を Hy's law 例と判断しなかった。

3.3.4. 肝障害判定委員会で判定された肝障害

本項には，UC の臨床プログラムで潜在的な DILI の可能性のある症例と判定されたデータを要約した。判定委員会については Appendix 4 に要約した。

肝障害例の判定

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，潜在的な DILI 例 4 例について，判定委員会により，あり得る（possible）と判定された。UC 臨床プログラム全体で Hy's law 例で，可能性が高い（probable），可能性が非常に高い（highly likely）または確定的（definite）と判断された被験者はいなかった。

コホート 1，コホート 2 およびコホート 3 において，判定委員会により，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潜在的な DILI 例の割合を Table 71 に示した。

Table 71. 判定委員会により，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潜在的な DILI 例の割合（%）：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2 （P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
コホート 1（P2P3 Induction）					
被験者数	234	NA	905	NA	NA
あり得る（Possible）	1 (0.4)	NA	1 (0.1)	NA	NA
可能性が高い（Probable）	2 (0.9)	NA	0 (0.0)	NA	NA
可能性が非常に高い（Highly likely）	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA	NA
確定的（Definite）	0 (0.0)	NA	0 (0.0)	NA	NA
合計	3 (1.3)	NA	1 (0.1)	NA	NA
コホート 2（P3 Maintenance）					
被験者数	198	198	196	394	429
あり得る（Possible）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)
可能性が高い（Probable）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
可能性が非常に高い（Highly likely）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
確定的（Definite）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合計	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.5)

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose		Post-Induction Dose	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）					
被験者数	1123	172	951	216	768
あり得る（Possible）	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)
可能性が高い（Probable）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
可能性が非常に高い（Highly likely）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
確定的（Definite）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
合計	4 (0.4)	0 (0.0)	4 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.14.3.c1 26SEP2016 (09:23)，14.2.14.3.c2 06OCT2016 (15:27)，14.2.14.3.inr 21OCT2016 (16:35)，14.2.14.3.c3b 09FEB2017 (10:26)，14.2.14.3.c3a 09FEB2017 (10:00)
コホート 1（P2P3 Induction）の潜在的な DILI 例は A3921094 および A3921095 試験の判定結果に基づく。
最終投与後 28 日以内に認められた事象を含めた。
判定は，あり得る（Possible），可能性が高い（Probable），可能性が非常に高い（Highly likely）および確定的（Definite）に分類される。
BID：1 日 2 回，DILI：薬物性肝障害，IndNR：induction non-responder; LTE：long-term extension，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety

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潜在的な DILI 例の一覧を Table 72 に示した。

Table 72. 判定委員会により，あり得る，可能性が高い，可能性が非常に高いおよび確定的と判定された潜在的な DILI 例の一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./被験者 ID	国/年齢（歳）[a]，性別，人種	Hy's Law 例（確定）/ 重篤な有害事象	DILI 評価	基本語/評価の理由	発現日	最終投与日	治験薬に対する処置	転帰
A3921139 10281002 /トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 10281003	カナダ/ 64，女性，白人	× / ---	あり得る（Possible）	--- / ALT または AST ≥ 5 × ULN	126	644	---	---
A3921139 11241009 /トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 11241017	韓国/ 35，男性，アジア人	× / ---	あり得る（Possible）	--- /治験実施計画書の肝の中止基準に該当する事象	339	420	---	---
A3921095 11351025 /トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 11351025	オランダ/ 41，女性，アジア人	× / 非重篤	あり得る（Possible）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ ALT または AST ≥ 5 × ULN	58	44	なし	消失
A3921095 11351025 /トファシチニブ 10 mg BID				× / 非重篤	あり得る（Possible）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ ALT または AST ≥ 5×ULN	58	44	なし	消失
A3921096 13701002 /トファシチニブ 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 / 13431008	ポーランド/ 54，女性，白人	× / 非重篤	あり得る（Possible）	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加/ 2 回連続で ALT または AST ≥ 3 × ULN	188	302	投与中止	未消失
A3921096 13701002 /トファシチニブ 10 mg BID				× / 非重篤	あり得る（Possible）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加/ 2 回連続で ALT または AST ≥ 3 × ULN	188	302	投与中止	未消失

Table 72. 判定委員会により，あり得る，可能性が高い，可能性が非常に高いおよび確定的と判定された潜在的な DILI 例の一覧：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

発現時の試験/発現時の投与群	PD 群（コホート 3）	寛解導入試験 試験 No./被験者 ID	国/年齢（歳）[a]，性別，人種	Hy's Law 例（確定）/ 重篤な有害事象	DILI 評価	基本語/評価の理由	発現日	最終投与日	治験薬に対する処置	転帰
A3921096 13701002 / トファシチニブ 10 mg BID				× / 非重篤	あり得る（Possible）	血中アルカリホスファターゼ増加 / 2 回連続で ALT または AST ≥ 3 × ULN	188	302	投与中止	未消失
A3921096 13701002 / トファシチニブ 10 mg BID				× / 非重篤	あり得る（Possible）	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 / 2 回連続で ALT または AST ≥ 3 × ULN	188	302	投与中止	未消失

Source：5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.7.c3b 12OCT2016 (14:00)，16.5.c3 21NOV2016 (11:54)，5.3.5.1 A3921095-report-body Table 14.1.1.3.4，16.2.4.1
最終投与後 28 日以内に認められた事象を含めた。
治験薬に対する処置および転帰は有害事象が報告された事象に対してのみ入力した。
Hy's Law 例：×（該当せず）
ALT : アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，BID : 1 日 2 回，DILI : 薬物性肝障害，ID : identification，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension，PD：predominant dose，SCS：summary of clinical safety，ULN：基準範囲上限，--- ：該当なし
a.寛解導入試験のベースライン時の年齢

これらの潜在的な DILI 例の詳細な叙述は，CTD 2.7.6 項に示した。

3.3.5. 肝に関する有害事象

UC を対象とした臨床試験全体では，「肝不全」に含まれる有害事象は認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.15.c1，14.2.15.c2，14.2.15.c3b）。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，肝胆道系障害（器官別大分類）に含まれる重篤な有害事象は急性胆嚢炎 1 件のみであった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.7.2.c3b）。

3.3.6. 肝機能検査のまとめ

- 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。総ビリルビンに対する明らかな影響は認められなかった。
- AST または ALT に 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 例の確定例または潜在的な DILI 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。
- 肝不全を示唆する有害事象は認められなかった。

3.4. 血清クレアチニン

3.4.1. 血清クレアチニン（SCr）の変化

UC 患者を対象とした第 3 相寛解導入試験では，Cockcroft-Gault 計算式によりクレアチニンクリアランスが 40 mL/min 未満と推定された被験者を除外した。血清クレアチニン（SCr）値は，治験薬投与期間中に定期的にモニターした。

臨床検査コホート

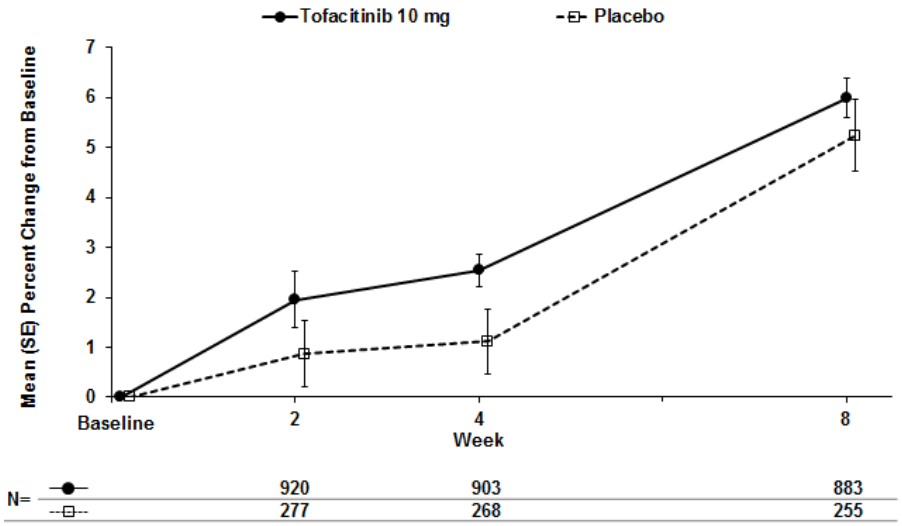
ベースライン（寛解導入療法開始前）の SCr の平均値は，プラセボ群で 0.85 mg/dL，トファシチニブ 10 mg BID 群で 0.86 mg/dL であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。8 週間の寛解導入療法後に SCr のわずかな増加が認められ，ベースラインからの平均変化率は，プラセボ群で 5.2%（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で 6.0%（増加）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.c1）。SCr の平均値は，両投与群で基準範囲内であった（Table 73）。

トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法を完了した被験者では，Post-induction phase のプラセボまたはトファシチニブの 52 週間投与期間中に SCr がわずかに増加した。Post-induction phase の 52 週間投与終了時に SCr の増加が認められ，増加量は投与群間で同程度であった。Post-induction phase の 52 週間投与終了における，ベースラインから平均変化率は，プラセボ群で 6.8%（増加），トファシチニブ 5 mg BID 群で 9.1%（増加），10 mg BID 群で 7.6%（増加），IndNR 集団で 6.3%（増加）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.2.lab）（Figure 11）。Post-induction phase の 52 週間投与終了時に，SCr（平均値）は投与群間で同程度であり，いずれも基準範囲内であった（Table 73）。

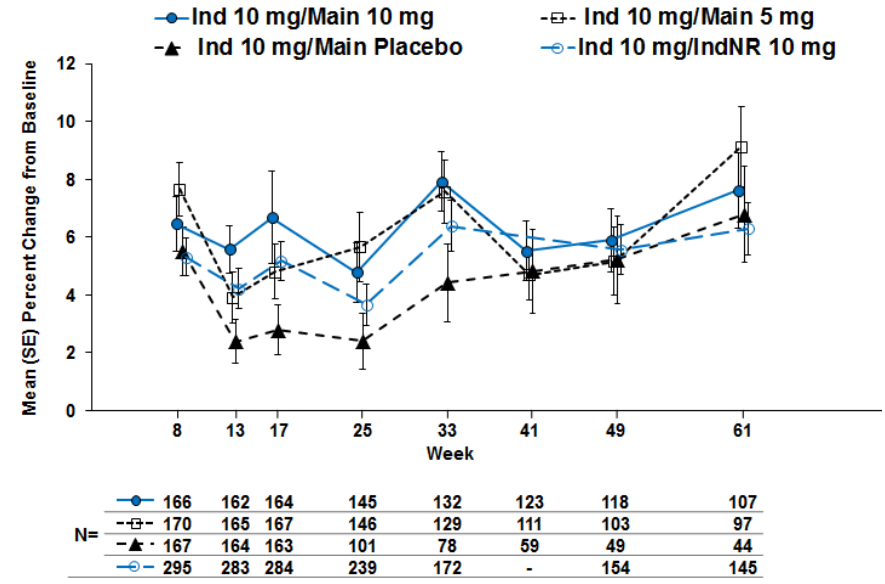
臨床検査コホートおよび A3921139 試験の SCr を Table 73 に要約した。

Figure 11. SCr のベースラインからの経時的な平均変化率（SE）

Panel A Induction phase（最長 9 週間）



Panel B Post-induction phase（52 週間）



Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.2.c1 25SEP2016 (05:53)，Table 14.3.2.2.lab 10APR2017 (17:49)
Induction phase（最長 9 週間）および Post-induction phase（52 週間）の総投与期間は最長 61 週間であった。
Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，Main：maintenance（寛解維持療法），SCr：血清クレアチニン，SCS：summary of clinical safety，SE：標準誤差

Table 73. SCr（mg/dL）：臨床検査コホートおよび A3921139

SCr 平均（SD）	投与群	ベースライン	Week 8	Week 61	Month 24
臨床検査コホート：Induction phase	プラセボ	0.85 (0.17)	0.88 (0.18)	NA	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	0.86 (0.18)	0.91 (0.18)	NA	NA
臨床検査コホート：Post-induction phase	Ind 10 mg/ プラセボ	NA	0.91 (0.19)	0.90 (0.19)	NA
	Ind 10 mg/ Main 5 mg	NA	0.90 (0.19)	0.93 (0.19)	NA
	Ind 10 mg/ Main 10 mg	NA	0.91 (0.17)	0.91 (0.15)	NA
	Ind 10 mg/ IndNR 10 mg	NA	0.90 (0.18)	0.90 (0.17)	NA
A3921139	トファシチニブ 5 mg BID	0.93 (0.17)	NA	NA	0.93 (0.18)
	トファシチニブ 10 mg BID	0.90 (0.19)	NA	NA	0.96 (0.22)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5
BID：1 日 2 回，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，Main：maintenance（寛解維持療法），NA：該当なし，SCr：血清クレアチニン，SD：標準偏差

長期非盲検試験（A3921139）

SCr の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.93 mg/dL，トファシチニブ 10 mg BID 群で 0.90 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験では，両投与群で経時的な SCr のわずかな変化が認められ，Month 24 における SCr のベースラインから平均変化率は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.8%（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で 5.9%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6）。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，両投与群で基準範囲内であった（Table 74）。

長期非盲検試験の日本人集団では，SCr の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.85 mg/dL，トファシチニブ 10 mg BID 群で 0.83 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では，両投与群で経時的な SCr のわずかな変化が認められ，Month 24 における SCr 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（2 例）で 3.1%（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群（11 例）で 9.8%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.6.j）。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，両投与群で基準範囲内であった。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団において，SCr の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.88 mg/dL，10 mg BID 群で 0.83 mg/dL であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では，両投与群で経時的な SCr のわずかな変化が認められ，Month 24 における SCr 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（6 例）で 4.0%（増加），10 mg BID 群（23 例）で 5.9%（増加）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群（2 例）で−1.4%（減少），10 mg BID 群（14 例）で 12.0%（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.6.j）。

3.4.2. 血清クレアチニン増加のカテゴリカル解析

以下の SCr（最高値）のベースラインからの増加率の分類に該当した被験者の割合に基づき，コホート 1，コホート 2 およびコホート 3 の SCr についても評価した。

- ベースラインからの増加率が 10%超 33%以下
- ベースラインからの増加率が 33%超 50%以下
- ベースラインからの増加率が 50%超

UC 臨床プログラムでは， SCr のベースラインからの増加率が 50%を超えた被験者の割合は低かった。コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）では，SCr のベースラインからの増加率が 50%を超えた被験者の割合は，プラセボ群とトファシチニブ群で同程度であった。IndNR 集団では, SCr のベースラインからの増加率が 50%を超えた被験者の割合は低く，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群と同程度であった。SCr のベースラインからの増加率が 50%を超える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）では， SCr のベースラインからの増加率が 50%を超えた被験者の割合は, トファシチニブ全用量群, PD 群および PInd 群で低かった（3%未満）（Table 74）。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団では，SCr のベースラインからの増加率が 50%を超えた被験者の割合は，トファシチニブ全用量群で 3.1%（2/65 例）であり，コホート 3 の全体集団と同様であった。

Table 74. SCr のベースラインからの増加（分類別）が認められた被験者の割合：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
コホート 1（P2P3 Induction）					
被験者数	281	NA	932	NA	NA
ベースラインからの増加					
>10%，≤33%	97 (34.5)	NA	394 (42.3)	NA	NA
>33%，≤50%	7 (2.5)	NA	16 (1.7)	NA	NA
>50%	3 (1.1)	NA	8 (0.9)	NA	NA
コホート 2（P3 Maintenance）					
被験者数	198	198	195	393	425
ベースラインからの増加					
>10%，≤33%	58 (29.3)	78 (39.4)	86 (44.1)	164 (41.7)	153 (36.0)
>33%，≤50%	3 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.1)	6 (1.5)	12 (2.8)
>50%	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (0.8)	4 (0.9)

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）					
全体					
被験者数	1149	172	977	216	768
ベースラインからの増加					
>10%，≤33%	624 (54.3)	109 (63.4)	515 (52.7)	134 (62.0)	432 (56.3)
>33%，≤50%	92 (8.0)	15 (8.7)	77 (7.9)	15 (6.9)	66 (8.6)
>50%	30 (2.6)	3 (1.7)	27 (2.8)	4 (1.9)	20 (2.6)
日本人					
被験者数	65	13	52	17	40
ベースラインからの増加					
>10%，≤33%	38 (58.5)	10 (76.9)	28 (53.8)	12 (70.6)	25 (62.5)
>33%，≤50%	6 (9.2)	1 (7.7)	5 (9.6)	0 (0.0)	5 (12.5)
>50%	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.8)	1 (5.9)	1 (2.5)

（%）

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.4.c1 16OCT2016 (11:45)，14.3.7.4.c2 18OCT2016 (12:31)，14.3.7.4.inr 06OCT2016 (15:24)，14.3.7.4.c3b 14OCT2016 (15:47)，14.3.7.4.c3a 14OCT2016 (15:58)，14.3.7.4.c3b.j，14.3.7.4.c3a.j
被験者総数は欠測値なしの被験者数を示す。
早期中止の追跡調査からのデータを含む。
BID：1 日 2 回，IndNR：induction non-responder，LTE：long-term extension，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety

血清クレアチニン増加に関する中止基準

UC 患者を対象とした第 3 相試験では，ベースライン値（または寛解導入試験のスクリーニング値とベースライン値の平均）から 50%超または 0.5 mg/dL 超の SCr の増加の場合は，確認のために再検査を実施することとした。また，ベースライン値（または寛解導入試験のスクリーニング値とベースライン値の平均）の 50%を超える SCr の増加が 2 回連続で認められ，かつ，0.5 mg/dL

を超える SCr の増加（絶対値）が 1 回認められた場合は，本被験者の試験を中止することとした。第 2 相試験（A3921063）で設定した SCr 増加に関する中止基準は上記と異なるため，中止基準に該当する被験者の割合の解析に A3921063 試験のデータを含めなかった。A3921063 試験のデータを除くコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）[注1)]では，トファシチニブ全用量群のいずれの被験者も SCr の増加に関連する中止基準に該当しなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.3.3.c3b）。

3.4.3. 腎機能障害の有害事象

腎機能障害の有害事象は，急性腎不全（MedDRA SMQ，以降 SMQ と記載）にコード化される事象とした（Appendix 6）。この検索方法はさまざまな有害事象を検出するため，検出された事象について，ファイザー社の臨床チームが臨床的関連性を評価した。

コホート 1（P2P3 Induction）では，腎不全 1 件（重度，非重篤）がプラセボ群の 1 例（0.4%）に認められた。腎に関する事象として蛋白尿 1 件がトファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（0.1%）に認められた。蛋白尿は，非重篤および軽度であり，トファシチニブ投与開始の 1 日後に認められ，トファシチニブ投与期間中に消失した（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.16.c1，16.2.8.8.c1）。

コホート 2（P3 Maintenance）では，腎に関する事象として腎機能障害 1 件がプラセボ群の 1 例（0.5%）に認められた（発現率 0.97/100 人・年）。本被験者では腎機能障害（軽度）および横紋筋融解症（軽度）が各 1 件認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.16.c2，16.2.8.8.c2）。

IndNR 集団では，腎に関する事象が 1 例（0.2%）に 3 件（血中クレアチニン増加，血中尿素増加および腎クレアチニン・クリアランス減少）認められた（発現率 0.33/100 人・年）。これら事象はいずれも，非重篤および軽度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.16.inr，16.2.8.8.inr）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，腎に関する事象が 7 例（0.6%）に報告された（発現率 0.5 /100 人・年）。これらのうち 2 例は，上記のコホート 1（P2P3 Induction）および IndNR 集団の被験者であった。残りの 5 例に発現した事象は，血中クレアチニン増加（2 例 2 件，いずれも軽度），蛋白尿（1 例，軽度），腎機能障害（1 例，中等度）および腎前性腎不全（1 例，軽度）であった。このうち，腎前性腎不全は重篤な有害事象として報告され，治験担当医師により感染性胃腸炎と関連ありと判断された（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.8.8.c3b）。

入手した情報に基づき，これらの事象のほとんどが実際には腎不全ではない可能性が高かった。これらの事象がいずれも急性腎不全（SMQ）により検出されたことを考慮しても，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（0.5/100 人・年）は，コホート 2（P3 Maintenance）のプラセボ群の発現率（0.97/100 人・年）に比べ低かった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.16.c2，14.2.16.c3b）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団で，トファシチニブ全用量群の急性腎不全（SMQ）の発現率は，1.09/100 人・年（1/65 例）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.16.c3b.j）。

注1) コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の SCr 増加に関する中止基準の解析では，ベースラインをトファシチニブの最初の投与前の値と定義した。

3.4.4. 血清クレアチニンのまとめ

トファシチニブ投与では，SCr のわずかな増加が認められたが，現時点で重大な腎機能障害とトファシチニブ投与との関連を支持する結果は得られていない。

3.5. クレアチンキナーゼ（CK）

3.5.1. CK の変化

UC 患者を対象とした第 3 相試験では，CK 値を治験薬投与期間中に定期的にモニターした。第 2 相寛解導入試験（A3921063）では，CK 値のモニタリングは行わなかった。

臨床検査コホート

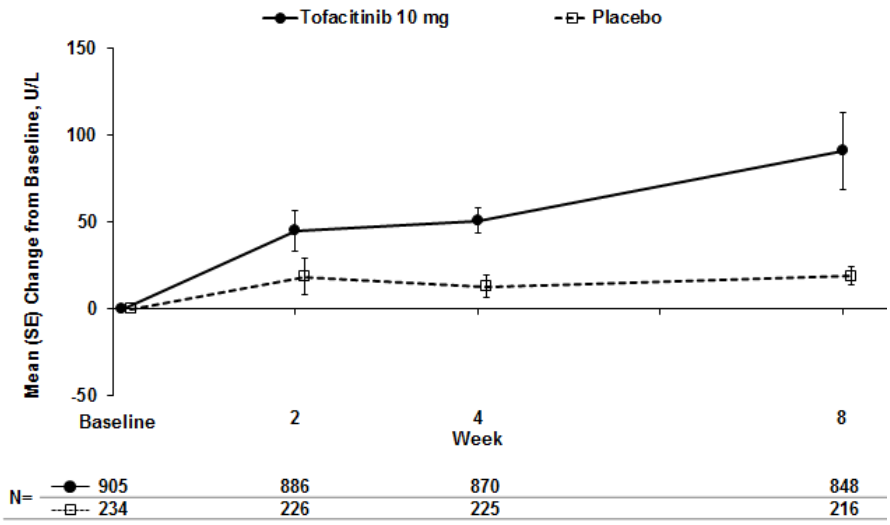
CK の平均ベースライン値（寛解導入療法開始前）は，プラセボ群で 82 U/L，トファシチニブ 10 mg BID 群で 91 U/L であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.c1）。トファシチニブの投与開始後，平均 CK は，8 週間の Induction phase の間に継続的に増加した。トファシチニブの投与開始後，8 週間の寛解導入療法後に，CK は両投与群でベースラインから増加した。ベースラインからの CK の平均変化量は，プラセボ群で 19 U/L（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で 91 U/L（増加）であり，トファシチニブ 10 mg BID 群で CK の増加が大きかった。トファシチニブ 10 mg BID 群の Week 8（184 U/L）の平均 CK 値は，ULN（195 U/L）未満であった（Table 75）。

トファシチニブ 10 mg BID による Induction phase の後，Post-induction phase の 52 週間投与期間中に，プラセボ群で CK の減少，トファシチニブ 5 mg BID 群で CK のわずかな変化，トファシチニブ 10 mg BID 群で CK のさらなるわずかな増加が認められた。Post-induction phase の 52 週間投与終了後での CK のベースライン（寛解導入療法開始前）からの平均変化量（増加）は，プラセボ群で 36 U/L，トファシチニブ 5 mg BID 群で 90 U/L，10 mg BID 群で 116 U/L，IndNR 集団で 127 U/L であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.2.1.lab）（Figure 12）。

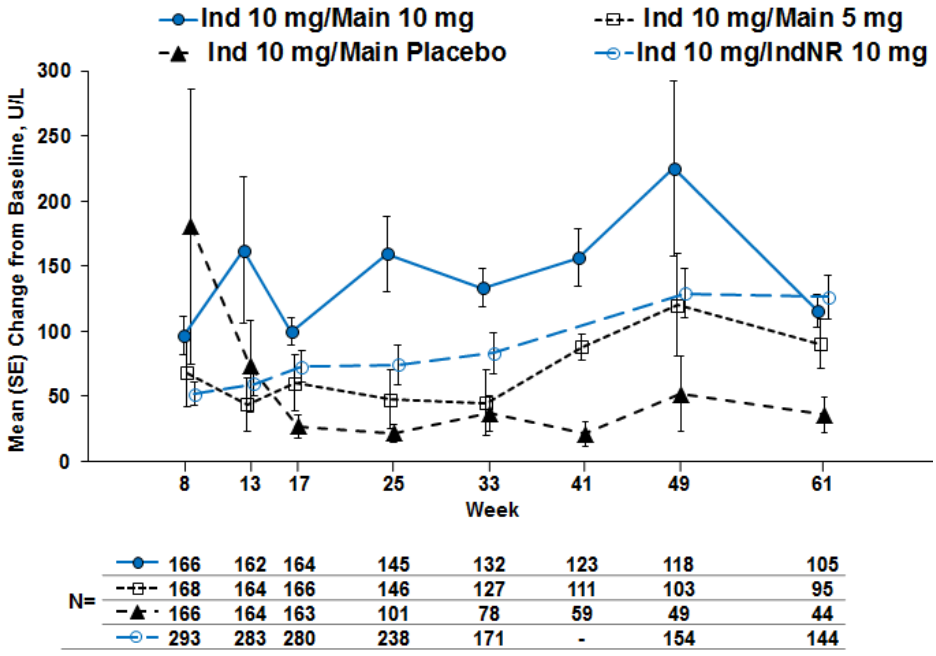
臨床検査コホートおよび A3921139 試験の CK を Table 75 に要約した。

Figure 12. CK（U/L）のベースラインからの経時的な平均変化（SE）

Panel A Induction phase（最長 9 週間）



Panel B Post-induction phase（52 週間）



Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，Table 14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)
Induction phase（最長 9 週間）および Post-induction phase（52 週間）の総投与期間は最長 61 週間であった。
なお，A3921063 試験では，CK 値のモニタリングを行わなかったため，Induction phase には A3921063 試験データを含まない。
CK：クレアチンキナーゼ，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，U：単位，Main：maintenance（寛解維持療法），SCS：summary of clinical safety，SE：標準誤差

Table 75. CK（U/L）：臨床検査コホートおよび A3921139

CK 平均（SD）	投与群	ベースライン	Week 8	Week 61	Month 24
臨床検査コホート：Induction phase	プラセボ	82.0 (77.1)	101.4 (125.1)	NA	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	90.9 (145.6)	183.9 (629.6)	NA	NA
臨床検査コホート：Post-induction phase	Ind 10 mg/プラセボ	NA	266.4 (1363.1)	128.5 (77.0)	NA
	Ind 10 mg/Main 5 mg	NA	172.9 (236.7)	188.9 (193.8)	NA
	Ind 10 mg/Main 10 mg	NA	184.4 (214.3)	216.4 (145.3)	NA
	Ind 10 mg/IndNR 10 mg	NA	145.9 (129.7)	220.1 (210.2)	NA
A3921139	トファシチニブ 5 mg BID	218.2 (193.3)	NA	NA	148.1 (49.8)
	トファシチニブ 10 mg BID	126.5 (120.1)	NA	NA	248.1 (224.9)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1 25SEP2016 (05:50)，14.3.2.1.lab 10APR2017 (17:44)，5.3.5.2 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5
A3921063 試験では, CK 値のモニタリングを行わなかったため, 本表の Induction phase には A3921063 試験データを含まない。
BID：1 日 2 回，CK：クレアチンキナーゼ，Ind：induction（寛解導入療法），IndNR：induction non-responder，Main：maintenance（寛解維持療法），NA：該当なし，SCS：summary of clinical safety，SD：標準偏差，U：単位

長期非盲検試験（A3921139）

CK のベースライン値（平均）は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 218 U/L，10 mg BID 群で 126 U/L であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。A3921139 試験では，トファシチニブ 5 mg BID 群で CK のわずかな増減が認められ，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。Month 24 における CK のベースラインからの平均変化量（SD）は，トファシチニブ 5 mg BID 群で−57（153）U/L（減少），10 mg BID 群で 115（219）U/L（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5）。

長期非盲検試験の日本人集団では，CK のベースライン値（平均）は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 182 U/L, 10 mg BID 群で 114 U/L であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験では，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。Month 24 における CK のベースラインからの平均変化量（SD）は，トファシチニブ 5 mg BID 群（2 例）で−79（110）U/L（減少），10 mg BID 群（11 例）で 188（371）U/L（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.1.5.j）。有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加はトファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例に認められた（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.1.2.6.1.j）。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の A3921139 試験の日本人集団において，CK のベースライン値（平均）は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 195 U/L，10 mg BID 群で 114 U/L であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.4.1.5.j）。A3921139 試験のトファシチニブ 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。Month 24 における CK のベースラインからの平均変化量（SD）は，トファシチニブ

5 mg BID 群（6 例）で−5.2（90）U/L（減少），10 mg BID 群（23 例）で 241（610）U/L（増加）であり，Month 36 ではトファシチニブ 5 mg BID 群（2 例）で 5.0（226）U/L（増加），10 mg BID 群（14 例）で 103（123）U/L（増加）であった（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis_30SEP2017 _Table 14.3.4.1.5.j）。有害事象として血中クレアチンホスホキナーゼ増加はトファシチニブ 5 mg BID 群で 1 例，10 mg BID 群の 4 例に認められた（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-additional analysis _30SEP2017 _Table 14.3.1.2.6.1.j）。

3.5.2. CK 増加のカテゴリカル解析

基準範囲上限（ULN）の特定倍数以上の CK

コホート 1（P2P3 Induction）では，CK（最高値）が ULN の 5 倍以上（以下，CK ≥5× ULN）の被験者の割合は低く，トファシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。コホート 2（P3 Maintenance）では，CK（最高値）が CK ≥5× ULN であった被験者の割合は低く，プラセボ群（3.0%）とトファシチニブ 5 mg BID 群（2.5%）で同程度であった。トファシチニブ 10 mg BID 群（6.6%）では CK ≥5× ULN の被験者の割合が高かったことから，用量反応性が示唆された。IndNR 集団では，CK≥5× ULN の被験者の割合（5.4%）は，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群（6.6%）と同程度であった（Table 76）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，トファシチニブ全用量群の CK ≥5× ULN の被験者の割合（7.7%）は，コホート 2（P3 Maintenance）（2.5%～6.6%）および IndNR 集団（5.4%）と同程度であった（Table 76）。CK ≥5× ULN の被験者の割合は，PD 5 mg BID 群（8.1%）と PD 10 mg BID 群（7.6%）で同程度であり，PInd 用量群間（6.9%～8.2%）でも同程度であった。

Table 76. CK（最高値）が ULN の特定倍数以上であった被験者の割合（%）：コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance），IndNR 集団およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	プラセボ	トファシチニブ			IndNR トファシチニブ 10 mg BID
		5 mg BID	10 mg BID	合計	
コホート 1（P2P3 Induction）					
被験者数	234	NA	905	NA	NA
≥3 × ULN	7 (3.0)	NA	39 (4.3)	NA	NA
≥5 × ULN	4 (1.7)	NA	18 (2.0)	NA	NA
≥10 × ULN	0	NA	6 (0.7)	NA	NA
コホート 2（P3 Maintenance）					
被験者数	198	198	196	394	429
≥3 × ULN	10 (5.1)	15 (7.6)	26 (13.3)	41 (10.4)	46 (10.7)
≥5 × ULN	6 (3.0)	5 (2.5)	13 (6.6)	18 (4.6)	23 (5.4)
≥10 × ULN	3 (1.5)	2 (1.0)	6 (3.1)	8 (2.0)	6 (1.4)

	トファシチニブ 全用量群	Predominant Dose トファシチニブ		Post-Induction Dose トファシチニブ	
		5 mg BID	10 mg BID	5 mg BID	10 mg BID
コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）					
全体					
被験者数	1123	172	951	216	768
≥3 × ULN	171 (15.2)	32 (18.6)	139 (14.6)	30 (13.9)	126 (16.4)
≥5 × ULN	86 (7.7)	14 (8.1)	72 (7.6)	15 (6.9)	63 (8.2)
≥10 × ULN	35 (3.1)	8 (4.7)	27 (2.8)	10 (4.6)	22 (2.9)
日本人					
被験者数	65	13	52	17	40
≥3 × ULN	8 (12.3)	3 (23.1)	5 (9.6)	2 (11.8)	5 (12.5)
≥5 × ULN	6 (9.2)	1 (7.7)	5 (9.6)	2 (11.8)	4 (10.0)
≥10 × ULN	3 (4.6)	1 (7.7)	2 (3.8)	2 (11.8)	1 (2.5)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.1.c1 24SEP2016 (21:23)，14.3.4.1.c2 18OCT2016 (14:03)，14.3.4.1.inr 06OCT2016 (12:58)，14.3.4.1.c3a 03OCT2016 (13:25)，14.3.4.1.c3b 03OCT2016 (13:56)，14.3.4.1.c3b.j，14.3.4.1.c3a.j
本表では，ベースライン後の値のみを要約した（A3921063 試験では，CK 値のモニタリングを行わなかったため，本表のコホート 1 には A3921063 試験データを含まない）。
BID：1 日 2 回，CK：クレアチンキナーゼ，IndNR：induction non-responder，LTE：long-term extension，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety，ULN：基準範囲上限

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）の日本人集団では，CK ≥5× ULN の被験者の割合は，トファシチニブ全用量群で 9.2%（6/65 例）であり，PD 用量群間（7.7%～9.6%）および PInd 用量群間（10.0%～11.8%）で同程度であった。

CK 増加に関する中止基準

UC 患者を対象とした第 3 相試験では，CK 値が ULN の 3 倍を超えた場合は，確認のために再検査を実施することとした。また，2 回連続で CK 値が ULN の 10 倍を超えた場合は，原因が医学的に関連なし（例えば，運動誘発性）と示されない限り，本被験者の試験を中止することとした。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，トファシチニブ全用量群の 8 例（0.7%）が CK 増加（確定）に関連する中止基準に該当した（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.3.1.c3b）。CK 増加に

関連する試験中止基準に該当した被験者のほとんど（8 例中 6 例）で，トファシチニブの投与を継続したまま，CK 値はベースライン値に戻った。なお，コホート 3 の日本人集団では，CK 増加（確定）に関連する中止基準に該当した被験者はいなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.3.3.1.c3b.j）。

3.5.3. CK 増加に関する有害事象

CK 増加に関連する有害事象は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加（MedDRA 基本語）にコード化される事象とした（Appendix 6）。

コホート 1（P2P3 Induction）では，CK 増加の有害事象が認められた被験者の割合は，プラセボ群（0.9%）に比べ，トファシチニブ 10 mg BID 群（2.8%）で高かった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.16.c1）。

コホート 2（P3 Maintenance）では，CK 増加の発現率は，プラセボ群で 3.94/100 人・年，トファシチニブ 5 mg BID 群で 4.13/100 人・年およびトファシチニブ 10 mg BID 群で 8.67/100 人・年であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.16.c2）。IndNR 集団の発現率（7.57/100 人・年）は，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群と同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.16.inr）。このデータは，トファシチニブの用量増加に伴い CK 増加のリスクが上昇することを示唆している。

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 CK 増加の発現率（7.75/100 人・年）は，コホート 2（P3 Maintenance）で認められた発現率の範囲内（3.94～8.67/100 人・年）であり，トファシチニブの長期投与により CK 増加のリスクが上昇しないことが示唆された。CK 増加の発現率は，PD 10 mg BID 群（8.29/100 人・年）で PD 5 mg BID 群（5.75/100 人・年）に比べて高かった。同様に，CK 増加の発現率は，PInd 10 mg BID 群（8.16/100 人・年）で PInd 5 mg BID 群（5.63/100 人・年）に比べて高かった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.16.c3b，14.2.16.c3a）。

トファシチニブ投与で認められた CK 増加の有害事象の重症度は，大部分が軽度または中等度であり，症候性の有害事象よりも臨床検査値の CK 増加と関連したものであった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では 102 例中 2 例（2.0%）が CK 増加により試験を中止した（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.1.2.1.c3b）。これらの CK 増加はいずれも非重篤であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.8.8.c3b）。トファシチニブ投与期間中の CK 増加発現までの期間の中央値は，128 日（範囲：1～1062 日）であった。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，ミオパチーまたは筋炎の有害事象は認められなかった。

3.5.4. 横紋筋融解症の有害事象

横紋筋融解症の有害事象は，横紋筋融解症／ミオパチー（SMQ）にコード化される事象とした（Appendix 6）。検出された事象について，ファイザー社の臨床チームが臨床的関連性を評価した。

UC 臨床プログラム全体で，横紋筋融解症の有害事象はコホート 2（P3 Maintenance）のプラセボ群の 1 例に認められた。本事象の叙述を以下に要約した（本要約での年齢は寛解導入試験のベースライン時の被験者の年齢を記載した）。

- 54 歳，男性（mixed race）の被験者（南アフリカ）（被験者 ID：A3921094 試験 11991009，A3921096 試験 11991004，A3921139 試験 11991006）は，A3921096 試験で横紋筋融解症を発現した。寛解導入試験（A3921094）でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 63 日間受け，寛解維持試験（A3921096）でプラセボの投与を受けた。A3921094 試験のベースライン時の CK および SCr は基準範囲内であった。A3921094 試験の Day 56 の CK は 312 IU/L（ULN 195 IU/L）であり，SCr は基準範囲内であった。A3921096 試験の Day 224 に被験者に横紋筋融解症（医師報告用語：労作性横紋筋融解症）が認められた。本事象は軽度，非重篤であり，治験薬の投与を中止せずに，A3921096 試験の Day 250 に消失が認められた。A3921096 試験では CK は Day 56 に 103 IU/L に減少し，Day 224 では 248 IU/L であった。SCr は Day 224 に最高値 1.46 mg/dL（ULN 1.3 mg/dL）に達した。

事象発現時の CK および SCr のわずかな増加から，本事象は横紋筋融解症の標準的な定義[39]には該当しない。また，トファシチニブの寛解導入療法の最終投与から約 7.4 ヵ月後に発現したことから，本事象とトファシチニブ投与との関連は考えられなかった。

3.5.5. UC 以外の試験データ

トファシチニブ投与に関連する CK 増加について，UC 以外の臨床プログラムで追加検討した。これらの結果（本 4.5.6.2 項）から，横紋筋融解症のリスクはトファシチニブと 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル補酵素 A（HMG CoA）還元酵素阻害薬の併用投与により上昇せず，CK 増加は投与中止により可逆的で，投与を継続しても漸増するものではなく，またトファシチニブの投与による CK 値の変化はミオパチー発現の徴候ではない可能性が示唆された。

3.5.6. CK 増加のまとめ

トファシチニブ投与では，CK の平均値は用量反応的に上昇した。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 後はほとんど変化しなかった。トファシチニブの投与により発現した CK 増加の有害事象の大部分は軽度または中等度であり，症候性の有害事象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。

4. バイタルサイン，身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

4.1. 血圧

収縮期血圧（SBP）および拡張期血圧（DBP）の平均ベースライン値は，コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）のすべての投与群で同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.4.1.c1，14.4.1.c2）。

4.1.1. 血圧の変化

コホート 1（P2P3 Induction）では，SBP および DBP ともに投与開始後 8 週間まで安定していた。Week 8 における SBP のベースラインから平均変化量は，プラセボ群で 0.8 mmHg（増加），トファシチニブ 10 mg BID 群で 1.6 mmHg（増加）であった。Week 52 における DBP のベースラインから平均変化量は，プラセボ群で−0.1 mmHg（減少），トファシチニブ 10 mg BID 群で 0.6 mmHg（増加）であった。

コホート 2（P3 Maintenance）では, SBP および DBP とのみ投与開始後 52 週間まで安定していた。Week 52 における SBP のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で 0.9 mmHg，トファシチニブ 5 mg BID 群で 1.1 mmHg，10 mg BID 群で 1.0 mmHg であった。Week 52 における DBP のベースラインからの平均変化量は，プラセボ群で 0.6 mmHg，トファシチニブ 5 mg BID 群で 1.1 mmHg，10 mg BID 群で 0.7 mmHg であった。

血圧および血圧のベースラインからの変化量のカテゴリカル解析から，潜在的に臨床的に懸念される変化に関するさまざまな分類における被験者の割合は低く，コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance）および A3921139 試験の IndNR 集団におけるプラセボ群とトファシチニブ群で同程度であることが示された（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.4.2.c1, 14.4.2.c2, 14.4.2.inr）。

4.1.2. 高血圧（有害事象）

高血圧は，高血圧（SMQ）にコード化される事象とした（Appendix 6）。

コホート 1（P2P3 Induction）では，高血圧を発現した被験者の割合は，プラセボ群（0.4%）とトファシチニブ 10 mg BID 群（1.0%）で同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.5.9.c1）。コホート 2（P3 Maintenance）では，高血圧の発現率は，プラセボ群（1.96/100 人・年），トファシチニブ 5 mg BID（2.72/100 人・年）および 10 mg BID 群（2.59/100 人・年）で同程度であり，用量反応性は示唆されなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.5.9.c2）。IndNR 集団の高血圧の発現率（0.99/100 人・年）は，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群に比べ高くはなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.5.9.inr）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では, トファシチニブ全用量群の高血圧の発現率（2.01/100 人・年）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高血圧のリスクが増加しないことが示唆された。高血圧の発現率は，PD 5 mg BID 群（2.47/100 人・年）と PD 10 mg BID 群（1.89//100 人・年）で同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.5.9.c3b）。同様に，高血圧の発現率は，PInd 用量群間で同程度であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.5.9.c3a）。

コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）では，28 例に 29 件の高血圧が認められた。このうち，1 例に重篤な有害事象が，別の 1 例に重度の有害事象が認められた。高血圧による試験中止は認められなかった。高血圧の有害事象一覧は，CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 16.2.8.9.c3b に示した。

4.2. 脈拍数

コホート 1（P2P3 Induction）のトファシチニブ群およびプラセボ群（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.4.1.c1），53 週間の投与期間中のコホート 2（P3 Maintenance）のすべての投与群（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.4.1.c2）および長期非盲検試験（A3921139 試験）（CTD 5.3.5.2 項 A3921139-interim-report-body Table 14.3.4.2.1）で認められた脈拍数の変化量はわずかであった。

脈拍数の臨床的懸念に関するさまざまな分類に該当する被験者の割合の解析から，コホート 1, コホート 2 およびコホート 3 の投与群間に臨床的に重要な差は示されなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.4.2.c1，14.4.2.c2，14.4.2.c3b）。

4.3. 心電図

トファシチニブの初回の新薬承認申請で報告したとおり，綿密な QT 試験（A3921028 試験）を実施し，トファシチニブと ECG の波形または QT/補正した QT（QTc）間隔に臨床的に意味のある変化が関連しないことを確認した。

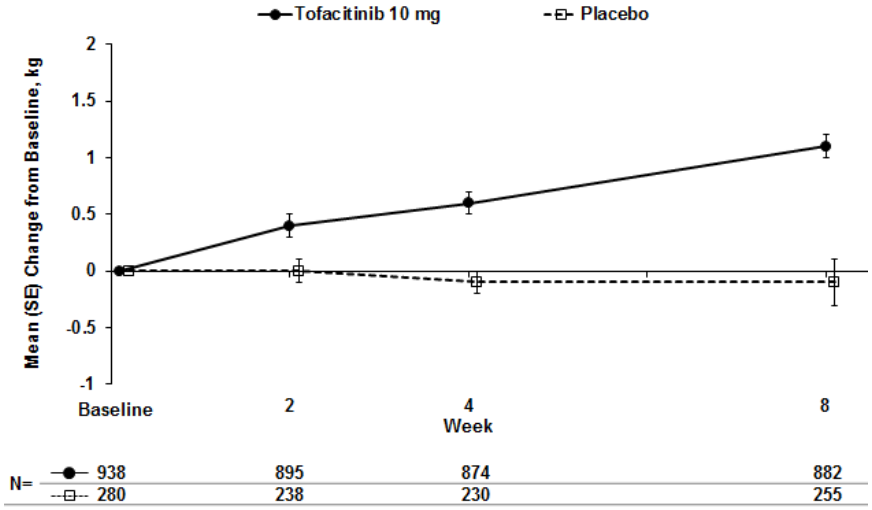
UC 臨床プログラムでは，コホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）において QTc 間隔（Bazett 法または Fridericia 法）の最大値で臨床的懸念に関するさまざまな分類に該当する被験者の割合またはベースラインからの QTc 間隔の最大変化に意味のある差は認められなかった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.5.1.c1，14.5.1.c2，14.5.1.c3b，14.5.2.c1，14.5.2.c2，14.5.2.c3b）。

4.4. 体重

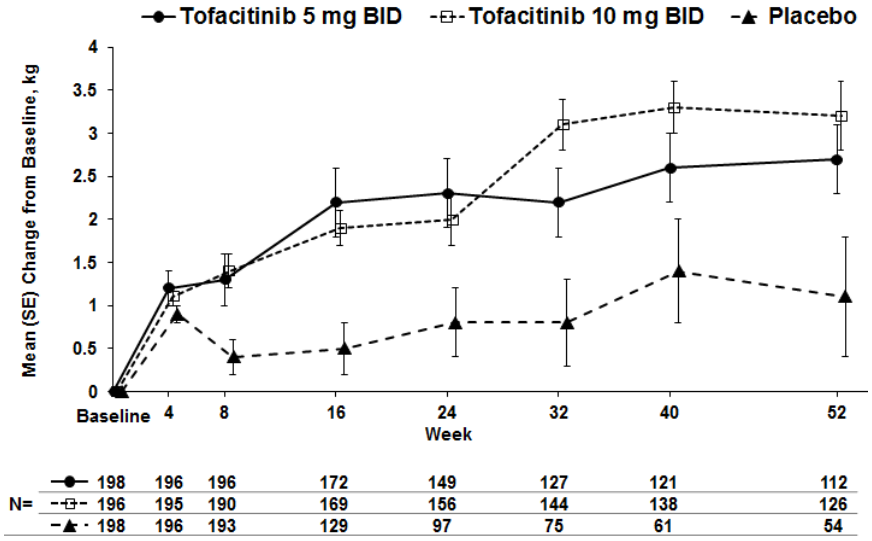
コホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）では，プラセボ群と比べてトファシチニブ投与で体重の漸増が認められた（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.4.1.c1，Table 14.4.1.c2，Figure 13）。これは，中等症から重症の UC 患者集団におけるトファシチニブの有効性とその後のカロリー摂取量の増加を反映している可能性が高い。体重増量の傾向は，長期非盲検試験（A3921139 試験）でのトファシチニブの投与期間中も継続して認められた（CTD 5.3.5.2 A3921139 Table 14.3.4.2.1）。BMI も同様に，経時的に増加するパターンを示した。

Figure 13. 体重（kg）のベースラインからの経時的な平均変化（SE）

Panel A コホート 1（P2P3 Induction）



Panel B コホート 2（P3 Maintenance）



Source：5.3.5.3 Table 14.4.1.c1 25SEP2016 (07:04)，Table 14.4.1.c2 04NOV2016 (14:36)
BID：1 日 2 回，P2：Phase 2，P3：Phase 3，N：無作為化され，治験薬の投与を 1 回以上受けた被験者数，SE：標準誤差

4.5. UC 以外の適応症を対象としたトファシチニブの開発プログラムからの安全性データ

本項には, 広範なトファシチニブの開発プログラムにおける 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有害事象のデータを要約した。

トファシチニブは，UC 以外の適応症（RA，PsO，PsA，CD および腎移植）についても検討されている。データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）の時点で，UC の臨床プログラム以外に，広範なトファシチニブの開発プログラムにおける三つの適応症（RA，PsO および PsA）を対象とした第 3 相試験が完了している。トファシチニブは，RA の適応症について，米国，日本およびその他の世界各国で販売承認を受けている。その他の適応症の一部を対象とした試験（例えば，PsA および若年性特発性関節炎）は継続中であるが，それ以外の適応症（例えば，CD および腎移植）の開発は中止した。

トファシチニブの RA および PsO の臨床プログラムから，UC における承認申請を補完する安全性情報が得られている。RA および PsO の臨床プログラムは，UC の臨床プログラムよりも被験者数が多く，投与期間が長い試験である。複数の適応症におけるトファシチニブの安全性データを利用することで，適応症により安全性リスクが異なるかどうかの評価，低頻度または遅発性の安全性に関する事象（例えば，悪性腫瘍）の特定，およびトファシチニブの長期投与後の特定の有害事象の発現率が，これまでに UC 臨床プログラムで認められた発現率よりも上昇するかを評価することができる。

RA および PsO 臨床プログラムには，トファシチニブの投与を受けた被験者が最も多く含まれた。RA および PsO 臨床プログラムは，UC 臨床プログラムとは異なる患者集団および試験デザインであったことから，これらの適応症の安全性データは，UC 臨床プログラムとは別に示した。また，より小規模の PsA 患者を対象とした第 3 相試験および CD および腎移植患者を対象とした第 2 相試験の安全性データについては，簡潔に要約した。CD 患者を対象とした第 2 相試験は，UC 臨床プログラムと全般的な試験デザインが類似していたが，CD の臨床プログラムでトファシチニブの投与を受けた被験者は比較的少なく，CD 患者は UC 患者と医学的に異なる（例えば，肛門周囲の合併症，瘻および重篤な感染症を発現する可能性が高い）。したがって，CD 臨床プログラムから得られた安全性データについても，UC の臨床プログラムとは別に示した。

広範なトファシチニブ開発プログラムにおける完了および継続中の UC および UC 以外の適応症を対象とした臨床試験を Appendix 1 に示した。

4.5.1. UC 以外の適応症を対象としたトファシチニブの臨床試験

CTD 2.7.4 項で考察した安全性データを提供する UC 以外の患者を対象としたトファシチニブの臨床試験を Table 77 に示した。

Table 77. UC 以外のトファシチニブ試験（2016 年 5 月 10 日時点）

適応症	トファシチニブの投与を受けた被験者数	UC 以外の臨床試験
RA	6300	• 第 1 相試験 2 試験（A3921130，A3921152） • 第 2 相試験 10 試験（A3921019, A3921025, A3921035, A3921039, A3921040，A3921068，A3921073，A3921109，A3921129，A3921237） • 第 3 相試験 6 試験（A3921032, A3921044, A3921045, A3921046, A3921064，A3921069） • 長期試験 2 試験（A3921024，A3921041）
PsO	3662	• 第 2 相試験 2 試験（A3921047，A3921147） • 第 3 相試験 4 試験（A3921078, A3921079, A3921080, A3921111） • 長期試験 1 試験（A3921061）
PsA	783	• 第 2 相試験 2 試験（A3921125，A3921091） • 長期試験 1 試験（A3921092）
CD	293	• 第 2 相寛解導入試験 2 試験（A3921043，A3921083） • 第 2 相寛解維持試験 1 試験（A3921084） • 長期試験 1 試験（A3921086）
腎移植	258	• 第 2 相試験 2 試験（A3921009，A3921030）（移植後 6～12 ヵ月） • 長期試験 2 試験（A3921021，A3921050）

#CTD 2.7.4 項で安全性データの検討が可能な試験を含む。
CD：クローン病，PsA：関節症性乾癬，PsO：乾癬，RA：関節リウマチ，UC：潰瘍性大腸炎

RA および PsO の臨床プログラム：曝露状況

2016 年 5 月 10 日時点で，RA の臨床プログラムは最大のトファシチニブの開発プログラムであり，人・年における曝露期間は最長であった。臨床試験全体で，6300 例の RA 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 21,886 人・年であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS RA Table 1182.1.1）。本項に示した中等症から重症の RA の適応症に関する安全性の併合データは，RA 患者を対象とした第 1 相試験 2 試験，第 2 相試験 10 試験，第 3 相試験 6 試験および長期試験 2 試験のデータを利用した。RA 患者を対象とした第 3 相試験 6 試験の内訳は，トファシチニブの単独投与試験が 2 試験およびトファシチニブと複数の DMARD の併用投与試験が 4 試験であった。これらの RA 患者を対象とした第 3 相無作為化比較対照試験 6 試験では，トファシチニブ投与期間は 6～24 ヵ月，プラセボ投与期間は 3～6 ヵ月であった。トファシチニブ 5 mg BID は RA の治療薬として米国（2012 年 11 月 6 日）および日本を含む 50 ヵ国以上で承認されている。なお，RA 患者集団を対象とした試験を継続中である。

2016 年 5 月 10 日時点で，PsO の開発プログラムには，PsO 患者を対象とした第 2 相試験 2 試験，第 3 相試験 4 試験および長期試験 1 試験が含まれる。臨床試験全体で，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，その曝露量は 8537 人・年であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS PsO Table 198.1.1）。これらの PsO 患者を対象とした第 3 相無作為化比較対照試験 4 試験のうち，3 試験は試験期間が 1 年以上で，トファシチニブを免疫抑制薬の非併用下で投与

する試験であった。これらの 1 年以上の第 3 相試験 3 試験では，プラセボの投与期間は最長 16 週間であった。

2016 年 5 月時点の RA および PsO の臨床プログラムにおけるトファシチニブの投与期間を Table 78 に示した。

Table 78. RA および PsO の臨床試験でのトファシチニブ（全投与量併合）の投与期間（2016 年 5 月時点）

	RA		PsO	
投与期間（月）	被験者数	人・年 [a]	被験者数	人・年 [a]
投与 1 回以上	6300	21886	3662	8537
≥3	5744	21817	3369	8502
≥6	5406	21690	3027	8402
≥12	4904	21323	2648	8156
≥24	4158	20274	2044	7380
≥36	3592	18937	1662	6503
≥48	2836	16304	1127	4758
≥60	2167	13388	196	946

Source：5.3.5.3 SCS RA Table 1187.1.39 31AUG2016 (18:52)，5.3.5.3 SCS PsO Table 198.1.1 25OCT2016 (17:04)
RA：2016 年 5 月時点での RA の第 1 相，第 2 相，第 3 相，長期試験におけるトファシチニブのすべての投与量での投与期間
乾癬：2016 年 4 月時点での乾癬の第 2 相，第 3 相，長期試験におけるトファシチニブのすべての投与量での投与期間
両 index および長期試験に参加した患者では 1 回のみ集計した。ただし，両 index および長期試験における期間は人・年の項目に含めた。Index 内または長期試験で投与をしなかった場合，投与を受けたものとして年・人を算出した。
PsO：乾癬，RA：関節リウマチ，SCS：summary of clinical safety
a. 各曝露量の期間における人・年は累積データを示す。

RA の適応症の安全性の概要を提供するために, RA の臨床プログラムで関連する試験を併合した。同様に，PsO の適応症の安全性の概要を別途提供するために，PsO の臨床プログラムで関連する試験を併合した。RA および PsO のデータセットは，無作為化比較対照試験および長期試験から得られたデータを含み，2016 年 5 月 10 日時点で入手したデータに基づく。RA および PsO に関する安全性データは，UC に関する安全性データと併記するが，UC に関するデータとの併合は行わなかった。RA および PsO に関するトファシチニブの安全性データには，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，消化管穿孔および死亡］の発現率が含まれる。これらの適応症のトファシチニブの曝露量の差を調整するために，事象を発現した被験者の割合の代わりに発現率を用いてデータを提示した。

UC，RA および PsO 臨床プログラムを比較するために，トファシチニブの用量および投与期間の一般的な類似性に基づき，並べて提示するコホートを選択した。UC 患者を対象とした 52 週間の第 3 相寛解維持試験（Week 53 まで投与を継続）で得られた UC の臨床試験のコホート 2（P3 Maintenance）のデータは，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の投与を検討した，RA 患者を対象とした 6 ヵ月から 2 年間の第 3 相試験のデータおよび PsO 患者を対象とした 1 年間の第 3 相試験データと並べて提示した。UC 臨床プログラム（全曝露）から得られた UC のコホート 3

（P2P3LTE トファシチニブ）のデータは，RA および PsO 臨床プログラムの各試験でトファシチニブの投与を受けた被験者全体（全曝露）から得られた対応する安全性データと並べて提示した。

また，RA の適応症については，特定の有害事象の経時的な発現率の推移を評価するための解析を行った。トファシチニブは最初に RA の適応症について開発（その後承認）されたため，RA 臨床プログラムに組み入れられた被験者から長期追跡調査の安全性データが利用可能である。これらの RA 臨床プログラムから得られた安全性データにより，特に遅発性の有害事象について長期にわたるリスクの変化を適切に評価することができる。したがって，RA 患者集団における特定の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］の 6 ヵ月ごとの経時的な発現率を評価するために解析を行った。

4.5.2. 関節リウマチ（RA）および乾癬（PsO）

人口統計学的特性，ベースラインの特性および試験デザイン

UC の臨床プログラムでトファシチニブの投与を受けた被験者は，特定の人口統計学的特性およびベースラインの特性［Table 79 : 各適応症でトファシチニブの投与群を併合したデータ（トファシチニブ全用量）］において RA および PsO の臨床プログラムに組み入れられた被験者とは違いがみられる。例えば，UC の臨床プログラムでは男性と女性が均等に分布しているが，RA の臨床プログラムでは被験者の大多数が女性で，PsO の臨床プログラムでは被験者の大多数が男性であった。UC の臨床プログラムの被験者の平均年齢（42.5 歳）は PsO の臨床プログラムと同程度であったが，RA の臨床プログラムの被験者では，年齢が高く，UC の臨床プログラムの被験者のベースライン時の平均年齢より約 10 歳高齢であった。UC のコホート 2（P3 Maintenance）でベースライン時にステロイドを併用していた被験者の割合（47.5%）は，RA 患者を対象とした第 3 相無作為化試験よりもわずかに低かった。ステロイドを併用していた UC 被験者の平均用量（14.7 mg/日）は，prednisone 相当量の 10 mg/日までのステロイドの併用のみが許可された RA 患者を対象とした第 3 相無作為化試験（6.7 mg/日）よりも高かった。PsO の臨床プログラムでは，ステロイドは併用禁止であった。

全般的な試験デザインについても，UC の臨床プログラムは，RA や PsO 臨床プログラムと異なっている。UC の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に移行する被験者の適格性の評価の前に再割り付けのプロセスが組み込まれており，また長期間のプラセボ投与期間が設定されていた（寛解導入試験で最長 9 週間，寛解維持試験でさらに最長 53 週間）。したがって，CTD 2.7.4 項では，UC，RA および PsO の臨床プログラムの安全性データを別々に示した。

Table 79. トファシチニブの投与を受けた被験者（全投与量）における人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性：UC コホート 2（P3 Maintenance），RA および PsO の第 3 相無作為化試験

評価可能例	UC コホート 2 (P3 Maintenance) トファシチニブ 合計 N=394	RA 第 3 相無作為化試験 全用量 N=3800	PsO 第 3 相無作為化試験 全用量 N=2436
年齢（歳）			
平均（SD）	42.5 (14.0)	52.1 (11.9)	45.1 (13)
範囲	18～79	18 ~ 86	18～82
性別（%）			
女性	181 (45.9)	3162 (83.2)	750 (30.8)
人種（%）			
白人	317 (80.5)	2374 (62.5)	2080 (85.4)
黒人	2 (0.5)	126 (3.3)	65 (2.7)
アジア人	48 (12.2)	915 (24.1)	181 (7.4)
その他	14 (3.6)	385 (10.1)	110 (4.5)
不明	13 (3.3)	-	-
ステロイドの併用	併用可能	併用可能	併用禁止
併用可能な場合，ベースライン時のステロイドの併用例数（%）	187 (47.5)	2110 (55.5)	-
併用可能な場合，ベースライン時のステロイドの平均用量（SD）[a]	14.7 (6.1)	6.7 (5.4)	-
免疫抑制薬/DMARD の併用	併用禁止	併用可能	併用禁止
併用可能な場合，ベースライン時の免疫抑制薬/DMARD の併用例数（%）	-	2813 (74.0)	-

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.1.3.c2 17OCT2016 (14:29)，14.1.4.c2，5.3.5.3 SCS RA Table 843.3.7 30JUN2015 (12:15)，1182.1.2 12OCT2016 (15:07)，5.3.5.3 SCS PsO Table 3.2.1.2 11JUN2014 (14:56)
DMARD：疾患修飾性抗リウマチ薬，N：対象被験者数，P3：Phase 3，PsO：乾癬，RA：関節リウマチ，SD：標準偏差，UC：潰瘍性大腸炎
a. ステロイドを併用した被験者の prednisone 換算用量（mg/日），UC コホート 2 では N = 172, RA では N = 2031

着目すべき有害事象の発現率

特定の着目すべき有害事象の発現率について，UC のコホート 2（P3 Maintenance）のデータと RA および PsO 患者を対象とした第 3 相無作為化試験のデータを併記し，トファシチニブの用量別にそれぞれ Table 80（トファシチニブ 5 mg BID）および Table 81（トファシチニブ 10 mg BID）に示した。日和見感染の発現率は，トファシチニブ 10 mg BID の投与を受けた被験者で，RA または PsO 臨床プログラムよりも UC 臨床プログラムで数値的に高かった。UC 被験者で日和見感染の発現率が高かった要因として，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 の投与を受けた被験者では，帯状疱疹（すべて）の発現率は，RA または PsO の臨床プログラムよりも UC の臨床プログラムで高かった。UC の臨床プログラムは RA および PsO の臨床プログラムより後に

実施されたので，UC の臨床プログラムでみられた帯状疱疹の日和見感染の発現率は期間の効果を反映している可能性も考えられた。ファイザー社によるモニタリング（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高頻度で詳細な（皮膚発疹の範囲など）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。その他の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おおむね同程度であった。

Table 80. トファシチニブの 5 mg BID 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）：UC コホート 2（P3 Maintenance），RA および PsO の第 3 相無作為化試験

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		乾癬（1 年目） N=1217 曝露量=801 PY	
	n（%）	IR（95% CI）	n（%）	IR（95% CI）	n（%）	IR（95% CI）
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)
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)
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)
重篤な帯状疱疹	0	0.00 (0.00, 2.48)	5 (0.3)	0.29 (0.09, 0.67)	1 (0.1)	0.12 (0.00, 0.70)
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)
結腸直腸癌 [a]	0	0.00 (0.00, 2.48)	0	0.00 (0.00, 0.21)	0	0.00 (0.00, 0.46)
リンパ腫およびリンパ増殖性疾患 [a]	0	0.00 (0.00, 2.48)	2 (0.1)	0.12 (0.03, 0.46)	1 (0.1)	0.12 (0.00, 0.70)
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)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.c2 06OCT2016 (13:46)，14.2.8.c2 06OCT2016 (14:22)，14.2.10.c2 06OCT2016 (14:31)，14.2.11.c2 06OCT2016 (14:27)，14.2.12.c2 06OCT2016 (14:07)，5.3.5.3 SCS RA Table 684.19.5.1 14AUG2014 (17:05)，684.19.6 25FEB2014 (23:02)，684.19.7 25FEB2014 (10:32)，737.s20.13 22MAY2014 (10:50)，777.6.6.4 21JUL2014 (14:05)，777.s18.1 21JUL2014 (15:21)，777.s18.17 21JUL2014 (15:27)，983.3.14.3 08JUN2015 (11:40)，1182.8.2 03NOV2016 (10:04)，1182.8.12 03NOV2016 (10:03)，1182.8.16 03NOV2016 (10:08)，1182.8.22 03NOV2016 (10:11)，5.3.5.3 SCS PsO Table 2.1.1.1.2 01AUG2014 (15:58)，2.1.4.1.2 16JUN2014 (20:55)，2.1.7.1.2 22JUL2014 (12:45)，198.8.1 25OCT2016 (21:05)，198.9.1 25OCT2016 (21:07)，198.9.2 25OCT2016 (21:09)，198.9.3 04NOV2016 (12:04)
RA 試験として A3921032，A3921044，A3921045，A3921046，A3921064 および A3921069 試験を含み，乾癬の試験として，A3921078，A3921079 および A3921111 試験を含む。
BID：1 日 2 回，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，P3：Phase 3，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 81. トファシチニブの 10 mg BID 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）：UC コホート 2（P3 Maintenance），RA および PsO の第 3 相無作為化試験

安全性事象	UC（コホート 2） N=196 曝露量=154 PY		RA（第 3 相） N=1611 曝露量=1800 PY		乾癬（1 年目） N=1219 曝露量=869 PY	
	n (%)	IR (95% CI)	n (%)	IR (95% CI)	n (%)	IR (95% CI)
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)
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)
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)
重篤な帯状疱疹	0	0.00 (0.00, 2.35)	6 (0.4)	0.33 (0.12, 0.73)	2 (0.2)	0.23 (0.03, 0.83)
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)
結腸直腸癌 [a]	0	0.00 (0.00, 2.35)	1 (0.1)	0.06 (0.00, 0.31)	1 (0.1)	0.12 (0.00, 0.64)
リンパ腫およびリンパ増殖性疾患 [a]	0	0.00 (0.00, 2.35)	3 (0.2)	0.17 (0.05, 0.52)	1 (0.1)	0.12 (0.00, 0.64)
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：5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.c2 06OCT2016 (13:46)，14.2.8.c2 06OCT2016 (14:22)，14.2.10.c2 06OCT2016 (14:31)，14.2.11.c2 06OCT2016 (14:27)，14.2.12.c2 06OCT2016 (14:07), 5.3.5.3 SCS RA Table 684.19.5.1 14AUG2014 (17:05), 684.19.6 25FEB2014 (23:02), 684.19.7 25FEB2014 (10:32), 737.s20.13 22MAY2014 (10:50), 777.6.6.4 21JUL2014 (14:05)，777.s18.1 21JUL2014 (15:21)，777.s18.17 21JUL2014 (15:27)，983.3.14.3 08JUN2015 (11:40)，1182.8.2 03NOV2016 (10:04)，1182.8.12 03NOV2016 (10:03), 1182.8.16 03NOV2016 (10:08), 1182.8.22 03NOV2016 (10:11), 5.3.5.3 SCS PsO Table 2.1.1.1.2 01AUG2014 (15:58), 2.1.4.1.2 16JUN2014 (20:55), 2.1.7.1.2 22JUL2014 (12:45)，198.8.1 25OCT2016 (21:05)，198.9.1 25OCT2016 (21:07)，198.9.2 25OCT2016 (21:09)，198.9.3 04NOV2016 (12:04)
RA 試験として A3921032, A3921044, A3921045, A3921046, A3921064 および A3921069 試験を含み, 乾癬の試験として, A3921078, A3921079 および A3921111 試験を含む。
BID：1 日 2 回，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，P3：Phase 3，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。

UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）ならびに RA および PsO の臨床プログラムの全臨床試験でトファシチニブの投与を受けたすべての被験者の安全性データを Table 82 に示した。各適応症でトファシチニブの投与を受けたすべての被験者（全曝露）から得られたデータには，トファシチニブの用量を変更した被験者のデータも含まれる可能性があるため，各適応症でトファシチニブ群を併合（トファシチニブ全用量）した結果を示す。

概して，着目すべき有害事象の発現率は UC，RA および PsO の適応症で同程度であった。これはトファシチニブの安全性プロファイルは複数の適応症でおおむね一致していることを示す。日和見感染の発現率が，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で RA または PsO の臨床プログラム（全曝露）よりも数値的に高かった主な要因として，帯状疱疹の日和見感染の発現率が高かったことが挙げられる。前述したように，2016 年 7 月 8 日時点で，UC の臨床プログラムで判定された帯状疱疹の日和見感染はいずれも皮膚感染であった（本 2.1.5.1.3.2 項）。消化管穿孔（すべて）の発現率（0.35/100 人・年）は，コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で RA または PsO の臨床プログラム（RA：0.12/100 人・年，PsO：0.07/100 人・年）よりも高かったが，95% CI は事象の発現件数が少ないことにより幅が広く， UC の臨床プログラムでの安全性データの規模からも UC を対象とした臨床試験での発現率を高い精度で推定することは困難であった。消化管穿孔と判定された 5 例（虫垂炎 1 例，腸管穿孔 1 例，消化管穿孔 1 例，肛門膿瘍 1 例および毛巣嚢胞 1 例）の臨床データを詳細に検討した結果，UC 被験者においてトファシチニブ投与により腸管遊離穿孔の発現率の増加は示唆されなかった。これらの 5 例の詳細については，本 2.1.5.4.3 項に示した。

Table 82. トファシチニブの投与を受けた被験者（全用量群）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）および PsO（全曝露）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		乾癬（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)
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)
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)
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)
結腸直腸癌 [a]	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)	11 (0.2)	0.05 (0.02, 0.09)	3 (0.1)	0.03 (0.01, 0.10)
リンパ腫およびリンパ増殖性疾患 [a]	1 (0.1)	0.07 (0.00, 0.39)	13 (0.2)	0.06 (0.03, 0.10)	1 (0.0)	0.01 (0.00, 0.06)
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：5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.c3b 14OCT2016 (17:23)，14.2.8.c3b 10OCT2016 (09:58)，14.2.10.c3b 28APR2017 (09:47)，14.2.11.c3b 10OCT2016 (13:17), 14.2.12.c3b 10OCT2016 (12:49), 14.6.1.c3b 04OCT2016 (15:52), 5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.1 31AUG2016 (20:24), 1182.2.2 31AUG2016 (20:24), 1182.2.4 06SEP2016 (13:28), 1182.2.5 06SEP2016 (13:30), 1182.2.6 06SEP2016 (10:50), 1182.2.7 06SEP2016 (10:49), 1182.2.12 06SEP2016 (10:45), 1182.2.13 06SEP2016 (10:47), 1182.2.16 31AUG2016 (20:36)，1182.2.19 31AUG2016 (20:35)，1182.2.21 13SEP2016 (10:57)，1182.7.21 31AUG2016 (20:13)，1187.1.39 31AUG2016 (18:52)，5.3.5.3 SCS PsO Table 198.1.1 25OCT2016 (17:04), 198.2.1.1 25OCT2016 (16:49), 198.2.1.2 07NOV2016 (15:40), 198.2.1.3 25OCT2016 (18:02), 198.2.1.6 25OCT2016 (18:26), 198.2.1.7 25OCT2016 (18:31)，198.5.1 25OCT2016 (20:42)

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。

CI：信頼区間，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，SCS：summary of clinical safety，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，日和見感染の事象 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事象 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。

発現率の経時的な変化

RA 患者における第 3 相プログラムに組み入れられた被験者から長期追跡調査の安全性データを利用することにより，特に遅発性の安全性に関する事象について長期にわたるリスクの変化を評価することができる。したがって，重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹，悪性腫瘍（NMSC を除く），NMSC および主要な心血管系事象の事象について，RA 患者集団における経時的な発現率を 6 ヵ月ごとに評価するために解析を行った（Table 83）。発現件数の少ない事象および後半の間隔の限られた曝露量（/100 人・年）に対応するため，前半の間隔はいずれも 6 ヵ月であったが，最後の間隔は Month 78 以降に発現したすべての事象を含めたことにより，最後の間隔はそれ以前の間隔と異なっている。

Table 83. RA の臨床プログラムでのトファシチニブ全用量群における着目すべき有害事象の発現率（/100 人・年）

間隔（月）	重篤な感染症	日和見感染	帯状疱疹（すべて）	悪性腫瘍（NMSC を除く）	NMSC	主要な心血管系事象
0～6	2.54 (1.99, 3.19)	0.38 (0.19, 0.67)	3.86 (3.18, 4.65)	0.51 (0.29, 0.85)	0.41 (0.21, 0.72)	0.40 (0.20, 0.71)
6～12	3.28 (2.61, 4.06)	0.31 (0.13, 0.61)	4.30 (3.53, 5.19)	0.70 (0.41, 1.10)	0.43 (0.21, 0.77)	0.28 (0.11, 0.57)
12～18	2.86 (2.21, 3.64)	0.26 (0.09, 0.56)	3.87 (3.09, 4.78)	0.56 (0.30, 0.96)	0.69 (0.39, 1.12)	0.40 (0.18, 0.75)
18～24	2.92 (2.24, 3.74)	0.23 (0.08, 0.54)	3.97 (3.15, 4.94)	1.17 (0.75, 1.72)	0.47 (0.22, 0.86)	0.29 (0.10, 0.62)
24～30	2.52 (1.86, 3.33)	0.25 (0.08, 0.59)	4.02 (3.15, 5.06)	0.71 (0.39, 1.19)	0.41 (0.18, 0.81)	0.52 (0.25, 0.96)
30～36	2.64 (1.95, 3.50)	0.22 (0.06, 0.56)	4.69 (3.71, 5.86)	0.82 (0.46, 1.35)	0.66 (0.34, 1.15)	0.17 (0.03, 0.49)
36～42	2.18 (1.53, 3.00)	0.35 (0.13, 0.76)	4.01 (3.06, 5.14)	0.81 (0.44, 1.37)	0.71 (0.37, 1.23)	0.36 (0.13, 0.78)
42～48	2.52 (1.78, 3.45)	0.39 (0.14, 0.86)	2.70 (1.89, 3.74)	1.05 (0.60, 1.70)	0.53 (0.23, 1.05)	0.34 (0.11, 0.79)
48～54	2.00 (1.31, 2.93)	0.53 (0.21, 1.10)	2.62 (1.77, 3.75)	0.91 (0.47, 1.59)	0.93 (0.48, 1.62)	0.39 (0.13, 0.92)
54～60	2.04 (1.29, 3.05)	0.44 (0.14, 1.02)	2.94 (1.97, 4.22)	0.61 (0.25, 1.26)	0.53 (0.20, 1.16)	0.83 (0.38, 1.58)
60～66	1.65 (0.94, 2.68)	0.51 (0.17, 1.19)	2.50 (1.55, 3.83)	1.02 (0.49, 1.87)	0.62 (0.23, 1.36)	0.44 (0.12, 1.12)
66～72	1.81 (0.96, 3.09)	0.28 (0.03, 0.99)	1.96 (1.01, 3.42)	0.41 (0.08, 1.20)	0.42 (0.09, 1.23)	0.14 (0.00, 0.81)
72～78	1.56 (0.67, 3.08)	0.00 (0.00, 0.71)	2.77 (1.43, 4.84)	0.58 (0.12, 1.69)	0.00 (0.00, 0.73)	0.61 (0.13, 1.78)
>78	0.32 (0.04, 1.15)	0.00 (0.00, 0.58)	1.72 (0.79, 3.27)	0.47 (0.10, 1.37)	0.81 (0.26, 1.88)	0.34 (0.01, 1.89)

Source：5.3.5.3 SCS RA Table 1182.5.1 31AUG2016 (21:25), 1182.5.2 31AUG2016 (21:25), 1182.5.4 06SEP2016 (13:36), 1182.5.6 06SEP2016 (11:06), 1182.5.13 06SEP2016 (11:16), 1182.5.19 31AUG2016 (22:09)
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。
最終投与後 28 日以内に認められた有害事象を含めた。
NMSC：非黒色腫皮膚癌，RA：関節リウマチ，SCS：summary of clinical safety

臨床検査値の変化

RA の臨床プログラムの臨床検査値の変化は，UC の臨床プログラムの結果とおおむね同程度であった。第 3 相 RA 試験では，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の投与は，以下の臨床検査値のベースラインからの変化と関連した。

- ヘモグロビン：Month 12 にヘモグロビンのわずかな増加が認められた（RA 申請時 CTD 2.7.4.3.1.1 項）。

- ANC : Month 6 における ANC の変化量の中央値は−0.8～−1.0×10^9/L（減少）であり，Month 24 まで比較的安定していた（CTD 5.3.5.3 項）。

- ALC：Month 6 から Month 24 までは漸減が認められた。長期試験では，さらにわずかな ALC の減少が認められ，トファシチニブ投与開始から約 48 ヵ月後までのベースライン（投与開始前）から変化量の中央値は，−0.39×10^9/L（減少，約 25%）で安定していると考えられた（CTD 5.3.5.3 項）。

- LDL-c : Month 3 における平均変化率は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 13.8%（増加），10 mg BID 群で 17.8%（増加）であり，プラセボ群では 1%未満であった。トファシチニブ投与での変化率は，Month 12 まで安定していた（RA 申請時 CTD 2.7.4.3.2.1 項）。

- HDL-c：Month 3 における平均変化率は，トファシチニブ投与で 12.4%～14.8%（増加）であり，プラセボ投与では 1%未満であった。トファシチニブ投与での変化率は，Month 12 まで安定していた（RA 申請時 CTD 2.7.4.3.2.2 項）。

4.5.3. 関節症性乾癬（PsA）

PsA の適応症を対象とした開発プログラムには，中等症から重症の PsA 患者を対象とした第 3 相試験 2 試験および長期試験 1 試験が含まれる。臨床試験全体で，783 例の PsA 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，曝露量は 776/100 人・年であった。PsA 被験者を対象とした第 3 相無作為化比較対照試験 2 試験では，トファシチニブを既存の全身治療薬である DMARD の一つと併用投与した。これらの PsA 患者を対象とした第 3 相試験では，治験薬の投与期間は 6～12 ヵ月，プラセボの投与期間は最長 3 ヵ月であった。

ほとんどの有害事象の発現割合は，トファシチニブ 5 mg BID，トファシチニブ 10 mg BID またはアダリムマブ投与で同程度であった（A3921091 試験）。致死的な事象は，4 例に認められた。3 例はトファシチニブ 5 mg BID 群で，1 例はトファシチニブ 10 mg BID 群で認められ，いずれも治験担当医師により治験薬との関連なしと判断された。悪性腫瘍および帯状疱疹を除き，着目すべき有害事象の発現割合および発現率は低く，トファシチニブ群間では同程度で，アダリムマブ群とも同様であった（ただし，悪性腫瘍および帯状疱疹はトファシチニブ投与例で発現率が高かった）。PsA の臨床プログラムで認められた着目すべき有害事象の発現率は，RA および PsO の臨床プログラムにおける発現率と同程度であった。新たな安全性所見は認められなかった。

4.5.4. クローン病（CD）

トファシチニブの CD を対象とした臨床プログラム（第 2 相試験）は，第 2a 相寛解導入試験 2 試験，第 2b 相寛解導入試験 1 試験，第 2 相寛解維持試験 1 試験および長期試験 1 試験から構成された。8 週間の第 2b 相寛解導入試験を完了し，臨床反応または臨床的寛解が認められた被験者は，適格例として再度無作為に割り付けられ 26 週間の寛解維持試験に移行した。臨床試験全体で，CD 被験者 293 例がトファシチニブの投与を受けた。第 2b 相寛解導入試験および寛解維持試験では，バイオマーカー（血清 CRP および便中カルプロテクチン）に薬理学的活性が示されたが，臨床的寛解を達成した被験者の割合についてプラセボと比べた治療効果は低く，統計的に有意ではなかった。以上の理由から，CD の臨床プログラムを中止した。

着目すべき有害事象の発現割合を Table 84［UC のコホート 1（P2P3 Induction），コホート 2（P3 Maintenance）および CD の第 2b 相寛解導入試験］および Table 85［UC のコホート 2（P3 Maintenance）および CD の第 2b 相寛解維持試験］に示した。

Table 84. 着目すべき有害事象の発現割合（%）：UC コホート 1（P2P3 Induction）および CD 第 2b 相寛解導入試験（A3921083）

	UC コホート 1（P2P3 Induction）		CD 第 2b 相寛解導入試験		
	プラセボ N=282	トファシチニブ 10 mg BID N=938	プラセボ N=91	トファシチニブ 5 mg BID N=86	トファシチニブ 10 mg BID N=86
重篤な感染症	0	8 (0.9)	2 (2.2)	2 (2.3)	2 (2.3)
日和見感染	0	3 (0.3)[a]	1 (1.1)	0	0
重篤な帯状疱疹	0	0	0	0	0
悪性腫瘍（NMSC を除く）	0	0[a]	0	0	1 (1.2)
NMSC	0	2 (0.2)[a]	0	0	0
消化管穿孔（すべて）	2 (0.9)	2 (0.2)[a]	1 (1.1)	1 (1.2)	1 (1.2)

Source : 5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c1 24SEP2016 (23:59)，14.2.10.c1 25SEP2016 (03:23)，14.2.12.c1 24SEP2016 (22:39)，A3921083 Basic Results Table EU.1，A3921083 Table 16.2.7.5，16.2.7.6，16.2.7.8
BID : 1 日 2 回，CD : クローン病，N : 評価可能例数，n : 有害事象の発現例数，NMSC : 非黒色腫皮膚癌，P2P3 : Phase 2, Phase 3，SCS : summary of clinical safety
a. A3921063 試験では判定委員会を設置していなかったため，判定されたデータはなかった。評価可能例は日和見感染，悪性腫瘍（NMSC を除く）および消化管穿孔について 905 例であった。

Table 85. 着目すべき有害事象の発現割合（%）：UC コホート 2（P3 Maintenance）および CD 第 2b 相寛解維持試験（A3921084）

	UC コホート 2			CD 第 2b 相寛解維持試験		
	プラセボ	トファシチニブ		プラセボ	トファシチニブ	
	N=198	5 mg BID N=198	10 mg BID N=196	N=59	5 mg BID N=60	10 mg BID N=61
重篤な感染症	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0	3 (5.0)	2 (3.3)
日和見感染	1 (0.5)	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0	0
重篤な帯状疱疹	0	0	0	0	0	0
悪性腫瘍（NMSC を除く）	1 (0.5)	0	0	0	0	0
NMSC	1 (0.5)	0	3 (1.5)	0	0	0
消化管穿孔（すべて）	1 (0.5)	0	0	0	3 (5.0)	3 (4.9)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c2 06OCT2016 (14:22), 14.2.10.c2 06OCT2016 (14:31), 14.2.12.c2 06OCT2016 (14:07), A3921084-report-body Section 12.3.1.3.5，Table 14.3.2.3，16.2.7.5，16.2.7.7
BID：1 日 2 回，CD：クローン病，N：評価可能例数，n：有害事象の発現例数，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety

トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で重篤な感染症の発現割合は，CD 患者を対象とした第 2b 相寛解導入試験で 2.3%および第 2b 相寛解維持試験で 3.3%～5.0%であり，UC のコホート 1（P2P3 Induction）およびコホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ群では 0.5%～1.0%であった（Table 84 および Table 85）。CD 患者を対象とした第 2 相寛解維持試験における重篤な感染症の評価した結果，重篤な感染症を発現した 5 例中 2 例（40%）に肛門周囲膿瘍が報告された（A3921084 試験）。膿瘍および瘻は，穿通性表現型の CD 被験者では既知の合併症である[40,41]。したがって，UC および CD の臨床プログラムの間で維持療法期間中に認められた重篤な感染症の発現率の差は，UC および CD 患者集団における各基礎疾患の既知の臨床的合併症による可能性がある。

CD の臨床プログラムの第 2b 相寛解導入試験では，トファシチニブの投与を受けた 1 例に悪性腫瘍（乳癌）が発現した。CD 患者を対象とした第 2b 相寛解導入試験または寛解維持試験でトファシチニブの投与を受けた被験者に，死亡，日和見感染，重篤な帯状疱疹または主要な心血管系事象は認められなかった。これらの結果は，UC 臨床プログラムで着目すべき有害事象がほとんど認められなかったことと類似している。

消化管穿孔（すべて）は，UC の臨床プログラムに比べ，CD の臨床プログラムで多く認められた（Table 84 および Table 85）。CD 患者を対象とした第 2b 相寛解導入試験および寛解維持試験では，合計 9 件の消化管穿孔（すべて）が認められ，このうち 3 件のみが本 2.1.5.4 項に示した消化管穿孔（変更した定義に基づく）に合致する可能性があった。残りの 6 件は，肛門膿瘍 3 件，直腸周囲膿瘍 1 件，直腸膿瘍 1 件および腸管瘻 1 件であった。消化管穿孔の基準（変更した定義に基づく集計）に合致した 3 件は，大腸穿孔，骨盤膿瘍および腹部膿瘍であった。UC 臨床プログラムと比べて CD の臨床プログラムでの消化管穿孔（すべて）の発現頻度が高かったことについては，CD 患者で肛門周囲膿瘍および瘻孔が多く発現したことに起因する可能性がある。

4.5.5. 腎移植：同種移植の拒絶反応の予防

腎移植患者における同種移植の急性拒絶反応の予防について，トファシチニブを評価した。完了した移植患者を対象とした第 2 相試験には，移植後 6～12 ヵ月以内の新規の腎移植患者を対象とした第 2 相試験 2 試験および移植後 6～8 年以内の安定した腎移植患者を対象とした長期継続投

与比較対照試験 2 試験が含まれた。これらの試験では，トファシチニブの投与をカルシニューリン阻害薬（タクロリムスまたはシクロスポリン）の投与を受ける実薬対照群と比較した。移植患者を対象とした第 2 相試験全体では，258 例がトファシチニブ（5 mg BID～30 mg BID）の投与を受けた。これ以降の移植に関する開発は中止された。

移植患者を対象としたトファシチニブの臨床試験と UC 臨床プログラムには重大な違いがある。腎移植患者では併存疾患の負担が重いことに加え，移植患者を対象としたトファシチニブの臨床試験の被験者は，その他の適応症を対象としたトファシチニブの臨床試験よりも強力に免疫抑制を受けていた。移植患者を対象とした臨床試験の被験者は，最高 30 mg BID までのトファシチニブの投与を受け，その大多数はトファシチニブ 15 mg BID の投与を 3～6 ヵ月間受け，その後トファシチニブ 5 mg BID または 10 mg BID の長期投与を受けた。移植患者を対象とした臨床試験の被験者は，インターロイキン 2 受容体拮抗薬，MPA 製剤および高用量ステロイドによる寛解導入療法を受け，ほとんどの被験者がトファシチニブまたはカルシニューリン阻害薬に加えて MPA 製剤および経口ステロイドによる長期移植後維持療法を受けた。したがって，これらの被験者は，その他の適応症を対象としたトファシチニブの臨床プログラムのなかで一番強力な免疫抑制薬の併用投与を受けた。

腎移植患者を対象とした臨床試験でトファシチニブを投与した第 2b 相試験全体（A3921030 および A3921050 試験）の移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）の発現割合は，2.3%（218 例中 5 例）であり，PTLD が認められなかったシクロスポリン（実薬対照）群よりも高く，腎移植患者で通常報告される割合よりも高かった（約 0.5%～1%）[42,43]。PTLD が認められた 5 例はいずれも EBV 陽性であった。また，移植患者を対象とした臨床試験で重篤な感染症の発現割合は，その他の適応症を対象としたトファシチニブの臨床試験よりもかなり高かった。例えば，第 2 相試験（A3921030）では，投与の 12 ヵ月後の重篤な感染症の発現割合は，トファシチニブ群で 37%～44%，標準療法のシクロスポリン群で 25%であった。移植患者を対象とした臨床試験でリンパ腫または重篤な感染症の発現割合は，UC 患者を対象とした臨床試験のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のトファシチニブ全用量群よりも高かった。

これらの結果は，腎移植患者ではトファシチニブとその他の強力な免疫抑制薬を併用し，強力に免疫抑制を行う必要があることにより，重篤な感染症，ウイルス再活性化および PTLD の発現割合が増加することが示唆された。これらの有害事象の発現率がトファシチニブの臨床プログラムのなかで最も高くなることは想定されていた。

4.5.6. その他の評価：UC 以外の適応症を対象とした臨床試験

本項には，UC 以外の被験者におけるリンパ球に関する部分集団（数および機能），脂質パラメータ，心血管バイオマーカーおよび CK に対するトファシチニブの影響について実施した追加の評価を示す。

4.5.6.1. 血清脂質の評価

<u>脂質パラメータおよび心血管バイオマーカーの解析</u>

これまでの臨床試験から，トファシチニブ投与は LDL-c および HDL-c の投与初期にみられる不可逆的な増加と関連することが示された。したがって，PsO 患者を対象としたトファシチニブの

第 3 相試験（A3921078 試験）のサブスタディで採取した血液試料における脂質パラメータ，心血管リスクバイオマーカーおよび心血管機構バイオマーカーを後ろ向きに評価した。

これらの解析結果に基づく結論を以下に示した。

- トファシチニブ投与は，低比重リポ蛋白質（LDL）粒子数をわずかに増加させたが，LDL 粒子径または酸化 LDL に対する影響およびアテロームプロファイルに関連する可能性のある変化は認められなかった。
- トファシチニブ投与は，HDL のコレステロール流出能を妨げなかった。これは，トファシチニブ投与は，コレステロール流出の減少による機能不全 HDL 粒子の形成をもたらさないことを示唆している。
- 総トリグリセリドの中央値のわずかな増加は，超低比重リポ蛋白質（VLDL）粒子，カイロミクロン粒子およびアポリポ蛋白 CIII の数の増加と同時に発現した。
- トファシチニブ投与は，心血管リスクバイオマーカーの測定値に対して悪影響を及ぼさず，リポ蛋白質関連ホスホリパーゼ（Lp-PLA2）およびリポ蛋白（a）の変化および血清アミロイド A（SAA）の減少は認められなかった。
- トファシチニブは，レシチンコレステロールアシルトランスフェラーゼ（LCAT）活性を増加させ，トファシチニブがコレステリルエステル形成を増加させることが示唆された。これは，本サブスタディでは検討していないが，末梢組織から肝臓へコレステロールを輸送するコレステロールの逆輸送に対する好ましい影響を示している可能性がある。

脂質パラメータおよび心血管バイオマーカー関する詳細は CTD 5.3.5.3 項に示した。

<u>脂質増加の可逆性</u>

PsO 患者を対象とした第 2b 相試験（A3921047 試験）では，トファシチニブの投与を 12 週間行い，試験終了または早期中止後に 4 週間の追跡調査を行った。Week 14（トファシチニブの投与終了後 2 週間）までに，すべてのトファシチニブ群で総コレステロールの平均値がベースライン値またはベースライン付近の値まで回復した。LDL-c，HDL-c およびトリグリセリドも同様の傾向が認められた（A3921047 試験）。総コレステロール，LDL-c，HDL-c およびトリグリセリドの増加が，トファシチニブの投与中止後に回復することが他の PsO の第 3 相試験でも認められた（A3921111 試験）。

<u>脂質増加におけるスタチン治療の効果</u>

RA 患者を対象とした第 2 相試験（A3921109）では，非盲検下でトファシチニブ 10 mg BID の投与を 12 週間行った。被験者は，トファシチニブ投与の 6 週間の run-in 期間に続いて，二重盲検下でアトルバスタチンまたはプラセボのいずれかとトファシチニブを併用する 6 週間投与に無作為割り付けされた。トファシチニブ投与に関連した総コレステロールおよび LDL-c の増加は，アトルバスタチン治療開始後 4 週間以内に著しく低下した（A3921109 試験）。

4.5.6.2. クレアチンキナーゼ（CK）評価

これまでに実施された UC 以外の臨床プログラムにおいて特に CK 値に対するトファシチニブの影響を評価した。

スタチンの併用投与の影響

A3921109 試験では，トファシチニブの投与を受けた被験者におけるアトルバスタチンの脂質および CK に対する影響を評価した（試験期間：12 週間，試験デザイン：上述）。本試験ではベースライン時および投与終了時の CK の中央値を，アトルバスタチン 10 mg 1 日 1 回＋トファシチニブ 10 mg BID 群およびプラセボ＋トファシチニブ 10 mg BID 群で評価した。投与終了時のベースラインからの変化量はアトルバスタチン＋トファシチニブ群で 97 U/L，プラセボ＋トファシチニブ群で 61 U/L であった（A3921109 試験）。横紋筋融解症は認められなかった。これらの結果は，トファシチニブと HMG CoA 還元酵素阻害薬の併用投与により横紋筋融解症の発現リスクは増加しないことが示唆された（A3921109 試験）。

可逆性の評価

慢性局面型 PsO 患者を対象として，トファシチニブの 2 経口用量（5 mg BID および 10 mg BID）を投与中止および再開したときの有効性と安全性を検討する 56 週間の第 3 相無作為化試験（A3921111 試験）では，トファシチニブ投与後の CK 増加の可逆性を解析した。CK 増加は，トファシチニブの投与中止群に割り付けられた被験者では迅速に回復し，トファシチニブの投与継続群の被験者では進行しなかった。また，横紋筋融解症は認められなかった（A3921111 試験）。

ミオパチーとトファシチニブ投与に伴う CK 増加との関連性の欠如

RA 患者を対象としたトファシチニブの第 2 相比較対照試験 2 試験（A3921025 および A3921035 試験）に組み入れられた被験者から採取した保存血液試料を用いて，筋肉異化のバイオマーカーを測定した。特に，これらの RA 臨床プログラムでは，プラセボ，アダリムマブならびにトファシチニブ 1 mg BID，3 mg BID，5 mg BID，10 mg BID，15 mg BID および 20 mg 1 日 1 回投与について，乳酸脱水素酵素（LDH），ミオグロビンおよび CK のベースラインから投与 12 週間後の変化率を評価した。トファシチニブ投与による LDH またはミオグロビンのベースラインからの変化率に関連は認められなかった。これに対して，CK のベースラインからの変化率には明らかに用量反応性の増加が認めれられ，これは RA 患者を対象としたトファシチニブの臨床試験のデータと一致した。これらのデータは，さまざまな筋肉バイオマーカーに対するトファシチニブの影響には明らかな差があることを示しており，これはトファシチニブ投与による CK の変化はミオパチー進行の徴候ではない可能性を示唆している（RA 申請時 CTD 2.7.4.2.1.5.8.4 項）。UC 臨床プログラムでは，LDH またはミオグロビンの定期的な測定は行わなかった。

4.5.6.3. 免疫学的評価

ファイザー社は，トファシチニブの免疫学的効果を明らかにするために総合的な免疫学的プログラムを実施した。RA 臨床プログラム 8 試験および PsO 臨床プログラム 2 試験における免疫学的プログラムでは，リンパ球サブセット，複数のワクチン（季節性インフルエンザ，肺炎球菌，破傷風トキソイドおよび帯状疱疹のワクチンなど）の免疫原性，細胞性免疫の機能に対するトファシチニブ投与の影響を評価した。詳細は CTD 5.3.5.3 項に記載した。

4.6. UC 患者の外部の安全性データ

UC 臨床プログラムから得られた安全性所見を説明するため，RCT，観察研究データの公表論文および Truven の比較コホートの外部データを用いた。しかし，すべての有害事象に関する情報を三つの外部データから入手することはできなかった。概して，コホート 1（P2P3 Induction）のデータは寛解導入療法の RCT の結果と並べて示し，コホート 2（P3 Maintenance）のデータは寛解維持療法の RCT の結果と並べて示した。コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）のデータでは観察研究データの公表論文で得られている所見を述べ，Truven の比較コホートからのデータと並べて示した。

4.6.1. UC 患者での死亡：外部データ

死亡率についての外部データは，観察研究データの公表論文のみから得られた。

観察研究データ：公表論文

六つの疫学研究から，北米，欧州およびアジアでの UC 患者における死亡率が報告された。死亡率は 0.48 から 1.17/100 人・年の範囲であった[44,45,46,47,48,49]。

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（0.14/100 人・年，Table 82）は観察研究データの公表論文から報告された範囲未満であった。

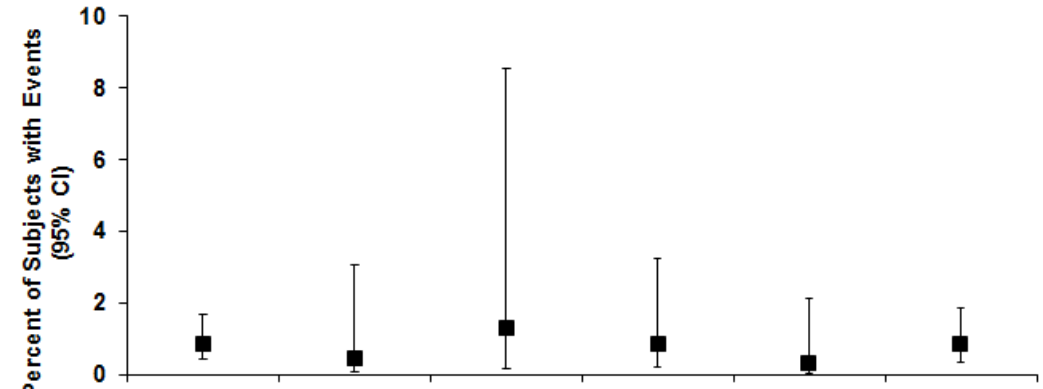
4.6.2. UC 患者での重篤な感染症：外部データ

重篤な感染症についての外部データは，RCT および Truven の比較コホートから得られた。

無作為化比較対照試験（RCT）

UC 臨床プログラムで認められた重篤な感染症について，生物学的製剤に関する RCT の文献から抽出した対応するデータとともにコホート 1（P2P3 Induction）での被験者の割合を Figure 14 に，コホート 2（P3 Maintenance）での発現率を Figure 15 に示した。

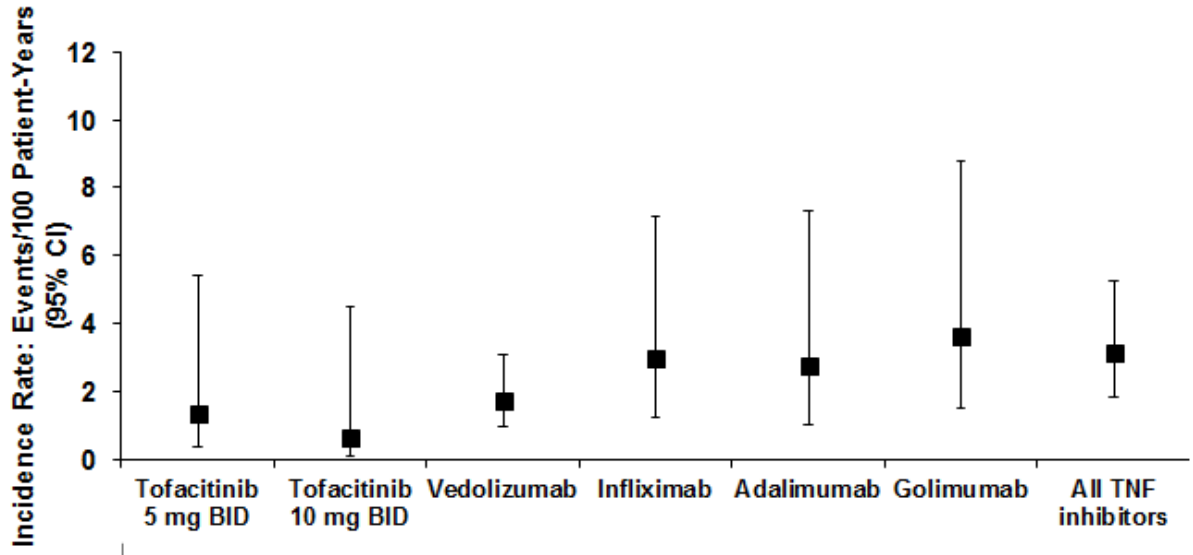
Figure 14. 重篤な感染症：UC のコホート 1（P2P3 Induction）におけるトファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の寛解導入療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き発現割合（95% CI）



	Tofacitinib 10 mg BID	Vedolizumab	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	All TNF inhibitors
Events	8	1	1	3	1	5
Total Patients	938	225	78	470	331	879
Studies	1	1	1	2	1	4
% (95% CI)	0.85 (0.43, 1.7)	0.44 (0.06, 3.08)	1.28 (0.18, 8.54)	0.85 (0.22, 3.25)	0.30 (0.04, 2.11)	0.82 (0.35, 1.87)

Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-517
コホート 1（P2P3 Induction）寛解導入試験のデータは単独試験として示した。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，P2P3：Phase 2, Phase 3，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎

Figure 15. 重篤な感染症：UC のコホート 2（P3 Maintenance）におけるトファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の寛解維持療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き平均発現率（95%CI）



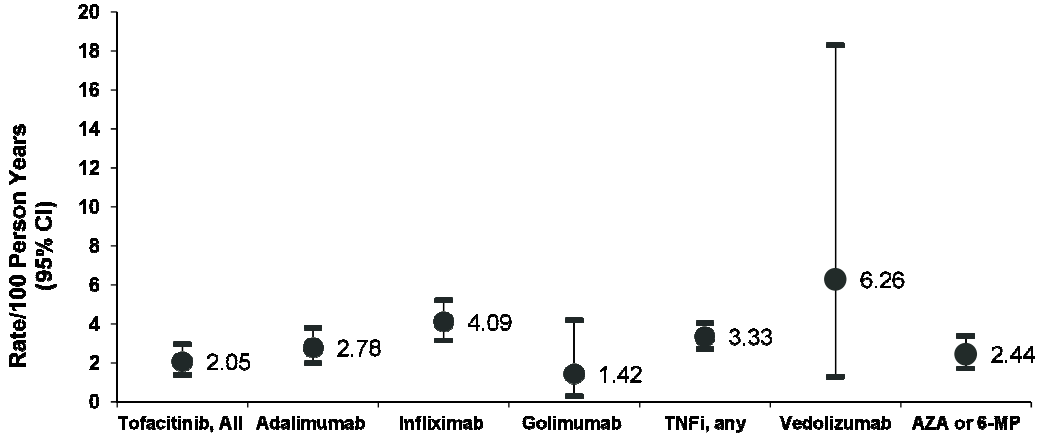
	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID	Vedolizumab	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	All TNF inhibitors
Events	2	1	12	5	4	5	14
Total Patients	198	196	620	242	257	154	653
Studies	1	1	1	2	1	1	4
IR (95% CI)	1.35 (0.34, 5.40)	0.64 (0.09, 4.52)	1.75 (0.99, 3.08)	2.98 (1.24, 7.16)	2.74 (1.03, 7.30)	3.65 (1.52, 8.77)	3.13 (1.85, 5.28)

Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-517
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IR：発現率，P3：Phase 3，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎

観察研究データ：Truven の比較コホート

Truven の比較コホートでは重篤な感染症は入院に至った感染症について診断コードを用いて特定した。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における重篤な感染症の発現率を，Truven の比較コホートで既存の治療薬の投与を受けた UC 患者の対応するデータとともに Figure 16 に示した。

Figure 16. 重篤な感染症：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI）



Events	29	40	64	3	107	3	36
Years at risk	1411.6	1439.0	1564.5	211.0	3214.5	48.0	1475.8

Source：Pfizer, 2016 data on file
6-MP：6-メルカプトプリン，AZA：アザチオプリン，CI：信頼区間，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，TNFi：抗腫瘍壊死因子薬，UC：潰瘍性大腸炎

4.6.2.1. 重篤な感染症のまとめ：外部データ

重篤な感染症について，トファシチニブのコホート 1（P2P3 Induction）での発現割合およびコホート 2（P3 Maintenance）での発現率は，生物学的製剤（米国承認薬）で公表された RCT 報告の範囲内であった。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における重篤な感染症の発現率は，Truven の比較コホートで報告された範囲内であった。

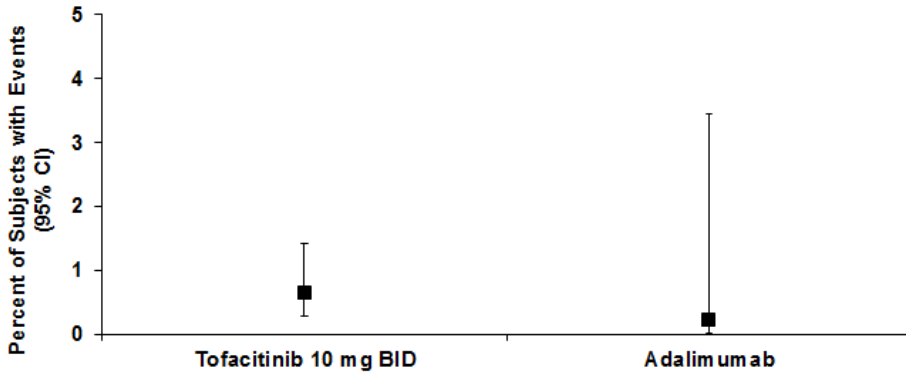
4.6.3. UC 患者での帯状疱疹（すべて）：外部データ

帯状疱疹（すべて）についての外部データは，RCT，観察研究データの公表論文および Truven の比較コホートから得られた。

無作為化比較対照試験（RCT）

寛解導入療法期間中の帯状疱疹の比較データは，RCT の公表論文で報告される標準的な評価項目ではないため，アダリムマブのデータのみ示した。UC 臨床プログラムで認められた帯状疱疹について，生物学的製剤に関する RCT の文献から抽出した対応するデータとともにコホート 1（P2P3 Induction）での発現割合を Figure 17 に，コホート 2（P3 Maintenance）での発現率を Figure 18 に示した。

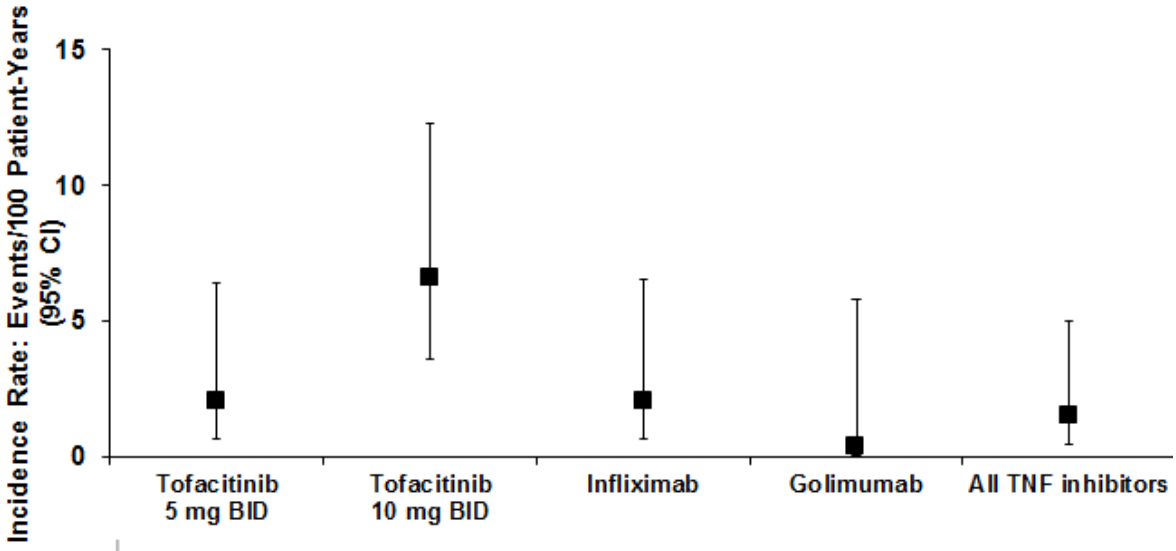
Figure 17. 帯状疱疹：UC のコホート 1（P2P3 Induction）におけるトファシチニブおよびアダリムマブの寛解導入療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き発現割合（95% CI）



Events	6	0
Total Patients	938	223
Studies	1	1
% (95% CI)	0.64 (0.29, 1.42)	0.22 (0.01, 3.46)

Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-517
コホート 1（P2P3 Induction）寛解導入試験のデータは単独試験として示す。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，P2P3：Phase 2, Phase 3，UC：潰瘍性大腸炎

Figure 18. 帯状疱疹：UC のコホート 2（P3 Maintenance）におけるトファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の寛解維持療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き平均発現率（95%CI）



	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID	Infliximab	Golimumab	All TNF inhibitors
Events	3	10	3	0	3
Total Patients	198	196	242	154	396
Studies	1	1	2	1	3
IR (95% CI)	2.05 (0.66, 6.37)	6.62 (3.56, 12.31)	2.11 (0.68, 6.55)	0.36 (0.02, 5.83)	1.52 (0.46, 5.00)

Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-517
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，IR：発現率，P3：Phase 3，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎

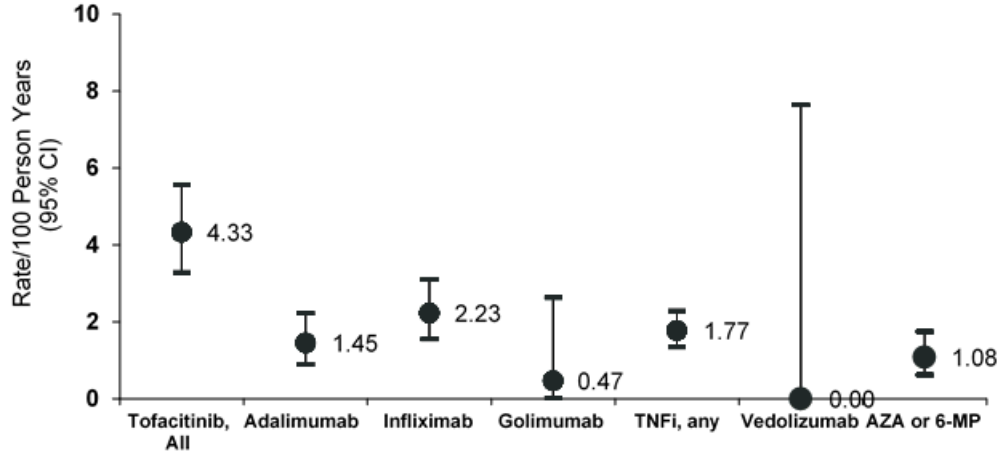
観察研究データ：公表論文

二つの疫学研究から，北米および欧州での UC 患者における帯状疱疹の発現率が報告された。報告された発現率は若年患者で 0.30，65 歳を超える患者で 1.14/100 人・年の範囲であり [15]，全体の発現率は 0.67/100 人・年であった [14]。

観察研究データ：Truven の比較コホート

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における帯状疱疹（すべて）の発現率を，Truven の比較コホートで既存の治療薬の投与を受けた UC 患者の対応するデータとともに Figure 19 に示した。

Figure 19. 帯状疱疹：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI）



Events	59	21	35	1	57	0	16
Years at risk	1363.4	1447.1	1568.1	211.5	3226.6	48.3	1481.1

Source：Pfizer, 2016 data on file
6-MP：6-メルカプトプリン，AZA：アザチオプリン，CI：信頼区間，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，TNFi：抗腫瘍壊死因子薬，UC：潰瘍性大腸炎

4.6.3.1. 帯状疱疹（すべて）のまとめ：外部データ

帯状疱疹（すべて）について，トファシチニブ 10 mg BID 群のコホート 1（P2P3 Induction）で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 群での発現率は，生物学的製剤（米国承認薬）で公表された RCT の結果の範囲内であった。コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 10 mg BID 群での発現率は生物学的製剤（米国承認薬）で公表された RCT 報告の発現率よりも高かった。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における帯状疱疹の発現率についても，Truven の比較コホートで報告された既存治療薬の発現率および観察研究データにおける発現率よりも高かった。

4.6.4. UC 患者での悪性腫瘍（NMSC を除く）：外部データ

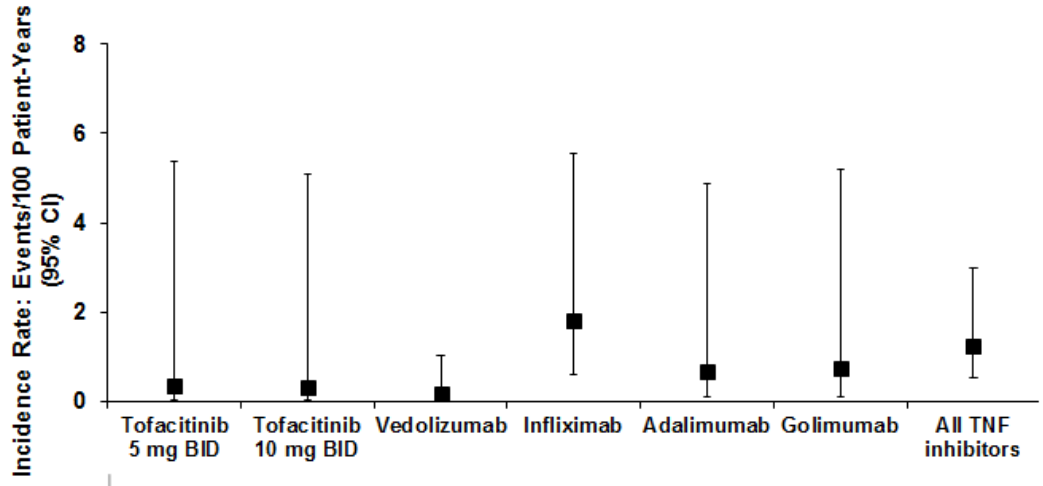
4.6.4.1. 悪性腫瘍（NMSC を除く）

悪性腫瘍（NMSC を除く）についての外部データは，RCT，観察研究データの公表論文および Truven の比較コホートから得られた。

無作為化比較対照試験（RCT）

UC 臨床プログラムで認められた悪性腫瘍（NMSC を除く）について，生物学的製剤に関する RCT の文献から得られた対応するデータとともにコホート 2（P3 Maintenance）での被験者の発現率を Figure 20 に示した。

Figure 20. 悪性腫瘍（NMSC を除く）：UC のコホート 2（P3 Maintenance）におけるトファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の寛解維持療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き平均発現率（95%CI）



	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID	Vedolizumab	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	All TNF inhibitors
Events	0	0	1	3	1	1	5
Total Patients	198	196	620	242	257	154	653
Studies	1	1	1	2	1	1	4
IR (95% CI)	0.34 (0.02, 5.36)	0.32 (0.02, 5.09)	0.15 (0.02, 1.04)	1.80 (0.58, 5.57)	0.68 (0.10, 4.86)	0.73 (0.10, 5.18)	1.24 (0.51, 2.97)

Source：5.3.5.3 PMAR-EQDD-A392i-sNDA-517
CI：信頼区間，IR：発現率，NMSC：非黒色腫皮膚癌，P3：Phase 3，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎

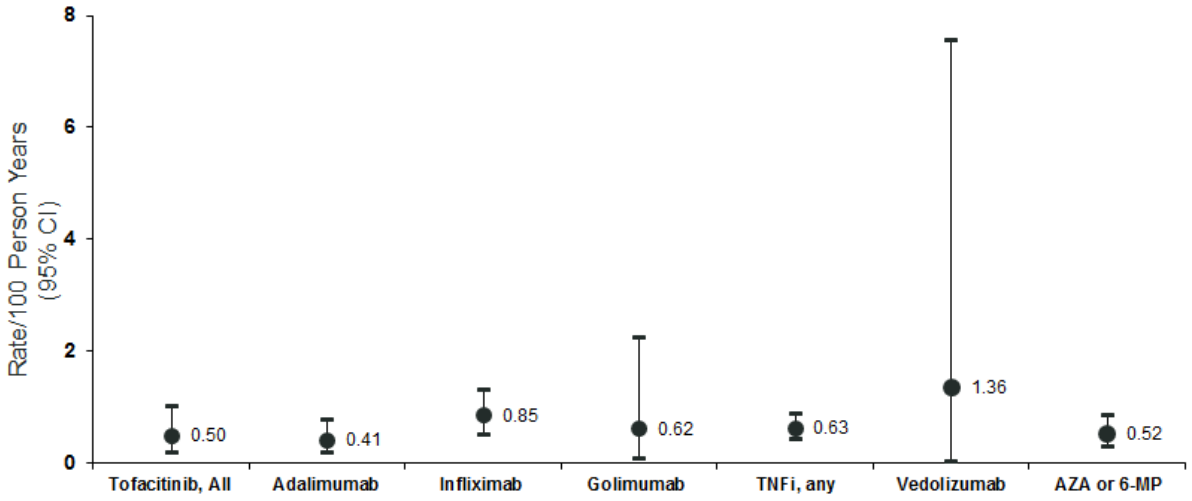
観察研究データ：公表論文

三つの疫学研究から，欧州での UC 患者における悪性腫瘍（NMSC を除く）の背景発現率が報告された。報告された発現率は 0.56，0.46 および 0.45/100 人・年であった[14,50,51]。

観察研究データ：Truven の比較コホート

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における悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率を，Truven の比較コホートで既存の治療薬の投与を受けた UC 患者の対応するデータとともに Figure 21 に示した。

Figure 21. 悪性腫瘍（NMSC を除く）：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI）



Events	7	9	20	2	31	1	15
Years at risk	1410.50	2210.2	2363.5	321.0	4894.6	73.7	2884.6

Source：Pfizer, 2016 data on file
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発現率は，7 事象に基づく主要解析では 0.50/100 人・年であり，9 事象に基づく感度分析では 0.64/100 人・年であった。
6-MP : 6-メルカプトプリン，AZA : アザチオプリン，CI : 信頼区間，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension，TNFi：抗腫瘍壊死因子薬，UC：潰瘍性大腸炎

4.6.4.2. リンパ腫

リンパ腫についての外部データは，観察研究データの公表論文および Truven の比較コホートから得られた。

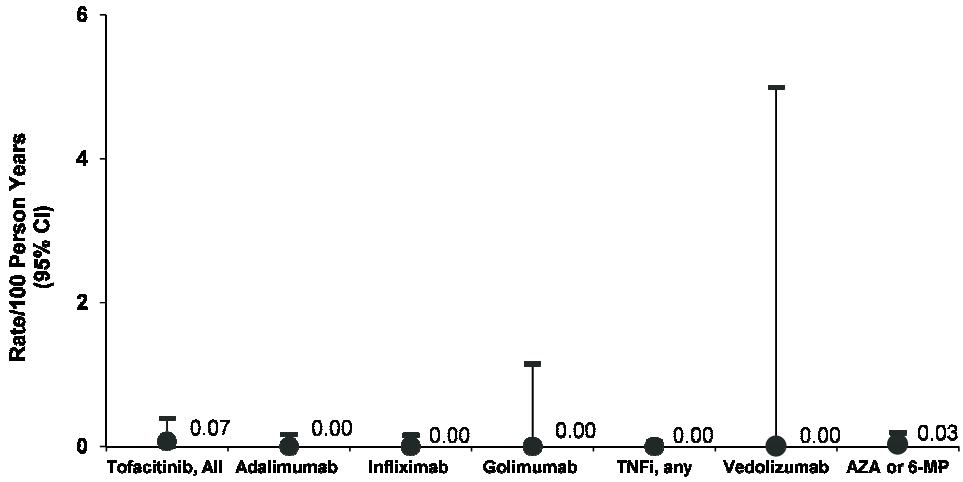
観察研究データ：公表論文

ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫などの個々のリンパ腫のサブタイプでの発現率のみを記載した研究を除き，三つの疫学研究から，北米および欧州での UC 患者におけるリンパ腫の背景発現率が報告された。報告された発現率は 0.04, 0.06 および 0.08/100 人･年であった [18,52,53]。

観察研究データ：Truven の比較コホート

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におけるリンパ腫の発現率を，Truven の比較コホートで既存の治療薬の投与を受けた UC 患者の対応するデータとともに Figure 22 に示した。

Figure 22. リンパ腫：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI）



Events	1	0	0	0	0	0	1
Years at risk	1412.2	2220.5	2376.8	321.9	4919.0	73.9	2897.3

Source：Pfizer, 2016 data on file
6-MP : 6-メルカプトプリン，AZA : アザチオプリン，CI : 信頼区間，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension，TNFi：抗腫瘍壊死因子薬，UC：潰瘍性大腸炎

4.6.4.3. 悪性腫瘍（NMSC を除く）およびリンパ腫のまとめ：外部データ

悪性腫瘍（NMSC を除く）について，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 群での発現率は，UC 患者における生物学的製剤（米国承認薬）で公表された RCT の結果の範囲内であった。トファシチニブに関する UC 試験のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で認められたリンパ腫の発現率は，観察研究データにおける発現率や Truven の比較コホートで報告された既存治療薬の発現率と同程度であった。

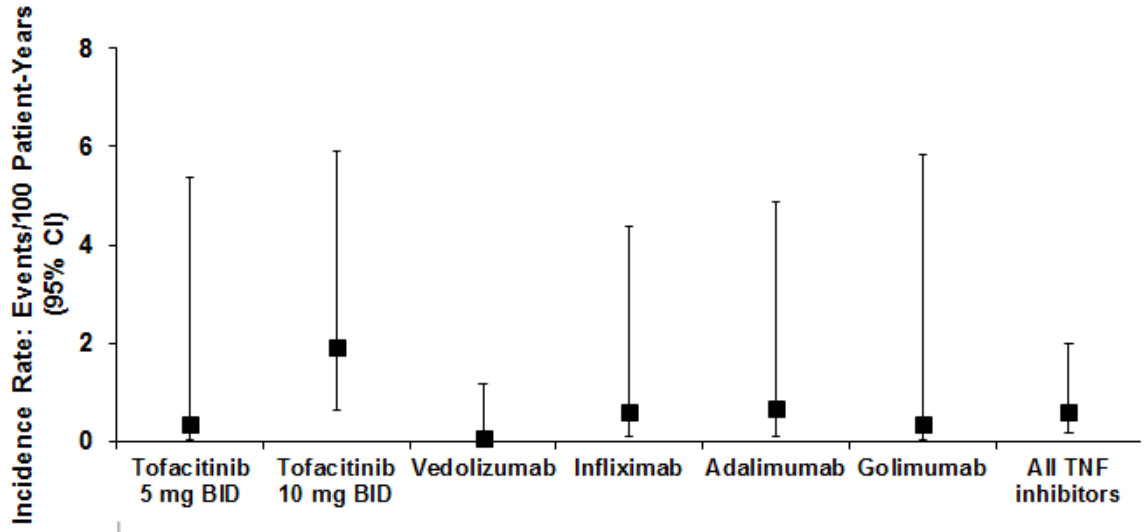
4.6.5. UC 患者での NMSC：外部データ

NMSC についての外部データは，RCT，観察研究データの公表論文および Truven の比較コホートから得られた。

無作為化比較対照試験（RCT）

UC 臨床プログラムで認められた NMSC について，生物学的製剤に関する RCT の文献から抽出した対応するデータとともにコホート 2（P3 Maintenance）での被験者の発現率を Figure 23 に示した。

Figure 23. NMSC：UC のコホート 2（P3 Maintenance）におけるトファシチニブおよび生物学的製剤（米国承認薬）の寛解維持療法の無作為化比較対照試験のデータに基づく重み付き平均発現率（95%CI）



	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID	Vedolizumab	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	All TNF inhibitors
Events	0	3	0	0	1	0	1
Total Patients	198	196	620	242	257	154	653
Studies	1	1	1	2	1	1	4
IR (95% CI)	0.34 (0.02, 5.36)	1.91 (0.62, 5.92)	0.07 (0.00, 1.17)	0.61 (0.09, 4.36)	0.68 (0.10, 4.86)	0.36 (0.02, 5.83)	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，TNF：腫瘍壊死因子，UC：潰瘍性大腸炎

観察研究データ：公表論文

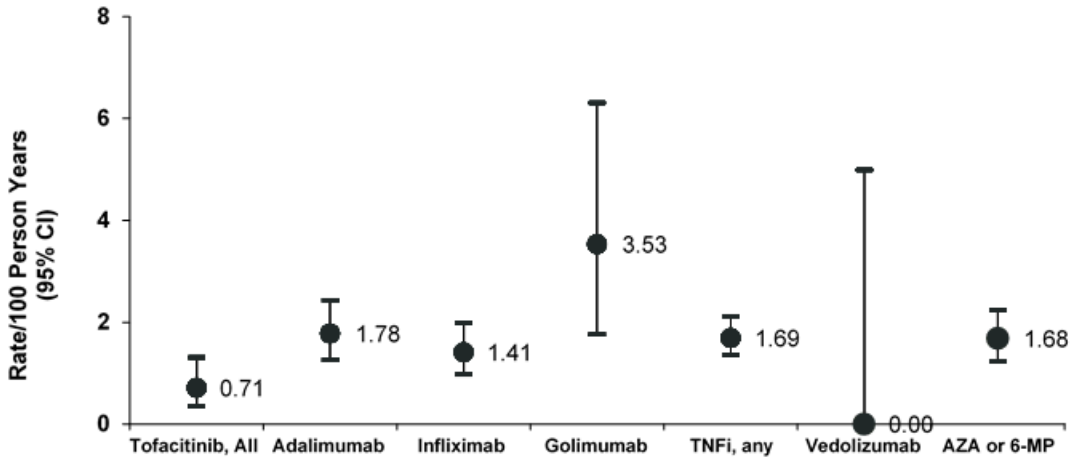
扁平上皮癌などの NMSC のサブタイプでの発現率のみを記載した研究を除き，二つの疫学研究から，北米および欧州での UC 患者における NMSC の背景発現率が報告された。報告された発現率は 0.03 および 0.41/100 人・年であった [53,54]。2 試験での NMSC の発現率にみられた大きな差（>10 倍）は，NMSC の発現率が古い試験に比べ最近の試験で高く，欧州に比べ米国で高いことを反映した結果である可能性があり，報告期間および地域の差に起因する可能性が考えられた。

観察研究データの公表論文における NMSC の発現率は，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に比べ，数値的に低かった（Table 82）。しかしながら，交絡因子の影響で，報告された発現率に大きな違いが認められるため，これらの結果から結論を導くには限界があった。

観察研究データ：Truven の比較コホート

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における NMSC の発現率を，Truven の比較コホートで既存の治療薬の投与を受けた UC 患者の対応するデータとともに Figure 24 に示した。

Figure 24. NMSC：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI）



Events	10	39	33	11	82	0	48
Years at risk	1402.8	2193.9	2337.7	312.1	4841.9	73.9	2849.0

Source：Pfizer, 2016 data on file
6-MP : 6-メルカプトプリン，AZA : アザチオプリン，CI : 信頼区間，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension，TNFi：抗腫瘍壊死因子薬，UC：潰瘍性大腸炎

4.6.5.1. NMSC のまとめ：外部データ

NMSC について，コホート 2（P3 Maintenance）のトファシチニブ 5 mg BID 群での発現率は，生物学的製剤（米国承認薬）で公表された RCT の結果の範囲内であった。トファシチニブ 10 mg BID 群での発現率は生物学的製剤（米国承認薬）で公表された RCT の発現率よりも数値的に高かった。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における NMSC の発現率は，Truven の比較コホートで報告された既存治療薬の発現率と同程度であった。

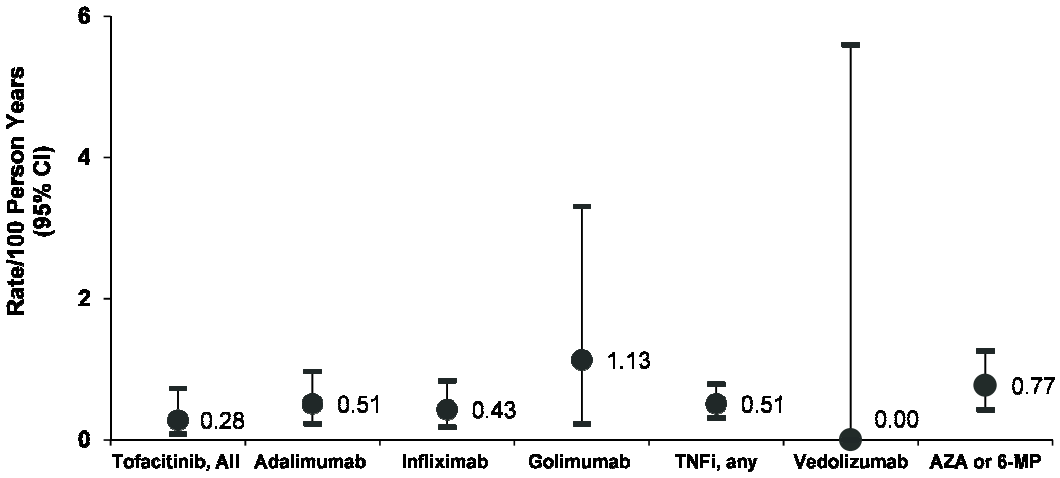
4.6.6. UC 患者での主要な心血管系事象：外部データ

主要な心血管系事象についての外部データは，Truven の比較コホートのみから得られた。

観察研究データ：Truven の比較コホート

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主要な心血管系事象の発現率は，Truven の比較コホートで既存の治療薬の投与を受けた UC 患者で報告された発現率と同程度であった（Figure 25）。

Figure 25. 主要な心血管系事象：UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI）



Events	4	9	8	3	20	0	15
Years at risk	1409.2	1768.3	1870.1	264.9	3903.3	65.8	1958.0

Source：Pfizer, 2016 data on file
Truven の比較コホートにおける主要な心血管系事象代用定義 –急性心筋梗塞，脳卒中または病院での死亡に関連する心不全
6-MP : 6-メルカプトプリン，AZA : アザチオプリン，CI : 信頼区間，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension，TNFi：抗腫瘍壊死因子薬，UC：潰瘍性大腸炎

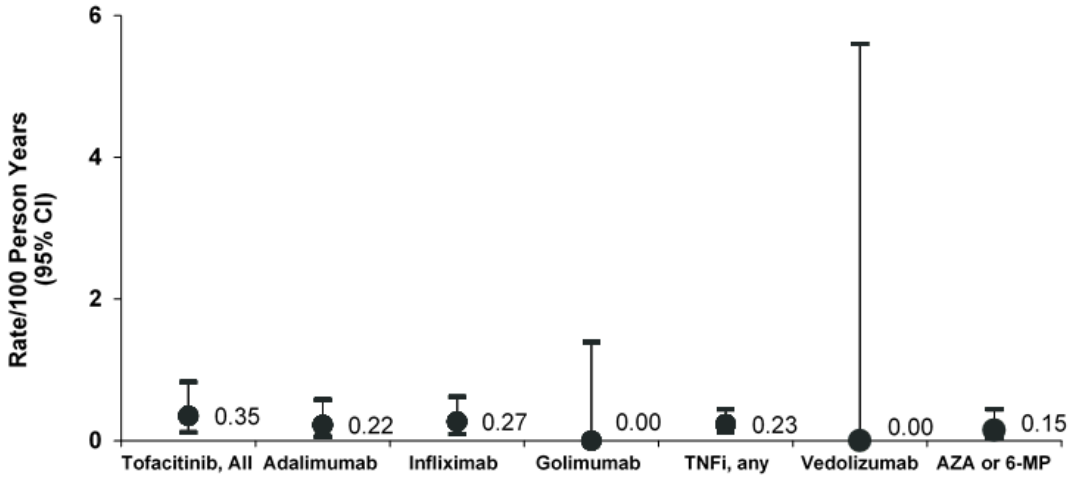
4.6.7. UC 患者での消化管穿孔：外部データ

消化管穿孔についての外部データは，Truven の比較コホートのみから得られた。

観察研究データ：Truven の比較コホート

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消化管穿孔（すべて）の発現率は，Truven の比較コホートで既存の治療薬の投与を受けた UC 患者で報告された発現率と同程度であった（Figure 26）。

Figure 26. 消化管穿孔（すべて）: UC のコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）および Truven の比較コホートで既存治療薬の投与を受けた UC 患者における発現率（95%CI）



Events	5	4	5	0	9	0	3
Years at risk	1410.0	1777.8	1875.5	265.2	3918.5	65.8	1973.7

Source：Pfizer, 2016 data on file
Truven の比較コホートにおける消化器穿孔の“特定の定義”は入院患者の退院時の診断コードに基づく。
6-MP : 6-メルカプトプリン，AZA : アザチオプリン，CI : 信頼区間，P2P3LTE : Phase 2, Phase 3, long-term extension，
TNFi：抗腫瘍壊死因子薬，UC：潰瘍性大腸炎

5. 特別な患者集団および状況下における安全性

年齢，性別および人種を内因性要因として，UC の臨床プログラムでのトファシチニブ投与例およびコホート 2（P3 Maintenance）のプラセボ投与例を用いて，すべての有害事象，すべての重篤な有害事象，有害事象による中止，および着目すべき有害事象を解析した。また，着目すべき有害事象の発現に影響すると考えられる特定の内因性要因および外因性要因について検討した。リスク因子となる可能性がある知見について以下に示した（詳細については前述の着目すべき有害事象リスク因子の評価の項参照）。

5.1. 内因性要因

5.1.1. 年齢

全体的に有害事象，重篤な有害事象，有害事象による中止の割合は，トファシチニブ投与またはプラセボ投与かによらず，65 歳以上の被験者で，65 歳未満の被験者に比べ，数値的に高かった（Table 86）。

Table 86. 年齢別の因果関係を問わない有害事象の発現割合：コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	コホート 2						コホート 3	
	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 全用量群	
年齢（歳）	<65	≥65	<65	≥65	<65	≥65	<65	≥65
安全性評価可能例	180	18	185	13	179	17	1079	77
有害事象発現例数（%）	134 (74.4)	15 (83.3)	134 (72.4)	9 (69.2)	141 (78.8)	15 (88.2)	871 (80.7)	68 (88.3)
重篤な有害事象発現例数（%）	11 (6.1)	2 (11.1)	8 (4.3)	2 (15.4)	8 (4.5)	3 (17.6)	135 (12.5)	14 (18.2)
重度の有害事象発現例数（%）	17 (9.4)	2 (11.1)	14 (7.6)	0	12 (6.7)	3 (17.6)	124 (11.5)	11 (14.3)
有害事象による中止例数（%）[a]	33 (18.3)	4 (22.2)	16 (8.6)	2 (15.4)	16 (8.9)	3 (17.6)	NA	NA
有害事象による減量または一時中止例数（%）	4 (2.2)	0	4 (2.2)	2 (15.4)	12 (6.7)	3 (17.6)	63 (5.8)	11 (14.3)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.1.2.c2 06OCT2016 (11:27)，14.2.1.3.1.2.c3b 03OCT2016 (11:05)
BID：1 日 2 回，LTE：long-term extension，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety，UC：潰瘍性大腸炎
a.UC の悪化による中止を含む。

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で，年齢別（65 歳未満，65 歳以上）の因果関係を問わない有害事象（Table 87）も，全体と同様の結果であった。65 歳以上の日本人は 7 例のみであり，有害事象は全例に認められ，重篤な有害事象および重度の有害事象はそれぞれ 1 例に認められた。

Table 87. 年齢別の因果関係を問わない有害事象：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

	トファシチニブ全用量群		
	日本人全体	<65 歳	≥65 歳
安全性評価可能例	65	58	7
有害事象発現例数（%）	57 (87.7)	50 (86.2)	7 (100.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	8 (12.3)	7 (12.1)	1 (14.3)
重度の有害事象発現例数（%）	2 (3.1)	1 (1.7)	1 (14.3)
有害事象による中止例数（%）	NA	NA	NA
有害事象による減量または一時中止例数 (%)	5 (7.7)	5 (8.6)	0

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c3b.j，14.2.1.3.1.2.c3b.j
NA：該当なし，P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety

多変量解析において，日和見感染および帯状疱疹（すべて）の発現リスクの増加は年齢と関連していた（本 2.1.5.1.2.4 および 2.1.5.1.3.4 項）。

UC 患者においてトファシチニブの年齢別の薬物動態に，臨床的に関連した違いは認められず，年齢による用量調節の必要はないと考えられた（CTD 2.7.2.3.3 項）。

5.1.2. 性別

有害事象の発現割合は，トファシチニブ投与またはプラセボ投与かによらず，男性に比べて女性で数値的に高かった。しかし，トファシチニブ投与で重篤な有害事象および有害事象による中止の割合に性別の影響はないと考えられた（Table 88）。

Table 88. 性別の因果関係を問わない有害事象の発現割合：コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	コホート 2						コホート 3	
	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 全用量群	
性別	男性	女性	男性	女性	男性	女性	男性	女性
安全性評価可能例	116	82	103	95	110	86	678	478
有害事象発現例数（%）	81 (69.8)	68 (82.9)	69 (67.0)	74 (77.9)	87 (79.1)	69 (80.2)	519 (76.5)	420 (87.9)
重篤な有害事象発現例数（%）	6 (5.2)	7 (8.5)	6 (5.8)	4 (4.2)	6 (5.5)	5 (5.8)	86 (12.7)	63 (13.2)
重度の有害事象発現例数（%）	9 (7.8)	10 (12.2)	8 (7.8)	6 (6.3)	8 (7.3)	7 (8.1)	72 (10.6)	63 (13.2)
有害事象による中止例数（%）[a]	19 (16.4)	18 (22.0)	9 (8.7)	9 (9.5)	12 (10.9)	7 (8.1)	NA	NA
有害事象による減量または一時中止例数（%）	2 (1.7)	2 (2.4)	3 (2.9)	3 (3.2)	5 (4.5)	10 (11.6)	37 (5.5)	37 (7.7)

Source： 5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.1.3.c2 06OCT2016 (11:30), 14.2.1.3.1.3.c3b 03OCT2016 (11:08)
BID：1 日 2 回，LTE：long-term extension，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety，UC：潰瘍性大腸炎
a.UC の悪化による中止を含む。

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で，性別の因果関係を問わない有害事象（Table 89）も，全体と同様の結果であり，有害事象の発現割合は男性に比べて女性で数値的に高かったが，重篤な有害事象の発現割合に性別の影響はないと考えられた。

Table 89. 性別の因果関係を問わない有害事象：コホート 3（P2P3LTE トファシチニブ，日本人集団）

	トファシチニブ全用量群		
	日本人全体	男性	女性
安全性評価可能例	65	42	23
有害事象発現例数（%）	57 (87.7)	34 (81.0)	23 (100.0)
重篤な有害事象発現例数（%）	8 (12.3)	5 (11.9)	3 (13.0)
重度の有害事象発現例数（%）	2 (3.1)	1 (2.4)	1 (4.3)
有害事象による中止例数（%）	NA	NA	NA
有害事象による減量または一時中止例数 (%)	5 (7.7)	2 (4.8)	3 (13.0)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c3b.j，14.2.1.3.1.3.c3b
P2P3LTE：Phase 2, Phase 3, long-term extension，SCS：summary of clinical safety

UC 患者においてトファシチニブの性別の薬物動態に，臨床的に関連した違いは認められず，性別による用量調節の必要はないと考えられた（CTD 2.7.2.3 項）。

5.1.3. 人種および地域

コホート 1（P2P3 Induction）で 80.7%は白人であり，UC の疫学を反映した結果であった。その他の人種分類は，アジア人（11.6%），黒人（0.8%），その他（3.9%）および不明（3.0%）であった（CTD 5.3.5.3 項 SCS Table 14.1.3.c1）。コホート 2（P3 Maintenance）またはコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で有害事象，重篤な有害事象，有害事象による中止の割合に人種の影響は考えられなかった（Table 90）。

Table 90. 人種別の因果関係を問わない有害事象の発現割合：コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）

	コホート 2						コホート 3	
	プラセボ		トファシチニブ 5 mg BID		トファシチニブ 10 mg BID		トファシチニブ全用量群	
人種	白人	アジア人	白人	アジア人	白人	アジア人	白人	アジア人
安全性評価可能例	155	26	164	23	153	25	926	144
有害事象発現例数（%）	114 (73.5)	19 (73.1)	112 (68.3)	21 (91.3)	118 (77.1)	21 (84.0)	744 (80.3)	119 (82.6)
重篤な有害事象発現例数（%）	10 (6.5)	2 (7.7)	7 (4.3)	2 (8.7)	9 (5.9)	0	128 (13.8)	14 (9.7)
重度の有害事象発現例数（%）	16 (10.3)	1 (3.8)	12 (7.3)	1 (4.3)	14 (9.2)	0	117 (12.6)	10 (6.9)
有害事象による中止例数（%）[a]	27 (17.4)	5 (19.2)	14 (8.5)	4 (17.4)	15 (9.8)	1 (4.0)	NA	NA
有害事象による減量または一時中止例数（%）	2 (1.3)	1 (3.8)	5 (3.0)	1 (4.3)	13 (8.5)	0	59 (6.4)	7 (4.9)

Source：5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.1.4.c2 06OCT2016 (11:53)，14.2.1.3.1.4.c3b 03OCT2016 (11:46)
BID：1 日 2 回，LTE：long-term extension，NA：該当なし，P2：Phase 2，P3：Phase 3，SCS：summary of clinical safety，UC：潰瘍性大腸炎
a. UC の悪化による中止を含む。

UC 臨床プログラム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（本 2.1.5.1.3.4 項）。RA および PsO 臨床プログラム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。

UC 患者においてトファシチニブの人種別の薬物動態に，臨床的に関連した違いは認められず，人種による用量調節の必要はないと考えられた（CTD 2.7.2.3.3 項）

5.1.4. ベースライン時の体重

多変量解析から，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（本 2.1.5.1.1.4 項）。

5.1.5. 絶対リンパ球数（ALC）および絶対好中球数（ANC）

UC 臨床プログラムで行った多変量解析において，重篤な感染症，日和見感染，帯状疱疹（すべて）についてベースライン時の ALC は重要なリスク因子に特定されなかった。別途，単変量解析で時間依存性共変量として解析した場合，ベースライン後の平均 ALC <1 $\times 10^9$/L が日和見感染の発現リスクの増加に関連すること（本 2.1.5.1.2.4 項），ただし，重篤な感染症または帯状疱疹（すべて）の重要なリスク因子ではないことが示された（本 2.1.5.1.1.4 および 2.1.5.1.3.4 項）。しかしながら，UC 臨床プログラムにおける重篤な感染症や日和見感染が認められた被験者の例数が限られているため，ALC および ANC で認められた所見は探索的結果と考えた。

5.2. 外因性要因

5.2.1. 抗 TNF 薬無効

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て，帯状疱疹（すべて）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 薬無効例の部分集団で，抗 TNF 薬無効例の部分集団と比べて，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。抗 TNF 薬無効例の部分集団では抗 TNF 薬の免疫調節効果にさらされてきており，これらの被験者の多くが免疫抑制薬の前治療を受けていたことから，想定される結果であった。これらの前治療から抗 TNF 薬無効例の部分集団での感染症および悪性腫瘍の発現リスクの増加は想定可能であった。

コホート 2（P3 Maintenance）およびコホート 3（P2P3LTE トファシチニブ）で，抗 TNF 薬無効が着目すべき有害事象の発現率の増加のリスク因子である可能性については Appendix 12 に示した。

日本人では悪性腫瘍（NMSC を除く）および NMSC は認めらなかった。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帯状疱疹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 5.3.5.3 項 SCS Table 14.2.8.1.c3b.j）。

5.2.2. 経口ステロイドの使用：ベースライン時または併用薬

経口ステロイドのベースライン時の使用は，UC の臨床プログラムで行った多変量解析において感染症の重要なリスク因子ではないことが示された。時間依存性共変量を用いた解析でも同様に，ステロイドの併用量は重要なリスク因子ではないことが示された。

5.3. 薬物相互作用

薬物相互作用については CTD 2.7.2 項に記載した。

5.4. 妊娠および授乳時の使用

妊娠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（RA 承認時の CTD 2.4.3.3，2.7.4.5.4 項）。雄受胎能，精子運動性または精子濃度に対するトファシチニブ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。

UC 臨床プログラムでの妊娠中の薬物曝露

UC 試験では，2016 年 5 月 15 日までに第 3 相試験での妊娠中のトファシチニブの曝露が 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%），中絶が 1 例（20%）および自然流産が 1 例（20%）であった。

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

RA 臨床プログラムでの妊娠中の薬物曝露

RA 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 例報告された。複数の試験でメトトレキサートの併用が許可されており，43 例中 21 例（49%）（女性 17 例，男性 4 例）が，妊娠前または妊娠時にメトトレキサートを服用していた可能性がある。

この臨床試験で認められた 43 例のうち，36 例は母系曝露であり，36 例（100%）いずれも妊娠初期にトファシチニブに曝露していた。トファシチニブの用量の内訳は 5 mg BID が 16 例（44%），10 mg BID が 19 例（53%）および 15 mg BID が 1 例（3%）であった。これら 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，未決が 2 例，不明が 1 例および追跡調査不能が 3 例であった。

43 例のうち，7 例は父系曝露であり，いずれも妊娠初期にトファシチニブ服用中であることが判明した。これら 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）および自然流産が 2 例および未決が 1 例であった。

5.5. 過量投与

トファシチニブは第 1 相試験で最高 100 mg の高用量で健康被験者に単回投与された（A3921002 および A3921028 試験）ほか，50 mg BID で 14 日間，PsO を有する健康被験者に反復投与された（A3921003 試験）。UC 被験者へのトファシチニブの投与では 15 mg BID（最長 9 週間投与）が最高用量であった（A3921063 試験 49 例，A3921094 試験 16 例，A3921095 試験 6 例，計 71 例）。これら高用量の投与中，重篤または重度の有害事象の発現はまれであった。これらの試験でトファシチニブの忍容性は良好で，これらの高用量投与で安全性に関して注目すべき所見は認められなかった。

散発的な服薬非遵守を除き，UC 試験で過量投与（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。

5.6. 薬物乱用

UC 試験において，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。

5.7. 離脱症状および反跳現象

UC の臨床プログラムでは寛解維持試験への組み入れ時に無作為化が再実施され，その際，一部の被験者は実薬（トファシチニブ）投与からプラセボ投与へと切り替えられた。UC の臨床プログラムで離脱症状および反跳現象の薬理作用は認められなかった。PsO 患者を対象としたトファシチニブ試験では，好中球数およびリンパ球数に関して投与中止による明確な影響は認められなかったが，トランスアミナーゼ，CK および脂質の増加がトファシチニブ投与の中止から 4 週間以内にベースライン値まで回復した。

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。

6. 市販後データ

全世界の市販後データについては定期的安全性最新報告（対象期間：2012 年 11 月 6 日～2017 年 11 月 5 日）の要約を示し，日本の市販後データについては安全性定期報告書（対象期間：2013 年 7 月 30 日～2017 年 11 月 5 日）の要約を示した。

6.1. 全世界の市販後データ

XELJANZ®（トファシチニブクエン酸塩）は 2012 年 11 月 6 日，メトトレキサートが効果不十分または忍容性不良の中等症から重症の成人活動性 RA 患者に対する治療薬として，5 mg BID の用量で初めて米国で承認された。

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 例の症例報告を受理した。報告された有害事象は計 102,280 件で，そのほとんど（101,386 件）は自発報告であった。残りの 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 件の有害事象のほとんど（86,641 件，85.5%）は非重篤で，残り（14,745 件，14.5%）は重篤な有害事象であった。

36,182 例の症例報告で報告された主な有害事象（2%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%），四肢痛（4.9%），下痢（4.7%），悪心（4.6%），倦怠感および関節腫脹（各 4.2%），筋骨格硬直（3.9%），上咽頭炎（3.8%），末梢腫脹（3.6%），薬効不十分および帯状疱疹（各 2.8%），咳嗽（2.7%），関節リウマチ（2.6%），投薬欠落（2.5%），浮動性めまい（2.4%），背部痛，腹部不快感および上腹部痛（各 2.3%），体重増加（2.2%），副鼻腔炎，尿路感染，肺炎および発疹（各 2.1%）ならびに呼吸困難（2.0%）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。

これらの市販後調査で報告されたデータの解釈では，以下の点を考慮する必要がある。第 1 に，市販後調査報告は多くの場合，自発的に提出され，過小報告の程度は不明である。したがって自発報告システムは発現率ではなく報告率を用いるが，一般に，報告率に基づいて薬物間比較を行うのは適切ではない。第 2 に，報告者から追加情報を得る努力を継続的に行っても，特に非医療関係者から報告された症例では，必要な臨床情報が不十分な場合もある。最後に，有害事象報告を蓄積しても，必ずしもその有害事象が本剤によって引き起こされたものであることは示されない。その事象は本剤によるものではなく，基礎疾患やその他の要因（既往歴や併用薬など）によるものである可能性がある。

以上のことから，市販後の自発的／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。その結果，トファシチニブの RA 治療薬としての臨床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認められなかった。

最新の定期的安全性最新報告（対象期間：2017 年 5 月 6 日～2017 年 11 月 5 日）を CTD 5.3.6.1 項に添付した。

6.2. 国内の市販後データ

本項では日本で実施中の RA を対象とした特定使用成績調査（データカットオフ：2017 年 11 月 5 日）の要約を示した。

安全性解析対象集団 3929 例のうち，副作用は 1421 例（2393 件）に認められ，副作用発現割合は 36.17%であった。主な副作用（発現割合 1.00%以上，MedDRA-J version 20.1 基本語）は，帯状疱疹（6.67%），上気道の炎症（2.06%），上咽頭炎（1.96%），肝機能異常（1.86%），気管支炎（1.83%），リンパ球数減少（1.68%）および肺炎（1.58%）であった。

安全性解析対象集団 3929 例のうち，重篤な副作用は 339 例（499 件）に認められ，重篤な副作用発現割合は 8.63%であった。重篤な副作用（5 例以上）は，帯状疱疹（48 例，1.22%），肺炎（39 例，0.99%），間質性肺疾患（28 例，0.71%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（20 例，0.51%），細菌性肺炎（16 例，0.41%），気管支炎（13 例，0.33%），蜂巣炎（11 例，0.28%），状態悪化（10 例，0.25%），敗血症（9 例，0.23%），胃癌および発熱（各 8 例，各 0.20%），細菌性関節炎，尿路感染および播種性血管内凝固（各 6 例，各 0.15%），腎盂腎炎，乳癌およびリンパ球数減少（各 5 例，各 0.13%）であった。

安全性解析対象集団 3929 例のうち，重篤な感染症（副作用）は 207 例（249 件）に認められ，内訳は，帯状疱疹（48 例，1.22%），肺炎（39 例，0.99%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（20 例，0.51%），細菌性肺炎（16 例，0.41%），気管支炎（13 例，0.33%），蜂巣炎（11 例，0.28%），敗血症（9 例，0.23%），細菌性関節炎および尿路感染（各 6 例，各 0.15%），腎盂腎炎（5 例，0.13%），憩室炎および敗血症性ショック（各 4 例，各 0.10%），処置後感染（3 例，0.08%），インフルエンザ，サイトメガロウイルス感染，サイトメガロウイルス性肺炎，胃腸炎，感染性胸水，感染性腸炎，口腔ヘルペス，水痘，虫垂炎，播種性帯状疱疹，非定型マイコバクテリア感染（各 2 例，各 0.05%），B 型肝炎再活性化，アスペルギルス感染，クラミジア性肺炎，クリプトコッカス性肺炎，クレブシエラ菌性肺炎，サイトメガロウイルス性胃腸炎，シュードモナス感染，ブドウ球菌感染，ブドウ球菌性菌血症，ヘルペスウイルス感染，ヘルペス性皮膚炎，マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染，マイコプラズマ性肺炎，レジオネラ菌性肺炎，壊死性筋膜炎，感染性胆管炎，肝膿瘍，眼部単純ヘルペス，気管支肺アスペルギルス症，急性腎盂腎炎，急性中耳炎，筋膿瘍，菌血症，喉頭蓋炎，腰筋膿瘍，骨結核，骨髄炎，細菌性髄膜炎，四肢膿瘍，歯周炎，真菌性副鼻腔炎，水痘帯状疱疹性肺炎，全身性真菌症，創傷感染，帯状疱疹性髄膜炎，帯状疱疹性髄膜脳炎，大腸菌性敗血症，胆道感染，肺炎球菌性肺炎，肺感染，副鼻腔炎，慢性副鼻腔炎および扁桃炎（各 1 例，各 0.03%）であった。

安全性解析対象集団 3929 例のうち，悪性腫瘍（副作用）は 44 例（46 件）に認められ，内訳は胃癌 8 例，乳癌 5 例，肺の悪性新生物 4 例，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫，結腸癌，子宮癌，膵癌各 3 例，リンパ腫，子宮頚部癌および卵巣癌各 2 例などであり，リンパ増殖性障害 1 例を除き，他はいずれも重篤であった。

安全性解析対象集団 3929 例のうち，消化管穿孔（副作用）は 10 例（11 件）に認められ，内訳は憩室炎 6 例（うち 4 例が重篤），虫垂炎 2 例（いずれも重篤），肝膿瘍（重篤），大腸炎および大腸穿孔（重篤）各 1 例であった。

安全性解析対象集団 3929 例のうち，心血管系有害事象（副作用）は 10 例（10 件）に認められ，内訳は脳梗塞 3 例，脳出血および肺塞栓症各 2 例，ラクナ梗塞，脳幹梗塞および脳幹出血各 1 例であり，いずれも重篤であった。

安全性解析対象集団 3929 例のうち，間質性肺炎（副作用）は 38 例に 39 件認められ，内訳は間質性肺疾患 32 例（うち 28 例が重篤），器質化肺炎 4 例（うち 3 例が重篤），細気管支炎，急性呼吸窮迫症候群（重篤）および肺線維症各 1 例であった。

当該報告期限日までに収集した情報の検討結果から特記すべき事項は認められなかった。最新の安全性定期報告書（第 7 回，調査単位期間 : 2016 年 11 月 6 日～2017 年 11 月 5 日）を CTD 5.3.6.2 項に添付した。

7. Appendix

Appendix 1. Listing of Tofacitinib UC and Non-UC Studies

Table A1-1 provides a list of studies with safety data from UC and non-UC indications in the broader tofacitinib development program by indication and study phase.

Table A1-1. UC and Non-UC Clinical Studies With Safety Data Included in the Tofacitinib Marketing Application for Ulcerative Colitis

Indication Phase/Status (pooled or single study presentation)	Studies (All A392 prefix)
Ulcerative Colitis	
Phase 3 induction, completed (single and pooled)	1094, 1095
Phase 3 maintenance, completed (single and pooled)	1096
Phase 2 induction, completed (single and pooled)	1063
Long-term extension ongoing (single and pooled)	1139
Rheumatoid arthritis	
Phase 3 completed (single and pooled)	1032, 1044, 1045, 1046, 1064, 1069
Phase 2 completed (single and pooled)	1019, 1025, 1035, 1039, 1040, 1068, 1073, 1109, 1129, 1237
Phase 1 completed (single and pooled)	1130, 1152
Long-term extension completed (single and pooled)	1041
Long-term extension ongoing (single and pooled)	1024
Psoriasis	
Phase 3 completed (single and pooled)	1078, 1079, 1080, 1111
Phase 2 completed (single and pooled)	1047, 1147
Long-term extension completed (single and pooled)	1061
Psoriatic Arthritis	
Phase 3 completed (single)	1091, 1125
Long-term extension ongoing (single)	1092
Crohn's Disease	
Phase 2 completed (single)	1083, 1084
Kidney Transplantation	
Phase 2 completed (single)	1009, 1030
Long-term extension completed (single)	1021, 1050

Table A1-1. UC and Non-UC Clinical Studies With Safety Data Included in the Tofacitinib Marketing Application for Ulcerative Colitis

Indication Phase/Status (pooled or single study presentation)	Studies (All A392 prefix)
Sources: A3921009-report-body; A3921019-report-body; A3921021-report-body; A3921025-report-body; A3921030-report-body; A3921032-report-body; A3921035-report-body; A3921039-report-body; A3921040-report-body; A3921041-report-body; A3921044-report-body; A3921045-report-body; A3921046-report-body; A3921047-report-body; A3921063-report-body; A3921064-report-body; A3921068-report-body; A3921069-report-body; A3921073-report-body; A3921078-report-body; A3921079-report-body; A3921080-report-body; A3921083-report-body; A3921084-report-body; A3921091-report-body; A3921094-report-body; A3921095-report-body; A3921096-report-body; A3921109-report-body; A3921111-report-body; A3921113-report-body; A3921119-report-body; A3921125-report-body; A3921129-report-body; A3921130-report-body; A3921131-report-body; A3921132-report-body; A3921139-interim-report-body; A3921147-report-body; A3921152-report-body; A3921163-report-body; A3921024-protocol; A3921050-report-body; A3921061-protocol; A3921092-protocol; A3921237-protocol	
Abbreviations: UC = ulcerative colitis.	

Appendix 2. Cox Proportional Hazard Modeling

Cox Regression Summary

Methods

Cox proportional regression models were applied to AEs of special interests to evaluate risk factors that could be associated with each event. The models were applied to the subjects in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib), which included all subjects exposed to tofacitinib in the UC program and excluded any time and events experienced while subjects were receiving placebo. The AEs considered for modelling included serious infections, OIs, herpes zoster (all), serious herpes zoster, malignancies (excluding NMSC), NMSC, and GI perforation.

Based on the low numbers of events actually observed, modeling was only done for serious infections, OIs, and herpes zoster (all). Separate models were fit for baseline characteristics and time-varying, on-therapy characteristics. This reflects the differing types of information available to treating physicians at the time of initiation of tofacitinib treatment.

The modeling approach for baseline characteristics first applied univariate models to identify individual risk factors with a statistically significant relationship to each AE. The factors identified in this step with a p-value of less than 0.10 were then included in a stepwise model. Some factors were entered in the model in different ways (e.g., age continuous or age categorical). Note that the following decisions were made when variants of a factor both met the entry criteria into the stepwise model: Age continuous was selected over age as a categorical variable and Asian race was selected over white race. The final model for baseline factors included all factors from the stepwise model with a p-value of less than 0.05. The full list of factors considered was baseline corticosteroid dosing group

(>0 to <15 mg/day prednisone equivalent, ≥15 mg/day, unknown or 0), age (<65, ≥65 years), age (<30, 30 to <40, 40 to <50, ≥50 years), age (continuous), race (Caucasian, Black, Asian, other), race (Asian, other), race (white, other), geographical regions (North America, Europe, rest of world), geographical regions (Japan/Korea/Taiwan, rest of the world), Geographical regions (Japan/Korea, rest of the world), body weight (<90, ≥90 kg), BMI (<25, 25 to <30, ≥ 30), BMI continuous, sex (F, M), diabetes mellitus (Y, N), UC duration (by median <6.3, ≥6.3 years), prior TNFi use (Y, N), prior TNFi failure (Y, N), prior immunosuppressant use (Y, N), tofacitinib dose group (predominant dose), UC disease severity by baseline total Mayo score (<9, ≥9), baseline total Mayo score (continuous), oral corticosteroid use at baseline (Y, N), smoking status (current, never, ex-smoker) (for malignancies) and baseline ALC.

Additionally, separate univariate models using time-varying covariates evaluated factors that could change status during the study. The factors considered were tofacitinib dose, ALC (0 until first occurrence of ALC<1 × 10^9/L, 1 thereafter), ANC (0 until first occurrence of ANC<1.5 × 10^9/L, 1 thereafter) and oral corticosteroid dose as prednisone equivalent. For ALC and ANC, considering the variability of these cell counts on repeat measurements, analyses based on confirmed post-baseline values observed prior to the AEs of interest were also performed, where a confirmed value was defined by 2 consecutive visits meeting the criteria described above (based on tests from either the central or the local laboratory). The use of post-baseline confirmed cell counts in Cox regression analyses is consistent with the approach adopted in prior submissions to regulatory agencies.

Results

Baseline Factors

The univariate baseline factors reaching a significance level of 0.1 or less are listed below for each of the 3 endpoints.

For serious infections, the factors entered into the stepwise model included weight (<90 versus ≥90 kg), BMI continuous, baseline Mayo score (<9 vs ≥9) and baseline ALC. The stepwise process selected only weight to remain in the model (Table A2-1).

For opportunistic infections (OIs), the factors entered into the stepwise model included age (continuous), disease duration (by median <6.3, ≥6.3 years) and baseline Mayo score (continuous). The stepwise process selected only age to remain in the model (Table A2-1).

For herpes zoster, the factors entered into the stepwise model included age (continuous), smoking class, Asian race, prior TNFi failure, baseline Mayo score (continuous) and BMI (<25, 25 to <30, ≥30 kg/m^2). The stepwise process selected age and Asian race to remain in the model (Table A2-1).

Table A2-1. Hazard Ratio and 95% CI for Infections in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib): Cox Proportional Hazard Model (Final Model)

Infection Type	Factor	Units for Comparison	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Serious Infections	Weight	≥90 kg vs < 90 kg	2.37 (1.08, 5.21)	0.0318
Opportunistic Infections	Age	Units: 10 years	1.42 (1.02, 1.97)	0.0352
Herpes Zoster	Age	Units: 10 years	1.52 (1.28, 1.81)	<0.0001
	Asian Race	Asian vs. Other races	1.89 (1.02, 3.50)	0.0426

Abbreviations: P2 = Phase 2; P3 = Phase 3; LTE = long-term extension; CI = confidence interval, SCS = summary of clinical safety; vs = versus.
Source: 5.3.5.3 SCS Cox Regression Summary V3.5 Table 1

Time-varying Factors

Time-varying tofacitinib dose, ANC and steroid dose were not identified as a significant risk factor for any of the 3 events. Time-varying ALC as a single low event (ALC<1 × 10^9/L) was significant for all three events (Table A2-2); post-baseline confirmed low ALC was significant for OIs (Table A2-3). Low ALC as a single event including value at baseline was observed in 517 subjects; low ALC after baseline confirmed by 2 consecutive observations was observed in 188 subjects.

Serious infections occurred in 6/188 (3.2%) subjects who had post-baseline confirmed ALC <1 × 10^9/L before the event or censor time, compared to 23/960 (2.4%) in subjects who did not have post-baseline confirmed low ALC <1 × 10^9/L before the event or censor time.

Opportunistic infections occurred in 5/183 (2.7%) subjects who had post-baseline confirmed ALC <1×10^9/L before the event or censor time, compared to 12/932 (1.3%) in subjects who did not have post-baseline confirmed low ALC <1 × 10^9/L before the event or censor time.

Herpes zoster occurred in 12/184 (6.5%) subjects who had post-baseline confirmed ALC <1 × 10^9/L before the event or censor time, compared to 47/964 (4.9%) in subjects who did not have post-baseline confirmed low ALC <1 × 10^9/L before the even or censor time.

Table A2-2. Hazard Ratio and 95% CI for Time-Varying ALC (Cohort 3 [P2P3LTE Tofacitinib]): Cox Proportional Hazard Model (Based on Any Single, Unconfirmed ALC Observed at or After Baseline Prior to the AEs of Interest)

Event	ALC Version	Units for Comparison	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Serious Infections	Any low ALC including baseline	After vs before ALC <1 × 10^9/L first observed	2.43 (1.14, 5.17)	0.0216
Opportunistic Infections	Any low ALC including baseline	After vs before ALC <1 × 10^9/L first observed	3.06 (1.14, 8.22)	0.0263
Herpes Zoster	Any low ALC including baseline	After vs before ALC <1 × 10^9/L first observed	1.99 (1.18, 3.35)	0.0099

Table A2-2. Hazard Ratio and 95% CI for Time-Varying ALC (Cohort 3 [P2P3LTE Tofacitinib]): Cox Proportional Hazard Model (Based on Any Single, Unconfirmed ALC Observed at or After Baseline Prior to the AEs of Interest)

Event	ALC Version	Units for Comparison	Hazard Ratio (95% CI)	P-value

Abbreviations: AE = adverse event; ALC = absolute lymphocyte count; CI = confidence interval; P2P3LTE = Phase 2, Phase 3, long-term extension; SCS = summary of clinical safety; vs = versus.
Source: 5.3.5.3 SCS Cox Regression Summary V3.5 Table 2

Table A2-3. Hazard Ratio and 95% CI for Time-Varying Confirmed ALC (Cohort 3 [P2P3LTE Tofacitinib]): Cox Proportional Hazard Model (Based on Confirmed ALC Observed Post-Baseline Prior to the AEs of Interest)

Event	ALC Version	Units for Comparison	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Serious Infections	Confirmed low ALC post-baseline	After vs before ALC $<1 \times 10^9$/L first observed	1.90 (0.75, 4.82)	0.1761
Opportunistic Infections	Confirmed low ALC post-baseline	After vs before ALC $<1 \times 10^9$/L first observed	3.64 (1.24, 10.66)	0.0186
Herpes Zoster	Confirmed low ALC post-baseline	After vs before ALC $<1 \times 10^9$/L first observed	1.67 (0.87, 3.18)	0.1200

Abbreviations: AE = adverse event; ALC = absolute lymphocyte count; CI = confidence interval; P2P3LTE = Phase 2, Phase 3, long-term extension; SCS = summary of clinical safety; vs = versus.
Source: 5.3.5.3 SCS Cox Regression Summary V3.5 Table 3

Appendix 3. Tables and Figures Referred to but not Included in the Text

Table A3-1 lists tables and figures referred to but not included in the text. This table includes treatment-related AE tables for the various cohorts.

Table A3-1. List of Appended Tables

5.3.5.1 A3921096-additional-analyses NNH Table 2.5.3.b	Number Needed to Harm (NNH) for Safety Endpoints of interest (Safety Analysis Set)
5.3.5.1 A3921096-additional-analyses NNH Table 2.5.6.b	Number Needed to Harm (NNH) for Safety Endpoints of interest (Safety Analysis Set) - Tofacitinib 10 versus 5 mg BID
5.3.5.3 SCS NNH Table 2.5.3.p	Number Needed to Harm (NNH) for Safety Endpoints of interest (Safety Analysis Set)
5.3.5.3 SCS PsO Table 2.1.1.1.2	Exposure Estimates and Incidence Rates for Infections: Cohort 2
5.3.5.3 SCS PsO Table 2.1.4.1.2	Exposure Estimates and Incidence Rates for Adjudicated Major Adverse Cardiovascular Events (MACE): Cohort 2
5.3.5.3 SCS PsO Table 3.2.1.2	Demographic Characteristics: Cohort 2
5.3.5.3 SCS PsO Table 3.15.1.2	Treatment Duration: Cohort 2
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.1.1	Duration of Exposure to All Doses of Tofacitinib in Psoriasis Phase 2/3/LTE (PsO) Studies as of May 2016
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.2.1.1	Proportion and Incidence Rates for Infections - Phase 2/3/LTE (PsO) - All Tofa
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.2.1.2	Proportion and Incidence Rates for Malignancies - Phase 2/3/LTE (PsO) - All Tofa
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.2.1.3	Proportion and Incidence Rates for Gastrointestinal Perforation - Phase 2/3/LTE (PsO) - All Tofa
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.2.1.6	Proportion and Incidence Rates for Major Adverse Cardiac Events (MACE) - Phase 2/3/LTE (PsO) - All Tofa
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.2.1.7	Proportion and Incidence Rates for Opportunistic Infections excluding Tuberculosis and HZ - Phase 2/3/LTE (PsO) - All Tofa
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.5.1	Exposure Estimates and Incidence Rates for All Cause Mortality (Death) - Phase 2/3/LTE (PsO) (PsO) - All Tofa
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.8.1	Exposure Estimates and Incidence Rates for All Cause Mortality (Death) - Cohort 2 (Randomized Phase 3 Year-long Studies of the PsO Program)
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.9.1	Exposure Estimates and Incidence Rates for Opportunistic Infections excluding Tuberculosis and HZ - Cohort 2 (Randomized Phase 3 Year-long Studies of the PsO Program)
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.9.2	Exposure Estimates and Incidence Rates for Serious Herpes Zoster - Cohort 2 (Randomized Phase 3 Year-long Studies of the PsO Program)
5.3.5.3 SCS PsO Table 198.9.3	Exposure Estimates and Incidence Rates for Malignancies - Cohort 2 (Randomized Phase 3 Year-long Studies of the PsO Program)
5.3.5.3 SCS RA Table 684.19.5.1	Exposure Estimates and Incidence Rates for All Treatment-emergent Malignancies excluding NMSC - P3ALL Treated Patients
5.3.5.3 SCS RA Table 684.19.6	Exposure Estimates and Incidence Rates for Treatment-emergent NMSC – P3ALL Treated Patients
5.3.5.3 SCS RA Table 684.19.7	Exposure Estimates and Incidence Rates for Treatment-emergent Lymphoma – P3ALL Treated Patients
5.3.5.3 SCS RA Table 737.s20.13	Exposure Estimates and Incidence Rates for Adjudicated Events of Composite MACE - All Phase 3 Studies (Overall 0 - 24 months)
5.3.5.3 SCS RA Table 777.6.6.4	Exposure Estimates and Incidence Rates for All Cause Mortality (Death) - All Phase 3 Studies
5.3.5.3 SCS RA Table 777.s18.1	Exposure Estimates and Incidence Rates for All Serious Infections - All Phase 3 Studies

Table A3-1. List of Appended Tables

5.3.5.3 SCS RA Table 777.s18.17	Exposure Estimates and Incidence Rates for All Herpes Zoster Virus - All Phase 3 Studies
5.3.5.3 SCS RA Table 843.3.7	Demographic Characteristics - P3ALL, All Patients
5.3.5.3 SCS RA Table 957.14.8.3	Descriptive Statistics of Percent Change from Baseline in LDL (MG/DL) per Visit- All Phase 2 and 3 Studies (Overall 0 - 24 months)
5.3.5.3 SCS RA Table 957.14.9.3	Descriptive Statistics of Percent Change from Baseline in HDL (MG/DL) per Visit- All Phase 2 and 3 Studies (Overall 0 - 24 months)
5.3.5.3 SCS RA Table 983.3.14.3	Exposure Estimates and Incidence Rates for Serious Herpes Zoster - Overall
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.1.2	Descriptive Statistics for Baseline Glucocorticoid Dose, Overall and by Glucocorticoid Dose Category - (All Treated Patients in Phase 3 Studies)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.1	Proportion and Incidence Rates for All Serious Infections - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.2	Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Events of Opportunistic Infections excluding Tuberculosis - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.4	Proportion and Incidence Rates for All Herpes Zoster - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.5	Proportion and Incidence Rates for Serious Herpes Zoster - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.6	Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Malignancies excluding All Nonmelanoma Skin Cancer - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.7	Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Lymphoma - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.12	Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Colorectal Cancer - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.13	Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Nonmelanoma Skin Cancer - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.16	Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Events of Gastrointestinal Perforation - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.2.21	Proportion and Incidence Rates for Opportunistic Infections excluding Tuberculosis and HZ - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.5.1	Proportion and Incidence Rates for Serious Infections by Six Month Intervals - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.5.2	Proportion and Incidence Rates for Opportunistic Infections excluding Tuberculosis by Six Month Intervals - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.5.4	Proportion and Incidence Rates for All Herpes Zoster by Six Month Intervals - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.5.6	Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Malignancies Excluding All Nonmelanoma Skin Cancer by Six Month Intervals - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.5.13	Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Nonmelanoma Skin Cancer by Six Month Intervals - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.5.19	Proportion and Incidence Rates for Adjudicated Events of Major Adverse Cardiac Events (MACE) by Six Month Intervals - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.7.21	Proportion and Incidence Rates for All Cause Mortality (Death) - P123LTE (All Tofa)
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.8.2	Exposure Estimates and Incidence Rates for Opportunistic Infections excluding Tuberculosis - All Phase 3 Studies
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.8.12	Exposure Estimates and Incidence Rates for Colorectal Cancer - All Phase 3 Studies
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.8.16	Exposure Estimates and Incidence Rates for Gastrointestinal Perforation - All Phase 3 Studies
5.3.5.3 SCS RA Table 1182.8.22	Exposure Estimates and Incidence Rates for Opportunistic Infections

Table A3-1. List of Appended Tables

	excluding Tuberculosis and HZ - All Phase 3 Studies
5.3.5.3 SCS RA Table 1187.1.39	Duration of Exposure by Average and Constant Dose for Overall Tofacitinib
5.3.5.3 SCS RMP Table 1.1.1	Clinical Trial Exposure by Duration and treatment groups (Cohort 1)
5.3.5.3 SCS RMP Table 1.3.1	Clinical Trial Exposure by Duration and treatment groups (Cohort 2)
5.3.5.3 SCS RMP Table 1.5	Clinical Trial Exposure by Duration (Cohort 3)
5.3.5.3 SCS RMP Table 1.5.1	Clinical Trial Exposure by Duration and treatment group (Cohort 3)
5.3.5.3 SCS RMP Table 1.7	Clinical Trial Exposure by Duration (Induction Non Responder subgroup)
5.3.5.3 SCS RMP Table 1.9	Clinical Trial Exposure by Duration and treatment group (Cohort 3 – Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.1.1.c1	Subject Evaluation Groups
5.3.5.3 SCS Table 14.1.1.c2	Subject Evaluation Groups
5.3.5.3 SCS Table 14.1.1.inr	Subject Evaluation Groups
5.3.5.3 SCS Table 14.1.2.c1	Discontinuations from Study
5.3.5.3 SCS Table 14.1.2.c2	Discontinuations from Study
5.3.5.3 SCS Table 14.1.2.inr	Discontinuations from Study
5.3.5.3 SCS Table 14.1.2.2.c1	Proportions and Incidence Rates for Discontinuations from Study
5.3.5.3 SCS Table 14.1.3.c1	Demographic Characteristics
5.3.5.3 SCS Table 14.1.3.c2	Demographic Characteristics
5.3.5.3 SCS Table 14.1.3.c3a	Demographic Characteristics (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.1.3.c3b	Demographic Characteristics (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.1.3.inr	Demographic Characteristics
5.3.5.3 SCS Table 14.1.4.c1	Baseline and Clinical Characteristics
5.3.5.3 SCS Table 14.1.4.c2	Baseline and Clinical Characteristics
5.3.5.3 SCS Table 14.1.4.c3a	Baseline and Clinical Characteristics (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.1.4.c3b	Baseline and Clinical Characteristics (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.1.4.inr	Baseline and Clinical Characteristics
5.3.5.3 SCS Table 14.1.4.1.c3a	Baseline and Clinical Characteristics, by prior anti-TNF failure subgroup (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.2.1.c3b	Discontinuation from UC program due to Treatment Emergent Adverse Event (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c1	Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c2	Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c3a	Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c3b	Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c4	Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities (A3921063, A3921094 and A3921095)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c6	Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.inr	Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.1.2.c2	Treatment-Emergent Adverse Events, by Age, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.1.2.c3b	Treatment-Emergent Adverse Events, by Age, All Causalities (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.1.3.c2	Treatment-Emergent Adverse Events, by Gender, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.1.3.c3b	Treatment-Emergent Adverse Events, by Gender, All Causalities (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.1.4.c2	Treatment-Emergent Adverse Events, by Race, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.1.4.c3b	Treatment-Emergent Adverse Events, by Race, All Causalities (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.2.c1	Treatment-Emergent Serious Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.2.c2	Treatment-Emergent Serious Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.2.c3a	Treatment-Emergent Serious Adverse Events, All Causalities (Post

Table A3-1. List of Appended Tables

	Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.2.c3b	Treatment-Emergent Serious Adverse Events, All Causalities (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.4.c1	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.4.c4	Treatment-Emergent Adverse Events, All Causalities (A3921063, A3921094, A3921095, A3921096 and A3921139)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.5.3.c1	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Serious Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.5.3.c2	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Serious Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.5.3.c3a	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Serious Adverse Events, All Causalities (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.5.3.c3b	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Serious Adverse Events, All Causalities (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.5.3.inr	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Serious Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.1.c1	Treatment-Emergent Adverse Events, Treatment Related
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.1.c2	Treatment-Emergent Adverse Events, Treatment Related
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.1.c3a	Treatment-Emergent Adverse Events, Treatment Related (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.1.c3b	Treatment-Emergent Adverse Events, Treatment Related (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.1.inr	Treatment-Emergent Adverse Events, Treatment Related
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.2.c1	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Treatment Related
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.2.c2	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Treatment Related
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.2.c3a	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Treatment Related (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.2.c3b	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Treatment Related (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.2.inr	Treatment-Emergent Adverse Events by System Organ Class, Treatment Related
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.3.c1	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events, Treatment Related
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.3.c2	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events, Treatment Related
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.3.c3a	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events, Treatment Related (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.3.c3b	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events, Treatment Related (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.3.inr	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events, Treatment Related
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.6.c1	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events that led to discontinuation from study, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.6.c2	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events that led to discontinuation from study, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.6.c3a	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events that led to discontinuation from study, All Causalities (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.6.c3b	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events that led to discontinuation from study, All Causalities (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.6.inr	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Adverse Events that led to discontinuation from study, All Causalities

Table A3-1. List of Appended Tables

5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.7.c1	Treatment Emergent Adverse Events occurring in any treatment group (All Causalities) in >= 1% of subjects
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.8.c1	Treatment Emergent Adverse Events occurring in any treatment group (All Causalities) in >= 2% of subjects
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.8.c2	Treatment Emergent Adverse Events occurring in any treatment group (All Causalities) in >= 2% of subjects
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.8.c3a	Treatment Emergent Adverse Events occurring in any treatment group (All Causalities) (Post Induction Dose) in >=2% of Subjects
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.8.c3b	Treatment Emergent Adverse Events occurring in any treatment group (All Causalities) (Predominant Dose) in >= 2% of subjects
5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.8.inr	Treatment Emergent Adverse Events occurring in any treatment group (All Causalities) in >= 2% of subjects
5.3.5.3 SCS Table 14.2.3.1.c1	Treatment-Emergent Infection Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.3.1.1.c1	Treatment-Emergent Infection Adverse Events, by prior anti-TNF failure subgroup, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.3.2.c1	Incidence and Severity of Treatment-Emergent Infection Adverse Events, All Causalities
5.3.5.3 SCS Table 14.2.4.c1	Incidence of Serious Infection, Treatment Emergent Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 14.2.4.c2	Incidence of Serious Infection, Treatment Emergent Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 14.2.4.c3a	Incidence of Serious Infection, Treatment Emergent Adverse Events (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.4.c3b	Incidence of Serious Infection, Treatment Emergent Adverse Events (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.4.inr	Incidence of Serious Infection, Treatment Emergent Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 14.2.5.c3b	Treatment-Emergent Herpes Zoster Adverse Events, All Causalities (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.5.3.c3b	Incidence of Herpes Zoster that were associated with Post Herpetic Neuralgia (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.5.9.c1	Proportions and Incidence Rates for Hypertension Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 14.2.5.9.c2	Proportions and Incidence Rates for Hypertension Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 14.2.5.9.c3a	Proportions and Incidence Rates for Hypertension Adverse Events (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.5.9.c3b	Proportions and Incidence Rates for Hypertension Adverse Events (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.5.9.inr	Proportions and Incidence Rates for Hypertension Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.c3b	Individual Listing of Deaths (Safety Database) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.c6	Individual Listing of Deaths (Safety Database)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.c1	Proportions and Incidence Rates for Deaths
5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.c2	Proportions and Incidence Rates for Deaths
5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.c3a	Proportions and Incidence Rates for Deaths (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.c3b	Proportions and Incidence Rates for Deaths (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.c6	Proportions and Incidence Rates for Deaths
5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.1.inr	Proportions and Incidence Rates for Deaths
5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.2.c3b	Proportions and Incidence Rates for All Deaths (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.6.2.c4	Proportions and Incidence Rates for Deaths (Safety Database-A3921063, A3921094, A3921095, A3921096 and A3921139)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.1.c1	Serious Adverse Events (Safety Database)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.1.c2	Serious Adverse Events (Safety Database)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.1.c3b	Serious Adverse Events (Safety Database) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.1.inr	Serious Adverse Events (Safety Database)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.1.1.c1	Serious Adverse Events (Safety Database) for subjects with SAE Onset (first occurrence) more than 28 days after the end of treatment
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.1.1.c2	Serious Adverse Events (Safety Database) for subjects with SAE Onset (first occurrence) more than 28 days after the end of treatment

Table A3-1. List of Appended Tables

5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.1.1.c3b	Serious Adverse Events (Safety Database) for subjects with SAE Onset (first occurrence) more than 28 days after the end of treatment (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.1.1.inr	Serious Adverse Events (Safety Database) for subjects with SAE Onset (first occurrence) more than 28 days after the end of treatment
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.2.c1	Summary of Treatment Emergent Serious Adverse Events (Safety Database)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.2.c3b	Summary of Treatment Emergent Serious Adverse Events (Safety Database) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.4.c2	Proportions and Incidence Rates for Serious Adverse Events (Safety Database)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.7.4.inr	Proportions and Incidence Rates for Serious Adverse Events (Safety Database)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c1	Proportions and Incidence Rates for Infections
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c2	Proportions and Incidence Rates for Infections
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c3a	Proportions and Incidence Rates for Infections (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c3b	Proportions and Incidence Rates for Infections (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.c6	Proportions and Incidence Rates for Infections
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.inr	Proportions and Incidence Rates for Infections
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.1.c2	Proportions and Incidence Rates for Infections by subgroups
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.1.c3a	Proportions and Incidence Rates for Infections by subgroups (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.1.c3b	Proportions and Incidence Rates for Infections by subgroups (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.1.c4	Proportions and Incidence Rates for Infections (A3921063, A3921094, A3921095, A3921096 and A3921139)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.1.inr	Proportions and Incidence Rates for Infections by subgroups
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.2.c1	Proportions and Incidence Rates for Upper Respiratory Tract Infections
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.2.c2	Proportions and Incidence Rates for Upper Respiratory Tract Infections
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.2.c3b	Proportions and Incidence Rates for Upper Respiratory Tract Infections (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.6.c3b	Proportions and Incidence Rates for Infections by Time Intervals (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.9.3.c3b	Analysis of Time to Infections (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.c1	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Malignancies
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.c2	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Malignancies
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.c3a	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Malignancies (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.c3b	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Malignancies (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.c6	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Malignancies
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.inr	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Malignancies
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.1.c2	Proportions and Incidence Rates for All Adjudicated Malignancies by subgroups
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.1.c3b	Proportions and Incidence Rates for All Adjudicated Malignancies by subgroups (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.1.c4	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Malignancies (A3921094, A3921095, A3921096 and A3921139)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.1.inr	Proportions and Incidence Rates for All Adjudicated Malignancies by subgroups
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.4.c3b	Analysis of Time to Adjudicated Malignancies (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.10.5.c3b	Proportions and Incidence Rates for All Adjudicated Malignancies by Time Intervals (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.c1	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated MACE

Table A3-1. List of Appended Tables

5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.c2	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated MACE
5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.c3a	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated MACE (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.c3b	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated MACE (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.c6	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated MACE
5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.inr	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated MACE
5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.1.c2	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated MACE by subgroups
5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.1.c3b	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated MACE by subgroups (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.1.c4	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated MACE (A3921094, A3921095, A3921096 and A3921139)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.1.inr	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated MACE by subgroups
5.3.5.3 SCS Table 14.2.11.2.c3b	Analysis of Time to Adjudicated MACE (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.12.c1	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (All Cases)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.12.c2	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (All Cases)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.12.c3b	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (All Cases) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.c1	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.c2	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.c3a	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised) (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.c3b	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.c6	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.inr	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.1.c2	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised) by subgroups
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.1.c3b	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised) by subgroups (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.1.c4	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised) (A3921094, A3921095, A3921096 and A3921139)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.1.inr	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised) by subgroups
5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.3.c3b	Proportions and Incidence Rates for Adjudicated Gastrointestinal Perforations (Revised) by Time Intervals (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.14.3.c1	Proportion of Adjudicated Hepatic Injury - DILI cases (possible, probable, highly likely, definite, combined)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.14.3.c2	Proportion of Adjudicated Hepatic Injury - DILI cases (possible, probable, highly likely, definite, combined)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.14.3.c3a	Proportion of Adjudicated Hepatic Injury - DILI cases (possible, probable, highly likely, definite, combined) (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.14.3.c3b	Proportion of Adjudicated Hepatic Injury - DILI cases (possible, probable, highly likely, definite, combined) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.14.3.inr	Proportion of Adjudicated Hepatic Injury - DILI cases (possible, probable, highly likely, definite, combined)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.15.c1	Proportions and Incidence Rates for Hepatic Failure

Table A3-1. List of Appended Tables

5.3.5.3 SCS Table 14.2.15.c2	Proportions and Incidence Rates for Hepatic Failure
5.3.5.3 SCS Table 14.2.15.c3b	Proportions and Incidence Rates for Hepatic Failure (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c1	Proportions and Incidence Rates for Lab Related Treatment Emergent Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c2	Proportions and Incidence Rates for Lab Related Treatment Emergent Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c3a	Proportions and Incidence Rates for Lab Related Treatment Emergent Adverse Events (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c3b	Proportions and Incidence Rates for Lab Related Treatment Emergent Adverse Events (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.inr	Proportions and Incidence Rates for Lab Related Treatment Emergent Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.2.c3b	Analysis of Time to Lab Related Treatment Emergent Adverse Events (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.c1	Descriptive Statistics of Observed and change from Baseline of clinical laboratory test
5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.1.lab	Descriptive Statistics of Observed and change from Baseline of clinical laboratory test
5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.2.c1	Descriptive Statistics of Percent Change from Baseline for Lipid Profile and Serum Creatinine
5.3.5.3 SCS Table 14.3.2.2.lab	Descriptive Statistics of Percent Change from Baseline for Lipid Profile and Serum Creatinine
5.3.5.3 SCS Table 14.3.3.1.c3b	Number (%) of Subjects with Laboratory Values meeting Protocol Criteria for Monitoring or Discontinuation (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.3.3.c3b	Number (%) of Subjects with Laboratory Values meeting Protocol Criteria for Monitoring or Discontinuation, by prior anti-TNF treatment subgroup (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.c1	Incidence of Peak Liver Function Test values as Multiples of the Upper Limit of Normal
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.c2	Incidence of Peak Liver Function Test values as Multiples of the Upper Limit of Normal
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.c3a	Incidence of Peak Liver Function Test values as Multiples of the Upper Limit of Normal (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.c3b	Incidence of Peak Liver Function Test values as Multiples of the Upper Limit of Normal (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.inr	Incidence of Peak Liver Function Test values as Multiples of the Upper Limit of Normal
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.1.c1	Incidence of Peak Creatine Kinase values as Multiples of the Upper Limit of Normal
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.1.c2	Incidence of Peak Creatine Kinase values as Multiples of the Upper Limit of Normal
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.1.c3a	Incidence of Peak Creatine Kinase values as Multiples of the Upper Limit of Normal (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.1.c3b	Incidence of Peak Creatine Kinase values as Multiples of the Upper Limit of Normal (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.1.inr	Incidence of Peak Creatine Kinase values as Multiples of the Upper Limit of Normal
5.3.5.3 SCS Table 14.3.5.2.c1	Shift Table for LDL Cholesterol (mg/dL) (Baseline vs Maximum Observation)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.5.3.c1	Shift Table for HDL Cholesterol (mg/dL) (Baseline vs Maximum Observation)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.5.4.c1	Shift Table for Triglycerides (mg/dL) (Baseline vs Maximum Observation)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.5.6.c2	Summary of Subjects with Change in Lipid Lowering Agents Use

Table A3-1. List of Appended Tables

5.3.5.3 SCS Table 14.3.5.6.c3b	Summary of Subjects with Change in Lipid Lowering Agents Use (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.1.c1	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects with Baseline AST, ALT and Total Bilirubin Values within the Normal Range
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.1.c2	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects with Baseline AST, ALT and Total Bilirubin Values within the Normal Range
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.1.c3a	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects with Baseline AST, ALT and Total Bilirubin Values within the Normal Range (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.1.c3b	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects with Baseline AST, ALT and Total Bilirubin Values within the Normal Range (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.2.c1	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects with Baseline AST, ALT or Total Bilirubin Values Above the Normal Range
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.2.c2	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects with Baseline AST, ALT or Total Bilirubin Values Above the Normal Range
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.2.c3a	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects with Baseline AST, ALT or Total Bilirubin Values Above the Normal Range (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.2.c3b	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects with Baseline AST, ALT or Total Bilirubin Values Above the Normal Range (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.3.c1	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects, regardless of Baseline AST, ALT and Total Bilirubin Values
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.3.c2	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects, regardless of Baseline AST, ALT and Total Bilirubin Values
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.3.c3a	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects, regardless of Baseline AST, ALT and Total Bilirubin Values (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.3.c3b	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects, regardless of Baseline AST, ALT and Total Bilirubin Values (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.6.3.inr	N(%) for Categories of Potential Drug-Induced Liver Injury (DILI) for Subjects, regardless of Baseline AST, ALT and Total Bilirubin Values
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.1.c1	Number (%) of Subjects in Absolute Lymphocyte Count (10**3/mm**3) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.1.c2	Number (%) of Subjects in Absolute Lymphocyte Count (10**3/mm**3) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.1.c3a	Number (%) of Subjects in Absolute Lymphocyte Count (10**3/mm**3) categories (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.1.c3b	Number (%) of Subjects in Absolute Lymphocyte Count (10**3/mm**3) categories (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.1.inr	Number (%) of Subjects in Absolute Lymphocyte Count (10**3/mm**3) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.2.c1	Number (%) of Subjects in Absolute Neutrophil Count (10**3/mm**3) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.2.c2	Number (%) of Subjects in Absolute Neutrophil Count (10**3/mm**3) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.2.c3a	Number (%) of Subjects in Absolute Neutrophil Count (10**3/mm**3) categories (Post Induction Dose)

Table A3-1. List of Appended Tables

5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.2.c3b	Number (%) of Subjects in Absolute Neutrophil Count (10**3/mm**3) categories (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.2.inr	Number (%) of Subjects in Absolute Neutrophil Count (10**3/mm**3) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.3.c1	Number (%) of Subjects with Decreased Hemoglobin (g/dL) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.3.c2	Number (%) of Subjects with Decreased Hemoglobin (g/dL) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.3.c3a	Number (%) of Subjects with Decreased Hemoglobin (g/dL) categories (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.3.c3b	Number (%) of Subjects with Decreased Hemoglobin (g/dL) categories (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.3.inr	Number (%) of Subjects with Decreased Hemoglobin (g/dL) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.4.c1	Number (%) of Subjects with percent change from baseline in Serum Creatinine (mg/dL) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.4.c2	Number (%) of Subjects with percent change from baseline in Serum Creatinine (mg/dL) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.4.c3a	Number (%) of Subjects with percent change from baseline in Serum Creatinine (mg/dL) categories (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.4.c3b	Number (%) of Subjects with percent change from baseline in Serum Creatinine (mg/dL) categories (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.3.7.4.inr	Number (%) of Subjects with percent change from baseline in Serum Creatinine (mg/dL) categories
5.3.5.3 SCS Table 14.4.1.c1	Descriptive Statistics of Vital Signs
5.3.5.3 SCS Table 14.4.1.c2	Descriptive Statistics of Vital Signs
5.3.5.3 SCS Table 14.4.2.c1	Incidence of Post-baseline Vital Signs of Potential Clinical Concern
5.3.5.3 SCS Table 14.4.2.c2	Incidence of Post-baseline Vital Signs of Potential Clinical Concern
5.3.5.3 SCS Table 14.4.2.c3a	Incidence of Post-baseline Vital Signs of Potential Clinical Concern (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.4.2.c3b	Incidence of Post-baseline Vital Signs of Potential Clinical Concern (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.4.2.inr	Incidence of Post-baseline Vital Signs of Potential Clinical Concern
5.3.5.3 SCS Table 14.3.4.c3b	Incidence of Peak Liver Function Test values as Multiples of the Upper Limit of Normal (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.5.1.c1	Categorization of ECG Data
5.3.5.3 SCS Table 14.5.1.c2	Categorization of ECG Data
5.3.5.3 SCS Table 14.5.1.c3b	Categorization of ECG Data (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.5.2.c1	Categorization of ECG Maximum Increase from Baseline
5.3.5.3 SCS Table 14.5.2.c2	Categorization of ECG Maximum Increase from Baseline
5.3.5.3 SCS Table 14.5.2.c3b	Categorization of ECG Maximum Increase from Baseline (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.c1	Actual Duration of Study Drug
5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.c2	Actual Duration of Study Drug
5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.c3a	Actual Duration of Study Drug (Post Induction Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.c3b	Actual Duration of Study Drug (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.1.c2	Actual Duration of Study Drug, by prior anti-TNF failure subgroup
5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.1.c3b	Actual Duration of Study Drug, by prior anti-TNF failure subgroup (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 14.6.1.1.inr	Actual Duration of Study Drug, by prior anti-TNF failure subgroup
5.3.5.3 SCS Table 14.6.2.inr	Summary of Days on Study Drug
5.3.5.3 SCS Table 14.7.c3	Summary of subjects participation in the Tofacitinib UC program (Phase 3 studies)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.7.4.c3b	Listing of Adverse Events from Hepatobiliary disorders System Organ Class, for subjects with post-baseline Abnormal Peak Liver Function Tests (AST or ALT >= 3xULN) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.1.c3b	Listing of subjects with Infections of Interest (All Infections, Serious

Table A3-1. List of Appended Tables

	Infections, Herpes Zoster, Serious Herpes Zoster and Upper Respiratory Tract Infections) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.1.1.c1	Listing of subjects with Infections of Interest and with Event Onset more than 28 days after the end of treatment
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.2.c2	Listing of subjects with Opportunistic Infections, Tuberculosis and Herpes Zoster (two adjacent dermatomes) confirmed by adjudication
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.2.c3b	Listing of subjects with Opportunistic Infections, Tuberculosis and Herpes Zoster (two adjacent dermatomes) confirmed by adjudication (Phase 3 studies only) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.3.c1	Listing of subjects with Malignancies confirmed by adjudication (Induction studies only)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.3.c4	Listing of subjects with Malignancies confirmed by adjudication (Phase 3 studies only)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.3.inr	Listing of subjects with Malignancies confirmed by adjudication
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.3.1.c3b	Listing of subjects with Malignancies(excluding NMSC) confirmed by adjudication (Phase 3 studies only) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.3.2.c3b	Listing of subjects with NMSC confirmed by adjudication (Phase 3 studies only) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.4.c1	Listing of subjects with MACE events confirmed by adjudication (Induction studies only)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.4.c2	Listing of subjects with MACE events confirmed by adjudication
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.4.c3b	Listing of subjects with MACE events confirmed by adjudication (Phase 3 studies only) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.5.c1	Listing of subjects with Adjudicated Gastrointestinal Perforation events (Induction studies only)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.5.c3b	Listing of subjects with Gastrointestinal Perforation events confirmed by adjudication (Phase 3 studies only) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.7.c3b	Listing of subjects with Hepatic Injury adjudicated events (Phase 3 studies only) (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.8.c1	Listing of subjects with Lab Related Treatment Emergent Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.8.c2	Listing of subjects with Lab Related Treatment Emergent Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.8.c3b	Listing of subjects with Lab Related Treatment Emergent Adverse Events (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.8.inr	Listing of subjects with Lab Related Treatment Emergent Adverse Events
5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.9.c3b	Listing of subjects with Hypertension Treatment Emergent Adverse Events (Predominant Dose)
5.3.5.3 SCS Table 16.5.c3	Subjects participation in the Tofacitinib UC program (Phase 3 studies)

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; DILI = drug-induced liver injury; ECG = electrocardiogram; HZ = herpes zoster; LTE = long-term extension; MACE = major adverse cardiovascular event; NNH = number needed to harm; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PsO = psoriasis; RA = rheumatoid arthritis; RMP = risk management plan; SAE = serious adverse event; SCS = summary of clinical safety; TNF = tumor necrosis factor; Tofa = tofacitinib; UC = ulcerative colitis; ULN = upper limit of normal; vs = versus.

Appendix 4. Adjudication of Select Adverse Effects of Special Interest

In Phase 3 tofacitinib studies, adjudication procedures were implemented for OIs, malignancies, cardiovascular safety (including MACE), GI perforation, ILD, and hepatic injury.

Opportunistic Infection

Because of the lack of universal definition of OIs in the literature, the tofacitinib UC program used an independent adjudication committee external to Pfizer.

The intent of the OIRC is to evaluate and adjudicate potential OIs of interest by a consistent set of definitions utilizing a group of United States experts in infectious diseases. The committee reviewers were blinded to treatment assignment and assessed to be free of significant conflicts of interest. Infections considered in-scope for committee review were pre-specified in the OIRC Charter and included viral, bacterial, fungal and parasitic infections.

All infections reported as SAEs were adjudicated. In addition, AE listings were reviewed for terms which could represent a potential OI (as defined by the charter) and these events were queried for additional information. Herpes virus infections which are considered OI include invasive forms of herpes simplex and herpes zoster events which are multi-dermatomal (nonadjacent or >2 adjacent dermatomes that are not considered disseminated) or disseminated. All potential events of herpes zoster required submission of a completed dermatome map and a targeted questionnaire; events confirmed as single dermatome were not submitted for adjudication while all others are adjudicated.

Details of the adjudication process are described in 5.3.5.3 Adjudication Committee Charter.

Malignancy

A rigorous process of central over-read and adjudication was implemented in the tofacitinib UC program. All biopsies of potentially malignant tumors, suspicious lymphadenopathy, or possible extranodal lymphoproliferative disorder were submitted for blinded, independent central laboratory pathologist over-read. Both the local pathologist's diagnosis and the central pathologist's diagnosis were reported in the study database. In addition to central over-read of histology, an external, independent adjudication committee (MAC) was established to increase the objectivity of interpretations and better control variability. The MAC includes a panel of board-certified practicing medical oncologists to evaluate and classify potential malignancy cases using a pre-specified, consistent set of criteria within the UC program and across the various indications of the entire tofacitinib program. The committee reviewed all AEs and SAEs coded to the Malignant tumor SMQ, events submitted for central histology review as potential malignancies, and any additional cases nominated by investigators or Pfizer for review. Events considered in-scope for committee review were pre-specified in the MAC Charter. Malignancies were identified based on all available data in the study database related to the potential malignancy cases, including output from the central histology review, where available.

Details of the adjudication process are described in 5.3.5.3 Adjudication Committee Charter.

Cardiovascular Safety

To assess the adverse cardiovascular events in Phase 3 studies of the UC program, an external, independent adjudication committee was established. The purpose of adjudication was to evaluate and classify potential cardiovascular events of interest by a pre-specified, consistent set of criteria within the UC program as well as across indications in the entire tofacitinib development program.

From February 2009 until November 2013, cardiovascular events were reviewed and adjudicated by a group of external clinical experts in cardiology, from the United States, the United Kingdom and Europe (Cardiovascular Safety Endpoint Adjudication Committee [CV SEAC]). This committee was retired in November 2013. A new committee (Cardiovascular Event Adjudication Committee; CV EAC), comprised of a group of United States board-certified practicing cardiologists and vascular neurologists, was established on 24 April 2014.

Within the UC program, all events from Phase 3 studies (Studies A3921094, A3921095, A3921096, and A3921139) were reviewed by either the CV SEAC (original committee) or the CV EAC (new committee).

The endpoint definitions in the 5.3.5.3 CV EAC Charter (new committee) are based on the Standardized Definitions for End Point Events in Cardiovascular Clinical Trials (FDA Draft 2010). The criteria used for identifying potential events (ie, database search strategy) for adjudication were the same across both committees. To ensure that potential events were not missed, a comprehensive process was established where potential events could be identified from a variety of sources as described in the approved charters. In brief, potential events could be identified by (1) investigators at the investigative sites, (2) the Sponsor based on AE review, (3) search of the clinical and safety databases by searching for certain coded events, or (4) review of ECG abnormalities where the abnormality could have indicated the potential for a new myocardial infarction (not systematically in place in the CV SEAC committee). Potential events of interest were submitted to the adjudication committee for evaluation.

The adjudicated outcomes from the original committee have been mapped to the adjudicated outcomes of the new committee, to allow merging of the data. Confirmed events (using criteria prespecified in the adjudication committee charter) were included in the analyses presented in this SCS document.

Details of the adjudication process are described in 5.3.5.3 CV EAC Charter.

GI Perforation

An external, independent adjudication committee was established to increase the objectivity of interpretations and better control variability in evaluating GI perforations. The GI PRC includes a panel of United States board-certified practicing gastroenterologists to evaluate and classify potential GI perforation cases using a pre-specified, consistent set of criteria.

Potential events of GI perforation were identified for independent review by the GI PRC, via search of AE and SAE listings using the MedDRA Gastrointestinal perforation SMQ. All

SAEs coding to the Gastrointestinal perforation SMQ were submitted for Committee review. Additionally, any SAE coding to a MedDRA PT listed in an appendix of the GI PRC charter was subject to Committee review. Non-serious events coding to the Gastrointestinal perforation SMQ were submitted for Committee review only if the event PT included 'perforation'.

The Committee confirmed whether the case met the criteria for GI perforation, the location within the GI tract, the event onset date, and whether or not the GI perforation event was attributable to other events such as concurrent medical condition, concomitant medications or procedures.

Details of the adjudication process are described in 5.3.5.3 Adjudication Committee Charter.

Interstitial Lung Disease

A process for internal blinded review of ILD was established during the development of tofacitinib for RA. This was because ILD is a common and potentially devastating extra-articular manifestation of RA in the lung.[55] It represents a broad spectrum of disorders that vary greatly in their clinical presentation, pathology and prognosis. Although ILD is not a known complication of UC, and has not been confirmed as a safety risk of tofacitinib, the ILD review process established for the RA program was applied to all other indications of the broader tofacitinib program.

A Pfizer internal unblinded ILD Review Committee (ILDRC), consisted of experts in respiratory diseases, reviewed, assessed and categorized potential ILD reported in the tofacitinib clinical trials. Details of the adjudication process are available in the 5.3.5.3 ILD Review Committee Charter.

Hepatic Injury

An external, independent adjudication committee was established to increase the objectivity of interpretations and better control variability in evaluating events of hepatic injury. The Hepatic Event Review Committee (HERC) includes a panel of reviewers who are independent of the Sponsor and experts in diseases of the liver to evaluate and classify potential DILI cases using a pre-specified, consistent set of criteria within the UC program and across the various indications of the broader tofacitinib development program.

Potential events of liver injury could have been identified by the investigator or Pfizer, by searches of clinical, safety or laboratory databases that included: potential Hy's Law events, ALT or AST ≥5× ULN, all events meeting hepatic discontinuation criteria per protocol (laboratory-based portions), SAEs coding to MedDRA Hepatobiliary SOC, serious and non-serious AEs coding to MedDRA Liver infections SMQ, serious and non-serious AEs coding to MedDRA Infectious biliary disorders SMQ, AEs coding to MedDRA Drug-induced liver injury PT, any death in a subject with ALT or AST ≥3× ULN, bilirubin ≥2× ULN, or a report of jaundice.

The Committee reviewed the above information and assessed a number of clinical and laboratory variables to determine if cases were associated with DILI. The likelihood for which the event represents a DILI was classified as follows:

- Definite (>95% certainty)
- Highly likely (>75%-95% certainty)
- Probable (>50%-75% certainty)
- Possible (>25%-50% certainty)
- Unlikely (>5%-25% certainty)
- Unrelated (<5% certainty)
- Undetermined (insufficient information to make a determination and/or unable to determine for other reasons)

The assessments also included the DILI pattern of injury, likely/competing or alternative cause (s) of liver injury, whether the subject fulfilled Hy's Law laboratory criteria, severity of injury, recovery, and whether liver failure was reported. Further information on the adjudication process is available in 5.3.5.3 Tofacitinib HERC Charter.

Appendix 5. Sources of External Observational Safety Data From UC Patients

Part A. Search Criteria for Review of Observational Study Literature

All-Cause Mortality Rates in UC Patients

PubMed and Embase were searched for primary observational study literature and review articles focused on the rate of all-cause mortality within cohorts of patients with UC (≥18 years of age). The search was conducted for literature published between 01 January 2000 and 15 July 2016, and focused on North America (United States and Canada), Europe, and Asia (equally prioritized during literature review and data extraction). Studies were included in the following review only if they provided information specifically for UC patients (and not IBD broadly) and contained data in person-years.

The search strings for all-cause mortality were as follows:

- PubMed: Ulcerative colitis [medical subject heading (MeSH) Terms] AND all-cause [All Fields] AND ("mortality"[Subheading] OR "mortality"[All Fields] OR "mortality"[MeSH Terms]) (limits: date range 1/1/2000 to 7/15/2016, humans, English, abstract available, adults)

- Embase: Ulcerative colitis [Emtree term] AND mortality [Emtree]) OR "all-cause mortality" (limits: date range 1/1/2000 to 7/15/2016, humans, English, abstract available, adults)

Infection Rates in UC Patients

PubMed and Embase were searched for primary observational study literature and review articles focused on the IR of infections within cohorts of patients with UC (≥18 years of age). The search was conducted for literature published January 1, 2000 to July 15, 2016, and focused on North America (United States and Canada), Europe, and Asia (equally prioritized during literature review and data extraction). Studies were included in the following review only if they provided information specifically for UC patients (and not IBD broadly, unless otherwise indicated) and contained data in person-years.

The search strings for infections were as follows:

- PubMed: Ulcerative colitis [MeSH Terms] AND (("tuberculosis"[MeSH Terms] OR "tuberculosis"[All Fields]) OR ("herpes zoster"[MeSH Terms] OR ("herpes"[All Fields] AND "zoster"[All Fields]) OR "herpes zoster"[All Fields])) OR ("opportunistic infections"[MeSH Terms] OR ("opportunistic"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "opportunistic infections"[All Fields]) OR (serious [All Fields] AND infection [All Fields])) (limits: date range 1/1/2000 to 7/15/2016, humans, English, abstract available, adults)

- Embase: Ulcerative colitis [Emtree term] AND tuberculosis [Emtree term] or "tuberculosis" or herpes zoster [Emtree term] or ("herpes"[All Fields] AND "zoster"[All Fields]) OR "herpes zoster"[All Fields]) OR opportunistic infection

[Emtree term] OR (“opportunistic”[All Fields] AND “infections”[All Fields]) OR “opportunistic infection” [All Field]) OR (serious [All Fields] AND infection [All Fields])) (limits: date range 1/1/2000 to 7/15/2016, humans, English, abstract available, adults)

Malignancy Rates in UC Patients

PubMed and Embase were searched for primary observational study literature and review articles focused on the IR of malignancies within cohorts of patients with UC (≥18 years of age). The search was conducted for literature published 01 January 2000 to 15 July 2016, and focused on North America (United States and Canada), Europe, and Asia (equally prioritized during literature review and data extraction). Studies were included in the following review only if they provided information specifically for UC patients (and not IBD broadly) and contained data in person-years. Both standardized and non-standardized incidence rates are summarized.

The search strings for infections were as follows:

- PubMed: Ulcerative colitis [MeSH Terms] AND “neoplasms”[MeSH Terms] (limits: date range 1/1/2000 to 7/15/2016, humans, English, abstract available, adults)

- Embase: Ulcerative colitis [Emtree term] AND malignant neoplastic disease [Emtree term] OR *neoplasm [Emtree term] (limits: date range 1/1/2000 to 7/15/2016, humans, English, abstract available, adults)

MACE in UC Patients

PubMed and Embase were searched for primary observational study literature and review articles focused on the IR of MACE within cohorts of patients with UC (≥18 years of age). The search was conducted for literature published between 01 January 2000 and 15 July 2016, and focused on North America (United States and Canada), Europe, and Asia (equally prioritized during literature review and data extraction). Studies were included in the following review only if they provided information specifically for UC patients (and not IBD broadly) and contained data in person-years.

The search strings for MACE were as follows:

- PubMed: Ulcerative colitis [MeSH Terms] AND “myocardial infarction” [MeSH Terms] OR “myocardial infarction” [All Fields] OR “stroke” [MeSH Terms] OR “stroke” [All Fields] OR (“cardiovascular” [All Fields] AND (“mortality”[Subheading] OR “mortality”[All Fields] OR “mortality”[MeSH Terms])) OR MACE OR (major cardiovascular event$ [All Fields])

- Embase: Ulcerative colitis [Emtree term] AND acute heart infarction [Emtree] OR heart infarction [Emtree] OR “myocardial infarction” [All Fields] OR cerebrovascular accident [Emtree] OR “stroke” [All Fields] OR (“cardiovascular” [All Fields] AND (“mortality” [Emtree] OR mortality [All Fields] OR death [All Fields]) OR MACE OR (major cardiovascular event$ [All Fields])

Part B. Comparison Cohort: Truven Marketscan Database

The MarketScan claims databases contain 143 million unique patients since 1996. In the most recent full data year (2015), MarketScan claims databases contain data on 50 million covered lives. Its sample size is large enough to allow creation of a nationally representative data sample of Americans with employer-provided health insurance and Medicaid, and contains complete information on outpatient prescriptions and diagnoses.

Using Truven Marketscan data, 3 cohorts of UC patients were established, and are described below.

Cohort A: Cohort A consisted of a general adult population of patients (≥18 years of age) with moderate to severe UC. UC was defined as having at least 2 diagnoses (International Classification of Diseases, Ninth Revision [ICD-9]) codes on record in the Truven database between October 1, 2010 and September 30, 2015. At least one of the 2 required diagnoses will have been made by a GI specialist. Codes assigned on different days did not need to be the same to qualify.

Additionally, to identify moderate to severe UC patients, the cohort defined above was restricted to the following: a) Patients who are receiving or have received biologics (TNFi [including infliximab, adalimumab, and golimumab] or vedolizumab); b) patients who are receiving or have received AZA, 6- MP, methotrexate, tacrolimus (oral or intravenous) or cyclosporine (oral or intravenous) or c) patients who received more than 4000 mg of prednisone-equivalent oral, systemic glucocorticoids in the 6 months prior to the start of follow-up (calculated based on the cumulative dose as of the index date when they would otherwise qualify for cohort entry on the basis of diagnosis and coverage requirements).

Cohort B ("Trial-Criteria" Cohort): Cohort B consisted of subjects in Cohort A who met 9 exclusion criteria from the tofacitinib global Phase 3 UC studies, which could be reasonably operationalized in Truven Marketscan data. These exclusion criteria included, but were not limited to, exclusion of patients with solid organ or autologous bone marrow transplantation, infection with human immunodeficiency virus, hepatitis B virus or hepatitis C virus, advanced kidney disease, advanced liver disease, history of colectomy, presence of CD, prior surgery for UC and recent bowel surgery (within 6 months), and cancer diagnoses within a 365-day baseline period prior to each new exposure episode. The purpose of the "trial-criteria" cohort was to as closely as possible, mimic the population in the tofacitinib global Phase 3 UC studies, so as to serve as a better contextualizing data source.

Cohort C: Cohort C consisted of subjects in Cohort B with a truncation of 1 year of follow-up per patient.

IRs from Cohort B are reported as the primary comparison for all outcomes in analyses performed for this SCS document.

The Truven "trial-criteria" cohort population baseline characteristics (Pfizer, 2016 data on file) as compared to Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib) of the UC tofacitinib clinical development program, are presented in Table A5-1.

Table A5-1. Baseline Characteristics: UC Tofacitinib Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib) and Truven "Trial-Criteria" Cohort B

	Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib) (N = 1156)	Truven "Trial-Criteria" Cohort B[a] (N = 6366)
	n (%)	n (%)
Age		
Mean (years)	41.3	42.8
18-<45	711 (61.5)	3532 (55.5)
45-<65	368 (31.8)	2454 (38.5)
≥65	77 (6.7)	380 (6.0)
Gender		
Male	678 (58.7)	3281 (51.5)
Female	478 (41.3)	3085 (48.5)
Diabetes mellitus at baseline	48 (4.2)	412 (6.5)
Corticosteroid use at baseline	523 (45.2)	3145 (49.4)
TNFi, any, at baseline	Prohibited	493 (7.7)
Immunomodulator/ Immunosuppressant, any, at baseline	Prohibited	1181 (18.6)
Hypertension at baseline	160 (13.8)	1178 (18.5)
Coronary heart disease / Ischemic heart disease at baseline	22 (1.9)	192 (3.0)

Abbreviation: P2P3LTE = Phase 2, Phase 3, long-term extension; N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with events; SCS = summary of clinical safety; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; UC = ulcerative colitis.
a. Based on index date and 365 days prior.
Source: 5.3.5.3 SCS Table 14.1.3.c3b 07OCT2016 (13:40); Table 14.1.4.c3b 03OCT2016 (13:40) ; Pfizer, 2016 data on file

Endpoints presented from the Truven comparison cohort include serious infections, herpes zoster, malignancies (all malignancy excluding NMSC, NMSC and lymphoma separately) MACE, and GI perforations as these were the AEs of special interest which could be appropriately operationalized in Truven, and had at least one or more event in the tofacitinib UC development program.

Appendix 6. Search Strategies for Select Adverse Events

Table A6-1. Search Strategies for Select Adverse Events

Adverse Event	Search Strategy
Anemia	Events coding to the Haematopoietic erythropenia SMQ / code = 20,000,029 (Scope = Broad and Narrow): Preferred terms: Anaemia, Anaemia macrocytic, Anaemia neonatal, Aplasia pure red cell, Aplastic anaemia, Erythroblast count abnormal, Erythroblast count decreased, Erythroid maturation arrest, Erythropenia, Erythropoiesis abnormal, Foetal anaemia, Haematocrit abnormal, Haematocrit decreased, Haemoglobin abnormal, Haemoglobin decreased, Hypoplastic anaemia, Leukoerythroblastic anaemia, Microcytic anaemia, Normochromic normocytic anaemia, Proerythroblast count abnormal, Proerythroblast count decreased, Red blood cell count abnormal, Red blood cell count decreased, Reticulocyte count abnormal, Reticulocyte count decreased, Reticulocyte percentage decreased, Reticulocytopenia
CK elevation	Events coded to the preferred term Blood creatine phosphokinase increased
Hepatic adverse events	Events coded to preferred terms containing “hepatic failure” or “liver failure”
Herpes zoster (all)	Events coded to any of the following preferred terms: Genital herpes zoster Herpes zoster Herpes zoster cutaneous disseminated Herpes zoster disseminated Herpes zoster infection neurological Herpes zoster meningitis Herpes zoster meningoencephalitis Herpes zoster meningomyelitis Herpes zoster necrotising retinopathy Herpes zoster oticus Herpes zoster pharyngitis Ophthalmic herpes zoster In addition, any events that are adjudicated as any type of herpes zoster are included in the Herpes Zoster (all) listing and analyses

Table A6-1. Search Strategies for Select Adverse Events

Adverse Event	Search Strategy
Hypertension	Events coded to Hypertension SMQ / code = 20,000,147 (Scope = Narrow), followed by clinical review for relevant events Preferred terms: Accelerated hypertension, Blood pressure ambulatory increased, Blood pressure diastolic increased, Blood pressure inadequately controlled, Blood pressure increased, Blood pressure management, Blood pressure orthostatic increased, Blood pressure systolic increased, Diastolic hypertension, Eclampsia, Endocrine hypertension, Essential hypertension, Gestational hypertension, HELLP syndrome, Hyperaldosteronism, Hypertension, Hypertension neonatal, Hypertensive angiopathy, Hypertensive cardiomegaly, Hypertensive cardiomyopathy, Hypertensive cerebrovascular disease, Hypertensive crisis, Hypertensive emergency, Hypertensive encephalopathy, Hypertensive heart disease, Hypertensive nephropathy, Labile hypertension, Malignant hypertension, Malignant hypertensive heart disease, Malignant renal hypertension, Maternal hypertension affecting foetus, Mean arterial pressure increased, Metabolic syndrome, Neurogenic hypertension, Orthostatic hypertension, Page kidney, Pre-eclampsia, Prehypertension, Procedural hypertension, Renal hypertension, Renal sympathetic nerve ablation, Renovascular hypertension, Retinopathy hypertensive, Secondary aldosteronism, Secondary hypertension, Systolic hypertension, Withdrawal hypertension
Lymphopenia	Events coded to the following preferred terms: • In the Blood and lymphatic system disorders SOC - Lymphopenia and Lymphocytopenia neonatal; and • In the Investigations SOC - B-lymphocyte count decreased, Lymphocyte count decreased, and T-lymphocyte count decreased.
Neutropenia	Events coded to the HLT Neutropenia (within the Blood and lymphatic disorders SOC) and the following two PT from the Investigations SOC - Granulocyte count decreased, and Neutrophil count decreased.
Renal adverse events	Events coded to the Acute renal failure SMQ / code = 20,000,003 (Scope = Broad and Narrow), followed by clinical review for relevant events Preferred terms: Acute kidney injury, Acute phosphate nephropathy, Acute prerenal failure, Albuminuria, Anuria, Azotaemia, Blood creatinine abnormal, Blood creatinine increased, Blood urea abnormal, Blood urea increased, Blood urea nitrogen/creatinine ratio increased, Continuous haemodiafiltration, Creatinine renal clearance abnormal, Creatinine renal clearance decreased, Creatinine urine abnormal, Creatinine urine decreased, Crystal nephropathy, Dialysis, Fractional excretion of sodium, Glomerular filtration rate abnormal, Glomerular filtration rate decreased, Haemodialysis, Haemofiltration, Hypercreatininaemia, Hyponatriuria, Intradialytic parenteral nutrition, Kidney injury molecule-1, Neonatal anuria, Nephritis, Nephropathy toxic, Oedema due to renal disease, Oliguria, Peritoneal dialysis, Prerenal failure, Protein urine present, Proteinuria, Renal failure, Renal failure neonatal, Renal function test abnormal, Renal impairment, Renal impairment neonatal, Renal transplant, Renal tubular disorder, Renal tubular necrosis, Tubulointerstitial nephritis, Urea renal clearance decreased, Urine output decreased

Table A6-1. Search Strategies for Select Adverse Events

Adverse Event	Search Strategy
Rhabdomyolysis	Events coded to Rhabdomyolysis/myopathy SMQ / code = 20,000,002 (Scope = Narrow). Preferred terms: Muscle necrosis, Myoglobin blood increased, Myoglobin blood present, Myoglobin urine present, Myoglobinaemia, Myoglobinuria, Myopathy, Myopathy toxic, Necrotising myositis, Rhabdomyolysis
Upper respiratory tract infection	Events coded to HLT that contains the term “upper respiratory tract infection”

Abbreviations: CK = creatine kinase; HELLP = hemolysis elevated liver enzyme low platelet count; HLT = high level terms; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT = preferred term; SMQ = Standardised MedDRA Query; SOC = system organ class.
Search terms and SMQs are based on MedDRA version 19.0 coding dictionary applied.

Appendix 7. Demographic and Baseline Characteristics of Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

Table A7-1. Demographic and Baseline Characteristics of Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

	Tofacitinib All (N = 1156)	Predominant Dose 5 mg BID (N = 172)	Predominant Dose 10 mg BID (N = 984)	Post-Induction Dose 5 mg BID (N = 216)	Post-Induction Dose 10 mg BID (N = 768)
Age (years)[a]					
Mean (SD)	41.3 (13.9)	42.8 (14.5)	41 (13.8)	41.9 (13.7)	41 (13.8)
Range	18-81	18-80	18-81	18-80	18-81
Age categories – n (%)					
18-44	711 (61.5)	92 (53.5)	619 (62.9)	125 (57.9)	487 (63.4)
45-64	368 (31.8)	67 (39.0)	301 (30.6)	77 (35.6)	229 (29.8)
≥65	77 (6.7)	13 (7.6)	64 (6.5)	14 (6.5)	52 (6.8)
Gender – n (%)					
Male	678 (58.7)	102 (59.3)	576 (58.5)	112 (51.9)	460 (59.9)
Female	478 (41.3)	70 (40.7)	408 (41.5)	104 (48.1)	308 (40.1)
Race – n (%)					
White	926 (80.1)	139 (80.8)	787 (80.0)	178 (82.4)	603 (78.5)
Black	10 (0.9)	1 (0.6)	9 (0.9)	2 (0.9)	7 (0.9)
Asian	144 (12.5)	23 (13.4)	121 (12.3)	27 (12.5)	100 (13.0)
Other	42 (3.6)	4 (2.3)	38 (3.9)	5 (2.3)	31 (4.0)
Unspecified	34 (2.9)	5 (2.9)	29 (2.9)	4 (1.9)	27 (3.5)
Body weight (kg)					
n (%)	1155 (99.9)	172 (100.0)	983 (99.9)	216 (100.0)	768 (100.0)
Mean (SD)	73.5 (16.7)	72.7 (16.1)	73.6 (16.8)	72.5 (17.5)	73.2 (16.1)
Range	36.6-156.5	37.0-133.8	36.6-156.5	37-156	37-136
BMI (kg/m^2)[a]					
n (%)	1155 (99.9)	172 (100)	983 (99.9)	216 (100)	768 (100)
<25	681 (59.0)	105 (61.0)	576 (58.6)	130 (60.2)	459 (59.8)
25 to <30	315 (27.3)	49 (28.5)	266 (27.1)	61 (28.2)	207 (27.0)
≥30	159 (13.8)	18 (10.5)	141 (14.3)	25 (11.6)	102 (13.3)
Geographic region – n (%)[a]					
Asia	123 (10.6)	21 (12.2)	102 (10.4)	25 (11.6)	84 (10.9)
Eastern Europe	342 (29.6)	67 (39.0)	275 (27.9)	73 (33.8)	208 (27.1)

Table A7-1. Demographic and Baseline Characteristics of Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

	Tofacitinib All (N = 1156)	Predominant Dose 5 mg BID (N = 172)	Predominant Dose 10 mg BID (N = 984)	Post-Induction Dose 5 mg BID (N = 216)	Post-Induction Dose 10 mg BID (N = 768)
North America	240 (20.8)	32 (18.6)	208 (21.1)	42 (19.4)	168 (21.9)
Western Europe	344 (29.8)	36 (20.9)	308 (31.3)	52 (24.1)	243 (31.6)
Rest of the World	107 (9.3)	16 (9.3)	91 (9.2)	24 (11.1)	65 (8.5)
Smoker status – n (%)					
Current smoker	59 (5.1)	6 (3.5)	53 (5.4)	8 (3.7)	44 (5.7)
Never smoked	740 (64.0)	123 (71.5)	617 (62.7)	157 (72.7)	471 (61.3)
Stopped smoking	356 (30.8)	43 (25.0)	313 (31.8)	51 (23.6)	253 (32.9)
Missing	1 (0.1)	0	1 (0.1)	0	0
Total Mayo score[a]					
n (%)	1154 (99.8)	172 (100)	982 (99.8)	216 (100)	766 (99.7)
Mean (SD)	8.6 (2.0)	7.9 (2.5)	8.7 (1.8)	7.9 (2.5)	8.8 (1.8)
Range	(0.0- 12.0)	(0.0- 12.0)	(0.0- 12.0)	(0.0- 12.0)	(0.0- 12.0)
Duration of UC (years)[a]					
Mean (SD)	8.2 (6.9)	7.6 (6.2)	8.3 (7.0)	8.0 (7.0)	8.1 (6.9)
Range	(0.4- 42.5)	(0.5- 31.7)	(0.4- 42.5)	(0.4- 40.2)	(0.4- 42.5)
Prior TNFi failure – n/N (%)	582/1123 (51.8)	71/172 (41.3)	511/951 (53.7)	92/216 (42.6)	413/768 (53.8)
Prior TNFi treatment – n/N (%)	611/1123 (54.4)	77/172 (44.8)	534/951 (56.2)	99/216 (45.8)	433/768 (56.4)
Prior immunosuppressant treatment – n/N (%)	837/1123 (74.5)	119/172 (69.2)	718/951 (75.5)	158/216 (73.1)	586/768 (76.3)
Prior immunosuppressant failure – n/N (%)	812/1123 (72.3)	112/172 (65.1)	700/951 (75.5)	150/216 (69.4)	573/768 (74.6)
Oral corticosteroids use at baseline –n (%)[a]	523 (45.2)	75 (43.6)	448 (45.5)	107 (49.5)	325 (42.3)

Table A7-1. Demographic and Baseline Characteristics of Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

	Tofacitinib All (N = 1156)	Predominant Dose 5 mg BID (N = 172)	Predominant Dose 10 mg BID (N = 984)	Post-Induction Dose 5 mg BID (N = 216)	Post-Induction Dose 10 mg BID (N = 768)

Abbreviations: BID = twice daily; BMI = body mass index; N = number of treated subjects in the total population; n = number of subjects with the specified category with non-missing values; P2P3LTE = Phase 2, Phase 3, long-term extension; SCS = summary of clinical safety; SD = standard deviation; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; UC = ulcerative colitis.
Prior TNFi failure, prior TNFi treatment, prior immunosuppressant treatment, and prior immunosuppressant failure exclude Study A3921063 and are based on data collected at the start of Studies A3921094 and A3921095.
a. Parameters based on Day 1, start of active tofacitinib treatment in the UC program.
Sources: 5.3.5.3 SCS Table 14.1.3c3b 07OCT2016 (13:40); Table 14.1.4.c3b 03OCT2016 (13:40); Table 14.1.3.c3a 07OCT2016 (13:38); Table 14.1.4.c3a 14OCT2016 (20:38)

Appendix 8. Summary of Treatment-Emergent AEs and SAEs in Cohort 1 (P2P3 Induction) and Cohort 2 (P3 Maintenance)

Adverse Events

Cohort 1 (P2P3 Induction)

Adverse events that were reported by at least 2% of subjects in any treatment group in Cohort 1 (P2P3 Induction) are presented in Table A8-1.

Table A8-1. TEAE (All Causality) Occurring in ≥2% of Subjects in any Treatment Group by SOC and PT in Cohort 1 (P2P3 Induction)

	Placebo (N = 282)	Tofacitinib 10 mg BID (N = 938)
	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**9 (3.19)**	**22 (2.35)**
Anaemia	9 (3.19)	22 (2.35)
Gastrointestinal disorders	**40 (14.18)**	**72 (7.68)**
Abdominal pain	11 (3.90)	25 (2.67)
Colitis ulcerative	20 (7.09)	26 (2.77)
Nausea	11 (3.90)	28 (2.99)
General disorders and administrative site conditions	**4 (1.42)**	**24 (2.56)**
Pyrexia	4 (1.42)	24 (2.56)
Infections and infestations	**20 (7.09)**	**82 (8.74)**
Nasopharyngitis	14 (4.96)	56 (5.97)
Upper respiratory tract infection	6 (2.13)	26 (2.77)
Investigations	**3 (1.06)**	**25 (2.67)**
Blood creatine phosphokinase increased	3 (1.06)	25 (2.67)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**12 (4.26)**	**27 (2.88)**
Arthralgia	12 (4.26)	27 (2.88)
Nervous system disorders	**19 (6.74)**	**73 (7.78)**
Headache	19 (6.74)	73 (7.78)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**7 (2.48)**	**13 (1.39)**
Cough	7 (2.48)	13 (1.39)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**1 (0.35)**	**25 (2.67)**
Acne	1 (0.35)	25 (2.67)

Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; P2P3 = Phase 2, Phase 3; PT = preferred term; SOC = system organ class; SCS = summary of clinical safety; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Subjects are only counted once per treatment for each row.
MedDRA version 19.0 coding dictionary applied.
Only MedDRA preferred terms with an incidence of ≥2% of subjects in any treatment group are counted in the summary table.
Source: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.8.c1 24SEP2016 (20:50)

Cohort 2 (P3 Maintenance) and IndNR Subgroup

Adverse events that were reported in ≥2% of subjects in any treatment group in Cohort 2 (P3 Maintenance) and the IndNR subgroup are presented in Table A8-2.

Table A8-2. TEAE (All Causality) Occurring in ≥2% of Subjects by SOC and PT in Cohort 2 (P3 Maintenance) and the Induction Non-Responder Subgroup

	Placebo (N = 198)	Tofacitinib 5 mg BID (N = 198)	Tofacitinib 10 mg BID (N = 196)	Tofacitinib All (N = 394)	IndNR Subgroup Tofacitinib 10 mg BID (N = 429)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**3 (1.52)**	**8 (4.04)**	**4 (2.04)**	**12 (3.05)**	**17 (3.96)**
Anaemia	3 (1.52)	8 (4.04)	4 (2.04)	12 (3.05)	17 (3.96)
Gastrointestinal disorders	**86 (43.43)**	**51 (25.76)**	**51 (26.02)**	**102 (25.89)**	**117 (27.27)**
Abdominal pain	11 (5.56)	5 (2.53)	7 (3.57)	12 (3.05)	22 (5.13)
Abdominal pain upper	4 (2.02)	0	2 (1.02)	2 (0.51)	NA
Colitis ulcerative	71 (35.86)	36 (18.18)	29 (14.80)	65 (16.50)	60 (13.99)
Constipation	NA	NA	NA	NA	9 (2.10)
Diarrhoea	5 (2.53)	3 (1.52)	9 (4.59)	12 (3.05)	13 (3.03)
Dyspepsia	2 (1.01)	4 (2.02)	1 (0.51)	5 (1.27)	NA
Flatulence	NA	NA	NA	NA	9 (2.10)
Frequent bowel movements	4 (2.02)	3 (1.52)	1 (0.51)	4 (1.02)	NA
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0.51)	3 (1.52)	5 (2.55)	8 (2.03)	NA
Haemorrhoids	NA	NA	NA	NA	9 (2.10)
Nausea	5 (2.53)	1 (0.51)	8 (4.08)	9 (2.28)	13 (3.03)
Vomiting	2 (1.01)	3 (1.52)	6 (3.06)	9 (2.28)	12 (2.80)
General disorders and administration site conditions	**20 (10.10)**	**18 (9.09)**	**19 (9.69)**	**37 (9.39)**	**28 (6.53)**
Asthenia	4 (2.02)	3 (1.52)	2 (1.02)	5 (1.27)	NA
Chest pain	0	2 (1.01)	5 (2.55)	7 (1.78)	NA
Fatigue	11 (5.56)	8 (4.04)	4 (2.04)	12 (3.05)	17 (3.96)
Influenza like illness	1 (0.51)	4 (2.02)	3 (1.53)	7 (1.78)	NA
Pyrexia	5 (2.53)	3 (1.52)	6 (3.06)	9 (2.28)	11 (2.56)
Infections and infestations	**38 (19.19)**	**58 (29.29)**	**70 (35.71)**	**128 (32.49)**	**111 (25.87)**
Bronchitis	3 (1.52)	5 (2.53)	6 (3.06)	11 (2.79)	NA
Cystitis	0	1 (0.51)	4 (2.04)	5 (1.27)	NA
Folliculitis	1 (0.51)	2 (1.01)	5 (2.55)	7 (1.78)	NA
Gastroenteritis	5 (2.53)	6 (3.03)	8 (4.08)	14 (3.55)	15 (3.50)
Herpes zoster	1 (0.51)	2 (1.01)	10 (5.10)	12 (3.05)	9 (2.10)
Influenza	7 (3.54)	4 (2.02)	7 (3.57)	11 (2.79)	12 (2.80)
Nasopharyngitis	11 (5.56)	19 (9.60)	27 (13.78)	46 (11.68)	56 (13.05)
Oral herpes	0	4 (2.02)	5 (2.55)	9 (2.28)	NA
Pharyngitis	3 (1.52)	6 (3.03)	1 (0.51)	7 (1.78)	NA
Sinusitis	2 (1.01)	6 (3.03)	2 (1.02)	8 (2.03)	NA
Tooth abscess	0	2 (1.01)	4 (2.04)	6 (1.52)	NA

Table A8-2. TEAE (All Causality) Occurring in ≥2% of Subjects by SOC and PT in Cohort 2 (P3 Maintenance) and the Induction Non-Responder Subgroup

	Placebo (N = 198)	Tofacitinib 5 mg BID (N = 198)	Tofacitinib 10 mg BID (N = 196)	Tofacitinib All (N = 394)	IndNR Subgroup Tofacitinib 10 mg BID (N = 429)
Upper respiratory tract infection	7 (3.54)	13 (6.57)	12 (6.12)	25 (6.35)	28 (6.53)
Urinary tract infection	4 (2.02)	5 (2.53)	6 (3.06)	11 (2.79)	12 (2.80)
Investigations	**4 (2.02)**	**10 (5.05)**	**21 (10.71)**	**31 (7.87)**	**22 (5.13)**
Alanine aminotransferase increased	0	1 (0.51)	4 (2.04)	5 (1.27)	NA
Blood creatine phosphokinase increased	4 (2.02)	6 (3.03)	13 (6.63)	19 (4.82)	22 (5.13)
Weight increased	0	3 (1.52)	4 (2.04)	7 (1.78)	NA
Metabolism and nutrition disorders	**2 (1.01)**	**4 (2.02)**	**11 (5.61)**	**15 (3.81)**	**14 (3.26)**
Hypercholesterolaemia	2 (1.01)	4 (2.02)	11 (5.61)	15 (3.81)	14 (3.26)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**29 (14.65)**	**28 (14.14)**	**26 (13.27)**	**54 (13.71)**	**31 (7.23)**
Arthralgia	19 (9.60)	17 (8.59)	17 (8.67)	34 (8.63)	23 (5.36)
Back pain	4 (2.02)	5 (2.53)	6 (3.06)	11 (2.79)	11 (2.56)
Musculoskeletal pain	5 (2.53)	1 (0.51)	2 (1.02)	3 (0.76)	NA
Myalgia	4 (2.02)	6 (3.03)	1 (0.51)	7 (1.78)	NA
Pain in extremity	2 (1.01)	6 (3.03)	2 (1.02)	8 (2.03)	NA
Nervous system disorders	**12 (6.06)**	**17 (8.59)**	**6 (3.06)**	**23 (5.84)**	**17 (3.96)**
Headache	12 (6.06)	17 (8.59)	6 (3.06)	23 (5.84)	17 (3.96)
Psychiatric disorders	**1 (0.51)**	**4 (2.02)**	**1 (0.51)**	**5 (1.27)**	**NA**
Depression	1 (0.51)	4 (2.02)	1 (0.51)	5 (1.27)	NA
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**6 (3.03)**	**9 (4.55)**	**10 (5.10)**	**19 (4.82)**	**9 (2.10)**
Cough	5 (2.53)	6 (3.03)	5 (2.55)	11 (2.79)	9 (2.10)
Oropharyngeal pain	1 (0.51)	3 (1.52)	7 (3.57)	10 (2.54)	NA
Skin and subcutaneous tissue disorders	**19 (9.60)**	**18 (9.09)**	**22 (11.22)**	**40 (10.15)**	**31 (7.23)**
Acne	2 (1.01)	5 (2.53)	1 (0.51)	6 (1.52)	12 (2.80)
Dermatitis	0	1 (0.51)	4 (2.04)	5 (1.27)	NA
Dermatitis acneiform	0	1 (0.51)	4 (2.04)	5 (1.27)	NA
Dry skin	6 (3.03)	1 (0.51)	1 (0.51)	2 (0.51)	NA
Pruritus	6 (3.03)	1 (0.51)	1 (0.51)	2 (0.51)	NA
Rash	8 (4.04)	6 (3.03)	11 (5.61)	17 (4.31)	19 (4.43)
Rosacea	0	4 (2.02)	1 (0.51)	5 (1.27)	NA
Vascular disorders	**1 (0.51)**	**4 (2.02)**	**4 (2.04)**	**8 (2.03)**	**NA**
Hypertension	1 (0.51)	4 (2.02)	4 (2.04)	8 (2.03)	NA

Table A8-2. TEAE (All Causality) Occurring in ≥2% of Subjects by SOC and PT in Cohort 2 (P3 Maintenance) and the Induction Non-Responder Subgroup

	Placebo (N = 198)	Tofacitinib 5 mg BID (N = 198)	Tofacitinib 10 mg BID (N = 196)	Tofacitinib All (N = 394)	IndNR Subgroup Tofacitinib 10 mg BID (N = 429)

Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with events; NA = not applicable for this table; P3 = Phase 3; PT = preferred term; SCS = summary of clinical safety; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Subjects are only counted once per treatment for each row.
Only preferred terms with an incidence of ≥2% in any treatment group are counted in the summary table.
MedDRA (version 19.0) coding dictionary applied.
Sources: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.8.c2 06OCT2016 (12:54); Table 14.2.2.8.inr 06OCT2016 (12:40)

Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

Table A8-3. TEAE (All Causality) Occurring in ≥5% of Subjects in the Tofacitinib All Group by SOC and PT in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

	Tofacitinib All (N = 1156)	Predominant Dose 5 mg BID (N = 172)	Predominant Dose 10 mg BID (N = 984)	Post-Induction Dose 5 mg BID (N = 216)	Post-Induction Dose 10 mg BID (N = 768)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**58 (5.02)**	**10 (5.81)**	**48 (4.88)**	**13 (6.02)**	**41 (5.34)**
Anaemia	58 (5.02)	10 (5.81)	48 (4.88)	13 (6.02)	41 (5.34)
Gastrointestinal disorders	**413 (35.73)**	**60 (34.88)**	**353 (35.87)**	**73 (33.80)**	**282 (36.72)**
Abdominal pain	78 (6.75)	13 (7.56)	65 (6.61)	11 (5.09)	54 (7.03)
Colitis ulcerative	212 (18.34)	32 (18.60)	180 (18.29)	45 (20.83)	124 (16.15)
Nausea	57 (4.93)	4 (2.33)	53 (5.39)	5 (2.31)	39 (5.08)
General disorders and administration site conditions	**151 (13.06)**	**23 (13.37)**	**128 (13.01)**	**24 (11.11)**	**92 (11.98)**
Fatigue	54 (4.67)	7 (4.07)	47 (4.78)	12 (5.56)	36 (4.69)
Infections and infestations	**466 (40.31)**	**88 (51.16)**	**378 (38.41)**	**87 (40.28)**	**319 (41.54)**
Gastroenteritis	55 (4.76)	5 (2.91)	50 (5.08)	7 (3.24)	43 (5.60)
Herpes zoster	56 (4.84)	11 (6.40)	45 (4.57)	8 (3.70)	38 (4.95)
Influenza	59 (5.10)	8 (4.65)	51 (5.18)	7 (3.24)	42 (5.47)
Nasopharyngitis	194 (16.78)	35 (20.35)	159 (16.16)	32 (14.81)	140 (18.23)
Upper respiratory tract infection	100 (8.65)	17 (9.88)	83 (8.43)	20 (9.26)	73 (9.51)
Investigations	**151 (13.06)**	**28 (16.28)**	**123 (12.50)**	**19 (8.80)**	**85 (11.07)**
Blood creatine phosphokinase increased	102 (8.82)	16 (9.30)	86 (8.74)	14 (6.48)	73 (9.51)
Metabolism and nutrition disorders	**58 (5.02)**	**6 (3.49)**	**52 (5.28)**	**6 (2.78)**	**46 (5.99)**
Hypercholesterolaemia	58 (5.02)	6 (3.49)	52 (5.28)	6 (2.78)	46 (5.99)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**166 (14.36)**	**30 (17.44)**	**136 (13.82)**	**36 (16.67)**	**117 (15.23)**
Arthralgia	114 (9.86)	20 (11.63)	94 (9.55)	22 (10.19)	79 (10.29)
Nervous system disorders	**138 (11.94)**	**25 (14.53)**	**113 (11.48)**	**32 (14.81)**	**79 (10.29)**
Headache	118 (10.21)	23 (13.37)	95 (9.65)	30 (13.89)	71 (9.24)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**123 (10.64)**	**19 (11.05)**	**104 (10.57)**	**14 (6.48)**	**78 (10.16)**
Rash	61 (5.28)	9 (5.23)	52 (5.28)	8 (3.70)	46 (5.99)

Table A8-3. TEAE (All Causality) Occurring in ≥5% of Subjects in the Tofacitinib All Group by SOC and PT in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

	Tofacitinib All (N = 1156)	Predominant Dose 5 mg BID (N = 172)	Predominant Dose 10 mg BID (N = 984)	Post-Induction Dose 5 mg BID (N = 216)	Post-Induction Dose 10 mg BID (N = 768)

Abbreviations: BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with events; P2P3LTE = Phase 2, Phase 3, long-term extension; PT = preferred term; SCS = summary of clinical safety; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Percentages of subjects in the Tofacitinib All group were considered to be rounded for the purposes of inclusion in this table.
Subjects are only counted once per treatment for each row.
Only preferred terms with an incidence of ≥5% in the Tofacitinib All group are counted in the summary table.
MedDRA (version 19.0) coding dictionary applied.
Sources: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.8.c3b 03OCT2016 (13:30); Table 14.2.2.8.c3a 03OCT2016 (12:47)

Table A8-4. Summary of Infection Adverse Events (Preferred Terms) Occurring in ≥2% of Subjects in the Tofacitinib All Group in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

	Tofacitinib All (N = 1156)	Predominant Dose Tofacitinib 5 mg BID (N = 172)	Predominant Dose Tofacitinib 10 mg BID (N = 984)	Post-Induction Dose Tofacitinib 5 mg BID (N = 216)	Post-Induction Dose Tofacitinib 10 mg BID (N = 768)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Bronchitis	36 (3.11)	12 (6.98)	24 (2.44)	8 (3.70)	23 (2.99)
Folliculitis	29 (2.51)	5 (2.91)	24 (2.44)	6 (2.78)	19 (2.47)
Gastroenteritis	55 (4.76)	5 (2.91)	50 (5.08)	7 (3.24)	43 (5.60)
Herpes zoster	56 (4.84)	11 (6.40)	45 (4.57)	8 (3.70)	38 (4.95)
Influenza	59 (5.10)	8 (4.65)	51 (5.18)	7 (3.24)	42 (5.47)
Nasopharyngitis	194 (16.78)	35 (20.35)	159 (16.16)	32 (14.81)	140 (18.23)
Oral herpes	27 (2.34)	5 (2.91)	22 (2.24)	5 (2.31)	17 (2.21)
Pharyngitis	29 (2.51)	7 (4.07)	22 (2.24)	8 (3.70)	17 (2.21)
Sinusitis	29 (2.51)	10 (5.81)	19 (1.93)	8 (3.70)	15 (1.95)
Upper respiratory tract infection	100 (8.65)	17 (9.88)	83 (8.43)	20 (9.26)	73 (9.51)
Urinary tract infection	43 (3.72)	8 (4.65)	35 (3.56)	6 (2.78)	29 (3.78)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with events; P2P3LTE = Phase 2, Phase 3, long-term extension; SCS = summary of clinical safety.

This table includes infection AEs occurring in ≥2% of subjects in the Tofacitinib All group are counted in the summary table.

Subjects are only counted once per treatment for each row.

MedDRA (version 19.0) coding dictionary applied.

Sources: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.2.8.c3b 03OCT2016 (13:30); Table 14.2.2.8.c3a 03OCT2016 (12:47)

Serious Adverse Events

Cohort 1 (P2P3 Induction)

Table A8-5. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causality) by System Organ Class and MedDRA Preferred Term: Cohort 1 (P2P3 Induction)

SOC/PT	**Placebo (N = 282)**	**Tofacitinib 10 mg BID (N = 938)**
	n (%)	**n (%)**
Subjects with SAE	**18 (6.4)**	**36 (3.8)**
Blood and lymphatic system disorders	**1 (0.4)**	**0**
Anaemia	1 (0.4)	0
Cardiac disorders	**0**	**2 (0.2)**
Acute coronary syndrome	0	1 (0.1)
Cardiac failure congestive	0	1 (0.1)
Gastrointestinal disorders	**11 (3.9)**	**19 (2.0)**
Abdominal pain	0	2 (0.2)
Anal fistula	1 (0.4)	0
Colitis ulcerative	9 (3.2)	14 (1.5)
Constipation	0	1 (0.1)
Crohn’s disease	0	1 (0.1)
Intestinal perforation	1 (0.4)	1 (0.1)
Proctalgia	0	1 (0.1)
General disorders and administration site conditions	**0**	**3 (0.3)**
Asthenia	0	1 (0.1)
Chills	0	1 (0.1)
Malaise	0	1 (0.1)
Immune system disorders	**0**	**2 (0.2)**
Drug hypersensitivity	0	2 (0.2)
Infections and infestations	**0**	**9 (1.0)**
Anal abscess	0	2 (0.2)
Cellulitis	0	1 (0.1)
Clostridium difficile infection	0	1 (0.1)
Febrile infection	0	1 (0.1)
Furuncle	0	1 (0.1)
Otitis externa	0	1 (0.1)
Pneumonia	0	1 (0.1)
Postoperative abscess	0	1 (0.1)

Table A8-5. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causality) by System Organ Class and MedDRA Preferred Term: Cohort 1 (P2P3 Induction)

SOC/PT	**Placebo (N = 282)**	**Tofacitinib 10 mg BID (N = 938)**
Injury, poisoning and procedural complications	**1 (0.4)**	**3 (0.3)**
Animal bite	1 (0.4)	0
Femur fracture	0	1 (0.1)
Hip fracture	0	1 (0.1)
Joint injury	0	1 (0.1)
Metabolism and nutrition disorders	**1 (0.4)**	**0**
Dehydration	1 (0.4)	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**0**	**1 (0.1)**
Arthralgia	0	1 (0.1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1 (0.4)**	**1 (0.1)**
Colon adenoma	0	1 (0.1)
Colon neoplasm	1 (0.4)	0
Nervous system disorders	**1 (0.4)**	**0**
Ischaemic stroke	1 (0.4)	0
Reproductive system and breast disorders	**1 (0.8)**	**0**
Vulva cyst	1 (0.8)	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**1 (0.4)**	**0**
Pulmonary embolism	1 (0.4)	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	**0**	**1 (0.1)**
Drug eruption	0	1 (0.1)
Vascular disorders	**0**	**3 (0.3)**
Aortic dissection	0	1 (0.1)
Hypertension	0	1 (0.1)
Temporal arteritis	0	1 (0.1)

Abbreviations: BID = twice daily; incl = including; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with events; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SCS = summary of clinical safety; SOC = system organ class.
Includes events from study database, even those that occur after last dose of study drug.
Percentages of gender specific events are calculated using the corresponding gender count as denominator.
MedDRA version 19.0 coding dictionary applied.
Sources: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.2.c1 24SEP2016 (19:52); Table 14.2.1.5.3.c1 24SEP2016 (20:40)

Cohort 2 (P3 Maintenance) and IndNR Subgroup

Table A8-6. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causality) by System Organ Class and MedDRA Preferred Term: Cohort 2 (P3 Maintenance) and the IndNR Subgroup

SOC/PT	**Placebo (N = 198)**	**Tofacitinib 5 mg BID (N = 198)**	**Tofacitinib 10 mg BID (N = 196)**	**Tofacitinib All (N = 394)**	**IndNR Subgroup Tofacitinib 10 mg BID (N = 429)**
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Blood and lymphatic system disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.2)**
Anaemia	0	0	0	0	1 (0.2)
Cardiac disorders	**0**	**1 (0.5)**	**0**	**1 (0.3)**	**2 (0.5)**
Angina pectoris	0	0	0	0	1 (0.2)
Myocardial infarction	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Pericarditis	0	0	0	0	1 (0.2)
Eye disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.2)**
Cataract	0	0	0	0	1 (0.2)
Gastrointestinal disorders	**9 (4.5)**	**3 (1.5)**	**3 (1.5)**	**6 (1.5)**	**23 (5.4)**
Abdominal pain	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Anal skin tags	0	0	0	0	1 (0.2)
Colitis ulcerative	8 (4.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (0.8)	16 (3.7)
Diarrhoea	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Dyspepsia	0	0	0	0	1 (0.2)
Frequent bowel movements	0	0	0	0	1 (0.2)
Gastrointestinal haemorrhage	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Gastrointestinal perforation	0	0	0	0	1 (0.2)
Haemorrhoids	0	0	0	0	1 (0.2)
Pancreatitis	1 (0.5)	0	0	0	0
Proctitis	0	0	0	0	2 (0.5)
Vomiting	0	0	0	0	1 (0.2)
General disorders and administration site conditions	**1 (0.5)**	**1 (0.5)**	**0**	**1 (0.3)**	**1 (0.2)**
Chest pain	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	1 (0.2)
Malaise	1 (0.5)	0	0	0	0
Hepatobiliary disorders	**0**	**0**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**	**0**
Cholecystitis acute	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Infections and infestations	**2 (1.0)**	**2 (1.0)**	**1 (0.5)**	**3 (0.8)**	**5 (1.2)**
Atypical pneumonia	0	0	0	0	1 (0.2)
Bacterial diarrhoea	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Cytomegalo-virus hepatitis	0	0	0	0	1 (0.2)

Table A8-6. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causality) by System Organ Class and MedDRA Preferred Term: Cohort 2 (P3 Maintenance) and the IndNR Subgroup

SOC/PT	**Placebo (N = 198)**	**Tofacitinib 5 mg BID (N = 198)**	**Tofacitinib 10 mg BID (N = 196)**	**Tofacitinib All (N = 394)**	**IndNR Subgroup Tofacitinib 10 mg BID (N = 429)**
Diverticulitis	1 (0.5)	0	0	0	0
Enteritis infectious	0	0	0	0	1 (0.2)
Gastroenteritis	0	0	0	0	1 (0.2)
Peritonsillar abscess	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Pilonidal cyst	0	0	0	0	1 (0.2)
Subcutaneous abscess	1 (0.5)	0	0	0	0
Urinary tract infection	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Injury, poisoning and procedural complications	**0**	**2 (1.0)**	**1 (0.5)**	**3 (0.8)**	**4 (0.9)**
Ankle fracture	0	0	0	0	1 (0.2)
Humerus fracture	0	0	0	0	1 (0.2)
Lower limb fracture	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Lumbar vertebral fracture	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Spinal compression fracture	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.2)
Tendon rupture	0	0	0	0	1 (0.2)
Wrist fracture	0	0	0	0	1 (0.2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	**0**	**1 (0.5)**	**1 (0.5)**	**2 (0.5)**	**0**
Osteoarthritis	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Spondylolisthesis	0	1 (0.5)	0	1 (0.3)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	**1 (0.5)**	**0**	**1 (0.5)**	**1 (0.3)**	**3 (0.7)**
Adenocarcinoma of colon	0	0	0	0	1 (0.2)
Bowen's disease	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Epstein-Barr virus associated lymphoma	0	0	0	0	1 (0.2)
Invasive ductal breast carcinoma	1 (0.5)	0	0	0	0
Renal cell carcinoma	0	0	0	0	1 (0.2)
Squamous cell carcinoma of skin	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Nervous system disorders	**0**	**0**	**3 (1.5)**	**3 (0.8)**	**0**
Generalised tonic-clonic seizure	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Haemorrhagic stroke	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Sciatica	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Seizure	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	**0**	**1 (1.1)**	**0**	**1 (0.6)**	**1 (0.6)**
Abortion spontaneous	0	1 (1.1)	0	1 (0.6)	1 (0.6)

Table A8-6. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events (All Causality) by System Organ Class and MedDRA Preferred Term: Cohort 2 (P3 Maintenance) and the IndNR Subgroup

SOC/PT	**Placebo (N = 198)**	**Tofacitinib 5 mg BID (N = 198)**	**Tofacitinib 10 mg BID (N = 196)**	**Tofacitinib All (N = 394)**	**IndNR Subgroup Tofacitinib 10 mg BID (N = 429)**
Renal and urinary disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**2 (0.5)**
Calculus urinary	0	0	0	0	1 (0.2)
Renal colic	0	0	0	0	1 (0.2)
Reproductive system and breast disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.6)**
Ovarian cyst	0	0	0	0	1 (0.6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	**0**	**0**	**0**	**0**	**1 (0.2)**
Pulmonary embolism	0	0	0	0	1 (0.2)
Skin and subcutaneous tissue disorders	**0**	**0**	**2 (1.0)**	**2 (0.5)**	**1 (0.2)**
Acne conglobata	0	0	0	0	1 (0.2)
Dermatitis acneiform	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Rash maculo-papular	0	0	1 (0.5)	1 (0.3)	0
Vascular disorders	**1 (0.5)**	**0**	**0**	**0**	**0**
Embolism venous	1 (0.5)	0	0	0	0

Abbreviations: BID = twice daily; incl = including; IndNR = induction non-responder; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with events; P3 = Phase 3; PT = preferred term; SCS = summary of clinical safety; SOC = system organ class.
Includes events from study database, even those that occur after last dose of study drug.
Percentages of gender-specific events are calculated using the corresponding gender count as denominator.
MedDRA (version 19.0) coding dictionary applied.
Sources: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.5.3.c2 06OCT2016 (12:44); Table 14.2.1.5.3.inr 06OCT2016 (12:29)

Appendix 9. Safety Profile of Subjects in the Induction Non-Responder Subgroup Censored 2 Months into Study A3921139

Table A9-1. Proportions of Subjects with AEs and AEs of Special Interest in Cohort 1 (P2P3 Induction) and the Induction Non-Responder Subgroup Censored 2 Months into Study A3921139

	Tofacitinib 10 mg BID in Cohort 1 N = 938	IndNR Subgroup Censored 2 Months into Study A3921139 N =295
	n (%)	n (%)
Subjects with AEs	515 (54.9)	154 (52.2)
Subjects with SAEs	36 (3.8)	11 (3.7)
Subjects with severe AEs	38 (4.1)	9 (3.1)
Subjects discontinued due to AEs[a]	36 (3.8)	7 (2.4)
Subjects with dose reduction or temporary discontinuation due to AEs	16 (1.7)	5 (1.7)
Deaths	1 (0.1)	0
Serious infection	8 (0.9)	2 (0.7)
Opportunistic infection	3 (0.3)	1 (0.3)
Non-herpes zoster OI	1 (0.1)	0
Herpes zoster (all)	6 (0.6)	1 (0.3)
Malignancy (excluding NMSC)	0	1 (0.3)
NMSC	2 (0.2)	0
MACE	2 (0.2)	0
GI perforation (revised definition)	1 (0.1)	1 (0.3)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; GI = gastrointestinal; IndNR = induction non-responder; MACE = major adverse cardiovascular event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NMSC = nonmelanoma skin cancer; OI = opportunistic infection; P2P3 = Phase 2, Phase 3; SAE = serious adverse event; SCS = summary of clinical safety.
Includes events from study database, even those that occur after last dose of study drug.
a. Includes discontinuation due to worsening ulcerative colitis.
MedDRA (version 19.0) coding dictionary applied.
Sources: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c1 24SEP2016 (19:30); Table 14.2.1.3.c6.a 30MAR2017 (18:25); Table 14.2.6.1.c1 24SEP2016 (21:53); Table 14.2.6.1.c6.a 30MAR2017 (18:47); Table 14.2.8.c1 24SEP2016 (23:59); Table 14.2.8.c6.a 30MAR2017 (18:49); Table 14.2.10.c1 25SEP2016 (03:23); Table 14.2.10.c6.a 30MAR2017 (18:51); Table 14.2.11.c1 25SEP2016 (02:27); Table 14.2.11.c6.a 30MAR2017 (18:52); Table 14.2.13.c1 24SEP2016 (21:56); Table 14.2.13.c6.a 30MAR2017 (18:54)

Appendix 10. Summary of Safety Findings in Subjects Who Received Placebo, Tofacitinib 0.5 mg BID or 3 mg BID in the Phase 2 Induction Study A3921063

Table A10-1. Adverse Events (All Causality) in Subjects Who Received Placebo, Tofacitinib 0.5 mg BID or 3 mg BID for Induction in Study A3921063

	Placebo (N = 48)	Tofacitinib 0.5 mg BID (N = 31)	Tofacitinib 3 mg BID (N = 33)
	n	n	n
Subjects with AEs	23	19	11
Subjects with SAEs	4	1	1
Subjects with severe AEs	4	0	0
Subjects discontinued due to AEs	4	2	0
SOC / PT			
Cardiac disorders	**0**	**0**	**1**
Palpitations	0	0	1
Gastrointestinal disorders	**11**	**10**	**4**
Abdominal distension	0	1	1
Abdominal pain	1	1	0
Abdominal tenderness	1	0	0
Anal fissure	0	1	0
Anorectal discomfort	0	0	0
Cheilitis	0	0	0
Colitis ulcerative	9	5	3
Diarrhoea	0	1	0
Dry mouth	0	0	0
Dyspepsia	0	2	1
Flatulence	1	0	0
Frequent bowel movements	0	0	0
Gastroesophageal reflux disease	1	0	0
Lip dry	0	0	0
Lip exfoliation	0	0	0
Nausea	2	0	0
Vomiting	0	1	0
Infections and infestations	**7**	**8**	**3**
Abscess intestinal	0	0	0
Anal abscess	0	0	0
Bacteriuria	0	0	0
Bronchitis	0	0	0
Cystitis	0	1	0
Ear infection	0	0	1
Folliculitis	0	0	0
Furuncle	0	0	0
Gastroenteritis	2	0	0
Herpes simplex	1	0	0
Herpes zoster	0	1	0
Influenza	3	2	0
Nasopharyngitis	1	2	1
Pharyngitis	0	1	1
Postoperative abscess	0	0	0
Sinusitis	0	2	0
Upper respiratory tract infection	0	1	1
Urinary tract infection	1	0	0

Table A10-1. Adverse Events (All Causality) in Subjects Who Received Placebo, Tofacitinib 0.5 mg BID or 3 mg BID for Induction in Study A3921063

	Placebo (N = 48)	Tofacitinib 0.5 mg BID (N = 31)	Tofacitinib 3 mg BID (N = 33)
Nervous system disorders	**3**	**5**	**3**
Dizziness	1	2	0
Headache	2	2	3
Hypoaesthesia	0	1	0
Ischaemic stroke	1	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; incl = including; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with events; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SOC = system organ class.
No subjects reported AEs in the Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps) SOC in the placebo, tofacitinib 0.5 mg BID or tofacitinib 3 mg BID group.
Includes data up to 999 days after the last dose of study drug.
MedDRA (version 13.0) coding dictionary applied.
Source: 5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.6.2.1; Table 13.6.2.3

Appendix 11. Safety Profile of Subjects Who Received Tofacitinib 15 mg BID for Induction Treatment: Induction Experience and Longitudinal Experience

Table A11-1. Safety Profile of Subjects Who Received Tofacitinib 15 mg BID for Induction Treatment

	Number of Evaluable Subjects	Induction Experience in Studies A3921063, A3921094 and A3921095	Longitudinal Experience in Studies A3921063, A3921094, A3921095, A3921096 and A3921139	
		n (%)	n (%)	IR (95% CI)
Subjects with AEs	71	36 (50.7)	40 (56.3)	NA
Subjects with SAEs	71	2 (2.8)	6 (8.5)	NA
Subjects with severe AEs	71	4 (5.6)	7 (9.9)	NA
Deaths	71	0	1 (1.4)	1.95 (0.05, 10.89)
Serious infection	71	0	1 (1.4)	1.99 (0.05, 11.11)
Opportunistic infection[a]	22	0	0	0.00 (0.00, 9.20)
Non-herpes zoster OI[a]	22	0	0	0.00 (0.00, 9.20)
Herpes zoster (all)	71	0	1 (1.4)	1.96 (0.05, 10.95)
Malignancy (excluding NMSC)[a,b]	22	0	1 (4.5)[a]	2.49 (0.06, 13.90)
NMSC[a]	22	0	0	0.00 (0.00, 9.20)
MACE[a]	22	0	0	0.00 (0.00, 9.20)
GI perforation (revised definition)[a]	22	0	0	0.00 (0.00, 9.20)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; CI = confidence interval; GI = gastrointestinal; IR = incidence rate; LTE = long-term extension; MACE = major adverse cardiovascular event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; n = number of subjects with events; NA = not applicable; NMSC = nonmelanoma skin cancer; OI = opportunistic infection; SAE = serious adverse event; SCS = summary of clinical safety.
Includes events from study database, even those that occurred after the last dose of study drug.
MedDRA (version 19.0) coding dictionary applied.
a. Adjudicated data for these events were only available from the Phase 3 studies A3921094 and A3921095.
b. The event of malignancy (excluding NMSC) was an event of cholangiocarcinoma reported in the LTE Study A3921139.
Sources: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.3.c4 21NOV2016 (07:08); Table 14.2.1.4.c4 21NOV2016 (07:07); Table 14.2.6.2.c4 13DEC2016 (15:05); Table 14.2.8.1.c4 21NOV2016 (12:18); Table 14.2.10.1.c4 29NOV2016 (12:22); Table 14.2.11.1.c4 29NOV2016 (12:20); Table 14.2.13.1.c4 29NOV2016 (12:17); Table 16.2.8.3.c4 22NOV2016 (11:45); 5.3.5.1 A3921063-report-body Table 13.6.2.3; Table 13.6.5.1; Table 13.6.7; A3921094-report-body Table 14.3.1.2.6.1; Table 14.3.1.4.2.1; Table 14.3.2.1; Table 16.2.7.2; Table 16.2.7.5; Table 16.2.7.6; Table 16.2.7.7; A3921095-report-body Table 14.3.1.2.6.1; Table 14.3.1.4.2.1; Table 14.3.2.1; Table 16.2.7.2; Table 16.2.7.5; Table 16.2.7.6; Table 16.2.7.7

Appendix 12. Effect of Status of Prior TNFi Failure on the Risk of Adverse Events of Special Interest

The IRs of AEs of special interest in the tumor necrosis factor inhibitor TNFi failure subgroup and the non-TNFi failure subgroup in the tofacitinib treatment groups in Cohort 2 (P3 Maintenance) and the IndNR subgroup are shown in Table A12-1.

The IRs of AEs of special interest in the TNFi failure subgroup and the non-TNFi failure subgroup in the Tofacitinib All group in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib) are shown in Table A12-2.

Table A12-1. Effect of the TNFi Failure Subgroup on Incidence Rates of Adverse Events of Special Interest in the Tofacitinib Treatment Groups in Cohort 2 (P3 Maintenance) and the Induction Non-Responder Subgroup

	Cohort 2 Tofacitinib 5 mg BID				Cohort 2 Tofacitinib 10 mg BID				IndNR Subgroup Tofacitinib 10 mg BID			
AEs of Special Interest	**Non-TNFi failure N = 115 Exposure = 89.2 PY**		**TNFi failure N = 83 Exposure = 57.0 PY**		**Non-TNFi failure N = 104 Exposure = 83.6 PY**		**TNFi failure N = 92 Exposure = 70.6 PY**		**Non-TNFi failure N = 168 Exposure = 124.4 PY**		**TNFi failure N = 261 Exposure = 160.7 PY**	
	n	**IR (95% CI)**	**n**	**IR (95% CI)**	**n**	**IR (95% CI)**	**n**	**IR (95% CI)**	**n**	**IR (95% CI)**	**n**	**IR (95% CI)**
Serious infection	0	0.00 (0.00, 4.07)	2	3.46 (0.42, 12.49)	0	0.00 (0.00, 4.32)	1	1.39 (0.04, 7.76)	3	2.32 (0.48, 6.77)	2	1.16 (0.14, 4.20)
Opportunistic infection	1	1.11 (0.03, 6.21)	1	1.75 (0.04, 9.74)	1	1.18 (0.03, 6.56)	3	4.35 (0.90, 12.70)	2	1.54 (0.19, 5.55)	1	0.58 (0.01, 3.23)
Non-herpes zoster OI	0	0.00 (0.00, 4.07)	0	0.00 (0.00, 6.34)	0	0.00 (0.00, 4.32)	0	0.00 (0.00, 5.13)	1	0.77 (0.02, 4.27)	0	0.00 (0.00, 2.13)
Herpes zoster (all)	1	1.11 (0.03, 6.21)	2	3.55 (0.43, 12.83)	1	1.18 (0.03, 6.56)	9	13.74 (6.28, 26.08)	5	3.92 (1.27, 9.14)	6	3.52 (1.29, 7.66)
Malignancy (excluding NMSC)	0	0.00 (0.00, 4.07)	0	0.00 (0.00, 6.34)	0	0.00 (0.00, 4.32)	0	0.00 (0.00, 5.13)	0	0.00 (0.00, 2.82)	3	1.74 (0.36, 5.08)
NMSC	0	0.00 (0.00, 4.07)	0	0.00 (0.00, 6.34)	0	0.00 (0.00, 4.32)	3	4.20 (0.87, 12.28)	0	0.00 (0.00, 2.82)	0	0.00 (0.00, 2.13)
MACE	1	1.11 (0.03, 6.21)	0	0.00 (0.00, 6.34)	1	1.17 (0.03, 6.53)	0	0.00 (0.00, 5.13)	0	0.00 (0.00, 2.82)	0	0.00 (0.00, 2.13)
GI perforation (revised definition)	0	0.00 (0.00, 4.07)	0	0.00 (0.00, 6.34)	0	0.00 (0.00, 4.32)	0	0.00 (0.00, 5.13)	0	0.00 (0.00, 2.82)	1	0.58 (0.01, 3.22)

Abbreviations: AE = adverse event; BID = twice daily; CI = confidence interval; GI = gastrointestinal; IndNR = induction non-responder; IR = incidence rate; MACE = major adverse cardiovascular event; N = number of subjects randomized and treated; n = number of subjects with events; NMSC = nonmelanoma skin cancer; OI = opportunistic infection; P3 = Phase 3; PY = patient-years; SCS = summary of clinical safety; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor; IR = number of subjects with events per 100 PY.

Source: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.1.c2 19OCT2016 (15:15); Table 14.2.10.1.c2 19OCT2016 (16:00); Table 14.2.11.1.c2 19OCT2016 (15:47); Table 14.2.13.1.c2 19OCT2016 (15:33); Table 14.6.1.1.c2 17OCT2016 (15:43); Table 14.2.8.1.inr 21OCT2016 (13:29); Table 14.2.10.1.inr 26APR2017 (16:40); Table 14.2.11.1.inr 21OCT2016 (13:42); Table 14.2.13.1.inr 21OCT2016 (13:34); Table 14.6.1.1.inr 06OCT2016 (13:21)

Table A12-2. Effect of the TNFi Failure Subgroup on Incidence Rates of Adverse Events of Special Interest in the Tofacitinib All Group in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

AEs of special interest	Cohort 3, Tofacitinib All			
	Non-TNFi failure N = 541 Exposure = 698.0 PY		TNFi failure N = 582 Exposure = 662.6 PY	
	n	IR (95% CI)	n	IR (95% CI)
Serious infection	14	1.95 (1.07, 3.28)	13	1.89 (1.01, 3.24)
Opportunistic infection	8	1.12 (0.48, 2.20)	9	1.33 (0.61, 2.52)
Non-herpes zoster OI	2	0.28 (0.03, 1.00)	2	0.29 (0.04, 1.05)
Herpes zoster (all)	23	3.28 (2.08, 4.92)	35	5.35 (3.72, 7.44)
Malignancy (excluding NMSC)	1	0.14 (0.00, 0.77)	6	0.87 (0.32, 1.90)
NMSC	0	0.00 (0.00, 0.51)	10	1.47 (0.70, 2.70)
MACE	3	0.42 (0.09, 1.22)	1	0.15 (0.00, 0.81)
GI perforation (revised definition)	1	0.14 (0.00, 0.77)	2	0.29 (0.04, 1.05)

Abbreviations: AE = adverse event; CI = confidence interval; GI = gastrointestinal; IR = incidence rate; OI = opportunistic infection; P2P3LTE = Phase 2, Phase 3, long-term extension; MACE = major adverse cardiovascular event; N = number of subjects randomized and treated; n = number of subjects with events; NMSC = nonmelanoma skin cancer; PY = patient-years; SCS = summary of clinical safety; TNFi = tumor necrosis factor inhibitor.
Source: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.8.1.c3b 14OCT2016 (17:28); Table 14.2.10.1.c3b 28APR2017 (10:16) ; Table 14.2.11.1.c3b 10OCT2016 (13:26); Table 14.2.13.1.c3b 10OCT2016 (12:36); Table 14.6.1.1.c3b 03OCT2016 (14:23)

Appendix 13. Gastrointestinal Perforation

The proportions and IRs of GI perforation (revised definition) in the UC program are shown in Table A13-1.

AEs that were adjudicated as GI perforation (all cases) but did not meet the GI perforation (revised definition) definition are listed in Table A13-2. In addition to the 3 events of GI perforations (revised definition) described in Section 2.1.5.4.3, there was 1 case of anal abscess and 1 case of pilonidal cyst. Narratives for each subject are provided in 5.3.5.1 and 5.3.5.2.

Table A13-1. Proportions and Incidence Rates of GI Perforations (Revised Definition) in Cohort 1 (P2P3 Induction), Cohort 2 (P3 Maintenance), the IndNR Subgroup, and Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

	Placebo	Tofacitinib 5 mg BID	Tofacitinib 10 mg BID	Tofacitinib All	IndNR Subgroup Tofacitinib 10 mg BID
Cohort 1 (P2P3 Induction)					
Total number of subjects	234	NA	905	NA	NA
Number (%) of subjects with events	1 (0.4)	NA	1 (0.1)	NA	NA
% difference versus placebo (95% CI)	NA	NA	-0.3 (-2.09, 0.38)	NA	NA
Cohort 2 (P3 Maintenance) and IndNR Subgroup					
	Placebo	**Tofacitinib 5 mg BID**	**Tofacitinib 10 mg BID**	**Tofacitinib All**	**IndNR Subgroup Tofacitinib 10 mg BID**
Total number of subjects	198	198	196	394	429
Exposure (PY)	103.3	148.8	157.3	306.1	303.7
Number (%) of subjects with events	1 (0.5)	0	0	0	1 (0.2)
IR (95% CI)	0.97 (0.02, 5.39)	0.00 (0.00, 2.48)	0.00 (0.00, 2.35)	0.00 (0.00, 1.21)	0.33 (0.01, 1.83)
IR difference versus placebo	NA	-0.97 (-2.86, 0.93)	-0.97 (-2.86, 0.93)	-0.97 (-2.86, 0.93)	NA
IR difference versus tofacitinib 5 mg BID	NA	NA	0.00 (0.00, 0.00)	NA	NA
Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)					
	Tofacitinib All	**Predominant Dose 5 mg BID**	**Predominant Dose 10 mg BID**	**Post-Induction Dose 5 mg BID**	**Post-Induction Dose 10 mg BID**
Total number of subjects	1123	172	951	216	768
Exposure (PY)	1412.0	289.7	1122.3	258.6	968.1
Number (%) of subjects with events	3 (0.3)	1 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.5)	1 (0.1)
IR (95% CI)	0.21 (0.04, 0.62)	0.35 (0.01, 1.92)	0.18 (0.02, 0.64)	0.39 (0.01, 2.15)	0.10 (0.00, 0.58)

Abbreviations: BID = twice daily; CI = confidence interval; GI = gastrointestinal; IndNR = induction non-responder; IR = incidence rate; LTE = long-term extension; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA = not applicable; P2 = Phase 2; P3 = Phase 3; PY = patient-year; SCS = summary of clinical safety.
IR = number of subjects with events per 100 PY.
Events occurring within 28 days following the last dose were included.
GI perforation (revised definition): GI perforation events that were confirmed by adjudication, excluding MedDRA preferred terms of Pilonidal cyst, Perirectal abscess, Rectal abscess, Anal abscess, Perineal abscess, and any preferred terms containing the term fistula.
Sources: 5.3.5.3 SCS Table 14.2.13.c1 24SEP2016 (21:56); Table 14.2.13.c2 06OCT2016 (13:48); Table 14.2.13.inr 03OCT2016 (15:39); Table 14.2.13.c3b 10OCT2016 (12:30); Table 14.2.13.c3a 14OCT2016 (20:51)

Table A13-2. Listing of Gastrointestinal Perforation (All Cases) That Did Not Meet the Criteria for Gastrointestinal Perforation (Revised Definition) in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib)

SSID in Study at Event Onset / Treatment Group in Study at Event Onset	PD Treatment Group in Cohort 3	Induction Study SSID	Country / Age (Years)[a], Gender, Race	Preferred Term	SAE (Yes / No)	Causality Assessed by Investigator	Onset Day	Last Known Dose Day	Study Drug Action	Outcome
A3921094 13541001 / Tofacitinib 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921094 13541001	Croatia / 30, Male, White	Anal abscess	Yes	Ulcerative colitis	38	42	Permanently discontinued	Resolved
A3921139 10071001 / Tofacitinib 10 mg BID	PD 10 mg BID	A3921095 10071011	Australia / 25, Female, White	Pilonidal cyst	Yes	Concomitant prednisolone	83	785	No action taken	Resolved

Abbreviations: BID = twice daily; LTE = long-term extension; P2 = Phase 2; P3 = Phase 3; PD = predominant dose group in Cohort 3 (P2P3 Tofacitinib); SAE = serious adverse event; SCS = summary of clinical safety; SSID = study subject identification.
a. Age at baseline of induction study.
The treatment group and study are for the time of the start of the safety event.
Sources: 5.3.5.3 SCS Table 16.5.c3 21NOV2016 (11:54); Table 16.2.8.5.c1 21OCT2016 (12:52); Table 14.2.7.1.c1 25SEP2016 (06:41); 5.3.5.1 A3921094-report-body Section 12.2.3.3.5; A3921095-report-body Section 12.2.3.3.5; A3921139-interim-report-body Section 12.2.3.3.5

Appendix 14. Adverse Events of Anemia, Neutropenia, and Lymphopenia

AEs of Anemia

In Cohort 1 (P2P3 Induction), AEs of anemia were reported in 10 (3.5%) subjects in the placebo group compared with 24 (2.6%) subjects in the tofacitinib 10 mg BID group (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c1).

In Cohort 2 (P3 Maintenance), the IRs of anemia was 2.91 / 100 PY for placebo, compared with 5.51 / 100 PY for tofacitinib 5 mg BID and 2.55 / 100 PY for tofacitinib 10 mg BID (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c2). There was no apparent dose dependency in the IR of anemia in Cohort 2 (P3 Maintenance). The IR of anemia in the IndNR subgroup (6.76 / 100 PY) was numerically higher than in the tofacitinib 10 mg BID group in Cohort 2 (P3 Maintenance) (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.inr).

The IR of anemia observed in the Tofacitinib All group in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib) (4.57 / 100 PY) was within the range of IRs observed in Cohort 2 (P3 Maintenance) (2.55-5.51 / 100 PY), suggesting that the risk of anemia did not increase with longer treatment duration. The IR of anemia was broadly similar between PD 5 mg BID and PD 10 mg BID (3.59 and 4.82 / 100 PY), and between PInd 5 mg BID and PInd 10 mg BID (5.63 and 4.74 / 100 PY) (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c3b; Table 14.2.16.c3a).

AEs of Neutropenia

In Cohort 1 (P2P3 induction), no AEs of neutropenia were reported in either the placebo group or the tofacitinib 10 mg BID group (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c1).

In Cohort 2 (P3 Maintenance), the IRs of neutropenia was 0 / 100 PY for placebo, compared with 0.67 / 100 PY and 0.64 / 100 PY for the tofacitinib 5 mg BID and tofacitinib 10 mg BID groups, respectively (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c2). There was no apparent dose dependency in the IR of neutropenia in Cohort 2 (P3 Maintenance). No AEs of neutropenia occurred in the IndNR subgroup (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.inr).

In Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib), the IR of neutropenia observed in the Tofacitinib All group in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib) (0.35 / 100 PY) was within the range of IRs observed in Cohort 2 (P3 Maintenance) (0-0.67 / 100 PY), suggesting that the risk of neutropenia did not increase with longer treatment duration. The IR of neutropenia was similar between PD 5 mg BID and PD 10 mg BID (0.35 versus 0.36 / 100 PY), and between PInd 5 mg BID and PInd 10 mg BID (0.39 versus 0.31 / 100 PY) (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c3b; Table 14.2.16.c3a).

AEs of Lymphopenia

In Cohort 1 (P2P3 induction), AEs of lymphopenia were reported in 1 (0.4%) in the placebo group, compared with 3 (0.3%) subject in the tofacitinib 10 mg BID group (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c1).

In Cohort 2 (P3 Maintenance), no subjects reported AEs of lymphopenia in any treatment group (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c2). The IR of lymphopenia in the IndNR subgroup was 1.33 / 100 PY (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.inr).

In the Tofacitinib All group of Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib), the IR of lymphopenia was 1.07 / 100 PY. The IRs for PD 5 mg BID and PD 10 mg BID were 0.35 and 1.25 / 100 PY, respectively. The IRs for PInd 5 mg BID and PInd 10 mg BID were 0.39 and 1.04 / 100 PY, respectively (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.c3b; Table 14.2.16.c3a).

AE of lymphopenia resulted in discontinuation in 3 (20%) out of 15 subjects who reported the AE (5.3.5.3 SCS Table 14.2.1.2.1.c3b). The 3 subjects who discontinued due to lymphopenia met discontinuation criteria due to decreased ALC. There were no SAEs of lymphopenia in Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib) (5.3.5.3 SCS Table 16.2.8.8.c3b). Median time to onset of lymphopenia was 463 days (range 15-975 days) during tofacitinib treatment in the Tofacitinib All group of Cohort 3 (P2P3LTE Tofacitinib) (5.3.5.3 SCS Table 14.2.16.2.c3b).

8. 参考文献

1 Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio. Am J Epidemiology 1990; 131(2):373-5.

2 Liu GF, Wang J, Liu K, et al. Confidence intervals for an exposure adjusted incidence rate difference with applications to clinical trials. Stat Med 2006; 25(8):1275-86.

3 Osterman MT, YangY-X, Brensinger C, et al. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:875-80.

4 Ha, C, Magowan S, Accortt NA, et al. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2009; 104:1445-51.

5 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.

6 Jess T, Gamborg M, Munkholm P, et al. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Meta-Analysis of population-based inception cohort studies. Am J Gastroenterol 2007; 102:609-17.

7 Romberg-Camps M, Kuiper E, Schouten L, et al. Mortality in inflammatory bowel disease in the Netherlands 1991-2002: Results of a population-based study: The IBD South-Limburg cohort. Inflamm Bowel Dis 2010; 16:1397-1410.

8 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.

9 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.

10 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.

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

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

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

14 Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37(4):420-9.

15 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.

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

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

18 Jess T, Horvath-Puho 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.

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

20 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.

21 Herrinton 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.

22 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; 13:847-58.

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

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

25 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; 141:1621-8.

26 Clark M, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med 2005; 353(7):701-11.

27 Penel N, Nisse C, Feddal S, et al. Epidemiology of soft tissue sarcomas in adults. Presse Med 2001; 30(28):1405-13.

28 Euvard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. New Eng J Med 2003; 348:1681-91.

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

30 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.

31 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; 12:382-93.

32 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.

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

34 Curtis JR, Lanas A, John A, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2012; 64:1819-28.

35 Hamzaoglu I, Hodin RA. Perianal problems in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2005; 11:856-9.

36 Zabana Y, Domselaar MV, Garcia-Planella E, et al. Perianal disease in patients with ulcerative colits: A case-control study. J Crohns Colits 2011; 5:338-41.

37 Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Epidemiol 1992; 2(1-2):23-8.

38 Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007; 370(9602):1829-39.

39 Chavez LO, Leon M, Einav S, et al. Beyond muscle destruction: A systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Critical Care 2016; 20:135-45.

40 Wiese DM, Schwartz DA. Managing perianal Crohn's disease. Curr Gastroenterol Rep 2012; 14:153-61

41 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet 2012; 380:1590-605.

42 Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. Transplantation 2005; 80:1233-43.

43 Caillard S, Lelong C, Pessione F, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: Report of 230 cases from the French registry. Am J Transplantation 2006; 6:2735-42.

44 Jess T, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. Gut 2006; 55(9):1248-54.

45 Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. Gastroenterology 2003; 125(6):1576-82.

46 Masala G, Bagnoli S, Ceroti M, et al. Divergent patterns of total and cancer mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease patients: the Florence IBD study 1978-2001. Gut 2004; 53(9):1309-13.

47 Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, et al. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. J Crohns Colitis 2014; 8(9):1088-96.

48 Ishibashi N, Hirota Y, Ikeda M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a follow-up study in Fukuoka, Japan. Int J Epidemiol 1999; 28(4):609-13.

49 Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. Am J Gastroenterol 2009; 104(3):647-54.

50 Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(12):1088-95.

51 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.

52 Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. Gastroenterology 2013; 145(5):1007-15.e3.

53 Palli D, Trallori G, Bagnoli S, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2000; 119(3):647-53.

54 Abbas AM, Almukhtar RM, Loftus EV Jr, Lichtenstein GR, Khan N. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in ulcerative colitis patients treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort. Am J Gastroenterol 2014; 109(11):1781-93.

55 Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, et al. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clin Chest Med 2010; 31(3):451-78.

1. 2.7.1 生物薬剤学試験および関連する分析法の概要の文献

該当なし

2. 2.7.2 臨床薬理試験の文献

1 Schmitt C, Kuhn B, Zhang X, et al. Disease-drug-drug interaction involving tocilizumab and simvastatin in patients with rheumatoid arthritis. Clin Pharmacol Ther 2011;89(5):735-40.

2 レミケード点滴静注用 100 添付文書 2016 年 5 月改訂（第 32 版）

3 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）

4 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）

3. 2.7.3 臨床的有効性の文献

1 レミケード点滴静注用 100 添付文書 2016 年 5 月改訂（第 32 版）

2 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）

3 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）

4. 2.7.4 臨床的安全性の文献

1 Ulm K. A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio. Am J Epidemiology 1990; 131(2):373-5.

2 Liu GF, Wang J, Liu K, et al. Confidence intervals for an exposure adjusted incidence rate difference with applications to clinical trials. Stat Med 2006; 25(8):1275-86.

3 Osterman MT, YangY-X, Brensinger C, et al. No increased risk of myocardial infarction among patients with ulcerative colitis or Crohn’s disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9:875-80.

4 Ha, C, Magowan S, Accortt NA, et al. Risk of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2009; 104:1445-51.

5 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.

6 Jess T, Gamborg M, Munkholm P, et al. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: Meta-Analysis of population-based inception cohort studies. Am J Gastroenterol 2007; 102:609-17.

7 Romberg-Camps M, Kuiper E, Schouten L, et al. Mortality in inflammatory bowel disease in the Netherlands 1991-2002: Results of a population-based study: The IBD South-Limburg cohort. Inflamm Bowel Dis 2010; 16:1397-1410.

8 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.

9 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.

10 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.

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

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

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

14 Long MD, Martin C, Sandler RS, et al. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; 37(4):420-9.

15 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.

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

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

18 Jess T, Horvath-Puho 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.

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

20 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.

21 Herrinton 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.

22 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; 13:847-58.

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

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

25 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; 141:1621-8.

26 Clark M, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adults. N Engl J Med 2005; 353(7):701-11.

27 Penel N, Nisse C, Feddal S, et al. Epidemiology of soft tissue sarcomas in adults. Presse Med 2001; 30(28):1405-13.

28 Euvard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. New Eng J Med 2003; 348:1681-91.

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

30 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.

31 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; 12:382-93.

32 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.

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

34 Curtis JR, Lanas A, John A, et al. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res 2012; 64:1819-28.

35 Hamzaoglu I, Hodin RA. Perianal problems in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2005; 11:856-9.

36 Zabana Y, Domselaar MV, Garcia-Planella E, et al. Perianal disease in patients with ulcerative colits: A case-control study. J Crohns Colits 2011; 5:338-41.

37 Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. Ann Epidemiol 1992; 2(1-2):23-8.

38 Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: A meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet 2007; 370(9602):1829-39.

39 Chavez LO, Leon M, Einav S, et al. Beyond muscle destruction: A systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. Critical Care 2016; 20:135-45.

40 Wiese DM, Schwartz DA. Managing perianal Crohn's disease. Curr Gastroenterol Rep 2012; 14:153-61.

41 Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. Lancet 2012; 380:1590-605.

42 Caillard S, Dharnidharka V, Agodoa L, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders after renal transplantation in the United States in era of modern immunosuppression. Transplantation 2005; 80:1233-43.

43 Caillard S, Lelong C, Pessione F, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders occurring after renal transplantation in adults: Report of 230 cases from the French registry. Am J Transplantation 2006; 6:2735-42.

44 Jess T, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Survival and cause specific mortality in patients with inflammatory bowel disease: a long term outcome study in Olmsted County, Minnesota, 1940-2004. Gut 2006; 55(9):1248-54.

45 Winther KV, Jess T, Langholz E, et al. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. Gastroenterology 2003; 125(6):1576-82.

46 Masala G, Bagnoli S, Ceroti M, et al. Divergent patterns of total and cancer mortality in ulcerative colitis and Crohn's disease patients: the Florence IBD study 1978-2001. Gut 2004; 53(9):1309-13.

47 Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, et al. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. J Crohns Colitis 2014; 8(9):1088-96.

48 Ishibashi N, Hirota Y, Ikeda M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a follow-up study in Fukuoka, Japan. Int J Epidemiol 1999; 28(4):609-13.

49 Chow DK, Leong RW, Tsoi KK, et al. Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population. Am J Gastroenterol 2009; 104(3):647-54.

50 Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(12):1088-95.

51 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.

52 Khan N, Abbas AM, Lichtenstein GR, et al. Risk of lymphoma in patients with ulcerative colitis treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort study. Gastroenterology 2013; 145(5):1007-15.e3.

53 Palli D, Trallori G, Bagnoli S, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2000; 119(3):647-53.

54 Abbas AM, Almukhtar RM, Loftus EV Jr, Lichtenstein GR, Khan N. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer in ulcerative colitis patients treated with thiopurines: a nationwide retrospective cohort. Am J Gastroenterol 2014; 109(11):1781-93.

55 Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, et al. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. Clin Chest Med 2010; 31(3):451-78.

TABLE OF CONTENTS

LIST OF TABLES 1
LIST OF FIGURES 5
1. A3921063 試験（5.3.5.1.1，評価資料） 7
2. A3921094 試験（5.3.5.1.2，評価資料） 28
3. A3921095 試験（5.3.5.1.3，評価資料） 68
4. A3921096 試験（5.3.5.1.4，評価資料） 97
5. A3921139 試験（5.3.5.2.1，評価資料） 153
付録 1（有害事象全件表） 228
付録 2（重篤な有害事象発現症例の叙述） 313

LIST OF TABLES

Table 1-1. 治験薬：A3921063 9
Table 1-2. PK 解析用サンプル採取時点：A3921063 10
Table 1-3. 被験者の内訳：A3921063 14
Table 1-4. 被験者背景：A3921063（割り付け例） 15
Table 1-5. ベースライン時の疾患特性：A3921063 16
Table 1-6. Week 8 での臨床反応：A3921063（FAS）[a] 17
Table 1-7. Week 8 の臨床反応：A3921063（FAS）－ ロジスティック回帰 18
Table 1-8. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921063 21
Table 1-9. 有害事象の要約（治験薬と関連あり）：A3921063 21
Table 1-10. 因果関係を問わない有害事象（≥1%）[a]：A3921063 22
Table 1-11. 重篤な有害事象一覧：A3921063 24
Table 1-12. 有害事象による中止一覧：A3921063 26
Table 2-1. 治験薬：A3921094 31
Table 2-2. 被験者の内訳：A3921094 38
Table 2-3. 完了例の寛解維持試験または長期非盲検試験への移行状況：A3921094 39
Table 2-4. 被験者背景：A3921094（FAS） 40
Table 2-5. ベースライン時の疾患特性：A3921094 42
Table 2-6. Week 8 に寛解を達成した被験者の割合：A3921094（FAS，NRI） 44
Table 2-7. Week 8 に粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921094（FAS，NRI） 44

Table 2-8. Week 8 に寛解および粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921094（mFAS, NRI） 45
Table 2-9. Week 8 のその他の副次評価項目：A3921094（FAS，NRI） 46
Table 2-10. Mayo スコアのベースラインからの変化量（共分散モデル）：A3921094（FAS, 観測データ） 47
Table 2-11. Week 8 でのその他の副次評価項目：A3921094（mFAS，NRI） 48
Table 2-12. Mayo スコアのベースラインからの変化量（共分散モデル）：A3921094（mFAS, 観測データ） 48
Table 2-13. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921094 50
Table 2-14. 有害事象の要約（治験薬と関連あり）：A3921094 50
Table 2-15. 因果関係を問わない有害事象（≥2%）：A3921094 51
Table 2-16. 重篤な有害事象一覧：A3921094 53
Table 2-17. 有害事象による中止一覧：A3921094 55
Table 2-18. 人口統計学的特性および疾患特性（FAS）：A3921094 58
Table 2-19. Week 8 で寛解を達成した被験者の割合：A3921094（FAS，NRI） 60
Table 2-20. Week 8 で粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921094（FAS，NRI） 60
Table 2-21. Week 8 の臨床反応を達成した被験者の割合：A3921094（FAS，NRI） 61
Table 2-22. 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量：A3921094（FAS，観測データ） 61
Table 2-23. Mayo スコアのベースラインからの変化量（共分散モデル）：A3921094（FAS, 観測データ） 62
Table 2-24. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921094 63
Table 2-25. 有害事象の要約（治験薬と関連あり）：A3921094 64
Table 2-26. 因果関係を問わない有害事象[a]：A3921094 65
Table 2-27. 着目すべき有害事象の発現例数：A3921094 66
Table 3-1. 治験薬：A3921095 71
Table 3-2. 被験者の内訳：A3921095 77
Table 3-3. 完了例の寛解維持試験または長期非盲検試験への移行状況：A3921095 78
Table 3-4. 被験者背景：A3921095（FAS） 79
Table 3-5. ベースライン時の疾患特性：A3921095 81
Table 3-6. Week 8 に寛解を達成した被験者の割合：A3921095（FAS，NRI） 83
Table 3-7. Week 8 に粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921095（FAS，NRI） 83
Table 3-8. Week 8 のその他の副次評価項目：A3921095（FAS，NRI） 84

Table 3-9. Week 8 における Mayo スコアのベースラインからの変化（共分散モデル）：A3921095（FAS, 観測データ）..... 85
Table 3-10. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921095 87
Table 3-11. 有害事象の要約（治験薬と関連あり）：A3921095 88
Table 3-12. 因果関係を問わない有害事象（≥2%）：A3921095 89
Table 3-13. 重篤な有害事象一覧：A3921095 91
Table 3-14. 有害事象による中止一覧：A3921095 94
Table 4-1. 治験薬：A3921096 100
Table 4-2. 被験者の内訳：A3921096（FAS） 110
Table 4-3. 被験者の内訳：A3921096（mFAS） 111
Table 4-4. 長期非盲検試験への移行状況：A3921096（FAS） 111
Table 4-5. 被験者背景：A3921096（FAS） 113
Table 4-6. 被験者背景：A3921096（mFAS） 114
Table 4-7. ベースライン時の疾患特性：A3921096（FAS） 115
Table 4-8. ベースライン時の疾患特性：A3921096（mFAS） 116
Table 4-9. 寛解導入試験のベースラインデータに基づく疾患特性：A3921096（FAS） 117
Table 4-10. Week 52 に寛解を達成した被験者の割合：A3921096（FAS, NRI） 118
Table 4-11. Week 52 に寛解を達成した被験者の割合：A3921096（mFAS, NRI） 118
Table 4-12. Week 52 に粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921096（FAS, NRI） 119
Table 4-13. Week 52 に粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921096（mFAS, NRI） 119
Table 4-14. ベースライン時に寛解であった被験者で持続的ステロイドフリー寛解を達成した被験者の割合：A3921096（FAS, NRI） 120
Table 4-15. ベースライン時に寛解であった被験者で持続的ステロイドフリー寛解を達成した被験者の割合：A3921096（mFAS, NRI） 120
Table 4-16. 二値有効性評価項目の要約：A3921096（FAS, NRI：中央読影機関による読影） 123
Table 4-17. 二値有効性評価項目の要約：A3921096（mFAS, NRI：中央読影機関による読影） 126
Table 4-18. Mayo スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS,観測データ） 128
Table 4-19. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921096 131
Table 4-20. 有害事象の要約（治験薬と関連あり）：A3921096 131
Table 4-21. 因果関係を問わない有害事象（≥2%）：A3921096 133
Table 4-22. 重篤な有害事象一覧：A3921096 136

Table 4-23. 有害事象による中止一覧：A3921096 139
Table 4-24. 人口統計学的特性（FAS）：A3921096 143
Table 4-25. ベースライン時の疾患特性：A3921096（FAS） 144
Table 4-26. 疾患特性（寛解導入試験ベースライン時）：A3921096（FAS） 145
Table 4-27. Week 52 の寛解，粘膜治癒，およびステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合：A3921096（FAS, NRI，中央読影機関による読影） 147
Table 4-28. 因果関係を問わない有害事象の要約：A3921096 149
Table 4-29. 主な因果関係を問わない有害事象[a]：A3921096 150
Table 4-30. 着目すべき有害事象の発現例数：A3921096 152
Table 5-1. 治験薬の投与：A3921139 156
Table 5-2. 治験薬：A3921139 156
Table 5-3. 被験者の内訳：A3921139（FAS） 160
Table 5-4. 被験者の内訳：A3921139（FAS：部分集団別） 161
Table 5-5. 被験者背景：A3921139（FAS） 162
Table 5-6. ベースライン時の疾患特性：A3921139（FAS） 164
Table 5-7. 二値の有効性評価項目の要約：A3921139（FAS：治験実施施設による読影） 167
Table 5-8. 二値の有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持集団，治験実施施設による読影） 169
Table 5-9. 二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持試験治療不成功集団，治験実施施設による読影） 172
Table 5-10. 二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：その他の寛解維持試験完了例，治験実施施設による読影） 175
Table 5-11. 二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：IndNR，治験実施施設による読影） 178
Table 5-12. Month 2 における二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS：中央読影機関による読影） 180
Table 5-13. Month 2 における二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持集団，中央読影機関による読影） 181
Table 5-14. Month 2 における二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持治療不成功集団，中央読影機関による読影） 183
Table 5-15. Month 2 における二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：その他の寛解維持試験完了例，中央読影機関による読影） 185
Table 5-16. Month 2 における二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：IndNR，中央読影機関による読影） 187
Table 5-17. 部分 Mayo スコア寛解の経時的変化：A3921139（FAS） 188

Table 5-18. 部分 Mayo スコア寛解の経時的変化：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持集団） 190
Table 5-19. 部分 Mayo スコア寛解の経時的変化：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持治療不成功集団） 192
Table 5-20. 部分 Mayo スコア寛解の経時的変化：A3921139（FAS の部分集団：その他の寛解維持試験完了例） 194
Table 5-21. 部分 Mayo スコア寛解の要約：A3921139（FAS の部分集団：IndNR） 196
Table 5-22. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921139 197
Table 5-23. 有害事象の要約（治験薬との関連あり）：A3921139 198
Table 5-24. いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（因果関係を問わない）：A3921139（安全性解析対象集団） 199
Table 5-25. 死亡一覧：A3921139 202
Table 5-26. 重篤な有害事象一覧：A3921139 203
Table 5-27. 有害事象による中止一覧：A3921139 209
Table 5-28. 被験者背景およびベースライン時の疾患特性（FAS）：A3921139 215
Table 5-29. 二値変数の有効性評価項目の要約：A3921139（FAS：治験実施施設による読影，観測データ） 218
Table 5-30. 二値変数の有効性評価項目の要約：A3921139（FAS：治験実施施設による読影，観測データ，日本人集団），2017 年 9 月 30 日時点 219
Table 5-31. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921139 220
Table 5-32. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921139（日本人集団），2017 年 9 月 30 日時点 221
Table 5-33. 全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（因果関係を問わない）：A3921139（安全性解析対象集団） 222
Table 5-34. 有害事象[a]（因果関係を問わない）：A3921139（安全性解析対象集団，日本人集団），2017 年 9 月 30 日時点 224
Table 5-35. 着目すべき有害事象：A3921139 225

LIST OF FIGURES

Figure 1-1. 試験デザイン：A3921063 8
Figure 2-1. 試験デザイン：A3921094 30
Figure 2-2. 部分 Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の推移 （線形混合効果モデル）：A3921094（FAS，観測データ） 47
Figure 3-1. 試験デザイン：A3921095 70

Figure 3-2. 部分 Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の推移（線形混合効果モデル）：A3921095（FAS，観測データ） 85
Figure 4-1. 試験デザイン：A3921096 99
Figure 4-2. 検定手順 105
Figure 4-3. 部分 Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS ， 観測データ） 129
Figure 4-4. Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（全集団）および平均変化量（日本人集団）の推移（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS，観察データ） 148
Figure 5-1. 試験デザイン：A3921139 155

1. A3921063 試験（5.3.5.1.1，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象として，トファシチニブの有効性および安全性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

1.1. 試験概要

治験実施施設：17 ヵ国，51 施設（ハンガリー12 施設，フランス 4 施設，ベルギー3 施設，ブラジル 3 施設，チェコ 3 施設，ポーランド 3 施設，スロバキア 3 施設，南アフリカ 3 施設，スペイン 3 施設，チリ 2 施設，デンマーク 2 施設，イスラエル 2 施設，メキシコ 2 施設，スウェーデン 2 施設，英国 2 施設，イタリア 1 施設およびオランダ 1 施設）

公表文献：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.

治験期間：2009 年 1 月 19 日～2010 年 9 月 6 日

開発段階：第 2 相

1.1.1. 目的

主要目的：中等症から重症の潰瘍性大腸炎（UC）を有する被験者に対するトファシチニブの臨床反応に基づく有効性を評価する。

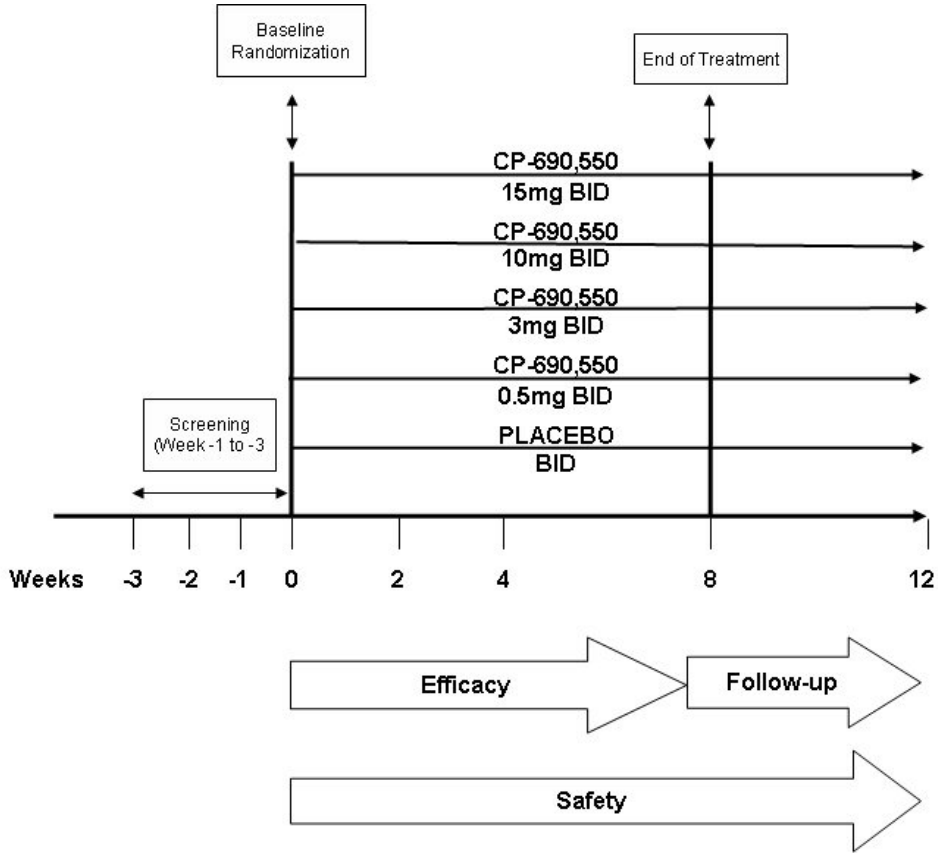
副次目的：

- 中等症から重症の UC 被験者におけるトファシチニブの安全性および忍容性を評価する。
- 中等症から重症の UC 被験者における臨床的寛解率に基づくトファシチニブの有効性を評価する。
- 中等症から重症の UC 被験者におけるトファシチニブの薬物動態（PK）を検討する。
- 中等症から重症の UC 被験者の生活の質に対するトファシチニブの影響を評価する。
- バイオマーカー［C 反応性蛋白（CRP）および糞便中カルプロテクチン］のベースラインからの変化を明らかにする。

1.1.2. 試験デザイン

本試験は目標症例数として計 192 例（完了例として推定 180 例）を無作為に割り付ける，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験として実施した。ベースラインの 21 日前から 7 日前までの間に被験者のスクリーニングを行った。ベースライン時に，すべての選択基準を満たし，除外基準に抵触しない中等症から重症の UC 被験者（Mayo スコアが 6 点以上で内視鏡サブスコアが 2 点以上）をトファシチニブ 0.5 mg, 3 mg, 10 mg, 15 mg の 1 日 2 回（BID）投与群またはプラセボ投与群（計 5 群）のいずれかに無作為に割り付けることとした。無作為化には層別割り付けを行うこととし，抗腫瘍壊死因子（TNF）α薬の前治療歴の有無により被験者を層別した。治験薬の投与期間（二重盲検期間）は 8 週間とした。治験薬の投与終了後または早期中止後 4 週間にわたり，すべての被験者に対して追跡調査を行った。

Figure 1-1. 試験デザイン：A3921063



Source: A3921063 CSR Figure 1
BID: 1 日 2 回

1.1.3. 診断および主な組み入れ基準

試験登録の 3 ヵ月以上前に UC と診断された 18 歳以上の男女で，中等症から重症の活動期にある UC を有し，Mayo スコアが 6 点以上で内視鏡検査（flexible procto-sigmoidscopy または colonoscopy）による Mayo サブスコアが 2 点以上である被験者を本試験の組み入れ対象とした。UC に対して 5-アミノサリチル酸，スルファサラジンまたはステロイドの経口投与による治療を受けている被験者では，ベースラインの 2 週間以上前から治験期間中を通じて安定した用量で服用する場合に限り適格とした。理由を問わず，併用可能薬の投与を受けている被験者では用法・用量が一定である被験者を組み入れた。また治験薬の投与開始から追跡調査終了まで 2 種類の避妊法を使用する意思がある被験者を組み入れた。

活動性，潜在性，または適切に治療が行われたことが確認できない結核菌（TB）感染症を有する被験者，クローン病と診断された被験者または分類不能大腸炎の被験者，過去に UC の治療を受けていない（初回治療）被験者，免疫抑制剤，抗 TNFα薬やインターフェロン療法を受けている被験者は組み入れ対象から除外した。

1.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

1.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号および処方番号を Table 1-1 に示した。

Table 1-1. 治験薬：A3921063

薬剤名	剤型	投与量	ロット番号	処方番号
トファシチニブ	錠	0.5 mg	09-076060, 08-062600	D0703767
トファシチニブ	錠	1 mg	07-055234, 08-066431, 08-065581	D0602458
トファシチニブ	錠	5 mg	07-050169, 08-066429, 09-076301	D0602459
プラセボ	錠	0 mg	07-059891, 08-066427, 08-064323	D0602460

Source: A3921063 CSR Appendix A6

1.1.4.2. 用法および用量

トファシチニブ（0.5 mg，3 mg，10 mg または 15 mg）またはプラセボを BID（約 12 時間ごと）で経口投与した。

1.1.4.3. 投与期間

8 週間

1.1.5. 評価項目

1.1.5.1. 有効性の評価項目

患者日誌

被験者は以下の情報を記録するものとした。1）1 日当たりの「通常の」排便回数（再燃がない場合），2）1 日当たりの排便のためトイレにいく回数，3）糞便中の血液の存在（該当する場合）および 4）糞便中の血液に関する説明（該当する場合）。ベースライン（Day 1）から追跡調査期間終了時（Week 12）までの各来院時に，毎日のデータを治験実施施設で評価した。各来院日より前の 3 日間に記録されたデータを抽出し，Mayo スコアを算出した。

Mayo スコア

Mayo スコアは UC の疾患活動性を測定するためにデザインされた尺度である。Mayo スコア（0～12 点）は 4 つのドメインから構成される［1）排便回数，2）直腸出血，3）軟性 S 状結腸鏡検査所見および 4）医師による全般評価（PGA）］。それぞれのサブスコアは 0 から 3 点で採点し，スコアが大きいほど疾患の重症度が高度であることを示す。Mayo スコアの評価は，ベースラインおよび Week 8 に行った。

臨床反応（clinical response）は，Mayo スコアがベースラインから 3 点以上および 30%以上の低下，および直腸出血のサブスコアの 1 点以上の低下または直腸出血のサブスコアの絶対値が 0 または 1 と定義した。臨床的寛解（clinical remission）は，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下と定義した。

内視鏡検査による臨床反応（内視鏡的反応：endoscopic response）は，Mayo スコアの軟性 S 状結腸鏡検査サブスコア（内視鏡検査サブスコア）がベースラインから 1 点以上の低下と定義した。内視鏡的寛解（endoscopic remission）は，Mayo スコアの内視鏡検査サブスコアが 0 点と定義した。

部分 Mayo スコア

部分 Mayo スコア（内視鏡検査サブスコアを含まない Mayo スコア）をベースラインおよび Week 2，Week 4，Week 8，Week 12 に評価した。

Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）

IBDQ は本試験の副次的評価項目として使用され，ベースライン（Day 1）および Week 8 に被験者自身により記録された。IBDQ は，UC 患者を含む IBD 患者の疾患特異的な生活の質を評価する，精神測定学的にバリデートされた patient-reported outcome 評価尺度である。IBDQ は 32 項目の質問から構成されており，これらの項目は各ドメイン（腸機能，情動状態，全身症状および社会的機能）に分類される。各質問に対するスコアの合計は 32 から 224 の範囲であり，スコアの合計点が高いほど生活の質が良好であることを示している。

Inflammatory Bowel Disease Patient Reported Treatment Impact（IBD PRTI）

IBD PRTI 質問票（第 2 版）は，3 つの質問から構成されており，各質問には 5 ポイント Likert スケールを用いて得点を記載した。IBD PRTI は投与終了時（Week 8）または早期試験中止時に実施した。

1.1.5.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

薬物動態（PK）解析

Table 1-2 に示したように，トファシチニブのポピュレーション PK 解析および PK／薬力学（PD）的解析のため，全被験者から PK 解析用血漿サンプルをベースライン（Day 1），Week 2，Week 4 および Week 8 に採取した。

Table 1-2. PK 解析用サンプル採取時点：A3921063

ベースライン（Day 1）	Week 2	Week 4	Week 8
投与前，投与後 0.25，0.5，1，2～3 時間	計 2 サンプル（1 時間を超える間隔をおく）	計 2 サンプル（1 時間を超える間隔をおく）	投与前，投与後 0.25，0.5，1，2～3 時間

Source: A3921063 CSR Appendix A1

血漿中トファシチニブ濃度をバリデートされた高感度で，高特異性の高速液体クロマトグラフィ・タンデム質量分析（HPLC/MS/MS）法を用いて定量した。

薬力学（PD）解析

網状赤血球数を PD 解析の指標とし，血液学データの標準的な表示方法に従って示した。

ファーマコゲノミクス解析

本試験で血液サンプル（1 本）9 mL をベースライン（Day 1）時に採取した。これらのサンプルは治験薬に対する反応や UC の疾患や状態に関する探索的な追加研究のために採取，保存され，必要に応じて使用される。本試験単独ではファーマコゲノミクス解析を実施していない。

バイオマーカー

本試験では，副次的評価項目として CRP および糞便中カルプロテクチンの 2 つのバイオマーカーを測定した。CRP 測定用に血清 2 mL 以上を得るため，ベースライン，Week 4 および Week 8（投与終了時）の時点で血液サンプル（4 mL）を適切に表示された SST 管（血清分離剤を含む）に採取した。

糞便中カルプロテクチン用サンプルは，スクリーニングから追跡調査期間終了時（Week 12）までの治験実施施設来院ごとに採取した。便サンプルは適切に表示された糞便採取用容器に採取し，中央読影機関に発送するまで約−20ºC で凍結保存した。

探索的バイオマーカーとして，血清中免疫グロブリン G（IgG），IgM および IgA の濃度をベースラインおよび Week 8 の時点で測定した。

1.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性は，主に身体所見（診察），バイタルサイン，12 誘導心電図（ECG），臨床検査（血液学検査，血液生化学検査，尿検査）および有害事象に基づいて評価した。その他に，内視鏡検査，胸部 X 線撮影，QuantiFERON 検査を含む TB 検査などが含まれた。

1.1.6. 統計解析方法

1.1.6.1. 解析対象集団

各解析対象集団の定義を以下に示す。

最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされ，治療不成功のため試験を中止した，または本試験の二重盲検期間中に 1 週間以上治験薬の投与を受け，1 回以上適切に Mayo スコアが算出されたすべての被験者

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPAS）：FAS のうち，重大な治験実施計画書違反がないすべての被験者

安全性解析対象集団（SAS）：無作為割り付けされ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者

1.1.6.2. 統計解析

すべての 2 値変数の数および割合を含む要約統計量を投与群別に提示した。十分な例数の被験者が抗 TNFα薬の前治療を受けている場合, 2 値の評価項目の解析に使用するモデルに抗 TNFα薬の前治療歴の有無に基づくベースライン層別因子を含めることとした。

被験者に治療効果がみられない場合，または治療効果が消失した場合，その被験者は「治療不成功」とみなされ，Mayo スコアが記録されているか，またはデータが欠測しているかによらず，すべての 2 値の評価項目では，治療または薬剤の変更時点からノンレスポンダーに分類された。

被験者の評価例数が FAS の被験者数と等しくないことがある。治療不成功以外の理由（例えば，治療不成功に分類されない被験者の投与中止や，予め指定された来院の許容期間外の被験者の来院など）により，Week 8 の 2 値データが欠測している FAS の被験者は，2 値の評価項目では欠測値として扱われた。したがって，これらの被験者は評価に含まれなかった。

主要な有効性評価項目は Week 8 で臨床反応を達成した被験者（レスポンダー）の割合とした。主解析は FAS に対して実施した。Week 8 におけるレスポンダーの例数を投与群別に要約した。

本試験から得られるデータは，用量反応曲線の形状を E_0（プラセボ群の反応率のロジット）から始まり漸近線を示すようにゆっくりとした用量反応性の増加を表す 3 parameter maximal pharmacological effect（3 パラメータ最大薬理効果）（E_{max}）モデルに従うと仮定した。このモデルを用いて臨床反応，臨床的寛解，内視鏡的反応および内視鏡的寛解の評価項目を解析することを計画した。臨床反応および内視鏡的反応について，効果が用量反応曲線の急峻な傾きの部分に位置する点が E_{max} モデルを適合する上での問題と考えられた。本モデルはオーバーパラメータモデルであると考えられ，代替モデルの適合度が探索的に調べられた。その結果，本試験の用量の範囲全体にわたって，E_{max} モデルと比較して合理的な近似精度を示す用量線形モデルが選択された。最終的に選択したモデルとして，臨床反応および内視鏡的反応については用量線形モデル，臨床的寛解および内視鏡的寛解については 3 パラメータ E_{max} モデルをあてはめた。

各用量についてあてはまり曲線を信頼区間（CI）とともに図示した。用量反応曲線の各実薬群とプラセボ群との差の推定値とその 90% CI を本モデルから算出した。デルタ法を用いてこれらの結果を逆変換し，割合の差の点推定値とその 90% CI を求めた。

連続量の評価項目の解析に関して，被験者が「治療不成功」とみなされた場合，スコアが記録されているか，あるいはデータ欠測であるかに関わらず，治療もしくは薬剤の変更時点から欠測データをベースライン値で補完した［baseline observation carried forward（BOCF）］。

全 Mayo スコア（0～12 点）と部分 Mayo スコア（0～9 点）の一覧を示し，連続データとしてまとめた。ベースラインからの変化を投与群別に全時点にわたって要約した。用量反応性がある変化を視覚的に評価するため，Week 8 でのベースラインからの変化を用量別にプロットし，要約した。投与群，ベースラインスコアおよび抗 TNFα療法の前治療歴の有無の層別因子（十分な例数の被験者が抗 TNFα療法の前治療を受けていた場合）の項を用いた共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて，Week 8 のデータを解析した。プラセボ群と各実薬群の用量反応曲線内の差の推定値とその 90% CI を算出した。SAS Proc Mixed を用いて，繰り返し測定混合効果モデル（MMRM）により，部分 Mayo スコアのベースラインからの変化の経時測定データの解析を実施した。

IBDQ の全データの一覧を示し，各ドメインのデータとスコアの合計点を各用量の投与後の時点毎にまとめた。用量反応性がある変化を視覚的に評価するため，各ドメインおよびスコアの合計点のベースラインから Week 8 までの変化を用量別にプロットし，要約した。IBDQ の全データ（ベースラインおよび Week 8）について要約した。投与群とベースライン値に起因する変動を考慮した分散分析（ANOVA）を用いて，Week 8 でのベースラインからの変化を解析した。

カテゴリ変数の要約統計量を投与群別に示し，数および割合を求めた。Mayo スコア・サブスコアの一覧を示し，順位付けされたカテゴリカルデータとしてまとめた。また，ベースラインからの変化を度数分布表にまとめ，各ドメイン別に疾患の改善，変化なし，または悪化を評価した。投与を因子とする比例オッズモデルを用いてカテゴリ応答変数を解析した。

IBD PRTI は 3 つの質問からなり，5 ポイント Likert スケールを用いて記録された。各投与群のデータの一覧を示し，要約した。また，3 つの質問の各々について記述統計量を用いてまとめた。記述統計量を用いて全 IBD PRTI スコア（3 つの質問のスコアの和）を要約するものとした。

バイオマーカーのデータ（CRP および糞便中カルプロテクチン）は解析のために対数（自然対数）に変換した。連続変数については記述統計量を示した。血清中 IgG，IgM および IgA の濃度の一覧を示し，要約した。用量反応性がある変化を視覚的に評価するため，Week 8 でのベースラインからの変化を用量別にプロットし，要約した。

網状赤血球数は，血液学データの標準的な表示方法に従って示した。また，ベースラインからの変化について治験期間を通じてプロットし，要約した。用量反応性がある変化を視覚的に評価するため，網状赤血球数の Week 8 までの変化を用量別にプロットし，要約した。

安全性データは，治験依頼者の Data Standards に基づき要約した。有害事象および重篤な有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 13.0 を用いてコード化した。

1.2. 試験結果

1.2.1. 被験者の内訳および特性

被験者の内訳を Table 1-3 に要約した。

195 例の被験者が治験薬に割り付けられ，194 例が治験薬の投与を受けた。プラセボ群に割り付けられた 1 例（被験者 10691014）は治験薬の投与を受ける前に試験を中止した。157 例が試験を完了し，37 例が試験を中止した。治験薬と関連ありの試験中止理由は，有害事象（被験者 10211004，プラセボ群）および効果不十分であった（Table 1-3）。治験薬と関連なしの試験中止理由は，有害事象，追跡不能，試験参加への同意撤回，治験実施計画書違反などであった。

トファシチニブが投与された被験者について，血漿中トファシチニブ濃度の測定を行った。プラセボを投与された 48 例の被験者では血漿中トファシチニブ濃度の測定を実施しなかった。

トファシチニブが投与された被験者とプラセボが投与された被験者の 194 例全例（FAS）を対象として有効性解析を行った。PPAS（FAS の被験者うち，重大な治験実施計画書違反がないすべての被験者）に該当する被験者は 185 例であった。

トファシチニブが投与された被験者全例を対象として有害事象および臨床検査データの解析を行った。プラセボ投与例では，48 例全例で有害事象の解析を，47 例で臨床検査データの解析を行った。

Table 1-3. 被験者の内訳：A3921063

	プラセボ	トファシチニブ BID				全体
		0.5 mg	3 mg	10 mg	15 mg	
スクリーニング例数						275
割り付け例数	49	31	33	33	49	195
投与例 [a]	48	31	33	33	49	194
完了例	35 (71.4)	20 (64.5)	26 (78.8)	31 (93.9)	45 (91.8)	157 (80.5)
中止例	13 (26.5)	11 (35.5)	7 (21.2)	2 (6.1)	4 (8.2)	37 (19.0)
治験薬と関連あり	6	6	5	2	1	-
有害事象	1	0	0	0	0	-
効果不十分	5	6	5	2	1	-
治験薬と関連なし	7	5	2	0	3	-
有害事象	2	2	0	0	2	-
追跡調査不能	1	0	0	0	0	-
同意撤回	2	2	2	0	0	-
治験実施計画書からの逸脱	2	1	0	0	1	-
薬物動態解析						
PK	0	31 (100)	33 (100)	33 (100)	49 (100)	146 (74.9)
有効性解析						
FAS	48 (98.0)	31 (100)	33 (100)	33 (100)	49 (100)	194 (99.5)
PPAS	46 (93.9)	30 (96.8)	31 (93.9)	30 (90.9)	48 (98.0)	185 (94.9)
安全性解析						
有害事象	48 (98.0)	31 (100)	33 (100)	33 (100)	49 (100)	194 (99.5)
臨床検査 [b]	47 (95.9)	31 (100)	33 (100)	33 (100)	49 (100)	193 (99.0)

Source: A3921063 CSR Table 13.1.1, 13.1.2 例数（%）

BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，PK：薬物動態，PPAS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

a. 被験者 10691014 はプラセボ群に無作為割り付けされたが，治験薬の投与を受ける前に試験を中止した。

b. 被験者 10551007 は有害事象のため試験を中止し，治験薬投与中止後の臨床検査を実施していない。

被験者背景を Table 1-4 に示した。

被験者はいずれも試験登録の 3 ヵ月以上前に UC と臨床診断された成人の男性および女性であり，被験者の 90.3%（176/195 例）は白人であった。被験者の年齢は 19～77 歳で，平均体格指数（BMI）はプラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ，25.5，26.3，24.8，25.4 および 25.6 kg/m^2 であった。被験者背景は投与群間で類似していた。

評価を受けた全被験者（195 例）のうち，66.0%の被験者は喫煙歴がなかったが，7.2%は喫煙者であり，26.8%は元喫煙者であった。

Table 1-4. 被験者背景：A3921063（割り付け例）

	プラセボ	トファシチニブ BID			
	N=49	0.5 mg N=31	3 mg N=33	10 mg N=33	15 mg N=49
性別	49	31	33	33	49
男性	23	17	19	21	26
女性	26	14	14	12	23
年齢（歳）	49	31	33	33	49
平均（標準偏差）	42.8 (14.7)	43.8 (13.4)	42.5 (14.3)	43.2 (12.8)	41.2 (13.5)
範囲	21～77	20～73	21～72	21～65	19～66
人種	49	31	33	33	49
白人	43	28	30	30	45
黒人	1	0	1	0	1
その他	5	3	2	3	3
体重（kg）	49	31	33	33	49
平均（標準偏差）	74.6 (15.6)	75.6 (13.3)	73.8 (16.4)	75.9 (13.2)	74.1 (17.7)
範囲	46.3～112.3	50.8～105.0	46.8～119.7	56.0～97.7	41.4～126.0
BMI（kg/m^2）	49	31	33	33	49
平均（標準偏差）	25.5 (4.1)	26.3 (3.7)	24.8 (3.9)	25.4 (4.0)	25.6 (5.2)
範囲	17.3～38.2	20.1～34.7	17.2～36.1	18.5～36.6	16.8～37.4
身長（cm）	49	31	33	33	49
平均（標準偏差）	170.7 (11.2)	169.3 (8.2)	172.0 (10.2)	172.8 (9.8)	169.7 (8.4)
範囲	150.0～194.0	151.0～187.0	158.0～194.0	152.0～196.0	155.0～189.0
喫煙状況，n（%）	49	31	33	32	49
非喫煙者	35 (71.4)	16 (51.6)	19 (57.6)	24 (75.0)	34 (69.4)
喫煙者	2 (4.1)	3 (9.7)	4 (12.1)	1 (3.1)	4 (8.2)
元喫煙者	12 (24.5)	12 (38.7)	10 (30.3)	7 (21.9)	11 (22.4)
喫煙期間（年）	14	15	12	8	15
平均（標準偏差）	30.5 (14.8)	27.0 (16.5)	27.6 (17.6)	24.0 (14.8)	24.2 (15.3)
範囲	4.0～52.0	0.4～59.0	5.0～54.0	0.0～41.0	0.3～46.0
禁煙後の期間（年）	12	12	9	7	11
平均（標準偏差）	8.2 (9.8)	12.6 (11.7)	12.3 (14.2)	7.7 (4.3)	13.6 (7.7)
範囲	0.1～34.0	1.0～35.0	0.3～46.0	2.0～13.0	4.0～32.0

Source: A3921063 CSR Table 13.2.1.1，13.2.1.3
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，N：割り付け例数，n：該当例数
BMI は体重／（身長×0.01）^{2} として算出した。

ベースライン時の疾患特性を Table 1-5 に示した。

初回診断後の UC の平均罹病期間はプラセボ群, トファシチニブ 0.5 mg, 3 mg, 10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ，8.80，8.84，8.88，10.93 および 7.61 年であった。1 年あたりの再燃回数（範囲）は 0～6 回であった。

ベースラインにおける Mayo スコアの平均値は全投与群にわたって類似していた。CRP の平均値はプラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ，9.7，18.8，12.6，11.3 および 17.1 mg/L であり，また糞便中カルプロテクチン濃度の平均値は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ，1733，1440，1474，1145 および 1523 mg/kg であった。

Table 1-5. ベースライン時の疾患特性：A3921063

	プラセボ	トファシチニブ BID			
	N=48	0.5 mg N=31	3 mg N=33	10 mg N=33	15 mg N=49
病変範囲，n（%）	47	30	32	31	46
直腸 S 状部	14 (29.79)	13 (43.33)	9 (28.13)	7 (22.58)	18 (39.13)
左側	12 (25.53)	8 (26.67)	11 (34.38)	11 (35.48)	11 (23.91)
広範囲	20 (42.55)	9 (30.00)	12 (37.50)	13 (41.94)	17 (36.96)
不明（特定できない）	1 (2.13)	0	0	0	0
初回診断後の UC の罹病期間（年）[a]					
平均	8.80	8.84	8.88	10.93	7.61
範囲	0.882～26.2	0.769～33.9	0.326～33.3	1.424～25.9	0.884～24.7
不明	0	0	0	0	0
1 年あたりの再燃回数					
平均	1.93	1.91	2.01	2.27	2.22
範囲	1.00～5.00	0.00～6.00	1.00～5.00	1.00～6.00	1.00～5.00
不明	4	2	0	0	11
Mayo スコア	46	31	33	33	49
平均（標準偏差）	8.2 (1.56)	8.6 (1.64)	8.3 (1.53)	8.0 (1.70)	8.0 (1.45)
範囲	4.00～11.00	6.00～12.00	6.00～12.00	3.00～11.00	5.00～11.00
CRP（mg/L）	48	31	33	32	49
平均（標準偏差）	9.7 (12.84)	18.8 (29.43)	12.6 (13.21)	11.3 (16.45)	17.1(26.44)
範囲	0.20～61.20	0.35～118.0	0.20～55.50	0.20～72.40	0.20～124.0
糞便中カルプロテクチン (mg/kg)	46	29	31	32	49
平均（標準偏差）	1733 (2595.5)	1440 (1623.4)	1474 (2182.4)	1145 (2000.6)	1523 (2574.5)
範囲	28.00～10617	28.00～5919	28.00～9134	28.00～10485	28.00～13590

Source: A3921063 CSR Table 13.2.2，13.2.4
直腸 S 状部 UC では，病変部位が直腸または直腸 S 状部のみの場合とした。左側 UC では，直腸および S 字結腸での病変の有無によらず，病変部位が下行結腸の場合（病変部位に上行結腸および横行結腸を含まない）とした。広範囲の UC は，上行結腸および横行結腸に病変がある場合（その他の病変部位によらない）とした。
病変部位が複数の場合のデータを含む。
BID：1 日 2 回，CRP：C-反応性蛋白，N：割り付け例数，n：該当例数，UC：潰瘍性大腸炎
a. 初回診断から本試験の Day 1 までの期間を示す。

1.2.2. 有効性の結果

Week 8 での臨床反応の結果を Table 1-6 に示した。

有効性の主要評価項目である Week 8 での臨床反応率（臨床反応の基準に合致した被験者の割合）は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 47.5%，29.6%，51.6%，63.3%および 80.0%であった（FAS）。抗 TNFα薬による前治療歴がある被験者，ない被験者，抗 TNFα薬による前治療が無効であった被験者，有効であった被験者，免疫抑制剤が無効であった被験者および有効であった被験者の各集団で類似した結果が得られた。

Table 1-6. Week 8 での臨床反応：A3921063（FAS）[a]

レスポンダー	プラセボ	トファシチニブ BID			
		0.5 mg	3 mg	10 mg	15 mg
割り付け例，N	40	27	31	30	45
n (%)	19 (47.5)	8 (29.6)	16 (51.6)	19 (63.3)	36 (80.0)
抗 TNFα薬の前治療あり，N	13	7	9	10	12
n (%)	5 (38.5)	1 (14.3)	3 (33.3)	6 (60.0)	8 (66.7)
抗 TNFα薬の前治療なし，N	27	20	22	20	33
n (%)	14 (51.9)	7 (35.0)	13 (59.1)	13 (65.0)	28 (84.8)
抗 TNFα薬無効例，N	11	1	5	6	9
n (%)	4 (36.4)	0	1 (20.0)	3 (50.0)	7 (77.8)
抗 TNFα薬有効例，N	29	26	26	24	36
n (%)	15 (51.7)	8 (30.8)	15 (57.7)	16 (66.7)	29 (80.6)
免疫抑制剤無効例 [b]，N	17	11	11	15	16
n (%)	6 (35.3)	4 (36.4)	2 (18.2)	9 (60.0)	12 (75.0)
免疫抑制剤有効例 [c]，N	23	16	20	15	29
n (%)	13 (56.5)	4 (25.0)	14 (70.0)	10 (66.7)	24 (82.8)

Source: A3921063 CSR Table 13.4.1.1.1
抗 TNFα薬および免疫抑制剤は WHO-Drug (Version 02Q2) coding dictionary の分類に基づく。
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N：評価対象例数，n：レスポンダーの例数，TNF：腫瘍壊死因子
a. FAS のうち，治療不成功以外の理由により Week 8 の 2 値データが欠測している被験者は評価に含まれなかった。
b. 潰瘍性大腸炎に対する治療が不成功であった免疫抑制剤はアザチオプリン，シクロスポリン，メルカプトプリン，メトトレキセート，チオグアニンを含む（Table 13.3.2.1）。
c. 治験期間中に併用された免疫抑制剤はアザチオプリン，タクロリムスを含む（Table 13.3.2.7）。

臨床反応に関して，last observation carried forward（LOCF）を用いた FAS 解析，PPAS 解析およびステロイド経口剤の用量を漸減した被験者を除いた FAS 解析の結果は FAS 集団の解析結果と類似していた。

用量線形性を示すロジスティック回帰により，Week 8 の臨床反応に対して解析を実施した（FAS）。Week 8 の臨床反応の解析結果を Table 1-7 に要約した。用量反応モデル（用量線形モデル）による解析の結果，トファシチニブ 10 mg BID 群および 15 mg BID 群において，Week 8 の臨床反応（FAS）に関するプラセボ群との差が 20%かつ 90%両側 CI の下限値が 0 を上回るという予め規定した proof-of-concept の基準を満たした。臨床反応率の推定値は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 0.400，0.413，0.484，0.675 および 0.786 であった。臨床反応について，用量線形モデルによって得られた推定値からプラセボ群との差がトファシチニブ 3 mg BID 群では 8.4%，10 mg BID 群では 27.5%および 15 mg BID 群では 38.6%であり，90%両側 CI の下限値がそれぞれ 5.2%，16.9%および 25.0%であった。

Table 1-7. Week 8 の臨床反応：A3921063（FAS）－ ロジスティック回帰

カテゴリ 投与群	臨床反応率 （推定値）	90% CI	プラセボ群との差	90% CI
割り付け例 [a]				
プラセボ	0.400	0.311, 0.488		
トファシチニブ 0.5 mg	0.413	0.327, 0.499	0.014	0.009, 0.019
トファシチニブ 3 mg	0.484	0.410, 0.557	0.084	0.052, 0.116
トファシチニブ 10 mg	0.675	0.600, 0.750	0.275	0.169, 0.382
トファシチニブ 15 mg	0.786	0.698, 0.873	0.386	0.250, 0.522
抗 TNFα薬の前治療なし				
プラセボ	0.454	0.355, 0.553		
トファシチニブ 0.5 mg	0.468	0.372, 0.564	0.014	0.009, 0.020
トファシチニブ 3 mg	0.539	0.455, 0.623	0.085	0.051, 0.119
トファシチニブ 10 mg	0.722	0.642, 0.801	0.268	0.163, 0.373
トファシチニブ 15 mg	0.821	0.738, 0.903	0.367	0.237, 0.497
抗 TNFα薬の前治療あり				
プラセボ	0.289	0.171, 0.406		
トファシチニブ 0.5 mg	0.300	0.183, 0.418	0.012	0.008, 0.016
トファシチニブ 3 mg	0.363	0.244, 0.482	0.075	0.047, 0.102
トファシチニブ 10 mg	0.559	0.430, 0.688	0.270	0.166, 0.374
トファシチニブ 15 mg	0.691	0.555, 0.827	0.402	0.257, 0.548

Source：A3921063 CSR Table 13.4.1.1.2

CI：信頼区間，FAS ：最大の解析対象集団，TNF：腫瘍壊死因子

a. 抗 TNFα薬による前治療歴の影響を考慮し，解析上，β0 の推定値に重みをつけるため，反応率の推定値およびプラセボ群との差は，抗 TNFα 薬による前治療歴の各カテゴリに含まれる被験者の割合に基づいて算出した。

副次的評価項目に関して，Week 8 に臨床的寛解が得られた被験者（FAS）の割合は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 12.2%，7.4%，35.5%，50.0%および 42.2%であった。用量反応モデル（E_{max} モデル）に基づく臨床的寛解の推定値は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 0.093，0.144，0.307，0.436 および 0.464 であった。モデルによって推測したプラセボ群との差は，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 5.1%，21.5%，34.3%および 37.2%であった。

Week 8 に内視鏡的反応が得られた被験者（FAS）の割合は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 55.0%，51.9%，61.3%，70.0%および 82.2%であった。モデル解析に基づく内視鏡的反応率の推定値は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 0.533，0.544，0.598，0.735 および 0.813 であった。モデルによって推測した反応率のプラセボ群との差は，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 1.1%，6.6%，20.3%および 28.0%であった。

Week 8 に内視鏡的寛解が得られた被験者（FAS）の割合は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 2.4%，7.4%，19.4%，30.0%および 26.7%であった。抗 TNFα薬による前治療歴がある被験者，ない被験者，抗 TNFα薬による前治療が無効であった被験者，有効であった被験者，免疫抑制剤が無効であった被験者および有効であった被験者の各集団で類似した結果が得られた。E_{max} モデルによる解析に基づく内視鏡的寛解の推定値は，プラ

セボ群，トファシチニブ 0.5 mg, 3 mg, 10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 0.024, 0.072, 0.200, 0.269 および 0.282 であった。E_{max} モデルによって推測した反応率のプラセボ群との差は，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 4.8%，17.5%，24.4%および 25.7%であった。

Mayo スコアについて，Week 8（ANCOVA）でのベースラインからの調整済み平均変化量は，−1.98（トファシチニブ 0.5 mg BID 群）から−4.45（トファシチニブ 15 mg BID 群）の値を示した。ベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差について，トファシチニブ 10 mg BID 群（−2.01，p=0.003）および 15 mg BID 群（−2.37，p <0.001）で統計的に有意な差が認められた。部分 Mayo スコアの MMRM 解析から，トファシチニブ 10 mg BID 群と 15 mg BID 群で，プラセボ群との統計的有意差が Week 2 に認められた。部分 Mayo スコアの Week 8（ANCOVA）でのベースラインからの調整済み平均変化量は，−1.29（トファシチニブ 0.5 mg BID 群）から−3.23（トファシチニブ 15 mg BID 群）の値を示した。ベースラインからの平均変化量のプラセボ群との差について，トファシチニブ 10 mg BID 群（−1.28，p=0.010）および 15 mg BID 群（−1.76，p <0.001）で統計的有意差が認められた。Mayo スコアの 4 つのサブスコアのすべてで，トファシチニブ 15 mg BID 群とプラセボ群の間のオッズ比の推定値に統計的に有意な差が認められた（排便回数：p=0.008，直腸出血：p=0.02，内視鏡検査所見：p=0.009，および PGA：p=0.019）。

IBDQ では，各ドメイン（腸機能，情動状態，全身症状および社会的機能）で用量反応的な改善傾向が認められ，トファシチニブ 15 mg BID 群で最も大きな改善がみられた。IBDQ のスコアの合計点について，Week 8 でのベースラインからの変化量［平均値（標準偏差：SD）］は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 27.73（29.77），27.72（33.37），30.30（27.29），30.35（39.79），50.72（35.54）であった。トファシチニブ 15 mg BID 群では，IBDQ スコアの合計点のベースラインからの平均変化量にプラセボ群と比較して統計的に有意な差が認められた（p=0.001）。

IBD PRTI の各サブスコアで用量反応的な改善傾向が認められた。治療に対する最高の満足度，前治療を上回る明確な治験薬優先傾向および治験薬を再使用する意思をそれぞれ報告した被験者の例数がトファシチニブ 15 mg BID 群で多かった。

バイオマーカー：ベースラインにおける CRP 濃度の幾何平均値はプラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 4.53，6.60，6.34，4.74 および 5.70 mg/L であった。Week 4 および Week 8 に，トファシチニブの用量反応性がある CRP 濃度のベースラインからの減少が認められた。Week 8 での CRP 濃度についてベースラインからの幾何平均値の変化量はプラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg, 3 mg, 10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 0.73, 0.75, 0.41，0.59 および 0.27 mg/L であった。すべての投与群で，Week 8 での CRP 濃度にベースラインからの調整済み平均変化量の減少が認められ，トファシチニブ 15 mg BID 群では，プラセボ群と比較して統計的に有意な減少が認められた（60%，p=0.002）。

ベースラインにおける糞便中カルプロテクチン濃度の幾何平均値は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg, 3 mg, 10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 635.4, 664.6, 718.1, 366.6 および 720.3 mg/kg であった。すべての時点でトファシチニブの用量反応性がある糞便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの減少が認められた。Week 8 での糞便中カルプロテクチン濃度について，ベースラインからの幾何平均値の変化量は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg およ

び 15 mg BID 群でそれぞれ 0.81，0.72，0.46，0.50 および 0.24 であった。すべての投与群で，Week 8 での糞便中カルプロテクチン濃度について，ベースラインからの調整済み平均変化量の減少が認められ，トファシチニブ 10 mg BID 群および 15 mg BID 群ではプラセボ群と比較して統計的に有意な減少が認められた（それぞれ，52%，p=0.035 および 61%，p=0.004）。

すべての投与群で Week 8 での IgG，IgM および IgA の濃度にごく軽度なベースラインからの変化が認められた。

1.2.3. 薬物動態の結果

あらかじめ治験実施計画書に規定したとおり，PK サンプルを採取し，血漿中トファシチニブ濃度を測定した。ポピュレーション PK 解析の結果は，別途，ポピュレーション PK 解析報告書にまとめた。

1.2.4. 薬力学またはその他の評価項目の結果

網状赤血球数に用量反応性のある変化は認められなかった。

1.2.5. 安全性の結果

1.2.5.1. 有害事象

試験治療下で認められた有害事象の要約を Table 1-8（因果関係を問わない）および Table 1-9（治験薬と関連あり）に示した。

因果関係を問わない有害事象は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 23 例（47.9%），19 例（61.3%），11 例（33.3%），14 例（42.4%）および 20 例（40.8%）に認められた。ほとんどの有害事象は，治験責任医師により治験薬の投与との関連なしと報告された。因果関係を問わない有害事象の発現割合は，全体として，トファシチニブ群とプラセボ群との間で類似していた。重篤な有害事象，重度の有害事象および有害事象に起因する投与中止の発現割合はトファシチニブを投与された被験者で低く，またいずれのトファシチニブ群でも重篤な有害事象の発現割合はプラセボ群における重篤な有害事象の発現割合より低かった。有害事象による用量減量または投与の一時中止した例数は 2 例であった（トファシチニブ 0.5 mg BID 群 1 例および 3 mg BID 群 1 例）。

Table 1-8. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921063

	プラセボ	トファシチニブ BID			
	N=48	0.5 mg N=31	3 mg N=33	10 mg N=33	15 mg N=49
有害事象発現件数	46	34	20	37	41
有害事象発現例数	23 (47.9)	19 (61.3)	11 (33.3)	14 (42.4)	20 (40.8)
重篤な有害事象発現例数 [a]	4 [b] (8.3)	1 (3.2)	1 [c] (3.0)	2 (6.1)	2 (4.1)
重度の有害事象発現例数	4 (8.3)	0	0	1 (3.0)	2 (4.1)
有害事象による中止例数	4 (8.3)	2 (6.5)	0	1 (3.0)	2 (4.1)
有害事象による減量または一時中止例数	0	1 (3.2)	1 (3.0)	0	0

Source: A3921063 CSR Table 13.6.2.1 （%）

BID：1 日 2 回，N：有害事象の評価可能例数

a. 重篤な有害事象の判定は医師評価に基づく。

b. このほかに子宮内薬物曝露 1 例が安全性データベースに入力されているが，本事象は重篤な有害事象と判断されなかった。また，本試験のプロジェクトデータベースへの入力要件に該当せず，重篤な有害事象としての集計に含めなかった。

c. 割り付け前に重篤な有害事象（大腸炎）1 例が報告されたが，試験治療下で発現が認められた有害事象ではないため，集計に含めなかった。

Table 1-9. 有害事象の要約（治験薬と関連あり）：A3921063

	プラセボ	トファシチニブ BID			
	N=48	0.5 mg N=31	3 mg N=33	10 mg N=33	15 mg N=49
有害事象発現件数	13	10	4	16	10
有害事象発現例数	8 (16.7)	6 (19.4)	4 (12.1)	8 (24.2)	8 (16.3)
重篤な有害事象発現例数 [a]	1 (2.1)	1 (3.2)	1 (3.0)	0	0
重度の有害事象発現例数	2 (4.2)	0	0	0	0
有害事象による中止例数	1 (2.1)	0	0	0	0
有害事象による減量または一時中止例数	0	1 (3.2)	1 (3.0)	0	0

Source: A3921063 CSR Table 13.6.3.1 （%）

BID：1 日 2 回，N：有害事象の評価可能例数

a. 重篤な有害事象の判定は医師評価に基づく。

全被験者（N=194）の 1%以上に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 1-10 に示した。最も多く報告された因果関係を問わない有害事象の器官別大分類（SOC）は，「胃腸障害」および「感染症および寄生虫症」であった。因果関係を問わない主な有害事象は潰瘍性大腸炎［22 例（11.3%）］および頭痛［14 例（7.2%）］であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度であった。

Table 1-10. 因果関係を問わない有害事象（≥1%）[a]：A3921063

器官別大分類 基本語（MedDRA v13.0）	プラセボ N=48	トファシチニブ BID 0.5 mg N=31	 3 mg N=33	 10 mg N=33	 15 mg N=49
血液およびリンパ系障害	2	0	0	0	1
貧血	0	0	1 (3.0)	0	1 (2.0)
胃腸障害	11	10	4	3	8
腹部膨満	0	1 (3.2)	1 (3.0)	0	1 (2.0)
腹痛	1 (2.1)	1 (3.2)	0	0	3 (6.1)
潰瘍性大腸炎	9 (18.8)	5 (16.1)	3 (9.1)	2 (6.1)	3 (6.1)
下痢	0	1 (3.2)	0	0	1 (2.0)
消化不良	0	2 (6.5)	1 (3.0)	0	0
悪心	2 (4.2)	0	0	1 (3.0)	2 (4.1)
嘔吐	0	1 (3.2)	0	0	2 (4.1)
全身障害および投与局所様態	3	3	1	0	1
無力症	1 (2.1)	0	1 (3.0)	0	0
疲労	1 (2.1)	1 (3.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	7	8	3	9	3
膀胱炎	0	1 (3.2)	0	0	1 (2.0)
胃腸炎	2 (4.2)	0	0	0	1 (2.0)
単純ヘルペス	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.0)
帯状疱疹	0	1 (3.2)	0	1 (3.0)	0
インフルエンザ	3 (6.3)	2 (6.5)	0	0	1 (2.0)
鼻咽頭炎	1 (2.1)	2 (6.5)	1 (3.0)	1 (3.0)	1 (2.0)
咽頭炎	0	1 (3.2)	1 (3.0)	0	0
副鼻腔炎	0	2 (6.5)	0	0	0
上気道感染	0	1 (3.2)	1 (3.0)	1 (3.0)	0
尿路感染	1 (2.1)	0	0	1 (3.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	2	1	2	3	5
関節痛	0	0	0	2 (6.1)	2 (4.1)
背部痛	1 (2.1)	0	1 (3.0)	0	1 (2.0)
筋痙縮	0	0	1 (3.0)	0	1 (2.0)
四肢痛	0	1 (3.2)	0	2 (6.1)	0
神経系障害	3	5	3	4	5
浮動性めまい	1 (2.1)	2 (6.5)	0	1 (3.0)	2 (4.1)
頭痛	2 (4.2)	2 (6.5)	3 (9.1)	3 (9.1)	4 (8.2)
精神障害	1	0	0	0	1
不眠症	1 (2.1)	0	0	0	1 (2.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	1	0	2	2
口腔咽頭痛	0	1 (3.2)	0	1 (3.0)	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	5	0	2	3	1
脱毛症	1 (2.1)	0	0	1 (3.0)	0
紅斑	2 (4.2)	0	0	0	0
発疹	0	0	2 (6.1)	1 (3.0)	0

Source: A3921063 CSR Table 13.6.2.2，13.6.2.2.1 例数（%）
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：有害事象の評価可能例数
a. 全被験者（N=194）の 1%以上で認められた有害事象

1.2.5.2. 死亡

本試験で死亡例は認められなかった。

1.2.5.3. 重篤な有害事象

試験治療下では，プラセボ群の被験者 4 例，トファシチニブの 0.5 mg BID 群および 3 mg BID 群の各 1 例とトファシチニブの 10 mg BID 群および 15 mg BID 群の各 2 例に重篤な有害事象が認められた。そのうち治験薬と関連ありとされた重篤な有害事象は 3 例［潰瘍性大腸炎 2 例（プラセボ群，トファシチニブ 3 mg BID 群各 1 例）および全身健康状態低下 1 例（トファシチニブ 0.5 mg BID 群）］であった。

このほか治験薬投与前に 1 例（被験者 10701001：トファシチニブ 3 mg BID 群）に重篤な有害事象（上腹部痛）が認められた。また，投与群の割り付け前に 1 例（被験者 10611002）に重篤な有害事象（大腸炎）が認められた（転帰：いずれも回復）。

プラセボ群 1 例（被験者 10711002）に父親の治験薬曝露に関連した子宮内曝露（EIU）が報告されたが，それに伴う有害事象は認められなかった。この妊娠時の薬物曝露に関する EIU は安全性データベースに入力された。しかし，本事象は医師評価により“重篤”ではなく，有害事象として本試験のプロジェクトデータベースに入力されなかった。

重篤な有害事象の一覧を Table 1-11 に示した。

Table 1-11. 重篤な有害事象一覧：A3921063

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v13.0 基本語）	投与終了日	発現日	消失日 [a]	治験薬との因果関係	重症度 [b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
トファシチニブ 0.5 mg BID 群											
10571003	白人	52/女性	全身健康状態低下	8	4	13	あり	中等度	入院	一時中止	回復
トファシチニブ 3 mg BID 群											
10301002	白人	48/男性	潰瘍性大腸炎	15	26	49	あり	中等度	入院	投与終了後	回復（後遺症あり）
10701001	白人	57/男性	上腹部痛	59	−13	NA	NA	中等度	入院	割り付け前	回復
トファシチニブ 10 mg BID 群											
10231008	白人	55/男性	薬物過敏症	24	39	40	なし	重度	入院，医学的に重要な事象	投与終了後	回復
			潰瘍性大腸炎	24	40	45	なし	重度	入院，医学的に重要な事象	投与終了後	回復
			腹部膿瘍	24	50	58	なし	重度	入院	投与終了後	回復
10351003	白人	42/女性	肛門膿瘍	57	56	[>85]	なし	中等度	入院	投与中止	軽快
トファシチニブ 15 mg BID 群											
10381018	白人	58/女性	潰瘍性大腸炎	6	2	62	なし	重度	入院	投与中止	回復
10571002	その他（Algerian）	33/男性	潰瘍性大腸炎	19	19	29	なし	重度	入院，医学的に重要な事象	投与中止	回復
プラセボ群											
10211004	白人	36/女性	潰瘍性大腸炎	14	14	22	あり	重度	入院	投与中止	回復
10371003	白人	32/女性	潰瘍性大腸炎	58	58	92	なし	重度	入院	投与中止	回復
10511001	白人	29/女性	潰瘍性大腸炎	57	70	72	なし	中等度	入院	投与終了後	回復（後遺症あり）
10551007	白人	77/女性	虚血性脳卒中	7	8	[>9]	なし	重度	入院，障害	投与終了後	軽快
10711002 非被験者 [c]	白人	32 [d]/男性	妊娠時の薬物暴露	61	NA	—	NA	—	不明	不明	不明
割り付け前											
10611002	不明	不明/不明	大腸炎	NA	NA	NA	NA	—	入院	NA	回復

Table 1-11. 重篤な有害事象一覧：A3921063

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v13.0 基本語）	投与終了日	発現日	消失日 [a]	治験薬との因果関係	重症度 [b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰

Source: A3921063 CSR Table 13.6.6, B6.1
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，NA：該当なし，－：Appendix B6.1 に該当情報なし
a. Appendix B6.1 から引用した。[ ]内は特定できない日数を示す。
b. Appendix B6.1 から引用した。
c. 被験者のパートナーに発現した事象（パートナーを介した曝露）。安全性データベースでは重篤な有害事象として報告されたが，治験データベースでの有害事象の重篤度は非重篤であった。本事象は Table 1-8 の集計には含まれていない。
d. CSR 15.2 項より引用した。

1.2.5.4. 有害事象による中止

有害事象による中止一覧を Table 1-12 に示した。中止に至った主な有害事象は潰瘍性大腸炎であった。臨床検査結果の異常による中止はなかった。

Table 1-12. 有害事象による中止一覧：A3921063

被験者 ID	有害事象 [a]（MedDRA v13.0 基本語）	発現日/消失日 [b]	重症度	転帰	治験薬との因果関係	重篤/非重篤 [c]
トファシチニブ 0.5 mg BID 群						
10381019	潰瘍性大腸炎	3/ 28	中等度	回復	なし	非重篤
10481001	潰瘍性大腸炎	19/ 26	中等度	回復	なし	非重篤
トファシチニブ 10 mg BID 群						
10351003 [d]	肛門膿瘍	56/ [>85]	中等度	軽快	なし	重篤
トファシチニブ 15 mg BID 群						
10381018	潰瘍性大腸炎	2/ 62	重度	回復	なし	重篤
	嘔吐	5/ 6	重度	回復	なし	非重篤
10571002	潰瘍性大腸炎	19/ 29	重度	回復	なし	重篤
プラセボ群						
10211004	潰瘍性大腸炎	14/ 22	重度	回復	あり	重篤
10371003 [d]	潰瘍性大腸炎	58/92	重度	回復	なし	重篤
10551007	虚血性脳卒中	8/ [>9]	重度	軽快	なし	重篤
10841002	潰瘍性大腸炎	73/ 78	中等度	回復	なし	非重篤

Source: A3921063 CSR Table 13.6.1.1，Appendix B1.1，B6.1
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a. 試験治療下で発現した有害事象
b. 治験薬投与開始日を Day 1 とした。[ ]内は特定できない日数を示す。
c. 医師の判断に基づく。
d. 試験中止には至らなかったが治験薬の投与中止に至った有害事象。1 例（被験者 10371003，プラセボ群）は重篤な有害事象（潰瘍性大腸炎）のため治験薬の投与を中止し（本被験者は追跡不能のため，試験を中止した），他の 1 例（被験者 10351003，トファシチニブ 10 mg BID 群）は重篤な有害事象（肛門膿瘍）のため治験薬の投与を中止した（本被験者は試験を完了した）。

1.2.5.5. 臨床検査，バイタルサイン，心電図およびその他の検査

主な臨床検査値の異常は好中球数増加，低比重リポ蛋白質（LDL）コレステロール増加，コレステロール増加，尿検鏡検査における白血球数（WBC）増加およびリンパ球低値であった。計 2 例の被験者で臨床検査値の異常が有害事象として各 1 件報告され，治験責任医師の評価に基づき臨床的に意味のある異常とみなされた［γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ-GTP）増加および脂質異常症］。すべての投与群で，好中球数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，血清クレアチニン，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）の平均値に，すべての時点でベースラインからの軽度な変化が認められた。全投与群を通じて Week 8 に，用量反応性のある LDL コレステロールの平均値の増加がみられた。

ベースライン以降の臨床的に意味のある可能性がある変動の基準値に合致したバイタルサインの発現割合は全投与群を通じて類似していた。臨床的に意味があると考えられたバイタルサインの値はなかった。心電図所見の異常はすべて，臨床的に意味のあるものではなかった。

1.3. 結論

- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象とした本試験で，有効性の主要評価項目である Week 8 の臨床反応率は，プラセボ群，トファシチニブ 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 47.5%，29.6%，51.6%，63.3%および 80.0%であった。用量反応モデル（用量線形モデル）による解析の結果（FAS），トファシチニブ 10 mg BID 群および 15 mg BID 群のいずれも，Week 8 の臨床反応率のプラセボ群との差が 20%かつ 90%両側 CI の下限値が 0 を上回るという予め規定した proof-of-concept の基準を満たした。

- Week 8 の臨床的寛解率は, プラセボ群, トファシチニブ 0.5 mg, 3 mg, 10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 12.2%，7.4%，35.5%，50.0%および 42.2%であった。用量反応モデル（ E_{max} モデル）による解析の結果（FAS），プラセボ群との差は，トファシチニブの 0.5 mg，3 mg，10 mg および 15 mg BID 群でそれぞれ 5.1%，21.5%，34.3%および 37.2%であり，90%両側 CI の下限値がそれぞれ 0.1%，9.7%，23.4%および 25.3%であった。

- 内視鏡的反応，内視鏡的寛解，Mayo スコア，部分 Mayo スコアおよび Mayo スコアのサブスコアを含むその他のすべての有効性評価項目について，用量反応性があるトファシチニブの効果が認められた。トファシチニブ 10 mg BID 群および 15 mg BID 群では Week 2 にトファシチニブの効果の発現が認められた。

- IBDQ および IBD PRTI により，トファシチニブ群で Week 8 に用量反応性がある生活の質の改善が認められた。

- Week 4 および Week 8 に，トファシチニブの用量反応性がある CRP 濃度のベースラインからの減少が認められた。Week 8 での CRP 濃度のベースラインからの調整済み平均変化量について，トファシチニブ 15 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意な減少が認められた（60%，p=0.002）。また，すべての時点でトファシチニブの用量反応性がある糞便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの減少が認められた。Week 8 での糞便中カルプロテクチン濃度のベースラインからの調整済み平均変化量について，トファシチニブ 10 mg BID 群および 15 mg BID 群でプラセボ群と比較して統計的に有意な減少が認められた（それぞれ，52%，p=0.035 および 61%，p=0.004）。

- 中等症から重症の活動期にある UC 患者で，8 週間にわたるトファシチニブの 15 mg 以下の用量での BID 投与の忍容性は概して良好であった。因果関係を問わない主な有害事象は潰瘍性大腸炎と頭痛であった。Week 8 の LDL コレステロールの平均値のベースラインからの増加が，トファシチニブの用量反応的に認められた。全般的に，本試験におけるトファシチニブの安全性および忍容性のプロファイルは，クローン病，関節リウマチおよび乾癬を有する被験者を対象とした試験で，本総括報告書作成時点までに報告されたトファシチニブの安全性および忍容性のプロファイルと同様であった。

2. A3921094 試験（5.3.5.1.2，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象として，トファシチニブ経口投与による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

2.1. 試験概要

治験実施施設：28 ヵ国，113 施設［オーストラリア 3 施設，オーストリア 1 施設，ベルギー1 施設，カナダ 4 施設，コロンビア 1 施設，クロアチア 1 施設，チェコ 2 施設，デンマーク 2 施設，エストニア 1 施設，フランス 3 施設，ドイツ 4 施設，ハンガリー4 施設，イスラエル 2 施設，イタリア 4 施設，日本 23 施設，ラトビア 1 施設，オランダ 1 施設，ニュージーランド 3 施設，ポーランド 4 施設，ルーマニア 1 施設，ロシア 4 施設，セルビア 4 施設，スロバキア 1 施設，南アフリカ 2 施設，スペイン 4 施設，ウクライナ 7 施設，英国 2 施設，米国 23 施設］

（無作為割り付けのなかった 31 施設は上記に含まれない）

公表文献：なし

治験期間：2012 年 4 月 18 日～2015 年 5 月 22 日

開発段階：第 3 相

2.1.1. 目的

主要目的：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，寛解導入におけるトファシチニブの有効性を評価する。

副次目的：

- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に，トファシチニブの安全性および忍容性を評価する。
- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に，粘膜治癒達成におけるトファシチニブの有効性を評価する。
- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に，トファシチニブ寛解導入療法がその他の臨床転帰に及ぼす影響を検討する。
- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に，寛解導入療法におけるトファシチニブの薬物動態（PK）を検討する。
- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に，トファシチニブ寛解導入療法が被験者の生活の質に及ぼす影響を検討する。

2.1.2. 試験デザイン

本試験は，中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象とした，第 3 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験であった。本試験は最長 3 週間のスクリーニング期間と Week 8 に最終完全評価を実施する 9 週間の二重盲検期間から構成された。Week 9 の所定

の投与および評価を終了した後，寛解維持試験（A3921096 試験）または長期非盲検試験（A3921139 試験）に移行しなかった被験者に対しては，4 週間の安全性に関する追跡調査を行った。

本試験の目標症例数は約 545 例とした。スクリーニング期間後，ベースライン来院時に組み入れ基準を満たした被験者を適格とした。当初，治験実施計画書ではトファシチニブ 10 mg 1 日 2 回（BID）群，トファシチニブ 15 mg BID 群またはプラセボ群に 2：2：1 の比で無作為に割り付けることとした。治験実施計画書の改訂 3 版でトファシチニブ 15 mg BID 群を削除する変更[注1)]を行い，治験実施計画書改訂 3 版が承認された後に組み入れられた被験者は，トファシチニブ 10 mg BID 群またはプラセボ群のいずれかに 4：1 の比で無作為に割り付けられた。改訂 3 版の承認以前に組み入れられた被験者は，改訂前の治験実施計画書に従って無作為化され，治験実施計画書改訂 3 版の承認の時点で治験薬投与を受けていた場合は，引き続き盲検下の投与を継続した。無作為化においては，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき被験者に対して層別割付を行った。

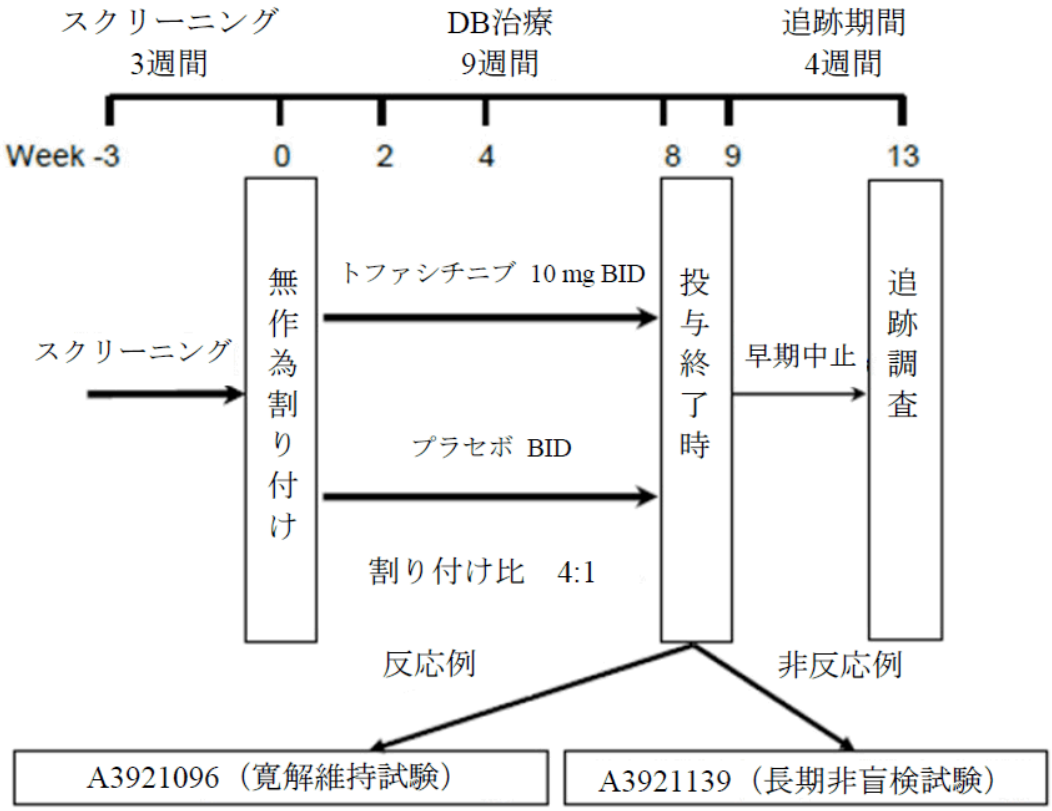
Week 8 に臨床反応または寛解の基準に合致し，Week 9 の二重盲検下での治験薬投与を完了した被験者は，寛解維持試験（A3921096 試験）の適格性評価に基づき，当該試験への移行を可能とした。なお，本試験における臨床反応とは，ベースラインから Mayo スコアが 3 点以上かつ 30%以上低下し，直腸出血サブスコアの 1 点以上低下または直腸出血サブスコアの絶対値が 0 または 1 点の場合と定義した。寛解は，評価時点での Mayo スコアが 2 点以下で，かつ個々のサブスコアが 1 点以下，および直腸出血サブスコアが 0 点の場合と定義した。

二重盲検期間を完了したが，Week 8に臨床反応の基準に合致せず，さらに中央読影機関で読影されたMayoスコアの内視鏡サブスコアに改善が認められなかった被験者は，Week 9の適格性評価に基づき，長期非盲検試験（A3921139試験）に参加可能とした。
寛解維持試験（A3921096 試験）または長期非盲検試験（A3921139 試験）に移行する被験者では，本試験の Week 9 の来院の手順が移行後の試験のベースライン来院での手順を一部兼ねることとした。

試験を早期中止した被験者および寛解維持試験または長期非盲検試験に移行しなかった被験者については，治験薬最終投与後4週間にわたり安全性に関する追跡調査を行った。
試験デザインを Figure 2-1 に示した。

注1) トファシチニブの関節リウマチを適応とした米国での新薬承認申請（New Drug Application: NDA）において，米国食品医薬品局（FDA）から 10 mg BID のリスク・ベネフィットのプロファイルに関しては追加データが必要であると指摘を受け，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 試験）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，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違いをより明確にするため 15 mg BID 群を削除することとした。

Figure 2-1. 試験デザイン：A3921094



Source：A3921094 CSR Figure 1
BID：1 日 2 回，DB：二重盲検

2.1.3. 診断および主な組み入れ基準

試験登録の 4 ヵ月以上前に UC と診断（内視鏡または放射線，および組織学的診断）された 18 歳以上の男女で，中等症から重症の活動期にある UC 患者［ベースライン（Visit 2）から 10 日以内の Mayo スコアが 6 点以上で，直腸出血サブスコアが 1 点以上かつ内視鏡サブスコア（flexible sigmoidoscopy または colonoscopy による）が 2 点以上の場合と定義］を組み入れた。また，UC に対する前治療［ステロイド，アザチオプリンまたは 6-メルカプトプリン（6-MP）の経口剤または注射剤，あるいは抗 TNF 薬］の少なくとも 1 つに対して効果不十分または忍容性不良の（治験責任医師による有害事象の判定に基づき治療を中止した）被験者を組み入れた。

併用可能薬の投与を受けている被験者では，割り付け前から用法・用量が一定である被験者を組み入れた。すなわち，経口 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤は，ベースラインの 4 週間以上前から試験期間中を通じて安定した用量で服用する場合に限り，また，経口ステロイド（プレドニゾン換算で最大 25 mg/day，ブデソニドは最大 9 mg/day）および抗生物質（メトロニダゾール，リファキシミンなど）は，ベースラインの 2 週間以上前から試験期間中を通じて安定した用量で服用する場合に限り適格とした。

また，分類不能大腸炎，顕微鏡的大腸炎，虚血性大腸炎，感染性大腸炎の存在，またはクローン病を示唆する臨床所見が認められる被験者，遠位 15 cm に病変が限局している被験者，過去に

UC の治療を受けていない（初回治療）被験者，劇症型大腸炎または中毒性巨大結腸症の臨床徴候のある被験者は本試験の組み入れ対象から除外した。

2.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

2.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号を Table 2-1 に示した。

Table 2-1. 治験薬：A3921094

薬剤名	剤型	投与量	Vendor ロット番号	Pfizer ロット番号
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	9634233017	11-009938
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	9634233020	12-000016
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	G12879	13-109537
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	G12886	13-109539
プラセボ	フィルムコート即放錠	0 mg	9625933009	10-089397
プラセボ	フィルムコート即放錠	0 mg	9625933010	11-003119
プラセボ	フィルムコート即放錠	0 mg	9625933014	12-002350

Source: A3921094 CSR Section 16.1.6

2.1.4.2. 用法および用量

トファシチニブ（5 mg または 10 mg）またはプラセボを BID（約 12 時間ごと）で経口投与した。

なお，治験実施計画書改訂 3 版の承認前に組み入れられ，トファシチニブ 15 mg BID 群に割り付けられた被験者で，治験実施計画書改訂 3 版の承認の時点で治験薬を投与していた場合は，引き続き盲検下で治験薬の投与（トファシチニブ 15 mg BID 投与）を継続した。

2.1.4.3. 投与期間

9 週間

2.1.5. 評価項目

2.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性主要評価項目を以下に示す。

- Week 8 に寛解（Remission）を達成した被験者の割合
  寛解は，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点の場合と定義した。

重要な有効性副次評価項目を以下に示す。

- Week 8 に粘膜治癒（Mucosal healing）を達成した被験者の割合
  粘膜治癒は，内視鏡サブスコアが 0 または 1 点の場合と定義した。

その他の有効性副次評価項目を以下に示す。

- Week 8 での臨床反応（Clinical reponse）を達成した被験者の割合
  臨床反応とは，Mayo スコアがベースラインから 3 点以上かつ 30%以上低下し，直腸出血サブスコアの 1 点以上低下または直腸出血サブスコアが 0 または 1 点の場合と定義した。

- Week 8 に内視鏡的寛解（Endoscopic remission）を達成した被験者の割合
  内視鏡的寛解とは，内視鏡サブスコアが 0 点の場合と定義した。

- Week 8 に臨床的寛解（Clinical remission）を達成した被験者の割合
  臨床的寛解とは, Mayo スコアが 2 点以下で, 個々のサブスコアが 1 点以下の場合と定義した。

- Week 8 に症候的寛解（Symptomatic remission）を達成した被験者の割合
  症候的寛解は，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアおよび排便回数サブスコアがいずれも 0 点の場合と定義した。

- Week 8 に深い寛解（Deep remission）を達成した被験者の割合
  深い寛解とは，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下，内視鏡サブスコアおよび直腸出血サブスコアがいずれも 0 点の場合と定義した。

- 各評価時点での部分 Mayo スコアおよびベースラインからの変化量の経時推移

- Week 8 における Mayo スコアのベースラインからの変化量

主な探索的な評価項目を以下に示す。

- 部分 Mayo スコアの寛解を達成した被験者の割合
  部分 Mayo スコアの寛解とは，部分 Moyo スコアが 2 点以下で個々のサブスコアが 1 点以下の場合と定義した。

- 部分 Mayo スコアの臨床反応を達成した被験者の割合
  部分 Mayo スコアの臨床反応とは，部分 Mayo スコアがベースライン値から 2 点以上低下した場合と定義した。

有効性は Mayo スコアおよび部分 Mayo スコアに基づき評価した。Mayo スコアは，UC の疾患活動性を評価するために作成された, 広く用いられている指標である。Mayo スコア（0～12 点）は，各ドメイン［排便回数，直腸出血，軟性 S 状結腸鏡検査所見および医師による全般評価（PGA）］から構成される。それぞれのサブスコアは 0 から 3 点で採点し，スコアが高いほど疾患が重度であることを示す。内視鏡検査の所見は，検査中に記録した動画（ビデオ）を用い，中央読影機関の読影者および治験実施施設の治験責任医師がそれぞれ読影した。Mayo スコアの算出に用いた被験者の排便回数サブスコアおよび直腸出血サブスコアは，排便日誌に記録されたデータを用いた。Mayo スコアはベースライン時および Week 9 に算出した。有効性主要評価項目（Week 8 に寛解を達成した被験者の割合）および重要な有効性副次評価項目（Week 8 に粘膜治癒を達成した被験者の割合）の評価では内視鏡検査の中央読影機関による読影結果を採用した。また，すべての有効性評価項目では治験実施施設および中央読影機関による読影結果を使用した。

Patient Reported Health Outcomes の評価には以下を含めた。

- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）
- Patient's Global Impression of Change（PGIC）
- Short Form-36（SF-36）第 2 版 acute 版
- Work Productivity and Activity Impairment Ulcerative Colitis（WPAI UC）第 2 版
- Euro Quality of Life 5 Dimensions/Visual Analog Scale（EQ-5D/VAS）
- Patient Reported Treatment Impact（PRTI）
- UC-Healthcare Resource Utilization-All（UC-HCRU）

2.1.5.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK解析のため，血液サンプルをWeek 2の投与前（0時間）および投与後0.5時間，およびWeek 8の投与前（0時間）および投与後2時間に採取し，血漿中トファシチニブ濃度を測定した。
バイオマーカーとして，高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）の濃度をベースライン時，Week 4 および Week 8 に測定した。

2.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性評価項目を以下に示す。

- 有害事象の発現割合および重症度
- 重篤な感染症の発現割合
- 脂質低下薬の新規併用の頻度
- 臨床検査値異常の発現割合および重症度，ならびに臨床検査値のベースラインからの変化
- バイタルサイン異常の発現割合，およびバイタルサインのベースラインからの変化
- 身体的検査におけるベースラインからの臨床的に意味のある変化の発現割合
- 心電図（ECG）異常の発現割合
- 判定委員会で判定された有害事象の要約
- 中央読影機関の病理専門医により確認評価された悪性腫瘍の要約

2.1.6. 統計解析方法

試験全体としての第 1 種の過誤確率を制御するため，固定順序法を用いた。初めに，主要評価項目についてトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の間で治療効果に差がないとする帰無仮説に対して両側有意水準 0.05 で検定を実施した。その結果が有意である場合に，次に重要な副次評価項目についてトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の間で治療効果に差がないとする帰無仮説に対して有意水準 0.05 で検定を実施した。主要評価項目の結果が有意であった場合に限り，

重要な副次評価項目の統計的有意性を主張できることとした。その他の有効性評価項目はすべて，多重比較に対する調整を行わず，有意水準 0.05 で評価した。

2.1.6.1. 解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：トファシチニブ群 10 mg BID またはプラセボ群に無作為割り付けされたすべての被験者

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPAS）：FAS のうち，治験実施計画書からの重大な逸脱がないすべての被験者

安全性解析対象集団：無作為割り付けされ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者

2.1.6.2. 統計解析

<u>有効性の主要評価項目および重要な副次評価項目の解析</u>

主要な解析対象集団は FAS とした。主要評価項目について，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）の χ^2 検定を用いて，投与群間の比較を行った。セル度数が小さい場合は，Fisher の直接確率検定を用いることとした。Week 8 に寛解を達成した被験者の割合の投与群間の差を，正規近似を用いた差の両側 95%信頼区間（CI）とともに示した。Week 8 の寛解のデータに欠測がある被験者はノンレスポンダーとする non-responder imputation（NRI）法を用いた。PPAS および治験実施計画書改訂 3 版後に割り付けられた被験者のみを対象として，上記と同じ解析を行った。さらに，主解析の結果の頑健性を評価するため，last observation carried forward（LOCF）法を用いて欠測値を補完した感度分析を行った。また，解析時に欠測値を除外した observed-case（観測データ）解析も行った。

主要評価項目の追加の感度分析は，治験実施施設で読影された内視鏡サブスコアによる寛解に基づいて実施した。

本試験の重要な副次評価項目は，感度分析を含めて，主要評価項目と同じ方法を用いて解析し，要約した。

<u>有効性のその他の副次評価項目の解析</u>

その他の副次評価項目については，多重比較に対する調整を行わず，FAS を対象に要約の記載および解析を行った。

2 値の評価項目は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域で層別した CMH の χ^2 検定を用いて解析した。セル度数が小さい場合は，Fisher の直接確率検定を用いた。投与群間の差を，正規近似を用いた差の両側 95% CI とともに示した。要約の記載および解析のいずれにおいても，欠測値の処理には NRI 法を用いた。

ベースライン時および Week 8 に測定した，Mayo スコアなどの連続値の副次評価項目は，観測データに基づき，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域を因子とし，ベースライン時のスコアを共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて，Week

8 におけるベースラインからの変化量として解析した。実測値およびベースラインからの変化量はいずれも，各来院時の記述統計量を用いて，投与群ごとに要約した。トファシチニブ 10 mg BID 群をプラセボ群と比較したときの差および 95% CI の推定値を算出した。

部分 Mayo スコアなどの経時的に繰り返し測定した連続値の副次評価項目については，ベースライン，投与群，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況，地域，来院，および投与群と来院の交互作用を固定効果とし，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて，ベースラインからの変化量を解析した。

有効性に関する感度分析

日本の治験実施施設を担当したモニター1 名に誤って非盲検情報の閲覧権限が付与された期間に当該モニターがモニタリングを実施した 3 例（被験者 ID13551003, 13551004, 13551007）において盲検性が維持されなかった可能性のあることが懸念された。このため，当該 3 例を FAS から除外した modified FAS（mFAS）を解析対象集団として有効性に関する主要評価項目および副次評価項目における感度分析を追加で実施することを開鍵前に決定した。

上記の追加で実施した感度分析の結果は，本 2.7.6 項の有効性の結果（2.2.2 項）および治験総括報告書に記載した。

部分集団解析

以下に示す対象とする個々の部分集団について，FAS を対象とし，内視鏡検査の中央読影機関による読影と治験実施施設による読影をともに用いて，有効性に関する主要評価項目，重要な副次評価項目およびその他の副次評価項目（臨床的寛解および臨床反応）の解析を行った。

- 抗 TNF 薬による前治療不成功（あり／なし）
- 抗 TNF 薬による前治療歴（あり／なし）
- ベースライン時のステロイド使用（あり／なし）
- 地域（3 区分：北米，欧州，その他）

各評価項目の定義を満たした例数および割合は，各部分集団の投与群ごとに示した。投与群間の差を，正規近似を用いた差の 95% CI とともに示した。セル度数が小さい場合を除き，部分集団内の投与群間差の検定にはχ^2 検定を用いた。セル度数が小さい場合は，Fisher の直接確率検定を用いた。また，部分集団間のオッズ比の均一性の評価には，Breslow-Day 検定を用いた。

Patient Reported Health Outcomes の解析

Patient Reported Health Outcomes の解析は FAS を対象に実施した。patient-reported outcomes（PRO）の評価項目の欠測値の頻度および割合ならびに欠測の理由は，FAS を対象に投与群ごとに要約した。

IBDQ の総スコアおよび各ドメインのスコアは，線形混合効果モデルを用いて，ベースラインからの変化量として解析した。IBDQ の総スコアが 170 点以上の臨床的寛解（IBDQ 寛解：IBDQ

remission）を示す被験者の割合，IBDQ の総スコアの 16 点以上の増加の臨床的に意義のある改善（IBDQ 反応：IBDQ response）を示す被験者の割合および IBDQ の腹部症状に関するドメインのスコアは，層別した CMH のχ^2検定または Fisher の直接確率検定（セル度数が小さい場合）を用いて解析した。欠測値がある被験者はノンレスポンダーとした。

PRTI および PGIC などの順序尺度の評価項目については，各時点で，観測データに基づき，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した CMH のχ^2検定を用いて，順序変数に対する解析を行った。

Week 8 の SF-36 および WPAI のデータは，観測されたデータに基づき ANCOVA を用いて，ベースラインからの変化量として解析した。

EQ-5D/VAS 機能指数および現状評価は，線形混合効果モデルを用いて，ベースラインからの変化量として解析した。EQ-5D/VAS の個々の項目について，観測データに基づき，頻度および割合を用いて，記述統計量として要約した。

UC-HCRU および医療機関のモジュールは，合計および頻度を用いて，記述統計量として報告した。

<u>バイオマーカーの解析</u>

hsCRP のデータおよびベースラインからの変化量は，濃度の中央値および幾何平均値を含め，投与群ごとに記述的に要約した。データの解析および要約については，測定値が定量限界未満（BLQ）であった場合，そのバイオマーカーに設定された測定下限より 10%低い値とした。一覧では，BLQ の値を“<LLQ”と記載した［ただし，定量下限（LLQ）の文字を定量下限値（“<0.11”）に置き換えた］。収集したデータが「実施せず」（ND）または「サンプルなし」（NS）であった場合は，測定値を欠測とし，欠測値の補完は行わなかった。

<u>薬物動態の解析</u>

血漿中トファシチニブ濃度は，用量および投与後の検体採取時間ごとに要約した。血漿中トファシチニブ濃度－時間データのポピュレーション PK 解析を行った。血漿中トファシチニブ濃度と有効性評価項目の関連性について，探索的モデルを用いた解析結果に基づいて検討した。

<u>安全性の解析</u>

安全性データについては，治験依頼者の Data Satandards に基づき要約した。有害事象および重篤な有害事象については，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.0 を用いてコード化した。

2.2. 試験結果

2.2.1. 被験者の内訳および特性

614 例が治験薬の割り付けを受け，このうち 598 例がトファシチニブ 10 mg BID 群（476 例）またはプラセボ群（122 例）に割り付けられた（FAS）。FAS の 598 例全例が，治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性解析対象集団）。治験実施計画書の改訂 3 版承認前にトファシチニブ 15 mg BID 群に割り付けられ，トファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた被験者は 16 例であり，これ

らの被験者は解析対象集団に含めなかった。トファシチニブ 15 mg BID 投与例を含むすべての割り付け例では，治験実施計画書の改訂 3 版前に割り付けられた被験者は 38 例であり，治験実施計画書の改訂 3 版後に割り付けられた被験者は 576 例であった。

被験者の内訳を Table 2-2 に示した。FAS の 598 例のうち，35 例（5.9%）が試験を中止し，563 例（94.1%）が試験を完了した。

Table 2-2. 被験者の内訳：A3921094

	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体
スクリーニング例数			990
割り付け例数	476	122	614 (62.0)[a,b]
治験実施計画書改訂3版の承認前	14	8	38[b]
治験実施計画書改訂3版の承認後	462	114	576
FAS	476 (100.0)	122 (100.0)	598 (100.0)
PPAS	443 (93.1)	117 (95.9)	560 (93.6)
安全性解析	476 (100.0)	122 (100.0)	598 (100.0)
有害事象[c]	476 (100.0)	122 (100.0)	598 (100.0)
臨床検査[d]	474 (99.6)	122 (100.0)	596 (99.7)
投与例	476	122	598
完了例	445 (93.5)	118 (96.7)	563 (94.1)
中止例[e]	31 (6.5)	4 (3.3)	35 (5.9)
主な中止理由			
死亡	1 (0.2)	0	1 (0.2)
治験薬と関連あり	19 (4.0)	2 (1.6)	21 (3.5)
有害事象	8 (1.7)	1 (0.8)	9 (1.5)
効果不十分[f]	11 (2.3)	1 (0.8)	12 (2.0)
治験薬と関連なし	11 (2.3)	2 (1.6)	13 (2.2)
有害事象	1 (0.2)	0	1 (0.2)
同意撤回	4 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.8)
治験実施計画書からの逸脱	4 (0.8)	1 (0.8)	5 (0.8)
その他	2 (0.4)	0	2 (0.3)

Source：A3921094 CSR Table 14.1.1.1.1，14.1.1.1.3，14.1.1.2.1，14.1.1.2.3，14.2.2.2，16.1.7.2 例数（%）
BID：1 日 2 回，FAS：最大解析対象集団，PPAS：治験実施計画書に適合した解析対象集団
a. 割り付け例数の割合は，スクリーニング例数（990 例）を分母として算出した。その他の割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群およびプラセボ群での各割り付け例数または全体（598 例）を分母として算出した。
b. トファシチニブ 15 mg BID 投与群が本試験から削除される前に，16 例がトファシチニブ 15 mg BID 群に割り付けられた。これら 16 例のデータは解析対象集団に含めず，有効性および安全性について別途に記述的に要約した。
c. 有害事象：割り付けられ，症例報告書の Adverse Event Report のページからデータベースへの入力が完了した全被験者
d. 臨床検査データ：割り付けられ，ベースラインとベースライン後の少なくとも 1 回の来院の両時点で臨床検査データが収集された全被験者。臨床検査値データがベースライン測定のみであった 2 例（被験者 10261004 および 12321003）は，臨床検査データを解析する際に解析対象集団に含めなかった。
e. トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（被験者 13561001）は，Week 8 の来院後に有害事象により試験を中止した。この被験者は完了例ではなく，中止例として集計した。
f. 潰瘍性大腸炎の悪化（有害事象）による中止の場合，主な中止理由は効果不十分に分類した。

本試験完了後の寛解維持試験または長期非盲検試験への移行状況を Table 2-3 に示した。トファシチニブ 10 mg BID 群の 58.2%およびプラセボ群の 30.3%の被験者が寛解維持試験（A3921096 試験）

に移行した。一方，トファシチニブ 10 mg BID 群の 32.6%およびプラセボ群の 63.1%の被験者が長期非盲検試験（A3921139 試験）に移行した。トファシチニブ 15 mg BID 投与例では 87.5%（14/16 例）が寛解維持試験に，6.3%（1/16 例）が長期非盲検試験に移行し，1 例は Week 8 完了後，いずれの試験へも移行しなかった（A3921094 CSR Table 14.1.1.3.2）。

Table 2-3. 完了例の寛解維持試験または長期非盲検試験への移行状況：A3921094

	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122	全体 N=598
寛解維持試験（A3921096）移行例	277 (58.2)	37 (30.3)	314 (52.5)
長期非盲検試験（A3921139）移行例	155 (32.6)	77 (63.1)	232 (38.8)
寛解維持試験または長期非盲検試験に移行せず[a, b]	14 (2.9)	4 (3.3)	18 (3.0)
医師の判断	2 (0.4)	0	2 (0.3)
追跡不能	0	0	0
被験者の意向	3 (0.6)	1 (0.8)	4 (0.7)
不適格	7 (1.5)	1 (0.8)	8 (1.3)
その他	2 (0.4)	2 (1.6)	4 (0.7)

Source：A3921094 CSR Table 14.1.1.3.1 例数（%）
早期中止例は，症例報告書の Study Continuation – Extension Rollover へのデータ入力の対象外としたため，上記の集計に含まれない。
BID：1 日 2 回，N：割り付け例数
a. Week 8 を完了したが，A3921096 試験または A3921139 試験に移行しなかった被験者。
b. 被験者 13561001（トファシチニブ 10 mg BID 群）は Week 8 を完了後，有害事象のため試験を中止した。本被験者は中止例として扱った。

投与群別の被験者背景（FAS）を Table 2-4 に示した。

男性の割合（59.2%）が女性の割合（40.8%）より大きく，被験者の 82.4%は白人であった。白人および黒人を除く人種の内訳で「アジア人」（11.4%），「その他」（3.0%）または「不明」（2.2%）に分類された被験者の中では，日本人（10.4%）が最も多かった。全体的に，地域別の組み入れは投与群間で類似していた。被験者の 59.7%は欧州の治験実施施設で，22.1%は北米の治験実施施設で組み入れられた。

全体として，被験者の平均年齢は 41.4 歳（範囲：18～81 歳），平均体重は 72.8 kg（範囲：37.0～156.5 kg），平均体格指数（BMI）は 24.6 kg/m^2（範囲：15.6～48.1 kg/m^2）であった。

Table 2-4. 被験者背景：A3921094（FAS）

	トファシチニブ 10 mg BID			プラセボ		
	男性 N=277	女性 N=199	計 N=476	男性 N=77	女性 N=45	計 N=122
年齢（歳）						
平均（標準偏差）	41.9 (14.7)	40.5 (13.3)	41.3 (14.1)	41.2 (15.2)	42.9 (15.6)	41.8 (15.3)
範囲	18～77	18～74	18～77	19～81	19～76	19～81
<18 ，n（%）	0	0	0	0	0	0
18～44，n（%）	165 (59.6)	130 (65.3)	295 (62.0)	47 (61.0)	25 (55.6)	72 (59.0)
45～64，n（%）	86 (31.0)	59 (29.6)	145 (30.5)	24 (31.2)	15 (33.3)	39 (32.0)
≥65，n（%）	26 (9.4)	10 (5.0)	36 (7.6)	6 (7.8)	5 (11.1)	11 (9.0)
人種，n（%）						
白人	230 (83.0)	165 (82.9)	395 (83.0)	62 (80.5)	36 (80.0)	98 (80.3)
黒人	2 (0.7)	1 (0.5)	3 (0.6)	1 (1.3)	2 (4.4)	3 (2.5)
アジア人	32 (11.6)	22 (11.1)	54 (11.3)	11 (14.3)	3 (6.7)	14 (11.5)
その他	6 (2.2)	9 (4.5)	15 (3.2)	1 (1.3)	2 (4.4)	3 (2.5)
不明	7 (2.5)	2 (1.0)	9 (1.9)	2 (2.6)	2 (4.4)	4 (3.3)
人種欄でアジア人，その他，不明と入力された被験者の地域分類，n（%）[a]						
インド亜大陸アジア人	2 (0.7)	2 (1.0)	4 (0.8)	0	0	0
東南アジア人	0	0	0	1(1.3)	0	1 (0.8)
北アメリカ先住民	0	1 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (2.2)	1 (0.8)
日本人	29 (10.5)	20 (10.1)	49 (10.3)	10 (13.0)	3 (6.7)	13 (10.7)
その他	7 (2.5)	8 (4.0)	15 (3.2)	1 (1.3)	1 (2.2)	2 (1.6)
不明	7 (2.5)	2 (1.0)	9 (1.9)	2 (2.6)	2 (4.4)	4 (3.3)
民族性，n（%）						
ヒスパニック／ラテン系	9 (3.2)	14 (7.0)	23 (4.8)	3 (3.9)	2 (4.4)	5 (4.1)
非ヒスパニック／非ラテン系	261 (94.2)	183 (92.0)	444 (93.3)	72 (93.5)	41 (91.1)	113 (92.6)
不明	7 (2.5)	2 (1.0)	9 (1.9)	2 (2.6)	2 (4.4)	4 (3.3)
地域，n（%）						
欧州	171 (61.7)	114 (57.3)	285 (59.9)	47 (61.0)	25 (55.6)	72 (59.0)
北米	55 (19.9)	47 (23.6)	102 (21.4)	17 (22.1)	13 (28.9)	30 (24.6)
その他	51 (18.4)	38 (19.1)	89 (18.7)	13 (16.9)	7 (15.6)	20 (16.4)
体重（kg）						
平均（標準偏差）	77.9 (15.6)	65.9 (15.8)	72.9 (16.8)	77.9 (17.1)	63.8 (11.6)	72.7 (16.7)
範囲	49.6～156.5	37.0～123	37.0～156.5	46.7～130	37.4～82.7	37.4～130
身長（cm）						
平均（標準偏差）	176.6 (7.5)	164.3 (7.2)	171.4 (9.6)	178.1 (7.1)	162.6 (7.4)	172.4 (10.4)
範囲	152.0～196.0	145.5～186.0	145.5～196.0	156.7～199.0	143.0～179.0	143.0～199.0
BMI（kg/m^2）						
平均（標準偏差）	24.9 (4.5)	24.4 (5.6)	24.7 (5.0)	24.5 (4.8)	24.2 (4.5)	24.4 (4.7)
範囲	16.9～48.1	15.8～45.6	15.8～48.1	15.6～41.4	15.6～35.1	15.6～41.4

Source：A3921094 CSR Table 14.1.2.1，14.1.2.1.3
BMI は体重（kg）／［身長（cm）×0.01］^{2} として算出した。
フランスの被験者では人種および民族性の情報を収集しなかった。
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，FAS：最大の解析対象集団，N：割り付け例数，n：該当例数
a. 地域分類は人種欄でアジア人，その他，または不明と入力された被験者に対して収集した。

ベースライン時の疾患特性を Table 2-5 に示した。

全体では，UC の罹病期間の中央値は 6.3 年（範囲：0.3～42.5 年）であった。直近の UC 再燃時点から経過した期間の中央値は 3.1 ヵ月（範囲：0.0～154.4 ヵ月）であった。

過去 12 ヵ月の UC 再燃回数の中央値は，2.0 回（範囲：0～12 回）であった。全体で，被験者の 99.3%に, 過去 12 ヵ月に 1 回以上の UC 再燃が認められた。再燃が認められなかった被験者は 0.7%, 再燃が 5 回以上認められた被験者は 3.7%であった。

過去 12 ヵ月に，50%を超える被験者が UC のために 1 回以上入院した（49.7%には過去 12 ヵ月の入院はなかった）。全体として，過去 12 ヵ月の平均入院回数は 0.5 回（範囲：0～6 回）であった。ベースライン時点で，被験者の 58.9%に UC による入院歴があった。過去の入院の頻度は投与群間で同程度であった。

全被験者では，ベースライン時の Mayo スコアの平均値は 9.0（SD：1.4）であり，投与群間で同程度であった。全被験者のベースライン時の部分 Mayo スコアの平均値は 6.4（SD : 1.2）であり，投与群間で同程度であった。ベースライン時の病型は，全体で，被験者の 53.3%に広範囲大腸炎または全大腸炎が認められ，トファシチニブ 10 mg BID 群では 53.1%，プラセボ群では 54.1%であった。ベースライン時の腸管外症状は，被験者全体の 23.7%に認められた。

被験者の 63.7%では喫煙歴なしであった。喫煙状況（喫煙歴なし，喫煙者，元喫煙者）は投与群間で類似していた。

疾患特性は投与群間で類似していた。

Table 2-5. ベースライン時の疾患特性：A3921094

	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122	全体 N=598
UCの罹病期間（年）			
平均（標準偏差）	8.3 (7.1)	8.4 (7.6)	8.3 (7.2)
中央値	6.5	6.0	6.3
範囲	0.3～42.5	0.5～36.2	0.3～42.5
直近のUC再燃時点から経過した期間（ヵ月）			
平均（標準偏差）	6.9 (13.5)	7.8 (12.8)	7.1 (13.3)
中央値	2.9	3.4	3.1
範囲	0.0～154.4	0.0～86.9	0.0～154.4
過去12ヵ月での再燃回数			
平均（標準偏差）	1.9 (1.4)	1.8 (1.1)	1.9 (1.3)
中央値	2.0	1.5	2.0
範囲	0～12	0～9	0～12
0回，n（%）	2 (0.4)	2 (1.6)	4 (0.7)
1～2回，n（%）	373 (78.4)	95 (77.9)	468 (78.3)
3～4回，n（%）	81 (17.0)	23 (18.9)	104 (17.4)
5回以上，n（%）	20 (4.2)	2 (1.6)	22 (3.7)
UCでの入院歴，n（%）			
N1	473	122	595
あり	280 (58.8)	72 (59.0)	352 (58.9)
なし	189 (39.7)	48 (39.3)	237 (39.6)
不明	4 (0.8)	2 (1.6)	6 (1.0)
過去12ヵ月の入院回数[a]			
N1	280	72	352
0回，n（%）	141 (50.4)	34 (47.2)	175 (49.7)
1～2回，n（%）	115 (41.1)	35 (48.6)	150 (42.6)
3～4回，n（%）	23 (8.2)	3 (4.2)	26 (7.4)
5回以上，n（%）	1 (0.4)	0	1 (0.3)
N	476	122	598
平均（標準偏差）	0.5 (0.9)	0.4 (0.7)	0.5 (0.9)
中央値	0.0	0.0	0.0
範囲	0～6	0～3	0～6
Mayoスコア[b]			
N1	475	121	596
平均（標準偏差）	9.0 (1.4)	9.1 (1.4)	9.0 (1.4)
中央値	9.0	9.0	9.0
範囲	5.0～12.0	6.0～12.0	5.0～12.0
部分Mayoスコア[b]			
N1	475	121	596
平均（標準偏差）	6.3 (1.2)	6.5 (1.2)	6.4 (1.2)
中央値	6.0	7.0	6.0
範囲	3.0～9.0	4.0～9.0	3.0～9.0
高感度C-反応蛋白（hsCRP）のベースライン値（mg/L）			
N1	469	121	NA
平均（標準偏差）	11.0 (18.6)	10.6 (14.7)	NA
中央値	4.4	4.7	NA
範囲	0.1～208.4	0.1～82.5	NA

Table 2-5. ベースライン時の疾患特性：A3921094

	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122	全体 N=598
病型，n（%）[c]			
N1	475	122	597
直腸S状結腸炎	65 (13.7)	19 (15.6)	84 (14.1)
左側大腸炎	158 (33.3)	37 (30.3)	195 (32.7)
広範囲大腸炎／全大腸炎	252 (53.1)	66 (54.1)	318 (53.3)
腸管外症状，n（%）[d]			
あり	119 (25.0)	23 (18.9)	142 (23.7)
なし	357 (75.0)	99 (81.1)	456 (76.3)
飲酒状況，n（%）			
あり	148 (31.1)	23 (18.9)	171 (28.6)
なし	328 (68.9)	99 (81.1)	427 (71.4)
喫煙状況，n（%）			
喫煙歴なし	301 (63.2)	80 (65.6)	381 (63.7)
喫煙者	22 (4.6)	4 (3.3)	26 (4.3)
元喫煙者	153 (32.1)	38 (31.1)	191 (31.9)
喫煙者の場合，喫煙期間（年）			
N1	22	4	26
平均（標準偏差）	15.9 (9.3)	22.3 (18.8)	16.8 (11.0)
中央値	14.5	15.5	15.0
範囲	4.0～35.0	8.0～50.0	4.0～50.0
元喫煙者の場合，禁煙後の期間（年）			
N1	153	38	191
平均（標準偏差）	13.4 (10.6)	16.0 (12.1)	13.9 (10.9)
中央値	10.0	10.5	10.0
範囲	1.0～46.0	2.0～48.0	1.0～48.0

Source：A3921094 CSR Table 14.1.2.1.3，14.1.2.2，14.3.4.1.8
BID：1 日 2 回，N：割り付け例数，n：該当例数，N1：欠測値なしの被験者数，NA：該当なし，UC：潰瘍性大腸炎
a. 平均，中央値，および範囲は UC での入院歴ありの被験者を対象に算出した。
b. 被験者 12641001 および 12041011 では，ベースラインの排便回数サブスコアおよび直腸出血サブスコアが欠測のため，Mayo スコアを算出できなかった。
c. 病型：複数病変がある場合は最大病変部を要約した。直腸炎：直腸に限局した病変，直腸 S 状結腸炎：直腸／S 状に限局した病変，左側大腸炎：遠位，脾湾曲部の結腸に限局した病変，広範囲大腸炎：近接結腸から脾湾曲部まで及ぶ病変，全大腸炎：大腸全体に及ぶ病変。
d. 過去またはベースライン時に活動的な腸管外症状を含む。

2.2.2. 有効性の結果

主要評価項目および重要な副次評価項目

Week 8 に寛解（主要評価項目）および粘膜治癒（重要な副次評価項目）を達成した被験者の割合をそれぞれ Table 2-6 および Table 2-7 に示した。トファシチニブ 10 mg BID 群では，Week 8 に寛解および粘膜治癒を達成した被験者の割合が，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p=0.0070 および p=0.0005）と治験実施施設による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p=0.0017

および p<0.0001）のいずれを用いても，プラセボ群に比べて有意に高かった。これらの結果はさまざまな感度分析によって頑健であることが示唆された。

Table 2-6. Week 8 に寛解を達成した被験者の割合：A3921094（FAS，NRI）

	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	
	n (%)	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値[b]
寛解				
中央読影機関による読影	88 (18.5)	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
治験実施施設による読影	118 (24.8)	14 (11.5)	13.3 (6.5, 20.2)	0.0017

Source：A3921094 CSR Table 14.2.2.1，14.2.2.2
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：寛解の基準に合致した被験者数，TNF：腫瘍壊死因子
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

Table 2-7. Week 8 に粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921094（FAS，NRI）

	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	
	n (%)	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値[b]
粘膜治癒				
中央読影機関による読影	149 (31.3)	19 (15.6)	15.7 (8.1, 23.4)	0.0005
治験実施施設による読影	202 (42.4)	28 (23.0)	19.5 (10.8, 28.2)	<0.0001

Source：A3921094 CSR Table 14.2.3.1，14.2.3.2
粘膜治癒は，Mayo スコアの内視鏡サブスコアが 0 または 1 点であることと定義した。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：粘膜治癒の基準に合致した被験者数，TNF：腫瘍壊死因子
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

部分集団解析の結果，投与群間差は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域の影響を受けないことが示された。

mFAS における Week 8 に寛解および粘膜治癒を達成した被験者の割合の結果を Table 2-8 に示す。mFAS においても FAS と一貫した結果が得られた。

Table 2-8. Week 8 に寛解および粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921094（mFAS，NRI）

	トファシチニブ 10 mg BID N=473	プラセボ N=122	プラセボ群との差	
	n (%)	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値[b]
寛解				
中央読影機関による読影	88 (18.6)	10 (8.2)	10.4 (4.4, 16.4)	0.0063
治験実施施設による読影	118 (24.9)	14 (11.5)	13.5 (6.6, 20.3)	0.0015
粘膜治癒				
中央読影機関による読影	149 (31.5)	19 (15.6)	15.9 (8.3, 23.6)	0.0004
治験実施施設による読影	201 (42.5)	28 (23.0)	19.5 (10.9, 28.2)	<0.0001

Source：A3921094 CSR Table 14.2.2.4，14.2.2.5，14.2.3.6，14.2.3.7
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，mFAS：盲検性の維持に影響する可能性があった 3 例を FAS から除いた集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：寛解または粘膜治癒の基準に合致した被験者数，TNF：腫瘍壊死因子
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した CMH のχ^2 検定を用いて算出した。

その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の結果を Table 2-9 に示した。Week 8 に臨床的寛解および臨床反応を達成した被験者の割合について，トファシチニブ 10 mg BID 群では，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p=0.0070 および p<0.0001）と治験実施施設による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p=0.0017 および p<0.0001）のいずれを用いても，プラセボ群に比べて有意に高かった。

Table 2-9. Week 8 のその他の副次評価項目：A3921094（FAS，NRI）

	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	
	n (%)	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値[b]
臨床的寛解				
中央読影機関による読影	88 (18.5)	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
治験実施施設による読影	118 (24.8)	14 (11.5)	13.3 (6.5, 20.2)	0.0017
臨床反応				
中央読影機関による読影	285 (59.9)	40 (32.8)	27.1 (17.7, 36.5)	<0.0001
治験実施施設による読影	289 (60.7)	42 (34.4)	26.3 (16.8, 35.8)	<0.0001
内視鏡的寛解				
中央読影機関による読影	32 (6.7)	2 (1.6)	5.1 (1.9, 8.3)	0.0345
治験実施施設による読影	52 (10.9)	3 (2.5)	8.5 (4.5, 12.4)	0.0039
症候的寛解				
中央読影機関による読影	56 (11.8)	7 (5.7)	6.0 (1.0, 11.1)	0.0601
治験実施施設による読影	74 (15.5)	9 (7.4)	8.2 (2.5, 13.8)	0.0217
深い寛解				
中央読影機関による読影	31 (6.5)	0 (0)	6.5 (4.3, 8.7)	0.0043
治験実施施設による読影	49 (10.3)	3 (2.5)	7.8 (4.0, 11.7)	0.0064

Source：A3921094 CSR Table 14.2.4.1，14.2.4.2
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszl，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：該当例数，TNF：腫瘍壊死因子
a. 95% CI は差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した CMH のχ^2 検定を用いて算出した。

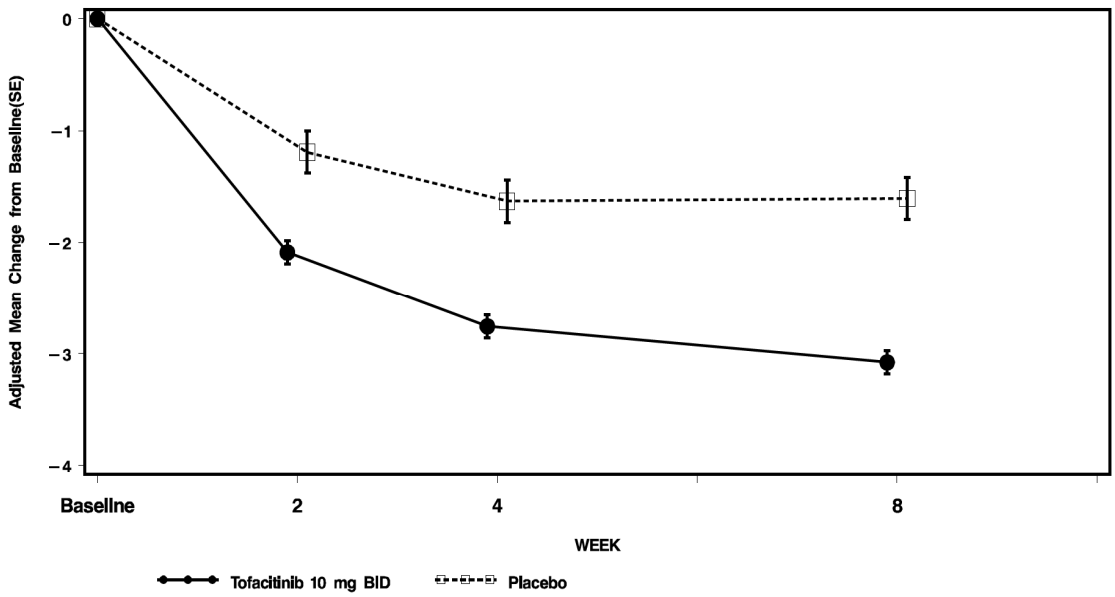
その他の副次評価項目である内視鏡的寛解および深い寛解については，トファシチニブ 10 mg BID 群では，Week 8 に内視鏡的寛解および深い寛解を達成した被験者の割合が，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれを用いても，プラセボ群に比べて有意に高かった。

抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況または地域により層別解析した結果，特定の部分集団によらず，治療効果が示された。

部分 Mayo スコアについて，投与後最初の評価時点である Week 2 に，トファシチニブ 10 mg BID 群で，プラセボ群に比べて有意に高いベースラインからの改善が認められ（差の平均値は−0.9，p<0.0001），Week 4 および Week 8 においても持続した改善がみられた［プラセボとの差の平均値：Week 4 で−1.1（p<0.0001）および Week 8 で−1.5（p<0.0001）］。

部分 Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の推移を Figure 2-2 に示した。

Figure 2-2. 部分 Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の推移（線形混合効果モデル）：A3921094（FAS，観測データ）



Source：A3921094 CSR Figure 14.2.5
BID：1日2回，FAS：最大の解析対象集団，SE：標準誤差

Mayo スコアのベースラインからの変化量を Table 2-10 に示した。Week 8 での Mayo スコアのベースラインからの変化について，トファシチニブ 10 mg BID 群では，プラセボ群に比べて統計的に有意な低下（改善）が認められた（プラセボ群との差：−1.9，p<0.0001）。

Table 2-10. Mayo スコアのベースラインからの変化量（共分散モデル）：A3921094（FAS，観測データ）

Week 8	ベースラインからの変化量			プラセボ群との差			
	N	調整済み平均	SE	差	SE	95% CI	p 値
トファシチニブ 10 mg BID	446	−3.8	0.1	−1.9	0.3	(−2.5, −1.4)	<0.0001
プラセボ	117	−1.8	0.3				

Source：A3921094 CSR Table 14.2.5.2
調整済み平均および p 値は，共分散モデルにより算出した：ベースラインからの変化量＝ 投与群＋ベースライン時の Mayo スコア＋抗 TNF 薬による前治療歴＋ベースライン時のステロイド使用状況＋地域。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：欠測データなしの被験者数，SE：標準誤差，TNF：腫瘍壊死因子

その他すべての 2 値の探索的評価項目（部分 Mayo スコアの寛解, 部分 Mayo スコアの臨床反応, Mayo スコアの個々のサブスコアにおける改善）について，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて，統計的有意差が Week 2 に認められ，Week 8 までに効果の持続または増大がみられた。

mFAS における Week 8 でのその他の副次評価項目の結果を Table 2-11 に，Mayo スコアのベースラインからの変化量を Table 2-12 に示した。mFAS においても FAS と一貫した結果が得られた。

Table 2-11. Week 8 でのその他の副次評価項目：A3921094（mFAS，NRI）

	トファシチニブ 10 mg BID N=473	プラセボ N=122	プラセボ群との差	
	n (%)	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値 [b]
臨床的寛解				
中央読影機関による読影	88 (18.6)	10 (8.2)	10.4 (4.4, 16.4)	0.0063
治験実施施設による読影	118 (24.9)	14 (11.5)	13.5 (6.6, 20.3)	0.0015
臨床反応				
中央読影機関による読影	284 (60.0)	40 (32.8)	27.3 (17.8, 36.7)	<0.0001
治験実施施設による読影	288 (60.9)	42 (34.4)	26.5 (17.0, 36.0)	<0.0001
内視鏡的寛解				
中央読影機関による読影	32 (6.8)	2 (1.6)	5.1 (1.9, 8.3)	0.0319
治験実施施設による読影	52 (11.0)	3 (2.5)	8.5 (4.6, 12.5)	0.0037
症候的寛解				
中央検査機関による読影	56 (11.8)	7 (5.7)	6.1 (1.1, 11.2)	0.0573
治験実施施設による読影	74 (15.6)	9 (7.4)	8.3 (2.6, 13.9)	0.0202
深い寛解				
中央検査機関による読影	31 (6.6)	0	6.6 (4.3, 8.8)	0.0040
治験実施施設による読影	49 (10.4)	3 (2.5)	7.9 (4.0, 11.8)	0.0060

Source：A3921094 CSR Table 14.2.4.3，14.2.4.4

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，mFAS：盲検性の維持に影響する可能性があった 3 例を FAS から除いた集団，NRI：non-responder imputation，N ：解析対象集団の例数，n：該当例数，TNF：腫瘍壊死因子

a. 95% CI は差に対する正規近似を用いて算出した。

b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した CMH のχ^2 検定を用いて算出した。

Table 2-12. Mayo スコアのベースラインからの変化量（共分散モデル）：A3921094（mFAS，観測データ）

Week 8	ベースラインからの変化量			プラセボ群との差			
	N	調整済み平均	SE	差	SE	95% CI	p 値
トファシチニブ 10 mg BID	443	−3.8	0.1	−1.9	0.3	(−2.5, −1.4)	<0.0001
プラセボ	117	−1.9	0.3				

Source：A3921094 CSR Table 14.2.5.6

調整済み平均および p 値は，共分散モデルにより算出した：ベースラインからの変化量＝ 投与群＋ベースライン時の Mayo スコア＋抗 TNF 薬による前治療歴＋ベースライン時のステロイド使用状況＋地域。

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，mFAS：盲検性の維持に影響する可能性があった 3 例（13551003, 13551004, 13551007）を FAS から除いた集団，N：欠測データなしの被験者数，SE：標準誤差，TNF：腫瘍壊死因子

Patient Reported Health Outcomes の評価項目

各投与群で 93.5%以上の被験者が IBDQ，EQ-5D，SF-36，PGIC および PRTI のすべての質問票への回答を所定の時点に完了した。

IBDQ 総スコアが 170 以上（IBDQ 寛解）を示した被験者の割合および IBDQ の総スコアがベースラインから 16 点以上増加（IBDQ 反応）した被験者の割合は，Week 8 でトファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて大きかった（Week 8 でのプラセボ群との差：IBDQ 寛解で 14.8 %，p=0.0041，IBDQ 反応で，15.0%，p=0.0012）。

SF-36 コンポーネントスコアについては，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて有意に高い改善が認められた。［Week 8 でのプラセボ群との差：身体的健康コンポーネントスコアで 4.2（p<0.0001），精神的健康コンポーネントスコアで 3.4（p<0.0005）］。

PRTI については，治療の評価（「とても満足」，「満足」：トファシチニブ 10 mg BID 群でそれぞれ 27.2%，44.3%，プラセボ群でそれぞれ 13.9%，25.4%），全般的な好みの評価（「はい，絶対に服用している薬の方を好みます」，「現在服用している薬のほうが少し好ましいと思います」：トファシチニブ 10 mg BID 群でそれぞれ 55.3%, 22.2%, プラセボ群でそれぞれ 32.0%, 17.2%），薬を再度服用することに対する患者の意思についての評価（「はい，絶対に同じ薬を再度使いたいと思います」，「同じ薬を再度使いたいと思います」：トファシチニブ 10 mg BID 群でそれぞれ 60.1%，20.7%，プラセボ群でそれぞれ 37.7%，25.4%）のいずれもトファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて有意に高かった（PRTI の 3 評価とも p<0.0001）。

EQ-5D Utility Index および VAS スコアにおけるベースラインからの変化では，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて，有意に高い改善が Week 2 の時点で（プラセボとの差：EQ-5D Utility Index で 0.04，p=0.0264，VAS スコアで 4.02，p=0.0162）認められ，このプラセボとの差は，Week 8 までに倍になった（EQ-5D Utility Index で 0.08，p<0.0001，VAS スコアで 8.19，p<0.0001）。

PGIC について，被験者による評価で「非常に大きく改善した」および「大きく改善した」と報告した被験者は，トファシチニブ 10 mg BID 群（それぞれ 23.7%，39.3%）でプラセボ群（それぞれ 11.5%，20.5%）に比べて多かった（p<0.0001）。

2.2.3. 薬物動態の結果

血漿中濃度－時間データのポピュレーション PK 解析の結果は，別途，ポピュレーション PK 解析報告書にまとめた。

2.2.4. 薬力学またはその他の評価項目の結果

バイオマーカーとして測定した hsCRP 濃度（mg/L）の平均ベースライン値は，トファシチニブ 10 mg BID 群（11.0）およびプラセボ群（10.6）で同様であった（Table 2-5）。ベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 10 mg BID 群（Week 4：−5.0，Week 8：−4.0）で，プラセボ群（Week 4：−1.5，Week 8：−0.2）に比べて大きく低下した。

2.2.5. 安全性の結果

2.2.5.1. 有害事象

試験治療下で発現した有害事象の要約を Table 2-13（因果関係を問わない）および Table 2-14（治験薬と関連あり）に示した。有害事象および重篤な有害事象の発現割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群で同程度であった。ほとんどの有害事象は軽度または中等度であった。

Table 2-13. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921094

	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体
安全性評価可能例	476	122	598
有害事象発現件数	580	135	715
有害事象発現例数	269 (56.5)	73 (59.8)	342 (57.2)
重篤な有害事象発現例数 [a]	16 (3.4)	5 (4.1)	21 (3.5)
重度の有害事象発現例数 [b]	20 (4.2)	5 (4.1)	25 (4.2)
有害事象による中止例数 [c]	18 (3.8)	2 (1.6)	20 (3.3)
有害事象による減量または一時中止例数	9 (1.9)	2 (1.6)	11 (1.8)

Source：A3921094 CSR Table 14.3.1.2.1 （%）

BID：1 日 2 回

治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。

a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。

b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて決定した。

c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報を基に有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

Table 2-14. 有害事象の要約（治験薬と関連あり）：A3921094

	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体
安全性評価可能例	476	122	598
有害事象発現件数	269	49	318
有害事象発現例数	144 (30.3)	32 (26.2)	176 (29.4)
重篤な有害事象発現例数 [a]	5 (1.1)	1 (0.8)	6 (1.0)
重度の有害事象発現例数 [b]	6 (1.3)	3 (2.5)	9 (1.5)
有害事象による中止例数 [c]	10 (2.1)	1 (0.8)	11 (1.8)
有害事象による減量または一時中止例数	3 (0.6)	0	3 (0.5)

Source：A3921094 CSR Table 14.3.1.3.1 （%）

BID：1 日 2 回

治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。

a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。

b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて決定した。

c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報を基に有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

いずれかの群で 2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 2-15 に示した。両投与群に最も多くみられた，試験治療下で発現した有害事象の器官別大分類（SOC）は，「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」であった。最も多くみられた試験治療下で発現した有害事象の基本語（PT）は，頭痛および鼻咽頭炎であり，発現割合は両投与群で同程度であった。

トファシチニブ 10 mg BID 群（23.3%）では，感染症が認められた被験者がプラセボ群（15.6%）に比べて多かった。両群で最も多くみられた感染症は，鼻咽頭炎（トファシチニブ 10 mg BID 群 7.1%，プラセボ群 7.4%）であった。

Table 2-15. 因果関係を問わない有害事象（≥2%）：A3921094

器官別大分類 基本語（MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122
血液およびリンパ系障害	19 (4.0)	7 (5.7)
貧血	11 (2.3)	6 (4.9)
胃腸障害	84 (17.6)	26 (21.3)
腹痛	16 (3.4)	4 (3.3)
潰瘍性大腸炎	11 (2.3)	5 (4.1)
悪心	15 (3.2)	5 (4.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (8.4)	10 (8.2)
疲労	10 (2.1)	4 (3.3)
発熱	14 (2.9)	3 (2.5)
感染症および寄生虫症	111 (23.3)	19 (15.6)
鼻咽頭炎	34 (7.1)	9 (7.4)
上気道感染	15 (3.2)	1 (0.8)
外陰部膣カンジダ症	0	1 (2.2)
臨床検査	39 (8.2)	4 (3.3)
血中コレステロール増加	10 (2.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (2.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	31 (6.5)	12 (9.8)
関節痛	14 (2.9)	6 (4.9)
背部痛	6 (1.3)	3 (2.5)
神経系障害	53 (11.1)	11 (9.0)
頭痛	37 (7.8)	8 (6.6)
生殖器系および乳房障害	3 (0.6)	3 (2.5)
不正子宮出血	0	1 (2.2)
外陰嚢胞	0	1 (2.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (4.2)	5 (4.1)
咳嗽	7 (1.5)	3 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	40 (8.4)	6 (4.9)
ざ瘡	10 (2.1)	0

Source：A3921094 CSR Table 14.3.1.2.6　　例数（%）
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者例数

トファシチニブ 10 mg BID 群の 6 例（1.3%）に，重篤な感染症（肛門膿瘍，蜂巣炎，クロストリジウム・ディフィシレ感染，熱性感染症，外耳炎および肺炎）が認められた。このうち，日和見感染と判定された事象はなかった。

本試験期間中に4例に帯状疱疹が認められ，その内訳はトファシチニブ10 mg BID群が3例（0.6%），プラセボ群が1例（0.8%）であった。トファシチニブ10 mg BID群の帯状疱疹の事象のうち，隣接した2件の皮膚筋炎が併発した1例と，3件と考えられる隣接しない皮膚筋炎が併発した1例の計2例は，日和見感染評価委員会（Opportunistic Infection Review Committee，OIRC）により日和見感染と判定された。帯状疱疹の事象はいずれも重篤ではなかった。

心血管評価項目判定委員会（Cardiovascular Endpoint Adjudication Committee，CV-EAC）により心血管事象と判定された有害事象は，トファシチニブ10 mg BID群の2例（いずれも重篤）に認められた。内訳は，重要な心血管危険因子を有する被験者での急性冠動脈症候群1例，および致死的な大動脈解離1例であった。

悪性腫瘍判定委員会（Malignancy Adjudication Committee，MAC）により悪性腫瘍と判定された事象は，トファシチニブ10 mg BID群の1例（皮膚有棘細胞癌）に認められた。本被験者には扁平上皮癌の既往があった。

肝事象評価委員会（Hepatic Event Review Committee，HERC）により確認されたHy’s lawに該当する被験者はいなかった。

消化管穿孔審査委員会（Gastrointestinal Perforation Review Committee，GIPRC）により消化管（GI）穿孔と判定された有害事象は，トファシチニブ10 mg BID群の2例（腸管穿孔および肛門膿瘍，いずれも重篤）に認められた。

2.2.5.2. 死亡

本試験期間中に，トファシチニブ10 mg BID群の1例が大動脈解離により死亡し，治験責任医師により治験薬と関連なしと判断された。

2.2.5.3. 重篤な有害事象

試験治療下では，重篤な有害事象がトファシチニブ10 mg BID群の16例（3.4%）およびプラセボ群の5例（4.1%）に認められた。最も多くみられた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎（UCの悪化）であった。

本試験で報告された重篤な有害事象の一覧をTable 2-16に示した。

Table 2-16. 重篤な有害事象一覧：A3921094

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v18.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
トファシチニブ10 mg BID群											
10111011	白人	43/女性	外耳炎	63	46	56	なし	重度	入院	投与量変更なし	回復
10171034	その他 (caucasian)	45/女性	倦怠感	69	55	58	なし	中等度	入院	投与量変更なし	回復
10171052	白人	66/男性	急性冠動脈症候群	60	20	30	なし	重度	入院	一時中止	回復
10261003	白人	34/女性	肺炎	27	27	35	あり	軽度	入院	投与中止	回復
10261004	白人	30/男性	潰瘍性大腸炎	6	7	10	なし	重度	入院	投与中止	回復
10261013	白人	63/男性	関節損傷	57	58	66	なし	重度	入院	NA	回復（後遺症あり）
10471005	白人	47/男性	腸管穿孔	39	39	50	あり	重度	入院，生命を脅かす	投与中止	回復
11651010	白人	29/女性	潰瘍性大腸炎	10	11	51	あり	重度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	10	11	51	あり	－	入院	投与中止	回復
12171003	白人	40/男性	大動脈解離	31	24	NA	なし	重度	入院，生命を脅かす	投与量変更なし	死亡
12231007	白人	32/男性	潰瘍性大腸炎	48	49	55	なし	重度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	48	49	55	なし	－	入院	投与中止	回復
12231011	白人	34/女性	熱性感染症	24	23	35	あり	重度	入院，医学的に重要な事象	投与中止	回復
12321003	白人	40/男性	潰瘍性大腸炎	1	9	23	なし	重度	入院	投与量変更なし	回復
			状態悪化	1	9	23	なし	－	入院	投与量変更なし	回復
			薬疹	1	63	NA	なし	重度	入院	NA	不明
			関節痛	1	63	NA	なし	重度	入院	NA	不明
			薬物過敏症	1	63	NA	なし	重度	入院	NA	不明
			蜂巣炎	1	62	63	なし	重度	入院	投与量変更なし	回復
13231001	アジア人	24/男性	クロストリジウム・ディフィシレ感染	8	25	36	なし	軽度	入院，医学的に重要な事象	投与終了後	回復
13261009	アジア人	19/女性	潰瘍性大腸炎	5	19	23	なし	中等度	入院	投与終了後	回復
			状態悪化	5	19	23	なし	－	入院	投与終了後	回復
13541001	白人	30/男性	肛門膿瘍	42	38	47	なし	軽度	入院	投与中止	回復
13811006	白人	62/男性	側頭動脈炎	36	26	36	あり	重度	入院	投与中止	回復

Table 2-16. 重篤な有害事象一覧：A3921094

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v18.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
プラセボ群											
10111015	白人	69/女性	外陰嚢胞	67	1	61	なし	中等度	入院	投与量変更なし	回復
10111019	白人	21/男性	潰瘍性大腸炎	35	36	48	なし	重度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	35	36	48	なし	－	入院	投与中止	回復
10171040	白人	23/男性	潰瘍性大腸炎	59	28	39	なし	中等度	入院	投与量変更なし	回復
			状態悪化	59	28	39	なし	－	入院	投与量変更なし	回復
10261012	白人	51/男性	動物咬傷	66	17	23	なし	重度	入院	投与量変更なし	回復
11991003	白人	32/女性	肺塞栓症	61	59	71	あり	中等度	入院	投与量変更なし	回復
割り付け前											
10171008	白人	48/女性	貧血	64	−6	−5	NA	重度	入院	割り付け前	回復
10171010	白人	60/女性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復
10171038	白人	25/男性	潰瘍性大腸炎	61	−5	−5	NA	重度	入院	割り付け前	回復
10481002	白人	37/男性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復
10741007	白人	20/女性	脱水	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復
11391001	白人	40/女性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復（後遺症あり）
			状態悪化	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復（後遺症あり）
11451004	白人	30/女性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復
12041009	白人	23/女性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復
			状態悪化	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復
12541001	白人	64/男性	急性心筋梗塞	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復
13231003	アジア人	50/女性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	－	医学的に重要な事象	割り付け前	回復
13351001	アジア人	35/男性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復
			状態悪化	NA	NA	NA	NA	－	入院	割り付け前	回復

Source：A3921094 CSR Table 14.3.2.2，16.2.7

a. 上記の一覧で「状態悪化」は，1 行上の欄に記載した有害事象の再発，再燃，悪化，増悪を示す。

b. A3921094 CSR Table 16.2.7 から引用した。「－」：Table 16.2.7 に該当情報なし。

2.2.5.4. 有害事象による投与中止

有害事象による中止一覧を Table 2-17 に示した。

有害事象により 20 例（3.3%）が治験薬の投与を中止した。その内訳はトファシチニブ 10 mg BID 群が 18 例（3.8%），プラセボ群が 2 例（1.6%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象で最も多くみられたものは潰瘍性大腸炎（UC の悪化）であった。なお，このほかに，1 例が大動脈解離による死亡（被験者 12171003）のために試験を中止した（Table 2-2，Table 2-16）。

Table 2-17. 有害事象による中止一覧：A3921094

被験者 ID	有害事象 [a]（MedDRA v18.0 基本語）	発現日/消失日 [b]	重症度	転帰	治験薬との因果関係	重篤/非重篤 [c]
トファシチニブ 10 mg BID群						
13561001	リンパ球減少症	57/85	軽度	回復	あり	非重篤
10261004	潰瘍性大腸炎	7/10	重度	回復	なし	重篤
10471005	腸管穿孔	39/50	重度	回復	あり	重篤
10481004	潰瘍性大腸炎	30/[>30]	中等度	未回復	なし	非重篤
10831005	上腹部痛	2/8	中等度	回復	あり	非重篤
11651010	潰瘍性大腸炎	11/51	重度	回復	あり	重篤
12041007	潰瘍性大腸炎	17/57	中等度	回復	なし	非重篤
12231007	潰瘍性大腸炎	49/55	重度	回復	なし	重篤
12301001	潰瘍性大腸炎	27/[>29]	中等度	未回復	なし	非重篤
12541004	潰瘍性大腸炎	2/15	重度	回復	なし	非重篤
12571009	潰瘍性大腸炎	6/[>9]	重度	未回復	なし	非重篤
10261003	肺炎	27/35	軽度	回復	あり	重篤
12231011	熱性感染症	23/35	重度	回復	あり	重篤
13541001	肛門膿瘍	38/47	軽度	回復	なし	重篤
11201024[d]	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	30/[>43]	重度	未回復	あり	非重篤
12571004	高トリグリセリド血症	30/59	軽度	回復	あり	非重篤
11651001	脱毛症	34/75	中等度	回復	あり	非重篤
13811006	側頭動脈炎	26/36	重度	回復	あり	重篤
プラセボ群						
10741017	肝酵素上昇	12/[>22]	中等度	未回復	あり	非重篤
10111019	潰瘍性大腸炎	36/48	重度	回復	なし	重篤

Source：A3921094 CSR Table 14.3.1.1.1，16.2.7
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a. 試験治療下で発現した有害事象
b. 治験薬投与開始日を Day 1 とした。[ ]内は特定できない日数を示す。
c. 医師の判断に基づく。
d. 被験者 11201024 は有害事象により投与を中止したが，中止理由は同意撤回であった。クレアチンホスホキナーゼの再検査後，治験薬の投与を中止した。

2.2.5.5. 臨床検査，バイタルサイン，心電図およびその他の検査

ANC，ALC，ヘモグロビン，クレアチニンまたは肝機能検査値（LFT）について，意味のある変化はみられなかった。

Week 8 の総コレステロール，低比重リポ蛋白質（LDL）および高比重リポ蛋白質（HDL）のベースラインからの平均増加率は，トファシチニブ 10 mg BID 群（総コレステロール 16.4%, LDL 16.3%, HDL 25.2%）でプラセボ群（総コレステロール 4.2%，LDL 6.4%，HDL 4.5%）に比べて高かった。トファシチニブ 10 mg BID 群では，Week 8 に，プラセボ群に比べて総コレステロール／HDL 比および LDL／HDL 比のベースラインからの低下が認められた。

Week 2，Week 4 および Week 8 のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）のベースラインからの増加率の中央値は，トファシチニブ 10 mg BID 群（それぞれ 40.1%，56.3%および 67.8%）でプラセボ群（それぞれ 2.2%，8.3%および 15.9%）に比べて高値であった。横紋筋融解症またはミオパチーの有害事象はなかった。

バイタルサイン，心電図および身体的検査所見で臨床的に意味のある変化はなかった。

2.3. 結論

- 本第 3 相試験により，中等度から重度の UC を有する被験者に対する導入療法としてのトファシチニブ 10 mg BID の有効性が示され，寛解（主要評価項目）および粘膜治癒（重要な副次評価項目）のいずれについても，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて統計的に有意に優れた治療効果が認められた。

- 導入療法としてのトファシチニブ 10 mg BID の有効性は，その他すべての有効性に関する副次評価項目および探索的評価項目，バイオマーカーならびに PRO の結果によって支持された。

- 抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況または地域にかかわらず，トファシチニブ 10 mg BID の治療効果が認められた。

- トファシチニブ 10 mg BID の投与により，Week 2 に部分 Mayo スコアの有意な改善が認められた。

- 8 週間の導入試験において，トファシチニブ 10 mg BID の投与の忍容性は良好であると考えられた。ほとんどの有害事象は軽度または中等度で，主な試験治療下で認められた有害事象は頭痛および鼻咽頭炎であり，発現割合はトファシチニブ群とプラセボ群で同程度であった。

- 感染症の発現割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群（23.3%）でプラセボ群（15.6%）に比べ高かった。トファシチニブ 10 mg BID 群の 3 例（0.6%）およびプラセボ群の 1 例（0.8%）に帯状疱疹が認められた。帯状疱疹はいずれも非重篤であった。このうち，隣接した皮膚筋炎（2 件）を併発した 1 例および隣接しない皮膚筋炎（3 件）を併発した 1 例の計 2 例が日和見感染と判定された。

- 判定による消化管穿孔（腸管穿孔および肛門膿瘍）がトファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例に認められ，プラセボ群には認められなかった。

- MAC により判定された悪性腫瘍（皮膚有棘細胞癌）がトファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例に認められ（Day 52 に診断），プラセボ群には認められなかった。

- トファシチニブ 10 mg BID 群では，プラセボ群に比べて総コレステロール，LDL，HDL およびCPKの増加ならびに総コレステロール／HDL比およびLDL／HDL比の低下が認められた。

- 8 週間の導入試験の安全性データでは，新たな所見および予測できなかった所見は認められなかった。

2.4. A3921094 試験における日本人集団と全集団の比較

A3921094 試験は国際共同試験として実施した。本試験には日本から 23 施設が参加し，62 例（トファシチニブ 10 mg BID 群：49 例，プラセボ群：13 例）が治験薬の投与を受けた。Week 8 完了後，36/62 例（58.1%）［トファシチニブ 10 mg BID 群：33/49 例（67.3%），プラセボ群：3/13 例（23.1%）］が A3921096 試験に，20/62 例（32.3%）［トファシチニブ 10 mg BID 群：10/49 例（20.4%），プラセボ群：10/13 例（76.9%）］が A3921139 試験に移行した。また，治験実施計画書の改訂 3 版承認前にトファシチニブ 15 mg BID の投与に割り付けられ，トファシチニブ 15 mg BID の投与を受けた 3 例は治験を完了し，いずれも A3921096 試験に移行した。

本項では，日本人集団と全集団の結果を示した。

2.4.1. 被験者背景

全集団および日本人集団の人口統計学的特性およびベースライン時の疾患特性を Table 2-18 に示した。

トファシチニブ 10 mg BID 群およびプラセボ群における年齢の平均値は全集団で 41.3 歳および 41.8 歳，日本人集団で 43.5 歳および 38.4 歳であった。トファシチニブ 10 mg BID 群 およびプラセボ群における体重の中央値は全集団で 70.3 kg および 71.3 kg，日本人集団で 58.1 kg および 55.0 kg，BMI の中央値は全集団で 24.0 kg/m^2 および 23.9 kg/m^2，日本人集団で 22.1 kg/m^2 および 20.3 kg/m^2 であり，日本人集団で低い値を示した。その他の人口統計学的特性に，全集団と日本人集団で大きな差は認められなかった。

トファシチニブ 10 mg BID 群およびプラセボ群における「ベースライン前 8 週間以内に免疫抑制薬の治療を受けた被験者の割合」は全集団で27.9%および25.4%，日本人集団で42.9%および61.5%であり，また，「ベースライン時の経口ステロイドの投与量」の平均値は全集団で 15.8 mg/day および 17.0 mg/day，日本人集団で 8.0 mg/day および 10.7 mg/day であったが，その他の前治療薬の使用状況に大きな差はみられなかった。また，トファシチニブ 10 mg BID 群およびプラセボ群における CRP の平均値は全集団で 11.0 mg/L および 10.6 mg/L，日本人集団で 8.0 mg/L および 8.2 mg/L であったが，その他の罹病期間やベースライン時の Mayo スコアなどに大きな差はみられなかった。

Table 2-18. 人口統計学的特性および疾患特性（FAS）：A3921094

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	合計	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	合計
評価例数	476	122	598	49	13	62
年齢，平均値（SD）	41.3 (14.1)	41.8 (15.3)	41.4 (14.3)	43.5 (14.7)	38.4 (16.4)	42.4 (15.1)
性別，n（%）						
男性	277 (58.2)	77 (63.1)	354 (59.2)	29 (59.2)	10 (76.9)	39 (62.9)
女性	199 (41.8)	45 (36.9)	244 (40.8)	20 (40.8)	3 (23.1)	23 (37.1)
体重（kg）						
平均値（SD）	72.9 (16.8)	72.7 (16.7)	72.8 (16.7)	60.3 (12.4)	57.3 (12.2)	59.7 (12.3)
範囲	37.0～156.5	37.4～130	37.0～156.5	41.0～94.1	37.4～79.5	37.4～94.1
BMI（kg/m2）						
平均値（SD）	24.7 (5.0)	24.4 (4.7)	24.6 (4.9)	22.4 (4.0)	20.7 (3.4)	22.0 (3.9)
範囲	15.8～48.1	15.6～41.4	15.6～48.1	17.0～33.3	15.6～25.4	15.6～33.3
罹病期間（年）						
平均値（SD）	8.3 (7.1)	8.4 (7.6)	8.3 (7.2)	10.1 (6.9)	6.0 (3.5)	9.3 (6.6)
範囲	0.3～42.5	0.5～36.2	0.3～42.5	0.8～25.5	2.9～15.2	0.8～25.5
病型，n（%）						
評価例数	475	122	597	49	13	62
直腸S状結腸炎	65 (13.7)	19 (15.6)	84 (14.1)	4 (8.2)	1 (7.7)	5 (8.1)
左側大腸炎	158 (33.3)	37 (30.3)	195 (32.7)	9 (18.4)	5 (38.5)	14 (22.6)
広範囲大腸炎/全大腸炎	252 (53.1)	66 (54.1)	318 (53.3)	36 (73.5)	7 (53.8)	43 (69.4)
喫煙歴，n（%）						
評価例数	476	122	598	49	13	62
喫煙歴なし	301 (63.2)	80 (65.6)	381 (63.7)	29 (59.2)	7 (53.8)	36 (58.1)
喫煙者	22 (4.6)	4 (3.3)	26 (4.3)	1 (2.0)	1 (7.7)	2 (3.2)
元喫煙者	153 (32.1)	38 (31.1)	191 (31.9)	19 (38.8)	5 (38.5)	24 (38.7)
潰瘍性大腸炎による過去の入院歴，n（%）						
評価例数	473	122	595	49	13	62
あり	280 (58.8)	72 (59.0)	352 (58.9)	35 (71.4)	10 (76.9)	45 (72.6)
なし	189 (39.7)	48 (39.3)	237 (39.6)	14 (28.6)	3 (23.1)	17 (27.4)
Mayoスコア						
評価例数	475	121	596	49	13	62
平均値（SD）	9.0 (1.4)	9.1 (1.4)	9.0 (1.4)	8.3 (1.3)	8.9 (1.5)	8.4 (1.4)
範囲	5.0～12.0	6.0～12.0	5.0～12.0	6.0～11.0	6.0～11.0	6.0～11.0
部分Mayoスコア						
評価例数	475	121	596	49	13	62
平均値（SD）	6.3 (1.2)	6.5 (1.2)	6.4 (1.2)	5.6 (1.0)	6.2 (1.2)	5.8 (1.1)
範囲	3.0～9.0	4.0～9.0	3.0～9.0	4.0～8.0	4.0～8.0	4.0～8.0

Table 2-18. 人口統計学的特性および疾患特性（FAS）：A3921094

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	合計	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	合計
ベースライン時のhsCRP（mg/L）						
評価例数	469	121	NA	49	13	NA
平均値（SD）	11.0 (18.6)	10.6 (14.7)	NA	8.0 (12.6)	8.2 (13.2)	NA
範囲	0.1～208.4	0.1～82.5	NA	0.1～67.3	0.5～49.8	NA
抗TNF薬，n（%）						
治療歴あり	254 (53.4)	65 (53.3)	319 (53.3)	24 (49.0)	7 (53.8)	31 (50.0)
効果不十分	243 (51.1)	64 (52.5)	307 (51.3)	23 (46.9)	6 (46.2)	29 (46.8)
ステロイド，n（%）						
治療歴あり	427 (89.7)	115 (94.3)	542 (90.6)	47 (95.9)	13 (100)	60 (96.8)
効果不十分[a]	350 (73.5)	98 (80.3)	448 (74.9)	34 (69.4)	10 (76.9)	44 (71.0)
ベースライン時の経口ステロイドの使用	214 (45.0)	58 (47.5)	272 (45.5)	20 (40.8)	7 (53.8)	27 (43.5)
ベースライン時の経口ステロイドの投与量（mg/day）[b]						
評価例数	193	50	NA	20	7	NA
平均値（SD）	15.8 (6.9)	17.0 (5.6)	NA	8.0 (5.8)	10.7 (3.5)	NA
免疫抑制薬，n（%）						
治療歴あり	371 (77.9)	84 (68.9)	455 (76.1)	40 (81.6)	12 (92.3)	52 (83.9)
効果不十分	360 (75.6)	83 (68.0)	443 (74.1)	38 (77.6)	11 (84.6)	49 (79.0)
ベースライン前8週間以内の治療歴あり	133 (27.9)	31 (25.4)	164 (27.4)	21 (42.9)	8 (61.5)	29 (46.8)

Source：A3921094 CSR Table 14.1.2.1，14.1.2.1.3，14.1.2.2，14.3.4.1.8，14.4.2.5.3，14.1.2.1.J，14.1.2.1.3.J，14.1.2.2.J，14.3.4.1.8.J，14.4.2.5.3.J
BMI は体重（kg）／［身長（cm）×0.01］^{2}として算出した。
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，FAS：最大の解析対象集団，N：割り付け例数，n：該当例数，NA：データなし（Not available），SD：標準偏差，TNF：腫瘍壊死因子
a. 過去に UC に対する経口あるいは静注ステロイドで効果不十分であった被験者
b. ベースライン時に経口ステロイドを使用した被験者数はブデソニドあるいはベクロメタゾンを使用した被験者を除く

2.4.2. 有効性の結果

主要評価項目および重要な副次評価項目の全集団と日本人集団の結果を本項に示した。

有効性に関する主要評価項目（Week 8 で寛解を達成した被験者の割合）の結果を Table 2-19 に示した。全集団におけるトファシチニブ 10 mg BID 群の Week 8 の寛解率（18.5%）はプラセボ群（8.2%）に比べて統計的に有意に高く（p=0.0070），日本人集団においてもトファシチニブ 10 mg BID 群の Week 8 の寛解率（22.4%）はプラセボ群（7.7%）に比べて高い値を示した。中央読影機関による内視鏡検査の読影結果および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果から

Week 8 に寛解が認められた被験者の割合は, 全集団でのトファシチニブ 10 mg BID 群およびプラセボ群の結果と日本人集団での結果に大きな差は認められなかった。

Table 2-19. Week 8 で寛解を達成した被験者の割合：A3921094（FAS，NRI）

	トファシチニブ 10 mg BID		プラセボ		プラセボ群との差	
	N	n (%)	N	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値[b]
全集団						
中央読影機関による読影	476	88 (18.5)	122	10 (8.2)	10.3 (4.3, 16.3)	0.0070
治験実施施設による読影	476	118 (24.8)	122	14 (11.5)	13.3 (6.5, 20.2)	0.0017
日本人集団						
中央読影機関による読影	49	11 (22.4)	13	1 (7.7)	14.8 (–3.9, 33.4)	
治験実施施設による読影	49	16 (32.7)	13	1 (7.7)	25.0 (5.4, 44.5)	

Source：A3921094 CSR Table 14.2.2.1，14.2.2.2，14.2.2.1.J，14.2.2.2.J
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：寛解の基準に合致した被験者数，TNF：腫瘍壊死因子
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

重要な副次評価項目（Week 8 で粘膜治癒を達成した被験者の割合）の結果を Table 2-20 に示した。

全集団における Week 8 の粘膜治癒率において，トファシチニブ 10 mg BID 群（31.3%）はプラセボ群（15.6%）に比べて統計的に有意に高く（p=0.0005），日本人集団においてもトファシチニブ 10 mg BID 群の Week 8 の粘膜治癒率（30.6%）はプラセボ群（15.4%）に比べて高い値を示した。

Table 2-20. Week 8 で粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921094（FAS，NRI）

	トファシチニブ 10 mg BID		プラセボ		プラセボ群との差	
	N	n (%)	N	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値[b]
全集団						
中央読影機関による読影	476	149 (31.3)	122	19 (15.6)	15.7 (8.1, 23.4)	0.0005
治験実施施設による読影	476	202 (42.4)	122	28 (23.0)	19.5 (10.8, 28.2)	<0.0001
日本人集団						
中央読影機関による読影	49	15 (30.6)	13	2 (15.4)	15.2 (–8.2, 38.7)	
治験実施施設による読影	49	26 (53.1)	13	2 (15.4)	37.7(13.6, 61.8)	

Source：A3921094 CSR Table 14.2.3.1，14.2.3.2，14.2.3.1.J，14.2.3.2.J
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：粘膜治癒の基準に合致した被験者数，TNF：腫瘍壊死因子
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

副次評価項目である Week 8 の臨床反応を達成した被験者の割合の全集団と日本人集団の結果を Table 2-21 に示した。

Table 2-21. Week 8 の臨床反応を達成した被験者の割合：A3921094（FAS，NRI）

	トファシチニブ 10 mg BID		プラセボ		プラセボ群との差	
	N	n (%)	N	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値[b]
全集団						
中央読影機関による読影	476	285 (59.9)	122	40 (32.8)	27.1 (17.7, 36.5)	<0.0001
治験実施施設による読影	476	289 (60.7)	122	42 (34.4)	26.3 (16.8, 35.8)	<0.0001
日本人集団						
中央読影機関による読影	49	34 (69.4)	13	3 (23.1)	46.3 (20.0, 72.6)	
治験実施施設による読影	49	34 (69.4)	13	3 (23.1)	46.3 (20.0, 72.6)	

Source：A3921094 CSR Table 14.2.4.1，14.2.4.2，14.2.4.1.J，14.2.4.2.J
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：臨床反応の基準に合致した被験者数，TNF：腫瘍壊死因子
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

全集団における部分 Mayo スコアについて，投与後最初の評価時点である Week 2 に，トファシチニブ 10 mg BID 群で，プラセボ群に比べて有意に高いベースラインからの改善が認められ（差の平均値： −0.9，p<0.0001），Week 4 および Week 8 においても持続した改善がみられた［プラセボとの差の平均値：Week 4 で−1.1（p<0.0001）および Week 8 で−1.5（p<0.0001）］。日本人集団においても，トファシチニブ 10 mg BID 群で，プラセボ群との差の平均値が Week 2 で−0.6，Week 4 で−1.4 および Week 8 で−1.7 と持続した改善が認められた。

Table 2-22. 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量：A3921094（FAS，観測データ）

	ベースラインからの変化量					
	トファシチニブ 10 mg BID		プラセボ		プラセボ群との差	
	N	LS Mean (SE)	N	LS Mean (SE)	差（95% CI）[a]	p 値[b]
全集団						
Week 2	464	−2.1 (0.1)	121	−1.2 (0.2)	−0.9 (−1.3, −0.5)	<0.0001
Week 4	460	−2.8 (0.1)	117	−1.6 (0.2)	−1.1 (−1.5, −0.7)	<0.0001
Week 8	448	−3.1 (0.1)	118	−1.6 (0.2)	−1.5 (−1.9, −1.1)	<0.0001
日本人集団						
Week 2	48	−1.9 (0.2)	13	−1.3 (0.5)	−0.6 (−1.6, 0.4)	
Week 4	46	−2.7 (0.2)	13	−1.3 (0.5)	−1.4 (−2.4, −0.4)	
Week 8	46	−3.1 (0.2)	13	−1.4 (0.5)	−1.7 (−2.7, −0.7)	

Source：A3921094 CSR Table 14.2.5.4，14.2.5.4.J
調整済み平均はベースライン，投与群，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況，地域，来院，および投与群と来院の交互作用を固定効果とし，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて算出した。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，LS Mean：最小二乗平均，N：欠測データなしの被験者数，TNF：腫瘍壊死因子

Mayo スコアのベースラインからの変化量を Table 2-23 に示した。全集団における Week 8 での Mayo スコアのベースラインからの変化について，トファシチニブ 10 mg BID 群では，プラセボ群に比べて統計的に有意な低下（改善）が認められた（プラセボ群との差：−1.9，p<0.0001）。日本人集団における Week 8 での Mayo スコアのベースラインからの変化についても，トファシチニブ 10 mg BID 群では，プラセボ群に比べて低下（改善）が認められた（プラセボ群との差：−2.1）。

Table 2-23. Mayo スコアのベースラインからの変化量（共分散モデル）：A3921094（FAS, 観測データ）

Week 8	ベースラインからの変化量			プラセボ群との差			
	N	調整済み平均	SE	差	SE	95% CI	p 値
全集団							
トファシチニブ 10 mg BID	446	−3.8	0.1	−1.9	0.3	(−2.5, −1.4)	<0.0001
プラセボ	117	−1.8	0.3				
日本人集団							
トファシチニブ 10 mg BID	46	−3.8	0.3	−2.1	0.7	(−3.5, −0.8)	
プラセボ	13	−1.7	0.6				

Source：A3921094 CSR Table 14.2.5.2，14.2.5.2.J
調整済み平均および p 値は，共分散モデルにより算出した：ベースラインからの変化量＝ 投与群＋ベースライン時の Mayo スコア＋抗 TNF 薬による前治療歴＋ベースライン時のステロイド使用状況＋地域。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：欠測データなしの被験者数，SE：標準誤差，TNF：腫瘍壊死因子

2.4.3. 薬力学またはその他の評価項目の結果

全集団での hsCRP 濃度（mg/L）のベースラインからの平均変化量について，トファシチニブ 10 mg BID 群では，Week 4（−5.0）および Week 8（−4.0）ともプラセボ群（Week 4：−1.5，Week 8：−0.2）に比べて大きく低下した。日本人集団での hsCRP 濃度（mg/L）のベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 10 mg BID 群で，Week 4（−4.2）および Week 8（−5.7）であり，プラセボ群（Week 4：−2.6，Week 8：−0.1）であり，全集団と日本人集団の結果に大きな差は認められなかった。

2.4.4. 安全性の結果

全集団および日本人集団において，試験治療下で発現した有害事象の要約（因果関係を問わない）を Table 2-24 に示した。因果関係を問わない有害事象の発現割合について，全集団では，トファシチニブ 10 mg BID 群で 56.5%（269/476 例），プラセボ群で 59.8%（73/122 例），日本人集団では，トファシチニブ 10 mg BID 群で 55.1%（27/49 例），プラセボ群で 69.2%（9/13 例）であり，全集団と日本人集団の結果に大きな差は認められなかった。

Table 2-24. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921094

	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体
全集団			
安全性評価可能例数	476	122	598
有害事象発現件数	580	135	715
有害事象発現例数	269 (56.5)	73 (59.8)	342 (57.2)
重篤な有害事象発現例数 [a]	16 (3.4)	5 (4.1)	21 (3.5)
重度の有害事象発現例数 [b]	20 (4.2)	5 (4.1)	25 (4.2)
有害事象による中止例数 [c]	18 (3.8)	2 (1.6)	20 (3.3)
有害事象による減量または一時中止例数	9 (1.9)	2 (1.6)	11 (1.8)
日本人集団			
安全性評価可能例数	49	13	62
有害事象発現件数	42	17	59
有害事象発現例数	27 (55.1)	9 (69.2)	36 (58.1)
重篤な有害事象発現例数 [a]	2 (4.1)	0	2 (3.2)
重度の有害事象発現例数 [b]	0	0	0
有害事象による中止例数 [c]	1 (2.0)	0	1 (1.6)
有害事象による減量または一時中止例数	1 (2.0)	0	1 (1.6)

Source：A3921094 CSR Table 14.3.1.2.1，14.3.1.2.1.J （%）
BID：1 日 2 回
a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。
b. 重症度は，有害事象の最大の重症度またはグレードに基づいて集計した。
c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報をもとに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

全集団および日本人集団において，試験治療下で発現した有害事象の要約（治験薬と関連あり）を Table 2-25 に示した。有害事象（治験薬と関連あり）の発現割合について，全集団ではトファシチニブ 10 mg BID 群で 30.3%（144/476 例），プラセボ群では全集団で 26.2%（32/122 例），日本人集団では，トファシチニブ 10 mg BID 群で 28.6%（14/49 例），プラセボ群で 30.8%（4/13 例）であった。有害事象の重症度は主に軽度または中等度であり，全体的に全集団と日本人集団で有害事象の発現割合，程度に大きな差は認められなかった。

Table 2-25. 有害事象の要約（治験薬と関連あり）：A3921094

	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体
全集団			
安全性評価可能例数	476	122	598
有害事象発現件数	269	49	318
有害事象発現例数	144 (30.3)	32 (26.2)	176 (29.4)
重篤な有害事象発現例数 [a]	5 (1.1)	1 (0.8)	6 (1.0)
重度の有害事象発現例数 [b]	6 (1.3)	3 (2.5)	9 (1.5)
有害事象による中止例数 [c]	10 (2.1)	1 (0.8)	11 (1.8)
有害事象による減量または一時中止例数	3 (0.6)	0	3 (0.5)
日本人集団			
安全性評価可能例数	49	13	62
有害事象発現件数	21	5	26
有害事象発現例数	14 (28.6)	4 (30.8)	18 (29.0)
重篤な有害事象発現例数 [a]	0	0	0
重度の有害事象発現例数 [b]	0	0	0
有害事象による中止例数 [c]	1 (2.0)	0	1 (1.6)
有害事象による減量または一時中止例数	0	0	0

Source：A3921094 CSR Table 14.3.1.3.1，14.3.1.3.1.J （%）
BID：1 日 2 回
a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。
b. 重症度は，有害事象の最大の重症度またはグレードに基づいて集計した。
c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報をもとに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた因果関係を問わない有害事象を Table 2-26 に示した。両投与群に最も多くみられた，試験治療下で発現した有害事象の器官別大分類（SOC）は，全集団，日本人集団のいずれにおいても「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」であった。概して，全集団と日本人集団で各有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

Table 2-26. 因果関係を問わない有害事象[a]：A3921094

器官別大分類 基本語（MedDRA v18.0）	全集団		日本人集団	
	トファシチニブ 10 mg BID N=476	プラセボ N=122	トファシチニブ 10 mg BID N=49	プラセボ N=13
血液およびリンパ系障害	19 (4.0)	7 (5.7)	2 (4.1)	1 (7.7)
貧血	11 (2.3)	6 (4.9)	1 (2.0)	1 (7.7)
胃腸障害	84 (17.6)	26 (21.3)	8 (16.3)	5 (38.5)
腹痛	16 (3.4)	4 (3.3)	1 (2.0)	0
潰瘍性大腸炎	11 (2.3)	5 (4.1)	1 (2.0)	0
悪心	15 (3.2)	5 (4.1)	1 (2.0)	1 (7.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (8.4)	10 (8.2)	1 (2.0)	0
疲労	10 (2.1)	4 (3.3)	0	0
発熱	14 (2.9)	3 (2.5)	1 (2.0)	0
感染症および寄生虫症	111 (23.3)	19 (15.6)	12 (24.5)	3 (23.1)
鼻咽頭炎	34 (7.1)	9 (7.4)	6 (12.2)	3 (23.1)
上気道感染	15 (3.2)	1 (0.8)	1 (2.0)	0
外陰部膣カンジダ症	0	1 (2.2)	0	0
臨床検査	39 (8.2)	4 (3.3)	6 (12.2)	0
血中コレステロール増加	10 (2.1)	0	3 (6.1)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (2.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	31 (6.5)	12 (9.8)	1 (2.0)	0
関節痛	14 (2.9)	6 (4.9)	0	0
背部痛	6 (1.3)	3 (2.5)	0	0
神経系障害	53 (11.1)	11 (9.0)	2 (4.1)	1 (7.7)
頭痛	37 (7.8)	8 (6.6)	2 (4.1)	0
生殖器系および乳房障害	3 (0.6)	3 (2.5)	0	1 (33.3)
不正子宮出血	0	1 (2.2)	0	1 (33.3)
外陰嚢胞	0	1 (2.2)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (4.2)	5 (4.1)	1 (2.0)	2 (15.4)
咳嗽	7 (1.5)	3 (2.5)	1 (2.0)	2 (15.4)
皮膚および皮下組織障害	40 (8.4)	6 (4.9)	2 (4.1)	1 (7.7)
ざ瘡	10 (2.1)	0	2 (4.1)	0

Source：A3921094 CSR Table 14.3.1.2.6，14.3.1.2.6.J　　例数（%）
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数
a. 全集団のいずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象を示す。

着目すべき有害事象（重篤な感染症，帯状疱疹，主要な心血管系事象，悪性腫瘍，消化管穿孔）の発現割合を Table 2-27 に示した。

トファシチニブ 10 mg BID 群の被験者であった 6 例（1.3%）に，重篤な感染症（肛門膿瘍，蜂巣炎，クロストリジウム・ディフィシレ感染，熱性感染症，外耳炎および肺炎）が認められた。このうち，日和見感染と判定された事象はなかった。日本人集団では，トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例に重篤な感染症（クロストリジウム・ディフィシレ感染）が認められた。

本試験期間中に，4 例に帯状疱疹が認められ，その内訳はトファシチニブ 10 mg BID 群が 3 例（0.6%），プラセボ群が 1 例（0.8%）であった。日本人集団では両投与群とも帯状疱疹は認められなかった。

心血管評価項目判定委員会（Cardiovascular Endpoint Adjudication Committee，CV-EAC）により心血管事象と判定された有害事象は，トファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例（いずれも重篤）に認められた。日本人集団では両投与群とも心血管事象と判定された有害事象は認められなかった。

悪性腫瘍判定委員会（Malignancy Adjudication Committee，MAC）により悪性腫瘍と判定された事象は，トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（皮膚有棘細胞癌）に認められた。日本人集団では両投与群とも悪性腫瘍と判定された有害事象は認められなかった。

肝事象評価委員会（Hepatic Event Review Committee，HERC）により確認された Hy's law に該当する被験者はいなかった。

消化管穿孔審査委員会（Gastrointestinal Perforation Review Committee，GIPRC）により消化管穿孔と判定された有害事象は，トファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例（腸管穿孔および肛門膿瘍，いずれも重篤）に認められた。日本人集団では両投与群とも消化管穿孔と判定された有害事象は認められなかった。

Table 2-27. 着目すべき有害事象の発現例数：A3921094

	全集団		日本人集団	
	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ
安全性解析対象例数	476	122	49	13
重篤な感染症（%）	6 (1.3)	0	1 (2.0)	0
帯状疱疹（%）	3 (0.6)	1 (0.8)	0	0
主要な心血管系事象（%）	2 (0.4)	0	0	0
悪性腫瘍（%）	1 (0.2)	0	0	0
消化管穿孔（%）	2 (0.4)	0	0	0
死亡例数（%）	1 (0.2)	0	0	0

Source：A3921094 CSR Table 14.3.2.1, 14.3.1.2.1, 14.3.1.4.4, 14.3.1.4.9, 14.3.2.1.J, 14.3.1.2.1.J, 14.3.1.4.4.J, 14.3.1.4.9.J, 16.2.7，16.2.7.2，16.2.7.6，16.2.7.7
BID：1 日 2 回

全集団同様，日本人集団においても，臨床検査，バイタルサイン，心電図および身体的検査所見で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

2.4.5. まとめ

日本人集団において，有効性の主要評価項目である Week 8 の寛解率，重要な副次評価項目である Week 8 の粘膜治癒率および副次評価項目である Week 8 の臨床反応率のプラセボ群に対するトファシチニブ 10 mg BID 群の割合は，全集団と同様に一貫して高い値を示した。また，部分 Mayo スコアにおいて，Week 2 からプラセボ群に比べ低下がみられ，Week 8 にかけて徐々にスコアが低下した。この傾向は全集団と日本人集団で同様であった。安全性については，有害事象の発現割合は全集団と日本人集団で同程度であり，重篤な有害事象および重度の有害事象の発現割合は日本人で高い傾向は認められなかった。発現割合の高かった器官別大分類は全集団と日本人集団ともに「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」であった。その他，トファシチニブで着目すべき有害事象（重篤な感染症，帯状疱疹，主要な心血管系事象，悪性腫瘍，消化管穿孔）に関しても日本人集団と全集団で発現状況が大きく異なる傾向は認められなかった。

以上のことから，トファシチニブ 10 mg BID による寛解導入療法において，日本人集団と試験全体の集団の有効性の結果に一貫性があり，安全性プロファイルは両集団で同様かつ新たな安全性上のシグナルがみられなかったことから，本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。

3. A3921095 試験（5.3.5.1.3，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象としてトファシチニブ経口投与による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

3.1. 試験概要

治験実施施設：29 ヵ国，124 施設［オーストリア 2 施設，オーストラリア 4 施設，ベルギー3 施設，ブラジル 1 施設，カナダ 3 施設，コロンビア 1 施設，クロアチア 2 施設，チェコ 2 施設，デンマーク 3 施設，エストニア 2 施設，フランス 6 施設，ドイツ 4 施設，ハンガリー9 施設，イスラエル 3 施設，韓国 8 施設，ラトビア 1 施設，オランダ 3 施設，ニュージーランド 4 施設，ポーランド 7 施設，ルーマニア 1 施設，ロシア 6 施設，セルビア 2 施設，スロバキア 4 施設，スペイン 2 施設，南アフリカ 3 施設，台湾 1 施設，ウクライナ 6 施設，英国 3 施設，米国 28 施設］

（無作為割り付けのなかった 45 施設は上記に含まれない）

公表文献：なし

治験期間：2012 年 6 月 21 日～2015 年 6 月 9 日

開発段階：第 3 相

3.1.1. 目的

主要目的：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，寛解導入におけるトファシチニブの有効性を評価する。

副次目的：

- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に，トファシチニブの安全性および忍容性を評価する。
- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に，粘膜治癒達成におけるトファシチニブの有効性を評価する。
- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に，トファシチニブ寛解導入療法がその他の臨床転帰に及ぼす影響を検討する。
- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に，寛解導入療法におけるトファシチニブの薬物動態（PK）を検討する。
- 中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象に，トファシチニブ寛解導入療法が生活の質に及ぼす影響を検討する。

3.1.2. 試験デザイン

本治験は，中等症から重症の活動期にある UC 患者を対象とした，第 3 相，無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較，多施設共同試験であった。本治験は，最長 3 週間のスクリーニング期間と Week 8 に最終完全評価を実施する 9 週間の二重盲検投与期間から構成された。Week 9

の所定の投与および評価を終了した後，寛解維持試験（A3921096 試験）または長期非盲検試験（A3921139 試験）に移行しなかった被験者に対しては，4 週間の安全性に関する追跡調査を行った。

本治験の目標症例数は約 545 例とした。スクリーニング期間後，ベースライン来院時に組み入れ基準を満たした被験者を適格とした。当初，治験実施計画書ではトファシチニブ 10 mg 1 日 2 回（BID）群，15 mg BID 群またはプラセボ群に，2 : 2 : 1 の比で無作為に割り付けた。治験実施計画書の改訂 2 版でトファシチニブ 15 mg BID 群を削除する変更[注1)]を行い，治験実施計画書改訂 2 版が承認された後に組み入れられた被験者はトファシチニブ 10 mg BID 群またはプラセボ群のいずれかに，4 : 1 の比で無作為に割り付けられた。治験実施計画書改訂 2 版の承認以前に組み入れられた被験者は，改訂前の治験実施計画書に従って無作為化され，治験実施計画書改訂 2 版が承認された時点で治験薬投与を受けていた場合，引き続き盲検化された治験薬の投与を継続した。無作為化においては，抗腫瘍壊死因子（TNF）薬による前治療歴，ベースライン時のステロイドの使用状況，地域に基づき被験者に対して層別割り付けを行った。

Week 8 に臨床反応または寛解の基準に合致し，Week 9 の二重盲検下での治験薬投与を完了した被験者は，寛解維持試験（A3921096 試験）への適格性評価に基づき，当該試験への移行を可能とした。なお, 本試験における臨床反応とは, ベースラインから Mayo スコアが 3 点以上かつ 30%以上低下し，直腸出血サブスコアの 1 点以上低下または直腸出血サブスコアの絶対値が 0 または 1 点の場合と定義した。寛解は，評価時点での Mayo スコアが 2 点以下で，かつ個々のサブスコアが 1 点以下，および直腸出血サブスコアが 0 点の場合と定義した。

二重盲検期間を終了し，Week 8 に臨床反応の基準に合致せず，中央読影機関で読影された内視鏡サブスコアに改善が認められなかった被験者は，Week 9 の適格性評価に基づき，長期非盲検試験（A3921139 試験）に参加可能とした。

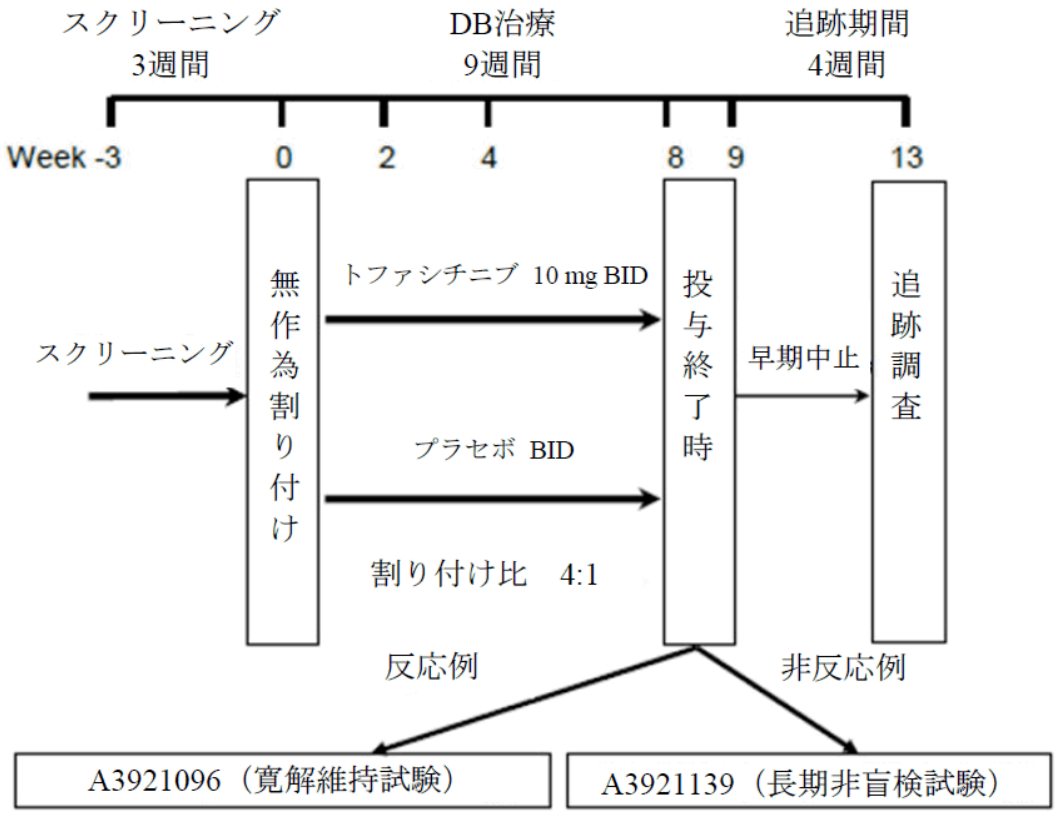
寛解維持試験（A3921096 試験）または長期非盲検試験（A3921139 試験）に移行する被験者では，本試験の Week 9 の来院の手順が移行後の試験のベースライン来院での手順を一部兼ねることとした。

治験を早期に中止した被験者および寛解維持試験または長期非盲検試験へ移行しなかった被験者については，治験薬最終投与後 4 週間にわたり安全性に関する追跡調査を行った。

試験デザインの図を Figure 3-1 に示した。

注1) トファシチニブの関節リウマチを適応とした米国での新薬承認申請（New Drug Application: NDA）において，米国食品医薬品局（FDA）から 10 mg BID のリスク・ベネフィットのプロファイルに関しては追加データが必要であると指摘を受け，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 試験）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, 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違いをより明確にするため 15 mg BID 群を削除することとした。

Figure 3-1. 試験デザイン：A3921095



Source：A3921095 CSR Figure 1
BID：1 日 2 回，DB：二重盲検

3.1.3. 診断および主な組み入れ基準

本治験登録の 4 ヵ月以上前に UC と診断（内視鏡検査または放射線，および組織学的診断）された年齢 18 歳以上の男女で，中等症から重症の活動期にある UC 患者［ベースライン（Visit 2）から 10 日以内の Mayo スコアが 6 点以上で, 直腸出血サブスコアが 1 点以上かつ内視鏡サブスコア（flexible sigmoidoscopy または colonoscopy による）が 2 点以上と定義］を組み入れた。また，UC に対する前治療［経口あるいは静注ステロイド，アザチオプリンまたは 6-メルカプトプリン（6-MP）または抗 TNF 薬］の少なくとも 1 つに対して効果不十分または忍容性不良（治験責任医師による有害事象の判定に基づき治療を中止した）の被験者を組み入れた。

併用可能薬の投与を受けている被験者では，割り付け前から用法・用量が一定である被験者を組み入れた。経口 5-アミノサリチル酸（5-ASA）は，ベースラインの 4 週間以上前から試験期間を通じて安定した用量で服用する場合に限り，また，経口ステロイド（プレドニゾン換算で最大 25 mg/day，ブデソニドは最大 9 mg/day）および抗生物質（メトロニダゾール，リファキシミンなど）は，ベースラインの 2 週間以上前から試験期間を通じて安定した用量で服用する場合に限り適格とした。

また，分類不能大腸炎，顕微鏡的大腸炎，虚血性大腸炎，感染性大腸炎の存在，またはクローン病を示唆する臨床所見が認められる被験者，遠位 15 cm に病変が限局している被験者，過去に

UC の治療を受けていない（初回治療）被験者，劇症型大腸炎または中毒性巨大結腸症の臨床徴候のある被験者は本試験の組み入れ対象から除外した。

3.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

3.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号を Table 3-1 に示した。

Table 3-1. 治験薬：A3921095

薬剤名	剤型	投与量	Vendor ロット番号	Pfizer ロット番号
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	9634233017	11-009938
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	9634233020	12-000016
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	G12886	13-109539
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	G12888	13-109540
プラセボ	フィルムコート即放錠	0 mg	9625933009	10-089397
プラセボ	フィルムコート即放錠	0 mg	9625933010	11-003119
プラセボ	フィルムコート即放錠	0 mg	9625933014	12-002350

Source: A3921095 CSR Section 16.1.6

3.1.4.2. 用法および用量

トファシチニブ 10 mg またはプラセボを BID（約 12 時間ごと）経口投与した。

なお，治験実施計画書改訂 2 版の承認前に組み入れられ，トファシチニブ 15 mg BID 群に割り付けられた被験者で，治験実施計画書改訂 2 版の承認の時点で治験薬を投与していた場合は，引き続き盲検下での治験薬の投与（トファシチニブ 15 mg の BID 投与）を継続した。

3.1.4.3. 投与期間

9 週間

3.1.5. 評価項目

3.1.5.1. 有効性の評価項目

<u>有効性の主要評価項目</u>

- Week 8 に寛解（Remission）を達成した被験者の割合
  寛解とは，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点の場合と定義した。

<u>有効性の重要な副次評価項目</u>

- Week 8 に粘膜治癒（Mucosal healing）を達成した被験者の割合
  粘膜治癒とは，内視鏡サブスコアが 0 または 1 点の場合と定義した。

有効性のその他の副次評価項目

- Week 8 に臨床反応（Clinical response）を達成した被験者の割合
  臨床反応とは，Mayo スコアがベースラインから 3 点以上かつ 30%以上低下し，直腸出血サブスコアの 1 点以上低下または直腸出血サブスコアが 0 または 1 点の場合と定義した。

- Week 8 に内視鏡的寛解（Endoscopic remission）を達成した被験者の割合
  内視鏡的寛解とは，内視鏡サブスコアが 0 点の場合と定義した。

- Week 8 に臨床的寛解（Clinical remission）を達成した被験者の割合
  臨床的寛解とは, Mayo スコアが 2 点以下で, 個々のサブスコアが 1 点以下の場合と定義した。

- Week 8 に症候的寛解（Symptomatic remission）を達成した被験者の割合
  症候的寛解とは，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアおよび排便回数サブスコアがいずれも 0 点の場合と定義した。

- Week 8 に深い寛解（Deep remission）を達成した被験者の割合
  深い寛解とは，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下，内視鏡サブスコアおよび直腸出血サブスコアがいずれも 0 点の場合と定義した。

- 各評価時点での部分 Mayo スコアおよびベースラインからの変化量の経時推移

- Week 8 における Mayo スコアのベースラインからの変化量

主な探索的な評価項目を以下に示す。

- 部分 Mayo スコアの寛解を達成した被験者の割合
  部分 Mayo スコアの寛解とは，部分 Moyo スコアが 2 点以下で個々のサブスコアが 1 点以下の場合と定義した。

- 部分 Mayo スコアの臨床反応を達成した被験者の割合
  部分 Mayo スコアの臨床反応とは，部分 Mayo スコアがベースライン値から 2 点以上低下した場合と定義した。

有効性は Mayo スコアおよび部分 Mayo スコアに基づき評価した。Mayo スコアは，UC の疾患活動性を評価するために作成された，広く用いられている指標である。Mayo スコア（0～12 点）は各ドメイン［排便回数, 直腸出血, 軟性 S 状結腸鏡検査所見, および医師による全般的評価（PGA）］から構成される。それぞれ 0～3 点で採点し，スコアが高いほど疾患が重度であることを示す。内視鏡検査での所見は，検査中記録した動画（ビデオ）を用い，中央読影機関の読影者および治験実施施設の治験責任医師がそれぞれ読影した。Mayo スコアの算出に用いた被験者の排便回数サブスコアおよび直腸出血サブスコアは，排便日誌に記録されたデータを用いた。Mayo スコアはベースライン時および Week 9 に算出した。有効性主要評価項目（Week 8 に寛解を達成した被験者の割合）および重要な有効性副次評価項目（Week 8 に粘膜治癒を達成した被験者の割合）の評価では内視鏡検査の中央読影機関による読影結果を採用した。また，すべての有効性評価項目に治験実施施設および中央読影機関による読影結果を使用した。

Patient Reported Health Outcomes の評価には以下を含めた。

- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire（IBDQ）
- Patient's Global Impression of Change（PGIC）
- Short Form-36（SF-36）第 2 版 acute 版
- Work Productivity and Activity Impairment Ulcerative Colitis（WPAI UC）第 2 版
- Euro Quality of Life 5 Dimensions/Visual Analog Scale（EQ-5D/VAS）
- Patient Reported Treatment Impact（PRTI）
- UC-Healthcare Resource Utilization-All（UC-HCRU）

3.1.5.2. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目

PK 解析のため，血液サンプルを Week 2 の投与前（0 時間）および投与後 0.5 時間，および Week 8 の投与前（0 時間）および投与後 2 時間に採取し，血漿中トファシチニブ濃度を測定した。

バイオマーカーとして，高感度 C-反応性蛋白（hsCRP）の濃度をベースライン時，Week 4 および Week 8 に測定した。

3.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価項目を以下に示した。

- 有害事象の発現割合および重症度
- 重篤な感染症の発現割合
- 脂質低下薬を新規併用した頻度
- 臨床検査値異常の発現割合および重症度，ならびに臨床検査値のベースラインからの変化
- バイタルサイン異常の発現割合，およびバイタルサインのベースラインからの変化
- 身体的検査におけるベースラインからの臨床的に意味のある変化の発現割合
- 心電図（ECG）異常の発現割合
- 判定委員会で判定された有害事象の要約
- 中央読影機関の病理専門医により確認評価された悪性腫瘍の要約

3.1.6. 統計解析方法

試験全体としての第 1 種の過誤確率を制御するために，固定順序法を用いた。初めに，主要評価項目についてトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の間で治療効果に差がないとする帰無仮説に対して両側有意水準 0.05 で検定を実施した。その結果が有意である場合に，次に重要な副次

評価項目についてトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の間で治療効果に差がないとする帰無仮説に対して有意水準 0.05 で検定を実施した。主要評価項目の結果が有意であった場合に限り，重要な副次評価項目の統計的有意性を主張できることとした。他の有効性評価項目はすべて，多重比較に対する調整を行わず，有意水準 0.05 で評価した。

3.1.6.1. 解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：トファシチニブ 10 mg BID 群またはプラセボ群に無作為割り付けされたすべての被験者

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPAS）：FAS のうち，重大な治験実施計画書違反がないすべての被験者

安全性解析対象集団：無作為割り付けされ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者

3.1.6.2. 統計解析

<u>有効性の主要評価項目および重要な副次評価項目の解析</u>

主要な解析対象集団は FAS とした。主要評価項目について，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況，地域に基づき層別した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）のχ^2検定を用いて，投与群間の比較を行った。セルの度数が小さい場合は，Fisher の直接確率検定を用いることとした。Week 8 に寛解を達成した被験者の割合の投与群間の差を，正規近似を用いた差の両側 95%信頼区間（CI）とともに示した。Week 8 の寛解のデータに欠測がある被験者はノンレスポンダーとする non-responder imputation（NRI）法を用いた。PPAS および治験実施計画書改訂 2 版後に無作為化された被験者のみを対象として，上記と同じ解析を実施した。さらに，主解析の結果の頑健性を評価するため，last observation carried forward（LOCF）法を用いて欠測値を補完した感度分析を行った。また，解析時に欠測値を除外した observed-case（観測データ）解析も行った。

主要評価項目の感度分析は，治験実施施設で読影された内視鏡サブスコアによる寛解に基づいて実施した。

本試験の重要な副次評価項目は，感度分析を含めて，主要評価項目と同じ方法を用いて解析し，要約した。

<u>有効性のその他の副次評価項目の解析</u>

その他の副次評価項目については，多重比較に対する調整を行わず，FAS を対象に要約の記載および解析を行った。

二値の評価項目は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況，地域で層別し，CMH のχ^2検定を用いて解析した。セルの度数が小さい場合，Fisher の直接確率検定を用いた。投与群間の差を，正規近似を用いた差の両側 95% CI とともに示した。要約の記載および解析のいずれにおいても，欠測値の処理には NRI 法を用いた。

ベースライン時およびWeek 8に測定した, Mayoスコアなどの連続値の副次評価項目は, 観測データに基づき，抗TNF薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域を因子とし，ベースライン時のスコアを共変量とた共分散分析（ANCOVA）モデルを用いてWeek 8におけるベースラインからの変化量として解析した。実測値およびベースラインからの変化はいずれも，各来院時に記述統計量を用いて投与群ごとに要約した。トファシチニブ10 mg BID群をプラセボ群と比較した時の差および95% CIの推定値を算出した。

部分Mayoスコアなどの経時的に繰り返し測定した連続値の副次評価項目については，ベースライン，投与群，抗TNF薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況，地域，来院，投与群と来院の交互作用を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて，ベースラインからの変化量を解析した。

部分集団解析

以下に示す対象とする個々の部分集団について，FASを対象とし，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果と治験実施施設による内視鏡検査の読影結果をともに用いて，有効性に関する主要評価項目，重要な副次評価項目およびその他の副次評価項目（臨床寛解および臨床反応）の解析を実施した：

- 抗TNF薬による前治療不成功（あり／なし）
- 抗TNF薬による前治療歴（あり／なし）
- ベースライン時のステロイド使用状況（あり／なし）
- 地域（3区分：北米，欧州，その他）

各評価項目の定義を満たした例数および割合を各部分集団の投与群ごとに示した。投与群間の差を，正規近似を用いた差の95% CIとともに示した。セルの度数が小さい場合を除き，部分集団内の投与群間差の検定にはχ^2検定を用いた。セルの度数が小さい場合は，Fisherの直接確率検定を用いた。また，部分集団全体のオッズ比の均一性の評価には，Breslow Day検定を用いた。

Patient Reported Health Outcomesの解析

Patient Reported Health Outcomesの解析はFASを対象に実施した。patient-reported outcome（PRO）の評価項目の欠測値の頻度および割合ならびに欠測の理由は，FASを対象に投与群ごとに要約した。

IBDQの総スコアおよび各ドメインのスコアは，線形混合効果モデルを用いて，ベースラインからの変化量として解析した。IBDQの総スコアが170点以上の臨床的寛解を示す割合，IBDQの総スコアの16点以上の増加の臨床的に意義のある改善を示す割合およびIBDQの腹部症状に関するドメインのスコアは，層別したCMHのχ^2検定またはFisherの直接確率検定（セル度数が小さい場合）を用いて解析した。欠測値がある被験者はノンレスポンダーとした。

PRTI および PGIC などの順序尺度の評価項目については，各時点で，観測データに基づき，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイド使用状況および地域に基づき層別した CMH のχ^2検定を用いて，順序変数に対する解析を行った。

Week 8 の SF-36 および WPAI のデータは，観測されたデータに基づき ANCOVA を用いて，ベースラインからの変化量として解析した。

EQ-5D/VAS 機能指数および現状評価は，線形混合効果モデルを用いて，ベースラインからの変化量として解析した。EQ-5D/VAS の個々の項目について，観測データに基づき，頻度および割合を用いて，記述統計量として要約した。

UC-HCRU および医療機関のモジュールは，合計および頻度を用いて，記述統計量として報告した。

バイオマーカーの解析

hsCRP のデータおよびベースラインからの変化量は，濃度の中央値および幾何平均値を含め，投与群ごとに記述的に要約した。データの解析および要約については，測定値が定量限界未満（BLQ）であった場合，そのバイオマーカーに設定された測定下限より 10%低い値とした。一覧では，BLQ の値を“<LLQ”と記載した［ただし，定量下限（LLQ）の文字を定量下限値（“<0.11”）に置き換えた］。収集したデータが「実施せず」（ND）または「サンプルなし」（NS）であった場合は，測定値を欠測とし，欠測値の補完は行わなかった。

薬物動態解析

血漿中トファシチニブ濃度は，用量および投与後の検体採取時間ごとに要約した。血漿中トファシチニブ濃度－時間データのポピュレーション PK 解析を行った。血漿中トファシチニブ濃度と有効性評価項目の関連性について，探索的モデルを用いた解析結果に基づいて検討した。

安全性の解析

安全性データについては，治験依頼者の Data Standards に基づき要約した。有害事象および重篤な有害事象については，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 18.0 を用いてコード化した。

3.2. 試験結果

3.2.1. 被験者の内訳および特性

547 例が治験薬の割り付けを受け，このうち 541 例がトファシチニブ 10 mg BID 群（429 例）またはプラセボ群（112 例）に割り付けられた（FAS）。FAS の 541 例全例が治験薬の投与を 1 回以上受けた（安全性解析対象集団）。FAS の 541 例中 47 例（8.7%）が本治験を中止し，494 例（91.3%）が完了した。被験者の内訳を Table 3-2 に示した。

治験実施計画書の改訂 2 版の承認前にトファシチニブ 15 mg BID 群に割り付けられた被験者 6 例は，解析対象集団に含めなかった。

Table 3-2. 被験者の内訳：A3921095

	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体
スクリーニング例数			914
割り付け例数	429	112	547 (59.8)[a]
治験実施計画書の改訂第 2 版の承認前	8	4	18[b]
治験実施計画書の改訂第 2 版の承認後	421	108	529
FAS	429 (100.0)	112 (100.0)	541 (100.0)
PPAS	406 (94.6)	102 (91.1)	508 (93.9)
安全性解析	429 (100.0)	112 (100.0)	541 (100.0)
有害事象[c]	429 (100.0)	112 (100.0)	541 (100.0)
臨床検査[d]	426 (99.3)	112 (100.0)	538 (99.4)
投与例	429	112	541
完了例	397 (92.5)	97 (86.6)	494 (91.3)
中止例	32 (7.5)	15 (13.4)	47 (8.7)
主な中止理由			
治験薬と関連あり	21 (4.9)	12 (10.7)	33 (6.1)
有害事象	4 (0.9)	1 (0.9)	5 (0.9)
効果不十分[e]	17 (4.0)	11 (9.8)	28 (5.2)
治験薬と関連なし	11 (2.6)	3 (2.7)	14 (2.6)
有害事象	3 (0.7)	1 (0.9)	4 (0.7)
同意撤回	2 (0.5)	2 (1.8)	4 (0.7)
治験実施計画書からの逸脱	5 (1.2)	0	5 (0.9)
その他	1 (0.2)	0	1 (0.2)

Source：A3921095 CSR Table 14.1.1.1.1，14.1.1.1.3，14.1.1.2.1，14.1.1.2.3，14.2.2.2，16.1.7.2　例数（%）
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，PPAS：治験実施計画書に適合した解析対象集団
a. 割り付け例数の割合は，スクリーニング例数（914 例）を分母として算出した。その他の割合はすべて，トファシニチブ 10 mg BID 群およびプラセボ群での各割り付け例数または全体（541 例）を分母として算出した。
b. 15 mg BID が本試験から削除される前に, 6 例がトファシチニブ 15 mg BID 投与に割り付けられた。6 例のデータは解析対象集団に含まず，有効性および安全性について別途に記述的に要約した。
c. 有害事象：症例報告書の Adverse Event Report のページからデータベースへの入力が完了した全被験者。
d. 臨床検査データ：割り付けられ，ベースラインとベースライン後の少なくとも 1 回の来院の両時点で臨床検査データが収集された全被験者。臨床検査値がベースライン時のみに測定された 3 例（被験者 11731005，11961003，13331006）は臨床検査データを解析する際に解析対象集団に含めなかった。
e. 潰瘍性大腸炎の悪化（有害事象）による中止の場合は，効果不十分に分類した。

本試験完了後の寛解維持試験または長期非盲検試験への移行状況を Table 3-3 に示した。トファシチニブ 10 mg BID 群の 53.1%およびプラセボ群の 29.5%の被験者が寛解維持試験（A3921096 試験）に移行した。一方，トファシチニブ 10 mg BID 群の 35.4%およびプラセボ群の 54.5%の被験者が長期非盲検試験（A3921139 試験）に移行した。トファシチニブ 15 mg BID 投与例では 83.3%（5/6 例）が寛解維持試験に移行し，長期非盲検試験への移行例はなく，1 例は Week 8 完了後，いずれの試験へも移行しなかった。

Table 3-3. 完了例の寛解維持試験または長期非盲検試験への移行状況：A3921095

	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112	全体 N=541
寛解維持試験（A3921096）移行例	228 (53.1)	33 (29.5)	261 (48.2)
長期非盲検試験（A3921139）移行例	152 (35.4)	61 (54.5)	213 (39.4)
寛解維持試験または長期非盲検試験に移行せず [a, b]	17 (4.0)	3 (2.7)	20 (3.7)
医師の判断	2 (0.5)	0	2 (0.4)
追跡不能	0	0	0
被験者の意向（参加拒否）	4 (0.9)	2 (1.8)	6 (1.1)
不適格	7 (1.6)	1 (0.9)	8 (1.5)
その他	4 (0.9)	0	4 (0.7)

Source：A3921095 CSR Table 14.1.1.3.1 例数（%）
BID：1 日 2 回
a. Week 8 を完了した後，A3921096 または A3921139 試験に移行しなかった被験者。
b. 被験者 13561001（トファシチニブ 10 mg BID）は Week 8 を完了したが，その後有害事象により試験を中止した。本被験者は中止例として扱った。

被験者背景を Table 3-4 に示した。

男性の割合（58.0%）が女性（42.0%）より多く，大部分が白人（77.4%）であった。白人および黒人を除く人種の内訳で「アジア人」（13.7%），「その他」（4.1%）または「不明」（4.3%）に分類された被験者の中では極東アジア人（10.9%）が最も多かった。全体的に，地域別の組み入れは投与群間で類似していた。大部分は，欧州（57.7%）および北米（20.0%）の被験者であった。

全体として，被験者の平均年齢は 40.9 歳（範囲：18～80 歳），平均体重は 74.2 kg（範囲：42.1～135.5 kg），平均体格指数（BMI）は 25.0 kg/m^2（範囲：15.9～55.0 kg/m^2）であった。

Table 3-4. 被験者背景：A3921095（FAS）

	トファシチニブ 10 mg BID			プラセボ		
	男性 N=259	女性 N=170	計 N=429	男性 N=55	女性 N=57	計 N=112
年齢（歳）						
平均（標準偏差）	41 (13.2)	41.1 (14)	41.1 (13.5)	40.6 (13.5)	40.1 (13.1)	40.4 (13.2)
範囲	18～76	18～80	18～80	21～70	18～64	18～70
<18，n（%）	0	0	0	0	0	0
18～44，n（%）	159 (61.4)	106 (62.4)	265 (61.8)	37 (67.3)	35 (61.4)	72 (64.3)
45～64，n（%）	84 (32.4)	55 (32.4)	139 (32.4)	13 (23.6)	22 (38.6)	35 (31.3)
≥65，n（%）	16 (6.2)	9 (5.3)	25 (5.8)	5 (9.1)	0	5 (4.5)
人種，n（%）						
白人	201 (77.6)	130 (76.5)	331 (77.2)	47 (85.5)	41 (71.9)	88 (78.6)
黒人	3 (1.2)	0	3 (0.7)	0	0	0
アジア人	40 (15.4)	20 (11.8)	60 (14.0)	6 (10.9)	8 (14.0)	14 (12.5)
その他	9 (3.5)	9 (5.3)	18 (4.2)	1 (1.8)	3 (5.3)	4 (3.6)
不明	6 (2.3)	11 (6.5)	17 (4.0)	1 (1.8)	5 (8.8)	6 (5.4)
人種欄でアジア人，その他，不明と入力された被験者の地域分類，n（%）[a]						
インド亜大陸アジア人	6 (2.3)	1 (0.6)	7 (1.6)	1 (1.8)	0	1 (0.9)
東南アジア人	3 (1.2)	4 (2.4)	7 (1.6)	0	0	0
極東アジア人	30 (11.6)	16 (9.4)	46 (10.7)	5 (9.1)	8 (14.0)	13 (11.6)
その他	10 (3.9)	8 (4.7)	18 (4.2)	1 (1.8)	3 (5.3)	4 (3.6)
不明	6 (2.3)	11 (6.5)	17 (4.0)	1 (1.8)	5 (8.8)	6 (5.4)
民族性，n（%）						
ヒスパニック／ラテン系	6 (2.3)	5 (2.9)	11 (2.6)	2 (3.6)	1 (1.8)	3 (2.7)
非ヒスパニック／非ラテン系	247 (95.4)	154 (90.6)	401 (93.5)	52 (94.5)	51 (89.5)	103 (92.0)
不明	6 (2.3)	11 (6.5)	17 (4.0)	1 (1.8)	5 (8.8)	6 (5.4)
地域，n（%）						
欧州	148 (57.1)	101 (59.4)	249 (58.0)	29 (52.7)	34 (59.6)	63 (56.3)
北米	54 (20.8)	31 (18.2)	85 (19.8)	15 (27.3)	8 (14.0)	23 (20.5)
その他	57 (22.0)	38 (22.4)	95 (22.1)	11 (20.0)	15 (26.3)	26 (23.2)
体重（kg）						
平均（標準偏差）	78.9 (14.9)	67.6 (17.3)	74.4 (16.8)	81 (15.4)	65.6 (13.3)	73.2 (16.2)
範囲	48.0～134.3	42.1～135.5	42.1～135.5	57.6～126	42.5～104.8	42.5～126
身長（cm）						
平均（標準偏差）	176.9 (7.4)	164.5 (7.3)	172.0 (9.5)	177.7 (7.3)	164.7 (7.4)	171.1 (9.8)
範囲	154.9～199.0	149.0～184.0	149.0～199.0	160.0～195.6	145.5～180.0	145.5～195.6
BMI（kg/m^2）						
平均（標準偏差）	25.2 (4.2)	24.9 (6.0)	25.1 (5.0)	25.6 (4.4)	24.2 (4.8)	24.9 (4.7)
範囲	16.1～44.2	15.9～55.0	15.9～55.0	18.1～39.7	17.6～37.6	17.6～39.7

Source: A3921095 CSR Table 14.1.2.1，14.1.2.1.3
BMI は体重（kg）／［身長（cm）×0.01］^{2} として算出した。
フランスの被験者では人種および民族性の情報を収集しなかった。
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，FAS：最大の解析対象集団，N：無作為化割り付け例数，n：該当例数
a. 地域分類は人種欄でアジア人，その他，または不明と入力された被験者に対して収集した。

ベースライン時の疾患特性を Table 3-5 に示した。

全体では，罹病期間の中央値は 6.1 年（範囲：0.4～39.4 年）であった。直近の UC 再燃時点から経過した期間の中央値は 3.2 ヵ月（範囲：0.0～143.1 ヵ月）であった。

過去 12 ヵ月の UC 再燃回数の中央値は，1.0 回（範囲：0.0～36.0 回）であった。全体として，被験者の 99.8%に，過去 12 ヵ月に 1 回以上の UC 再燃が認められた。再燃が認められなかった被験者は 0.2%，再燃が 5 回以上認められた被験者は 3.5%であった。

過去 12 ヵ月に，約 50%の被験者が UC のために 1 回以上入院した（51.2%には過去 12 ヵ月の入院はなかった）。全体として，過去 12 ヵ月の平均入院回数は 0.4 回（範囲：0～6 回）であった。ベースライン時に，大部分の被験者（53.8%）は UC による入院歴を有していた。

全被験者では，ベースライン時の Mayo スコアの平均値は 9.0（SD：1.5）であり，投与群間で同程度のスコアであった。全被験者のベースライン時の部分 Mayo スコアの平均値は 6.4（SD：1.3）であり，投与群間で同程度のスコアであった。ベースライン時の病型は投与群間で類似していた。全体では，被験者の 49.5%に広範囲腸炎または全大腸炎が認められ，トファシチニブ 10 mg BID 群では 49.3%，プラセボ群では 50.4%であった。ベースライン時の腸管外症状は，被験者全体の 30.7%に認められた。

64.5%の被験者に喫煙歴はなかった。喫煙状況（喫煙歴なし，喫煙者，元喫煙者）は投与群間で類似していた。

Table 3-5. ベースライン時の疾患特性：A3921095

	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112	全体 N=541
UC の罹病期間（年）			
平均（標準偏差）	8.0 (6.9)	7.7 (6.3)	7.9 (6.8)
中央値	6.0	6.2	6.1
範囲	0.4～39.4	0.4～27.9	0.4～39.4
直近の UC 再燃時点から経過した期間（ヵ月）			
平均（標準偏差）	6.9 (13.9)	5.8 (9.9)	6.7 (13.2)
中央値	3.3	2.9	3.2
範囲	0.0～143.1	0.0～88.7	0.0～143.1
過去 12 ヵ月での再燃回数			
平均（標準偏差）	2.0 (2.3)	1.7 (1.3)	1.9 (2.1)
中央値	1.0	1.0	1.0
範囲	0～36	1～12	0～36
0 回，n（%）	1 (0.2)	0	1 (0.2)
1～2 回，n（%）	343 (80.0)	99 (88.4)	442 (81.7)
3～4 回，n（%）	69 (16.1)	10 (8.9)	79 (14.6)
5 回以上，n（%）	16 (3.7)	3 (2.7)	19 (3.5)
UC での入院歴，n（%）			
N1	428	112	540
あり	226 (52.7)	65 (58.0)	291 (53.8)
なし	194 (45.2)	45 (40.2)	239 (44.2)
不明	8 (1.9)	2 (1.8)	10 (1.8)
過去 12 ヵ月の入院回数 [a]			
平均（標準偏差）	0.4 (0.8)	0.3 (0.7)	0.4 (0.8)
中央値	0.0	0.0	0.0
範囲	0～6	0～5	0～6
N1	226	65	291
0 回，n（%）	116 (51.3)	33 (50.8)	149 (51.2)
1～2 回，n（%）	97 (42.9)	31 (47.7)	128 (44.0)
3～4 回，n（%）	11 (4.9)	0	11 (3.8)
5 回以上，n（%）	2 (0.9)	1 (1.5)	3 (1.0)
Mayo スコア [b]			
N1	428	112	540
平均（標準偏差）	9.0 (1.5)	8.9 (1.5)	9.0 (1.5)
中央値	9.0	9.0	9.0
範囲	6.0～12.0	5.0～12.0	5.0～12.0
部分 Mayo スコア [b]			
N1	428	112	540
平均（標準偏差）	6.4 (1.3)	6.4 (1.2)	6.4 (1.3)
中央値	6.5	6.0	6.0
範囲	3.0～9.0	3.0～9.0	3.0～9.0

Table 3-5. ベースライン時の疾患特性：A3921095

	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112	全体 N=541
高感度 C-反応蛋白（hsCRP）のベースライン値（mg/L）			
N1	422	112	NA
平均（標準偏差）	11.5 (18.7)	13.5 (23.8)	NA
中央値	4.6	5.0	NA
範囲	0.2～156.0	0.2～205.1	NA
病型，n（%）[c]			
N1	428	111	539
直腸 S 状結腸炎	67 (15.7)	16 (14.4)	83 (15.4)
左側大腸炎	149 (34.8)	39 (35.1)	188 (34.9)
広範囲大腸炎	44 (10.3)	10 (9.0)	54 (10.0)
全大腸炎	167 (39.0)	46 (41.4)	213 (39.5)
直腸炎	1 (0.2)	0	1 (0.2)
腸管外症状，n（%）[d]			
N1	426	111	537
あり	130 (30.5)	35 (31.5)	165 (30.7)
なし	296 (69.5)	76 (68.5)	372 (69.3)
飲酒状況，n（%）			
あり	134 (31.2)	36 (32.1)	170 (31.4)
なし	295 (68.8)	76 (67.9)	371 (68.6)
喫煙状況，n（%）			
喫煙歴なし	268 (62.5)	81 (72.3)	349 (64.5)
喫煙者	25 (5.8)	5 (4.5)	30 (5.5)
元喫煙者	136 (31.7)	26 (23.2)	162 (29.9)
喫煙者の場合，喫煙期間（年）			
N1	25	5	30
平均（標準偏差）	15.2 (9.6)	8.8 (6.8)	14.2 (9.4)
中央値	13.0	6.0	10.0
範囲	3.0～35.0	3.0～20.0	3.0～35.0
元喫煙者の場合，禁煙後の期間（年）			
N1	136	26	162
平均（標準偏差）	11.6 (9.6)	10.6 (6.1)	11.4 (9.1)
中央値	8.5	9.5	9.0
範囲	0.0～47.0	2.0～20.0	0.0～47.0

Source：A3921095 CSR Table 14.1.2.1.3，14.1.2.2，14.3.4.1.8
BID：1 日 2 回，N：割り付け例数，n：該当例数，N1：欠測値なしの被験者数，NA：該当なし，UC：潰瘍性大腸炎

a. 平均，中央値，および範囲は UC での入院歴ありの被験者を対象に算出。
b. 被験者 13471001 では，ベースラインの排便回数サブスコアおよび直腸出血サブスコアが欠測のため，Mayo スコアを算出できなかった。
c. 病変部位：複数病変がある場合は最大病変部を要約した。直腸炎：直腸に限局した病変，直腸S状結腸炎：直腸／S状に限局した病変，左側大腸炎：遠位，脾湾曲部の結腸に限局した病変，広範囲大腸炎：近接結腸から脾湾曲部まで及ぶ病変，全大腸炎：大腸全体に及ぶ病変。
d. 過去またはベースライン時に活動的な腸管外症状を含む。

3.2.2. 有効性の結果

主要評価項目および重要な副次評価項目

有効性の主要評価項目および重要な副次評価項目の結果をそれぞれ Table 3-6 および Table 3-7 に示した。トファシチニブ 10 mg BID 群では，Week 8 に寛解（主要評価項目）および粘膜治癒（重要な副次評価項目）を達成した被験者の割合が，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p = 0.0005 および p = 0.0002）および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p = 0.0002 および p <0.0001）のいずれを用いても，プラセボ群と比較して有意に高かった。これらの結果は，さまざまな感度分析によって頑健であることが示唆された。

Table 3-6. Week 8 に寛解を達成した被験者の割合：A3921095（FAS，NRI）

	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	
	n (%)	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値 [b]
寛解				
中央読影機関による読影	71 (16.6)	4 (3.6)	13.0 (8.1, 17.9)	0.0005
治験実施施設による読影	89 (20.7)	6 (5.4)	15.4 (9.7, 21.1)	0.0002

Source：A3921095 CSR Table 14.2.2.1，14.2.2.2

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N ：解析対象集団の被験者数，n：該当例数，TNF：腫瘍壊死因子

a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。

b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイドの使用状況，地域に基づき層別した CMH の χ^2 検定に基づいて算出した。

Table 3-7. Week 8 に粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921095（FAS，NRI）

	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	
	n (%)	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値 [b]
粘膜治癒				
中央読影機関による読影	122 (28.4)	13 (11.6)	16.8 (9.5, 24.1)	0.0002
治験実施施設による読影	156 (36.4)	17 (15.2)	21.2 (13.1, 29.2)	<0.0001

Source：A3921095 CSR Table 14.2.3.1，14.2.3.2

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N ：解析対象集団の被験者数，n：該当例数，TNF：腫瘍壊死因子

a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。

b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイドの使用状況，地域に基づき層別した CMH の χ^2 検定に基づいて算出した。

抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイドの使用状況，地域によって定義した部分集団のいずれにおいても，治療効果が認められた。全体的な治療効果は特定の部分集団に起因するものではなかった。

その他の副次評価項目

その他の副次評価項目の結果を Table 3-8 に示した。Week 8 に臨床的寛解および臨床反応を達成した被験者の割合について，トファシチニブ 10 mg BID 群では，中央読影機関による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p = 0.0004 および p <0.0001）および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果（それぞれ p = 0.0002 および p <0.0001）のいずれを用いても，プラセボ群と比較して有意に高かった。

Table 3-8. Week 8 のその他の副次評価項目：A3921095（FAS，NRI）

	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	
	n (%)	n (%)	差（95% CI）[a]	p 値[b]
臨床的寛解				
中央読影機関による読影	72 (16.8)	4 (3.6)	13.2 (8.3, 18.1)	0.0004
治験実施施設による読影	90 (21.0)	6 (5.4)	15.6 (9.9, 21.3)	0.0002
臨床反応				
中央読影機関による読影	236 (55.0)	32 (28.6)	26.4 (16.8, 36.0)	<0.0001
治験実施施設による読影	249 (58.0)	33 (29.5)	28.6 (18.9, 38.2)	<0.0001
内視鏡的寛解				
中央読影機関による読影	30 (7.0)	2 (1.8)	5.2 (1.8, 8.6)	0.0425
治験実施施設による読影	39 (9.1)	0 (0.0)	9.1 (6.4, 11.8)	0.0011
症候的寛解				
中央読影機関による読影	46 (10.7)	3 (2.7)	8.0 (3.9, 12.2)	0.0090
治験実施施設による読影	60 (14.0)	6 (5.4)	8.6 (3.3, 13.9)	0.0144
深い寛解				
中央読影機関による読影	22 (5.1)	2 (1.8)	3.3 (0.1, 6.6)	0.1408
治験実施施設による読影	33 (7.7)	0 (0.0)	7.7 (5.2, 10.2)	0.0028

Source：A3921095 CSR Table 14.2.4.1，14.2.4.2
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の被験者数，n：該当例数，TNF：腫瘍壊死因子
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイドの使用状況，地域に基づき層別した CMH の χ^2 検定に基づいて算出した。

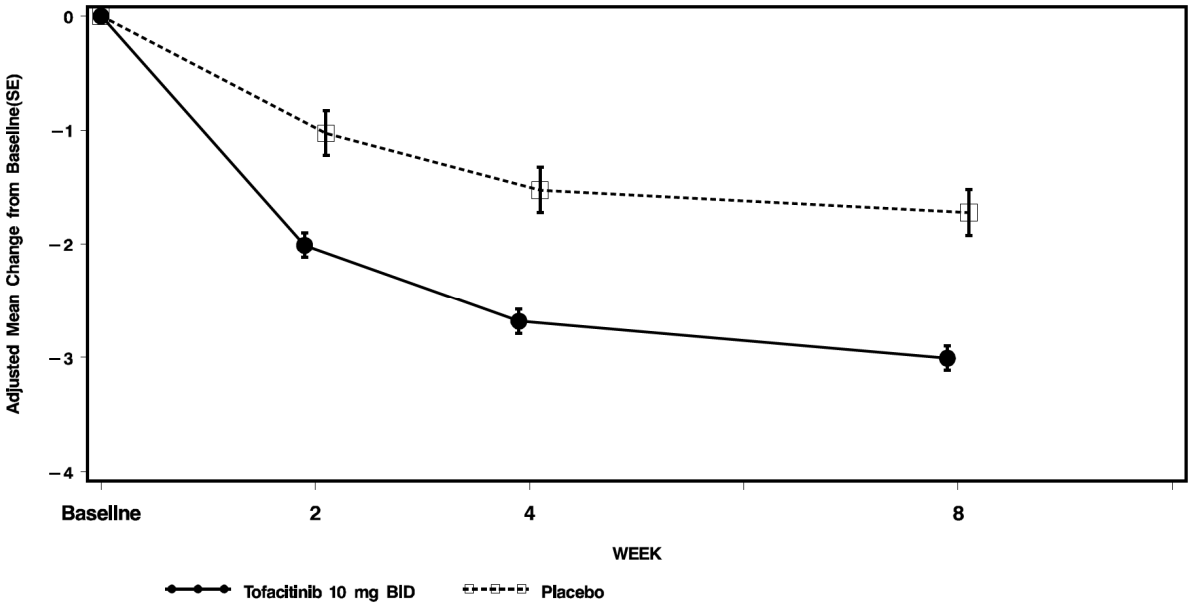
その他の副次評価項目である内視鏡的寛解および症候的寛解に関して，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果に基づき，プラセボ群と比較してトファシチニブ 10 mg BID 群において，Week 8 に内視鏡的寛解および症候的寛解が認められた患者の割合が有意に高かった。

抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイドの使用状況，地域によって定義したすべての部分集団において，治療効果のエビデンスが認められた。試験全体の有効性の結果に影響する部分集団は特定されなかった。

部分 Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の推移を Figure 3-2 に示した。トファシチニブ 10 mg BID 群では，プラセボ群と比較して Week 2（投与後に検討した最初の評価時点）

までに部分 Mayo スコアがベースラインから有意に改善した（プラセボ群との差:−1.0, p<0.0001）。このような改善は Week 4 および Week 8 と経時的に増加した（プラセボ群との差:−1.2 および−1.3, Week 4 および Week 8 いずれも p <0.0001）。

Figure 3-2. 部分 Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化量の推移（線形混合効果モデル）：A3921095（FAS，観測データ）



Source：A3921095 CSR Figure 14.2.5
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，SE：標準誤差

Week 8 の Mayo スコアのベースラインからの変化を Table 3-9 に示した。Week 8 の Mayo スコアのベースラインからの変化について，トファシチニブ 10 mg BID 群では，プラセボ群に比べて統計的に有意な低下（改善）が認められた（プラセボ群との差：−1.6，p<0.0001）。

Table 3-9. Week 8 における Mayo スコアのベースラインからの変化（共分散モデル）：A3921095（FAS，観測データ）

Week 8	ベースラインからの変化量			プラセボ群との差			
	N	調整済み平均	SE	差	SE	95% CI	p 値
トファシチニブ 10 mg BID	396	−3.7	0.1	−1.6	0.3	(−2.2, −1.0)	<0.0001
プラセボ	98	−2.1	0.3				

Source：A3921095 CSR Table 14.2.5.2
調整済み平均および p 値：ベースラインからの変化=投与＋ベースラインの Mayo スコア＋抗 TNF 薬による前治療歴＋ベースライン時のステロイドの使用状況＋地域。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：観測値を有する被験者例数（欠測値を含まない），SE：標準誤差，TNF：腫瘍壊死因子

その他すべての二値の探索的評価項目（部分 Mayo スコアの寛解, 部分 Mayo スコアの臨床反応, Mayo スコアの個々のサブスコアにおける改善）に関して，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて，統計的に有意な差が Week 2 に認められ，Week 8 まで効果の持続または増大がみられた。

Patient Reported Health Outcome の評価項目

IBDQ 総スコアが 170 以上（IBDQ 寛解）を示した被験者の割合および IBDQ の総スコアがベースラインから 16 点以上増加（IBDQ 反応）した被験者の割合は, Week 8 でトファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて大きかった（Week 8 でのプラセボ群との差: IBDQ 寛解で 23.5%, p<0.0001, IBDQ 反応で，23.4%，p<0.0001）。

SF-36 コンポーネントスコアについては，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて有意に高い改善が認められた。［Week 8 でのプラセボ群との差 : 身体的健康コンポーネントスコアで 2.2（p=0.0035），精神的健康コンポーネントスコアで 3.2（p=0.0037）］。

PRTI については，治療の評価（「とても満足」，「満足」：トファシチニブ 10 mg BID 群でそれぞれ 27.6%，42.5%，プラセボ群でそれぞれ 11.0%，30.3%），全般的な好みの評価（「はい，絶対に服用している薬の方を好みます」，「現在服用している薬のほうが少し好ましいと思います」: トファシチニブ 10 mg BID 群でそれぞれ 56.0%, 19.2%, プラセボ群でそれぞれ 30.3%, 26.6%），薬を再度服用することに対する患者の意思についての評価（「はい，絶対に同じ薬を再度使いたいと思います」，「同じ薬を再度使いたいと思います」：トファシチニブ 10 mg BID 群でそれぞれ 60.6%，18.8%，プラセボ群でそれぞれ 37.6%，17.4%）のいずれもトファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて有意に高かった（PRTI の 3 評価とも p<0.0001）。

EQ-5D Utility Index および VAS スコアにおけるベースラインからの変化では，トファシチニブ 10 mg BID 群でプラセボ群に比べて, 有意に高い改善が Week 2 の時点で（プラセボとの差: EQ-5D Utility Index で 0.08，p = 0.0001，VAS スコアで 8.01，p<0.0001）認められ，このプラセボとの差は，Week 8 では低下し（EQ-5D Utility Index で 0.03），VAS スコアは Week 8 でも同様の値であった（8.23，p<0.0001）。

PGIC について，被験者による評価で「非常に大きく改善した」および「大きく改善した」と報告した被験者は，トファシチニブ 10 mg BID 群（それぞれ 24.4%，36.6%）でプラセボ群（それぞれ 9.2%，21.1%）に比べて多かった（p<0.0001）。

3.2.3. 薬物動態，薬力学またはその他の評価項目の結果

血漿中濃度－時間データのポピュレーション PK 解析の結果は，別途，ポピュレーション PK 解析報告書にまとめた。

バイオマーカーとして測定した hsCRP 濃度（mg/L）の平均ベースライン値は，トファシチニブ 10 mg BID 群（11.5）およびプラセボ群（13.5）で同様であった（Table 3-5）。ベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 10 mg BID 群（Week 4：−4.8，Week 8：−6.2）で，プラセボ群（Week 4：1.1，Week 8：−2.5）に比べて大きく低下した。

3.2.4. 安全性の結果

3.2.4.1. 有害事象

試験治療下で認められた有害事象の要約を Table 3-10（因果関係を問わない） および Table 3-11（治験薬と関連あり）に示した。因果関係を問わない有害事象の発現割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群およびプラセボ群で同程度であった。因果関係を問わない有害事象の重症度は主に軽度および中等度であった。最も多く認められた中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎（UC の悪化）であった。

Table 3-10. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921095

	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体
安全性評価可能例	429	112	541
有害事象発現件数	554	138	692
有害事象発現例数	232 (54.1)	59 (52.7)	291 (53.8)
重篤な有害事象発現例数 [a]	18 (4.2)	9 (8.0)	27 (5.0)
重度の有害事象発現例数 [b]	17 (4.0)	6 (5.4)	23 (4.3)
有害事象による中止例数 [c]	17 (4.0)	8 (7.1)	25 (4.6)
有害事象による減量または一時中止例数	7 (1.6)	3 (2.7)	10 (1.8)

Source：A3921095 CSR Table 14.3.1.2.1 （%）

BID：1 日 2 回

a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（被験者 12011010）で，治験薬投与後に重度の潰瘍性大腸炎が重篤な有害事象として認められたが，同一被験者で割り付け前に重度の潰瘍性大腸炎が認められたため，試験治療下での有害事象と考えられず，本表の重篤な有害事象の集計に含めなかった。

b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて決定した。

c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報を基に有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

Table 3-11. 有害事象の要約（治験薬と関連あり）：A3921095

	トファシチニブ 10 mg BID	プラセボ	全体
安全性評価可能例	429	112	541
有害事象発現件数	224	44	268
有害事象発現例数	115 (26.8)	25 (22.3)	140 (25.9)
重篤な有害事象発現例数 [a]	4 (0.9)	0	4 (0.7)
重度の有害事象発現例数 [b]	2 (0.5)	2 (1.8)	4 (0.7)
有害事象による中止例数 [c]	8 (1.9)	1 (0.9)	9 (1.7)
有害事象による減量または一時中止例数	2 (0.5)	0	2 (0.4)

Source：A3921095 CSR Table 14.3.1.3.1 （%）

BID：1 日 2 回

a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（被験者 12011010）で，治験薬投与後に重度の潰瘍性大腸炎が重篤な有害事象として認められたが，同一被験者で割り付け前に重度の潰瘍性大腸炎が認められたため，試験治療下での有害事象と考えられず，本表の重篤な有害事象の集計に含めなかった。

b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて決定した。

c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報を基に有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

いずれかの群で 2%以上に発現した因果関係を問わない有害事象を Table 3-12 に示した。いずれの投与群でも投与中に最も多く認められた器官別大分類（SOC）は「胃腸障害」および「感染症および寄生虫症」であった。トファシチニブ 10 mg BID 群で基本語（PT）別に最も多く認められた有害事象は頭痛および鼻咽頭炎であり，発現割合は投与群間で同程度であった。

Table 3-12. 因果関係を問わない有害事象（≥2%）：A3921095

器官別大分類 基本語（MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N=429	プラセボ N=112
血液およびリンパ系障害	16 (3.7)	3 (2.7)
貧血	11 (2.6)	3 (2.7)
胃腸障害	79 (18.4)	24 (21.4)
腹痛	9 (2.1)	6 (5.4)
潰瘍性大腸炎	13 (3.0)	6 (5.4)
悪心	12 (2.8)	4 (3.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (8.6)	8 (7.1)
末梢性浮腫	6 (1.4)	4 (3.6)
発熱	10 (2.3)	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	78 (18.2)	17 (15.2)
鼻咽頭炎	21 (4.9)	4 (3.6)
上気道感染	10 (2.3)	5 (4.5)
臨床検査	39 (9.1)	8 (7.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (3.0)	3 (2.7)
筋骨格系および結合組織障害	36 (8.4)	7 (6.3)
関節痛	11 (2.6)	6 (5.4)
神経系障害	46 (10.7)	11 (9.8)
浮動性めまい	13 (3.0)	3 (2.7)
頭痛	33 (7.7)	9 (8.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	17 (4.0)	6 (5.4)
咳嗽	6 (1.4)	3 (2.7)
口腔咽頭痛	3 (0.7)	3 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	41 (9.6)	14 (12.5)
ざ瘡	15 (3.5)	1 (0.9)
結節性紅斑	2 (0.5)	3 (2.7)
血管障害	7 (1.6)	4 (3.6)
ほてり	0	4 (3.6)

Source: A3921095 CSR Table 14.3.1.2.6. 例数（%）
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者例数
一方の性に特化して認められる有害事象については，対応する性の例数を母数に用いて発現率を算出した。

感染症が認められた被験者の割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群で 18.2%，プラセボ群で 15.2%であった。最も多く認められた感染症は，鼻咽頭炎（トファシチニブ 10 mg BID 群：4.9%，プラセボ群：3.6%）および上気道感染（トファシチニブ 10 mg BID 群：2.3%，プラセボ群：4.5%）であった。

重篤な感染症（せつ）がトファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（0.2%）に認められた。治験実施計画書の中止基準に従い，重篤な有害事象により本験者の治験を中止した。本事象は日和見感染評価委員会（Opportunistic Infection Review Committee，OIRC）により日和見感染とは判定されなかった。

帯状疱疹はトファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例（0.5%）に認められた。いずれの帯状疱疹も非重篤であった。このうち 1 例では複数の皮節に発症が認められ，OIRC により日和見感染と判定された。

なお，トファシチニブ 10 mg BID 群ではさらにサイトメガロウイルス（CMV）感染の 1 例が OIRC により日和見感染と判定されたが，プラセボ群では認められなかった。本事象は重篤な有害事象または重篤な感染症ではなかった。

心血管評価項目判定委員会（Cardiovascular Endpoint Adjudication Committee，CV-EAC）により心血管系事象と判定された 2 件の有害事象［うっ血性心不全（重篤），末梢性浮腫（非重篤）］は，トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例に認められた。本被験者は重大な心血管系疾患の既往を有していた。

悪性腫瘍判定委員会（Malignancy Adjudication Committee，MAC）により判定された悪性腫瘍（Day 15 の肩甲骨領域の基底細胞癌）は，トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例に認められた。

肝事象評価委員会（Hepatic Event Review Committee，HERC）により Hy’s law と判定された被験者はいなかった。

消化管穿孔審査委員会（Gastrointestinal Perforation Review Committee，GIPRC）により消化管穿孔と判定された 2 件の重篤な有害事象（痔瘻および腸管穿孔）は，プラセボ群の 2 例に認められた。

3.2.4.2. 死亡

本治験で死亡例は認められなかった。

3.2.4.3. 重篤な有害事象

試験治療下では，重篤な有害事象がトファシチニブ 10 mg BID 群の 18 例（4.2%）およびプラセボ群の 9 例（8.0%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎（UC の悪化）であった。

なお，トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（被験者 12011010）では，治験薬投与後に重度の潰瘍性大腸炎が重篤な有害事象として認められたが，割り付け前にも重度の潰瘍性大腸炎が認められたため，試験治療下での有害事象と考えられず，Table 3-10 の重篤な有害事象の集計に含めなかった。

本試験で報告された重篤な有害事象の一覧を Table 3-13 に示した。

Table 3-13. 重篤な有害事象一覧：A3921095

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v18.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
トファシチニブ 10 mg BID 群											
10071021	白人	29/男性	潰瘍性大腸炎	32	35	44	なし	中等度	入院	投与終了後	回復
			状態悪化	32	35	44	なし	－	入院	投与終了後	回復
10151002	白人	57/男性	無力症	17	14	38	なし	重度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	17	14	38	なし	－	入院	投与中止	回復
10231004	白人	49/男性	うっ血性心不全	57	53	80	あり	軽度	入院	投与中止	回復
10511003	白人	28/女性	潰瘍性大腸炎	29	29	54	なし	重度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	29	29	54	なし	－	入院	投与中止	回復
10581002	不明	35/男性	潰瘍性大腸炎	15	16	42	なし	重度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	15	16	42	なし	－	入院	投与中止	回復
11381006	白人	40/男性	悪寒	63	57	58	なし	重度	入院	投与量変更なし	回復
11431001	白人	36/女性	クローン病	34	30	79	なし	重度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	34	30	79	なし	－	入院	投与中止	回復
			せつ	34	31	36	あり	中等度	医学的に重要な事象	投与中止	回復
11731005	白人	24/男性	潰瘍性大腸炎	11	10	25	あり	中等度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	11	10	25	あり	－	入院	投与中止	回復
11961003	白人	68/女性	大腿骨骨折	1	1	78	なし	中等度	入院	投与中止	回復（後遺症あり）
12011010[c]	その他（Mixed race）	26/男性	潰瘍性大腸炎	27	26	NA	なし	重度	入院	投与中止	軽快
			状態悪化	27	26	NA	なし	－	入院	投与中止	軽快
12011013	白人	34/女性	肛門周囲痛	67	4	10	なし	重度	入院	投与量変更なし	回復
			肛門周囲痛	67	15	23	なし	重度	入院	投与量変更なし	回復（後遺症あり）
12251004	白人	32/女性	潰瘍性大腸炎	15	34	39	なし	重度	入院	投与終了後	回復
			状態悪化	15	34	39	なし	－	入院	投与終了後	回復
12781004	白人	51/女性	潰瘍性大腸炎	24	24	31	あり	重度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	24	24	31	あり	－	入院	投与中止	回復
13001010	白人	45/男性	潰瘍性大腸炎	21	22	71	なし	重度	医学的に重要な事象	投与中止	回復（後遺症あり）
			状態悪化	21	22	71	なし	－	医学的に重要な事象	投与中止	回復（後遺症あり）

Table 3-13. 重篤な有害事象一覧：A3921095

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v18.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
13231009	白人	79/女性	高血圧	65	37	38	なし	中等度	入院	一時中止	回復
13351002	白人	45/男性	潰瘍性大腸炎	51	50	57	なし	重度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	51	50	57	なし	―	入院	投与中止	回復
13371002	白人	32/男性	大腸腺腫	64	58	219	なし	重度	医学的に重要な事象	投与中止	回復
13401007	その他（Egyptian）	78/女性	股関節部骨折	80	27	28	なし	重度	入院/医学的に重要な事象	一時中止	回復
			腹痛	80	40	45	なし	中等度	入院	投与量変更なし	回復
			状態悪化	80	40	45	なし	―	入院	投与量変更なし	回復
			便秘	80	40	45	なし	重度	入院	投与量変更なし	回復
13621005	白人	33/女性	腹痛	67	3	30	なし	中等度	入院	投与量変更なし	回復
プラセボ群											
10081002	白人	39/男性	潰瘍性大腸炎	8	8	10	なし	中等度	入院	投与中止	回復
10461004	白人	34/女性	貧血	32	54	102	なし	中等度	入院	投与終了後	回復
10611007	不明	32/女性	潰瘍性大腸炎	10	7	NA	なし	重度	入院	投与中止	未回復
11241012	アジア人	39/男性	痔瘻	60	14	54	なし	中等度	入院	投与量変更なし	回復
12271008	白人	32/男性	潰瘍性大腸炎	17	20	22	なし	重度	入院	投与中止	回復
12421002	白人	54/女性	脱水	14	7	9	なし	中等度	入院	投与量変更なし	回復
12661006	白人	69/男性	潰瘍性大腸炎	15	15	17	なし	重度	入院	投与中止	回復
			状態悪化	15	15	17	なし	―	入院	投与中止	回復
13171003	白人	19/女性	腸管穿孔	58	58	66	なし	重度	入院	投与中止	回復
13541004	白人	47/男性	結腸新生物	59	57	NA	なし	重度	医学的に重要な事象	投与量変更なし	未回復
割り付け前											
10461006	白人	31/女性	腹痛	NA	NA	NA	NA	―	入院	割り付け前	回復
10721010	白人	37/男性	潰瘍性大腸炎	62	−4	−1	NA	重度	入院	割り付け前	回復
10851010	白人	28/男性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	―	入院	割り付け前	回復
			状態悪化	NA	NA	NA	NA	―	入院	割り付け前	回復
11351031	その他（Moroccan）	35/男性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	―	入院	割り付け前	未回復
			状態悪化	NA	NA	NA	NA	―	入院	割り付け前	未回復
11351038	白人	43/女性	結腸腺癌	NA	NA	NA	NA	―	医学的に重要な事象	割り付け前	未回復

Table 3-13. 重篤な有害事象一覧：A3921095

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v18.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
12011010[c]	その他（Mixed race）	26/男性	潰瘍性大腸炎	27	−14	−11	NA	重度	入院	割り付け前	回復
12221003	白人	32/女性	腹痛	62	−1	0	NA	重度	入院	割り付け前	回復
			嘔吐	62	−1	0	NA	重度	入院	割り付け前	回復
			下痢	62	−1	0	NA	重度	入院	割り付け前	回復
12741002	白人	66/男性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	―	入院	割り付け前	未回復
12841004	白人	58/男性	腸閉塞	NA	NA	NA	NA	―	入院	割り付け前	未回復
13171011	その他（Middle Eastern）	31/男性	眼窩蜂巣炎	NA	NA	NA	NA	―	入院	割り付け前	回復
13231003	黒人	34/女性	潰瘍性大腸炎	NA	NA	NA	NA	―	入院	割り付け前	回復
13331002	白人	37/男性	深部静脈血栓症	NA	NA	NA	NA	―	入院	割り付け前	回復

Source：A3921095 CSR Table 14.3.2.2，16.2.7

a. 上記の一覧で「状態悪化」は，1 行上の欄に記載した有害事象の再発，再燃，悪化，増悪を示す。

b. Table 16.2.7 から引用した。「ー」：Table 16.2.7 に該当情報なし。

c. 1 例（被験者 12011010）で，試験治療下に重度の潰瘍性大腸炎が重篤な有害事象として認められたが，同一被験者で割り付け前に重度の潰瘍性大腸炎が認められたため，試験治療下での有害事象と考えられず，Table 3-10 の重篤な有害事象の集計に含めなかった。

3.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象による中止一覧を Table 3-14 に示した。

25 例（4.6%）が有害事象により試験を中止し，内訳はトファシチニブ 10 mg BID 群 17 例（4.0%）およびプラセボ群 8 例（7.1%）であった。トファシチニブ 15 mg BID 群での有害事象による中止はなかった。

Table 3-14. 有害事象による中止一覧：A3921095

被験者 ID	有害事象 [a]（MedDRA v18.0 基本語）	発現日/消失日 [b]	重症度	転帰	治験薬との因果関係	重篤/非重篤 [c]
トファシチニブ 10 mg BID 群						
12031003	貧血	37/101	中等度	回復	あり	非重篤
10231004[d]	うっ血性心不全	53/80	軽度	回復	あり	重篤
10511003	潰瘍性大腸炎	29/54	重度	回復	なし	重篤
10581002	潰瘍性大腸炎	16/42	重度	回復	なし	重篤
11431002	潰瘍性大腸炎	34/(>36)	重度	未回復	なし	非重篤
11731005	潰瘍性大腸炎	10/25	中等度	回復	あり	重篤
12011010	潰瘍性大腸炎	26/(>27)	重度	未回復	なし	重篤
12781004	潰瘍性大腸炎	24/31	重度	回復	あり	重篤
13001010	潰瘍性大腸炎	22/71	重度	回復	なし	重篤
13351002	潰瘍性大腸炎	50/57	重度	回復	なし	重篤
10151002	無力症	14/38	重度	回復	なし	重篤
11351025	顔面浮腫	16/54	中等度	回復	あり	非重篤
11431001	せつ	31/36	中等度	回復	あり	重篤
11961003	大腿骨骨折	1/78	中等度	回復	なし	重篤
10721018	肝機能検査異常	1/(>13)	中等度	未回復	なし	非重篤
11571008	リンパ球数減少	15/71	軽度	回復	あり	非重篤
13371002[d]	大腸腺腫	58/(>64)	重度	未回復	なし	重篤
プラセボ群						
13171003	腸管穿孔	58/66	重度	回復	なし	重篤
10081002	潰瘍性大腸炎	8/10	中等度	回復	なし	重篤
10611007	潰瘍性大腸炎	7/(>30)	重度	未回復	なし	重篤
12271008	潰瘍性大腸炎	20/22	重度	回復	なし	重篤
12271009	潰瘍性大腸炎	7/44	中等度	回復	なし	非重篤
12661006	潰瘍性大腸炎	15/17	重度	回復	なし	重篤
12771008	潰瘍性大腸炎	24/52	中等度	回復	なし	非重篤
12421012	無力症	26/(>27)	軽度	未回復	なし	非重篤
	胸痛	21/(>27)	軽度	未回復	なし	非重篤
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	16/(>27)	重度	未回復	あり	非重篤
	労作性呼吸困難	26/(>27)	軽度	未回復	なし	非重篤

Source: Table 14.3.1.1.1，16.2.7
BID：1 日 2 回，MedDRA：Medical Dictionary for Regulatory Activities
a. 試験治療下で発現した有害事象
b. 治験薬投与開始日を Day 1 とした。（）内は特定できない日数を示す。
c. 医師の判断に基づく。
d. 被験者 10231004 および 13371002 は Week 8 後に試験を中止したが症例報告書には試験完了として記録された。

3.2.4.5. 臨床検査，バイタルサイン，心電図，およびその他の検査

絶対好中球数（ANC），絶対リンパ球数（ALC），ヘモグロビン，クレアチニンまたは肝機能検査（LFT）の臨床検査パラメータに意味のある変化は認められなかった。

総コレステロール，低比重リポ蛋白質（LDL），および高比重リポ蛋白質（HDL）の Week 8 のベースラインからの平均増加率は，プラセボ群（総コレステロール 4.5%，LDL 5.6%，HDL 5.5%）よりもトファシチニブ 10 mg BID 群（総コレステロール 19.2%，LDL 20.9%，HDL 25.5%）の方が大きかった。トファシチニブ 10 mg BID 群ではプラセボ群と比較して，コレステロール/HDL 比および LDL/HDL 比が Week 8 にベースラインから低下した。

トファシチニブ 10 mg BID 群におけるベースラインから Week 2, Week 4 および Week 8 のクレアチンホスホキナーゼ（CPK）の上昇率の中央値（それぞれ 41.0%，54.2%および 83.5%）はプラセボ群（それぞれ 5.3%，2.8%および 12.7%）よりも高かった。横紋筋融解症またはミオパチーの有害事象は認められなかった。

バイタルサイン，ECG または身体的検査所見で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

3.3. 結論

- 本第 3 相試験では，中等症から重症の UC 患者に対する寛解導入療法としてのトファシチニブ 10 mg BID 群の有効性は，寛解（主要評価項目）および粘膜治癒（重要な副次評価項目）のいずれにおいても，プラセボ群と比較して統計学的に有意に優れており，トファシチニブ 10 mg BID 群の治療効果が検証された。

- 寛解導入療法としてのトファシチニブ 10 mg BID 投与の有効性は，その他すべての副次評価項目，探索的な有効性評価項目，バイオマーカーおよび PRO においても認められた。

- 抗 TNF 薬による前治療歴，ベースライン時のステロイドの使用状況，地域にかかわらず，トファシチニブ 10 mg BID 投与の治療効果が認められた。

- トファシチニブ 10 mg BID 群では Week 2 から部分 Mayo スコアの有意な改善が認められた。

- 8 週間の本寛解導入試験において，トファシチニブ 10 mg BID 投与の忍容性は良好であると考えられた。有害事象の大多数は軽度または中等度であった。トファシチニブ 10 mg BID 群で最も多く認められた因果関係を問わない有害事象は頭痛および鼻咽頭炎であり，発現割合はトファシチニブおよびプラセボ群間で同程度であった。

- 感染症を発現した被験者の割合は，トファシチニブ 10 mg BID 群（18.2%）の方がプラセボ群（15.2%）よりも高かった。トファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例（0.5%）で帯状疱疹が認められた。このうち 1 例は複数の皮節に発症したことから日和見感染と判定された。いずれの帯状疱疹も重篤ではなかった。トファシチニブ 10 mg BID 群ではさらにサイトメガロウイルス（CMV）感染の 1 例が日和見感染と判定されたが，プラセボ群では認められなかった。

- プラセボ群の 2 例で消化管穿孔(腸管穿孔および痔瘻)と判定されたが,トファシチニブ 10 mg BID 群では認められなかった。

- トファシチニブ 10 mg BID 群で Day 15 に MAC が判定した 1 件の悪性腫瘍（皮膚の基底細胞癌）が認められたが，プラセボ群では認められなかった。
- 総コレステロール，LDL，HDL および CPK が投与に関連して上昇し，総コレステロール/HDL 比および LDL/HDL 比が低下した。
- 8 週間の本寛解導入試験の安全性データから，新たな所見および予測できない所見は認められなかった。

4. A3921096 試験（5.3.5.1.4，評価資料）

治験の標題：潰瘍性大腸炎を有する被験者に対する維持療法としてのトファシチニブ経口投与の多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験

4.1. 試験概要

治験実施施設：31 ヵ国，195 施設［オーストラリア 4 施設，オーストリア 1 施設，ベルギー4 施設，ブラジル 1 施設，カナダ 5 施設，コロンビア 1 施設，クロアチア 1 施設，チェコ 3 施設，デンマーク 5 施設，エストニア 3 施設，フランス 8 施設，ドイツ 7 施設，ハンガリー12 施設，イスラエル 3 施設，イタリア 3 施設，日本 20 施設，韓国 5 施設，ラトビア 1 施設，オランダ 4 施設，ニュージーランド 7 施設，ポーランド 10 施設，ルーマニア 2 施設，ロシア 7 施設，セルビア 6 施設，スロバキア 4 施設，南アフリカ 5 施設，スペイン 4 施設，台湾 1 施設，ウクライナ 13 施設，英国 5 施設，米国 40 施設］

（無作為割り付けのなかった 101 施設は上記に含まれない）

公表文献：なし

治験期間：2012 年 7 月 20 日～2016 年 5 月 27 日

開発段階：第 3 相

4.1.1. 目的

主要目的：潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象として，寛解維持療法におけるトファシチニブの有効性を検証する。

副次目的：

- UC 患者を対象として，トファシチニブの維持療法の安全性および忍容性を評価する。
- UC 患者を対象として，粘膜治癒達成におけるトファシチニブの維持療法の有効性を評価する。
- UC 患者を対象として，維持療法におけるトファシチニブの薬物動態（PK）を評価する。
- UC 患者を対象として，トファシチニブの寛解維持療法が生活の質に及ぼす影響を評価する。

4.1.2. 試験デザイン

本試験は，寛解導入試験（A3921094 または A3921095）のいずれか 1 試験を完了し，臨床反応（clinical response）が認められた UC 患者を対象とした，多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較，第 3 相試験であった。臨床反応とは，ベースライン時に比べ Mayo スコアの 3 点以上かつ 30%以上の低下があり，Mayo スコアの直腸出血サブスコアの 1 点以上の低下または Mayo スコアの直腸出血サブスコアの絶対値が 0 点または 1 点と定義した。本試験は最大 53 週間の二重盲検期間と，長期非盲検試験（A3921139）に移行しなかった被験者に対する，その後 4 週間の安全性追跡調査期間から構成された。

本試験の目標症例数は約 654 例とした。A3921094 または A3921095 試験の Week 8（A3921096 試験のベースライン）のデータに基づいて適格性が評価された。A3921094 または A3921095 試験を完了し臨床反応が認められた被験者をトファシチニブ 5 mg BID 群, 10 mg BID 群またはプラセボ群のいずれかに 1：1：1 に無作為に割り付けた。被験者は寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での割り付け群および寛解達成の有無により層別化した。本試験に組み入れられた被験者は二重盲検下で最長 53 週間にわたり，寛解維持療法が行われた。

ステロイドを除く UC 治療のための併用薬は一定用量での投与を維持することが求められ，本試験の投与期間中も継続することとした。本試験のベースライン時にステロイドを使用していた被験者は，Week 0 からステロイドの漸減を開始することとした。

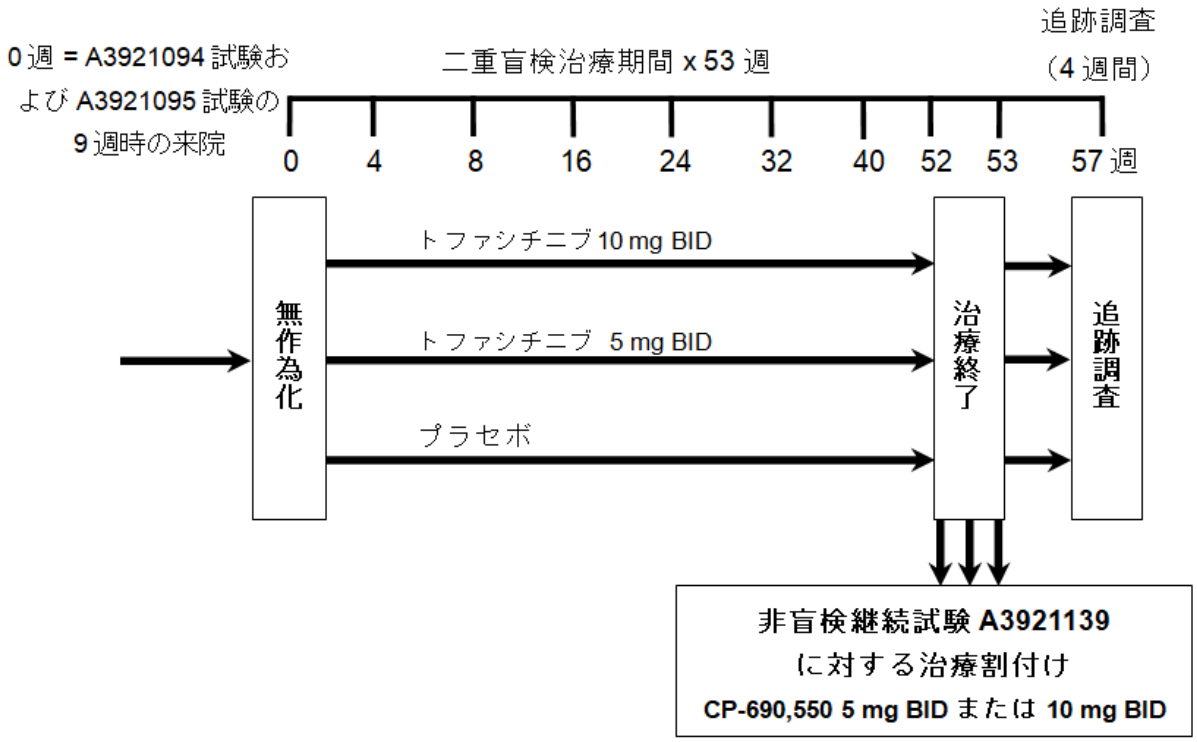
二重盲検期を終了し，本試験を完了した被験者は，引き続き長期非盲検試験（A3921139）への参加が可能であった。治療不成功のため本試験を早期中止した被験者も，この長期非盲検試験への参加が可能であった。本試験における治療不成功とは，本試験で治験薬を 8 週間以上投与後に，ベースラインから Mayo スコアが 3 点以上増加，かつ直腸出血サブスコアが 1 点以上増加し，さらに内視鏡サブスコアが 1 点以上増加し，2 点以上となった場合と定義した。治療不成功を決定するための内視鏡サブスコアの判定は中央読影機関が行った。

長期非盲検試験に移行しなかった被験者については，治験薬最終投与後 4 週間にわたり安全性に関する追跡調査を行った。これらの被験者には投与終了後，UC-Healthcare Resource Utilization（UC-HCRU）調査票への回答を依頼した。被験者はこの調査票に 4 週間ごとに回答し，Week 52 まで毎月，治験実施施設へ返送した。

試験期間中，臨床反応の消失（loss of response）の基準に合致した被験者は，治療不成功の判定のために内視鏡検査を受けることができた。臨床反応の消失は，（2 週間以上離れた）2 回の来院で連続して部分 Mayo スコアが本試験のベースラインから 2 点以上高く，直腸出血サブスコアが 1 点以上高い場合と定義した。

試験デザインの図を Figure 4-1 に示した。

Figure 4-1. 試験デザイン：A3921096



Source：A3921096 CSR Figure 1
BID：1 日 2 回

4.1.3. 診断および主な組み入れ基準

A3921094 または A3921095 試験で 9 週間の寛解導入療法を受け，臨床反応が認められ，本試験の組み入れ基準を満たした被験者を組み入れた。妊娠可能な女性については，登録前に妊娠検査で陰性であることとした。予定された来院，投与計画，臨床検査，電話による排便日誌およびその他の治験の手順の実施に同意し，これらを遵守できる被験者のみを適格とした。また，本試験に関する適切な情報が伝えられたことを示す同意文書に，被験者本人（またはその代諾者）による署名および日付が記入されている場合にのみ適格とした。

A3921094 または A3921095 試験で重大な治験実施計画書違反（治験依頼者の判定による）が認められた被験者，分類不能大腸炎，顕微鏡的大腸炎，虚血性大腸炎または感染性大腸炎が認められた被験者，クローン病を示唆する臨床所見が認められた被験者，UC 治療のために手術を受けた被験者，また治験責任医師の見解として，試験期間中に UC 治療のために手術が必要となる可能性が高いとみられる被験者は不適格とした。

4.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

4.1.4.1. 治験薬およびロット番号

治験薬のロット番号を Table 4-1 に示した。

Table 4-1. 治験薬：A3921096

薬剤名	剤型	投与量	Vendor ロット番号	Pfizer ロット番号
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	9634233018	11-009939
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	9634233025	12-005920
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	9634283004	13-107963
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	J06659	14-001938
プラセボ	フィルムコート即放錠	0 mg	9625933010	11-003119
プラセボ	フィルムコート即放錠	0 mg	9625933011	11-003120
プラセボ	フィルムコート即放錠	0 mg	9625933012	11-010642
プラセボ	フィルムコート即放錠	0 mg	9625933017	12-002353

Source: A3921096 CSR Section 16.1.6

4.1.4.2. 用法および用量

トファシチニブ 10 mg，5 mg，プラセボを BID（約 12 時間ごと）経口投与した。

4.1.4.3. 投与期間

53 週間

4.1.5. 評価項目

4.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目

- Week 52 に寛解（remission）を達成した被験者の割合。寛解とは，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下，Mayo スコアの直腸出血サブスコアが 0 点の場合と定義した。

有効性の重要な副次評価項目

- Week 52 に粘膜治癒（mucosal healing）を達成した被験者の割合。粘膜治癒とは，Mayo スコアの内視鏡サブスコアが 0 点または 1 点の場合と定義した。

- 本試験のベースライン時に寛解を示した被験者のうち，ステロイドの投与を行うことなく寛解を維持した被験者（持続的ステロイドフリー寛解：sustained corticosteroid free remission）の割合。持続的ステロイドフリー寛解とは，Week 24 および Week 52 の両時点において，ステロイドの投与を行うことなく寛解を維持した状態と定義した。また，ステロイドフリー寛解は，来院前 4 週間以上にわたりステロイドによる治療を必要としない寛解（Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点）と定義した。

有効性のその他の副次評価項目

- Week 24 に寛解が認められた被験者の割合および寛解維持（sustained remission : Week 24 および Week 52 の両時点での寛解）が認められた被験者の割合

- 本試験のベースライン時に寛解であった被験者のうち，Week 24，Week 52 に寛解が認められた被験者の割合および寛解維持が認められた被験者の割合

- Week 24 に粘膜治癒が認められた被験者の割合および粘膜治癒維持（sustained mucosal healing：Week 24 および Week 52 の両時点での粘膜治癒）が認められた被験者の割合

- 本試験のベースライン時に粘膜治癒が得られた被験者のうち，Week 24，Week 52 に粘膜治癒が認められた被験者の割合および粘膜治癒維持が認められた被験者の割合

- 本試験のベースライン時に寛解であった被験者のうち，Week 24，Week 52 にステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合

- Week 24，Week 52 に臨床反応が認められた被験者の割合および臨床反応維持（sustained clinical response：Week 24 および Week 52 の両時点での臨床反応）が認められた被験者の割合。臨床反応とは，寛解導入試験（A3921094 または A3921095）のベースラインから Mayo スコアが 3 点以上かつ 30%以上低下で，直腸出血サブスコアが 1 点以上低下，または直腸出血サブスコアが 0 点または 1 点と定義した。

- Week 24，Week 52 に臨床的寛解（clinical remission）が認められた被験者の割合および臨床的寛解維持（sustained clinical remission：Week 24 および Week 52 の両時点での臨床的寛解）が認められた被験者の割合。臨床的寛解とは，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点を超えない場合と定義した。

- Week 24，Week 52 に深い寛解（deep remission）が認められた被験者の割合および深い寛解維持（sustained deep remission：Week 24 および Week 52 の両時点での深い寛解）が認められた被験者の割合。深い寛解とは，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点を超えず，内視鏡サブスコアおよび直腸出血サブスコアのいずれも 0 点の場合と定義した。

- Week 24，Week 52 に症候的寛解（symptomatic remission）が認められた被験者の割合および症候的寛解維持（sustained symptomatic remission：Week 24 および Week 52 の両時点での症状的寛解）が認められた被験者の割合。症候的寛解とは，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点を超えず，直腸出血サブスコアおよび排便回数サブスコアのいずれも 0 点の場合と定義した。

- Week 24，Week 52 に内視鏡的寛解（endoscopic remission）が認められた被験者の割合および内視鏡的寛解維持（sustained endoscopic remission：Week 24 および Week 52 の両時点での内視鏡的寛解）が認められた被験者の割合。内視鏡的寛解とは，内視鏡サブスコアが 0 点と定義した。

- Mayo スコアのベースラインからの経時的変化

- ベースラインでステロイドを服用していた被験者のうち，Week 24，Week 52 にステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合および持続的ステロイドフリー寛解（sustained corticosteroid-free remission：Week 24 および Week 52 の両時点でのステロイドフリー寛解）が認められた被験者の割合

有効性は Mayo スコアおよび部分 Mayo スコアに基づき評価された。Mayo スコアは，UC の疾患活動性を評価するために作成された，広く用いられている指標である。Mayo スコア（0～12 点）は，各ドメイン［排便回数，直腸出血，軟性 S 状結腸内視鏡検査所見および医師による全般的評価（PGA）］から構成される。それぞれのサブスコアは 0～3 点で採点し，スコアが高いほど疾患が重度であることを示す。内視鏡検査での外見は，検査中に記録した動画（ビデオ）を用い，中央読影機関の読影者と治験実施施設の治験責任医師がそれぞれ読影した。Mayo スコアの算出に用いた被験者の排便回数サブスコアおよび直腸出血サブスコアは，排便日誌に記録されたデータを用いた。

Patient Reported Health Outcomes（PRO）の評価には以下を含めた。

- Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)
- Patient's Global Impression of Change (PGIC)
- Patient-reported Treatment Impact Assessment (PRTI)
- Short Form- 36（SF-36）第 2 版 acute 版
- Euro Quality of Life 5 Dimensions/Visual Analog Scale (EQ-5D/VAS)
- Work Productivity and Activity Impairment-Ulcerative Colitis（WPAI-UC）第 2 版
- UC-Healthcare Resource Utilization-All（UC-HCRU）

4.1.5.2. 薬物動態またはその他の評価項目

PK 解析用に血液サンプルを Week 8，Week 24 および Week 52 に採取し，血漿中トファシチニブ濃度を測定した。Week 8 には，投与前（0 時間）および投与 0.5 時間後の検体を採取した。Week 24 には，投与前（0 時間）および投与 2 時間後の検体を採取した。Week 52 には，投与前（0 時間）および投与 0.5 時間後の検体を採取した。

バイオマーカー評価には，ベースライン時，Week 8，Week 24 および Week 52 の高感度 C 反応性蛋白（hsCRP）を含めた。

4.1.5.3. 安全性の評価項目

- 有害事象の発現割合および重症度
- 重篤な感染症の発現割合
- 脂質降下剤を追加投与した被験者の割合
- 臨床検査値異常の発現割合および重症度，ならびに臨床検査値のベースラインからの変化
- バイタルサイン異常の発現割合，およびバイタルサインのベースラインからの変化
- 身体的検査におけるベースラインからの臨床的に意味のある変化の発現割合

- 心電図（ECG）異常の発現割合
- 判定委員会で判定された有害事象の要約
- 中央読影機関の病理専門医により確認評価された悪性腫瘍の要約

4.1.6. 統計解析方法

4.1.6.1. 解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：トファシチニブ 5 mg BID，10 mg BID 群またはプラセボ群に無作為割り付けされた全被験者

Modified FAS（mFAS）：寛解導入試験でトファシチニブの投与を受けた被験者のみを含む FAS のサブセット

治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPAS）：重大な治験実施計画書違反がない FAS の被験者のサブセット

安全性解析対象集団（SAS）：無作為割り付けされ，1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者

4.1.6.2. 統計解析

多重比較の手順

本試験では各トファシチニブ群とプラセボ群の間で比較を行った。関心のある主要な帰無仮説は以下とした。

- H_{11}：Week 52 の時点で，トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の寛解率に差はない。
- H_{12}：Week 52 の時点で，トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の粘膜治癒率に差はない。
- H_{13}：ベースラインで寛解が認められたトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の被験者の間で，持続的ステロイドフリー寛解率に差はない。
- H_{21}：Week 52 の時点で，トファシチニブ 5 mg BID 群とプラセボ群の寛解率に差はない。
- H_{22}：Week 52 の時点で，トファシチニブ 5 mg BID 群とプラセボ群の粘膜治癒率に差はない。
- H_{23}：ベースラインで寛解を達成していたトファシチニブ 5 mg BID 群とプラセボ群の被験者の間で，持続的ステロイドフリー寛解率に差はない。

これらの仮説全体での第 1 種の過誤確率を 0.05 に制御するため，逐次的に仮説を棄却していく Bonferroni 法に基づく多重比較を行った。

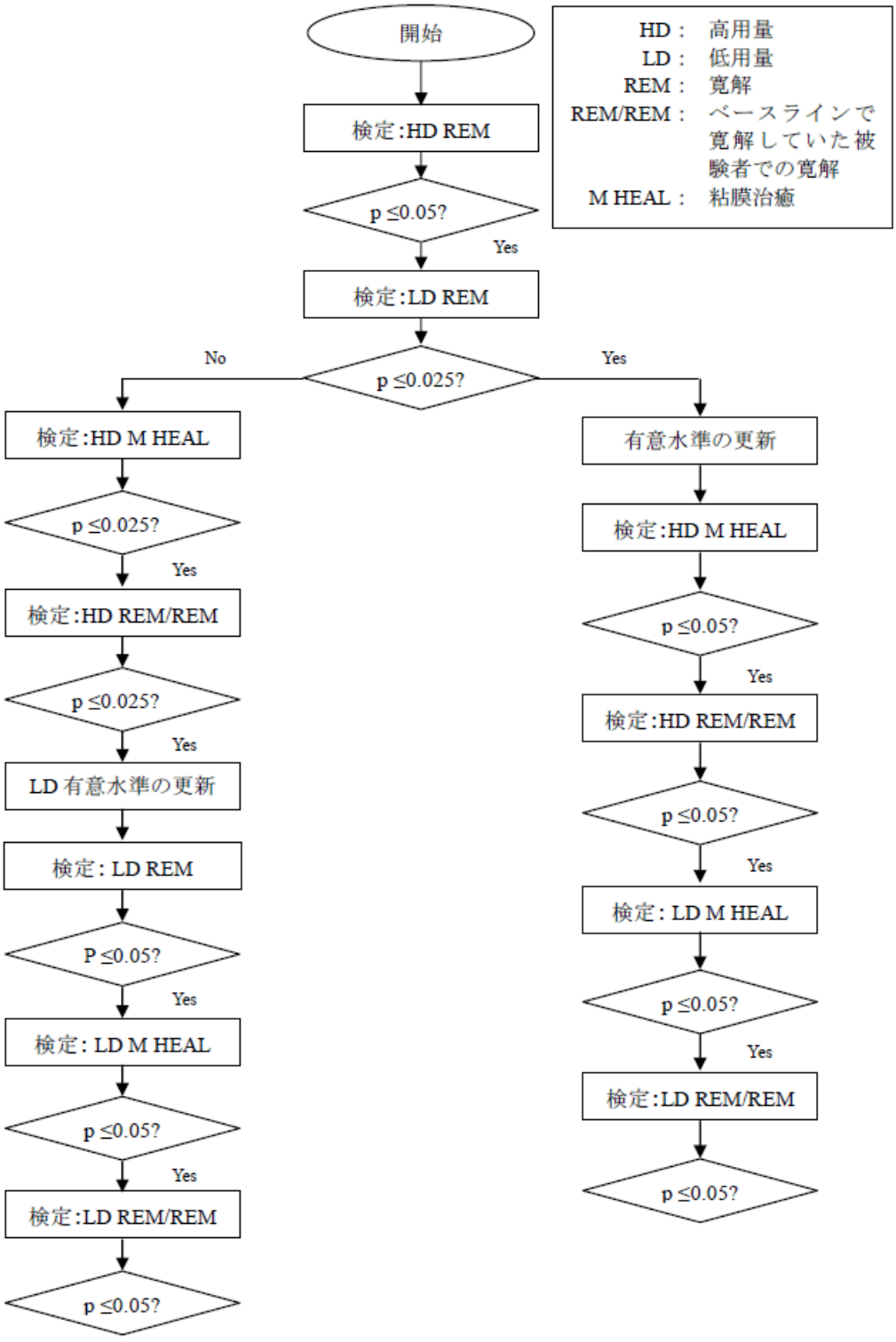
初めに，Week 52 の時点でトファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の寛解率に差はないとする帰無仮説に対して，有意水準 0.05 で検定を実施した。その結果が有意でない場合，さらなる検定は実施しなかった。結果が有意である場合は，以下に示す 2 段階に分けた検定を実施した。

- トファシチニブ 5 mg BID 群とプラセボ群の寛解率に差がないとする帰無仮説が有意水準 0.025 で棄却された場合，トファシチニブ 5 mg BID 群に関する残りの二つの仮説を有意水準 0.025 で順に検定する。すなわち，まず粘膜治癒に関する検定を実施し，棄却された場合，次にベースラインで寛解が認められた被験者における持続的ステロイドフリー寛解率に関する検定を実施する。トファシチニブ 5 mg BID 群に関するこれら三つの仮説がすべて棄却された場合，トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の粘膜治癒率に差がないとする仮説の検定で有意水準を 0.05 に更新する。この仮説が有意水準 0.05 で棄却された場合，ベースラインで寛解が認められ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トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の間で差がないとする仮説を有意水準 0.05 で検定する。

- トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の粘膜治癒率に差がないとする仮説が有意水準 0.025 で棄却された場合，ベースラインで寛解が認められ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トファシチニブ 10 mg BID 群とプラセボ群の間で差がないとする仮説を有意水準 0.025 で検定する。トファシチニブ 10 mg BID 群に関するこれら三つの仮説がすべて棄却された場合，Week 52 の時点でトファシチニブ 5 mg BID 群とプラセボ群の寛解率に差がないという仮説に有意水準を 0.05 に更新する。そしてトファシチニブ 5 mg BID 群に関する仮説を有意水準 0.05 で（1）寛解率（2）粘膜治癒率（3）ベースラインで寛解が認められた被験者における持続的ステロイドフリー寛解率の順序で検定する。これらの検定のいずれかの時点で仮説が棄却されなかった場合，残りの検定は実施しない。

その他の評価項目については，すべて有意水準 0.05 で検定を実施するが，多重比較の調整は行わなかった。

Figure 4-2. 検定手順



Source: A3921096 Protocol Amendment 3 図 3

有効性の主要評価項目および重要な副次評価項目の解析

主要評価項目である Week 52 における寛解率の解析は，最大の解析対象集団（FAS）を解析対象集団として，層別化された Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）のχ^2検定を用いて実施した。ただし，セル度数が小さい場合には，Fisher の直接確率検定を使用した。主要解析は寛解導入試験での投与および本試験のベースラインでの寛解状況により層別化して実施した。欠測値は，欠測した被験者をノンレスポンダーとする non-responder imputation（NRI）法により処理した。レスポンダーの割合に関する各実薬群とプラセボ群の差およびその 95%信頼区間を二項分布の正規近似を用いて算出した。これらの比較における第 1 種の過誤の確率は，上述の多重比較の調整手順（主要評価項目および二つの重要な副次評価項目に関する比較手順）により制御した。

主要評価項目の解析は，FAS のほか，mFAS および PPAS を解析対象集団としても実施した。mFAS は寛解導入試験でプラセボの投与を受けた被験者を FAS から除外した集団である。

主要解析の結果を裏付けるためのさらなる解析として，Week 24 および Week 52 の時点での寛解率について，FAS と mFAS を解析対象集団として用い，欠測値は Missing at random（MAR）に生じたと仮定し，連結関数としてロジットを使用する一般化線形混合効果モデルを用いて解析を行った。mFAS を解析対象集団とした解析では，mFAS は寛解導入試験でトファシチニブ投与に割り付けられた被験者のみで構成されるため，層別因子または共変量に寛解導入試験の投与群は含めなかった。

さらに Week 52 の寛解率に関する追加の感度解析として，欠測値が Missing not at random（MNAR）に生じたと仮定する解析を，FAS および mFAS を解析対象集団として実施した。

本試験では二つの重要な副次評価項目として，Week 52 における粘膜治癒，ならびにベースラインで寛解が認められた被験者における Week 24 および Week 52 時点での持続的ステロイドフリー寛解を設定していた。これら二つの二値評価項目はいずれも臨床効果を評価する上で重要であることから，感度解析も含め，主要評価項目と同じ方法（該当する場合）で解析および要約を行った。なお，ベースラインで寛解が認められた被験者における持続的ステロイドフリー寛解率の解析では，ベースラインでの寛解達成の有無での層別は本評価項目には適用できないため，寛解導入試験における投与群でのみ層別した。

有効性のその他の副次評価項目の解析

その他の副次評価項目については，すべて FAS に基づき解析および要約を行った。

二値変数の副次評価項目はすべて Mayo スコアから算出可能であった。これらの二値評価項目については投与群ごとに記述統計量を求め，各来院時のレスポンダーの数および割合を計算した。Week 24 および Week 52 におけるデータやそれらから求められる評価項目の値を，層別化した CMH 検定により解析した。ベースラインで寛解を達成していた被験者における寛解率およびベースラインで粘膜治癒を達成していた被験者における粘膜治癒率については，寛解導入試験での投与群によってのみ層別し，解析した。その他の評価項目については，ベースラインでの寛解達成の有無によっても層別した。これらすべての二値変数の副次評価項目について，欠測値は NRI を用いて処理した。

連続変数の Mayo スコアは，観測データおよびベースラインからの変化量のいずれも，投与群および来院日ごとに要約した。Week 24 および Week 52 における Mayo スコアのベースラインからの変化量について，線形混合効果モデルを用いて解析した。このモデルでは寛解導入試験での投与群を層別因子に含めた。ベースラインでの寛解達成の有無はベースラインでの Mayo スコアと強く相関する可能性が高いため, Mayo スコアの解析では固定効果に含めなかった。欠測値は MAR を仮定した。

このほか，mFAS を解析対象集団として以下の解析を行った。Week 24 時点，Week 52 時点ならびに Week 24 と Week 52 の両時点（持続的反応）での寛解率，粘膜治癒率，臨床的寛解率および臨床反応率について，ベースラインの寛解達成の有無で層別した CMH のχ^2検定により解析を行った。ベースラインで寛解を達成していた被験者における持続的ステロイドフリー寛解率およびベースラインで寛解が認められた被験者における寛解率に対してはχ^2検定を実施した。これらの解析は中央読影機関および治験実施施設の読影結果（両方の内視鏡サブスコア）に基づき実施した。部分 Mayo スコアの寛解について，ベースラインの寛解達成の有無で層別した CMH のχ^2検定を実施した。部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量を，ベースライン，投与群，来院，投与群と来院の交互作用を固定効果とし，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析した。

部分集団解析

ベースラインの人口統計学的特性，ベースラインの疾患特性，および UC 治療薬によって部分集団を定義し，これらの部分集団別に，FAS を解析対象集団として，寛解率，粘膜治癒率，ベースラインで寛解が認められた被験者における持続的ステロイドフリー寛解率，臨床的寛解率，臨床反応率およびベースラインで寛解が認められた被験者における寛解率について解析を行った。

内視鏡サブスコアを用いる評価項目については，中央読影機関と治験実施施設で読影された両方の内視鏡サブスコアを用いた部分集団解析を実施した。

二値評価項目については，レスポンダーの数および割合を，各部分集団内での投与群ごとに提示した。レスポンダーの割合に関する各実薬群とプラセボ群の差を，その 95%信頼区間（正規近似使用）とともに提示した。セル度数が小さい場合を除き，部分集団内での投与群間の差についてはχ^2検定を用いて検定した。セル度数が小さい場合には，Fisher の直接確率検定を使用した。要約と解析のいずれも，欠測値は NRI として扱った。

各部分集団では，部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量について線形混合効果モデルを用いて解析した。寛解導入試験における投与群をモデルの層別因子に含めた。ベースラインでの寛解達成の有無はベースラインでの部分 Mayo スコアと強く相関する可能性が高いため，部分 Mayo スコアの解析では固定効果に含めなかった。欠測値は MAR を仮定した。

Patient Reported Health Outcomes（PRO）の解析

PRO について FAS を解析対象集団として解析した。PRO 評価項目の欠測値の度数および割合，欠測値の理由について，FAS に基づいて投与群別に要約した。

IBDQ 総スコアおよびドメインスコアは，線形混合効果モデルを用いて，本試験（A3921096 試験）のベースライン（特記しない場合）からの変化量を解析した。IBDQ 総スコアが 170 以上の被験者の割合，IBDQ 総スコアが寛解導入試験（A3921094 または A3921095）のベースラインより 16 点以上高い（臨床的に意味のある反応）被験者の割合および IBDQ の腸症状で改善の認められた被験者の割合は層別化した CMH のχ^2 検定，またはセルの度数が小さい場合，Fisher の直接確率検定を用いて解析した。欠測値はノンレスポンダーとして取り扱った（NRI）。

順序尺度の評価項目である PRTI および PGIC については，寛解導入試験での投与群（トファシチニブ 10 mg BID またはプラセボ）およびベースラインでの寛解達成の有無で層別化し，観測データに基づき，順序変数に関する CMH のχ^2 検定を用いて解析した。

ベースライン（Day 1），Week 24 および Week 52 の時点で SF-36 を評価した。SF-36 の二つのコンポーネント・サマリースコア（身体的健康，精神的健康）および下位尺度のスコアについて，その観測データおよびベースラインからの変化量を要約した。ベースラインからの変化量は線形混合効果モデルを用いて解析した。

EQ-5D/VAS 効用値指標および現在の健康状態の評価については，線形混合効果モデルを用いてベースラインからの変化量を解析した。観測された症例データに基づき，度数および割合を用いて EQ-5D/VAS の各項目の記述統計量を求めた。

WPAI-UC については，観測データおよびベースラインからの変化量として記述的に要約した。各ドメインについて線形混合効果モデルを用いてベースラインからの変化量を解析した。

UC-HCRU については，頻度および割合を用いて記述的に要約した。

<u>バイオマーカーの解析</u>

hsCRP データおよびベースラインからの変化を，濃度の中央値および幾何平均を含め，投与群ごとに記述的に要約した。データ解析および要約では，測定値が定量限界未満（BLQ）であった場合，当該バイオマーカーの所定の定量下限より 10%低く設定した。一覧表では BLQ 値を「<LLQ」と表示し，定量下限（LLQ）を定量下限値に置き換えた。測定値が「ND（実施せず）」または「NS（検体なし）」と記載されていた場合に欠測値とみなし，それ以外の場合は欠測値の補完は行わなかった。

hsCRP データについては対数変換（自然対数）を行った解析も実施した。ベースラインからの変化量については，線形混合効果モデルを用いて各トファシチニブ群とプラセボ群の間で比較を行った。この線形混合効果モデルでは，ベースラインを共変量とし，投与，来院，来院と投与の交互作用，寛解導入試験での投与群への割り付けおよびベースラインでの寛解達成の有無を固定効果とした。無構造共分散行列を仮定した。

<u>薬物動態解析</u>

血漿中トファシチニブ濃度は，用量および投与後の検体採取時間ごとに要約した。血漿中トファシチニブ濃度－時間データのポピュレーション PK 解析を行った。血漿中トファシチニブ濃度と有効性評価項目の関連性について，探索的モデルに基づく解析を用いて検討した。

安全性の解析

安全性データについては，治験依頼者の Data Standards に基づき要約した。有害事象および重篤な有害事象については，Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.0 を用いてコード化した。

4.2. 試験結果

4.2.1. 被験者の内訳および特性

593 例が治験薬の割り付けを受けた。内訳はトファシチニブ 5 mg BID 群 198 例，トファシチニブ 10 mg BID 群 197 例，プラセボ群 198 例であった（FAS）。593 例のうち，治験薬が 1 回以上投与された被験者は 592 例であった（安全性解析対象集団）。

被験者の内訳を Table 4-2 に示した。安全性解析対象集団の全 592 例のうち，290 例（49.0%）が試験を完了し，302 例（51.0%）が途中で中止した。各群における中止例の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群 43.9%，トファシチニブ 10 mg BID 群 35.7%，プラセボ群 73.2%であった。

Table 4-2. 被験者の内訳：A3921096（FAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID	**10 mg BID**		
割り付け例数 [a]	198 (100.0)	197 (100.0)	198 (100.0)	593 (100.0)
投与例数 [b, c]	198	196	198	592
有効性解析				
FAS	198 (100.0)	197 (100.0)	198 (100.0)	593 (100.0)
PPAS	183 (92.4)	186 (94.4)	188 (94.9)	557 (93.9)
mFAS	176 (88.9)	173 (87.8)	174 (87.9)	523 (88.2)
安全性解析				
安全性解析対象集団	198 (100.0)	196 (99.5)	198 (100.0)	592 (99.8)
mFAS	176 (88.9)	173 (87.8)	174 (87.9)	523 (88.2)
有害事象	198 (100.0)	196 (99.5)	198 (100.0)	592 (99.8)
臨床検査 [d]	198 (100.0)	195 (99.0)	198 (100.0)	591 (99.7)
完了例 [c]	111 (56.1)	126 (64.3)	53 (26.8)	290 (49.0)
中止例 [c]	87 (43.9)	70 (35.7)[e]	145 (73.2)	302 (51.0)
主な中止理由 [c]				
死亡	0	0	0	0
治験薬と関連あり	74 (37.4)	61 (31.1)	134 (67.7)	269 (45.4)
有害事象	4 (2.0)	8 (4.1)	2 (1.0)	14 (2.4)
効果不十分 [f]	70 (35.4)	53 (27.0)	132 (66.7)	255 (43.1)
治験薬と関連なし	13 (6.6)	9 (4.6)	11 (5.6)	33 (5.6)
有害事象	1 (0.5)	1 (0.5)	5 (2.5)	7 (1.2)
同意撤回	6 (3.0)	3 (1.5)	5 (2.5)	14 (2.4)
治験実施計画書からの逸脱	0	1 (0.5)	0	1 (0.2)
追跡調査不能	3 (1.5)	2 (1.0)	1 (0.5)	6 (1.0)
妊娠による中止	1 (0.5)	1 (0.5)	0	2 (0.3)
その他	2 (1.0)	1 (0.5)	0	3 (0.5)

Source：A3921096 CSR Table 14.1.1.1.1，14.1.1.1.2，14.1.1.2，14.3.2.1 例数（%）

BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，mFAS：寛解導入試験のプラセボ投与例を FAS から除いた集団，PPAS：治験実施計画書に適合した解析対象集団

a. 被験者 10061001 は誤ってトファシチニブ 5 mg BID 群へ割り付けされ（臨床反応未達成），治験薬の投与 2 日後に割り付けが解除された。本被験者での有害事象報告はなく，本項目には含めなかった。

b. 被験者 10611004 はトファシチニブ 10 mg BID 群へ割り付けられたが，同意を撤回し，治験薬の投与を受けなかった。

c. 完了例，中止例および主な中止理由の割合は，治験薬投与例数（安全性解析対象集団）に基づいて算出した。

d. 臨床検査データ：治験薬に割り付けられ，ベースラインおよびベースライン後に 1 回以上，それぞれ臨床検査データが収集された全被験者。ベースライン時の臨床検査データのみの 1 例は解析に含めなかった。

e. トファシチニブ 10 mg BID 群における中止例の割合は，安全性解析対象集団（治験薬投与例数）に基づいて算出した。

f. 潰瘍性大腸炎の悪化（有害事象）による中止の場合，主な中止理由は，効果不十分に分類した。

Table 4-3. 被験者の内訳：A3921096（mFAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID	10 mg BID		
割り付け例数	176	173	174	523
投与例数	176	173	174	523
安全性解析				
有害事象	176 (100.0)	173 (100.0)	174 (100.0)	523 (100.0)
臨床検査	176 (100.0)	172 (99.4)	174 (100.0)	522 (99.8)
完了例	97 (55.1)	110 (63.6)	44 (25.3)	251 (48.0)
中止例	79 (44.9)	63 (36.4)	130 (74.7)	272 (52.0)
主な中止理由				
死亡	0	0	0	0
治験薬と関連あり	67 (38.1)	55 (31.8)	123 (70.7)	245 (46.8)
有害事象	4 (2.3)	8 (4.6)	2 (1.1)	14 (2.7)
効果不十分 [a]	63 (35.8)	47 (27.2)	121 (69.5)	231 (44.2)
治験薬と関連なし	12 (6.8)	8 (4.6)	7 (4.0)	27 (5.2)
有害事象	1 (0.6)	1 (0.6)	3 (1.7)	5 (1.0)
同意撤回	6 (3.4)	3 (1.7)	4 (2.3)	13 (2.5)
追跡調査不能	3 (1.7)	2 (1.2)	0	5 (1.0)
妊娠による中止	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)
その他	1 (0.6)	1 (0.6)	0	2 (0.4)

Source：A3921096 CSR Table 14.1.1.1.2，14.1.1.3，14.3.2.1 例数（%）
BID：1 日 2 回，mFAS：寛解導入試験のプラセボ投与例を FAS から除いた集団
a. 潰瘍性大腸炎の悪化（有害事象）による中止の場合，主な中止理由は，効果不十分に分類した。

Table 4-4. 長期非盲検試験への移行状況：A3921096（FAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID	10 mg BID		
長期非盲検試験（A3921139）移行例	171 (86.4)	164 (83.2)	162 (81.8)	497 (83.8)
完了例	110 (55.6)	122 (61.9)	51 (25.8)	283 (47.7)
中止例	61 (30.8)	42 (21.3)	111 (56.1)	214 (36.1)
長期非盲検試験に移行せず [a]	26 (13.1)	33 (16.8)	35 (17.7)	94 (15.9)
医師の判断	2 (1.0)	7 (3.6)	7 (3.5)	16 (2.7)
追跡不能	3 (1.5)	2 (1.0)	0	5 (0.8)
被験者の意向	6 (3.0)	7 (3.6)	10 (5.1)	23 (3.9)
不適格	7 (3.5)	10 (5.1)	11 (5.6)	28 (4.7)
その他	8 (4.0)	7 (3.6)	7 (3.5)	22 (3.7)

Source：A3921096 CSR Table 14.1.1.3.1 例数（%）
BID：1 日 2 回，CRF ：症例報告書，FAS：最大の解析対象集団
a. A3921139 試験に参加しなかった被験者 12151001（トファシチニブ 5 mg BID 群に割り付けられ，投与前に同意を撤回した），および被験者 13601002（プラセボ群に割り付けられたが，追跡不能）は，長期非盲検試験の症例報告書（CRF）に入力されなかった。

被験者背景を Table 4-5（FAS）および Table 4-6（mFAS）に示した。

FAS では，男性の割合（55.5%）が女性（44.5%）に比べ大きかった。FAS では，被験者の 79.6%は白人であった。白人および黒人を除く人種の内訳で「アジア人」（12.5%），「その他」（3.9%）または「不明」（3.2%）とした被験者のうち，日本人（6.6%）が最も多かった。FAS の被験者の平均年齢は 42.7 歳（範囲：18～80 歳），平均体重は 74.8 kg（範囲：31.3～154.9 kg），平均体格指数（BMI）は 25.5 kg/m^2（範囲：11.8～55.6 kg/m^2）であった。

地域別の組み入れは投与群間で類似していた。組み入れ例数が最も多かった地域は，欧州（58.3%）であり，次に北米（21.6%），続いてアジア太平洋地域・南米・アフリカ（20.1%）の順であった。

mFAS のベースライン時の被験者背景は FAS と同様であった。また，mFAS の被験者背景は，投与群間で類似していた。

ベースライン時の疾患特性を Table 4-7（FAS）および Table 4-8（mFAS）に示した。

全体として，ベースライン時の寛解は，被験者の 30.2%に認められ，ベースライン時の粘膜治癒は被験者の 49.7%に認められた。ベースライン時に寛解または粘膜治癒が認められた被験者の割合は，数値的にトファシチニブ 5 mg BID 群で最も高く，トファシチニブ 10 mg BID 群で最も低かった。

被験者の 64.8%ではベースライン時の Mayo スコアが 3 以上であった。ベースライン時の平均 Mayo スコアは 3.3（標準偏差 1.8）であり，投与群間でほぼ同様であった。被験者の 55.8%ではベースライン時の部分 Mayo スコアが 2 以上であった。ベースライン時の平均部分 Mayo スコアは 1.8（標準偏差 1.3）で，投与群間でほぼ同様であった。

被験者の 75.0%では C 反応性蛋白（CRP）のベースライン値が 3 mg/L 以下であった。被験者の 13.2%で CRP のベースライン値が 6 mg/L 超であった。

罹病期間が 6 年以上の被験者の割合（53.0%）および病型（広範囲の大腸炎または全大腸炎 > 左側大腸炎 > 直腸 S 状結腸炎）は投与群間で類似していた。先行の寛解導入試験で直近の UC 再燃時点から経過した期間の平均値（5.6 ヵ月）および中央値（2.6 ヵ月）ならびに先行の寛解導入試験で過去 12 ヵ月間に 1～2 回の UC 再燃を経験した被験者の割合（81.1%）は，投与群間で類似していた。寛解導入試験のベースライン時の Mayo スコアの平均値（8.8）および中央値（9.0）ならびに部分 Mayo スコアの平均値（6.2）および中央値（6.0）は，投与群間で類似していた。

寛解導入試験のベースライン時の喫煙者の割合は，プラセボ群（6.1%）で最も高かった。

mFAS におけるベースライン時の疾患特性は，FAS と一致していた。また，mFAS 内の疾患特性は，投与群間で類似していた。

Table 4-5. 被験者背景：A3921096（FAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID N=198	10 mg BID N=197	N=198	N=593
年齢（歳）[a]				
平均（SD）	41.9 (13.7)	42.9 (14.4)	43.4 (14.0)	42.7 (14.0)
中央値	41.0	40.0	42.0	41.0
範囲	18～79	18～79	19～80	18～80
<18，n（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18～44，n（%）	114 (57.6)	110 (55.8)	111 (56.1)	335 (56.5)
45～64，n（%）	71 (35.9)	70 (35.5)	69 (34.8)	210 (35.4)
≥65，n（%）	13 (6.6)	17 (8.6)	18 (9.1)	48 (8.1)
性別，n (%)				
男性	103 (52.0)	110 (55.8)	116 (58.6)	329 (55.5)
女性	95 (48.0)	87 (44.2)	82 (41.4)	264 (44.5)
人種，n（%）[b,c]				
白人	164 (82.8)	153 (77.7)	155 (78.3)	472 (79.6)
黒人	2 (1.0)	0 (0.0)	3 (1.5)	5 (0.8)
アジア人	23 (11.6)	25 (12.7)	26 (13.1)	74 (12.5)
その他	5 (2.5)	9 (4.6)	9 (4.5)	23 (3.9)
不明	4 (2.0)	10 (5.1)	5 (2.5)	19 (3.2)
民族性，n（%）[b]				
ヒスパニック／ラテン系	5 (2.5)	7 (3.6)	7 (3.5)	19 (3.2)
非ヒスパニック／非ラテン系	189 (95.5)	180 (91.4)	186 (93.9)	555 (93.6)
不明	4 (2.0)	10 (5.1)	5 (2.5)	19 (3.2)
地域，n（%）				
欧州	113 (57.1)	121 (61.4)	112 (56.6)	346 (58.3)
北米	39 (19.7)	44 (22.3)	45 (22.7)	128 (21.6)
その他[d]	46 (23.2)	32 (16.2)	41 (20.7)	119 (20.1)
体重（kg）[a]				
平均（SD）	73.4 (17.8)	74.6 (15.1)	76.2 (16.7)	74.8 (16.6)
中央値	71.3	73.2	74.3	73.0
範囲	31.3~154.9	39.4~137.1	44.5~134.0	31.3~154.9
BMI（kg/m^2）[e]				
平均（SD）	25.1 (5.1)	25.5 (4.8)	25.8 (4.9)	25.5 (4.9)
中央値	24.5	24.9	24.9	24.7
範囲	11.8~49.1	17.0~55.6	17.4~43.5	11.8~55.6

Source：A3921096 CSR Table 14.1.2.1.1，14.1.2.1.3.1

BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，FAS：最大の解析対象集団，n：該当例数，SD：標準偏差

a. 体重は寛解導入試験の Week 8 から集計したが，身長および年齢は寛解導入試験のスクリーニング期間から集計した。

b. フランスの被験者では人種および民族性の情報を収集しなかった。

c. 地域分類は人種欄でアジア人，その他，または不明と入力された被験者に対して収集された。

d. 地域は欧州および北米のほか，アジア太平洋地域，南米およびアフリカが含まれた。

e. BMI は体重（kg）／［身長（cm）×0.01］^{2}として算出した。

Table 4-6. 被験者背景：A3921096（mFAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID N=176	10 mg BID N=173	N=174	N=523
年齢（歳）[a]				
平均（SD）	42.2 (13.6)	42.6 (14.0)	43.2 (14.0)	42.7 (13.9)
中央値	41.0	40.0	42.0	41.0
範囲	18～79	18～79	19～80	18～80
<18，n（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
18～44，n（%）	101 (57.4)	100 (57.8)	99 (56.9)	300 (57.4)
45～64，n（%）	64 (36.4)	60 (34.7)	59 (33.9)	183 (35.0)
≥65，n（%）	11 (6.3)	13 (7.5)	16 (9.2)	40 (7.6)
性別，n (%)				
男性	90 (51.1)	100 (57.8)	103 (59.2)	293 (56.0)
女性	86 (48.9)	73 (42.2)	71 (40.8)	230 (44.0)
人種，n（%）[b,c]				
白人	149 (84.7)	134 (77.5)	135 (77.6)	418 (79.9)
黒人	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	2 (0.4)
アジア人	20 (11.4)	24 (13.9)	25 (14.4)	69 (13.2)
その他	4 (2.3)	8 (4.6)	8 (4.6)	20 (3.8)
不明	3 (1.7)	7 (4.0)	4 (2.3)	14 (2.7)
民族性，n（%）[b]				
ヒスパニック／ラテン系	4 (2.3)	6 (3.5)	6 (3.4)	16 (3.1)
非ヒスパニック／非ラテン系	169 (96.0)	160 (92.5)	164 (94.3)	493 (94.3)
不明	3 (1.7)	7 (4.0)	4 (2.3)	14 (2.7)
地域，n（%）				
欧州	100 (56.8)	107 (61.8)	97 (55.7)	304 (58.1)
北米	37 (21.0)	38 (22.0)	38 (21.8)	113 (21.6)
その他[d]	39 (22.2)	28 (16.2)	39 (22.4)	106 (20.3)
体重（kg）[a]				
平均（SD）	73.0 (17.2)	74.6 (15.0)	76.5 (17.1)	74.7 (16.5)
中央値	70.0	73.0	74.6	72.5
範囲	31.3～154.9	44.0～137.1	50.0～134.0	31.3～154.9
BMI（kg/m^2）[e]				
平均（SD）	24.9 (5.0)	25.4 (4.7)	26.0 (5.1)	25.4 (4.9)
中央値	24.3	24.9	25.2	24.7
範囲	11.8～49.1	17.0～55.6	17.6～43.5	11.8～55.6

Source：A3921096 CSR Table 14.1.2.1.2，14.1.2.1.4.1

BID：1 日 2 回，BMI ：体格指数，FAS：最大の解析対象集団，n：該当例数，SD：標準偏差

a. 体重は寛解導入試験の Week 8 から集計したが，身長および年齢は寛解導入試験のスクリーニング期間から集計した。

b. フランスの被験者では人種および民族性の情報を収集しなかった。

c. 地域分類は人種欄でアジア人，その他，または不明と入力された被験者に対して収集された。

d. 地域は欧州および北米のほか，アジア太平洋地域，南米およびアフリカが含まれた。

e. BMI は体重（kg）／［身長（cm）×0.01］^{2}として算出した。

Table 4-7. ベースライン時の疾患特性：A3921096（FAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID N=198	10 mg BID N=197	N=198	N=593
寛解導入試験での投与，n（%）				
プラセボ	22 (11.1)	24 (12.2)	24 (12.1)	70 (11.8)
トファシチニブ 10 mg および 15 mg	176 (88.9)	173 (87.8)	174 (87.9)	523 (88.2)
トファシチニブ 10 mg	170 (85.9)	167 (84.8)	167 (84.3)	504 (85.0)
ベースライン時の寛解状態，n（%）				
あり	65 (32.8)	55 (27.9)	59 (29.8)	179 (30.2)
なし	133 (67.2)	142 (72.1)	139 (70.2)	414 (69.8)
ベースライン時の粘膜治癒，n（%）				
あり	105 (53.0)	89 (45.2)	101 (51.0)	295 (49.7)
なし	93 (47.0)	108 (54.8)	97 (49.0)	298 (50.3)
Mayo スコア，n（%）				
<3	71 (35.9)	64 (32.5)	74 (37.4)	209 (35.2)
≥3	127 (64.1)	133 (67.5)	124 (62.6)	384 (64.8)
平均値（SD）	3.3 (1.8)	3.4 (1.8)	3.3 (1.8)	3.3 (1.8)
中央値	3.0	3.0	3.0	3.0
範囲	0.0～10.0	0.0～7.0	0.0～8.0	0.0～10.0
部分 Mayo スコア，n（%）				
<2	89 (44.9)	88 (44.7)	85 (42.9)	262 (44.2)
≥2	109 (55.1)	109 (55.3)	113 (57.1)	331 (55.8)
平均値（SD）	1.8 (1.3)	1.8 (1.3)	1.8 (1.4)	1.8 (1.3)
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0
範囲	0.0～7.0	0.0～6.0	0.0～7.0	0.0～7.0
ベースライン時の CRP，n（%）				
≤3	157 (79.3)	147 (74.6)	141 (71.2)	445 (75.0)
>3	41 (20.7)	50 (25.4)	57 (28.8)	148 (25.0)
≤6	181 (91.4)	168 (85.3)	166 (83.8)	515 (86.8)
>6	17 (8.6)	29 (14.7)	32 (16.2)	78 (13.2)
hsCRP [a]				
平均値（SD）	2.2 (3.8)	4.0 (9.3)	3.3 (6.1)	NA
中央値	0.69	0.89	1.00	NA
範囲	0.1～33.7	0.1～74.3	0.1～45.0	NA

Source：A3921096 CSR Table 14.1.2.1.3.2，14.3.4.1.8

BID：1 日 2 回，CRP：C 反応性蛋白，hsCRP：高感度 C 反応性蛋白，n：該当例数，NA：該当なし，SD：標準偏差

a. 安全性解析対象集団を対象とした。

Table 4-8. ベースライン時の疾患特性：A3921096（mFAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID N=176	10 mg BID N=173	N=174	N=523
罹病期間				
<6 年間，n（%）	81 (46.0)	81 (46.8)	79 (45.4)	241 (46.1)
≥6 年間，n（%）	95 (54.0)	92 (53.2)	95 (54.6)	282 (53.9)
平均（SD）	8.6 (7.4)	8.3 (6.7)	8.6 (7.2)	8.5 (7.1)
中央値	7.0	6.6	7.1	6.9
範囲	0.6～40.3	0.6～31.8	0.6～42.7	0.6～42.7
寛解導入試験での投与，n（%）				
プラセボ	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
トファシチニブ 10 mg および 15 mg	176 (100)	173 (100)	174 (100)	523 (100)
トファシチニブ 10 mg	170 (96.6)	167 (96.5)	167 (96.0)	504 (96.4)
ベースライン時の寛解，n（%）				
あり	60 (34.1)	53 (30.6)	52 (29.9)	165 (31.5)
なし	116 (65.9)	120 (69.4)	122 (70.1)	358 (68.5)
ベースライン時の粘膜治癒，n（%）				
あり	96 (54.5)	85 (49.1)	87 (50.0)	268 (51.2)
なし	80 (45.5)	88 (50.9)	87 (50.0)	255 (48.8)
Mayo スコア，n（%）				
<3	65 (36.9)	59 (34.1)	67 (38.5)	191 (36.5)
≥3	111 (63.1)	114 (65.9)	107 (61.5)	332 (63.5)
平均値（SD）	3.2 (1.7)	3.3 (1.8)	3.2 (1.9)	3.2 (1.8)
中央値	3.0	3.0	3.0	3.0
範囲	0.0～10.0	0.0～7.0	0.0～8.0	0.0～10.0
部分 Mayo スコア，n（%）				
<2	81 (46.0)	79 (45.7)	77 (44.3)	237 (45.3)
≥2	95 (54.0)	94 (54.3)	97 (55.7)	286 (54.7)
平均値（SD）	1.7 (1.2)	1.7 (1.3)	1.7 (1.3)	1.7 (1.3)
中央値	2.0	2.0	2.0	2.0
範囲	0.0～7.0	0.0～6.0	0.0～6.0	0.0～7.0
ベースライン時の CRP，n（%）				
≤3	146 (83.0)	134 (77.5)	124 (71.3)	404 (77.2)
>3	30 (17.0)	39 (22.5)	50 (28.7)	119 (22.8)
≤6	163 (92.6)	150 (86.7)	146 (83.9)	459 (87.8)
>6	13 (7.4)	23 (13.3)	28 (16.1)	64 (12.2)

Source：A3921096 CSR Table 14.1.2.1.4.1，14.1.2.1.4.2，14.1.2.2.1
BID：1 日 2 回，CRP：C 反応性蛋白，mFAS：寛解導入試験のプラセボ投与例を FAS から除いた集団，n：該当例数，SD：標準偏差

Table 4-9. 寛解導入試験のベースラインデータに基づく疾患特性：A3921096（FAS）

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID N=198	10 mg BID N=197	N=198	N=593
罹病期間（年）				
<6 年間，n（%）	97 (49.0)	92 (46.7)	90 (45.5)	279 (47.0)
≥6 年間，n（%）	101 (51.0)	105 (53.3)	108 (54.5)	314 (53.0)
Mayo スコア				
平均値（SD）	8.7 (1.4)	8.8 (1.5)	8.8 (1.3)	8.8 (1.4)
範囲	5.0～12.0	6.0～12.0	6.0～12.0	5.0～12.0
部分 Mayo スコア				
評価例数	198	197	198	593
平均値（SD）	6.2 (1.2)	6.2 (1.3)	6.3 (1.2)	6.2 (1.2)
範囲	3.0～9.0	3.0～9.0	4.0～9.0	3.0～9.0
病型 [a]				
評価例数	196	196	198	590
直腸 S 状結腸炎，n（%）	28 (14.3)	33 (16.8)	21 (10.6)	82 (13.9)
左側大腸炎，n（%）	66 (33.7)	60 (30.6)	68 (34.3)	194 (32.9)
広範囲大腸炎/全大腸炎，n（%）	102 (52.0)	103 (52.6)	108 (54.5)	313 (53.1)
直腸炎，n（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)[b]	1 (0.2)
喫煙歴				
喫煙歴なし，n（%）	142 (71.7)	128 (65.0)	113 (57.1)	383 (64.6)
喫煙者，n（%）	7 (3.5)	6 (3.0)	12 (6.1)	25 (4.2)
元喫煙者，n（%）	49 (24.7)	63 (32.0)	73 (36.9)	185 (31.2)
抗 TNF 薬，n（%）				
N1	198	197	198	593
前治療歴あり	90 (45.5)	101 (51.3)	92 (46.5)	283 (47.7)
前治療不成功歴あり	83 (41.9)	93 (47.2)	89 (44.9)	265 (44.7)

Source：A3921096 CSR Table 14.1.2.1.3.1
BID：1 日 2 回，N：割り付け例数，n：該当例数，N1：欠測値なしの被験者数，SD：標準偏差
a. 病型：複数病変がある場合は最大病変部を要約した。直腸炎：直腸に限局した病変，直腸 S 状結腸炎：直腸／S 状に限局した病変，左側大腸炎：遠位，脾湾曲部の結腸に限局した病変，広範囲大腸炎：近接結腸から脾湾曲部まで及ぶ病変，全大腸炎：大腸全体に及ぶ病変。
b. 寛解導入試験（A3921095）において，トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例に直腸炎が誤って報告されたが，直腸 S 状結腸炎と判定された。

4.2.2. 有効性の結果

主要評価項目

Week 52 に寛解が認められた被験者の割合（FAS，NRI）は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p<0.0001，Table 4-10）。この結果は mFAS を用いた解析を含め，さまざまな感度分析の結果からも支持された。

Table 4-10. Week 52 に寛解を達成した被験者の割合：A3921096（FAS, NRI）

	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)			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
	N1	n (%)	N1	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値[b]	N1	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値[b]
中央読影機関による読影	198	22 (11.1)	198	68 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001	197	80 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
治験実施施設による読影	198	26 (13.1)	198	78 (39.4)	26.3 (18.0, 34.5)	<0.0001	197	94 (47.7)	34.6 (26.2, 43.0)	<0.0001

Source: A3921096 CSR Table 14.2.2.1，14.2.5.1.1
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N1：Week 52 の各群の被験者数（割合の算出に分母として用いた），N：解析対象集団の例数，n：該当例数
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，寛解導入試験の投与群（トファシチニブ，プラセボ）およびベースラインの寛解達成の有無により層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

Table 4-11. Week 52 に寛解を達成した被験者の割合：A3921096（mFAS, NRI）

	プラセボ (N=174)	トファシチニブ 5 mg BID (N=176)			トファシチニブ 10 mg BID (N=173)		
			プラセボ群との差			プラセボ群との差	
	n (%)	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値[b]	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値[b]
中央読影機関による読影	18 (10.3)	57 (32.4)	22.0 (13.8, 30.3)	<0.0001	71 (41.0)	30.7 (22.1, 39.3)	<0.0001
治験実施施設による読影	19 (10.9)	68 (38.6)	27.7 (19.2, 36.3)	<0.0001	82 (47.4)	36.5 (27.7, 45.2)	<0.0001

Source: A3921096 CSR Table 14.2.5.1.2，14.2.5.1.3
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，mFAS：寛解導入試験のプラセボ投与例を FAS から除いた集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：該当例数
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，ベースラインの寛解達成の有無により層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

重要な副次評価項目

Week 52 に粘膜治癒が認められた被験者の割合（FAS，NRI）は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p<0.0001，Table 4-12）。この結果は mFAS を用いた解析を含め，さまざまな感度分析の結果からも支持された。

Table 4-12. Week 52 に粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921096（FAS, NRI）

	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)			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
	N1	n (%)	N1	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値 [b]	N1	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値 [b]
中央読影機関による読影	198	26 (13.1)	198	74 (37.4)	24.2 (16.0, 32.5)	<0.0001	197	90 (45.7)	32.6 (24.2, 41.0)	<0.0001
治験実施施設による読影	198	31 (15.7)	198	89 (44.9)	29.3 (20.7, 37.9)	<0.0001	197	106 (53.8)	38.2 (29.5, 46.8)	<0.0001

Source：A3921096 CSR Table 14.2.3.1，14.2.5.1.1
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N1：Week 52 の各群の被験者数（割合の算出に分母として用いた），N：解析対象集団の例数，n：該当例数
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，寛解導入試験の投与群（トファシチニブ，プラセボ）およびベースラインの寛解達成の有無により層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

Table 4-13. Week 52 に粘膜治癒を達成した被験者の割合：A3921096（mFAS, NRI）

	プラセボ (N=174)	トファシチニブ 5 mg BID (N=176)			トファシチニブ 10 mg BID (N=173)		
			プラセボ群との差			プラセボ群との差	
	n (%)	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値 [b]	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値 [b]
中央読影機関による読影	22 (12.6)	63 (35.8)	23.2 (14.5, 31.8)	<0.0001	80 (46.2)	33.6 (24.7, 42.5)	<0.0001
治験実施施設による読影	24 (13.8)	79 (44.9)	31.1 (22.1, 40.1)	<0.0001	93 (53.8)	40.0 (30.9, 49.0)	<0.0001

Source: A3921096 CSR Table 14.2.5.1.2，14.2.5.1.3
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，mFAS：寛解導入試験のプラセボ投与例を FAS から除いた集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：該当例数
a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。
b. p 値は，ベースラインの寛解達成の有無により層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

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（FAS，NRI）は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p <0.0001，Table 4-14）。この結果は mFAS を用いた解析を含め，さまざまな感度分析の結果からも支持された。

Table 4-14. ベースライン時に寛解であった被験者で持続的ステロイドフリー寛解を達成した被験者の割合：A3921096（FAS, NRI）

	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)			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
	N1	n (%)	N1	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値[b]	N1	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値[b]
中央読影機関による読影	59	3 (5.1)	65	23 (35.4)	30.3 (17.4, 43.2)	<0.0001	55	26 (47.3)	42.2 (27.9, 56.5)	<0.0001
治験実施施設による読影	59	7 (11.9)	65	31 (47.7)	35.8 (21.1, 50.5)	<0.0001	55	32 (58.2)	46.3 (30.9, 61.7)	<0.0001

Source：A3921096 CSR Table 14.2.4.1，14.2.5.1.1

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，N1：Week 52 の各群の被験者数（割合の算出に分母として用いた），n：持続的ステロイドフリー寛解を達成した被験者数（Week 24 および Week 52 の両時点において，ステロイドの投与を行うことなく寛解を維持した状態と定義された）

a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。

b. p 値は，寛解導入試験の投与群（トファシチニブ，プラセボ）により層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

Table 4-15. ベースライン時に寛解であった被験者で持続的ステロイドフリー寛解を達成した被験者の割合：A3921096（mFAS, NRI）

	プラセボ (N=174)		トファシチニブ 5 mg BID (N=176)				トファシチニブ 10 mg BID (N=173)			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
	N1	n (%)	N1	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値[b]	N1	n (%)	差(95% CI)[a]	p 値[b]
中央読影機関による読影	52	3 (5.8)	60	22 (36.7)	30.9 (17.2, 44.6)	<0.0001	53	25 (47.2)	41.4 (26.5, 56.3)	<0.0001
治験実施施設による読影	52	5 (9.6)	60	29 (48.3)	38.7 (23.7, 53.7)	<0.0001	53	30 (56.6)	47.0 (31.4, 62.6)	<0.0001

Source：A3921096 CSR Table 14.2.5.1.2，14.2.5.1.3

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，mFAS：寛解導入試験のプラセボ投与例を FAS から除いた集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，N1：Week 52 の各群の被験者数（割合の算出に分母として用いた），n：持続的ステロイドフリー寛解を達成した被験者数（Week 24 および Week 52 の両時点において，ステロイドの投与を行うことなく寛解を維持した状態と定義された）

a. 95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。

b. p 値は，ベースラインの寛解達成の有無により層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

その他の副次評価項目

二値有効性評価項目

Week 24 に寛解が認められた被験者の割合，Week 52 に寛解が認められた被験者の割合，および Week 24 と Week 52 の両時点で寛解が認められた被験者の割合は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p<0.0001，Table 4-16）。この結果は mFAS を用いた解析を含め，さまざまな感度分析の結果からも支持された。

ベースライン時に寛解であった被験者のうち，Week 24 に寛解が認められた被験者の割合，Week 52 に寛解が認められた被験者の割合，および Week 24 と Week 52 の両時点で寛解維持が認められた被験者の割合は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群と 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p <0.0001，Table 4-16）。この結果は mFAS を用いた解析を含め，さまざまな感度分析の結果でも支持された。

Week 24 に粘膜治癒が認められた被験者の割合，Week 52 に粘膜治癒が認められた被験者の割合，および Week 24 と Week 52 の両時点で粘膜治癒維持が認められた被験者の割合は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p <0.0001，Table 4-16）。この結果は mFAS を用いた解析を含め，さまざまな感度分析の結果からも支持された。

ベースライン時に粘膜治癒が得られた被験者のうち，Week 24 に粘膜治癒が認められた被験者の割合，Week 52 に粘膜治癒が認められた被験者の割合，および Week 24 と Week 52 の両時点で粘膜治癒維持が認められた被験者の割合は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p <0.0001，Table 4-16）。この結果は mFAS を用いた解析を含め，さまざまな感度分析の結果からも支持された。

Week 24 にステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合，Week 52 にステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合，および Week 24 と Week 52 の両時点で持続的ステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p <0.0001，Table 4-16）。この結果は mFAS を用いた解析を含め，さまざまな感度分析の結果からも支持された。

Week 24 に臨床的寛解が認められた被験者の割合，Week 52 に臨床的寛解が認められた被験者の割合，および Week 24 と Week 52 の両時点で臨床的寛解維持が認められた被験者の割合は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p <0.0001，Table 4-16）。この結果は mFAS を用いた解析を含め，さまざまな感度分析の結果からも支持された。

Week 24 に臨床反応が認められた被験者の割合，Week 52 に臨床反応が認められた被験者の割合，および Week 24 と Week 52 の両時点で臨床反応維持が認められた被験者の割合は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p <0.0001，Table 4-16）。この結果は mFAS を用いた解析を含め，さまざまな感度分析の結果からも支持された。

Week 24 に深い寛解が認められた被験者の割合，Week 52 に深い寛解が認められた被験者の割合，および Week 24 と Week 52 の両時点で深い寛解維持が認められた被験者の割合は，中央読影機関

および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p ≤0.0350, Table 4-16）。

Week 24 に症候的寛解が認められた被験者の割合，Week 52 に症候的寛解が認められた被験者の割合，および Week 24 と Week 52 の両時点で症候的寛解維持が認められた被験者の割合は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p <0.0001，Table 4-16）。

Week 24 に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合，Week 52 に内視鏡的寛解が認められた被験者の割合, および Week 24 と Week 52 の両時点で内視鏡的寛解維持が認められた被験者の割合は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p ≤0.0064，Table 4-16）。

ベースライン時にステロイドの投与を受けていた被験者のうち，Week 24 にステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合，Week 52 にステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合，および Week 24 と Week 52 の両方の時点で持続的ステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合は，中央読影機関および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果のいずれにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった（p ≤0.0419，Table 4-16）。

Table 4-16. 二値有効性評価項目の要約：A3921096（FAS, NRI：中央読影機関による読影）

	プラセボ		トファシチニブ 5 mg BID				トファシチニブ 10 mg BID			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
	N	n (%)	N	n (%)	差(95% CI)	p 値 [a]	N	n (%)	差(95% CI)	p 値 [a]
寛解										
ベースライン	198	59 (29.8)	198	65 (32.8)			197	55 (27.9)		
Week 24	198	22 (11.1)	198	67 (33.8)	22.7 (14.8, 30.6)	<0.0001	197	70 (35.5)	24.4 (16.4, 32.4)	<0.0001
Week 52	198	22 (11.1)	198	68 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001	197	80 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
寛解維持（Week 24＋Week 52）	198	10 (5.1)	198	44 (22.2)	17.2 (10.6, 23.7)	<0.0001	197	50 (25.4)	20.3 (13.5, 27.1)	<0.0001
ベースライン時に寛解であった被験者での寛解 [b]										
ベースライン	59	59 (100)	65	65 (100)			55	55 (100)		
Week 24	59	9 (15.3)	65	36 (55.4)	40.1 (25.0, 55.3)	<0.0001	55	35 (63.6)	48.4 (32.7, 64.1)	<0.0001
Week 52	59	6 (10.2)	65	30 (46.2)	36.0 (21.6, 50.3)	<0.0001	55	31 (56.4)	46.2 (31.0, 61.4)	<0.0001
寛解維持（Week 24＋Week 52）	59	3 (5.1)	65	24 (36.9)	31.8 (18.8, 44.8)	<0.0001	55	26 (47.3)	42.2 (27.9, 56.5)	<0.0001
粘膜治癒										
ベースライン	198	101 (51.0)	198	105 (53.0)			197	89 (45.2)		
Week 24	198	34 (17.2)	198	87 (43.9)	26.8 (18.1, 35.5)	<0.0001	197	91 (46.2)	29.0 (20.3, 37.7)	<0.0001
Week 52	198	26 (13.1)	198	74 (37.4)	24.2 (16.0, 32.5)	<0.0001	197	90 (45.7)	32.6 (24.2, 41.0)	<0.0001
粘膜治癒維持（Week 24＋Week 52）	198	13 (6.6)	198	55 (27.8)	21.2 (14.1, 28.3)	<0.0001	197	65 (33.0)	26.4 (19.0, 33.8)	<0.0001
ベースライン時に粘膜治癒が得られた被験者での粘膜治癒 [b]										
ベースライン	101	101 (100)	105	105 (100)			89	89 (100)		
Week 24	101	22 (21.8)	105	55 (52.4)	30.6 (18.1, 43.1)	<0.0001	89	59 (66.3)	44.5 (31.8, 57.2)	<0.0001
Week 52	101	12 (11.9)	105	44 (41.9)	30.0 (18.7, 41.4)	<0.0001	89	49 (55.1)	43.2 (31.1, 55.3)	<0.0001
粘膜治癒維持（Week 24＋Week 52）	101	9 (8.9)	105	35 (33.3)	24.4 (13.8, 35.0)	<0.0001	89	44 (49.4)	40.5 (28.7, 52.3)	<0.0001
ベースライン時に寛解であった被験者でのステロイドフリー寛解 [b]										
Week 24	59	9 (15.3)	65	35 (53.8)	38.6 (23.4, 53.8)	<0.0001	55	35 (63.6)	48.4 (32.7, 64.1)	<0.0001
Week 52	59	6 (10.2)	65	29 (44.6)	34.4 (20.1, 48.8)	<0.0001	55	31 (56.4)	46.2 (31.0, 61.4)	<0.0001
持続的ステロイドフリー寛解（Week 24＋Week 52）	59	3 (5.1)	65	23 (35.4)	30.3 (17.4, 43.2)	<0.0001	55	26 (47.3)	42.2 (27.9, 56.5)	<0.0001
臨床的寛解										
ベースライン	198	60 (30.3)	198	65 (32.8)			197	56 (28.4)		
Week 24	198	22 (11.1)	198	68 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001	197	70 (35.5)	24.4 (16.4, 32.4)	<0.0001
Week 52	198	22 (11.1)	198	68 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001	197	81 (41.1)	30.0 (21.9, 38.2)	<0.0001

Table 4-16. 二値有効性評価項目の要約：A3921096（FAS, NRI：中央読影機関による読影）

	プラセボ		トファシチニブ 5 mg BID				トファシチニブ 10 mg BID			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
	N	n (%)	N	n (%)	差(95% CI)	p 値 [a]	N	n (%)	差(95% CI)	p 値 [a]
臨床的寛解維持（Week 24＋Week 52）	198	10 (5.1)	198	44 (22.2)	17.2 (10.6, 23.7)	<0.0001	197	51 (25.9)	20.8 (14.0, 27.7)	<0.0001
臨床反応										
ベースライン	198	195 (98.5)	198	193 (97.5)			197	195 (99.0)		
Week 24	198	66 (33.3)	198	126 (63.6)	30.3 (20.9, 39.7)	<0.0001	197	139 (70.6)	37.2 (28.1, 46.4)	<0.0001
Week 52	198	40 (20.2)	198	102 (51.5)	31.3 (22.4, 40.2)	<0.0001	197	122 (61.9)	41.7 (32.9, 50.5)	<0.0001
臨床反応維持（Week 24＋Week 52）	198	38 (19.2)	198	97 (49.0)	29.8 (20.9, 38.7)	<0.0001	197	117 (59.4)	40.2 (31.4, 49.0)	<0.0001
深い寛解										
ベースライン	198	23 (11.6)	198	18 (9.1)			197	16 (8.1)		
Week 24	198	8 (4.0)	198	28 (14.1)	10.1 (4.5, 15.7)	0.0006	197	21 (10.7)	6.6 (1.5, 11.7)	0.0092
Week 52	198	8 (4.0)	198	29 (14.6)	10.6 (5.0, 16.2)	0.0004	197	30 (15.2)	11.2 (5.5, 16.9)	<0.0001
深い寛解維持（Week 24＋Week 52）	198	1 (0.5)	198	12 (6.1)	5.6 (2.1, 9.0)	0.0029	197	7 (3.6)	3.0 (0.3, 5.8)	0.0350
症候的寛解										
ベースライン	198	38 (19.2)	198	43 (21.7)			197	35 (17.8)		
Week 24	198	13 (6.6)	198	47 (23.7)	17.2 (10.3, 24.0)	<0.0001	197	43 (21.8)	15.3 (8.5, 22.0)	<0.0001
Week 52	198	14 (7.1)	198	45 (22.7)	15.7 (8.8, 22.5)	<0.0001	197	53 (26.9)	19.8 (12.7, 27.0)	<0.0001
症候的寛解維持（Week 24＋Week 52）	198	5 (2.5)	198	27 (13.6)	11.1 (5.9, 16.4)	<0.0001	197	31 (15.7)	13.2 (7.7, 18.7)	<0.0001
内視鏡的寛解										
ベースライン	198	26 (13.1)	198	22 (11.1)			197	20 (10.2)		
Week 24	198	8 (4.0)	198	32 (16.2)	12.1 (6.3, 17.9)	<0.0001	197	24 (12.2)	8.1 (2.8, 13.5)	0.0021
Week 52	198	8 (4.0)	198	29 (14.6)	10.6 (5.0, 16.2)	0.0004	197	33 (16.8)	12.7 (6.8, 18.6)	<0.0001
内視鏡的寛解維持（Week 24＋Week 52）	198	1 (0.5)	198	12 (6.1)	5.6 (2.1, 9.0)	0.0029	197	10 (5.1)	4.6 (1.4, 7.8)	0.0064
ベースライン時にステロイドを使用した被験者でのステロイドフリー寛解										
Week 24	101	11 (10.9)	101	24 (23.8)	12.9 (2.6, 23.2)	0.0074	87	21 (24.1)	13.2 (2.4, 24.1)	0.0103
Week 52	101	11 (10.9)	101	28 (27.7)	16.8 (6.2, 27.5)	0.0018	87	24 (27.6)	16.7 (5.5, 27.9)	0.0029
持続的ステロイドフリー寛解（Week 24＋Week 52）	101	5 (5.0)	101	13 (12.9)	7.9 (0.1, 15.7)	0.0419	87	14 (16.1)	11.1 (2.3, 19.9)	0.0121

Table 4-16. 二値有効性評価項目の要約：A3921096（FAS, NRI：中央読影機関による読影）

	プラセボ		トファシチニブ 5 mg BID				トファシチニブ 10 mg BID			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
	N	n (%)	N	n (%)	差(95% CI)	p 値 [a]	N	n (%)	差(95% CI)	p 値 [a]

Source：A3921096 CSR Table 14.2.5.1

95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，FAS：最大の解析対象集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：該当例数

a. p 値は，寛解導入試験の投与群（トファシチニブ，プラセボ）およびベースラインの寛解達成の有無により層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

b. p 値は，寛解導入試験の投与群（トファシチニブ，プラセボ）により層別した CMH のχ^2検定を用いて算出した。

Table 4-17. 二値有効性評価項目の要約：A3921096（mFAS, NRI：中央読影機関による読影）

	プラセボ		トファシチニブ 5 mg BID				トファシチニブ 10 mg BID			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
	N	n (%)	N	n (%)	差(95% CI)	p 値 [a]	N	n (%)	差(95% CI)	p 値 [a]
寛解										
ベースライン	174	52 (29.9)	176	60 (34.1)			173	53 (30.6)		
Week 24	174	17 (9.8)	176	56 (31.8)	22.0 (13.9, 30.2)	<0.0001	173	64 (37.0)	27.2 (18.8, 35.7)	<0.0001
Week 52	174	18 (10.3)	176	57 (32.4)	22.0 (13.8, 30.3)	<0.0001	173	71 (41.0)	30.7 (22.1, 39.3)	<0.0001
寛解維持（Week 24＋Week 52）	174	9 (5.2)	176	35 (19.9)	14.7 (8.0, 21.5)	<0.0001	173	45 (26.0)	20.8 (13.5, 28.2)	<0.0001
ベースライン時に寛解であった被験者での寛解 [b]										
ベースライン	52	52 (100)	60	60 (100)			53	53 (100)		
Week 24	52	8 (15.4)	60	34 (56.7)	41.3 (25.4, 57.2)	<0.0001	53	33 (62.3)	46.9 (30.6, 63.2)	<0.0001
Week 52	52	5 (9.6)	60	28 (46.7)	37.1 (22.1, 52.0)	<0.0001	53	30 (56.6)	47.0 (31.4, 62.6)	<0.0001
寛解維持（Week 24＋Week 52）	52	3 (5.8)	60	23 (38.3)	32.6 (18.7, 46.4)	<0.0001	53	25 (47.2)	41.4 (26.5, 56.3)	<0.0001
粘膜治癒										
ベースライン	174	87 (50.0)	176	96 (54.5)			173	85 (49.1)		
Week 24	174	27 (15.5)	176	76 (43.2)	27.7 (18.6, 36.7)	<0.0001	173	83 (48.0)	32.5 (23.3, 41.6)	<0.0001
Week 52	174	22 (12.6)	176	63 (35.8)	23.2 (14.5, 31.8)	<0.0001	173	80 (46.2)	33.6 (24.7, 42.5)	<0.0001
粘膜治癒維持（Week 24＋Week 52）	174	12 (6.9)	176	46 (26.1)	19.2 (11.7, 26.7)	<0.0001	173	58 (33.5)	26.6 (18.7, 34.6)	<0.0001
ベースライン時に粘膜治癒が得られた被験者での粘膜治癒 [b]										
ベースライン	87	87 (100)	96	96 (100)			85	85 (100)		
Week 24	87	18 (20.7)	96	52 (54.2)	33.5 (20.4, 46.6)	<0.0001	85	56 (65.9)	45.2 (32.0, 58.4)	<0.0001
Week 52	87	11 (12.6)	96	41 (42.7)	30.1 (18.0, 42.2)	<0.0001	85	47 (55.3)	42.7 (30.0, 55.3)	<0.0001
粘膜治癒維持（Week 24＋Week 52）	87	9 (10.3)	96	33 (34.4)	24.0 (12.6, 35.5)	0.0001	85	42 (49.4)	39.1 (26.7, 51.5)	<0.0001
ベースライン時に寛解であった被験者でのステロイドフリー寛解 [b]										
Week 24	52	8 (15.4)	60	33 (55.0)	39.6 (23.7, 55.6)	<0.0001	53	33 (62.3)	46.9 (30.6, 63.2)	<0.0001
Week 52	52	5 (9.6)	60	27 (45.0)	35.4 (20.5, 50.3)	<0.0001	53	30 (56.6)	47.0 (31.4, 62.6)	<0.0001
持続的ステロイドフリー寛解（Week 24＋Week 52）	52	3 (5.8)	60	22 (36.7)	30.9 (17.2, 44.6)	<0.0001	53	25 (47.2)	41.4 (26.5, 56.3)	<0.0001

Table 4-17. 二値有効性評価項目の要約：A3921096（mFAS, NRI：中央読影機関による読影）

	プラセボ		トファシチニブ 5 mg BID				トファシチニブ 10 mg BID			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
	N	n (%)	N	n (%)	差(95% CI)	p 値 [a]	N	n (%)	差(95% CI)	p 値 [a]
臨床反応										
ベースライン	174	172 (98.9)	176	173 (98.3)			173	172 (99.4)		
Week 24	174	56 (32.2)	176	110 (62.5)	30.3 (20.3, 40.3)	<0.0001	173	123 (71.1)	38.9 (29.2, 48.6)	<0.0001
Week 52	174	33 (19.0)	176	90 (51.1)	32.2 (22.8, 41.6)	<0.0001	173	107 (61.8)	42.9 (33.6, 52.2)	<0.0001
臨床反応維持（Week 24＋Week 52）	174	32 (18.4)	176	85 (48.3)	29.9 (20.5, 39.3)	<0.0001	173	103 (59.5)	41.1 (31.8, 50.5)	<0.0001
臨床的寛解										
ベースライン	174	53 (30.5)	176	60 (34.1)			173	54 (31.2)		
Week 24	174	17 (9.8)	176	57 (32.4)	22.6 (14.4, 30.8)	<0.0001	173	64 (37.0)	27.2 (18.8, 35.7)	<0.0001
Week 52	174	18 (10.3)	176	57 (32.4)	22.0 (13.8, 30.3)	<0.0001	173	72 (41.6)	31.3 (22.6, 39.9)	<0.0001
臨床的寛解維持（Week 24＋Week 52）	174	9 (5.2)	176	35 (19.9)	14.7 (8.0, 21.5)	<0.0001	173	46 (26.6)	21.4 (14.1, 28.8)	<0.0001

Source：A3921096 CSR Table 14.2.5.1.2

95% CI は，差に対する正規近似を用いて算出した。

BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，CMH：Cochran-Mantel-Haenszel，mFAS：寛解導入試験のプラセボ投与例を FAS から除いた集団，NRI：non-responder imputation，N：解析対象集団の例数，n：該当例数

a. p 値は，特に指定がない限り，ベースラインの寛解達成の有無により層別した CMH のχ^2 検定を用いて算出した。
b. p 値は，CMH のχ^2 検定を用いて算出した。

Mayo スコアのベースラインからの変化量の経時的推移

Mayo スコアのベースラインからの変化量に関して，トファシチニブ 5 mg BID 群と 10 mg BID 群のいずれにおいても，Week 24 と Week 52 の両時点で，プラセボ群と比べて有意な治療効果が認められた（p <0.0001）。

Table 4-18. Mayo スコアのベースラインからの変化量（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS, 観測データ）

	プラセボ		トファシチニブ 5 mg BID				トファシチニブ 10 mg BID			
					プラセボ群との差				プラセボ群との差	
	N	調整済み平均（SE）	N	調整済み平均（SE）	差(95% CI)	p 値	N	調整済み平均（SE）	差(95% CI)	p 値
Week 24	181	2.9 (0.3)	179	0.3 (0.3)	−2.6 (−3.2, −1.9)	<0.0001	186	0.0 (0.3)	−2.8 (−3.5, −2.2)	<0.0001
Week 52	68	2.9 (0.4)	129	0.4 (0.3)	−2.6 (−3.4, −1.7)	<0.0001	137	−0.4 (0.3)	−3.3 (−4.1, −2.5)	<0.0001

Source: A3921096 CSR Table 14.2.6.2
調整済み平均および p 値は，線形混合効果モデルにより算出した：ベースラインからの変化量は，投与群，ベースライン時の Mayo スコア，寛解導入試験での投与群，来院および投与群と来院の交互作用を固定効果，被験者をランダム効果とした。
Mayo スコアに対し, Week 4, Week 8 もしくは Week 16 の規定来院で早期中止となった被験者のデータは, Week 24 の規定来院のデータとして集計され，Week 32 もしくは Week 40 の規定来院で早期中止となった被験者のデータは，Week 52 の規定来院のデータとして集計された。
BID：1 日 2 回，CI：信頼区間，FAS：最大の解析対象集団，N：欠測値なしの被験者数，SE：標準誤差

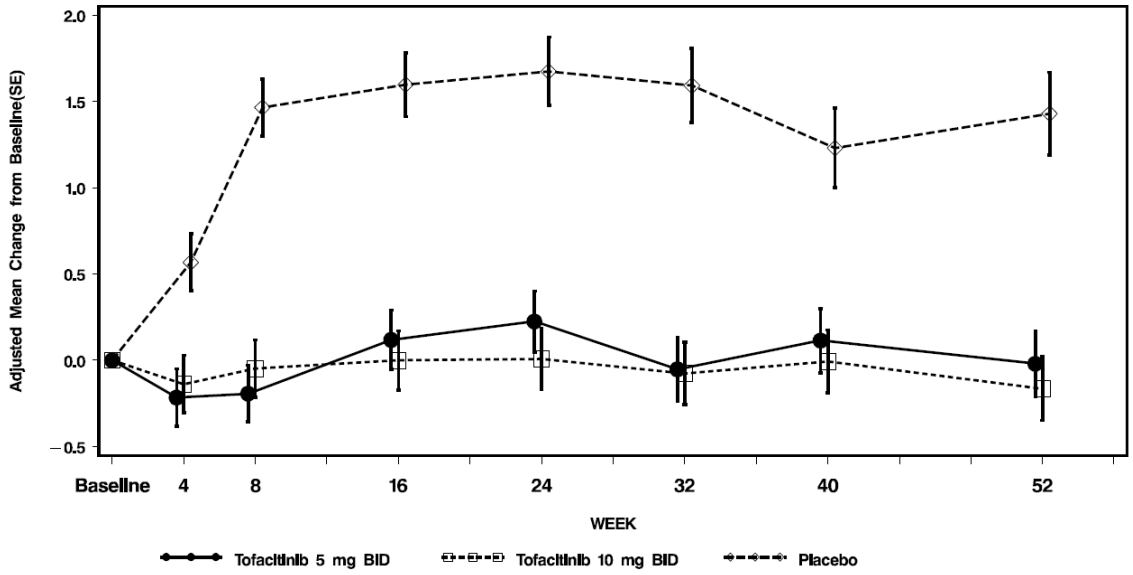
探索的な評価項目

ベースライン時の部分 Mayo スコアの平均値は全投与群で同じであった（Figure 4-3）。部分 Mayo スコアの試験期間中の値は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群では，各評価時点でベースライン時からわずかな変化が認められたのみであったが，プラセボ群では，Week 4（最初の評価時点）から Week 52（最後の評価時点）までベースライン時からの増加が認められた。

その他の探索的評価項目（部分 Mayo スコア寛解，部分 Mayo スコア反応，個々の Mayo サブスコアに基づく改善）については，両トファシチニブ群において，Week 4 時点でプラセボ群との間に統計的な有意差が認められ，この有意差は Week 52 まで維持または増加した。

治療不成功までの時間および臨床反応の消失までの時間は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で，プラセボ群との間に統計的な有意差が認められた。プラセボ群では，各トファシチニブ群に比べてより早い時点（治療不成功では Week 8，臨床反応の消失では Week 4）から，より高い割合で，治療不成功および臨床反応の消失が認められた（Week 8 の治療不成功率：プラセボ群で 23.6%，トファシチニブ 5 mg BID 群で 7.0%および 10 mg BID 群で 5.2%，Week 4 の臨床反応の消失率：プラセボ群で 16.2%，トファシチニブ 5 mg BID 群で 6.1%および 10 mg BID 群で 8.2%）。

Figure 4-3. 部分 Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS ，観測データ）



Source：A3920196 CSR Figure 14.2.10
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，SE：標準誤差

部分集団解析

有効性評価項目の部分集団解析では，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の治療効果は，おおむねすべての部分集団で認められた。寛解に関する治療効果は，以下の部分集団で治療効果が高かった。

- ベースライン時の寛解状態：あり＞なし
- ベースライン時の Mayo スコアまたは部分 Mayo スコア：低い＞高い
- CRP のベースライン値：低い＞高い
- ベースライン時のステロイドの使用：なし＞あり
- 抗 TNF 薬による前治療歴または前治療不成功歴：なし＞あり

Patient Reported Health Outcomes（PRO）の評価項目

IBDQ および SF-36 スコアのベースライン時からの変化量は，最初の評価時点（Week 8）で既にプラセボ群との間に統計的な有意差が認められ，その後も最後の評価時点（Week 52）まで統計的有意差が維持された。また，SF-36 スコアの PCS（physical health component summary）スコアと MCS（mental health component summary）スコアは，Week 24 と Week 52 のいずれにおいても，プラセボ群と比較してトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で有意に改善していた

（p<0.0001）。その他の PRO についても，本試験期間中，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で，プラセボ群と比べて改善が認められた。

Week 52／早期中止時の UC-HCRU では，UC のために医療機関を受診した被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群，10 mg BID 群およびプラセボ群で同程度であった。受診先はほとんどが胃腸科医または一般医であった。救急外来を 1 回以上受診した被験者の割合は小さかった。UC 関連で入院した被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 1.01%，10 mg BID 群で 2.54%，プラセボ群で 3.03%であった。UC 関連の入院期間の中央値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 3 日間，10 mg BID 群で 2 日間，プラセボ群で 9 日間であった。本試験で UC 関連の手術を受けた被験者はいなかった。

投与終了後の追跡調査期間中に医療機関を受診した被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.51%，10 mg BID 群で 3.05%，プラセボ群で 0.51%であった。受診先はほとんどが胃腸科医または一般医であった。救急外来を 1 回以上受診した被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群では 0%（受診なし），プラセボ群では 1.01%であった。UC 関連の投与または処置が報告された被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.51%，10 mg BID 群で 2.03%，プラセボ群で 2.53%であった。UC 関連の手術を受けた被験者はトファシチニブ群では該当なし，プラセボ群では 2 例（1.01%）であった。UC に関連して新たな医薬品の投与を開始した被験者の割合は，投与群間で類似していた（トファシチニブ 5 mg BID 群 : 0.51%，10 mg BID 群 : 1.02%，プラセボ群 : 0.51%）。UC 治療薬の静脈内投与または皮下投与を受けた被験者はいなかった。UC 関連の入院が報告された被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 0.51%，10 mg BID 群で 0%（入院なし），プラセボ群で 1.01%であった。UC 関連の入院期間の中央値は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 3 日間，プラセボ群で 19 日間であった。

4.2.3. 薬物動態またはその他の評価項目の結果

血漿中濃度－時間データのポピュレーション PK 解析は，別途，ポピュレーション PK 解析報告書にまとめた。血漿中トファシチニブ濃度と有効性評価項目の関連について評価するモデル解析についても，ポピュレーション PK 解析報告書にまとめた。

バイオマーカーとして測定した hsCRP 濃度（mg/L）の平均ベースライン値は，トファシチニブ 5 mg BID 群（2.2），10 mg BID 群（4.0）およびプラセボ群（3.3）で同様であった（Table 4-7）。ベースラインからの平均変化量は，Week 8（最初の評価時点）から両トファシチニブ群とプラセボ群の間に統計的な有意差が認められ，Week 52 まで両トファシチニブ群でプラセボ群との差が持続された。Week 52 でのベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 1.1，10 mg BID 群で−0.6，プラセボ群で 2.0 であった。Week 52 のプラセボ群との調整済み平均の差は，トファシチニブ 5 mg BID 群で−0.839（95% CI : −1.228，−0.451，p <0.0001），10 mg BID 群で−1.092（95% CI : −1.477，−0.708，p <0.0001）であった。

4.2.4. 安全性の結果

4.2.4.1. 有害事象

試験治療下で認められた有害事象の要約をそれぞれ，Table 4-19（因果関係を問わない）および Table 4-20（治験薬と関連あり）に示した。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は，投与群間で同程度であった（トファシチニブ 5 mg BID 群：72.2%，10 mg BID 群：79.6%，プラセボ群：75.3%）。重篤な有害事象は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 5.1%，10 mg BID 群で 5.6%，プラセボ群では 6.6%に認められた。重度の有害事象が認められた被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群（7.1%）および 10 mg BID 群（7.7%）で，プラセボ群（9.6%）に比べて数値的に低かった。有害事象による試験中止が報告された被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群（9.1%）および 10 mg BID 群（9.7%）で，プラセボ群（18.7%）に比べ低かった。

Table 4-19. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921096

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID	10 mg BID		
安全性評価可能例	198	196	198	592
有害事象発現件数	474	525	406	1405
有害事象発現例数	143 (72.2)	156 (79.6)	149 (75.3)	448 (75.7)
重篤な有害事象発現例数 [a]	10 (5.1)	11 (5.6)	13 (6.6)	34 (5.7)
重度の有害事象発現例数 [b]	14 (7.1)	15 (7.7)	19 (9.6)	48 (8.1)
有害事象による中止例数 [c]	18 (9.1)	19 (9.7)	37 (18.7)	74 (12.5)
有害事象による減量または一時中止例数	6 (3.0)	15 (7.7)	4 (2.0)	25 (4.2)

Source：A3921096 CSR Table 14.3.1.2.1，14.3.1.1.2. （%）
BID：1 日 2 回,
a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。
b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて集計した。
c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報をもとに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

Table 4-20. 有害事象の要約（治験薬と関連あり）：A3921096

	トファシチニブ		プラセボ	全体
	5 mg BID	10 mg BID		
安全性評価可能例	198	196	198	592
有害事象発現件数	153	208	130	491
有害事象発現例数	73 (36.9)	97 (49.5)	63 (31.8)	233 (39.4)
重篤な有害事象発現例数 [a]	1 (0.5)	5 (2.6)	2 (1.0)	8 (1.4)
重度の有害事象発現例数 [b]	4 (2.0)	7 (3.6)	3 (1.5)	14 (2.4)
有害事象による中止例数 [c]	5 (2.5)	10 (5.1)	4 (2.0)	19 (3.2)
有害事象による減量または一時中止例数	3 (1.5)	9 (4.6)	2 (1.0)	14 (2.4)

Source：A3921096 CSR Table 14.3.1.3.1，14.3.1.1.2 （%）
BID：1 日 2 回
a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。
b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて集計した。
c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報をもとに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

いずれかの投与群で 2%以上発現した因果関係を問わない有害事象を Table 4-21 に示した。

トファシチニブ 5 mg BID 群と 10 mg BID 群で認められた主な因果関係を問わない有害事象の器官別大分類は「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」であり，基本語では，潰瘍性大腸炎（UC の悪化）および鼻咽頭炎であった。

Table 4-21. 因果関係を問わない有害事象（≥2%）：A3921096

器官別大分類 基本語（MedDRA v19.0）	トファシチニブ		プラセボ
	5 mg BID (N=198)	10 mg BID (N=196)	(N=198)
血液およびリンパ系障害	11 (5.6)	6 (3.1)	6 (3.0)
貧血	8 (4.0)	4 (2.0)	3 (1.5)
胃腸障害	67 (33.8)	62 (31.6)	95 (48.0)
腹痛	5 (2.5)	7 (3.6)	11 (5.6)
上腹部痛	0	2 (1.0)	4 (2.0)
潰瘍性大腸炎	36 (18.2)	29 (14.8)	71 (35.9)
下痢	3 (1.5)	9 (4.6)	5 (2.5)
消化不良	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
排便回数増加	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.0)
胃食道逆流性疾患	3 (1.5)	5 (2.6)	1 (0.5)
悪心	1 (0.5)	8 (4.1)	5 (2.5)
嘔吐	3 (1.5)	6 (3.1)	2 (1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (11.1)	27 (13.8)	26 (13.1)
無力症	3 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.0)
胸痛	2 (1.0)	5 (2.6)	0
疲労	8 (4.0)	4 (2.0)	11 (5.6)
インフルエンザ様疾患	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)
発熱	3 (1.5)	6 (3.1)	5 (2.5)
感染症および寄生虫症	71 (35.9)	78 (39.8)	48 (24.2)
気管支炎	5 (2.5)	6 (3.1)	3 (1.5)
膀胱炎	1 (0.5)	4 (2.0)	0
毛包炎	2 (1.0)	5 (2.6)	1 (0.5)
胃腸炎	6 (3.0)	8 (4.1)	5 (2.5)
帯状疱疹	2 (1.0)	10 (5.1)	1 (0.5)
インフルエンザ	4 (2.0)	7 (3.6)	7 (3.5)
鼻咽頭炎	19 (9.6)	27 (13.8)	11 (5.6)
口腔ヘルペス	4 (2.0)	5 (2.6)	0
咽頭炎	6 (3.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
副鼻腔炎	6 (3.0)	2 (1.0)	2 (1.0)
歯膿瘍	2 (1.0)	4 (2.0)	0
上気道感染	13 (6.6)	12 (6.1)	7 (3.5)
尿路感染	5 (2.5)	6 (3.1)	4 (2.0)
臨床検査	21 (10.6)	33 (16.8)	17 (8.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	4 (2.0)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (3.0)	13 (6.6)	4 (2.0)
体重増加	3 (1.5)	4 (2.0)	0
代謝および栄養障害	11 (5.6)	20 (10.2)	9 (4.5)
高コレステロール血症	4 (2.0)	11 (5.6)	2 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	36 (18.2)	35 (17.9)	37 (18.7)
関節痛	17 (8.6)	17 (8.7)	19 (9.6)
背部痛	5 (2.5)	6 (3.1)	4 (2.0)
筋骨格痛	1 (0.5)	2 (1.0)	5 (2.5)
筋肉痛	6 (3.0)	1 (0.5)	4 (2.0)
四肢痛	6 (3.0)	2 (1.0)	2 (1.0)

Table 4-21. 因果関係を問わない有害事象（≥2%）：A3921096

器官別大分類 基本語（MedDRA v19.0）	トファシチニブ		プラセボ
	5 mg BID (N=198)	10 mg BID (N=196)	(N=198)
神経系障害	26 (13.1)	14 (7.1)	14 (7.1)
頭痛	17 (8.6)	6 (3.1)	12 (6.1)
精神障害	10 (5.1)	5 (2.6)	2 (1.0)
うつ病	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (8.1)	20 (10.2)	11 (5.6)
咳嗽	6 (3.0)	5 (2.6)	5 (2.5)
口腔咽頭痛	3 (1.5)	7 (3.6)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	31 (15.7)	34 (17.3)	33 (16.7)
ざ瘡	5 (2.5)	1 (0.5)	2 (1.0)
皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (3.0)
そう痒症	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (3.0)
発疹	6 (3.0)	11 (5.6)	8 (4.0)
酒さ	4 (2.0)	1 (0.5)	0
血管障害	5 (2.5)	6 (3.1)	6 (3.0)
高血圧	4 (2.0)	4 (2.0)	1 (0.5)

Source：A3921096 CSR Table 14.3.1.2.6 例数（%）
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者例数
臨床試験データベースに記録された事象，治験薬最終投与後に発現した事象が含まれた。
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現率を算出した。

感染症が認められた被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群（35.9%）および 10 mg BID 群（39.8%）でプラセボ群（24.2%）に比べ高かった。重篤な感染症はトファシチニブ 5 mg BID 群で 2 例（1.0%：扁桃周囲膿瘍，尿路感染），トファシチニブ 10 mg BID 群で 1 例（0.5%：細菌性下痢），プラセボ群で 2 例（1.0%：憩室炎，皮下組織膿瘍）に報告された。

日和見感染評価委員会（Opportunistic Infection Review Committee，OIRC）で定めた基準を満たす帯状疱疹がトファシチニブ 5 mg BID 群の 3 例，トファシチニブ 10 mg BID 群の 4 例，プラセボ群の 1 例に認められた。OIRC で定めた基準を満たす帯状疱疹以外の事象はいずれの投与群にも認められなかった。

消化管穿孔審査委員会（Gastrointestinal Perforation Review Committee，GIPRC）によって消化管穿孔と確認された事象は，プラセボ群で 1 例に認められたが，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群では認められなかった。

心血管評価項目判定委員会（Cardiovascular Endpoint Adjudication Committee，CV-EAC）によって心血管系事象と判定された重篤な有害事象は 2 例に 2 件が認められた。内訳は，トファシチニブ 5 mg BID 群の 1 例（75 歳の男性被験者。深部静脈血栓症，高血圧および高脂血症の病歴を有していた。）に心筋梗塞が認められ，トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例［56 歳の女性被験者。糖尿病，高コレステロール血症，頭痛，高血圧（現病歴）およびインフルエンザ様疾患の病歴を有

していた。］に出血性卒中が認められた。プラセボ群では CV-EAC の基準に該当する心血管系事象はなかった。

非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く悪性腫瘍はプラセボ群の 1 例（線維嚢胞性乳腺疾患の既往のある 55 歳の女性被験者）に認められた。これは悪性腫瘍判定委員会（MAC）によって浸潤性乳管癌と判定された。トファシチニブ群に悪性腫瘍（NMSC を除く）は認められなかった。MAC によって確認された NMSC は 4 例に認められた。内訳はプラセボ群の 1 例に基底細胞癌，トファシチニブ 10 mg BID 群の 3 例に基底細胞癌（1 例）および扁平上皮癌（2 例）が認められた。NMSC が報告された被験者はいずれも基底細胞癌の既往を有していた。

肝事象評価委員会（HERC）によって Hy's law に該当すると判定された症例はなかった。

4.2.4.2. 死亡

本試験で死亡例は認められなかった。

4.2.4.3. 重篤な有害事象

重篤な有害事象の一覧を Table 4-22 に示した。

重篤な有害事象はトファシチニブ 5 mg BID 群の 10 例（5.1%），10 mg BID 群の 11 例（5.6%），プラセボ群の 13 例（6.6%）に認められた。基本語別の重篤な有害事象の発現割合は，各トファシチニブ群でいずれも 2%未満であった。最も多かった重篤な有害事象は，潰瘍性大腸炎［トファシチニブ 5 mg BID 群 2 例（1.0%），10 mg BID 群 1 例（0.5%），プラセボ群 8 例（4.0%）］であり，これは安全性データベースでは状態悪化（基本語）としても記録された。ほとんどの重篤な有害事象は，本試験の対象疾患と関連していた。

Table 4-22. 重篤な有害事象一覧：A3921096

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v19.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
トファシチニブ 5 mg BID 群											
10171018	白人	42/女性	潰瘍性大腸炎	69	58	72	なし	重度	入院	中止	回復
			状態悪化	69	58	72	なし	重度	入院	中止	回復
10491001	白人	48/男性	潰瘍性大腸炎	43	41	57	なし	中等度	入院	中止	回復
			状態悪化	43	41	57	なし	中等度	入院	中止	回復
10671002	白人	45/男性	扁桃周囲膿瘍	133	77	83	あり	重度	入院	中止	回復
10741006	白人	51/男性	脊椎すべり症	372	137	349	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10791001	白人	49/男性	下肢骨折	371	265	269	なし	重度	入院	変更なし	回復したが後遺症あり
11241010	アジア人	56/女性	腰椎骨折	218	143	168	なし	中等度	入院	変更なし	回復
11441001	アジア人	46/男性	胸痛	400	164	164	なし	重度	入院	変更なし	回復
12001003	その他（混血種）	25/女性	自然流産	61	75	75	なし	重度	重要な医学的事象	中止	回復
13471004	白人	75/男性	心筋梗塞	377	77	80	なし	軽度	入院	中断	回復
			胃腸出血	377	88	91	なし	軽度	入院	変更なし	回復
13471006	白人	79/女性	尿路感染	97	71	78	なし	軽度	重要な医学的事象	中止	回復
トファシチニブ 10 mg BID 群											
10421003	白人	23/男性	下痢	203	90	93	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10571001	不明	65/男性	ボーエン病	232	200	200	あり	中等度	重要な医学的事象	中止	回復
			皮膚有棘細胞癌	232	200	259	あり	中等度	重要な医学的事象	中止	回復
11201007	白人	40/女性	細菌性下痢	13	10	13	あり	重度	入院	中止	回復
11211001	白人	56/女性	出血性卒中	85	85	101	あり	重度	入院／重大な障害／生命を脅かす	中止	回復したが後遺症あり
12091005	白人	33/男性	坐骨神経痛	362	180	191	なし	重度	入院	変更なし	回復
12301001	白人	31/女性	ざ瘡様皮膚炎	280	91	N/A[c]	あり	中等度	重要な医学的事象	中止	未回復[c]
12771003	白人	53/男性	痙攣発作	288	122	122	あり	中等度	重要な医学的事象	変更なし	回復

Table 4-22. 重篤な有害事象一覧：A3921096

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v19.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
			全身性強直性間代性発作	288	287	287	あり	中等度	重要な医学的事象	中止	回復
			斑状丘疹状皮疹	288	296	317	なし	中等度	入院	該当なし	回復
12781001	白人	67/男性	急性胆嚢炎	364	72	75	なし	重度	入院	中断	回復
			変形性関節症	364	109	109	なし	中等度	入院	中断	回復
			疾患進行	364	109	109	なし	中等度	入院	中断	回復
13671002	その他（エジプト人）	79/女性	脊椎圧迫骨折	405	266	327	なし	中等度	入院	中断	回復
14051004	白人	27/男性	潰瘍性大腸炎	203	168	N/A	なし	重度	入院	中止	未回復
			状態悪化	203	168	N/A	なし	重度	入院	中止	未回復
			潰瘍性大腸炎	203	239	N/A	なし	重度	入院	中止	不明
			状態悪化	203	239	N/A	なし	重度	入院	中止	不明
14221002	白人	33/女性	腹痛	64	52	57	なし	軽度	入院	中断	回復
プラセボ群											
10071001	白人	23/男性	潰瘍性大腸炎	20	20	N/A	なし	重度	入院	中止	不明
			状態悪化	20	20	N/A	なし	重度	入院	中止	不明
10171009	その他（コーカサス人種）	46/女性	倦怠感	73	68	70	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10741001	白人	20/女性	潰瘍性大腸炎	52	47	63	なし	重度	入院	中止	回復
			状態悪化	52	47	63	なし	重度	入院	中止	回復
			皮下組織膿瘍	52	50	N/A	あり	中等度	入院	不明	軽快
11351001	白人	36/男性	潰瘍性大腸炎	56	32	N/A	なし	中等度	入院	変更なし	不明
			状態悪化	56	32	N/A	なし	中等度	入院	変更なし	不明
11401001	白人	28/男性	膵炎	96	96	N/A	なし	軽度	入院	中止	軽快
11411002	白人	72/女性	潰瘍性大腸炎	125	126	164	なし	重度	入院／重要な医学的事象	中止	回復
			状態悪化	125	126	164	なし	重度	入院／重要な医学的事象	中止	回復
11561001	白人	72/女性	潰瘍性大腸炎	119	83	236	なし	重度	入院／重要な医学的事象	中止	回復

Table 4-22. 重篤な有害事象一覧：A3921096

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v19.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
			状態悪化	119	83	236	なし	重度	入院／重要な医学的事象	中止	回復
11561004	白人	19/男性	潰瘍性大腸炎	209	170	243	なし	重度	入院／重要な医学的事象	中止	回復
			状態悪化	209	170	243	なし	重度	入院／重要な医学的事象	中止	回復
11881007	白人	42/男性	潰瘍性大腸炎	217	205	246	なし	重度	入院	中止	回復
			状態悪化	217	205	246	なし	重度	入院	中止	回復
12801005	白人	30/女性	潰瘍性大腸炎	58	63	70	なし	重度	入院	該当なし	回復
			状態悪化	58	63	70	なし	重度	入院	該当なし	回復
13231002	アジア人	48/男性	静脈塞栓症	367	32	42	なし	軽度	入院	変更なし	回復
13451001	アジア人	38/女性	憩室炎	331	328	376	あり	中等度	入院	中止	回復
13501002	白人	55/女性	浸潤性乳管癌	51	45	205	なし	中等度	生命を脅かす／重要な医学的事象	中止	回復

Source：A3921096 CSR Table 14.3.2.2，16.2.7
MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a. 上記の一覧で「状態悪化」は，1 行上の欄に記載した有害事象の再発，再燃，悪化，増悪を示す。
b. Table 16.2.7 から引用した。
c. Day 292 に本被験者に対する治験を中止した後，Day 311 に被験者は本事象から回復した（14.3.3.2 項）。

4.2.4.4. 有害事象による投与中止

有害事象により 74 例（12.5%）が治験薬の投与を中止した。UC の悪化を含めない場合は，トファシチニブ 5 mg BID，10 mg BID 群およびプラセボ群でそれぞれ 5 例，9 例および 7 例が中止した（Table 4-23）。

Table 4-23. 有害事象による中止一覧：A3921096

被験者 ID	有害事象 [a]（MedDRA v19.0 基本語）	発現日/消失日 [b]	重症度	転帰	治験薬との因果関係	重篤/非重篤 [c]
トファシチニブ 5 mg BID 群						
10261001	皮膚炎	-2/(>55)	軽度	未回復	あり	非重篤
10671002	扁桃周囲膿瘍	77/83	重度	回復	あり	重篤
13471006	尿路感染	71/78	軽度	回復	その他の疾患:尿路感染の既往歴あり	重篤
11541005	筋肉痛	355/(>364)	重度	未回復	あり	非重篤
12571001	疲労	34/60	中等度	回復	あり	非重篤
トファシチニブ 10 mg BID 群						
10571001	皮膚有棘細胞癌	200/259	中等度	回復	あり	重篤
11201007	細菌性下痢	10/13	重度	回復	あり	重篤
11211001	出血性卒中	85/(>86)	重度	未回復	あり	重篤
12771003	全身性強直性間代性発作	287/287	中等度	回復	あり	重篤
12301001	ざ瘡様皮膚炎	281/311	中等度	回復	あり	重篤
12411006	結腸異形成	177/(>199)	中等度	未回復	治験対象疾患	非重篤
13651004	貧血	300/(>321)	重度	未回復	あり	非重篤
13701002	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	123/(>267)	中等度	未回復	あり	非重篤
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	123/(>267)	中等度	未回復	あり	非重篤
	血中アルカリホスファターゼ増加	123/(>267)	中等度	未回復	あり	非重篤
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	123/(>267)	中等度	未回復	あり	非重篤
13721003	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	283/(>295)	重度	未回復	あり	非重篤
プラセボ群						
10291001	関節痛	29/(>86)	重度	未回復	その他 [d]	非重篤
	筋肉痛	29/(>86)	重度	未回復	その他 [d]	非重篤
10291002	関節痛	56/(>99)	重度	未回復	その他の疾患:変形関節疾患	非重篤
11201015	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	28/(>40)	重度	未回復	あり	非重篤
11401001	膵炎	96/(>97)	軽度	未回復	その他 [e]	重篤
12401001	末梢腫脹	71/(>79)	重度	未回復	治験対象疾患	非重篤
13451001	憩室炎	328/376	中等度	回復	あり	重篤
13501002	浸潤性乳管癌	45/205	中等度	回復	その他の疾患:乳管癌	重篤

Source: A3921096 CSR Table 14.3.1.1.1，16.2.7
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a. 試験治療下で発現した有害事象（UC の悪化を含まない）
b. 治験薬投与開始日を Day 1 とした。（）内は特定できない日数を示す。
c. 医師の判断に基づく。
d. プレドニゾンのテーパリングおよび投与中止に起因する，併用薬による有害事象
e. 超音波検査後に併用薬であるメザヴァントの投与を中止し，総胆管結石症の減少が確認された。

4.2.4.5. 臨床検査，バイタルサイン，心電図，およびその他の検査

本試験のトファシチニブ群で認められた臨床検査所見は概して関節リウマチ（RA）試験で認められた所見と同様であり，トファシチニブ群の被験者で絶対好中球数（ANC）の減少が Week 4，Week 8 および Week 16 に認められ，その後 Week 24 までに安定が認められ，また，絶対リンパ球数（ALC）の減少が Week 24 および Week 52 に認められた。トファシチニブ 10 mg BID 群で，ALC <500/mm^3 が Week 8，Week 16 および Week 24 に各 1 例報告された。

クレアチンホスホキナーゼ（CPK），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）では，トファシチニブ群がプラセボ群と比べて高く，用量依存的な増加が認められた。

寛解導入試験でトファシチニブの投与を受けた被験者のうち，本試験でトファシチニブ群に割り付けられた被験者では，総コレステロール，低密度リポ蛋白質コレステロール（LDL-C）および高密度リポ蛋白質コレステロール（HDL-C）の値に軽微な変化が認められたが，プラセボ群に割り付けられた被験者では，減少した（Week 4 から減少し，その後は安定していた）。

ANC，ヘモグロビン，クレアチニン，クレアチニンクリアランスについて臨床的に意味のある変化は認められなかった。

全体として，モニタリング実施または試験中止の基準に合致する臨床検査値異常はトファシチニブの投与を受けた被験者で多かった。多く認められた臨床検査値異常は，ヘモグロビン低値および CPK 増加であった。

バイタルサイン，心電図および身体的検査所見で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

4.3. 結論

- UC の維持療法におけるトファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の有効性が示された。Week 52 で寛解が認められた被験者の割合（主要評価項目），Week 52 で粘膜治癒が認められた被験者の割合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（重要な副次評価項目）は，各トファシチニブ群で，プラセボ群と比べて統計的に有意に高かった。

- トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の有効性は，有効性に関する他のすべての副次評価項目および探索的評価項目からも，また mFAS を含むさまざまな解析対象集団を用いた解析，さまざまな感度解析，および治験実施施設による内視鏡検査の読影結果を用いた解析からも支持された。

- 寛解に関する治療効果は，ベースライン時に寛解であった被験者で（寛解でなかった被験者に比べ）高く，ベースライン時に Mayo スコアまたは部分 Mayo スコアが低かった被験者で（高かった被験者に比べ）高く，ベースライン時に CRP 値が低かった被験者で（高かった被験者に比べ）高く，ベースライン時にステロイドの使用なしの被験者で（使用ありの被験者に比べ）高く，抗 TNF 薬による前治療歴または前治療不成功歴のない被験者で（抗 TMF 薬の前治療歴または前治療不成功歴のある被験者に比べ）高かった。

- 臨床的寛解および臨床反応が認められた被験者の割合も，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で，プラセボ群と比べ統計的に有意に高かった。

- 部分 Mayo スコアのベースラインからの変化量について，トファシチニブ 5 mg BID 群と 10 mg BID 群の両群とも，すべての評価時点でプラセボ群との間に統計的な有意差が認められた。プラセボ群では Week 4 の時点ですでに部分 Mayo スコアのベースラインからの増加が認められた。

- 治療不成功までの時間および臨床反応の消失までの時間について，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で，プラセボ群との間に統計的な有意差が認められた。プラセボ群ではトファシチニブ群に比べて早期に治療不成功および臨床反応の消失が認められ，その発現割合も高かった。

- 主要評価項目および重要な副次評価項目で認められた治療効果はトファシチニブ 10 mg BID 群で 5 mg BID 群に比べて高く，評価したさまざまな部分集団でも概して類似していた。

- IBDQ および SF-36 スコアについて，トファシチニブ群ではプラセボ群と比べて最初の評価時点で統計的に有意な改善が認められ，最後の評価時点（Week 52）まで持続が認められた。PCS スコアと MCS スコアでは，Week 24 および Week 52 の両時点においてトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群の両群で，プラセボ群と比べて統計的に有意な改善が認められた。その他の PRO についても，本試験期間中，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群で，プラセボ群と比較して改善が認められた。

- トファシチニブ 5 mg BID と 10 mg BID の 52 週間投与における忍容性はいずれも良好であった。ほとんどの有害事象は軽度または中等度で，最も多かった有害事象は潰瘍性大腸炎（UC の悪化，プラセボ群の方が高頻度）および鼻咽頭炎（トファシチニブ群の方が高頻度）であった。

- 有害事象により試験を中止した被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群よりもプラセボ群で高かった。多く認められた試験中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（UC の悪化）であった。重篤な有害事象の発現割合は投与群間で同程度であり，本試験期間中，死亡例は認められなかった。

- 感染症が認められた被験者の割合は，両トファシチニブ群でプラセボ群に比べ高かったが，重篤な感染症の発現割合は 3 つの投与群間で同程度であった。全投与群で最も多かった感染症は鼻咽頭炎であった。帯状疱疹の発現割合および病変範囲に用量依存的な増加が認められた。具体的には，帯状疱疹はプラセボ群では 1 例（病変部は隣接しないまたは隣接する三つ以上の皮膚分節），トファシチニブ 5 mg BID 群では 3 例（病変部は 1 例では隣接する二つの皮膚分節のみ，1 例では隣接しないまたは隣接する三つ以上の皮膚分節，1 例では播種性），トファシチニブ 10 mg BID 群では 4 例（病変部は 4 例すべてで隣接しないまたは隣接する三つ以上の皮膚分節）認められた。

- GIPRC によって消化管穿孔と判定された事象はプラセボ群に 1 件（憩室炎）認められ，二つのトファシチニブ群では認められなかった。

- CV-EAC によって心血管系事象と判定された重篤な有害事象は 2 例（2 件）認められた［心筋梗塞 1 例(トファシチニブ 5 mg BID 群), 出血性卒中 1 例(トファシチニブ 10 mg BID 群)］。これら 2 例はいずれも重大な心血管系のリスク因子を有していた。

- MAC により判定された悪性腫瘍（NMSC を除く）は，プラセボ群で 1 例（浸潤性乳管癌）認められ，トファシチニブ群では認められなかった。MAC により判定された NMSC は，プラセボ群の 1 例（基底細胞癌）およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 3 例（基底細胞癌 1 例，扁平上皮癌 2 例）の計 4 例であった。NMSC が認められたこれら 4 例はいずれも基底細胞癌の既往を有していた。

- HERC によって Hy's law に該当すると判定された症例はなかった。

- トファシチニブ群で認められた臨床検査所見は概して RA 試験で認められた所見と類似していた。トファシチニブの投与を受けた被験者では 52 週間の投与期間中を通して ALC に減少傾向が認められた。

- トファシチニブ群の CPK 値はプラセボ群に比べ高値で，かつ 5 mg BID 群より 10 mg BID 群で高かった。

- AST または ALT が基準範囲上限（ULN）の 3 倍以上となった被験者は，全体として，いずれの投与群でもまれであった（トファシチニブ 5 mg BID 群 0 例，10 mg BID 群 1 例，プラセボ群 0 例）。

- 総コレステロール，LDL-C，トリグリセリドおよび HDL-C について，全体として，トファシチニブ群でプラセボ群と比べて軽微な増加が認められた。二重盲検期間に高脂血症薬を併用した被験者の割合は低かった（トファシチニブ 5 mg BID 群 1.01%，10 mg BID 群 3.06%，プラセボ群 0.51%）。

- ANC，ヘモグロビン，クレアチニンおよびクレアチニンクリアランスの臨床検査値に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

- バイタルサイン，心電図および身体的検査所見で臨床的に意味のある変化は認められなかった。.

4.4. A3921096 試験における日本人集団と全集団の比較

A3921096 試験は国際共同試験として実施した。本試験では日本の 20 施設で，39 例（トファシチニブ 5 mg BID 群：16 例，トファシチニブ 10 mg BID 群：12 例，プラセボ群：11 例）が治験薬の投与を受けた。本項では，日本人集団と試験全体集団（全集団）の結果を比較し，有効性に関する一貫性および安全性を評価した。

4.4.1. 被験者背景

人口統計学的特性を Table 4-24 に示した。トファシチニブ 5 mg BID 群，10 mg BID 群およびプラセボ群における体重の中央値は，全集団で 71.3 kg, 73.2 kg および 74.3 kg，日本人集団で 56.1 kg, 68.3 kg および 60.0 kg，BMI の中央値は全集団で 24.5 kg/m^2，24.9 kg/m^2 および 24.9 kg/m^2，日本人集団で 21.7 kg/m^2，23.8 kg/m^2 および 22.7 kg/m^2 であり，日本人集団で低い値を示した。

Table 4-24. 人口統計学的特性（FAS）：A3921096

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ		プラセボ	トファシチニブ		プラセボ
	5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID	
評価例数	198	197	198	16	12	11
年齢						
平均値（SD）	41.9 (13.7)	42.9 (14.4)	43.4 (14.0)	41.1 (15.5)	43.0 (12.4)	41.7 (14.1)
性別，n（%）						
男性	103 (52.0)	110 (55.8)	116 (58.6)	9 (56.3)	6 (50.0)	8 (72.7)
女性	95 (48.0)	87 (44.2)	82 (41.4)	7 (43.8)	6 (50.0)	3 (27.3)
体重（kg）						
平均値（SD）	73.4 (17.8)	74.6 (15.1)	76.2 (16.7)	56.7 (8.6)	63.8 (14.0)	60.8 (6.8)
中央値（範囲）	71.3 (31.3～154.9)	73.2 (39.4～137.1)	74.3 (44.5～134.0)	56.1 (42.4～71.8)	68.3 (44.0～90.2)	60.0 (51.4～70.3)
BMI（kg/m^2）						
平均値（SD）	25.1 (5.1)	25.5 (4.8)	25.8 (4.9)	21.3 (3.2)	23.5 (3.7)	22.6 (3.2)
中央値（範囲）	24.5 (11.8～49.1)	24.9 (17.0～55.6)	24.9 (17.4～43.5)	21.7 (16.4～29.4)	23.8 (18.2～29.6)	22.7 (18.0～30.2)

Source：A3921096 CSR Table 14.1.2.1.1，14.1.2.1.1.J
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差

A3921096 試験のベースライン時の疾患特性を Table 4-25，寛解導入試験のベースライン時の疾患特性を Table 4-26 に示した。

寛解導入試験のベースライン時の Mayo スコアの中央値は全集団で 9.0，9.0，9.0，日本人集団で 8.0，7.5，8.0 であり，日本人集団で低い値を示した。「ベースライン時の経口ステロイドの投与量」の平均値は，全集団で 14.9，14.4 および 15.8 mg/day，日本人集団で 9.3，8.8 および 8.2 mg/day であった。その他の被験者背景およびベースライン時の疾患特性に，全集団と日本人集団で大きな差は認められなかった。

Table 4-25. ベースライン時の疾患特性：A3921096（FAS）

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ		プラセボ	トファシチニブ		プラセボ
	5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID	
評価例数	198	197	198	16	12	11
寛解，n（%）						
あり	65 (32.8)	55 (27.9)	59 (29.8)	6 (37.5)	6 (50.0)	1 (9.1)
なし	133 (67.2)	142 (72.1)	139 (70.2)	10 (62.5)	6 (50.0)	10 (90.9)
粘膜治癒，n（%）						
あり	105 (53.0)	89 (45.2)	101 (51.0)	7 (43.8)	9 (75.0)	3 (27.3)
なし	93 (47.0)	108 (54.8)	97 (49.0)	9 (56.3)	3 (25.0)	8 (72.7)
Mayo スコア						
<3	71 (35.9)	64 (32.5)	74 (37.4)	6 (37.5)	6 (50.0)	3 (27.3)
≥3	127 (64.1)	133 (67.5)	124 (62.6)	10 (62.5)	6 (50.0)	8 (72.7)
平均値（SD）	3.3 (1.8)	3.4 (1.8)	3.3 (1.8)	3.1 (1.4)	2.4 (1.9)	3.6 (2.0)
中央値（範囲）	3.0 (0.0～10.0)	3.0 (0.0～7.0)	3.0 (0.0～8.0)	3.5 (1.0～5.0)	2.5 (0.0～6.0)	4.0 (0.0～7.0)
部分 Mayo スコア						
<2	89 (44.9)	88 (44.7)	85 (42.9)	8 (50.0)	7 (58.3)	5 (45.5)
≥2	109 (55.1)	109 (55.3)	113 (57.1)	8 (50.0)	5 (41.7)	6 (54.5)
平均値（SD）	1.8 (1.3)	1.8 (1.3)	1.8 (1.4)	1.4 (0.8)	1.3 (1.1)	1.8 (1.5)
中央値（範囲）	2.0 (0.0～7.0)	2.0 (0.0～6.0)	2.0 (0.0～7.0)	1.5 (0.0～3.0)	1.0 (0.0～3.0)	2.0 (0.0～4.0)
hsCRP (mg/L)						
評価例数	198	196	198	16	12	11
平均値（SD）	2.2 (3.8)	4.0 (9.3)	3.3 (6.1)	0.8 (1.2)	2.2 (6.3)	3.0 (4.3)
中央値（範囲）	0.69 (0.1～33.7)	0.89 (0.1～74.3)	1.00 (0.1～45.0)	0.22 (0.1～3.7)	0.25 (0.1～22.3)	0.40 (0.1～10.4)
CRP (mg/L)						
≤3	157 (79.3)	147 (74.6)	141 (71.2)	14 (87.5)	11 (91.7)	8 (72.7)
>3	41 (20.7)	50 (25.4)	57 (28.8)	2 (12.5)	1 (8.3)	3 (27.3)
≤6	181 (91.4)	168 (85.3)	166 (83.8)	16 (100)	11 (91.7)	8 (72.7)
>6	17 (8.6)	29 (14.7)	32 (16.2)	0	1 (8.3)	3 (27.3)

Source：A3921096 CSR Table 14.1.2.1.3.2，14.3.4.1.8，14.1.2.1.3.2.J，14.3.4.1.8.J
BID：1 日 2 回，CRP：C 反応性蛋白，FAS：最大の解析対象集団，hsCRP：高感度 C 反応性蛋白，SD：標準偏差

Table 4-26. 疾患特性（寛解導入試験ベースライン時）：A3921096（FAS）

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ		プラセボ	トファシチニブ		プラセボ
	5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID	
評価例数	198	197	198	16	12	11
罹病期間（年）						
平均値（SD）	8.3 (7.2)	8.6 (7.0)	8.8 (7.5)	10.2 (6.7)	10.9 (6.6)	11.5 (8.2)
中央値（範囲）	6.5 (0.6～40.3)	6.8 (0.6～35.7)	7.2 (0.6～42.7)	9.5 (2.2～25.1)	11.6 (2.7～24.0)	10.4 (1.0～25.2)
病型						
評価例数	196	196	198	16	12	11
直腸 S 状結腸炎，n（%）	28 (14.3)	33 (16.8)	21 (10.6)	1 (6.3)	2 (16.7)	0
左側大腸炎，n（%）	66 (33.7)	60 (30.6)	68 (34.3)	3 (18.8)	3 (25.0)	3 (27.3)
遠位大腸炎/全大腸炎，n（%）	102 (52.0)	103 (52.6)	108 (54.5)	12 (75.0)	7 (58.3)	8 (72.7)
直腸炎，n（%）	0	0	1 (0.5)	0	0	0
喫煙歴，n（%）						
喫煙歴なし	142 (71.7)	128 (65.0)	113 (57.1)	12 (75.0)	8 (66.7)	3 (27.3)
喫煙者	7 (3.5)	6 (3.0)	12 (6.1)	0	1 (8.3)	0
元喫煙者	49 (24.7)	63 (32.0)	73 (36.9)	4 (25.0)	3 (25.0)	8 (72.7)
Mayo スコア						
評価例数	198	197	198	16	12	11
平均値（SD）	8.7 (1.4)	8.8 (1.5)	8.8 (1.3)	8.0 (1.3)	7.8 (1.3)	8.1 (1.4)
中央値（範囲）	9.0 (5.0～12.0)	9.0 (6.0～12.0)	9.0 (6.0～12.0)	8.0 (6.0～10.0)	7.5 (6.0～11.0)	8.0 (6.0～10.0)
部分 Mayo スコア						
評価例数	198	197	198	16	12	11
平均値（SD）	6.2 (1.2)	6.2 (1.3)	6.3 (1.2)	5.4 (1.0)	5.4 (1.0)	5.5 (1.1)
中央値（範囲）	6.0 (3.0～9.0)	6.0 (3.0～9.0)	6.0 (4.0～9.0)	6.0 (4.0～7.0)	5.0 (4.0～8.0)	6.0 (4.0～7.0)
抗 TNF 薬, n(%)						
前治療歴あり	90 (45.5)	101 (51.3)	92 (46.5)	6 (37.5)	6 (50.0)	5 (45.5)
前治療不成功	83 (41.9)	93 (47.2)	89 (44.9)	6 (37.5)	5 (41.7)	5 (45.5)
ステロイド前治療不成功[a]，n（%）	145 (73.2)	149 (75.6)	151 (76.3)	12 (75.0)	8 (66.7)	9 (81.8)
ベースライン時の経口ステロイドの使用あり，n（%）	101 (51.0)	92 (46.7)	105 (53.0)	6 (37.5)	4 (33.3)	7 (63.6)
ベースライン時の経口ステロイドの投与量 (mg/day)[b]						
評価例数	94	78	95	6	4	7
平均値（SD）	14.9 (6.2)	14.4 (6.0)	15.8 (6.2)	9.3 (7.1)	8.8 (4.8)	8.2 (4.5)
免疫抑制薬，n（%）						
前治療不成功	143 (72.2)	141 (71.6)	129 (65.2)	12 (75.0)	8 (66.7)	8 (72.7)

Source：A3921096 CSR Table 14.1.2.1.3.1，14.1.2.2．14.4.2.5.3，14.1.2.1.3.1.J，14.1.2.2.J，14.4.2.5.3.J
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，SD：標準偏差
a. 過去に UC に対する経口あるいは静注ステロイドで効果不十分であった被験者
b. ベースライン時に経口ステロイドを使用した被験者数はブデソニドあるいはベクロメタゾンを使用した被験者を除く

4.4.2. 有効性の結果

主要評価項目である Week 52 の寛解が得られた被験者の割合，重要な副次評価項目である Week 52 の粘膜治癒が得られた被験者の割合および持続的ステロイドフリー寛解が得られた被験者の割合[注1)]の全集団と日本人集団の結果を Table 4-27 に示した。

全集団で Week 52 の寛解が得られた被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群（34.3%）および 10 mg BID 群（40.6%）でプラセボ群（11.1%）に比べて統計的に有意に高かった（プラセボ群との差および p 値：5 mg Δ＝23.2%, p<0.0001，10 mg Δ＝29.5%, p<0.0001）。日本人集団においても Week 52 の寛解が得られた被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群（31.3%）および 10 mg BID 群（66.7%）でプラセボ群（9.1%）に比べて高い値を示した（5 mg Δ＝22.2%，10 mg Δ＝57.6%）。

全集団で Week 52 の粘膜治癒が得られた被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群（37.4%）および 10 mg BID 群（45.7%）で，プラセボ群（13.1%）に比べて統計的に有意に高かった（5 mg Δ＝24.2%, p<0.0001，10 mg Δ＝32.6%, p<0.0001）。日本人集団においても Week 52 の粘膜治癒が得られた被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群（31.3%）および 10 mg BID 群（66.7%）でプラセボ群（18.2%）に比べて高い値を示した（5 mg Δ＝13.1%，10 mg Δ＝48.5%）。また，全集団で Week 52 のステロイドフリー寛解が得られた被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群（44.6%）および 10 mg BID 群（56.4%）でプラセボ群（10.2%）に比べて統計的に有意に高かった（5 mg Δ＝34.4%, p<0.0001，10 mg Δ＝46.2%, p<0.0001）。日本人集団においても Week 52 のステロイドフリー寛解が得られた被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群（50.0%）および 10 mg BID 群（66.7%）でプラセボ群（0%）に比べて高い値を示した（5 mg Δ＝50.0%，10 mg Δ＝66.7%）。

なお，寛解維持試験（A3921096 試験）データを用いて部分集団解析（寛解導入試験および寛解維持試験のベースライン時データ）を行った結果，Week 52 の寛解を示した被験者の割合に関する治療効果は，全集団およびすべての部分集団でほぼ同様であった。日本人集団においてもおおむね類似した結果が得られた。

注1) 本試験のベースライン時に寛解であった被験者のうち，ステロイド投与を行うことなく寛解を維持した被験者

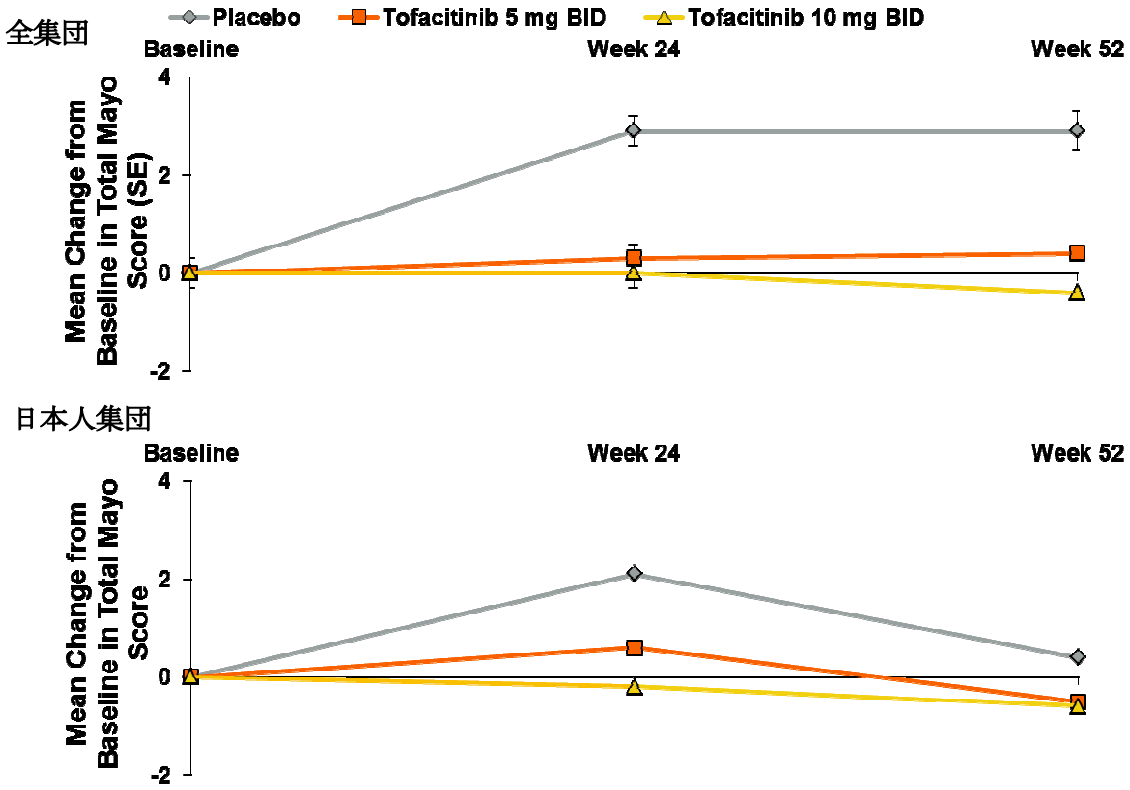
Table 4-27. Week 52 の寛解，粘膜治癒，およびステロイドフリー寛解が認められた被験者の割合：A3921096（FAS, NRI，中央読影機関による読影）

	投与群	n/N (%)	プラセボとの差（95% CI）[a]	p 値 [b]
寛解				
全集団	プラセボ	22/198 (11.1)	---	---
	トファシチニブ 5 mg BID	68/198 (34.3)	23.2 (15.3, 31.2)	<0.0001
	トファシチニブ 10 mg BID	80/197 (40.6)	29.5 (21.4, 37.6)	<0.0001
日本人集団	プラセボ	1/11 (9.1)	---	---
	トファシチニブ 5 mg BID	5/16 (31.3)	22.2 (-6.2, 50.5)	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	8/12 (66.7)	57.6 (26.0, 89.2)	NA
粘膜治癒				
全集団	プラセボ	26/198 (13.1)	---	---
	トファシチニブ 5 mg BID	74/198 (37.4)	24.2 (16.0, 32.5)	<0.0001
	トファシチニブ 10 mg BID	90/197 (45.7)	32.6 (24.2, 41.0)	<0.0001
日本人集団	プラセボ	2/11 (18.2)	---	---
	トファシチニブ 5 mg BID	5/16 (31.3)	13.1 (-19.1, 45.2)	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	8/12 (66.7)	48.5 (13.4, 83.6)	NA
ベースライン時に寛解であった被験者におけるステロイドフリー寛解				
全集団	プラセボ	6/59 (10.2)	---	---
	トファシチニブ 5 mg BID	29/65 (44.6)	34.4 (20.1, 48.8)	<0.0001
	トファシチニブ 10 mg BID	31/55 (56.4)	46.2 (31.0, 61.4)	<0.0001
日本人集団	プラセボ	0/1	---	---
	トファシチニブ 5 mg BID	3/6 (50.0)	50.0 (10.0, 90.0)	NA
	トファシチニブ 10 mg BID	4/6 (66.7)	66.7 (28.9, 100.0)	NA

Source：A3921096 CSR Table 14.2.2.1, 14.2.3.1, 14.2.5.1, 14.2.2.1.J, 14.2.3.1.J, 14.2.5.1.J
BID : 1 日 2 回，CI : 信頼区間，CMH : Cochran-Mantel-Haenszel，FAS : 最大の解析対象集団，NRI : non-responder imputation
a. 95%CI は正規近似に基づき算出した。
b. 抗 TNF 薬の前治療歴，ベースライン時のステロイドの使用，地域によって層別化された CMH 検定により p 値を算出した。

副次評価項目である Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（全集団）および平均変化量（日本人集団）の推移を Figure 4-4 に示した。全集団および日本人集団のいずれも，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群では，Week 24 から Week 52 にかけて Mayo スコアの低下が維持された。

Figure 4-4. Mayo スコアのベースラインからの調整済み平均変化量（全集団）および平均変化量（日本人集団）の推移（線形混合効果モデル）：A3921096（FAS，観察データ）



BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，SE：標準誤差

4.4.3. 薬力学またはその他の評価項目の結果

全集団での hsCRP 濃度（mg/L）の Week 52 でのベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 1.1，10 mg BID 群で−0.6，プラセボ群で 2.0 であった。日本人集団での hsCRP 濃度（mg/L）のベースラインからの平均変化量は，トファシチニブ 5 mg BID 群で−0.2，10 mg BID 群で，−2.5，プラセボ群で 4.4 であり，全集団と日本人集団の結果に大きな差は認められなかった。

4.4.4. 安全性の結果

本試験の試験治療下で発現した有害事象の要約（因果関係を問わない）を Table 4-28 に示した。

有害事象の発現割合は, 全集団では, トファシチニブ 5 mg BID 群で 72.2%（143/198 例）, 10 mg BID 群で 79.6%（156/196 例[注1)]）, プラセボ群で 75.3%（149/198 例）, 日本人集団では, トファシチニブ 5 mg BID 群で 87.5%（14/16 例）, 10 mg BID 群で 100%（12/12 例）, プラセボ群で 72.7%（8/11 例）であり, 全集団と日本人集団で同程度であった。

Table 4-28. 因果関係を問わない有害事象の要約：A3921096

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ		プラセボ	トファシチニブ		プラセボ
	5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID	
安全性解析対象例数	198	196	198	16	12	11
有害事象発現例数	143 (72.2)	156 (79.6)	149 (75.3)	14 (87.5)	12 (100)	8 (72.7)
重篤な有害事象発現例数 [a]	10 (5.1)	11 (5.6)	13 (6.6)	0	0	2 (18.2)
重度の有害事象発現例数 [b]	14 (7.1)	15 (7.7)	19 (9.6)	0	0	1 (9.1)
有害事象による中止例数 [c]	18 (9.1)	19 (9.7)	37 (18.7)	4 (25.0)	0	4 (36.4)
死亡例数	0	0	0	0	0	0

Source：A3921096 CSR Table 14.3.1.2.1, 14.3.2.1, 14.3.1.2.1.J, 14.3.2.1.J （%）
BID：1 日 2 回
a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。
b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて集計した。
c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報をもとに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

全集団のいずれかの投与群で 2%以上に発現した因果関係を問わない有害事象について，全集団と日本人集団の発現割合を Table 4-29 に示した。日本人集団と全集団で各有害事象の発現頻度に大きな違いはなく，発現割合の高かった器官別大分類は，「感染症および寄生虫症」，「胃腸障害」であり，日本人集団と全集団で同様の結果を示した。

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

Table 4-29. 主な因果関係を問わない有害事象[a]：A3921096

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ		プラセボ	トファシチニブ		プラセボ
	5 mg BID (N=198)	10 mg BID (N=196)	(N=198)	5 mg BID (N=16)	10 mg BID (N=12)	(N=11)
血液およびリンパ系障害	11 (5.6)	6 (3.1)	6 (3.0)	0	0	0
貧血	8 (4.0)	4 (2.0)	3 (1.5)	0	0	0
胃腸障害	67 (33.8)	62 (31.6)	95 (48.0)	7 (43.8)	2 (16.7)	6 (54.5)
腹痛	5 (2.5)	7 (3.6)	11 (5.6)	0	0	0
上腹部痛	0	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0	1 (9.1)
潰瘍性大腸炎	36 (18.2)	29 (14.8)	71 (35.9)	5 (31.3)	0	4 (36.4)
下痢	3 (1.5)	9 (4.6)	5 (2.5)	0	0	1 (9.1)
消化不良	4 (2.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0
排便回数増加	3 (1.5)	1 (0.5)	4 (2.0)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (1.5)	5 (2.6)	1 (0.5)	0	0	0
悪心	1 (0.5)	8 (4.1)	5 (2.5)	0	0	0
嘔吐	3 (1.5)	6 (3.1)	2 (1.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (11.1)	27 (13.8)	26 (13.1)	1 (6.3)	1 (8.3)	2 (18.2)
無力症	3 (1.5)	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0	0
胸痛	2 (1.0)	5 (2.6)	0	0	1 (8.3)	0
疲労	8 (4.0)	4 (2.0)	11 (5.6)	1 (6.3)	0	0
インフルエンザ様疾患	4 (2.0)	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0
発熱	3 (1.5)	6 (3.1)	5 (2.5)	0	0	1 (9.1)
感染症および寄生虫症	71 (35.9)	78 (39.8)	48 (24.2)	8 (50.0)	8 (66.7)	4 (36.4)
気管支炎	5 (2.5)	6 (3.1)	3 (1.5)	1 (6.3)	1 (8.3)	0
膀胱炎	1 (0.5)	4 (2.0)	0	0	1 (8.3)	0
毛包炎	2 (1.0)	5 (2.6)	1 (0.5)	0	0	0
胃腸炎	6 (3.0)	8 (4.1)	5 (2.5)	1 (6.3)	0	1 (9.1)
帯状疱疹	2 (1.0)	10 (5.1)	1 (0.5)	0	0	0
インフルエンザ	4 (2.0)	7 (3.6)	7 (3.5)	0	1 (8.3)	0
鼻咽頭炎	19 (9.6)	27 (13.8)	11 (5.6)	4 (25.0)	5 (41.7)	2 (18.2)
口腔ヘルペス	4 (2.0)	5 (2.6)	0	0	0	0
咽頭炎	6 (3.0)	1 (0.5)	3 (1.5)	1 (6.3)	0	0
副鼻腔炎	6 (3.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0	0	0
歯膿瘍	2 (1.0)	4 (2.0)	0	0	0	0
上気道感染	13 (6.6)	12 (6.1)	7 (3.5)	1 (6.3)	0	0
尿路感染	5 (2.5)	6 (3.1)	4 (2.0)	0	0	0
臨床検査	21 (10.6)	33 (16.8)	17 (8.6)	3 (18.8)	3 (25.0)	1 (9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	4 (2.0)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (3.0)	13 (6.6)	4 (2.0)	0	2 (16.7)	0
体重増加	3 (1.5)	4 (2.0)	0	0	1 (8.3)	0
代謝および栄養障害	11 (5.6)	20 (10.2)	9 (4.5)	1 (6.3)	2 (16.7)	0
高コレステロール血症	4 (2.0)	11 (5.6)	2 (1.0)	0	1 (8.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	36 (18.2)	35 (17.9)	37 (18.7)	3 (18.8)	2 (16.7)	3 (27.3)
関節痛	17 (8.6)	17 (8.7)	19 (9.6)	0	0	2 (18.2)
背部痛	5 (2.5)	6 (3.1)	4 (2.0)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.5)	2 (1.0)	5 (2.5)	0	0	1 (9.1)
筋肉痛	6 (3.0)	1 (0.5)	4 (2.0)	1 (6.3)	1 (8.3)	0
四肢痛	6 (3.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	1 (6.3)	0	0

Table 4-29. 主な因果関係を問わない有害事象[a]：A3921096

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ		プラセボ	トファシチニブ		プラセボ
	5 mg BID (N=198)	10 mg BID (N=196)	(N=198)	5 mg BID (N=16)	10 mg BID (N=12)	(N=11)
神経系障害	26 (13.1)	14 (7.1)	14 (7.1)	4 (25.0)	0	1 (9.1)
頭痛	17 (8.6)	6 (3.1)	12 (6.1)	2 (12.5)	0	0
精神障害	10 (5.1)	5 (2.6)	2 (1.0)	3 (18.8)	1 (8.3)	0
うつ病	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	16 (8.1)	20 (10.2)	11 (5.6)	1 (6.3)	0	0
咳嗽	6 (3.0)	5 (2.6)	5 (2.5)	0	0	0
口腔咽頭痛	3 (1.5)	7 (3.6)	1 (0.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	31 (15.7)	34 (17.3)	33 (16.7)	3 (18.8)	3 (25.0)	1 (9.1)
ざ瘡	5 (2.5)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	0
皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	4 (2.0)	0	0	1 (8.3)	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (3.0)	0	0	0
そう痒症	1 (0.5)	1 (0.5)	6 (3.0)	0	0	0
発疹	6 (3.0)	11 (5.6)	8 (4.0)	0	2 (16.7)	0
酒さ	4 (2.0)	1 (0.5)	0	0	0	0
血管障害	5 (2.5)	6 (3.1)	6 (3.0)	1 (6.3)	1 (8.3)	1 (9.1)
高血圧	4 (2.0)	4 (2.0)	1 (0.5)	1 (6.3)	1 (8.3)	0

Source：A3921096 CSR Table 14.3.1.2.6, 14.3.1.2.6.J 例数（%）
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N:被験者例数
有害事象のコーディングには MedDRA v19.0 を使用した。
a. 全集団のいずれかの投与群で 2%以上に認められた有害事象を示す。

着目すべき有害事象（重篤な感染症，帯状疱疹，主要な心血管系事象，悪性腫瘍）の発現割合を Table 4-30 に示した。

重篤な感染症の発現割合は，全集団ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 1.0%（2 例），10 mg BID 群で 0.5%（1 例），プラセボ群で 1.0%（2 例），日本人集団ではプラセボ群で 9.1%［1 例（憩室炎）］，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群ではみられなかった。帯状疱疹の発現割合は，全集団ではトファシチニブ 5 mg BID 群で 1.5%（3 例），10 mg BID 群で 5.1%（10 例），プラセボ群で 0.5%（1 例）であった。日本人集団ではいずれの群においても重篤な感染症の発現は認められなかった。

主要な心血管系事象の発現割合は，全集団のトファシチニブ 5 mg BID 群で 0.5%（1 例），10 mg BID 群で 0.5%（1 例）であり，プラセボ群では発現が認められなかった。日本人集団ではいずれの群においても主要な心血管系事象の発現は認められなかった。

悪性腫瘍の発現割合は，全集団ではトファシチニブ 10 mg BID 群で 1.5%（3 例），プラセボ群で 1.0%（2 例）であり，トファシチニブ 5 mg BID 群は発現が認められなかった。日本人集団ではいずれの群においても悪性腫瘍の発現は認められなかった。

Table 4-30. 着目すべき有害事象の発現例数：A3921096

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ		プラセボ	トファシチニブ		プラセボ
	5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID	
安全性解析対象例数	198	196	198	16	12	11
重篤な感染症（%）	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)	0	0	1 (9.1)
帯状疱疹（%）	3 (1.5)	10 (5.1)	1 (0.5)	0	0	0
主要な心血管系事象（%）	1 (0.5)	1 (0.5)	0	0	0	0
悪性腫瘍（NMSC を除く）（%）	0	0	1 (0.5)	0	0	0
NMSC（%）	0	3 (1.5)	1 (0.5)	0	0	0
死亡例数（%）	0	0	0	0	0	0

Source：A3921096 CSR Table 14.3.1.5.1, 14.3.1.4.9, 14.3.1.2.6, 14.2.10.c2
BID：1 日 2 回，NMSC：非黒色腫皮膚癌

全集団同様，日本人集団においても，臨床検査，バイタルサイン，心電図および身体的検査所見で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

4.4.5. まとめ

日本人集団において，有効性の主要評価項目である 52 週時の寛解率，重要な副次評価項目である Week 52 の粘膜治癒率および持続的ステロイドフリー寛解率のプラセボに対するトファシチニブ 10 mg BID 群の割合は全集団と同様に一貫して高い値を示した。また，Mayo スコアにおいても，トファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群では，Week 24 から Week 52 にかけて Mayo スコアの低下が維持された。この傾向は全集団と日本人集団で同様であった。

安全性について，有害事象の発現割合は全集団と日本人集団で同程度であり，重篤な有害事象および重度の有害事象の発現割合は，日本人で高い傾向は認められなかった。発現割合の高かった器官別大分類は全集団と日本人集団ともに「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」であり，日本人集団と全集団で同様であった。その他，トファシチニブで着目すべき有害事象（重篤な感染症，帯状疱疹，主要な心血管系事象，悪性腫瘍）についても日本人集団と全集団で発現状況が大きく異なる傾向はなく，日本人集団で高い傾向は認められなかった。

以上のことから，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いて，日本人集団と試験全体の集団の有効性の結果に一貫性があり，安全性プロファイルは両集団で同様かつ新たな安全性上のシグナルがみられなかったことから，本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。

5. A3921139 試験（5.3.5.2.1，評価資料）

治験の標題：中等症から重症の潰瘍性大腸炎を有する被験者を対象としたトファシチニブの多施設共同非盲検試験（中間報告）

5.1. 試験概要

治験実施施設：31 ヵ国，215 施設［オーストラリア 7 施設，オーストリア 3 施設，ベルギー4 施設，ブラジル 1 施設，カナダ 7 施設，コロンビア 1 施設，クロアチア 1 施設，チェコ 4 施設，デンマーク 5 施設，エストニア 2 施設，フランス 9 施設，ドイツ 8 施設，ハンガリー12 施設，イスラエル 3 施設，イタリア 3 施設，日本 21 施設，韓国 7 施設，ラトビア 1 施設，オランダ 4 施設，ニュージーランド 7 施設，ポーランド 11 施設，ルーマニア 2 施設，ロシア 7 施設，セルビア 6 施設，スロバキア 4 施設，南アフリカ 5 施設，スペイン 6 施設，台湾 1 施設，ウクライナ 12 施設，英国 5 施設，米国 46 施設］

（組み入れのなかった 83 施設は上記に含まれない）

公表文献：なし

治験期間：2012 年 10 月 1 日～2016 年 7 月 8 日

開発段階：第 3 相

5.1.1. 目的

主要目的：潰瘍性大腸炎（UC）患者を対象に，トファシチニブを長期投与したときの安全性および忍容性を評価する。

副次目的：

- UC 患者を対象に，トファシチニブを長期投与したときの有効性を評価する。
- UC 患者を対象に，トファシチニブを長期投与したときの生活の質に対する効果を評価する。

5.1.2. 試験デザイン

本試験は，寛解維持試験（A3921096）を完了した被験者もしくは治療不成功であった被験者，または寛解導入試験（A3921094 または A3921095）の完了後にノンレスポンダーであった被験者を対象とした，多施設共同，非盲検，第 3 相試験である。本試験への組み入れ適格例は約 900 例と推定した。UC を適応症として世界の主要市場における最初の販売承認（FMA）を取得するまで本試験を継続するよう計画した。各被験者の参加期間は，その被験者の試験への組み入れ時期と FMA の取得時期に応じて変更になる可能性があるため，各被験者の参加期間は 2 年未満～6 年超の範囲にわたる可能性がある。Month 72（Year 6）を超えて試験を継続する場合，治験責任医師は Year 4 の試験実施スケジュールと同じ来院スケジュールおよび試験手順に従って試験を継続することとした。

A3921096 試験を完了した被験者および治験実施計画書に規定された治療不成功の基準に合致したために A3921096 試験を早期中止した被験者は，本試験の組み入れが可能であった。また，A3921094 または A3921095 試験を完了し，ノンレスポンダーに分類された被験者も本試験への組

み入れが可能であった。本試験の被験者の適格性は，A3921094 または A3921095 試験の Week 8/9 来院時（ノンレスポンダーの場合），A3921096 試験の Week 52/53 来院時（試験を完了した被験者の場合）または早期中止来院時（治療不成功のために早期中止した被験者の場合）に収集した試験データに基づいて評価された。A3921094 もしくは A3921095 試験の Week 8/9 来院時（ノンレスポンダーの場合），または A3921096 試験の Week 52/53 来院時あるいは ET 来院時で収集した試験データを，本試験のベースラインデータとして記録した。

本試験のベースライン時に被験者が寛解状態にあるか否かに応じて，トファシチニブ 5 mg または 10 mg のいずれかを 1 日 2 回（BID）投与する群に割り付けた。寛解は Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点の場合と定義した。A3921096 試験の Week 52 に寛解であった適格例については，トファシチニブ 5 mg BID を投与する群に割り付けた。投与群の割り付けの際には，ベースライン時に中央読影機関による内視鏡サブスコアの評価結果を用いて被験者が寛解状態にあるか否かを判定した。A3921096 試験終了時に寛解の基準を満たさない被験者または治療不成功のために A3921096 試験を早期中止した被験者には，トファシチニブ 10 mg BID を投与した。A3921096 試験では，「8 週間以上投与後に Mayo スコアがベースラインから 3 点以上増加，直腸出血サブスコアが 1 点以上増加および内視鏡サブスコアが 1 点以上増加（その結果，内視鏡サブスコアの絶対値が 2 以上となる）」の基準を満たした場合，治療不成功とみなした。このとき，内視鏡サブスコアが 3 点であり，A3921096 試験のベースライン時の内視鏡サブスコアもすでに 3 点（最大値）であった場合は，スコアが 1 点以上増加しなくても他のスコアの基準をすべて満たしていれば治療不成功とした。A3921094 または A3921095 試を完了しノンレスポンダーに分類された被験者についても，トファシチニブ 10 mg BID を投与した。

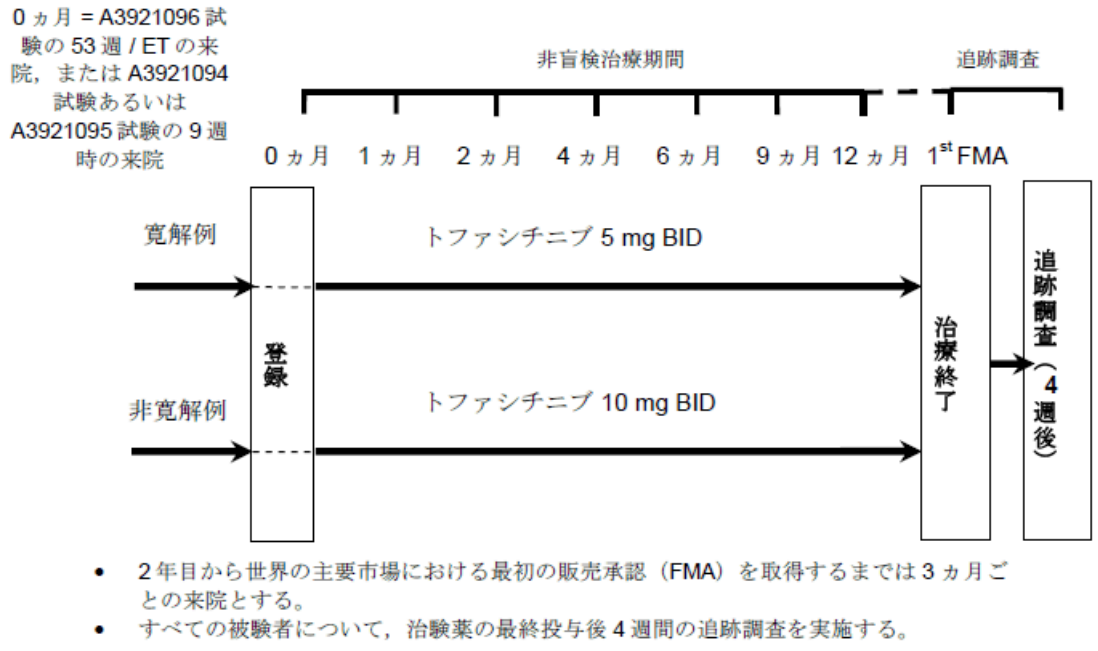
特定の臨床検査値異常または治験実施計画書に規定された有効性に関する他の基準に該当した場合には，有効性が得られるようトファシチニブの 5 mg BID から 10 mg BID への増量，または 10 mg BID から 5 mg BID への減量を可能とした。用量調節は，本試験で 8 週間以上治験薬の投与を受けた患者に対してのみ実施できることとした。

A3921094 または A3921095 試験から本試験に参加した被験者（すなわちノンレスポンダーの被験者）のうち，本試験の Month 2 に臨床反応を示さなかった被験者は，本試験を中止することとした。臨床反応は，A3921094 または A3921095 試験のベースラインから，Mayo スコアが 3 点以上かつ 30%以上低下するとともに，直腸出血サブスコアが 1 点以上低下または直腸出血サブスコアの絶対値が 0 または 1 の場合と定義した。ノンレスポンダーであった被験者の臨床反応は，中央読影機関による読影結果に基づく内視鏡サブスコアを用いて判定した。

5-アミノサリチル酸（5-ASA）またはスルファサラジンの経口投与およびステロイド薬の経口投与を除き，被験者は試験期間中に UC に対する併用薬の投与を安定用量で継続することとした。試験参加時にステロイドを投与されていた被験者（治療不成功のため A3921096 試験を中止した被験者や A3921094 試験または A3921095 試験の終了時にノンレスポンダーであった被験者等）は，ステロイド漸減することとした。被験者が救済治療を要したかまたは UC に対する手術を受けた場合は，その被験者は試験を中止し，治験責任医師の自由裁量により適切な薬剤が投与された。被験者が試験中に 5-ASA もしくはスルファサラジンの経口投与を中断および（または）再開した場合，それは救済治療には含まれないものとし，当該被験者は試験を継続することとした。

試験デザインを Figure 5-1 に示した。各被験者の参加期間は 2 年未満～6 年超の範囲にわたる可能性がある。

Figure 5-1. 試験デザイン：A3921139



- 2 年目から世界の主要市場における最初の販売承認（FMA）を取得するまでは 3 ヵ月ごとの来院とする。
- すべての被験者について，治験薬の最終投与後 4 週間の追跡調査を実施する。

Source：A3921139 CSR Figure 1
BID：1 日 2 回，ET：早期中止，FMA：世界の主要市場における最初の販売承認

5.1.3. 診断および主な組み入れ基準

適格例は，以下の選択基準（1）または（2）のいずれかを満たすとともに，それ以外のすべての基準を満たす被験者とした。

（1）A3921096 試験に参加した被験者のうち，52 週間の維持治療を完了した被験者，または A3921096 試験中に治療不成功の基準を満たし，早期中止した被験者

（2）A3921094 または A3921095 試験に参加した被験者のうち，8 週間の投与を完了した後に臨床反応を示さず，Week 8 の内視鏡サブスコアが A3921094 または A3921095 試験の Week 0 のスコア以上（内視鏡所見の改善が認められないまたは症状が悪化した）であった被験者

また，妊娠可能な女性被験者については，試験期間中および割り付けられた治験薬の最終投与後少なくとも 4 週間は効果の高い避妊法を実行することに同意した者とした。妊娠可能な女性は，試験への組み入れ前の妊娠検査が陰性であることとした。被験者は，規定した来院，投与計画，臨床検査，電話による排便日誌の記録および他の試験手順に従う意志があり，かつ従うことができる者とした。さらに，本試験に関する被験者に直接関係がある情報が伝えられたことを示す同意文書に，被験者本人（またはその代諾者）による署名および日付が記入されている場合にのみ適格とした。

5.1.4. 治験薬，ロット番号，用法および用量，投与期間

5.1.4.1. 治験薬およびロット番号

被験者は Table 5-1 に示した投与法に従ってトファシチニブを自身で服用した。トファシチニブ 5 mg BID 群に割り付けられた被験者には，朝に 1 錠を服用し，約 12 時間の間隔を空けて夜に 1 錠を服用するよう指示した。トファシチニブ 10 mg BID 群に割り付けられた被験者には，朝に 2 錠を服用し，約 12 時間の間隔を空けて夜に 2 錠を服用するよう指示した。トファシチニブを服用し忘れ，次の服用予定時刻まで 6 時間未満であれば，飲み忘れた分のトファシチニブは服用しないこととした。トファシチニブは食事の有無にかかわらず服用可能とした。

Table 5-1. 治験薬の投与：A3921139

治験薬投与群	午前の投与	午後の投与
5 mg BID	1錠	1錠
10 mg BID	2錠	2錠

Source：A3921139 CSR Table 4
BID：1 日 2 回

治験薬のロット番号を Table 5-2 に示した。

Table 5-2. 治験薬：A3921139

薬剤名	剤型	投与量	Vendor ロット番号	Pfizer ロット番号
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	9634233017	11-009938
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	9634233025	12-005920
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	H000005938/H14621	13-108395
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	H15758	13-110032
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	H90273	14-000544
トファシチニブ	フィルムコート即放錠	5 mg	H90274	14-000545

Source：A3921139 CSR Section 16.1.6

5.1.4.2. 用法および用量

トファシチニブ 5 mg または 10 mg を BID（約 12 時間ごと）経口投与した。

5.1.4.3. 投与期間

世界の主要市場における最初の販売承認を取得するまで

5.1.5. 評価項目

5.1.5.1. 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目

- 本治験では有効性に関する主要評価項目は設定しない。

有効性の副次評価項目

- 寛解（Remission）にある被験者の割合
  寛解は，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下，直腸出血サブスコアが 0 点の場合と定義した。

- 臨床的寛解（Clinical Remission）にある被験者の割合
  臨床的寛解は，Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下の場合と定義した。

- 部分 Mayo スコアが寛解（部分 Mayo スコア寛解）である被験者の割合
  部分 Mayo スコア寛解は，部分 Mayo スコアが 2 点以下で，個々のサブスコアが 1 点以下の場合と定義した。

- 粘膜治癒にある被験者の割合
  粘膜治癒は，内視鏡サブスコアが 0 点または 1 点である場合と定義した。

探索的評価項目

- 部分 Mayo スコアおよびベースライン（A3921139 試験）からの経時的変化

- Mayo スコアおよびベースライン（A3921139 試験）からの経時的変化

- 臨床反応（Clinical Response）
  臨床反応は，寛解導入試験（A3921094 または A3921095）のベースラインから，Mayo スコアが 3 点以上かつ 30%以上低下するとともに，直腸出血サブスコアの 1 点以上の低下または直腸出血サブスコアの絶対値が 0 または 1 の場合と定義した。

5.1.5.2. 薬物動態またはその他の評価項目

薬物動態，薬力学，ファーマコゲノミクスまたはその他の評価項目は設定しなかった。

5.1.5.3. 安全性の評価項目

安全性の評価にはバイタルサイン測定，身体的検査，心電図（ECG），臨床検査および有害事象の自発報告を含め，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を評価の対象とした。安全上の懸念がある場合は，その評価のために試験中のいかなるときでも予定外で安全性評価を実施することとした。被験者の安全性を確保するため，治験責任医師およびファイザー社の医師は試験の実施期間を通じて各被験者のデータを精査した。

- 有害事象の発現割合および重症度

- 重篤な感染症の発現割合

- 臨床検査値異常の発現割合および重症度，ならびに臨床検査値のベースラインからの変化

- バイタルサイン異常の発現割合，およびバイタルサインのベースラインからの変化

- 身体的検査におけるベースラインからの臨床的に意味のある変化の発現割合

- ECG 異常の発現割合
- 判定評価委員会の判定結果の要約（心血管系事象，悪性腫瘍，日和見感染など）
- 脂質降下剤を追加した被験者の割合
- トファシチニブの投与量を 10 mg BID から 5 mg BID に減量した被験者の割合
- トファシチニブの投与量を 5 mg BID から 10 mg BID に増量した被験者の割合
- リンパ球分画の絶対値およびベースラインからの変化量（CD4+ T 細胞，CD8+ T 細胞，B 細胞およびナチュラルキラー細胞（英国のみ）

5.1.6. 統計解析方法

5.1.6.1. 解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：1 回以上治験薬の投与を受けたすべての被験者
- 安全性解析対象集団：FAS と同じ集団
- 有効性データについては，FAS のうち，以下の 4 つの部分集団を用いて解析した。
  - 寛解維持集団：A3921096 試験を完了し，寛解が認められた被験者
  - 寛解維持治療不成功集団：A3921096 試験で治療不成功であったかまたは効果不十分のために試験を早期中止した被験者のうち，A3921094 または A3921095 試験でトファシチニブ 10 mg BID またはプラセボを投与された被験者。寛解導入試験でトファシチニブ 15 mg BID を投与された被験者は，寛解維持治療不成功集団には含まない。
  - その他の寛解維持試験完了例の集団：A3921096 試験を完了した他のすべての被験者（寛解に達しておらず，治療不成功の定義にも該当しない被験者）
  - 寛解導入療法ノンレスポンダー（IndNR：induction non-responders）集団：A3921094 または A3921095 試験でトファシチニブ 10 mg またはプラセボを投与されたが臨床反応が認められず，直接 A3921139 試験に組み入れられた被験者

5.1.6.2. 統計解析

<u>有効性の評価項目の解析</u>

各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づく Mayo スコアまたは部分 Mayo スコアから判定した，二値変数からなる有効性評価項目（寛解，臨床的寛解，粘膜治癒，部分 Mayo スコア寛解，臨床反応）に関しては，観測データおよび non-responder imputation（NRI）に基づきデータを要約した。NRI 法について以下に記述した。

- 試験を中止した被験者については，中止後の来院から試験を中止せずに継続していた場合の予定していた来院までその被験者をノンレスポンダーとして扱った。中止時点より前の欠測値をノンレスポンダーとして補完した。

- 試験を継続中の被験者（中間解析についてのみ）に関しては，中間報告書のデータセットに含まれる来院時までのデータのみ集計に含めた。真の欠測値と規定の来院に遅れたことを区別するのが難しいため，欠測値の補完は行わなかった。

- 試験を完了した被験者に関しては，完了した来院時までのみ概要表に含めた。完了前の欠測値を NRI 法により補完した。

連続変数からなる評価項目である Mayo スコアおよび部分 Mayo スコアについては，観測データおよび時系列データの欠測を直近のデータで補完する方法（LOCF）を用いてデータを要約した。LOCF について以下に記述した。

- 試験を中止した被験者に関しては，中止後の来院から試験を中止せずに継続していた場合の予定していた来院（統計解析計画書の付録 1 に定義した来院予定期間の下限を用いる）までを LOCF により補完した。中止時点より前に欠測値がある場合も LOCF により補完した。

- 試験を実施中の被験者（中間解析についてのみ）に関しては，中間報告書のデータセットに含まれる来院時までのデータのみ集計に含めた。真の欠測値と規定の来院に遅れたことを区別するのが難しいため，欠測値の補完は行わなかった。

- 試験を完了した被験者に関しては，完了した来院時までのみ概要表に含めた。完了前の欠測値を LOCF により補完した。

治験実施計画書の改訂 8 版より前に組み入れた被験者では，Month 2 の来院時のみ中央読影機関が内視鏡サブスコアを評価した。治験実施計画書の改訂 8 版の施行後は，治験実施施設の治験責任医師のみが Month 2 の内視鏡サブスコアを評価した。中央読影機関が評価した内視鏡サブスコアを用いる評価項目については，観測データのみに基づいて要約した。NRI 法または LOCF による補完は行わなかった。

安全性の解析

安全性データは，観測データに基づき要約した。欠測値の補完は行わなかった。有害事象および重篤な有害事象については, ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 19.0 を用いてコード化した。

5.2. 試験結果

5.2.1. 被験者の内訳および特性

今回の中間報告書のデータカットオフ（2016 年 7 月 8 日）時点で, 本試験に適格な被験者（A3921096 試験を完了した被験者もしくは治療不成功であった被験者, または A3921094 もしくは A3921095 試験の完了後にノンレスポンダーであった被験者）のうち，合計 944 例を試験に組み入れて試験治療に割り付けた。このうち 2016 年 5 月 26 日時点で Month 2 の Visit を完了した被験者 914 例を今回の中間報告書の報告対象とした。内訳はトファシチニブ 5 mg BID 群が 156 例，トファシチニブ 10 mg BID 群が 758 例であった。これら 914 例はいずれも治験薬を 1 回以上投与され，安全性解析対象集団および FAS に含められた。

データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）時点で，FAS の 914 例のうち 381 例（41.7%）が試験を中止し, 533 例（58.3%）が試験を継続中であった。各群の中止例の割合は，トファシチニブ 5 mg BID

群で 10.9%，トファシチニブ 10 mg BID 群で 48.0%であった。治験薬と関連のある理由で試験を中止した 306 例（33.5%）の内訳は，トファシチニブ 5 mg BID 群 11 例（7.1%）およびトファシチニブ 10 mg BID 群 295 例（38.9%）であり，これらの被験者で最も多かった中止理由は効果不十分であった（トファシチニブ 5 mg BID 群の 4.5%およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 36.4%）。治験薬と関連のない最も多かった中止理由は，同意撤回（トファシチニブ 5 mg BID 群の 1.3%およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 5.3%）および有害事象（トファシチニブ 5 mg BID 群の 1.3%およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 1.8%）であった。トファシチニブ 10 mg BID 群の 3 例が試験中に死亡した。投与群別（ベースライン時割り付けに基づく）の被験者の内訳を Table 5-3 に示した。

Table 5-3. 被験者の内訳：A3921139（FAS）

	トファシチニブ 5 mg BID	トファシチニブ 10 mg BID	全体
割り付け例数	156 (100.0)	758 (100.0)	914 (100.0)
有効性解析			
FAS	156 (100.0)	758 (100.0)	914 (100.0)
安全性解析			
安全性解析対象集団	156 (100.0)	758 (100.0)	914 (100.0)
有害事象	128 (82.1)	706 (93.1)	834 (91.2)
臨床検査	156 (100.0)	750 (98.9)	906 (99.1)
投与例	156	758	914
完了例	0	0	0
データカットオフ時点で継続中	139 (89.1)	394 (52.0)	533 (58.3)
中止例	17 (10.9)	364 (48.0)	381 (41.7)
主な中止理由			
死亡	0	3	3
治験薬と関連あり	11 (7.1)	295 (38.9)	306 (33.5)
有害事象	4 (2.6)	19 (2.5)	23 (2.5)
効果不十分 [a]	7 (4.5)	276 (36.4)	283 (31.0)
治験薬と関連なし	6 (3.8)	69 (9.1)	75 (8.2)
有害事象	2 (1.3)	14 (1.8)	16 (1.8)
組み入れ基準に不適合	0	1 (0.1)	1 (0.1)
同意撤回	2 (1.3)	40 (5.3)	42 (4.6)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.6)	4 (0.5)	5 (0.5)
追跡調査不能	1 (0.6)	3 (0.4)	4 (0.4)
妊娠による中止	0	4 (0.5)	4 (0.4)
その他	0	3 (0.4)	3 (0.3)

Source：A3921139 CSR Table 14.1.1.1.1，14.1.1.2，14.3.2.1 例数（%）
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，UC：潰瘍性大腸炎
a. UC の悪化（有害事象）による中止の場合は，効果不十分に分類された。

FAS の 914 例のうち 887 例が部分集団別解析の対象となった。その内訳は寛解維持集団 144 例，寛解維持治療不成功集団 215 例，その他の寛解維持試験完了例の集団 99 例，IndNR 集団 429 例であった。データカットオフ時点で，FAS の部分集団別解析対象 887 例のうち 365 例（41.1%）が試験を中止し，522 例（58.9%）が試験を継続中であった。各集団の中止例の割合は，IndNR 集団（58.3%）および寛解維持治療不成功集団（39.5%）で，寛解維持集団（10.4%）およびその他

の寛解維持試験完了例の集団（15.2%）に比べて顕著に高かった。治験薬と関連のある理由で試験を中止した 293 例（33.0%）のうち，大部分は寛解維持治療不成功集団（31.2%）および IndNR 集団（48.7%）の被験者であり，それに対して寛解維持集団（6.9%）およびその他の寛解維持試験完了例の集団（7.1%）の被験者は比較的少なかった。いずれの部分集団においても治験薬と関連のある最も多かった中止理由は，効果不十分であった（寛解維持集団：4.2%，寛解維持治療不成功集団：29.8%，その他の寛解維持試験完了例の集団：6.1%，IndNR 集団：45.7%）。治験薬と関連のない最も多かった中止理由は，概して同意撤回であった（全体の 4.4%）。部分集団別では，治験薬と関連のある有害事象による試験中止の割合は全般的に低かった（範囲：1.0%～3.0%）。FAS の部分集団別の被験者の内訳を Table 5-4 に要約した。

Table 5-4. 被験者の内訳：A3921139（FAS：部分集団別）

	寛解維持	寛解維持治療不成功	その他の寛解維持試験完了例	IndNR	全体
割り付け例数	144	215	99	429	887
投与例	144	215	99	429	887
完了例	0	0	0	0	0
データカットオフ時点で継続中	129 (89.6)	130 (60.5)	84 (84.8)	179 (41.7)	522 (58.9)
中止例	15 (10.4)	85 (39.5)	15 (15.2)	250 (58.3)	365 (41.1)
主な中止理由					
治験薬と関連あり	10 (6.9)	67 (31.2)	7 (7.1)	209 (48.7)	293 (33.0)
有害事象	4 (2.8)	3 (1.4)	1 (1.0)	13 (3.0)	21 (2.4)
効果不十分 [a]	6 (4.2)	64 (29.8)	6 (6.1)	196 (45.7)	272 (30.7)
治験薬と関連なし	5 (3.5)	18 (8.4)	8 (8.1)	41 (9.6)	72 (8.1)
有害事象	2 (1.4)	4 (1.9)	2 (2.0)	8 (1.9)	16 (1.8)
組み入れ基準に不適合	0	1 (0.5)	0	0	1 (0.1)
同意撤回	1 (0.7)	8 (3.7)	4 (4.0)	26 (6.1)	39 (4.4)
治験実施計画書からの逸脱	1 (0.7)	3 (1.4)	0	1 (0.2)	5 (0.6)
追跡調査不能	1 (0.7)	0	1 (1.0)	2 (0.5)	4 (0.5)
妊娠による中止	0	2 (0.9)	0	2 (0.5)	4 (0.5)
その他	0	0	1 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.3)

Source：A3921139 CSR Table 10 例数（%）

FAS：最大の解析対象集団，IndNR：induction non-responders

a. 潰瘍性大腸炎の悪化（有害事象）による中止の場合は，効果不十分に分類された。

FAS に含まれたすべての被験者では，男性（58.3%）の割合が女性（41.7%）に比べ高く，79.5%が白人であった。人種別でアジア人（12.8%），その他（3.5%）または不明（3.2%）に分類された被験者の地域分類では，日本人（5.5%）および極東アジア人（5.4%）が最も多かった。全体として，被験者の平均年齢は 41.2 歳（範囲：18～81 歳），平均体重は 73.9 kg（範囲：31.3～154.9 kg），平均体格指数（BMI）は 25.0 kg/m^2（範囲：11.8～55.6 kg/m^2）であった。

組み入れられた被験者の地域は投与群間で類似しており，全体の 59.2%は欧州，20.5%は北米の治験実施施設で組み入れられた。

Table 5-5. 被験者背景：A3921139（FAS）

	トファシチニブ		全体
	5 mg BID N = 156	**10 mg BID N = 758**	**N = 914**
年齢（歳）			
平均（標準偏差）	44.7 (14.6)	40.5 (13.5)	41.2 (13.7)
中央値	45.0	39.0	39.5
範囲	19～80	18～81	18～81
<18，n (%)	0	0	0
18～44，n (%)	74 (47.4)	491 (64.8)	565 (61.8)
45～64，n (%)	70 (44.9)	218 (28.8)	288 (31.5)
≥65，n (%)	12 (7.7)	49 (6.5)	61 (6.7)
性別，n (%)			
男性	84 (53.8)	449 (59.2)	533 (58.3)
女性	72 (46.2)	309 (40.8)	381 (41.7)
人種，n (%)			
白人	123 (78.8)	604 (79.7)	727 (79.5)
黒人	0	9 (1.2)	9 (1.0)
アジア人	20 (12.8)	97 (12.8)	117 (12.8)
その他	8 (5.1)	24 (3.2)	32 (3.5)
不明	5 (3.2)	24 (3.2)	29 (3.2)
地域分類，n (%)[a]			
インド亜大陸アジア人	1 (0.6)	8 (1.1)	9 (1.0)
東南アジア人	1 (0.6)	7 (0.9)	8 (0.9)
極東アジア人	8 (5.1)	41 (5.4)	49 (5.4)
北アメリカ先住民	1 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.2)
日本人	10 (6.4)	40 (5.3)	50 (5.5)
その他	7 (4.5)	24 (3.2)	31 (3.4)
不明	5 (3.2)	24 (3.2)	29 (3.2)
地域，n (%)			
欧州	96 (61.5)	445 (58.7)	541 (59.2)
北米	30 (19.2)	157 (20.7)	187 (20.5)
その他	30 (19.2)	156 (20.6)	186 (20.4)
体重（kg）			
N1	156	754	910
平均（標準偏差）	76.0 (16.2)	73.4 (16.4)	73.9 (16.4)
中央値	75.0	72.0	72.3
範囲	45.4～137.1	31.3～154.9	31.3～154.9
BMI（kg/m^2）			
N1	156	754	910
平均（標準偏差）	26.0 (5.4)	24.8 (4.7)	25.0 (4.9)
中央値	25.0	24.1	24.3
範囲	17.4～55.6	11.8～47.6	11.8～55.6

Table 5-5. 被験者背景：A3921139（FAS）

	トファシチニブ		全体
	5 mg BID N = 156	10 mg BID N = 758	N = 914
<25	80 (51.3)	433 (57.4)	513 (56.4)
25～<30	48 (30.8)	218 (28.9)	266 (29.2)
≥30	28 (17.9)	103 (13.7)	131 (14.4)

Source：A3921139 CSR Table 14.1.2.1.1，14.1.2.2.1，14.1.2.2.3
BMI は体重（kg）／［身長（cm）×0.01］^{2}として算出した。
年齢および性別を除き，寛解導入試験（A3921094 および A3921095）から集計した。体重は本試験参加前の試験における最終来院時から集計した。
フランスの被験者では人種および民族性の情報を収集しなかった。
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，FAS：最大の解析対象集団，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数
a. 地域分類は人種欄でアジア人，その他，または不明と入力された被験者に対して収集した。

試験デザインから推測されるように，概してベースライン時の疾患特性はトファシチニブ投与群によって異なっていた。ベースライン時に寛解であった被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群では 92.3%，トファシチニブ 10 mg BID 群では 0.1%であった。先行試験別寛解状態の被験者の割合は同程度であった。ベースライン時に粘膜治癒が得られた割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群では 95.5%，トファシチニブ 10 mg BID 群では 3.3%であった。ベースライン時に臨床反応が認められた割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群では 99.4%，トファシチニブ 10 mg BID 群では 13.1%であった。

ベースライン時にステロイドを使用していた被験者の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群では 0.6%，トファシチニブ 10 mg BID 群では 28.0%であった。ベースライン時に 5-ASA を使用していた被験者の割合は，投与群間で同程度であった。

Table 5-6. ベースライン時の疾患特性：A3921139（FAS）

	トファシチニブ		全体
	5 mg BID N = 156	10 mg BID N = 758	N = 914
寛解導入試験および寛解維持試験での投与群，n（%）[a]			
N1	150	302	452[b]
Ind 10 mg／Main 5 mg	50 (33.3)	84 (27.8)	134 (29.6)
Ind 10 mg／Main 10 mg	65 (43.3)	65 (21.5)	130 (28.8)
Ind 10 mg／Main プラセボ	12 (8.0)	121 (40.1)	133 (29.4)
Ind プラセボ／Main 5 mg	11 (7.3)	9 (3.0)	20 (4.4)
Ind プラセボ／Main 10 mg	8 (5.3)	12 (4.0)	20 (4.4)
Ind プラセボ／Main プラセボ	4 (2.7)	11 (3.6)	15 (3.3)
寛解導入試験での投与群，n（%）			
トファシチニブ 10 mg および 15 mg	133 (85.3)	588 (77.6)	721 (78.9)
プラセボ	23 (14.7)	170 (22.4)	193 (21.1)
ベースライン時の寛解状態，n（%）[c]			
N1	156	756	912
あり	144 (92.3)	1 (0.1)	145 (15.9)
なし	12 (7.7)	755 (99.9)	767 (84.1)
ベースライン時の寛解状態：先行試験別，n（%）[d]			
寛解維持試験			
あり	143 (91.7)	1 (0.1)	144 (15.8)
なし	12 (7.7)	310 (40.9)	322 (35.2)
欠測	0	2 (0.3)	2 (0.2)
寛解導入試験			
あり	1 (0.6)	0	1 (0.1)
なし	0	445 (58.7)	445 (48.7)
欠測	0	0	0
ベースライン時の粘膜治癒，n（%）[c]			
N1	156	756	912
あり	149 (95.5)	25 (3.3)	174 (19.1)
なし	7 (4.5)	731 (96.7)	738 (80.9)
ベースライン時の臨床反応， n（%）[c]			
N1	156	754	910
あり	155 (99.4)	99 (13.1)	254 (27.9)
なし	1 (0.6)	655 (86.9)	656 (72.1)
ベースライン時のステロイド使用，n（%）			
あり	1 (0.6)	212 (28.0)	213 (23.3)
なし	155 (99.4)	546 (72.0)	701 (76.7)
ベースライン時の 5-ASA 使用，n（%）			
あり	116 (74.4)	527 (69.5)	643 (70.4)
なし	40 (25.6)	231 (30.5)	271 (29.6)

Table 5-6. ベースライン時の疾患特性：A3921139（FAS）

	トファシチニブ		全体
	5 mg BID N = 156	**10 mg BID N = 758**	**N = 914**
Mayo スコア， n（%）			
N1	156	756	912
<8	156 (100)	231 (30.6)	387 (42.4)
≥8	0	525 (69.4)	525 (57.6)
Mayo スコア			
N1	156	756	912
平均（SD）	1.2 (0.9)	8.2 (2.3)	7.0 (3.4)
中央値	1.0	9.0	8.0
範囲	0.0～5.0	2.0～12.0	0.0～12.0
部分 Mayo スコア，n（%）			
N1	156	757	913
<4	156 (100)	124 (16.4)	280 (30.7)
4～6	0	364 (48.1)	364 (39.9)
>6	0	269 (35.5)	269 (29.5)
部分 Mayo スコア			
N1	156	757	913
平均（SD）	0.5 (0.6)	5.5 (2.0)	4.7 (2.7)
中央値	0.0	6.0	5.0
範囲	0.0～3.0	0.0～9.0	0.0～9.0

Source：A3921139 CSR Table 14.1.1.3.4，14.1.2.2.3
5-ASA：5-アミノサリチル酸，BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，Ind：寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群，Main：寛解維持試験（A3921094 または A3921095）での投与群，N：解析対象集団の例数，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，SD ：標準偏差，% = n/N1
a. 寛解導入試験（A3921094 または A3921095），寛解維持試験（A3921096）
b. 寛解導入試験（A3921094 または A3921095）でトファシチニブ 10 mg BID（15 mg BID を除く）またはプラセボの投与を受け，寛解維持試験（A3921096）に参加した被験者
c. 中央読影機関による読影
d. 2 例（被験者 ID 10061001 および 10571002）は，本試験のベースライン時に寛解状態のデータが欠測であった。

5.2.2. 有効性の結果

主要評価項目

本試験では主要評価項目を設定しなかった。

副次評価項目

各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づく Mayo スコアから判定した有効性の副次評価項目（寛解，臨床的寛解および粘膜治癒を含む），さらに有効性の探索的評価項目である臨床反応について，観測データおよび NRI に基づき要約した。中央読影機関による内視鏡サブスコアに基

づく Mayo スコアから判定した有効性の副次評価項目および探索的評価項目（寛解, 臨床的寛解, 粘膜治癒および臨床反応）については，観測データに基づき要約した。内視鏡サブスコアを除く Mayo スコアから判定した副次評価項目である部分 Mayo スコア寛解のデータについては，観測データおよび NRI に基づき要約した。

各治験実施施設による内視鏡サブスコアを用いた Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS

二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，FAS を対象として用量別ならびにベースライン，Month 2，Month 12 および Month 24 の来院時期別に観測データおよび NRI データを Table 5-7 に要約した。今回の中間報告書のデータカットオフ（2016 年 7 月 8 日）時点で，Month 24 に達し観測データに含まれた被験者はわずかであった。Month 24 の Mayo スコアおよび部分 Mayo スコアに基づく評価項目の結果は，用量・部分集団に関わらず，同程度の結果を示した。

Table 5-7. 二値の有効性評価項目の要約：A3921139（FAS：治験実施施設による読影）

評価項目	来院	観測データ				NRI			
		トファシチニブ				トファシチニブ			
		5 mg BID N = 156		10 mg BID N = 758		5 mg BID N = 156		10 mg BID N = 758	
		N1	n（%）	N1	n（%）	N1	n（%）	N1	n（%）
寛解	ベースライン	156	147 (94.2)	756	29 (3.8)	156	147 (94.2)	758	29 (3.8)
	Month 2	146	119 (81.5)	665	183 (27.5)	149	119 (79.9)	752	183 (24.3)
	Month 12	72	59 (81.9)	382	235 (61.5)	82	59 (72.0)	673	235 (34.9)
	Month 24	8	7 (87.5)	134	93 (69.4)	15	7 (46.7)	338	93 (27.5)
臨床的寛解	ベースライン	156	149 (95.5)	756	29 (3.8)	156	149 (95.5)	758	29 (3.8)
	Month 2	146	120 (82.2)	665	186 (28.0)	149	120 (80.5)	752	186 (24.7)
	Month 12	72	59 (81.9)	382	237 (62.0)	82	59 (72.0)	673	237 (35.2)
	Month 24	8	7 (87.5)	134	94 (70.1)	15	7 (46.7)	338	94 (27.8)
粘膜治癒	ベースライン	156	152 (97.4)	756	73 (9.7)	156	152 (97.4)	758	73 (9.6)
	Month 2	150	135 (90.0)	679	272 (40.1)	153	135 (88.2)	756	272 (36.0)
	Month 12	73	67 (91.8)	391	285 (72.9)	83	67 (80.7)	680	285 (41.9)
	Month 24	8	8 (100)	141	112 (79.4)	15	8 (53.3)	344	112 (32.6)
臨床反応	ベースライン	156	156 (100)	754	124 (16.4)	156	156 (100)	758	124 (16.4)
	Month 2	146	142 (97.3)	662	465 (70.2)	149	142 (95.3)	752	465 (61.8)
	Month 12	72	70 (97.2)	382	351 (91.9)	82	70 (85.4)	673	351 (52.2)
	Month 24	8	8 (100)	134	127 (94.8)	15	8 (53.3)	338	127 (37.6)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.1, 14.2.2.2.5

BID：1 日 2 回, FAS：最大の解析対象集団, N：解析対象集団の例数, N1：各分類で欠測値なしの被験者数, n：各分類での該当例数, NRI：non-responder imputation, %：n/N1

各治験実施施設による内視鏡サブスコアを用いた Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうち寛解維持集団

二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，FAS のうち寛解維持集団を対象として，観測データおよび NRI データを来院時期別に Table 5-8 に要約した。また，観測データおよび NRI に基づく解析で，寛解維持試験（A3921096）で投与した用量（以降「Main～mg」と記載）別に被験者データを要約した。寛解維持集団に対しては，本試験ではトファシチニブ 5 mg BID を投与するよう規定した。

観測データについては，試験を継続している被験者の大多数が長期間にわたって寛解を維持した。全体的にベースライン時, Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 97.9%, 83.7%および 84.4%が寛解にあった。寛解維持試験（A3921096）で Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が寛解にあった割合は同程度であり，ベースライン時でそれぞれ 96.6%および 98.6%，Month 2 でそれぞれ 88.2%および 82.1%，Month 12 でそれぞれ 85.7%および 82.8%であった。

その他の二値変数からなる有効性評価項目についても，観測データでは同様の結果が得られた。全体的にベースライン時, Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 97.9%, 90.6%および 90.8%が粘膜治癒を達成した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は同程度であり，ベースライン時でそれぞれ 96.6%および 98.6%，Month 2 でそれぞれ 94.3%および 89.7%，Month 12 でそれぞれ 89.3%および 93.1%であった。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 100%，97.0%および 98.4%が臨床反応を示した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が臨床反応を示した割合は同程度であり，ベースライン時でそれぞれ 100%および 100%，Month 2 でそれぞれ 100%および 94.0%，Month 12 でそれぞれ 100%および 96.6%であった。

NRI データについては，全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 97.9%，81.9%，および 74.0%が寛解にあった。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が寛解にあった割合は, ベースライン時でそれぞれ 96.6%および 98.6%, Month 2 でそれぞれ 84.9%および 80.9%，Month 12 でそれぞれ 75.0%および 72.7%であった。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 97.9%，88.7%および 79.7%が粘膜治癒を達成した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は同程度であり，ベースライン時でそれぞれ 96.6%および 98.6%, Month 2 でそれぞれ 90.9%および 88.4%, Month 12 でそれぞれ 78.1%および 81.8%であった。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 100%，94.9%および 86.3%が臨床反応を示した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が臨床反応を示した割合は同程度であり，ベースライン時でそれぞれ 100%および 100%，Month 2 でそれぞれ 96.2%および 92.6%，Month 12 でそれぞれ 87.5%および 84.8%であった。

Table 5-8. 二値の有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持集団，治験実施施設による読影）

評価項目	来院	寛解維持試験での投与群	観測データ		NRI	
			N1	n（%）	N1	n（%）
寛解	ベースライン	全体	144	141 (97.9)	144	141 (97.9)
		Main 5 mg	58	56 (96.6)	58	56 (96.6)
		Main 10 mg	69	68 (98.6)	69	68 (98.6)
	Month 2	全体	135	113 (83.7)	138	113 (81.9)
		Main 5 mg	51	45 (88.2)	53	45 (84.9)
		Main 10 mg	67	55 (82.1)	68	55 (80.9)
	Month 12	全体	64	54 (84.4)	73	54 (74.0)
		Main 5 mg	28	24 (85.7)	32	24 (75.0)
		Main 10 mg	29	24 (82.8)	33	24 (72.7)
	Month 24	全体	7	6 (85.7)	13	6 (46.2)
		Main 5 mg	3	3 (100)	5	3 (60.0)
		Main 10 mg	4	3 (75.0)	6	3 (50.0)
臨床的寛解	ベースライン	全体	144	141 (97.9)	144	141 (97.9)
		Main 5 mg	58	56 (96.6)	58	56 (96.6)
		Main 10 mg	69	68 (98.6)	69	68 (98.6)
	Month 2	全体	135	113 (83.7)	138	113 (81.9)
		Main 5 mg	51	45 (88.2)	53	45 (84.9)
		Main 10 mg	67	55 (82.1)	68	55 (80.9)
	Month 12	全体	64	54 (84.4)	73	54 (74.0)
		Main 5 mg	28	24 (85.7)	32	24 (75.0)
		Main 10 mg	29	24 (82.8)	33	24 (72.7)
	Month 24	全体	7	6 (85.7)	13	6 (46.2)
		Main 5 mg	3	3 (100)	5	3 (60.0)
		Main 10 mg	4	3 (75.0)	6	3 (50.0)
粘膜治癒	ベースライン	全体	144	141 (97.9)	144	141 (97.9)
		Main 5 mg	58	56 (96.6)	58	56 (96.6)
		Main 10 mg	69	68 (98.6)	69	68 (98.6)
	Month 2	全体	138	125 (90.6)	141	125 (88.7)
		Main 5 mg	53	50 (94.3)	55	50 (90.9)
		Main 10 mg	68	61 (89.7)	69	61 (88.4)
	Month 12	全体	65	59 (90.8)	74	59 (79.7)
		Main 5 mg	28	25 (89.3)	32	25 (78.1)
		Main 10 mg	29	27 (93.1)	33	27 (81.8)
	Month 24	全体	7	7 (100)	13	7 (53.8)
		Main 5 mg	3	3 (100)	5	3 (60.0)
		Main 10 mg	4	4 (100)	6	4 (66.7)

Table 5-8. 二値の有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持集団，治験実施施設による読影）

評価項目	来院	寛解維持試験での投与群	観測データ		NRI	
			N1	n（%）	N1	n（%）
臨床反応	ベースライン	全体	144	144 (100)	144	144 (100)
		Main 5 mg	58	58 (100)	58	58 (100)
		Main 10 mg	69	69 (100)	69	69 (100)
	Month 2	全体	135	131 (97.0)	138	131 (94.9)
		Main 5 mg	51	51 (100)	53	51 (96.2)
		Main 10 mg	67	63 (94.0)	68	63 (92.6)
	Month 12	全体	64	63 (98.4)	73	63 (86.3)
		Main 5 mg	28	28 (100)	32	28 (87.5)
		Main 10 mg	29	28 (96.6)	33	28 (84.8)
	Month 24	全体	7	7 (100)	13	7 (53.8)
		Main 5 mg	3	3 (100)	5	3 (60.0)
		Main 10 mg	4	4 (100)	6	4 (66.7)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.2.1，14.2.2.2.6
FAS：最大の解析対象集団，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，Main：寛解維持試験（A3921096）での投与群，n：各分類での該当例数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1

各治験実施施設による内視鏡サブスコアを用いた Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうち寛解維持治療不成功集団

二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，FAS のうち寛解維持治療不成功集団を対象として，観測データおよび NRI データを来院時期別に Table 5-9 に要約した。また，観測データおよび NRI に基づく解析で，寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で投与した用量（以降「Ind～mg」と記載）および寛解維持試験（A3921096）で投与した用量［以降「Main～mg（またはプラセボ）」と記載］別に被験者データを要約した。寛解維持治療不成功集団に対しては，本試験ではトファシチニブ 10 mg BID を投与するよう規定した。

観測データについては，寛解維持治療不成功集団では寛解にある被験者の割合は主に Month 2 までに上昇し，Month 12 までにさらに上昇した。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 0%，35.7%および 62.2%が寛解にあった。寛解導入試験（A3921094 および A3921095）と寛解維持試験（A3921096）で Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が寛解にあった割合は，ベースライン時でそれぞれ 0%および 0%，Month 2 でそれぞれ 40.8%および 45.5%，Month 12 でそれぞれ 73.5%および 60.0%であった。

その他の二値変数からなる有効性評価項目についても，観測データでは同様の結果が得られた。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 2.8%，49.2%および 75.8%が粘膜治癒を達成した。Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は，ベースライン時でそれぞれ 5.2%および 3.0%，Month 2 でそれぞれ 49.0%および 61.5%，Month 12 でそれぞれ 85.3%および 73.8%であった。全体的にベースラ

イン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 4.2%，78.0%および 93.3%が臨床反応を示した。Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が臨床反応を示した割合は，ベースライン時でそれぞれ 5.2%および 5.0%，Month 2 でそれぞれ 69.4%および 85.2%，Month 12 でそれぞれ 97.1%および 93.3%であった。

NRI データについても，寛解維持治療不成功集団で寛解にある被験者の割合は主に Month 2 までに上昇した。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 0%，30.5%および 41.6%が寛解にあった。Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が寛解にあった割合は，ベースライン時でそれぞれ 0%および 0%，Month 2 でそれぞれ 34.5%および 40.4%，Month 12 でそれぞれ 52.1%および 43.4%であった。

全体的にベースライン時, Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 2.8%, 42.8%および 50.8%が粘膜治癒を達成した。Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は，ベースライン時でそれぞれ 5.2%および 3.0%，Month 2 でそれぞれ 41.4%および 55.4%，Month 12 でそれぞれ 60.4%および 53.6%であった。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 4.2%，66.7%および 62.4%が臨床反応を示した。Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が臨床反応を示した割合は，ベースライン時でそれぞれ 5.2%および 5.0%，Month 2 でそれぞれ 58.6%および 75.8%，Month 12 でそれぞれ 68.8%および 67.5%であった。

Table 5-9. 二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持試験治療不成功集団，治験実施施設による読影）

評価項目	来院	投与群（寛解導入試験／寛解維持試験）	観測データ		NRI	
			N1	n（%）	N1	n（%）
寛解	ベースライン	全体	214	0	215	0
		Ind 10 mg／Main 5 mg	58	0	58	0
		Ind 10 mg／Main 10 mg	36	0	36	0
		Ind 10 mg／Main プラセボ	100	0	101	0
	Month 2	全体	182	65 (35.7)	213	65 (30.5)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	49	20 (40.8)	58	20 (34.5)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	27	3 (11.1)	36	3 (8.3)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	88	40 (45.5)	99	40 (40.4)
	Month 12	全体	119	74 (62.2)	178	74 (41.6)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	34	25 (73.5)	48	25 (52.1)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	16	6 (37.5)	30	6 (20.0)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	60	36 (60.0)	83	36 (43.4)
	Month 24	全体	31	21 (67.7)	64	21 (32.8)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	8	5 (62.5)	16	5 (31.3)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	4	4 (100)	11	4 (36.4)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	15	9 (60.0)	29	9 (31.0)
臨床的寛解	ベースライン	全体	214	1 (0.5)	215	1 (0.5)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	58	1 (1.7)	58	1 (1.7)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	36	0	36	0
		Ind 10 mg／Main プラセボ	100	0	101	0
	Month 2	全体	182	65 (35.7)	213	65 (30.5)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	49	20 (40.8)	58	20 (34.5)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	27	3 (11.1)	36	3 (8.3)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	88	40 (45.5)	99	40 (40.4)
	Month 12	全体	119	75 (63.0)	178	75 (42.1)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	34	25 (73.5)	48	25 (52.1)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	16	6 (37.5)	30	6 (20.0)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	60	37 (61.7)	83	37 (44.6)
	Month 24	全体	31	21 (67.7)	64	21 (32.8)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	8	5 (62.5)	16	5 (31.3)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	4	4 (100)	11	4 (36.4)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	15	9 (60.0)	29	9 (31.0)
粘膜治癒	ベースライン	全体	214	6 (2.8)	215	6 (2.8)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	58	3 (5.2)	58	3 (5.2)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	36	0	36	0
		Ind 10 mg／Main プラセボ	100	3 (3.0)	101	3 (3.0)

Table 5-9. 二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持試験治療不成功集団，治験実施施設による読影）

評価項目	来院	投与群（寛解導入試験／寛解維持試験）	観測データ		NRI	
			N1	n（%）	N1	n（%）
	Month 2	全体	187	92 (49.2)	215	92 (42.8)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	49	24 (49.0)	58	24 (41.4)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	29	7 (24.1)	36	7 (19.4)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	91	56 (61.5)	101	56 (55.4)
	Month 12	全体	120	91 (75.8)	179	91 (50.8)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	34	29 (85.3)	48	29 (60.4)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	16	9 (56.3)	30	9 (30.0)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	61	45 (73.8)	84	45 (53.6)
	Month 24	全体	31	26 (83.9)	64	26 (40.6)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	8	7 (87.5)	16	7 (43.8)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	4	4 (100)	11	4 (36.4)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	15	12 (80.0)	29	12 (41.4)
臨床反応	ベースライン	全体	214	9 (4.2)	215	9 (4.2)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	58	3 (5.2)	58	3 (5.2)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	36	1 (2.8)	36	1 (2.8)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	100	5 (5.0)	101	5 (5.0)
	Month 2	全体	182	142 (78.0)	213	142 (66.7)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	49	34 (69.4)	58	34 (58.6)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	27	17 (63.0)	36	17 (47.2)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	88	75 (85.2)	99	75 (75.8)
	Month 12	全体	119	111 (93.3)	178	111 (62.4)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	34	33 (97.1)	48	33 (68.8)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	16	13 (81.3)	30	13 (43.3)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	60	56 (93.3)	83	56 (67.5)
	Month 24	全体	31	29 (93.5)	64	29 (45.3)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	8	8 (100)	16	8 (50.0)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	4	4 (100)	11	4 (36.4)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	15	14 (93.3)	29	14 (48.3)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.2.2，14.2.2.2.7
FAS：最大の解析対象集団，Ind：寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群，Main：寛解維持試験（A3921096）での投与群，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1

各治験実施施設による内視鏡サブスコアを用いた Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうちその他の寛解維持試験完了例の集団

二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，FAS のうちその他の寛解維持試験完了例の集団を対象として，観測データおよび NRI データを来院時期別に Table 5-10 に要約した。また，観測データおよび NRI に基づく解析で，寛解維持試験（A3921096）で投与した用量（以降「Main～mg」と記載）別に被験者データを要約した。その他の寛解維持試験完了例の集団に対しては，本試験ではトファシチニブ 10 mg BID を投与するよう規定した。

観測データについては，その他の寛解維持試験完了例の集団で寛解にある被験者の割合は，時間の経過とともに上昇した。全体的にベースライン時に寛解であった被験者の割合は，各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づき評価した場合（32.3%）で，中央読影機関による内視鏡サブスコアに基づき評価した場合（0%，Table 5-15）に比べて高かった。各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づき評価した場合, Month 2 および Month 12 に被験者が寛解にあった割合は，それぞれ 57.6%および 78.7%であった。寛解維持試験（A3921096）で Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が寛解にあった割合は，ベースライン時でそれぞれ 41.2%および 34.1%，Month 2 でそれぞれ 59.4%および 47.4%，Month 12 でそれぞれ 72.7%および 68.2%であった。

その他の二値変数からなる有効性評価項目についても，観測データでは同様の結果が得られた。全体的にベースライン時, Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 55.6%, 77.9%および 87.2%が粘膜治癒を達成した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は, ベースライン時でそれぞれ 64.7%および 61.0%, Month 2 でそれぞれ 78.1%および 70.0%，Month 12 でそれぞれ 90.9%および 77.3%であった。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 86.9%，92.4%および 95.7%が臨床反応を示した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が臨床反応を示した割合は，ベースライン時でそれぞれ 85.3%および 95.1%，Month 2 でそれぞれ 84.4%および 94.7%，Month 12 でそれぞれ 100%および 90.9%であった。

NRI データについても，トファシチニブ 10 mg BID 投与の有効性を示した被験者の割合が観測データの場合と同様に上昇した。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 32.3%，54.6%および 66.1%が寛解にあった。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が寛解にあった割合は，ベースライン時でそれぞれ 41.2%および 34.1%，Month 2 でそれぞれ 55.9%および 45.0%，Month 12 でそれぞれ 50.0%および 60.0%であった。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 55.6%，74.7%および 73.2%が粘膜治癒を達成した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は, ベースライン時でそれぞれ 64.7%および 61.0%，Month 2 でそれぞれ 73.5%および 68.3%，Month 12 でそれぞれ 62.5%および 68.0%であった。臨床反応を示した被験者の割合は，時間経過によらず高い割合のまま推移した。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 86.9%，87.6%および 80.4%が臨床反応を示した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が臨床反応を示した割合は, ベースライン時でそれぞれ 85.3%および 95.1%, Month 2 でそれぞれ 79.4%および 90.0%，Month 12 でそれぞれ 68.8%および 80.0%であった。

Table 5-10. 二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：その他の寛解維持試験完了例，治験実施施設による読影）

評価項目	来院	寛解維持試験での投与群	観測データ		NRI	
			N1	n（%）	N1	n（%）
寛解	ベースライン	全体	99	32 (32.3)	99	32 (32.3)
		Main 5 mg	34	14 (41.2)	34	14 (41.2)
		Main 10 mg	41	14 (34.1)	41	14 (34.1)
		Main プラセボ	24	4 (16.7)	24	4 (16.7)
	Month 2	全体	92	53 (57.6)	97	53 (54.6)
		Main 5 mg	32	19 (59.4)	34	19 (55.9)
		Main 10 mg	38	18 (47.4)	40	18 (45.0)
		Main プラセボ	22	16 (72.7)	23	16 (69.6)
	Month 12	全体	47	37 (78.7)	56	37 (66.1)
		Main 5 mg	11	8 (72.7)	16	8 (50.0)
		Main 10 mg	22	15 (68.2)	25	15 (60.0)
		Main プラセボ	14	14 (100)	15	14 (93.3)
	Month 24	全体	10	8 (80.0)	12	8 (66.7)
		Main 5 mg	1	1 (100)	2	1 (50.0)
		Main 10 mg	5	3 (60.0)	6	3 (50.0)
		Main プラセボ	4	4 (100)	4	4 (100)
臨床的寛解	ベースライン	全体	99	33 (33.3)	99	33 (33.3)
		Main 5 mg	34	14 (41.2)	34	14 (41.2)
		Main 10 mg	41	15 (36.6)	41	15 (36.6)
		Main プラセボ	24	4 (16.7)	24	4 (16.7)
	Month 2	全体	92	54 (58.7)	97	54 (55.7)
		Main 5 mg	32	19 (59.4)	34	19 (55.9)
		Main 10 mg	38	19 (50.0)	40	19 (47.5)
		Main プラセボ	22	16 (72.7)	23	16 (69.6)
	Month 12	全体	47	37 (78.7)	56	37 (66.1)
		Main 5 mg	11	8 (72.7)	16	8 (50.0)
		Main 10 mg	22	15 (68.2)	25	15 (60.0)
		Main プラセボ	14	14 (100)	15	14 (93.3)
	Month 24	全体	10	8 (80.0)	12	8 (66.7)
		Main 5 mg	1	1 (100)	2	1 (50.0)
		Main 10 mg	5	3 (60.0)	6	3 (50.0)
		Main プラセボ	4	4 (100)	4	4 (100)
粘膜治癒	ベースライン	全体	99	55 (55.6)	99	55 (55.6)
		Main 5 mg	34	22 (64.7)	34	22 (64.7)
		Main 10 mg	41	25 (61.0)	41	25 (61.0)
		Main プラセボ	24	8 (33.3)	24	8 (33.3)
	Month 2	全体	95	74 (77.9)	99	74 (74.7)
		Main 5 mg	32	25 (78.1)	34	25 (73.5)

Table 5-10. 二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：その他の寛解維持試験完了例，治験実施施設による読影）

評価項目	来院	寛解維持試験での投与群	観測データ		NRI	
			N1	n（%）	N1	n（%）
		Main 10 mg	40	28 (70.0)	41	28 (68.3)
		Main プラセボ	23	21 (91.3)	24	21 (87.5)
	Month 12	全体	47	41 (87.2)	56	41 (73.2)
		Main 5 mg	11	10 (90.9)	16	10 (62.5)
		Main 10 mg	22	17 (77.3)	25	17 (68.0)
		Main プラセボ	14	14 (100)	15	14 (93.3)
	Month 24	全体	10	9 (90.0)	12	9 (75.0)
		Main 5 mg	1	1 (100)	2	1 (50.0)
		Main 10 mg	5	4 (80.0)	6	4 (66.7)
		Main プラセボ	4	4 (100)	4	4 (100)
臨床反応	ベースライン	全体	99	86 (86.9)	99	86 (86.9)
		Main 5 mg	34	29 (85.3)	34	29 (85.3)
		Main 10 mg	41	39 (95.1)	41	39 (95.1)
		Main プラセボ	24	18 (75.0)	24	18 (75.0)
	Month 2	全体	92	85 (92.4)	97	85 (87.6)
		Main 5 mg	32	27 (84.4)	34	27 (79.4)
		Main 10 mg	38	36 (94.7)	40	36 (90.0)
		Main プラセボ	22	22 (100)	23	22 (95.7)
	Month 12	全体	47	45 (95.7)	56	45 (80.4)
		Main 5 mg	11	11 (100)	16	11 (68.8)
		Main 10 mg	22	20 (90.9)	25	20 (80.0)
		Main プラセボ	14	14 (100)	15	14 (93.3)
	Month 24	全体	10	10 (100)	12	10 (83.3)
		Main 5 mg	1	1 (100)	2	1 (50.0)
		Main 10 mg	5	5 (100)	6	5 (83.3)
		Main プラセボ	4	4 (100)	4	4 (100)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.2.3，14.2.2.2.8
FAS：最大の解析対象集団，Main：寛解維持試験（A3921096）での投与群，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1

各治験実施施設による内視鏡サブスコアを用いた Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうち IndNR 集団

二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，FAS のうち IndNR 集団を対象として，観測データおよび NRI データを来院時期別に Table 5-11 に要約した。また，観測データおよび NRI に基づく解析で，寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で投与した用量（以降「Ind～

mg」と記載）別に被験者データを要約した。IndNR 集団に対しては，本試験ではトファシチニブ 10 mg BID を投与するよう規定した。

観測データについては，IndNR 集団で寛解にある被験者の割合は，時間の経過とともに顕著に上昇した。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 0.2%，16.9%および 58.3%が寛解にあった。寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で Ind 10 mg を投与された被験者が寛解にあった割合は，ベースライン時，Month 2 および Month 12 でそれぞれ 0.3%，16.2%および 53.7%であった。

その他の二値変数からなる有効性評価項目についても，観測データでは同様の結果が得られた。全体的にベースライン時, Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 4.7%, 27.7%および 70.1%が粘膜治癒を達成した。Ind 10 mg を投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は，ベースライン時，Month 2 および Month 12 でそれぞれ 5.1%，25.7%および 66.4%であった。全体的に臨床反応を示した被験者の割合は Month 2 という早期に顕著に上昇し，ベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 6.1%，60.7%および 90.3%が臨床反応を示した。Ind 10 mg を投与された被験者が臨床反応を示した割合は，ベースライン時，Month 2 および Month 12 でそれぞれ 7.5%，60.1%および 90.3%であった。

NRI データについても，トファシチニブの有効性を示した被験者の割合が観測データの場合と同様に，時間の経過とともに上昇した。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 0.2%，15.0%および 28.5%が寛解にあった。Ind 10 mg を投与された被験者が寛解にあった割合は，ベースライン時，Month 2 および Month 12 でそれぞれ 0.3%，14.3%および 24.9%であった。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 4.7%，25.0%および 35.1%が粘膜治癒を達成した。Ind 10 mg を投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は，ベースライン時，Month 2 および Month 12 でそれぞれ 5.1%，23.1%および 31.6%であった。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 6.1%，53.6%および 44.2%が臨床反応を示した。Ind 10 mg を投与された被験者が臨床反応を示した割合は，ベースライン時，Month 2 および Month 12 でそれぞれ 7.5%，52.9%および 41.9%であった。

Table 5-11. 二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：IndNR，治験実施施設による読影）

評価項目	来院	寛解導入試験での投与群	観測データ		NRI	
			N1	n（%）	N1	n（%）
寛解	ベースライン	全体	429	1 (0.2)	429	1 (0.2)
		Ind 10 mg	295	1 (0.3)	295	1 (0.3)
		Ind プラセボ	134	0	134	0
	Month 2	全体	379	64 (16.9)	427	64 (15.0)
		Ind 10 mg	260	42 (16.2)	293	42 (14.3)
		Ind プラセボ	119	22 (18.5)	134	22 (16.4)
	Month 12	全体	206	120 (58.3)	421	120 (28.5)
		Ind 10 mg	134	72 (53.7)	289	72 (24.9)
		Ind プラセボ	72	48 (66.7)	132	48 (36.4)
	Month 24	全体	86	59 (68.6)	243	59 (24.3)
		Ind 10 mg	57	40 (70.2)	164	40 (24.4)
		Ind プラセボ	29	19 (65.5)	79	19 (24.1)
臨床的寛解	ベースライン	全体	429	1 (0.2)	429	1 (0.2)
		Ind 10 mg	295	1 (0.3)	295	1 (0.3)
		Ind プラセボ	134	0	134	0
	Month 2	全体	379	66 (17.4)	427	66 (15.5)
		Ind 10 mg	260	42 (16.2)	293	42 (14.3)
		Ind プラセボ	119	24 (20.2)	134	24 (17.9)
	Month 12	全体	206	121 (58.7)	421	121 (28.7)
		Ind 10 mg	134	73 (54.5)	289	73 (25.3)
		Ind プラセボ	72	48 (66.7)	132	48 (36.4)
	Month 24	全体	86	60 (69.8)	243	60 (24.7)
		Ind 10 mg	57	41 (71.9)	164	41 (25.0)
		Ind プラセボ	29	19 (65.5)	79	19 (24.1)
粘膜治癒	ベースライン	全体	429	20 (4.7)	429	20 (4.7)
		Ind 10 mg	295	15 (5.1)	295	15 (5.1)
		Ind プラセボ	134	5 (3.7)	134	5 (3.7)
	Month 2	全体	386	107 (27.7)	428	107 (25.0)
		Ind 10 mg	265	68 (25.7)	294	68 (23.1)
		Ind プラセボ	121	39 (32.2)	134	39 (29.1)
	Month 12	全体	214	150 (70.1)	427	150 (35.1)

Table 5-11. 二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：IndNR，治験実施施設による読影）

評価項目	来院	寛解導入試験での投与群	観測データ		NRI	
			N1	n（%）	N1	n（%）
		Ind 10 mg	140	93 (66.4)	294	93 (31.6)
		Ind プラセボ	74	57 (77.0)	133	57 (42.9)
	Month 24	全体	93	72 (77.4)	249	72 (28.9)
		Ind 10 mg	63	49 (77.8)	170	49 (28.8)
		Ind プラセボ	30	23 (76.7)	79	23 (29.1)
臨床反応	ベースライン	全体	427	26 (6.1)	429	26 (6.1)
		Ind 10 mg	293	22 (7.5)	295	22 (7.5)
		Ind プラセボ	134	4 (3.0)	134	4 (3.0)
	Month 2	全体	377	229 (60.7)	427	229 (53.6)
		Ind 10 mg	258	155 (60.1)	293	155 (52.9)
		Ind プラセボ	119	74 (62.2)	134	74 (55.2)
	Month 12	全体	206	186 (90.3)	421	186 (44.2)
		Ind 10 mg	134	121 (90.3)	289	121 (41.9)
		Ind プラセボ	72	65 (90.3)	132	65 (49.2)
	Month 24	全体	86	81 (94.2)	243	81 (33.3)
		Ind 10 mg	57	55 (96.5)	164	55 (33.5)
		Ind プラセボ	29	26 (89.7)	79	26 (32.9)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.2.4，14.2.2.2.9
FAS：最大の解析対象集団，Ind：寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群，IndNR：induction non-responders, N1：各分類で欠測値なしの被験者数, n：各分類での該当例数, NRI：non-responder imputation, %：n/N1

中央読影機関による内視鏡サブスコアを用いた Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS

二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を中央読影機関による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，FAS を対象として用量別ならびにベースラインおよび Month 2 の来院時期別に，観測データを Table 5-12 に要約した。

Table 5-12. Month 2 における二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS：中央読影機関による読影）

評価項目	来院	観測データ			
		トファシチニブ 5 mg BID N = 156		トファシチニブ 10 mg BID N = 758	
		N1	n（%）	N1	n（%）
寛解	ベースライン	156	144 (92.3)	756	1 (0.1)
	Month 2	116	84 (72.4)	635	119 (18.7)
臨床的寛解	ベースライン	156	145 (92.9)	756	1 (0.1)
	Month 2	116	84 (72.4)	635	122 (19.2)
粘膜治癒	ベースライン	156	149 (95.5)	756	25 (3.3)
	Month 2	119	95 (79.8)	647	171 (26.4)
臨床反応	ベースライン	156	155 (99.4)	754	99 (13.1)
	Month 2	116	114 (98.3)	632	437 (69.1)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.3
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，%：n/N1

中央読影機関による内視鏡サブスコアを用いた Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうち寛解維持集団

二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を中央読影機関による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，FAS のうち寛解維持集団を対象として，観測データを来院時期別に Table 5-13 に要約した。また，寛解維持試験（A3921096）で投与した用量（以降「Main～mg」と記載）別に被験者データの解析結果を要約した。

被験者の大多数が Month 2 まで寛解を維持した。全体的にベースライン時および Month 2 に被験者のそれぞれ 100%および 73.6%が寛解にあった。寛解維持試験（A3921096）で Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が寛解にあった割合は同程度であり，ベースライン時でそれぞれ 100%および 100%，Month 2 でそれぞれ 76.3%および 72.2%であった。

その他の二値変数からなる有効性評価項目についても同様の結果が得られた。全体的にベースライン時および Month 2 に被験者のそれぞれ 100%および 79.8%が粘膜治癒を達成した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は同程度であり，ベースライン時でそれぞれ 100%および 100%，Month 2 でそれぞれ 82.5%および 80.0%であった。全体的にベースライン時および Month 2 に被験者のそれぞれ 100%および 98.1%が臨床反応を示した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が臨床反応を示した割合は同程度であり，ベースライン時でそれぞれ 100%および 100%，Month 2 でそれぞれ 100%および 96.3%であった。

Table 5-13. Month 2 における二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持集団，中央読影機関による読影）

評価項目	来院	寛解維持試験での投与群	観測データ	
			N1	n（%）
寛解	ベースライン	全体	144	144 (100)
		Main 5 mg	58	58 (100)
		Main 10 mg	69	69 (100)
	Month 2	全体	106	78 (73.6)
		Main 5 mg	38	29 (76.3)
		Main 10 mg	54	39 (72.2)
臨床的寛解	ベースライン	全体	144	144 (100)
		Main 5 mg	58	58 (100)
		Main 10 mg	69	69 (100)
	Month 2	全体	106	78 (73.6)
		Main 5 mg	38	29 (76.3)
		Main 10 mg	54	39 (72.2)
粘膜治癒	ベースライン	全体	144	144 (100)
		Main 5 mg	58	58 (100)
		Main 10 mg	69	69 (100)
	Month 2	全体	109	87 (79.8)
		Main 5 mg	40	33 (82.5)
		Main 10 mg	55	44 (80.0)
臨床反応	ベースライン	全体	144	144 (100)
		Main 5 mg	58	58 (100)
		Main 10 mg	69	69 (100)
	Month 2	全体	106	104 (98.1)
		Main 5 mg	38	38 (100)
		Main 10 mg	54	52 (96.3)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.4.1
FAS：最大の解析対象集団，Main：寛解維持試験（A3921096）での投与群，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，%：n/N1

中央読影機関による内視鏡サブスコアを用いた Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうち寛解維持治療不成功集団

二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を中央読影機関による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，FAS のうち寛解維持治療不成功集団を対象として，観測データを来院時期別に Table 5-14 に要約した。また，寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で投与した用量（以降「Ind～mg」と記載）および寛解維持試験（A3921096）で投与した用量［以降「Main～mg（またはプラセボ）」と記載］別に被験者データの解析結果を要約した。

寛解維持治療不成功集団では，寛解にある被験者の割合は Month 2 に顕著に上昇した。全体的にベースライン時および Month 2 に被験者のそれぞれ 0%および 25.9%が寛解にあった。寛解導入試験（A3921094 および A3921095）と寛解維持試験（A3921096）で Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が寛解にあった割合は，ベースライン時でそれぞれ 0%および 0%，Month 2 でそれぞれ 25.0%および 34.5%であった。

その他の二値変数からなる有効性評価項目についても同様の結果が得られた。全体的にベースライン時および Month 2 に被験者のそれぞれ 0.5%および 34.3%が粘膜治癒を達成した。Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は，ベースライン時でそれぞれ 1.7%および 0%，Month 2 でそれぞれ 37.8%および 43.2%であった。全体的にベースライン時および Month 2 に被験者のそれぞれ 4.2%および 78.7%が臨床反応を示した。Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が臨床反応を示した割合は，ベースライン時でそれぞれ 5.2%および 5.0%，Month 2 でそれぞれ 72.7%および 86.2%であった。

Table 5-14. Month 2 における二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持治療不成功集団，中央読影機関による読影）

評価項目	来院	投与群（寛解導入試験／寛解維持試験）	観測データ	
			N1	n（%）
寛解	ベースライン	全体	214	0
		Ind 10 mg／Main 5 mg	58	0
		Ind 10 mg／Main 10 mg	36	0
		Ind 10 mg／Main プラセボ	100	0
	Month 2	全体	174	45 (25.9)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	44	11 (25.0)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	25	4 (16.0)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	87	30 (34.5)
臨床的寛解	ベースライン	全体	214	0
		Ind 10 mg／Main 5 mg	58	0
		Ind 10 mg／Main 10 mg	36	0
		Ind 10 mg／Main プラセボ	100	0
	Month 2	全体	174	46 (26.4)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	44	12 (27.3)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	25	4 (16.0)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	87	30 (34.5)
粘膜治癒	ベースライン	全体	214	1 (0.5)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	58	1 (1.7)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	36	0
		Ind 10 mg／Main プラセボ	100	0
	Month 2	全体	178	61 (34.3)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	45	17 (37.8)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	27	4 (14.8)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	88	38 (43.2)
臨床反応	ベースライン	全体	214	9 (4.2)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	58	3 (5.2)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	36	1 (2.8)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	100	5 (5.0)
	Month 2	全体	174	137 (78.7)
		Ind 10 mg／Main 5 mg	44	32 (72.7)
		Ind 10 mg／Main 10 mg	25	16 (64.0)
		Ind 10 mg／Main プラセボ	87	75 (86.2)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.4.2
FAS：最大の解析対象集団，Ind：寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群，Main：寛解維持試験（A3921096）での投与群，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，%：n/N1

中央読影機関による内視鏡サブスコアを用いた Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうちその他の寛解維持試験完了例の集団

二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を中央読影機関による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，FAS のうちその他の寛解維持試験完了例の集団を対象として，観測データを来院時期別に Table 5-15 に要約した。また，寛解維持試験（A3921096）で投与した用量（以降「Main～mg」と記載）別に被験者データの解析結果を要約した。

その他の寛解維持試験完了例の集団では，寛解にある被験者の割合は Month 2 に顕著に上昇した。全体的にベースライン時および Month 2 に被験者のそれぞれ 0%および 42.5%が寛解にあった。寛解維持試験（A3921096）で Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が寛解にあった割合は，ベースライン時でそれぞれ 0%および 0%，Month 2 でそれぞれ 40.0%および 33.3%であった。

その他の二値変数からなる有効性評価項目についても同様の結果が得られた。全体的にベースライン時および Month 2 に被験者のそれぞれ 18.2%および 56.8%が粘膜治癒を達成した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合は，ベースライン時でそれぞれ 14.7%および 22.0%，Month 2 でそれぞれ 56.0%および 45.2%であった。臨床反応を示した被験者の割合は全体的にベースライン時にすでに高かった（85.9%）にもかかわらず，Month 2 に 97.3%へと上昇した。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が臨床反応を示した割合は，ベースライン時でそれぞれ 85.3%および 95.1%，Month 2 でそれぞれ 96.0%および 96.7%であった。

Table 5-15. Month 2 における二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：その他の寛解維持試験完了例，中央読影機関による読影）

評価項目	来院	寛解維持試験での投与群	観測データ	
			N1	n（%）
寛解	ベースライン	全体	99	0
		Main 5 mg	34	0
		Main 10 mg	41	0
		Main プラセボ	24	0
	Month 2	全体	73	31 (42.5)
		Main 5 mg	25	10 (40.0)
		Main 10 mg	30	10 (33.3)
		Main プラセボ	18	11 (61.1)
臨床的寛解	ベースライン	全体	99	1 (1.0)
		Main 5 mg	34	0
		Main 10 mg	41	1 (2.4)
		Main プラセボ	24	0
	Month 2	全体	73	31 (42.5)
		Main 5 mg	25	10 (40.0)
		Main 10 mg	30	10 (33.3)
		Main プラセボ	18	11 (61.1)
粘膜治癒	ベースライン	全体	99	18 (18.2)
		Main 5 mg	34	5 (14.7)
		Main 10 mg	41	9 (22.0)
		Main プラセボ	24	4 (16.7)
	Month 2	全体	74	42 (56.8)
		Main 5 mg	25	14 (56.0)
		Main 10 mg	31	14 (45.2)
		Main プラセボ	18	14 (77.8)
臨床反応	ベースライン	全体	99	85 (85.9)
		Main 5 mg	34	29 (85.3)
		Main 10 mg	41	39 (95.1)
		Main プラセボ	24	17 (70.8)
	Month 2	全体	73	71 (97.3)
		Main 5 mg	25	24 (96.0)
		Main 10 mg	30	29 (96.7)
		Main プラセボ	18	18 (100)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.4.3
FAS：最大の解析対象集団， Main：寛解維持試験（A3921096）での投与群，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，%：n/N1

中央読影機関による内視鏡サブスコアを用いた Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうち IndNR 集団

二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を中央読影機関による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について, FAS のうち IndNR 集団を対象として，観測データを来院時期別に Table 5-16 に要約した。また，寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で投与した用量（以降「Ind～mg」と記載）別に被験者データの解析結果を要約した。IndNR 集団に対しては，本試験ではトファシチニブ 10 mg BID を投与するよう規定した。IndNR 集団のうち，中央読影機関の評価に基づき Month 2 に臨床反応を示さなかった被験者は試験を中止した。

IndNR 集団では，トファシチニブ 10 mg BID を投与した結果，Month 2 に寛解にある被験者の割合はベースライン時よりも上昇した。全体的に, 寛解にある被験者の割合はベースライン時の 0%から Month 2 の 11.7%に上昇した。寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で Ind 10 mg を投与された被験者が寛解にあった割合は，ベースライン時の 0%から Month 2 の 9.8%に上昇した。

粘膜治癒の評価項目についても同様の結果が得られた。全体的にベースライン時および Month 2 に被験者のそれぞれ 2.1%および 18.3%が粘膜治癒を達成した。Ind 10 mg を投与された被験者が粘膜治癒を達成した割合はベースライン時で 2.4%，Month 2 で 15.3%であった。臨床反応を示した被験者の割合は，ベースライン時から Month 2 までにさらに著しく上昇した。全体的に，ベースライン時および Month 2 に臨床反応を示した被験者の割合は, それぞれ 0%および 59.2%であった。Ind 10 mg を投与された被験者が臨床反応を示した割合はベースライン時で 0%，Month 2 で 58.7%であった。

Table 5-16. Month 2 における二値有効性評価項目の要約：A3921139（FAS の部分集団：IndNR，中央読影機関による読影）

評価項目	来院	寛解導入試験での投与群	観測データ	
			N1	n（%）
寛解	ベースライン	全体	429	0
		Ind 10 mg	295	0
		Ind プラセボ	134	0
	Month 2	全体	375	44 (11.7)
		Ind 10 mg	256	25 (9.8)
		Ind プラセボ	119	19 (16.0)
臨床的寛解	ベースライン	全体	429	0
		Ind 10 mg	295	0
		Ind プラセボ	134	0
	Month 2	全体	375	45 (12.0)
		Ind 10 mg	256	25 (9.8)
		Ind プラセボ	119	20 (16.8)
粘膜治癒	ベースライン	全体	429	9 (2.1)
		Ind 10 mg	295	7 (2.4)
		Ind プラセボ	134	2 (1.5)
	Month 2	全体	382	70 (18.3)
		Ind 10 mg	261	40 (15.3)
		Ind プラセボ	121	30 (24.8)
臨床反応	ベースライン	全体	427	0
		Ind 10 mg	293	0
		Ind プラセボ	134	0
	Month 2	全体	373	221 (59.2)
		Ind 10 mg	254	149 (58.7)
		Ind プラセボ	119	72 (60.5)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.4.4
FAS：最大の解析対象集団，Ind：寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群，IndNR：induction non-responders ，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，%：n/N1

部分 Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS

FAS における部分 Mayo スコア寛解について，観測データおよび NRI データを用量別および来院時期別に Table 5-17 に要約した。

Table 5-17. 部分 Mayo スコア寛解の経時的変化：A3921139（FAS）

来院	観測データ				NRI			
	トファシチニブ 5 mg BID N = 156		トファシチニブ 10 mg BID N = 758		トファシチニブ 5 mg BID N = 156		トファシチニブ 10 mg BID N = 758	
	N1	n（%）	N1	n（%）	N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	156	155 (99.4)	757	66 (8.7)	156	155 (99.4)	758	66 (8.7)
Month 1	149	146 (98.0)	720	270 (37.5)	153	146 (95.4)	747	270 (36.1)
Month 2	150	140 (93.3)	677	335 (49.5)	152	140 (92.1)	754	335 (44.4)
Month 4	140	128 (91.4)	520	366 (70.4)	143	128 (89.5)	748	366 (48.9)
Month 6	129	121 (93.8)	479	374 (78.1)	131	121 (92.4)	735	374 (50.9)
Month 9	95	90 (94.7)	423	353 (83.5)	105	90 (85.7)	704	353 (50.1)
Month 12	74	68 (91.9)	386	307 (79.5)	83	68 (81.9)	677	307 (45.3)
Month 15	49	47 (95.9)	301	260 (86.4)	58	47 (81.0)	609	260 (42.7)
Month 18	33	33 (100)	241	210 (87.1)	41	33 (80.5)	515	210 (40.8)
Month 21	18	17 (94.4)	188	166 (88.3)	25	17 (68.0)	411	166 (40.4)
Month 24	8	8 (100)	138	119 (86.2)	15	8 (53.3)	342	119 (34.8)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.5，14.2.2.5.5
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1

部分 Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうち寛解維持集団

FAS のうち寛解維持集団における部分 Mayo スコア寛解について，観測データおよび NRI データを来院時期別に Table 5-18 に要約した。また，観測データおよび NRI に基づく解析で，寛解維持試験（A3921096）で投与した用量（以降「Main～mg」と記載）別に被験者データを要約した。

観測データについては，試験を継続している被験者の大多数が長期間にわたって部分 Mayo スコア寛解を維持した。全体的にベースライン時, Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 100%, 93.5%および 92.4%が部分 Mayo スコア寛解にあった。寛解維持試験（A3921096）で Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が部分 Mayo スコア寛解にあった割合も高く保たれており，ベースライン時でそれぞれ 100%および 100%，Month 2 でそれぞれ 98.2%および 91.0%，Month 12 でそれぞれ 100%および 86.2%であった。

NRI データについては，全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 100%，92.2%および 82.4%が部分 Mayo スコア寛解にあった。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が部分 Mayo スコア寛解にあった割合は，ベースライン時でそれぞれ 100%および 100%, Month 2 でそれぞれ 96.4%および 89.7%, Month 12 でそれぞれ 90.6%および 75.8%であった。

Table 5-18. 部分 Mayo スコア寛解の経時的変化：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持集団）

来院	寛解維持試験での投与群	観測データ		NRI	
		N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	全体	144	144 (100)	144	144 (100)
	Main 5 mg	58	58 (100)	58	58 (100)
	Main 10 mg	69	69 (100)	69	69 (100)
Month 1	全体	139	136 (97.8)	143	136 (95.1)
	Main 5 mg	56	54 (96.4)	58	54 (93.1)
	Main 10 mg	66	66 (100)	68	66 (97.1)
Month 2	全体	139	130 (93.5)	141	130 (92.2)
	Main 5 mg	55	54 (98.2)	56	54 (96.4)
	Main 10 mg	67	61 (91.0)	68	61 (89.7)
Month 4	全体	130	120 (92.3)	133	120 (90.2)
	Main 5 mg	54	50 (92.6)	56	50 (89.3)
	Main 10 mg	61	56 (91.8)	62	56 (90.3)
Month 6	全体	119	112 (94.1)	121	112 (92.6)
	Main 5 mg	48	47 (97.9)	49	47 (95.9)
	Main 10 mg	56	51 (91.1)	57	51 (89.5)
Month 9	全体	87	82 (94.3)	96	82 (85.4)
	Main 5 mg	36	35 (97.2)	40	35 (87.5)
	Main 10 mg	41	39 (95.1)	45	39 (86.7)
Month 12	全体	66	61 (92.4)	74	61 (82.4)
	Main 5 mg	29	29 (100)	32	29 (90.6)
	Main 10 mg	29	25 (86.2)	33	25 (75.8)
Month 15	全体	45	44 (97.8)	52	44 (84.6)
	Main 5 mg	20	20 (100)	23	20 (87.0)
	Main 10 mg	21	20 (95.2)	23	20 (87.0)
Month 18	全体	32	32 (100)	38	32 (84.2)
	Main 5 mg	14	14 (100)	16	14 (87.5)
	Main 10 mg	15	15 (100)	17	15 (88.2)
Month 21	全体	17	16 (94.1)	23	16 (69.6)
	Main 5 mg	9	9 (100)	11	9 (81.8)
	Main 10 mg	7	6 (85.7)	9	6 (66.7)
Month 24	全体	7	7 (100)	13	7 (53.8)
	Main 5 mg	3	3 (100)	5	3 (60.0)
	Main 10 mg	4	4 (100)	6	4 (66.7)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.5.1，14.2.2.5.6
FAS：最大の解析対象集団，Main：寛解維持試験（A3921096）での投与群，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1

部分 Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうち寛解維持治療不成功集団

FAS のうち寛解維持治療不成功集団における部分 Mayo スコア寛解について，観測データおよび NRI データを来院時期別に Table 5-19 に要約した。また，観測データおよび NRI に基づく解析で，寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で投与した用量（以降「Ind～mg」と記載）および寛解維持試験（A3921096）で投与した用量［以降「Main～mg（またはプラセボ）」と記載］別に被験者データを要約した。

観測データについては，寛解維持治療不成功集団では部分 Mayo スコア寛解にある被験者の割合は Month 1 までに最も顕著に上昇した。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 0.9%，57.6%および 82.5%が部分 Mayo スコア寛解にあった。寛解導入試験（A3921094 および A3921095）と寛解維持試験（A3921096）で Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が部分 Mayo スコア寛解にあった割合は，ベースライン時でそれぞれ 1.7%および 1.0%，Month 2 でそれぞれ 66.0%および 64.8%，Month 12 でそれぞれ 88.2%および 86.9%であった。

NRI データについては，全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 0.9%, 49.8%および 55.3%が部分 Mayo スコア寛解にあった。Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者が部分 Mayo スコア寛解にあった割合は，ベースライン時でそれぞれ 1.7%および 1.0%，Month 2 でそれぞれ 56.9%および 57.6%，Month 12 でそれぞれ 62.5%および 63.1%であった。

Table 5-19. 部分 Mayo スコア寛解の経時的変化：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持治療不成功集団）

来院	投与群（寛解導入試験／寛解維持試験）	観測データ		NRI	
		N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	全体	215	2 (0.9)	215	2 (0.9)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	58	1 (1.7)	58	1 (1.7)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	36	0	36	0
	Ind 10 mg／Main プラセボ	101	1 (1.0)	101	1 (1.0)
Month 1	全体	197	88 (44.7)	210	88 (41.9)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	51	20 (39.2)	57	20 (35.1)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	33	10 (30.3)	36	10 (27.8)
	Ind 10 mg／Main プラセボ	93	50 (53.8)	97	50 (51.5)
Month 2	全体	184	106 (57.6)	213	106 (49.8)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	50	33 (66.0)	58	33 (56.9)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	28	8 (28.6)	36	8 (22.2)
	Ind 10 mg／Main プラセボ	88	57 (64.8)	99	57 (57.6)
Month 4	全体	170	123 (72.4)	214	123 (57.5)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	42	33 (78.6)	58	33 (56.9)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	28	12 (42.9)	36	12 (33.3)
	Ind 10 mg／Main プラセボ	83	66 (79.5)	100	66 (66.0)
Month 6	全体	157	128 (81.5)	209	128 (61.2)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	40	35 (87.5)	55	35 (63.6)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	20	13 (65.0)	34	13 (38.2)
	Ind 10 mg／Main プラセボ	80	67 (83.8)	100	67 (67.0)
Month 9	全体	138	119 (86.2)	197	119 (60.4)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	40	35 (87.5)	54	35 (64.8)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	16	13 (81.3)	32	13 (40.6)
	Ind 10 mg／Main プラセボ	69	59 (85.5)	92	59 (64.1)
Month 12	全体	120	99 (82.5)	179	99 (55.3)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	34	30 (88.2)	48	30 (62.5)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	16	8 (50.0)	30	8 (26.7)
	Ind 10 mg／Main プラセボ	61	53 (86.9)	84	53 (63.1)
Month 15	全体	90	79 (87.8)	147	79 (53.7)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	28	24 (85.7)	41	24 (58.5)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	9	8 (88.9)	22	8 (36.4)
	Ind 10 mg／Main プラセボ	46	40 (87.0)	70	40 (57.1)
Month 18	全体	60	55 (91.7)	107	55 (51.4)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	18	16 (88.9)	29	16 (55.2)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	7	7 (100)	16	7 (43.8)
	Ind 10 mg／Main プラセボ	30	27 (90.0)	53	27 (50.9)

Table 5-19. 部分 Mayo スコア寛解の経時的変化：A3921139（FAS の部分集団：寛解維持治療不成功集団）

来院	投与群（寛解導入試験／寛解維持試験）	観測データ		NRI	
		N1	n（%）	N1	n（%）
Month 21	全体	42	35 (83.3)	81	35 (43.2)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	11	9 (81.8)	21	9 (42.9)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	4	3 (75.0)	11	3 (27.3)
	Ind 10 mg／Main プラセボ	22	20 (90.9)	41	20 (48.8)
Month 24	全体	31	25 (80.6)	64	25 (39.1)
	Ind 10 mg／Main 5 mg	8	5 (62.5)	16	5 (31.3)
	Ind 10 mg／Main 10 mg	4	4 (100)	11	4 (36.4)
	Ind 10 mg／Main プラセボ	15	13 (86.7)	29	13 (44.8)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.5.2，14.2.2.5.7
FAS：最大の解析対象集団，Ind：寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群，Main：寛解維持試験（A3921096）での投与群, N1：各分類で欠測値なしの被験者数, n：各分類での該当例数, NRI：non-responder imputation，%：n/N1

部分 Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうちその他の寛解維持試験完了例の集団

FAS のうち，その他の寛解維持試験完了例の集団における部分 Mayo スコア寛解について，観測データおよび NRI データを来院時期別に Table 5-20 に要約した。また，観測データおよび NRI に基づく解析で，寛解維持試験（A3921096）で投与した用量（以降「Main～mg」と記載）別に被験者データを要約した。

観測データについては，その他の寛解維持試験完了例の集団で部分 Mayo スコア寛解にある被験者の割合は，主に Month 1 までに上昇した。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 63.6%，80.6%および 89.6%が部分 Mayo スコア寛解にあった。寛解維持試験（A3921096）で Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が部分 Mayo スコア寛解にあった割合は, ベースライン時でそれぞれ 67.6%および 63.4%, Month 2 でそれぞれ 78.8%および 71.1%, Month 12 でそれぞれ 100%および 78.3%であった。

NRI データについては，全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 63.6%，77.3%および 75.4%が部分 Mayo スコア寛解にあった。Main 5 mg および Main 10 mg を投与された被験者が部分 Mayo スコア寛解にあった割合は，ベースライン時でそれぞれ 67.6%および 63.4%, Month 2 でそれぞれ 76.5%および 67.5%, Month 12 でそれぞれ 68.8%および 69.2%であった。

Table 5-20. 部分 Mayo スコア寛解の経時的変化：A3921139（FAS の部分集団：その他の寛解維持試験完了例）

来院	寛解維持試験での投与群	観測データ		NRI	
		N1	n （%）	N1	n （%）
ベースライン	全体	99	63 (63.6)	99	63 (63.6)
	Main 5 mg	34	23 (67.6)	34	23 (67.6)
	Main 10 mg	41	26 (63.4)	41	26 (63.4)
	Main プラセボ	24	14 (58.3)	24	14 (58.3)
Month 1	全体	93	75 (80.6)	96	75 (78.1)
	Main 5 mg	33	25 (75.8)	34	25 (73.5)
	Main 10 mg	36	29 (80.6)	38	29 (76.3)
	Main プラセボ	24	21 (87.5)	24	21 (87.5)
Month 2	全体	93	75 (80.6)	97	75 (77.3)
	Main 5 mg	33	26 (78.8)	34	26 (76.5)
	Main 10 mg	38	27 (71.1)	40	27 (67.5)
	Main プラセボ	22	22 (100)	23	22 (95.7)
Month 4	全体	85	72 (84.7)	92	72 (78.3)
	Main 5 mg	29	26 (89.7)	33	26 (78.8)
	Main 10 mg	33	23 (69.7)	35	23 (65.7)
	Main プラセボ	23	23 (100)	24	23 (95.8)
Month 6	全体	77	68 (88.3)	85	68 (80.0)
	Main 5 mg	24	22 (91.7)	28	22 (78.6)
	Main 10 mg	31	24 (77.4)	34	24 (70.6)
	Main プラセボ	22	22 (100)	23	22 (95.7)
Month 9	全体	60	52 (86.7)	67	52 (77.6)
	Main 5 mg	17	15 (88.2)	20	15 (75.0)
	Main 10 mg	24	18 (75.0)	27	18 (66.7)
	Main プラセボ	19	19 (100)	20	19 (95.0)
Month 12	全体	48	43 (89.6)	57	43 (75.4)
	Main 5 mg	11	11 (100)	16	11 (68.8)
	Main 10 mg	23	18 (78.3)	26	18 (69.2)
	Main プラセボ	14	14 (100)	15	14 (93.3)
Month 15	全体	33	30 (90.9)	42	30 (71.4)
	Main 5 mg	7	7 (100)	10	7 (70.0)
	Main 10 mg	14	11 (78.6)	19	11 (57.9)
	Main プラセボ	12	12 (100)	13	12 (92.3)
Month 18	全体	25	22 (88.0)	31	22 (71.0)
	Main 5 mg	4	3 (75.0)	6	3 (50.0)
	Main 10 mg	12	10 (83.3)	16	10 (62.5)
	Main プラセボ	9	9 (100)	9	9 (100)
Month 21	全体	17	15 (88.2)	20	15 (75.0)
	Main 5 mg	2	2 (100)	3	2 (66.7)

Table 5-20. 部分 Mayo スコア寛解の経時的変化：A3921139（FAS の部分集団：その他の寛解維持試験完了例）

来院	寛解維持試験での投与群	観測データ		NRI	
		N1	n（%）	N1	n（%）
	Main 10 mg	10	8 (80.0)	12	8 (66.7)
	Main プラセボ	5	5 (100)	5	5 (100)
Month 24	全体	11	9 (81.8)	13	9 (69.2)
	Main 5 mg	1	1 (100)	2	1 (50.0)
	Main 10 mg	6	4 (66.7)	7	4 (57.1)
	Main プラセボ	4	4 (100)	4	4 (100)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.5.3，14.2.2.5.8.
FAS：最大の解析対象集団，Main：寛解維持試験（A3921096）での投与群，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，NRI：non-responder imputation，%：n/N1

部分 Mayo スコアに基づく二値変数からなる有効性評価項目 - FAS のうち IndNR 集団

FAS のうち IndNR 集団における部分 Mayo スコア寛解について，観測データおよび NRI データを来院時期別に Table 5-21 に要約した。また，観測データおよび NRI に基づく解析で，寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で投与した用量（以降「Ind～mg」と記載）別に被験者データを要約した。IndNR 集団のうち，中央読影機関の評価に基づき Month 2 に臨床反応を示さなかった被験者は試験を中止した。

観測データについては，IndNR 集団で部分 Mayo スコア寛解にある被験者の割合は，時間の経過とともに顕著に上昇した。全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 1.4%，38.5%および 76.9%が部分 Mayo スコア寛解にあった。寛解導入試験（A3921094 および A3921095）で Ind 10 mg を投与された被験者が部分 Mayo スコア寛解にあった割合は，ベースライン時で 1.7%，Month 2 で 38.1%，Month 12 で 75.6%であった。

NRI データについては，全体的にベースライン時，Month 2 および Month 12 に被験者のそれぞれ 1.4%，34.8%および 37.8%が部分 Mayo スコア寛解にあった。Ind 10 mg を投与された被験者が部分 Mayo スコア寛解にあった割合は，ベースライン時で 1.7%，Month 2 で 34.7%，Month 12 で 35.2%であった。

Table 5-21. 部分 Mayo スコア寛解の要約：A3921139（FAS の部分集団：IndNR）

来院	寛解導入試験での投与群	観測データ		NRI	
		N1	n（%）	N1	n（%）
ベースライン	全体	429	6 (1.4)	429	6 (1.4)
	Ind 10 mg	295	5 (1.7)	295	5 (1.7)
	Ind プラセボ	134	1 (0.7)	134	1 (0.7)
Month 1	全体	414	104 (25.1)	425	104 (24.5)
	Ind 10 mg	282	61 (21.6)	293	61 (20.8)
	Ind プラセボ	132	43 (32.6)	132	43 (32.6)
Month 2	全体	387	149 (38.5)	428	149 (34.8)
	Ind 10 mg	268	102 (38.1)	294	102 (34.7)
	Ind プラセボ	119	47 (39.5)	134	47 (35.1)
Month 4	全体	253	164 (64.8)	425	164 (38.6)
	Ind 10 mg	171	110 (64.3)	292	110 (37.7)
	Ind プラセボ	82	54 (65.9)	133	54 (40.6)
Month 6	全体	237	172 (72.6)	424	172 (40.6)
	Ind 10 mg	160	115 (71.9)	291	115 (39.5)
	Ind プラセボ	77	57 (74.0)	133	57 (42.9)
Month 9	全体	216	174 (80.6)	423	174 (41.1)
	Ind 10 mg	142	113 (79.6)	290	113 (39.0)
	Ind プラセボ	74	61 (82.4)	133	61 (45.9)
Month 12	全体	208	160 (76.9)	423	160 (37.8)
	Ind 10 mg	135	102 (75.6)	290	102 (35.2)
	Ind プラセボ	73	58 (79.5)	133	58 (43.6)
Month 15	全体	169	142 (84.0)	400	142 (35.5)
	Ind 10 mg	108	91 (84.3)	277	91 (32.9)
	Ind プラセボ	61	51 (83.6)	123	51 (41.5)
Month 18	全体	145	122 (84.1)	355	122 (34.4)
	Ind 10 mg	93	79 (84.9)	243	79 (32.5)
	Ind プラセボ	52	43 (82.7)	112	43 (38.4)
Month 21	全体	119	107 (89.9)	288	107 (37.2)
	Ind 10 mg	78	72 (92.3)	197	72 (36.5)
	Ind プラセボ	41	35 (85.4)	91	35 (38.5)
Month 24	全体	88	78 (88.6)	245	78 (31.8)
	Ind 10 mg	58	54 (93.1)	165	54 (32.7)
	Ind プラセボ	30	24 (80.0)	80	24 (30.0)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.5.4，14.2.2.5.9
FAS：最大の解析対象集団，Ind：寛解導入試験（A3921094 または A3921095）での投与群，IndNR：induction non-responders, N1：各分類で欠測値なしの被験者数, n：各分類での該当例数, NRI：non-responder imputation, %：n/N1

5.2.3. 薬物動態またはその他の評価項目の結果

薬物動態またはその他の評価は行わなかった。

5.2.4. 安全性の結果

5.2.4.1. 有害事象

試験治療下で認められた有害事象の要約を Table 5-22（因果関係を問わない）および Table 5-23（治験薬との関連あり）に示した。

トファシチニブ 5 mg BID 群では 101 例（64.7%）に有害事象が報告された。トファシチニブ 10 mg BID 群では 562 例（74.1%）に有害事象が報告された。大部分の有害事象は軽度または中等度であった。重篤な有害事象がトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群のそれぞれ 11 例（7.1%）および 84 例（11.1%）に報告された。重度の有害事象がトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群のそれぞれ 7 例（4.5%）および 64 例（8.4%）に報告された。

Table 5-22. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921139

	トファシチニブ 5 mg BID	トファシチニブ 10 mg BID	全体
安全性評価可能例	156	758	914
有害事象発現件数	280	2096	2376
有害事象発現例数	101 (64.7)	562 (74.1)	663 (72.5)
重篤な有害事象発現例数 [a]	11 (7.1)	84 (11.1)	95 (10.4)
重度の有害事象発現例数 [b]	7 (4.5)	64 (8.4)	71 (7.8)
有害事象による中止例数 [c]	7 (4.5)	92 (12.1)	99 (10.8)
有害事象による減量または一時中止例数	5 (3.2)	35 (4.6)	40 (4.4)

Source：A3921139 CSR Table 14.3.1.2.1.1 （%）
BID：1 日 2 回
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（被験者 10011005）で，試験治療下に重度の潰瘍性大腸炎が重篤な有害事象として認められたが，同一被験者で割り付け前に重度の潰瘍性大腸炎が認められたため，試験治療下での有害事象と考えられず，本表の重篤な有害事象の集計に含めなかった。
b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて決定した。
c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報をもとに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

Table 5-23. 有害事象の要約（治験薬との関連あり）：A3921139

	トファシチニブ 5 mg BID	トファシチニブ 10 mg BID	全体
安全性評価可能例	156	758	914
有害事象発現件数	110	839	949
有害事象発現例数	58 (37.2)	335 (44.2)	393 (43.0)
重篤な有害事象発現例数 [a]	2 (1.3)	16 (2.1)	18 (2.0)
重度の有害事象発現例数 [b]	3 (1.9)	17 (2.2)	20 (2.2)
有害事象による中止例数 [c]	4 (2.6)	29 (3.8)	33 (3.6)
有害事象による減量または一時中止例数	4 (2.6)	27 (3.6)	31 (3.4)

Source：A3921139 CSR Table 14.3.1.3.1 （%）

BID：1 日 2 回

治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。

a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（被験者 10011005）で，試験治療下に重度の潰瘍性大腸炎が重篤な有害事象として認められたが，同一被験者で割り付け前に重度の潰瘍性大腸炎が認められたため，試験治療下での有害事象と考えられず，本表の重篤な有害事象の集計に含めなかった。

b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて決定した。

c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報をもとに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

主な有害事象（因果関係を問わない）を Table 5-24 に示した。

両トファシチニブ群で最も多く認められた有害事象は，器官別大分類別で「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」に該当する事象であった。

トファシチニブ 5 mg BID 群およびトファシチニブ 10 mg BID 群で最も多く報告された有害事象（基本語）は，鼻咽頭炎（それぞれ 11.5%および 14.5%），潰瘍性大腸炎（それぞれ 12.2%および 13.9%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（それぞれ 5.1%および 7.7%），上気道感染（それぞれ 4.5%および 7.0%），関節痛（それぞれ 4.5%および 6.7%），腹痛（それぞれ 2.6%および 5.1%）およびインフルエンザ（それぞれ 6.4%および 4.4%）であった。

Table 5-24. いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（因果関係を問わない）：A3921139（安全性解析対象集団）

器官別大分類 基本語（MedDRA v19.0）	トファシチニブ		全体
	5 mg BID N =156	10 mg BID N =758	N =914
血液およびリンパ系障害	6 (3.8)	46 (6.1)	52 (5.7)
貧血	1 (0.6)	28 (3.7)	29 (3.2)
胃腸障害	38 (24.4)	270 (35.6)	308 (33.7)
腹痛	4 (2.6)	39 (5.1)	43 (4.7)
上腹部痛	0	16 (2.1)	16 (1.8)
潰瘍性大腸炎	19 (12.2)	105 (13.9)	124 (13.6)
下痢	3 (1.9)	21 (2.8)	24 (2.6)
痔核	1 (0.6)	16 (2.1)	17 (1.9)
悪心	0	25 (3.3)	25 (2.7)
嘔吐	2 (1.3)	17 (2.2)	19 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (7.7)	86 (11.3)	98 (10.7)
疲労	2 (1.3)	26 (3.4)	28 (3.1)
末梢性浮腫	4 (2.6)	8 (1.1)	12 (1.3)
発熱	1 (0.6)	19 (2.5)	20 (2.2)
感染症および寄生虫症	62 (39.7)	317 (41.8)	379 (41.5)
気管支炎	6 (3.8)	16 (2.1)	22 (2.4)
胃腸炎	4 (2.6)	31 (4.1)	35 (3.8)
帯状疱疹	7 (4.5)	31 (4.1)	38 (4.2)
インフルエンザ	10 (6.4)	33 (4.4)	43 (4.7)
鼻咽頭炎	18 (11.5)	110 (14.5)	128 (14.0)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	17 (2.2)	18 (2.0)
咽頭炎	4 (2.6)	8 (1.1)	12 (1.3)
副鼻腔炎	5 (3.2)	14 (1.8)	19 (2.1)
上気道感染	7 (4.5)	53 (7.0)	60 (6.6)
尿路感染	3 (1.9)	26 (3.4)	29 (3.2)
臨床検査	16 (10.3)	109 (14.4)	125 (13.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (5.1)	58 (7.7)	66 (7.2)
代謝および栄養障害	7 (4.5)	61 (8.0)	68 (7.4)
高コレステロール血症	0	32 (4.2)	32 (3.5)
筋骨格系および結合組織障害	17 (10.9)	121 (16.0)	138 (15.1)
関節痛	7 (4.5)	51 (6.7)	58 (6.3)
背部痛	2 (1.3)	17 (2.2)	19 (2.1)
神経系障害	11 (7.1)	69 (9.1)	80 (8.8)
頭痛	6 (3.8)	35 (4.6)	41 (4.5)
生殖系および乳房障害	3 (1.9)	26 (3.4)	29 (3.2)
子宮頚部上皮異形成	2 (2.8)	1 (0.3)	3 (0.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11 (7.1)	56 (7.4)	67 (7.3)
咳嗽	5 (3.2)	20 (2.6)	25 (2.7)
皮膚および皮下組織障害	10 (6.4)	114 (15.0)	124 (13.6)
ざ瘡	1 (0.6)	18 (2.4)	19 (2.1)
発疹	1 (0.6)	31 (4.1)	32 (3.5)

Source：A3921139 CSR Table 14.3.1.2.6.1 例数（%）

BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者例数

治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。

性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現率を算出した。

感染症はトファシチニブ 5 mg BID 群で 62 例（39.7%），10 mg BID 群で 317 例（41.8%）に認められた。両投与群で最も多く認められた感染症は鼻咽頭炎であり，トファシチニブ 5 mg BID 群では 11.5%， 10 mg BID 群では 14.5%の被験者に認められた。

帯状疱疹はトファシチニブ 5 mg BID 群および 10 mg BID 群のそれぞれ 7 例（4.5%）および 31 例（4.1%）で報告された。このうち 2 例（各群 1 例）が試験を中止し， 9 例が治験薬の投与を一時的に中断した。トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例に帯状疱疹の重篤な有害事象が認められた。トファシチニブ 10 mg BID 群の 4 例では隣接しない皮節または 2 箇所を超える隣接する皮節に帯状疱疹が認められた。トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例では播種性帯状疱疹（びまん性皮疹）が認められ，トファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例では眼帯状疱疹が認められた。

重篤な感染症は，トファシチニブ 5 mg BID 群の 4 例（2.6%）および 10 mg BID 群の 14 例（1.8%）で報告された。重篤な感染症は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 2 件（虫垂炎 1 件およびノロウイルス性胃腸炎 1 件，いずれも重度），10 mg BID 群で 4 件（虫垂炎 2 件，細菌性関節炎 1 件および異型肺炎 1 件，いずれも重度）が報告された。

日和見感染評価委員会（Oppotunistic Infection Review Committee，OIRC）により 13 例（トファシチニブ 5 mg BID 群で 3 例，10 mg BID 群で 10 例）に日和見感染が確認された。このうち 10 例に認められた帯状疱疹は OIRC により日和見感染の基準を満たすと判定された（トファシチニブ 5 mg BID 群で 2 例，10 mg BID 群で 8 例）。日和見感染として確認された他の事象は侵襲性クリプトコッカス症（トファシチニブ 5 mg BID 群），サイトメガロウイルス病（トファシチニブ 10 mg BID 群）およびヒストプラスマ症（トファシチニブ 10 mg BID 群）であった。

心血管評価項目判定委員会（Cardiovascular Endpoint Adjudication Committee，CV-EAC）に報告された有害事象のうち 5 例が心血管系事象または非心血管系／非神経血管系事象のいずれかの基準を満たすと判定された。心血管系事象と判定された有害事象は，トファシチニブ 5 mg BID 群の 2 例（重篤な有害事象の狭心症および重篤な有害事象の心不全が認められた 1 例，ならびに非重篤な有害事象である呼吸困難が認められた 1 例）で報告され，いずれの事象も，治験薬との関連なしと判定された。非心血管系／非神経血管系事象と判定された有害事象は，トファシチニブ 10 mg BID 群で報告された死亡例 3 例であった。

悪性腫瘍判定委員会（Malignancy Adjudication Committee，MAC）に報告された有害事象のうち，15 例が悪性腫瘍と判定された。トファシチニブ 10 mg BID 群の 9 例で，悪性腫瘍［非黒色腫皮膚癌（NMSC）を除く］が確認された。確認された事象は，子宮頚部上皮異形成，肝血管肉腫，本態性血小板血症，急性骨髄性白血病，肝内胆管癌，平滑筋肉腫，エプスタイン・バーウイルス（EBV）関連リンパ腫，腎細胞癌および結腸腺癌であった。NMSC が 6 例に認められた。MAC により，このうちの 3 例は，基底細胞癌（基本語），2 例は，扁平上皮癌（基本語）と判定された。1 例は MAC により扁平上皮癌と判定された 2 件の事象を認めたが，そのうち 1 件は治験実施施設によって基底細胞癌と報告されており，現在 MAC が再審査を行っている。

消化管穿孔審査委員会（Gastrointestinal Perforation Review Committee，GIPRC）に報告された重篤な有害事象のうち 3 例が消化管穿孔と判定され，1 例はトファシチニブ 5 mg BID 群の被験者（虫垂炎）であり，2 例はトファシチニブ 10 mg BID 群の被験者［毛巣嚢胞，消化管穿孔（EBV 関連

リンパ腫が認められた被験者）］であった。これらの 3 例はいずれも，治験責任医師により治験薬との関連なしと判断された。

肝事象評価委員会（Hepatic Event Review Committee（HERC）により，Hy's law であることが確認された症例はなかった。

間質性肺疾患審査委員会（Intertistial Lung Disease Review Committee，ILDRC）により，間質性肺疾患と確認された症例はなかった。

5.2.4.2. 死亡

試験中に 3 例が死亡し，いずれもトファシチニブ 10 mg BID 群の被験者であった。1 例はトファシチニブ 10 mg BID 群で治療後（最終投与後 27 日）に急性骨髄性白血病（重篤）のために死亡した。1 例は肝血管肉腫（重篤）のために死亡し，さらに肝内胆管癌を有する 1 例は肺塞栓症のために死亡した。治験責任医師は，これらの 3 例のうち 1 例（肝血管肉腫）については治験薬との関連ありと判断した（Table 5-25）。

5.2.4.3. 重篤な有害事象

本試験で報告された重篤な有害事象の一覧を Table 5-26 に示した。

Table 5-25. 死亡一覧：A3921139

被験者 ID	投与群	国	年齢*（歳）	性別/人種	死亡日	治験薬に対する処置	死亡に至った有害事象 MedDRA 基本語［医師報告用語］	死因 MedDRA 基本語［医師報告用語］
11191001	トファシチニブ 10 mg BID	イタリア	54	男性/ 白人	168	投与中止	肝血管肉腫 [a]［類上皮型血管肉腫の肝浸潤］	肝血管肉腫［類上皮型血管肉腫の肝浸潤］
12411003	トファシチニブ 10 mg BID	米国	54	男性/ 白人	334	最終投与後	急性骨髄性白血病 [a]［急性骨髄性白血病］	急性骨髄性白血病［急性骨髄性白血病］
12671003	トファシチニブ 10 mg BID	米国	70	男性/ 白人	384	投与中止	肺塞栓症［胆管がん，腹膜がん症，肺塞栓症］	肺塞栓症［肺塞栓症］

Source：A3921139 CSR Table 14.3.2.1，16.2.5.1
死亡日は安全性データベースに入力された死亡日－プロジェクトデータベースの投与 1 日目＋1 日として算出した。
有害事象名の翻訳には MedDRA-J ver. 19.0 を用いた。
BID ：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集
* 死亡時の年齢
a 最終投与後 28 日以降の死亡

Table 5-26. 重篤な有害事象一覧：A3921139

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v19.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
トファシチニブ 10 mg BID 群											
10011001	白人	32/女性	痔核	169	49	56	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10011003	白人	38/女性	子宮頚部上皮異形成	503	406	489	なし	重度	入院	変更なし	回復
10011005[c]	白人	39/男性	潰瘍性大腸炎	16	14	19	あり	重度	入院	中止	回復
			状態悪化	16	14	19	あり	重度	入院	中止	回復
10071001	白人	25/女性	毛巣嚢胞	723	21	80	なし	軽度	入院	変更なし	回復
10071010	白人	47/女性	下気道感染	32	18	38	あり	中等度	入院	中止	回復
10101002	白人	62/男性	潰瘍性大腸炎	190	191	219	なし	中等度	入院	中止	回復
			疾患進行	190	191	219	なし	中等度	入院	中止	回復
10111006	白人	44/女性	変形性関節症	721	425	432	なし	重度	入院	変更なし	回復
		45/女性	大腸ポリープ	721	721	749	なし	軽度	入院	該当なし	回復
10111015	白人	71/女性	背部痛	543	250	253	なし	重度	入院	変更なし	回復
			状態悪化	543	250	253	なし	重度	入院	変更なし	回復
			基底細胞癌	543	267	267	なし	軽度	重要な医学的事象	変更なし	回復
			坐骨神経痛	543	503	513	なし	中等度	入院	変更なし	回復
			状態悪化	543	503	513	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10111024	白人	29/女性	潰瘍性大腸炎	56	52	66	なし	重度	入院	中止	回復
			状態悪化	56	52	66	なし	重度	入院	中止	回復
10161001	白人	30/男性	尿管結石症	903	457	459	あり	中等度	重要な医学的事象	変更なし	回復
			尿管閉塞	903	461	506	あり	中等度	入院	変更なし	回復
			血栓症	903	461	506	あり	中等度	入院	変更なし	回復
10171007	白人	28/女性	潰瘍性大腸炎	64	87	95	なし	重度	入院	治験薬投与後	回復したが後遺症あり
10171026	その他（コーカサス人種）	46/女性	直腸出血	61	2	3	なし	中等度	入院	変更なし	回復
			疾患進行	61	62	79	なし	重度	入院	該当なし	回復したが後遺症あり
			潰瘍性大腸炎	61	62	79	なし	重度	入院	該当なし	回復したが後遺症あり
10171034	白人	21/男性	潰瘍性大腸炎	60	57	63	なし	中等度	入院	変更なし	回復
			状態悪化	60	57	63	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10171037	白人	27/女性	自然流産	28	56	56	なし	重度	重要な医学的事象	中止	回復
10281002	白人	65/女性	足関節部骨折	644	202	203	なし	中等度	入院	変更なし	回復

Table 5-26. 重篤な有害事象一覧：A3921139

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v19.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度 [b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
			手首関節骨折	644	202	203	なし	中等度	入院	変更なし	回復
			狭心症	644	303	305	なし	軽度	入院	変更なし	回復
10371001	白人	32/女性	潰瘍性大腸炎	131	132	144	なし	重度	入院	中止	回復
			状態悪化	131	132	144	なし	重度	入院	中止	回復
10421002	白人	45/男性	潰瘍性大腸炎	802	13	17	なし	重度	入院	変更なし	回復
			状態悪化	802	13	17	なし	重度	入院	変更なし	回復
10461002	白人	43/女性	排便回数増加	54	65	79	なし	中等度	入院	該当なし	回復したが後遺症あり
10471002	白人	62/女性	回転性めまい	900	393	402	なし	中等度	入院	変更なし	回復
			悪心	900	393	402	なし	中等度	入院	変更なし	回復
			椎骨脳底動脈不全	900	393	402	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10471004	白人	34/女性	潰瘍性大腸炎	381	385	400	なし	中等度	入院	該当なし	回復
			状態悪化	381	385	400	なし	中等度	入院	該当なし	回復
10481004	白人	41/男性	心膜炎	356	54	84	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10561002	白人	44/男性	潰瘍性大腸炎	254	255	262	なし	中等度	入院	中止	回復
			状態悪化	254	255	262	なし	中等度	入院	中止	回復
10561003	白人	44/男性	直腸炎	219	238	253	なし	中等度	入院	中止	回復
10611002	不明	35/男性	腎仙痛	631	462	465	なし	中等度	入院	変更なし	回復
			疾患再発	631	462	465	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10681002	白人	30/女性	腹痛	134	186	191	なし	軽度	入院	治験薬投与後	回復
10701003	白人	40/女性	卵巣嚢胞	896	212	216	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10721004	白人	38/男性	尿管結石症	994	530	531	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10741001	白人	32/男性	胸痛	491	285	N/A	あり	中等度	入院	変更なし	軽快
			大うつ病	491	421	N/A	なし	中等度	入院	該当なし	未回復
10741006	白人	28/女性	潰瘍性大腸炎	84	77	116	なし	中等度	入院	中止	回復
			状態悪化	84	77	116	なし	中等度	入院	中止	回復
10851002	白人	40/男性	鎖骨骨折	272	60	61	なし	重度	入院	変更なし	回復
11141001	白人	34/男性	帯状疱疹	22	22	N/A	なし	中等度	入院	変更なし	軽快
11191001	白人	53/男性	肝血管肉腫	123	120	N/A	あり	重度	入院	中止	死亡
11201005	白人	23/女性	潰瘍性大腸炎	35	36	45	あり	重度	入院	中止	回復
			疾患進行	35	36	45	あり	重度	入院	中止	回復
11241005	アジア人	39/男性	潰瘍性大腸炎	36	35	51	なし	中等度	入院	中止	回復

Table 5-26. 重篤な有害事象一覧：A3921139

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v19.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
11241008	アジア人	34/女性	集簇性ざ瘡	92	84	N/A	なし	重度	入院	中止	軽快
			状態悪化	92	84	N/A	なし	重度	入院	中止	軽快
			潰瘍性大腸炎	92	92	106	なし	重度	入院	中止	回復したが後遺症あり
11241010	アジア人	48/男性	細菌性関節炎	233	225	N/A	あり	重度	入院／重大な障害	中止	軽快
11381005	白人	33/男性	潰瘍性大腸炎	26	27	32	なし	重度	入院	中止	回復
			疾患進行	26	27	32	なし	重度	入院	中止	回復
11381006	白人	54/男性	潰瘍性大腸炎	364	363	369	なし	重度	入院	中止	回復したが後遺症あり
			状態悪化	364	363	369	なし	重度	入院	中止	回復したが後遺症あり
			イレウス	364	375	376	なし	重度	入院	該当なし	回復
11431001	白人	22/男性	潰瘍性大腸炎	8	8	40	なし	重度	入院	中止	回復したが後遺症あり
			状態悪化	8	8	40	なし	重度	入院	中止	回復したが後遺症あり
			脱水	8	49	53	なし	重度	入院	中止	回復
11441001	白人	48/M	腎仙痛	190	178	178	なし	重度	入院	中止	回復
11441004	白人	23/M	潰瘍性大腸炎	39	39	45	なし	中等度	入院	中止	回復
11451001	白人	43/F	腱断裂	1085	178	183	なし	中等度	入院	変更なし	回復
11561001	白人	60/男性	消化不良	894	101	102	なし	軽度	入院	変更なし	回復
			嘔吐	894	101	102	なし	軽度	入院	変更なし	回復
			下痢	894	101	102	なし	軽度	入院	変更なし	回復
11701002	白人	38/男性	潰瘍性大腸炎	239	238	N/A	なし	重度	入院	中止	軽快
			状態悪化	239	238	N/A	なし	重度	入院	中止	軽快
			直腸炎	239	240	N/A	なし	中等度	入院	中止	未回復
11841001	白人	59/男性	結核	435	451	N/A	あり	中等度	重要な医学的事象	中止	未回復
11851002	白人	63/女性	上腕骨骨折	454	18	121	なし	重度	入院	変更なし	回復
11881004	白人	53/男性	潰瘍性大腸炎	59	60	75	なし	中等度	入院／重要な医学的事象	中止	回復
			状態悪化	59	60	75	なし	中等度	入院／重要な医学的事象	中止	回復

Table 5-26. 重篤な有害事象一覧：A3921139

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v19.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
11941005	白人	57/男性	肺塞栓症	448	174	188	なし	中等度	入院／生命を脅かす	変更なし	回復
			ヘルペス後神経痛	448	199	211	なし	中等度	入院	中断	回復
11981002	白人	28/男性	ブドウ球菌性蜂巣炎	841	808	813	なし	軽度	入院	中止	回復
12011003	白人	46/女性	各種物質毒性	49	78	79	なし	重度	入院	中止	回復したが後遺症あり
			貧血	49	78	79	なし	重度	入院	中止	回復したが後遺症あり
12041008	白人	24/女性	肛門皮膚垂	155	152	212	なし	中等度	入院	変更なし	回復したが後遺症あり
12071001	白人	66/男性	腹痛	632	172	175	なし	中等度	入院	中断	回復
12271005	アジア人	42/男性	複視	38	34	42	なし	重度	重要な医学的事象	中止	回復
12301001	白人	24/男性	潰瘍性大腸炎	15	16	31	なし	重度	入院	中止	回復
			状態悪化	15	16	31	なし	重度	入院	中止	回復
12411003	白人	53/男性	急性骨髄性白血病	283	310	N/A	なし	重度	記載なし	治験薬投与後	死亡
12421003	黒人	25/男性	肺塞栓症	435	153	N/A	なし	中等度	入院	変更なし	軽快
		26/男性	潰瘍性大腸炎	435	431	469	なし	中等度	入院	中止	回復
			状態悪化	435	431	469	なし	中等度	入院	中止	回復
12531001	白人	60/女性	虫垂炎	459	486	487	なし	重度	入院	変更なし	回復
12671003	白人	70/男性	肝内胆管癌	378	368	N/A	あり	重度	入院／生命を脅かす／重要な医学的事象	中止	未回復
			腹膜転移	378	383	N/A	あり	重度	入院／生命を脅かす／重要な医学的事象	中止	未回復
			肺塞栓症	378	382	N/A	なし	重度	入院／生命を脅かす／重要な医学的事象	中止	死亡
12801006	白人	43/女性	潰瘍性大腸炎	24	47	52	なし	重度	入院	該当なし	回復
12801007	白人	65/男性	潰瘍性大腸炎	34	51	56	なし	重度	入院	該当なし	回復
12811004	白人	66/男性	扁平上皮癌	897	453	534	あり	重度	重要な医学的事象	変更なし	回復
12871007	白人	82/男性	平滑筋肉腫	647	556	556	あり	中等度	重要な医学的事象	中止	回復

Table 5-26. 重篤な有害事象一覧：A3921139

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v19.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
12871008	白人	52/男性	消化管穿孔	39	44	49	なし	重度	入院	該当なし	回復
			エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	39	45	49	あり	重度	入院	該当なし	回復
12901002	白人	35/女性	潰瘍性大腸炎	17	18	23	なし	重度	入院	中止	回復
13021005	白人	46/男性	サイトメガロウイルス肝炎	159	154	180	あり	中等度	入院	中止	回復
13131003	白人	24/女性	潰瘍性大腸炎	35	32	60	なし	重度	入院	中止	回復
			状態悪化	35	32	39	なし	重度	入院	中止	回復
13171001	アジア人	62/男性	潰瘍性大腸炎	21	21	51	あり	中等度	入院	中止	回復
13211001	アジア人	22/女性	潰瘍性大腸炎	276	276	297	なし	重度	入院	中止	回復
			状態悪化	276	276	297	なし	重度	入院	中止	回復
13211002	アジア人	40/男性	腎前性腎不全	542	117	127	なし	軽度	入院	中断	回復
13341002	アジア人	60/女性	感染性腸炎	316	310	328	なし	中等度	入院	中止	回復
13421002	白人	46/女性	腎細胞癌	219	212	257	あり	中等度	重要な医学的事象	中止	回復
13471001	白人	21/女性	肺塞栓症	744	569	574	なし	重度	入院	中断	回復
13551003	アジア人	75/男性	白内障	915	294	358	なし	重度	入院	変更なし	回復
13591001	白人	51/女性	虫垂炎	311	299	301	なし	重度	入院／重要な医学的事象	中止	回復
13621003	白人	40/女性	クロストリジウム・ディフィシレ感染	409	414	429	なし	中等度	入院	中止	回復
13711001	白人	27/女性	貧血	627	80	122	なし	中等度	入院	変更なし	回復
			貧血	627	286	293	なし	軽度	入院	変更なし	回復
			状態悪化	627	286	293	なし	軽度	入院	変更なし	回復
13821003	白人	52/女性	異型肺炎	273	278	293	あり	重度	入院	中止	回復
13821004	白人	47/男性	結腸腺癌	50	57	57	なし	重度	入院／重要な医学的事象	中止	回復
13831006	白人	31/男性	脊椎圧迫骨折	539	38	N/A	なし	重度	入院／重大な障害	変更なし	軽快
13871002	白人	35/女性	ヒストプラスマ症	432	433	N/A	あり	中等度	入院	中止	軽快
13871004	白人	37/男性	胃腸炎	356	21	23	なし	中等度	入院	中断	回復
13901003	白人	23/女性	潰瘍性大腸炎	10	21	42	なし	軽度	入院	中止	回復
			状態悪化	10	21	42	なし	軽度	入院	中止	回復
14031002	白人	24/女性	尿路結石	424	299	314	なし	中等度	入院	変更なし	回復

Table 5-26. 重篤な有害事象一覧：A3921139

被験者 ID	人種	年齢/性別	有害事象（MedDRA v19.0 基本語）[a]	投与終了日	発現日	消失日	治験薬との因果関係	重症度[b]	重篤度	治験薬に対する処置	転帰
14051001	白人	43/女性	潰瘍性大腸炎	63	58	92	なし	重度	入院	中止	回復したが後遺症あり
			状態悪化	63	58	92	なし	重度	入院	中止	回復したが後遺症あり
14251004	白人	52/男性	潰瘍性大腸炎	14	13	22	なし	重度	入院	中止	回復
			状態悪化	14	13	22	なし	重度	入院	中止	回復
トファシチニブ 5 mg BID 群											
10071012	白人	75/男性	肺腫瘤	237	226	N/A	あり	重度	重要な医学的事象	中止	未回復
10111014	白人	39/男性	発熱	462	180	181	なし	中等度	入院	変更なし	回復
		40/男性	ノロウイルス性胃腸炎	462	473	480	なし	重度	入院	該当なし	回復
10111021	白人	32/女性	潰瘍性大腸炎	449	123	154	なし	中等度	入院	変更なし	回復
			状態悪化	449	123	154	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10171025	白人	79/男性	狭心症	631	232	233	なし	中等度	入院	変更なし	回復
		80/男性	心不全	631	412	414	なし	中等度	入院	変更なし	回復
			転倒	631	645	654	なし	－	入院	該当なし	回復
10461003	白人	50/男性	脊椎痛	615	122	355	なし	中等度	入院	変更なし	回復
10471006	白人	38/男性	腎結石症	230	32	36	なし	中等度	入院	中断	回復
10811002	白人	48/女性	子宮頚部出血	269	59	60	なし	中等度	入院	変更なし	回復
12061001	白人	22/男性	巨大結腸	247	258	258	なし	重度	入院	治験薬投与後	回復
12091003	白人	27/男性	虫垂炎	36	10	22	なし	重度	入院	中止	回復
13471004	白人	77/男性	肺真菌症	336	317	N/A	なし	軽度	重要な医学的事象	中止	未回復
13551004	アジア人	23/男性	扁桃炎	858	519	529	あり	軽度	重要な医学的事象	変更なし	回復
		24/男性	潰瘍性大腸炎	858	860	N/A	なし	中等度	入院	中止	未回復
			心筋炎	858	857	894	あり	中等度	入院／重要な医学的事象	中止	回復
			状態悪化	858	860	894	なし	中等度	入院	中止	回復

Source：A3921139 CSR Table 14.3.2.2，16.2.7，BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，「－」：Table 16.2.7 に該当情報なし。
a. 上記の一覧で「状態悪化」は，1 行上の欄に記載した有害事象の再発，再燃，悪化，増悪を示す。
b. Table 16.2.7 から引用した。
c. 1 例（被験者 10011005）で，試験治療下に重度の潰瘍性大腸炎が重篤な有害事象として認められたが，同一被験者で割り付け前に重度の潰瘍性大腸炎が認められたため，試験治療下での有害事象と考えられず，Table 5-22 の重篤な有害事象の集計に含めなかった。

5.2.4.4. 有害事象による投与中止

治験薬の投与中止に至った有害事象を報告した被験者は，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 群でそれぞれ 7 例（4.5%）および 92 例（12.1%）であり，最も多く認められた中止に至った有害事象は，潰瘍性大腸炎（UC の悪化）であった。UC の悪化を含めない場合は，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 群でそれぞれ 6 例および 33 例が中止した（Table 5-27）。

Table 5-27. 有害事象による中止一覧：A3921139

被験者 ID	有害事象 [a]（MedDRA v19.0 基本語）	発現日/消失日 [b]	重症度	転帰	治験薬との因果関係	重篤/非重篤 [c]
トファシチニブ 10 mg BID 群						
10011001	嚢胞性ざ瘡	127/198	重度	回復（2014 年 6 月 4 日）	あり	非重篤
10071010	下気道感染	18/ 38	中等度	回復（2015 年 5 月 1 日）	あり	重篤
10261003	疲労	272/（>301）	軽度	未回復	その他：疲労	非重篤
10321002	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	272/（>656）	中等度	未回復	あり	非重篤
11191001	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	120/（>131）	重度	未回復	あり	非重篤
	血中ビリルビン増加	120/（>131）	重度	未回復	あり	非重篤
	肝血管肉腫	120/（>131）	重度	未回復	あり	重篤
11241008	集簇性ざ瘡	84/（>92）	重度	未回復	その他：不明	重篤
11241009	リンパ球数減少	274/（>371）	軽度	未回復	あり	非重篤
11241010	細菌性関節炎	225/（>239）	重度	未回復	あり	重篤
11351006	疲労	9/ 15	中等度	回復（2014 年 6 月 11 日）	あり	非重篤
11541001	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	610/653	軽度	回復（2015 年 11 月 12 日）	あり	非重篤
11541008	悪心	161/183	中等度	回復（2015 年 7 月 22 日）	あり	非重篤
11841001	結核	451/（>451）	中等度	未回復	あり	重篤
11981002	ブドウ球菌性蜂巣炎	808/813	軽度	回復（2016 年 3 月 1 日）	その他：膝の擦り傷	重篤
12071003	眼帯状疱疹	287/（>360）	中等度	未回復	あり	非重篤
12101002	貧血	30/（>289）	中等度	未回復	治験対象疾患	非重篤
12271002	腹痛	139/（>139）	軽度	未回復	その他：不明	非重篤
12271005	複視	34/ 42	重度	回復（2016 年 1 月 18 日）	その他：不明	重篤
12411003	白血球減少症	267/（>274）	中等度	未回復	その他の疾患：急性骨髄性白血病	非重篤
	好中球減少症	267/（>274）	中等度	未回復	その他の疾患：急性骨髄性白血病	非重篤
12671003	肝内胆管癌	368/（>382）	重度	未回復	あり	重篤
	肺塞栓症	383/（>383）	重度	未回復	その他の疾患：肝内胆管癌の合併症	重篤

Table 5-27. 有害事象による中止一覧：A3921139

被験者 ID	有害事象 [a]（MedDRA v19.0 基本語）	発現日/消失日 [b]	重症度	転帰	治験薬との因果関係	重篤/非重篤 [c]
12871007	平滑筋肉腫	556/556	中等度	回復（2015年11月20日）	あり	重篤
12871008	腹痛	35/ 39	重度	回復（2014年9月22日）	治験対象疾患	非重篤
13021005	サイトメガロウイルス肝炎	154/180	中等度	回復（2014年2月3日）	あり	重篤
13341002	感染性腸炎	310/328	中等度	回復（2014年9月15日）	その他：急性および感染性腸炎に起因する	重篤
13371001	感覚鈍麻	86/（>367）	軽度	未回復	あり	非重篤
13421002	腎細胞癌	212/257	中等度	回復（2014年11月7日）	あり	重篤
13471002	疲労	671/（>726）	軽度	未回復	あり	非重篤
	倦怠感	671/（>726）	軽度	未回復	あり	非重篤
	関節痛	671/（>726）	軽度	未回復	あり	非重篤
	筋肉痛	671/（>726）	軽度	未回復	あり	非重篤
	錯感覚	671/（>726）	軽度	未回復	あり	非重篤
13501002	直腸出血	36/ 101	軽度	回復（2015年7月17日）	治験対象疾患	非重篤
13591001	虫垂炎	299/301	重度	回復（2015年9月29日）	その他：感染	重篤
13621003	クロストリジウム・ディフィシレ感染	414/429	中等度	回復（2016年4月5日）	その他の疾患:クロストリジウム・ディフィシレ陽性	重篤
13821003	異型肺炎	278/293	重度	回復（2016年1月5日）	あり	重篤
13821004	結腸新生物	-2/ 57	重度	回復（2015年5月28日）	その他：潰瘍性大腸炎	非重篤
13871002	ヒストプラスマ症	433/（>490）	中等度	未回復	あり	重篤
14221001	貧血	(334)/(>366)	軽度	未回復	治験対象疾患	非重篤
トファシチニブ 5 mg BID 群						
10071012	肺腫瘤	226/（>274）	重度	未回復	あり	重篤
11241011	帯状疱疹	331/（>360）	中等度	未回復	あり	非重篤
12091003	虫垂炎	10/ 22	重度	回復（2015年10月5日）	治験対象疾患	重篤
12861002	四肢痛	314/（>373）	中等度	未回復	あり	非重篤
13471004	肺真菌症	317/（>336）	軽度	未回復	その他：長年の農業従事による感染	重篤
13551004	心筋炎	857/（>860）	中等度	未回復	あり	重篤

Source：A3921139 CSR Table 14.3.1.1.1，16.2.7
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集
a. 試験治療下で認められた有害事象（UC の悪化を含まない）
b. 治験薬投与開始日を Day 1 とした。（）内は特定できない日数を示す。
c. 医師の判断に基づく。

5.2.4.5. 臨床検査，バイタルサイン，心電図，およびその他の検査

ヘモグロビンおよびクレアチニンの臨床検査値の変動はごくわずかであった。トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 群ともに，概して絶対リンパ球数（ALC）が時間の経過とともにわずかに減少する傾向が認められた。大部分の被験者の ALC 値は基準範囲内であったが，トファシチニブ 10 mg BID 群の 6 例（0.8%）では 2 回連続して ALC 値が 500 個/mm^3 を下回った。トファシチニブ 10 mg BID 群では，概して絶対好中球数（ANC）が時間の経過とともにわずかに減少する傾向が認められた。大部分の被験者の ANC 値は基準範囲内であったが，トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例のみで 2 回連続して ANC 値が 750 個/mm^3 を下回った。

リンパ球分画の絶対値およびベースラインからの変化量（CD4+ T 細胞，CD8+ T 細胞，B 細胞およびナチュラルキラー細胞（英国のみ）については，対象例が少なく，解釈には限界があった（CSR 12.4.2.2.2.1 項）。

肝機能検査に関しては，いずれかの投与群で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）の値が基準値上限（ULN）の 2 倍以上または 3 倍以上であった被験者の割合は，それぞれ 2.1%～4.2%および 0.6%～1.3%であった。トファシチニブ 10 mg BID 群の 3 例（0.4%）では，2 回連続して AST または ALT 値が ULN の 3 倍以上であった。

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）比および低比重リポ蛋白質コレステロール（LDL-C）／HDL-C 比の経時的な変動はごくわずかであった。HDL-C，総コレステロールおよび LDL-C 値の推移を評価した結果，全体的に意味のある変動は認められず，トファシチニブ 5 mg BID 群では全体的に時間の経過とともにわずかに減少する傾向が認められ，トファシチニブ 10 mg BID 群では全体的に時間の経過とともに増加する傾向が認められた。トリグリセリド値の推移を評価した結果，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 群とも，全体的に時間の経過とともに増加する傾向が認められた。

トファシチニブ 5 mg BID 群では，試験期間を通じてクレアチンホスホキナーゼの顕著な変化は認められなかった。トファシチニブ 10 mg BID 群では，Month 1 から Month 24 まで増加が認められた。横紋筋融解症の有害事象の報告はなかった。

バイタルサイン，ECG または身体的検査所見に意味のある変化は認められなかった。

5.3. 結論

Mayo スコアに基づく寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応ならびに部分 Mayo スコア寛解といった二値変数からなる有効性評価項目について，データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）までに得られた有効性データに基づき，以下の事項が示された。

- 52 週間の寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 10 mg BID または 5 mg BID を投与され，試験完了後に寛解にある被験者（FAS のうち寛解維持集団）に非盲検下でトファシチニブ 5 mg BID を継続投与したところ，24 ヵ月間までトファシチニブの有効性が持続した。

- 寛解導入試験（A3921094 または A3921095）でトファシチニブ 10 mg BID またはプラセボを投与され，寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID を投与されて治療不成功

であった被験者（FAS のうち寛解維持治療不成功集団）に非盲検下でトファシチニブ 10 mg BID を投与したところ，再びトファシチニブの有効性を示す結果が得られた。過去に寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID を投与され，寛解維持試験ではトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボのいずれかを投与された被験者（Ind 10 mg／Main 5 mg および Ind 10 mg／Main プラセボを投与された被験者）では，各治験実施施設による内視鏡サブスコアを用いた観測データから，それぞれ 40.8%および 45.5%の被験者で 2 ヵ月間投与後に寛解が認められた。

- 寛解維持試験（A3921096）を完了したが寛解に達しておらず，治療不成功の定義も満たさない被験者（FAS のうちその他の寛解維持試験完了例の集団）に非盲検下でトファシチニブ 10 mg BID を投与した場合でも，トファシチニブの有効性を示す結果が報告された。

- 寛解導入試験（A3921094 または A3921095）で最初に盲検下でトファシチニブ 10 mg BID を 8 週間投与されたが，臨床反応の基準に合致しなかった被験者（FAS のうち IndNR 集団）に非盲検下でトファシチニブ 10 mg BID を 2 ヵ月間継続投与したところ，過去に寛解導入試験でトファシチニブ 10 mg BID（Ind 10 mg）を投与された被験者の 60.1%で本試験の Month 2 に臨床反応が得られた（観測データ，各治験実施施設による内視鏡サブスコアを使用）。

探索的評価項目である部分 Mayo スコアおよび Mayo スコアの経時的な推移からも，上述のように 4 つの部分集団すべてにおいて，二値変数からなる評価項目の結果に基づく有効性に関する知見が支持された。被験者の生活の質に対する効果を評価するための patient-reported outcome（PRO）評価項目のデータを，試験完了時に記載する詳細な治験総括報告書に含める予定である。

データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）までに得られた安全性データに基づき，以下の事項が示された。

- 本試験では，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID の両用量とも忍容性は良好であると考えられた。大部分の有害事象は軽度または中等度であり，試験治療下で最も多く認められた有害事象は鼻咽頭炎および潰瘍性大腸炎であった。

- 有害事象により試験を中止した被験者は 99 例（10.8%）であり，その内訳はトファシチニブ 5 mg BID 群の 7 例（4.5%）およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 92 例（12.1%）であった。最も多く認められた中止に至った有害事象は潰瘍性大腸炎（UC の悪化）であった。

- 試験中に 3 例（いずれもトファシチニブ 10 mg BID 群）が死亡した。1 例はトファシチニブ 10 mg BID 群（最終投与後 27 日）で治療後に急性骨髄性白血病（重篤）のために死亡した。1 例は肝血管肉腫（重篤）のために死亡し，さらに 1 例は肺塞栓症のために死亡した。治験責任医師により，これらの 3 例のうち 1 例（肝血管肉腫）については治験薬との関連ありと判断された。

- 重篤な有害事象は，トファシチニブ 5 mg BID 群の 11 例（7.1%）およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 84 例（11.1%）に認められた。最も多く認められた重篤な有害事象は潰瘍性大腸炎（UC の悪化）であった。

- 感染症の有害事象はトファシチニブ 5 mg BID 群の 62 例(39.7%)およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 317 例（41.8%）に認められた。両投与群で最も多く認められた感染症の有害事象は鼻咽頭炎であった。

    - 帯状疱疹は，トファシチニブ 5 mg BID 群の 7 例 (4.5%) およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 31 例（4.1%）に認められた。このうち 2 例（各群 1 例）が試験を中止し，9 例が治験薬の投与を一時的に中断した。トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例に重篤な有害事象として帯状疱疹が認められた。トファシチニブ 10 mg BID 群の 4 例では隣接しない皮節または 2 箇所を超える隣接する皮節に帯状疱疹が認められた。トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例では播種性帯状疱疹（びまん性皮疹）が認められ，トファシチニブ 10 mg BID 群の 2 例では眼帯状疱疹が認められた。

    - 重篤な感染症はトファシチニブ 5 mg BID 群の 4 例（2.6%）およびトファシチニブ 10 mg BID 群の 14 例（1.8%）で報告された。重篤な感染症は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 2 件（いずれも重度），10 mg BID 群で 4 件（いずれも重度）報告された。

- トファシチニブ 5 mg BID 群の 2 例で CV-EAC により心血管系事象と判定された有害事象が報告された。トファシチニブ 5 mg BID 群のいずれの有害事象（重篤な有害事象の狭心症および重篤な有害事象の心不全が発現した 1 例ならびに非重篤な有害事象である呼吸困難が発現した 1 例）も，治験薬との関連なしと判定された。

- MAC の判定に基づき，15 例で悪性腫瘍が確認された。トファシチニブ 10 mg BID 群の 9 例で，悪性腫瘍（NMSC を除く）が確認された。確認された事象は，子宮頚部上皮異形成，肝血管肉腫，本態性血小板血症，急性骨髄性白血病，肝内胆管癌，平滑筋肉腫，EBV 関連リンパ腫，腎細胞癌および結腸腺癌であった。6 例に NMSC（判定に基づき 3 例で基底細胞癌および 3 例で扁平上皮癌）が認められた。

- 3 例に認められた重篤な有害事象は GIPRC によって消化管穿孔と判定され，そのうち 1 例はトファシチニブ 5 mg BID 群の被験者（虫垂炎）であり，2 例はトファシチニブ 10 mg BID 群の被験者［毛巣嚢胞，消化管穿孔（EBV 関連リンパ腫が認められた被験者）］であった。これらの 3 例すべてにおいて，事象は治験責任医師により治験薬との関連なしと判定された。

- HERC により，Hy's law であることが確認された症例はなかった。

- 臨床検査に関しては以下の事項が示された。

    - ヘモグロビンおよびクレアチニンの臨床検査値の変動はごくわずかであった。トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 群とも，概して ALC 値が時間の経過とともにわずかに減少する傾向が認められた。大部分の被験者の ALC 値は基準範囲内であったが，トファシチニブ 10 mg BID 群の 6 例（0.8%）では 2 回連続して ALC 値が 500 個/mm^3 を下回った。トファシチニブ 10 mg BID 群では，概して ANC 値が時間の経過とともにわずかに減少する傾向が認められた。大部分の被験者の ANC 値は基準範囲内であったが，トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例のみで 2 回連続して ANC 値が 750 個/mm^3 を下回った。

- 肝機能検査については，いずれかの投与群で AST または ALT の値が ULN の 2 倍以上または 3 倍以上であった被験者の割合は，それぞれ 2.1%～4.2%および 0.6%～1.3%であった。トファシチニブ 10 mg BID 群の 3 例（0.4%）では，2 回連続して AST または ALT 値が ULN の 3 倍以上であった。

- 総コレステロール／HDL-C 比および LDL-C/HDL-C 比の経時的な変動はごくわずかであった。HDL-C，総コレステロールおよび LDL-C 値の推移を評価した結果，全体的に臨床的に意味のある変動は認められず，トファシチニブ 5 mg BID 群では全体的に時間の経過とともにわずかに減少し，10 mg BID 群では時間とともに増加する傾向が認められた。トリグリセリド値の推移を評価した結果，トファシチニブ 5 mg BID および 10 mg BID 群とも，全体的に時間の経過とともに増加する傾向が認められた。

- トファシチニブ 5 mg BID 群では，クレアチンキナーゼの顕著な経時的変動は認められなかった。トファシチニブ 10 mg BID 群ではクレアチンキナーゼの増加が認められた。横紋筋融解症の有害事象の報告はなかった。

- バイタルサイン，ECG または身体的検査所見に意味のある変化は認められなかった。

5.4. A3921139 試験における日本人集団と全集団の比較

A3921139 試験は国際共同試験として実施した。本試験には日本から 21 施設が参加し，中間報告書のデータカットオフ（2016 年 7 月 8 日）時点で 50 例（トファシチニブ 5 mg BID 群：10 例，トファシチニブ 10 mg BID 群：40 例）が治験薬の投与を受けた。本項では，2016 年 7 月 8 日時点の日本人集団と全集団の結果を示した。

なお，2017 年 9 月 30 日時点で，A3921139 試験に参加した全日本人被験者 53 例[注1)]のうち，中止例を除くすべての日本人被験者がトファシチニブの投与を 52 週以上受けた。これらの日本人被験者の有効性および安全性の結果も本項に追記した。

5.4.1. 被験者背景

被験者背景およびベースライン時の疾患特性を Table 5-28 に示した。トファシチニブ 5 mg BID，10 mg BID および全体における体重の平均は全集団で 76.0 kg，73.4 kg および 73.9 kg，日本人集団で 62.7 kg，59.4 kg および 60.1 kg，BMI の平均値は全集団で 26.0 kg/m^2，24.8 kg/m^2 および 25.0 kg/m^2，日本人集団で 23.4 kg/m^2，22.0 kg/m^2 および 22.3 kg/m^2 であり，日本人集団で低い値を示した。ベースライン時に寛解，粘膜治癒，臨床反応が認められた被験者の割合は全集団と日本人集団で概して類似した結果であった。

注1) 中間報告書では，データカットオフ（2016 年 7 月 8 日）時点でデータベース中で Month 2 およびそれ以降の評価が利用可能であった日本人被験者 50 例が含まれた。2017 年 9 月 30 日のデータカットオフでは，組み入れられたすべての日本人被験者 53 例を対象に解析を行った。

Table 5-28. 被験者背景およびベースライン時の疾患特性（FAS）：A3921139

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ 5 mg BID	トファシチニブ 10 mg BID	合計	トファシチニブ 5 mg BID	トファシチニブ 10 mg BID	合計
評価例数	156	758	914	10	40	50
年齢，平均値（SD）	44.7 (14.6)	40.5 (13.5)	41.2 (13.7)	43.6 (13.4)	43.7 (15.4)	43.7 (14.9)
性別，n（%）						
男性	84 (53.8)	449 (59.2)	533 (58.3)	4 (40.0)	27 (67.5)	31 (62.0)
女性	72 (46.2)	309 (40.8)	381 (41.7)	6 (60.0)	13 (32.5)	19 (38.0)
体重 (kg)						
平均値（SD）	76.0 (16.2)	73.4 (16.4)	73.9 (16.4)	62.7 (13.9)	59.4 (11.9)	60.1 (12.2)
範囲	45.4～137.1	31.3～154.9	31.3～154.9	45.4～90.2	36.6～96.5	36.6～96.5
BMI（kg/m^2）						
平均値（SD）	26.0 (5.4)	24.8 (4.7)	25.0 (4.9)	23.4 (4.0)	22.0 (3.8)	22.3 (3.9)
範囲	17.4 – 55.6	11.8 – 47.6	11.8 – 55.6	18.6 – 29.6	16.2 – 34.2	16.2 – 34.2
寛解，n（%）[a]						
N1	156	756	912	10	40	50
あり	144 (92.3)	1 (0.1)	145 (15.9)	10 (100)	0	10 (20.0)
なし	12 (7.7)	755 (99.9)	767 (84.1)	0	40 (100)	40 (80.0)
粘膜治癒，n（%）[a]						
N1	156	756	912	10	40	50
あり	149 (95.5)	25 (3.3)	174 (19.1)	10 (100)	1 (2.5)	11 (22.0)
なし	7 (4.5)	731 (96.7)	738 (80.9)	0	39 (97.5)	39 (78.0)
臨床反応，n（%）[a]						
N1	156	754	910	10	40	50
あり	155 (99.4)	99 (13.1)	254 (27.9)	10 (100)	9 (22.5)	19 (38.0)
なし	1 (0.6)	655 (86.9)	656 (72.1)	0	31 (77.5)	31 (62.0)
ステロイドの使用，n（%）						
あり	1 (0.6)	212 (28.0)	213 (23.3)	0	9 (22.5)	9 (18.0)
なし	155 (99.4)	546 (72.0)	701 (76.7)	10 (100)	31 (77.5)	41 (82.0)
Mayo スコア						
N1	156	756	912	10	40	50
平均値（SD）	1.2 (0.9)	8.2 (2.3)	7.0 (3.4)	0.7 (0.8)	7.1 (2.6)	5.8 (3.5)
範囲	0.0～5.0	2.0～12.0	0.0～12.0	0.0～2.0	2.0～1.0	0.0～11.0
部分 Mayo スコア						
N1	156	757	913	10	40	50
平均値（SD）	0.5 (0.6)	5.5 (2.0)	4.7 (2.7)	0.2 (0.4)	4.4 (2.3)	3.6 (2.7)
範囲	0.0～3.0	0.0～9.0	0.0～9.0	0.0～1.0	0.0～8.0	0.0～8.0

Source：A3921139 CSR Table 14.1.2.1.1，14.1.2.2.1，14.1.2.2.3，14.1.2.1.1J，14.1.2.2.1.J，14.1.2.2.3.J
BMI は体重（kg）／［身長（cm）×0.01］^{2} として算出した。
BID：1 日 2 回，BMI：体格指数，FAS：最大の解析対象集団，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，SD：標準偏差，% = n/N1
a. 中央読影機関による読影

5.4.2. 有効性の結果

全集団および日本人集団について，二値変数からなる有効性評価項目である寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，FAS を対象として用量別ならびにベースライン，Month 2，Month 12 および Month 24 の来院時期別に観測データを Table 5-29 に要約した。今回の中間報告書のデータカットオフ（2016 年

7 月 8 日）の時点で，Month 24 に達し観測データに含まれた被験者はわずかであった。Month 24 の Mayo スコアおよび部分 Mayo スコアに基づく評価項目の結果は，用量・部分集団に関わらず，同程度の結果を示した。

なお，2017 年 9 月 30 日時点で得られた日本人集団における二値変数の有効性評価項目の結果を Table 5-30 に示した。日本人集団で，Month 24 および Month 36 に達し観測データに含まれた被験者は少数例であり，結果の解釈には限界があるが，Month 12，Month 24 および Month 36 の Mayo スコアおよび内視鏡サブスコアに基づく有効性（寛解および粘膜治癒）は，用量に関わらず，良好に維持されていると考える。

52 週間の寛解維持試験（A3921096）の終了時点で寛解であった被験者（寛解維持集団）144 例は，本試験でトファシチニブ 5 mg BID 投与を受け，Month 12 時点で 64 例中 54 例（84.4%）が寛解を維持していた（観測データ，Table 5-8）。このうち日本人集団では，10 例が本試験でトファシチニブ 5 mg BID 投与を受け，Month 12 時点で 5 例中 3 例（60.0%）が寛解を維持していた（観測データ，Table 14.2.2.2.1.j）。

なお，2017 年 9 月 30 日時点で得られた日本人集団では，13 例が本試験でトファシチニブ 5 mg BID 投与を受け，Month 12 で 13 例中 10 例（76.9%）が寛解を維持していた。また，Month 24 で 5 例中 5 例（100%）が，Month 36 で 2 例中 2 例（100%）が寛解を維持していた（治験実施施設による読影，観測データ，A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.2.2.2.1.j）。

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，寛解維持試験（A3921096）でトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボの投与により治療不成功で中止した被験者は，本試験でトファシチニブ 10 mg BID への増量またはトファシチニブ 10 mg BID を再投与することにより，Month 2 において寛解維持試験でトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボの投与を受けた被験者のそれぞれ 40.8%および 45.5%が寛解を達成した（観測データ，Table 5-9）。Month 12 では，寛解維持試験でトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボの投与を受けた被験者のそれぞれ 73.5%および 60.0%が寛解を達成した（観測データ，Table 5-9）。このうち日本人集団では，8 例が本試験でトファシチニブ 10 mg BID 投与を受け，Month 2 において寛解維持試験でトファシチニブ 5 mg BID またはプラセボの投与を受けた被験者のうち，トファシチニブ 5 mg BID の 3 例中 2 例（66.7%）が寛解を達成し，プラセボの 3 例は達成しなかった（治験実施施設による読影，観測データ，Table 14.2.2.2.2.J）。Month 12 時点で 2 例中 2 例（100%）および 3 例中 1 例（33.3%）が寛解を維持していた（治験実施施設による読影，観測データ，Table 14.2.2.2.2.j）。

なお，2017 年 9 月 30 日時点で得られた日本人集団における Month 2 および Month 12 の有効性は上記と同様であった。さらに，寛解維持試験でトファシチニブ 5 mg BID 投与を受け治療不成功のため中止し，A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた被験者では，Month 24 および Month 36 でそれぞれ 2 例中 2 例（100%）および 1 例中 1 例（100%），寛解維持試験でプラセボの投与により治療不成功のため中止し，A3921139 試験でトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた被験者では，Month 24 および Month 36 でそれぞれ 3 例中 2 例（66.7%）および 1 例中 1 例（100%）が寛解を維持していた（治験実施施設による読影，観測データ，A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.2.2.2.2.j）。

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，Week 8 までに臨床反応が得られなかった被験者は，本試験でトファシチニブ 10 mg BID の投与をさらに継続し，Month 2 において 60.1%に臨床反応が認められた（観測データ，Table 5-11）。このうち日本人集団では，Month 2 で 10 例中 8 例（80.0%）に臨床反応が認められた（治験実施施設による読影，観測データ，Table 14.2.2.2.4.j）。

なお，2017 年 9 月 30 日時点で得られた日本人集団でも同様の結果が得れらた（治験実施施設による読影，観測データ，A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.2.2.2.4.j）。

探索的評価項目である部分 Mayo スコアと Mayo スコアの経時的変化の結果からも各部分集団で上述した二値変数の評価項目での有効性の結果が支持された。

Table 5-29. 二値変数の有効性評価項目の要約：A3921139（FAS：治験実施施設による読影，観測データ）

評価項目	来院	全集団				日本人集団			
		トファシチニブ				トファシチニブ			
		5 mg BID N = 156		10 mg BID N = 758		5 mg BID N = 10		10 mg BID N = 40	
		N1	n（%）	N1	n（%）	N1	n（%）	N1	n（%）
寛解	ベースライン	156	147 (94.2)	756	29 (3.8)	10	10 (100)	40	5 (12.5)
	Month 2	146	119 (81.5)	665	183 (27.5)	10	10 (100)	38	16 (42.1)
	Month 12	72	59 (81.9)	382	235 (61.5)	5	3 (60.0)	24	20 (83.3)
	Month 24	8	7 (87.5)	134	93 (69.4)	2	2 (100)	11	9 (81.8)
臨床的寛解	ベースライン	156	149 (95.5)	756	29 (3.8)	10	10 (100)	40	5 (12.5)
	Month 2	146	120 (82.2)	665	186 (28.0)	10	10 (100)	38	16 (42.1)
	Month 12	72	59 (81.9)	382	237 (62.0)	5	3 (60.0)	24	20 (83.3)
	Month 24	8	7 (87.5)	134	94 (70.1)	2	2 (100)	11	9 (81.8)
粘膜治癒	ベースライン	156	152 (97.4)	756	73 (9.7)	10	10 (100)	40	8 (20.0)
	Month 2	150	135 (90.0)	679	272 (40.1)	10	10 (100)	38	22 (57.9)
	Month 12	73	67 (91.8)	391	285 (72.9)	5	4 (80.0)	25	23 (92.0)
	Month 24	8	8 (100)	141	112 (79.4)	2	2 (100)	11	10 (90.9)
臨床反応	ベースライン	156	156 (100)	754	124 (16.4)	10	10 (100)	40	8 (20.0)
	Month 2	146	142 (97.3)	662	465 (70.2)	10	10 (100)	38	29 (76.3)
	Month 12	72	70 (97.2)	382	351 (91.9)	5	5 (100)	24	23 (95.8)
	Month 24	8	8 (100)	134	127 (94.8)	2	2 (100)	11	10 (90.9)

Source：A3921139 CSR Table 14.2.2.1，14.2.2.1.J
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，%：n/N1

Table 5-30. 二値変数の有効性評価項目の要約：A3921139（FAS：治験実施施設による読影，観測データ，日本人集団），2017 年 9 月 30 日時点

評価項目	来院	トファシチニブ			
		5 mg BID N = 13		10 mg BID N = 40	
		N1	n（%）	N1	n（%）
寛解	ベースライン	13	13 (100)	40	5 (12.5)
	Month 2	13	11 (84.6)	38	16 (42.1)
	Month 12	13	10 (76.9)	28	23 (82.1)
	Month 24	5	5 (100)	23	19 (82.6)
	Month 36	2	2 (100)	12	11 (91.7)
臨床的寛解	ベースライン	13	13 (100)	40	5 (12.5)
	Month 2	13	11 (84.6)	38	16 (42.1)
	Month 12	13	10 (76.9)	28	23 (82.1)
	Month 24	5	5 (100)	23	19 (82.6)
	Month 36	2	2 (100)	12	11 (91.7)
粘膜治癒	ベースライン	13	13 (100)	40	8 (20.0)
	Month 2	13	13 (100)	38	22 (57.9)
	Month 12	13	11 (84.6)	28	26 (92.9)
	Month 24	5	5 (100)	23	20 (87.0)
	Month 36	2	2 (100)	12	11 (91.7)
臨床反応	ベースライン	13	13 (100)	40	8 (20.0)
	Month 2	13	13 (100)	38	29 (76.3)
	Month 12	13	12 (92.3)	28	26 (92.9)
	Month 24	5	5 (100)	23	21 (91.3)
	Month 36	2	2 (100)	12	11 (91.7)

Source：A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.2.2.1.J
BID：1 日 2 回，FAS：最大の解析対象集団，N：解析対象集団の例数，N1：各分類で欠測値なしの被験者数，n：各分類での該当例数，%：n/N1

5.4.3. 薬力学またはその他の評価項目の結果

該当なし

5.4.4. 安全性の結果

本試験の試験治療下で認められた有害事象の要約(因果関係を問わない)を Table 5-31 に示した。

有害事象の発現割合は, 全集団では, トファシチニブ 5 mg BID 群で 64.7%(101/156 例), 10 mg BID 群で 74.1%（562/758 例）, 日本人集団では, トファシチニブ 5 mg BID 群で 80.0%（8/10 例）, 10 mg BID 群で 82.5%（33/40 例）であり, 全集団に比べて日本人集団で数値的に高かった。有害事象の重症度はほとんどが軽度または中等度であり, 重篤な有害事象, 有害事象による中止などの割合は全集団と日本人集団で同程度であった。

Table 5-31. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921139

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ		合計	トファシチニブ		合計
	5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID	
安全性解析対象例数	156	758	914	10	40	50
有害事象発現件数	280	2096	2376	25	131	156
有害事象発現例数	101 (64.7)	562 (74.1)	663 (72.5)	8 (80.0)	33 (82.5)	41 (82.0)
重篤な有害事象発現例数 [a]	11 (7.1)	84 (11.1)	95 (10.4)	1 (10.0)	5 (12.5)	6 (12.0)
重度の有害事象発現例数 [b]	7 (4.5)	64 (8.4)	71 (7.8)	0	2 (5.0)	2 (4.0)
有害事象による中止例数 [c]	7 (4.5)	92 (12.1)	99 (10.8)	1 (10.0)	5 (12.5)	6 (12.0)
有害事象による減量または一時中止例数	5 (3.2)	35 (4.6)	40 (4.4)	1 (10.0)	3 (7.5)	4 (8.0)

Source：A3921139 CSR Table 14.3.1.2.1.1, 14.3.1.2.1.1.J （%）
BID：1 日 2 回
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
a. 重篤な有害事象の判定は, 医師評価に基づく。トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（被験者 10011005）で, 試験治療下に重度の潰瘍性大腸炎が重篤な有害事象として認められたが, 同一被験者で割り付け前に重度の潰瘍性大腸炎が認められたため, 試験治療下での有害事象と考えられず, 本表の重篤な有害事象の集計に含めなかった。
b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて決定した。
c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報をもとに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

なお, 2017 年 9 月 30 日時点の日本人集団の有害事象の要約（因果関係を問わない）を Table 5-32 に示した。

Table 5-32. 有害事象の要約（因果関係を問わない）：A3921139（日本人集団），2017 年 9 月 30 日時点

	トファシチニブ		合計
	5 mg BID	10 mg BID	
安全性解析対象例数	13	40	53
有害事象発現件数	42	189	231
有害事象発現例数	12 (92.3)	35 (87.5)	47 (88.7)
重篤な有害事象発現例数 [a]	2 (15.4)	9 (22.5)	11 (20.8)
重度の有害事象発現例数 [b]	1 (7.7)	3 (7.5)	4 (7.5)
有害事象による中止例数 [c]	3 (23.1)	7 (17.5)	10 (18.9)
有害事象による減量または一時中止例数	1 (7.7)	5 (12.5)	6 (11.3)

Source：A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table14.3.1.2.1.1.J （%）
BID：1 日 2 回
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
a. 重篤な有害事象の判定は，医師評価に基づく。トファシチニブ 10 mg BID 群の 1 例（被験者 10011005）で，試験治療下に重度の潰瘍性大腸炎が重篤な有害事象として認められたが，同一被験者で割り付け前に重度の潰瘍性大腸炎が認められたため，試験治療下での有害事象と考えられず，本表の重篤な有害事象の集計に含めなかった。
b. 重症度は当該事象の最大の重症度またはグレードに基づいて決定した。
c. 症例報告書の Adverse Event report ページに入力された情報をもとに有害事象により治験薬の投与を中止した被験者数を集計した。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。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の日本人集団の有害事象の発現割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 92.3%（12/13 例），10 mg BID 群で 87.5%（35/40 例）であった。有害事象の重症度はほとんどが軽度または中等度であり，重篤な有害事象の発現割合はトファシチニブ 5 mg BID 群で 15.4%（2/13 例），10 mg BID 群で 22.5%（9/40 例），有害事象による中止の割合は，トファシチニブ 5 mg BID 群で 23.1%（3/13 例），10 mg BID 群で 17.5%（7/40 例）であった。

主な有害事象（因果関係を問わない）を Table 5-33 に示した。

日本人集団においても全集団と同様，試験治療下の両トファシチニブ群で最も多く認められた有害事象は，器官別大分類別で「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」に該当する事象であった。

トファシチニブ 5 mg BID 群およびトファシチニブ 10 mg BID 群で最も多く報告された試験治療下での有害事象（基本語）は，全集団で鼻咽頭炎（それぞれ 11.5%および 14.5%），潰瘍性大腸炎（それぞれ 12.2%および 13.9%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（それぞれ 5.1%および 7.7%）であり，日本人集団では鼻咽頭炎（それぞれ 30.0%および 42.5%），帯状疱疹（それぞれ 10.0%および 12.5%），潰瘍性大腸炎（いずれも 10.0%）であった。日本人集団では鼻咽頭炎および帯状疱疹の発現割合が全集団に比べて高かった。

Table 5-33. 全集団のいずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（因果関係を問わない）：A3921139（安全性解析対象集団）

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ		合計	トファシチニブ		合計
	5 mg BID N=156	10 mg BID N=758	N=914	5 mg BID N=10	10 mg BID N=40	N=50
血液およびリンパ系障害	6 (3.8)	46 (6.1)	52 (5.7)	1 (10.0)	2 (5.0)	3 (6.0)
貧血	1 (0.6)	28 (3.7)	29 (3.2)	0	1 (2.5)	1 (2.0)
胃腸障害	38 (24.4)	270 (35.6)	308 (33.7)	1 (10.0)	18 (45.0)	19 (38.0)
腹痛	4 (2.6)	39 (5.1)	43 (4.7)	0	0	0
上腹部痛	0	16 (2.1)	16 (1.8)	0	2 (5.0)	2 (4.0)
潰瘍性大腸炎	19 (12.2)	105 (13.9)	124 (13.6)	1 (10.0)	4 (10.0)	5 (10.0)
下痢	3 (1.9)	21 (2.8)	24 (2.6)	0	0	0
痔核	1 (0.6)	16 (2.1)	17 (1.9)	1 (10.0)	2 (5.0)	3 (6.0)
悪心	0	25 (3.3)	25 (2.7)	0	1 (2.5)	1 (2.0)
嘔吐	2 (1.3)	17 (2.2)	19 (2.1)	0	1 (2.5)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (7.7)	86 (11.3)	98 (10.7)	0	1 (2.5)	1 (2.0)
疲労	2 (1.3)	26 (3.4)	28 (3.1)	0	0	0
末梢性浮腫	4 (2.6)	8 (1.1)	12 (1.3)	0	0	0
発熱	1 (0.6)	19 (2.5)	20 (2.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	62 (39.7)	317 (41.8)	379 (41.5)	5 (50.0)	23 (57.5)	28 (56.0)
気管支炎	6 (3.8)	16 (2.1)	22 (2.4)	1 (10.0)	1 (2.5)	2 (4.0)
胃腸炎	4 (2.6)	31 (4.1)	35 (3.8)	0	2 (5.0)	2 (4.0)
帯状疱疹	7 (4.5)	31 (4.1)	38 (4.2)	1 (10.0)	5 (12.5)	6 (12.0)
インフルエンザ	10 (6.4)	33 (4.4)	43 (4.7)	0	2 (5.0)	2 (4.0)
鼻咽頭炎	18 (11.5)	110 (14.5)	128 (14.0)	3 (30.0)	17 (42.5)	20 (40.0)
口腔ヘルペス	1 (0.6)	17 (2.2)	18 (2.0)	1 (10.0)	3 (7.5)	4 (8.0)
咽頭炎	4 (2.6)	8 (1.1)	12 (1.3)	2 (20.0)	0	2 (4.0)
副鼻腔炎	5 (3.2)	14 (1.8)	19 (2.1)	0	0	0
上気道感染	7 (4.5)	53 (7.0)	60 (6.6)	0	0	0
尿路感染	3 (1.9)	26 (3.4)	29 (3.2)	0	0	0
臨床検査	16 (10.3)	109 (14.4)	125 (13.7)	1 (10.0)	7 (17.5)	8 (16.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (5.1)	58 (7.7)	66 (7.2)	0	2 (5.0)	2 (4.0)
代謝および栄養障害	7 (4.5)	61 (8.0)	68 (7.4)	2 (20.0)	2 (5.0)	4 (8.0)
高コレステロール血症	0	32 (4.2)	32 (3.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	17 (10.9)	121 (16.0)	138 (15.1)	1 (10.0)	8 (20.0)	9 (18.0)
関節痛	7 (4.5)	51 (6.7)	58 (6.3)	0	2 (5.0)	2 (4.0)
背部痛	2 (1.3)	17 (2.2)	19 (2.1)	0	1 (2.5)	1 (2.0)
神経系障害	11 (7.1)	69 (9.1)	80 (8.8)	0	6 (15.0)	6 (12.0)
頭痛	6 (3.8)	35 (4.6)	41 (4.5)	0	1 (2.5)	1 (2.0)
生殖系および乳房障害	3 (1.9)	26 (3.4)	29 (3.2)	0	1 (7.7)	1 (5.3)
子宮頚部上皮異形成	2 (2.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	11 (7.1)	56 (7.4)	67 (7.3)	2 (20.0)	2 (5.0)	4 (8.0)
咳嗽	5 (3.2)	20 (2.6)	25 (2.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	10 (6.4)	114 (15.0)	124 (13.6)	1 (10.0)	5 (12.5)	6 (12.0)
ざ瘡	1 (0.6)	18 (2.4)	19 (2.1)	1 (10.0)	1 (2.5)	2 (4.0)
発疹	1 (0.6)	31 (4.1)	32 (3.5)	0	0	0

Source：A3921139 CSR Table 14.3.1.2.6.1，14.3.1.2.6.1.J　例数（%）
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者例数
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現率を算出した。
有害事象のコーディングには MedDRA v19.0 を使用した。

なお，2017 年 9 月 30 日時点の日本人集団で合計 2 例以上に認められた主な有害事象（因果関係を問わない）を Table 5-34 に示した。

トファシチニブ 5 mg BID 群およびトファシチニブ 10 mg BID 群で最も多く報告された有害事象（基本語）は，鼻咽頭炎（それぞれ 38.5%および 52.5%），帯状疱疹（それぞれ 23.1%および 12.5%），潰瘍性大腸炎および血中コレステロール増加（それぞれ各 7.7%および各 12.5%）であった。

Table 5-34. 有害事象[a]（因果関係を問わない）：A3921139（安全性解析対象集団，日本人集団），2017 年 9 月 30 日時点

	トファシチニブ		合計
	5 mg BID N=13	10 mg BID N=40	N=53
血液およびリンパ系障害	1 (7.7)	4 (10.0)	5 (9.4)
貧血	0	2 (5.0)	2 (3.8)
鉄欠乏性貧血	1 (7.7)	1 (2.5)	2 (3.8)
眼障害	0	4 (10.0)	4 (7.5)
白内障	0	2 (5.0)	2 (3.8)
胃腸障害	1 (7.7)	22 (55.0)	23 (43.4)
腹部膨満	0	2 (5.0)	2 (3.8)
上腹部痛	0	3 (7.5)	3 (5.7)
潰瘍性大腸炎	1 (7.7)	5 (12.5)	6 (11.3)
齲歯	0	4 (10.0)	4 (7.5)
痔核	1 (7.7)	2 (5.0)	3 (5.7)
悪心	0	2 (5.0)	2 (3.8)
肝胆道系障害	0	2 (5.0)	2 (3.8)
脂肪肝	0	2 (5.0)	2 (3.8)
免疫系障害	1 (7.7)	1 (2.5)	2 (3.8)
季節性アレルギー	1 (7.7)	1 (2.5)	2 (3.8)
感染症および寄生虫症	7 (53.8)	28 (70.0)	35 (66.0)
気管支炎	1 (7.7)	2 (5.0)	3 (5.7)
胃腸炎	0	2 (5.0)	2 (3.8)
単純ヘルペス	0	2 (5.0)	2 (3.8)
帯状疱疹	3 (23.1)	5 (12.5)	8 (15.1)
インフルエンザ	0	4 (10.0)	4 (7.5)
鼻咽頭炎	5 (38.5)	21 (52.5)	26 (49.1)
口腔ヘルペス	1 (7.7)	3 (7.5)	4 (7.5)
咽頭炎	2 (15.4)	1 (2.5)	3 (5.7)
傷害，中毒および処置合併症	2 (15.4)	6 (15.0)	8 (15.1)
転倒	0	2 (5.0)	2 (3.8)
臨床検査	3 (23.1)	10 (25.0)	13 (24.5)
血中コレステロール増加	1 (7.7)	5 (12.5)	6 (11.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (7.7)	4 (10.0)	5 (9.4)
リンパ球数減少	1 (7.7)	2 (5.0)	3 (5.7)
白血球数減少	0	2 (5.0)	2 (3.8)
代謝および栄養障害	2 (15.4)	6 (15.0)	8 (15.1)
糖尿病	1 (7.7)	1 (2.5)	2 (3.8)
脂質異常症	1 (7.7)	2 (5.0)	3 (5.7)
筋骨格系および結合組織障害	2 (15.4)	12 (30.0)	14 (26.4)
関節痛	1 (7.7)	4 (10.0)	5 (9.4)
背部痛	0	2 (5.0)	2 (3.8)
筋痙縮	0	2 (5.0)	2 (3.8)
頸部痛	1 (7.7)	1 (2.5)	2 (3.8)
変形性脊椎症	1 (7.7)	1 (2.5)	2 (3.8)
精神障害	2 (15.4)	4 (10.0)	6 (11.3)
不眠症	1 (7.7)	2 (5.0)	3 (5.7)
生殖系および乳房障害	0	2 (5.0)	2 (3.8)
不正子宮出血	0	2 (5.0)	2 (3.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (15.4)	4 (10.0)	6 (11.3)
喘息	1 (7.7)	3 (7.5)	4 (7.5)
上気道の炎症	1 (7.7)	1 (2.5)	2 (3.8)

Table 5-34. 有害事象[a]（因果関係を問わない）：A3921139（安全性解析対象集団，日本人集団），2017 年 9 月 30 日時点

	トファシチニブ		合計
	5 mg BID N=13	10 mg BID N=40	N=53
皮膚および皮下組織障害	3 (23.1)	6 (15.0)	9 (17.0)
ざ瘡	2 (15.4)	1 (2.5)	3 (5.7)
アトピー性皮膚炎	1 (7.7)	1 (2.5)	2 (3.8)
湿疹	1 (7.7)	1 (2.5)	2 (3.8)

Source：A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.1.2.6.1.J 例数（%）
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者例数
治験薬の最終投与後に生じた有害事象であっても本試験のデータベースに入力された有害事象は集計に含めた。
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現率を算出した。
有害事象のコーディングには MedDRA v20.1 を使用した。
a.合計 2 例以上に認められた有害事象（MedDRA 基本語）

着目すべき有害事象を Table 5-35 に示した。いずれかの群で複数認められた着目すべき有害事象のうち，日本人集団では帯状疱疹の発現割合が高かった。日本人集団での重篤な感染症は扁桃炎 1 例（トファシチニブ 5 mg BID 群）および感染性腸炎 1 例（トファシチニブ 10 mg BID 群）であり，いずれも転帰は回復であった（Table 5-26）。日本人集団で認められた帯状疱疹 7 例はいずれも非重篤であり，重症度は軽度または中等度であった。データカットオフ時点での帯状疱疹 7 例（8 件）の転帰は 6 例（6 件）で回復，1 例（2 件）で未回復であった。

Table 5-35. 着目すべき有害事象：A3921139

	全集団			日本人集団		
	トファシチニブ		合計	トファシチニブ		合計
	5 mg BID	10 mg BID		5 mg BID	10 mg BID	
安全性解析対象例数	156	758	914	10	40	50
重篤な感染症	4 (2.6)	14 (1.8)	18 (2.0)	1 (10.0)	1 (2.5)	2 (4.0)
帯状疱疹	7 (4.5)	33 (4.4)	40 (4.4)	1 (10.0)	6 (15.0)	7 (14.0)
主要な心血管系事象	2 (1.3)	3 (0.4)	5 (0.5)	0	0	0
悪性腫瘍（NMSC を除く）	0	9 (1.2)	9 (1.0)	0	0	0
NMSC	1 (0.6)	5 (0.7)	6 (0.7)	0	0	0
消化管穿孔	1 (0.6)	2 (0.3)	3 (0.3)	0	0	0
死亡例数	0	3 (0.4)	3 (0.3)	0	0	0

例数（%）

Source：A3921139 CSR Section 12.2.3.3，Table 14.3.1.4.9，14.3.1.4.11.1，14.3.2.1，14.3.1.4.9.J，14.3.1.4.11.1.J
BID：1 日 2 回，NMSC：非黒色腫皮膚癌

2016 年 7 月 8 日のデータカットオフ以降，新たに帯状疱疹 2 例（いずれも 5 mg BID 群，いずれも非重篤）が報告された（A3921139 CSR Table 14.3.1.4.9.J，14.3.1.4.11.1.J，A3921139-additional analysis_30SEP2017_Table 14.3.1.4.9.J，14.3.1.4.11.1.J）。

なお，2016 年 7 月 8 日のデータカットオフ以降，日本人被験者 1 例に結腸ポリープが報告されたが，病理組織審査委員会により良性腫瘍と確認された。

- 76 歳，男性（被験者 ID 13741001）は，2013 年 8 月 26 日に A3921094 試験に参加し，同年 9 月 10 日より治験薬（トファシチニブ 10 mg BID）の投与を開始した。2013 年 11 月 8 日（A3921094 試験 Week 9），寛解維持試験への移行基準を満たさなかったため，A3921139 試験へ移行し，トファシチニブ 10 mg BID の投与を継続した。2016 年 11 月 8 日，36 ヵ月時検査で実施した大腸内視鏡検査の結果，直腸に肉眼型 LST-G（laterally spreading tumor; granular type）様隆起を認めた。Pit 診断では，IV で regenerative と考えるが易出血性であったため，P53 を含めて異形成について病理検査を実施した。病理検査の結果は，腫瘍性病変（most likely of high grade dysplasia）であった。2016 年 11 月 25 日，腫瘍マーカー（CEA，CA19-9，CA125）は基準範囲内であることを確認した。2016 年 12 月 13 日，病理検査の再実施を目的として入院し，翌日 endoscopic mucosal resection (EMR)および病理検査を実施した。2016 年 12 月 15 日，腫瘍マーカー（CEA，CA19-9，CA125）の再検査実施し，基準範囲内であることを確認した。翌日，大腸 CT 検査（CTC）を実施した。2016 年 12 月 17 日，被験者は，再検査を終了し退院した。2016 年 12 月 22 日，病理検査の結果は，high grade dysplasia であり，UC 関連発癌の可能性が高いと考えられ，UC 再発時の炎症コントロールを鑑み，ileal pouch-anal canal anastomosis（IACA），ileoanal anastomosis（IAA）の実施を決定した。2017 年 2 月 17 日，手術のため入院し，2 月 21 日手術を実施した。

全集団同様，日本人集団においても，臨床検査，バイタルサイン，心電図および身体的検査所見で臨床的に意味のある変化は認められなかった。

5.4.5. まとめ

有効性評価では，寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応を各治験実施施設による内視鏡サブスコアに基づき評価した結果について，全集団と日本人集団で概して類似した結果が得られており，長期投与の有効性に大きな違いは認められなかった。

なお，2017 年 9 月 30 日時点で 52 週以上の長期投与を受けた日本人集団における Month 36 までの有効性（寛解，臨床的寛解，粘膜治癒および臨床反応）について日本人集団で，Month 24 および Month 36 に達し観測データに含まれた被験者は少数例であり，結果の解釈には限界があるが，5.3 項に示したトファシチニブの有効性の結論を支持する結果が得られた。

有害事象の発現割合は，全集団では，トファシチニブ 5 mg BID 群で 64.7%，10 mg BID 群で 74.1%，日本人集団では，トファシチニブ 5 mg BID 群で 80.0%，10 mg BID 群で 82.5%であり，全集団に比べて日本人集団で数値的に高かった。発現割合の高かった器官別大分類は全集団と日本人集団ともに「感染症および寄生虫症」および「胃腸障害」であった。最も多く報告された試験治療下での有害事象（基本語）は，全集団で鼻咽頭炎（それぞれ 11.5%および 14.5%），潰瘍性大腸炎（それぞれ 12.2%および 13.9%），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（それぞれ 5.1%および 7.7%）であり，日本人集団では鼻咽頭炎（それぞれ 30.0%および 42.5%），帯状疱疹（それぞれ 10.0%および 12.5%），潰瘍性大腸炎（いずれも 10.0%）であった。日本人集団では鼻咽頭炎および帯状疱疹の発現割合が全集団に比べて高かった。その他，トファシチニブで着目すべき有害事象（重篤な感染症，帯状疱疹，主要な心血管系事象，悪性腫瘍）については帯状疱疹を除き，日本人集団と全集団で発現状況が大きく異なる傾向はなかった。日本人集団で認められた帯状疱疹はいず

れも非重篤で重度の事象はなかった。データカットオフ時点で，日本人集団で認められた帯状疱疹の大半（7 例 8 件のうち 6 例 6 件）で回復が認められた。安全性プロファイルについて，日本人集団で新たな安全性上のシグナルはみられなかった。

なお，2017 年 9 月 30 日時点で 52 週以上の長期投与を受けた日本人集団（最長 3 年）において，安全性プロファイルに新たな安全性上の懸念は認められなかった。

付録 1（有害事象全件表）

試験治療下で認められたすべての有害事象について，試験別重症度別に以下に示した。

付録 1.1. A3921063 試験

Table S1-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921063

器官別大分類 基本語 （MedDRA v13.0）	プラセボ N = 48				トファシチニブ 0.5 mg BID N = 31				トファシチニブ 3 mg BID N = 33				トファシチニブ 10 mg BID N = 33				トファシチニブ 15 mg BID N = 49			
	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
白血球減少症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
中耳の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
耳鳴	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
結膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
胃腸障害	11	5	4	2	10	7	3	0	4	2	2	0	3	2	0	1	8	5	1	2
腹部膨満	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
腹痛	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0
腹部圧痛	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肛門直腸不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	9	3	4	2	5	3	2	0	3	1	2	0	2	1	0	1	3	1	0	2
下痢	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table S1-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921063

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA v13.0)	プラセボ N = 48				トファシチニブ 0.5 mg BID N = 31				トファシチニブ 3 mg BID N = 33				トファシチニブ 10 mg BID N = 33				トファシチニブ 15 mg BID N = 49			
	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
鼓腸	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
胃食道逆流性疾患	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
口唇上皮剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
悪心	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	1	1	0
嘔吐	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	1
全身障害および投与局所様態	3	2	1	0	3	2	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
無力症	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
発熱	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7	6	1	0	8	5	3	0	3	2	1	0	9	4	4	1	3	2	1	0
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
細菌尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
耳感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table S1-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921063

器官別大分類 / 基本語 (MedDRA v13.0)	プラセボ N = 48				トファシチニブ 0.5 mg BID N = 31				トファシチニブ 3 mg BID N = 33				トファシチニブ 10 mg BID N = 33				トファシチニブ 15 mg BID N = 49			
	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
毛包炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
せつ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
単純ヘルペス	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
インフルエンザ	3	3	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
鼻咽頭炎	1	1	0	0	2	1	1	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
術後膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
前腕骨折	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
関節損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
関節捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
食欲減退	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2	1	1	0	1	1	0	0	2	2	0	0	3	3	0	0	5	3	2	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	1	1	0

Table S1-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921063

器官別大分類	プラセボ				トファシチニブ															
					0.5 mg BID				3 mg BID				10 mg BID				15 mg BID			
基本語	N = 48				N = 31				N = 33				N = 33				N = 49			
（MedDRA v13.0）	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
背部痛	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
筋肉痛	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
神経系障害	3	2	0	1	5	4	1	0	3	3	0	0	4	4	0	0	5	4	1	0
浮動性めまい	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2	1	1	0
頭痛	2	2	0	0	2	1	1	0	3	3	0	0	3	3	0	0	4	4	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
虚血性脳卒中	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
不眠症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
ストレス	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
着色尿	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0
咳嗽	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5	4	0	1	0	0	0	0	2	2	0	0	3	2	1	0	1	1	0	0

Table S1-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921063

器官別大分類 基本語 （MedDRA v13.0）	プラセボ N = 48				トファシチニブ 0.5 mg BID N = 31				 3 mg BID N = 33				 10 mg BID N = 33				 15 mg BID N = 49			
	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
脱毛症	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
紅斑	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
そう痒症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮下結節	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
血圧変動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
深部静脈血栓症	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Source：Table 13.6.2.3
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度

Table S1-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921063

器官別大分類 基本語 （MedDRA v13.0）	プラセボ N = 48				トファシチニブ 0.5 mg BID N = 31				 3 mg BID N = 33				 10 mg BID N = 33				 15 mg BID N = 49			
	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	4	3	0	1	2	2	0	0	2	1	1	0	1	1	0	0	4	3	1	0
腹部膨満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
腹痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	3	2	0	1	1	1	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口唇乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
口唇上皮剥脱	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
悪心	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0
全身障害および投与局所様態	1	1	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
無力症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
全身健康状態低下	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
感染症および寄生虫症	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	0	4	1	3	0	0	0	0	0
腸管膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
インフルエンザ	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table S1-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921063

器官別大分類	プラセボ				トファシチニブ															
					0.5 mg BID				3 mg BID				10 mg BID				15 mg BID			
基本語	N = 48				N = 31				N = 33				N = 33				N = 49			
（MedDRA v13.0）	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
副鼻腔炎	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
関節捻挫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
代謝および栄養障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	1	1	0	0	2	1	1	0	1	1	0	0	2	2	0	0	3	2	1	0
浮動性めまい	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0
頭痛	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0	0	2	2	0	0	2	2	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
上気道の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	2	1	1	0	0	0	0	0
脱毛症	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
紅斑	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

Table S1-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921063

器官別大分類 基本語 （MedDRA v13.0）	プラセボ N = 48				トファシチニブ 0.5 mg BID N = 31				3 mg BID N = 33				10 mg BID N = 33				15 mg BID N = 49			
	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重	n	軽	中	重
血圧変動	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0

Source：Table 13.6.3.3
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度

付録 1.2. A3921094 試験

Table S2-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	19 (4.0)	11	7	1	7 (5.7)	5	2	0
貧血	11 (2.3)	6	5	0	6 (4.9)	4	2	0
好酸球増加症	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
リンパ節症	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
リンパ球減少症	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
心臓障害	8 (1.7)	7	0	1	2 (1.6)	2	0	0
急性冠動脈症候群	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
冠動脈狭窄	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
期外収縮	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
動悸	3 (0.6)	3	0	0	0	0	0	0
洞性徐脈	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
洞性頻脈	2 (0.4)	2	0	0	1 (0.8)	1	0	0
頻脈	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	3 (0.6)	3	0	0	1 (0.8)	1	0	0
難聴	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
耳の障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
回転性めまい	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	3 (0.6)	2	1	0	1 (0.8)	1	0	0
クッシング様症状	3 (0.6)	2	1	0	1 (0.8)	1	0	0
眼障害	3 (0.6)	2	1	0	5 (4.1)	4	1	0
結膜充血	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	2 (1.6)	2	0	0
眼部腫脹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
眼充血	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
霧視	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
胃腸障害	84 (17.6)	42	35	7	26 (21.3)	12	12	2
腹部膨満	6 (1.3)	5	1	0	2 (1.6)	2	0	0
腹痛	16 (3.4)	8	8	0	4 (3.3)	2	2	0
下腹部痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	7 (1.5)	5	2	0	2 (1.6)	1	1	0
腹部圧痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
裂肛	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0

Table S2-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
アフタ性口内炎	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
大腸炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	11 (2.3)	0	5	6	5 (4.1)	0	4	1
便秘	3 (0.6)	2	1	0	0	0	0	0
便意切迫	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
齲歯	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
下痢	3 (0.6)	3	0	0	0	0	0	0
憩室	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
消化不良	5 (1.1)	2	3	0	0	0	0	0
心窩部不快感	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腹膜垂炎	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
放屁	2 (0.4)	2	0	0	1 (0.8)	1	0	0
胃炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
痔核	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
腸管穿孔	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	3 (0.6)	3	0	0	0	0	0	0
悪心	15 (3.2)	6	9	0	5 (4.1)	4	1	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
膵脂肪変性	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	0	0	1
直腸出血	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	0	0	1
直腸しぶり	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
歯の知覚過敏	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
口内炎	2 (0.4)	2	0	0	1 (0.8)	1	0	0
舌腫脹	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
舌障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
歯痛	2 (0.4)	1	1	0	1 (0.8)	0	1	0
嘔吐	5 (1.1)	1	4	0	2 (1.6)	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	40 (8.4)	23	15	2	10 (8.2)	6	3	1
無力症	3 (0.6)	0	2	1	2 (1.6)	1	1	0
胸痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
疲労	10 (2.1)	5	4	1	4 (3.3)	2	1	1
炎症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	6 (1.3)	4	2	0	0	0	0	0
倦怠感	4 (0.8)	1	3	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0

Table S2-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
末梢腫脹	2 (0.4)	1	1	0	1 (0.8)	0	1	0
発熱	14 (2.9)	11	3	0	3 (2.5)	3	0	0
口渇	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	0	1	0
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
高ビリルビン血症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	2 (0.4)	1	0	1	0	0	0	0
造影剤アレルギー	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
薬物過敏症	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	111 (23.3)	75	33	3	19 (15.6)	14	5	0
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
気管支炎	3 (0.6)	1	2	0	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	0	1	0
結膜炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
耳感染	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
熱性感染症	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
毛包炎	9 (1.9)	7	2	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
せつ	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	7 (1.5)	3	4	0	2 (1.6)	1	1	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.4)	1	1	0	1 (0.8)	1	0	0
ウイルス性消化管感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	3 (0.6)	0	3	0	1 (0.8)	1	0	0
インフルエンザ	7 (1.5)	4	3	0	0	0	0	0
下気道感染	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
ウイルス性下気道感染	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
鼻咽頭炎	34 (7.1)	30	4	0	9 (7.4)	7	2	0
口腔カンジダ症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0

Table S2-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
口腔ヘルペス	2 (0.4)	1	1	0	1 (0.8)	1	0	0
外耳炎	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	3 (0.6)	3	0	0	1 (0.8)	1	0	0
肺炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
気道感染	2 (0.4)	0	2	0	1 (0.8)	0	1	0
鼻炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	2 (0.4)	2	0	0	1 (0.8)	1	0	0
扁桃炎	2 (0.4)	0	2	0	0	0	0	0
歯膿瘍	3 (0.6)	2	1	0	0	0	0	0
上気道感染	15 (3.2)	11	4	0	1 (0.8)	1	0	0
尿路感染	4 (0.8)	3	1	0	0	0	0	0
ウイルス感染	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	9 (1.9)	5	3	1	1 (0.8)	0	0	1
動物咬傷	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1
足関節部骨折	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
手骨折	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
関節損傷	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
末梢神経損傷	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
骨格損傷	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
熱傷	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
歯牙破折	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
手首関節骨折	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
臨床検査	39 (8.2)	27	9	3	4 (3.3)	2	1	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	2	1	0	1 (0.8)	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	1	0	1 (0.8)	1	0	0
血中コレステロール増加	10 (2.1)	10	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (2.5)	7	2	3	0	0	0	0
血中カリウム減少	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	3 (0.6)	1	2	0	1 (0.8)	0	0	1
心電図異常	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
大腸菌検査陽性	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0

Table S2-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	2	1	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
ヘモグロビン減少	2 (0.4)	1	1	0	1 (0.8)	1	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
B型肝炎DNA測定陽性	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
脂質増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白異常	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	4 (0.8)	4	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
赤血球数増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
尿量増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
体重減少	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
体重増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	17 (3.6)	13	4	0	0	0	0	0
食欲減退	3 (0.6)	2	1	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	6 (1.3)	5	1	0	0	0	0	0
高脂血症	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
低アルブミン血症	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
ビタミンB12欠乏	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	31 (6.5)	24	6	1	12 (9.8)	9	3	0
関節痛	14 (2.9)	12	1	1	6 (4.9)	4	2	0
関節炎	4 (0.8)	2	2	0	1 (0.8)	1	0	0
背部痛	6 (1.3)	5	1	0	3 (2.5)	2	1	0
鼡径部痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	3 (0.6)	3	0	0	1 (0.8)	1	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	2 (0.4)	2	0	0	2 (1.6)	2	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
四肢痛	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
顎痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0

Table S2-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
脊柱変形	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
顎関節症候群	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.4)	2	0	0	1 (0.8)	1	0	0
良性腺腫	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
扁平上皮癌	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	53 (11.1)	29	23	1	11 (9.0)	9	2	0
意識変容状態	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
頚原性頭痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	4 (0.8)	1	3	0	1 (0.8)	1	0	0
味覚異常	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
頭痛	37 (7.8)	20	16	1	8 (6.6)	6	2	0
嗜眠	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
片頭痛	4 (0.8)	2	2	0	0	0	0	0
眼振	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
錯感覚	3 (0.6)	3	0	0	1 (0.8)	1	0	0
失神寸前の状態	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
精神障害	8 (1.7)	7	1	0	2 (1.6)	0	1	1
異常な夢	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	0	1	0
全般性不安障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
不眠症	3 (0.6)	3	0	0	0	0	0	0
易刺激性	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.2)	0	1	0	1 (0.8)	0	0	1
自殺念慮	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
腎および尿路障害	3 (0.6)	2	1	0	1 (0.8)	0	1	0
排尿困難	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
緊張性膀胱	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腎結石症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
腎臓痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	3 (0.6)	3	0	0	3 (2.5)	1	2	0
乳房障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
乳房腫瘤	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
月経障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0

Table S2-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
不正子宮出血	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
外陰嚢胞	0	0	0	0	1 (2.2)	0	1	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (4.2)	17	3	0	5 (4.1)	4	1	0
喘息	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
カタル	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
咳嗽	7 (1.5)	6	1	0	3 (2.5)	3	0	0
咽喉乾燥	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
鼻出血	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
鼻閉	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	4 (0.8)	3	1	0	1 (0.8)	1	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
呼吸障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	40 (8.4)	27	12	1	6 (4.9)	6	0	0
ざ瘡	10 (2.1)	8	2	0	0	0	0	0
脱毛症	5 (1.1)	2	3	0	1 (0.8)	1	0	0
皮膚炎	3 (0.6)	3	0	0	0	0	0	0
薬疹	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
皮膚乾燥	3 (0.6)	3	0	0	1 (0.8)	1	0	0
斑状出血	1 (0.2)	0	1	0	1 (0.8)	1	0	0
湿疹	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
毛髪成長異常	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
多汗症	2 (0.4)	1	1	0	1 (0.8)	1	0	0
丘疹	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
そう痒症	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
乾癬	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
発疹	4 (0.8)	3	1	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	2 (0.4)	0	2	0	0	0	0	0
脂漏	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
血管障害	12 (2.5)	4	5	3	1 (0.8)	0	1	0

Table S2-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
大動脈解離	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
ほてり	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
高血圧	6 (1.3)	2	3	1	1 (0.8)	0	1	0
起立性低血圧	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
側頭動脈炎	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
静脈血栓症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0

Source：Table 14.3.1.2.6
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度

Table S2-2. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921094（トファシチニブ 15 mg BID）

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 15 mg BID N = 16 n（%）	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	0	0	1
貧血	1 (6.3)	0	0	1
胃腸障害	3 (18.8)	3	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (6.3)	1	0	0
放屁	1 (6.3)	1	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (6.3)	1	0	0
悪心	1 (6.3)	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	2	0	0
疲労	1 (6.3)	1	0	0
発熱	1 (6.3)	1	0	0
感染症および寄生虫症	6 (37.5)	3	3	0
毛包炎	1 (6.3)	1	0	0
胃腸炎	1 (6.3)	0	1	0
鼻咽頭炎	3 (18.8)	2	1	0
副鼻腔炎	2 (12.5)	1	1	0
上気道感染	1 (6.3)	1	0	0
臨床検査	3 (18.8)	3	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (6.3)	1	0	0
肝機能検査異常	1 (6.3)	1	0	0
白血球数増加	1 (6.3)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	1	0	0
筋肉痛	1 (6.3)	1	0	0
精神障害	2 (12.5)	1	0	1
不安	1 (6.3)	1	0	0
抑うつ気分	1 (6.3)	0	0	1
腎および尿路障害	1 (6.3)	1	0	0
排尿困難	1 (6.3)	1	0	0
血尿	1 (6.3)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	6 (37.5)	4	2	0
ざ瘡	3 (18.8)	3	0	0
脱毛症	1 (6.3)	0	1	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (6.3)	0	1	0
寝汗	1 (6.3)	1	0	0

Source：Table 14.3.1.2.6.1
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度
なお，トファシチニブ 15 mg BID 群の有害事象（治験薬との関連あり）の集計は実施していない。

Table S2-3. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	7 (1.5)	6	1	0	0	0	0	0
貧血	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
好酸球増加症	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
リンパ球減少症	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (0.6)	3	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
洞性頻脈	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
胃腸障害	38 (8.0)	18	18	2	10 (8.2)	7	2	1
腹部膨満	4 (0.8)	3	1	0	1 (0.8)	1	0	0
腹痛	5 (1.1)	3	2	0	0	0	0	0
下腹部痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
上腹部痛	2 (0.4)	0	2	0	1 (0.8)	0	1	0
腹部圧痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
アフタ性口内炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
潰瘍性大腸炎	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
便秘	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
便意切迫	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
下痢	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
消化不良	4 (0.8)	1	3	0	0	0	0	0
放屁	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
胃炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
腸管穿孔	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	9 (1.9)	4	5	0	3 (2.5)	3	0	0
口腔粘膜紅斑	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
膵脂肪変性	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1
口内炎	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
舌腫脹	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
舌障害	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
嘔吐	3 (0.6)	0	3	0	1 (0.8)	0	1	0

Table S2-3. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (3.4)	10	6	0	6 (4.9)	4	1	1
無力症	1 (0.2)	0	1	0	1 (0.8)	1	0	0
悪寒	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
疲労	6 (1.3)	3	3	0	3 (2.5)	1	1	1
インフルエンザ様疾患	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
倦怠感	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
発熱	5 (1.1)	4	1	0	2 (1.6)	2	0	0
口渇	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	46 (9.7)	30	15	1	6 (4.9)	5	1	0
急性副鼻腔炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
カンジダ感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
膀胱炎	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
大腸菌性尿路感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
熱性感染症	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
毛包炎	7 (1.5)	5	2	0	0	0	0	0
真菌感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
せつ	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	2 (0.4)	0	2	0	1 (0.8)	1	0	0
インフルエンザ	4 (0.8)	3	1	0	0	0	0	0
下気道感染	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	8 (1.7)	6	2	0	4 (3.3)	3	1	0
口腔真菌感染	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
歯周炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
気道感染	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
歯膿瘍	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
上気道感染	6 (1.3)	6	0	0	0	0	0	0
尿路感染	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	1 (2.2)	1	0	0
外陰腟真菌感染	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
臨床検査	27 (5.7)	22	3	2	2 (1.6)	0	1	1

Table S2-3. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	9 (1.9)	9	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (1.9)	6	1	2	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1
大腸菌検査陽性	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (0.6)	2	1	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
B型肝炎DNA測定陽性	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白減少	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白異常	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	4 (0.8)	4	0	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
赤血球数増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
尿量増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	10 (2.1)	9	1	0	0	0	0	0
食欲減退	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	6 (1.3)	5	1	0	0	0	0	0
高脂血症	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
高トリグリセリド血症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	5 (1.1)	4	1	0	4 (3.3)	2	2	0
関節痛	4 (0.8)	4	0	0	2 (1.6)	1	1	0
関節炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
背部痛	1 (0.2)	1	0	0	2 (1.6)	1	1	0
筋痙縮	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
筋骨格硬直	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
神経系障害	28 (5.9)	16	12	0	5 (4.1)	3	2	0
頚原性頭痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	2 (0.4)	0	2	0	0	0	0	0
味覚異常	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
頭痛	21 (4.4)	10	11	0	4 (3.3)	2	2	0
片頭	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼振	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
錯感覚	2 (0.4)	2	0	0	1 (0.8)	1	0	0

Table S2-3. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
精神障害	5 (1.1)	5	0	0	1 (0.8)	0	0	1
異常な夢	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
全般性不安障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
不眠症	2 (0.4)	2	0	0	0	0	0	0
神経過敏	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
睡眠障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	0	1
腎および尿路障害	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
排尿困難	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
腎臓痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	2 (0.4)	2	0	0	1 (0.8)	0	1	0
乳房障害	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
乳房腫瘤	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
月経困難症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (2.1)	9	1	0	2 (1.6)	1	1	0
咳嗽	5 (1.1)	5	0	0	1 (0.8)	1	0	0
咽喉乾燥	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	1 (0.8)	0	1	0
呼吸障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
鼻漏	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
くしゃみ	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	28 (5.9)	20	8	0	6 (4.9)	6	0	0
ざ瘡	7 (1.5)	7	0	0	0	0	0	0
脱毛症	5 (1.1)	2	3	0	1 (0.8)	1	0	0
皮膚炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	3 (0.6)	3	0	0	1 (0.8)	1	0	0
斑状出血	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
湿疹	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
毛髪成長異常	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
多汗症	1 (0.2)	0	1	0	1 (0.8)	1	0	0
丘疹	0	0	0	0	1 (0.8)	1	0	0
そう痒症	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.8)	1	0	0
発疹	3 (0.6)	2	1	0	0	0	0	0
紅斑性皮疹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0

Table S2-3. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921094

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 476 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 122 n（%）	軽	中	重
丘疹性皮疹	2 (0.4)	1	1	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
脂漏	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
血管障害	8 (1.7)	4	3	1	0	0	0	0
ほてり	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
高血圧	3 (0.6)	2	1	0	0	0	0	0
起立性低血圧	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
側頭動脈炎	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
血栓性静脈炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
静脈血栓症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0

Source：Table 14.3.1.3.6.1
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度

付録 1.3. A3921095 試験

Table S3-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	16 (3.7)	7	9	0	3 (2.7)	1	2	0
貧血	11 (2.6)	4	7	0	3 (2.7)	1	2	0
内出血発生の増加傾向	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
白血球増加症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
白血球減少症	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
汎血球減少症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (0.7)	2	1	0	2 (1.8)	0	1	1
徐脈	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1	0
左脚ブロック	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
耳および迷路障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
内分泌障害	4 (0.9)	3	1	0	0	0	0	0
クッシング様症状	3 (0.7)	2	1	0	0	0	0	0
甲状腺腫	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼障害	8 (1.9)	7	1	0	3 (2.7)	3	0	0
眼瞼炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
結膜刺激	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
眼乾燥	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
眼刺激	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼部腫脹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
虹彩炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
ぶどう膜炎	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
霧視	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	79 (18.4)	46	20	13	24 (21.4)	12	8	4
腹部不快感	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	4 (0.9)	3	1	0	1 (0.9)	1	0	0
腹痛	9 (2.1)	4	4	1	6 (5.4)	3	3	0
上腹部痛	7 (1.6)	6	1	0	0	0	0	0
腹部圧痛	6 (1.4)	5	1	0	0	0	0	0
空気嚥下	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0

Table S3-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
裂肛	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
痔瘻	1 (0.2)	0	0	1	1 (0.9)	0	1	0
アフタ性口内炎	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.9)	1	0	0
潰瘍性大腸炎	13 (3.0)	2	4	7	6 (5.4)	0	3	3
便秘	3 (0.7)	1	1	1	0	0	0	0
クローン病	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
便意切迫	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
下痢	4 (0.9)	2	2	0	0	0	0	0
憩室	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
消化不良	7 (1.6)	3	4	0	1 (0.9)	1	0	0
小腸炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
放屁	5 (1.2)	3	2	0	1 (0.9)	1	0	0
食中毒	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
排便回数増加	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	4 (0.9)	2	2	0	0	0	0	0
歯肉出血	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
痔出血	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
痔核	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
血栓性痔核	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腸管穿孔	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
大腸ポリープ	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (0.5)	2	0	0	1 (0.9)	1	0	0
悪心	12 (2.8)	9	3	0	4 (3.6)	3	1	0
嚥下痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
排便痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
消化性潰瘍	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
肛門周囲紅斑	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
肛門周囲痛	2 (0.5)	0	1	1	1 (0.9)	1	0	0
直腸出血	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
流涎過多	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
歯痛	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
嘔吐	4 (0.9)	2	2	0	1 (0.9)	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	37 (8.6)	26	9	2	8 (7.1)	6	2	0
無力症	5 (1.2)	3	1	1	2 (1.8)	2	0	0
胸部不快感	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
胸痛	4 (0.9)	2	2	0	2 (1.8)	1	1	0

Table S3-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
悪寒	3 (0.7)	2	0	1	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
疲労	7 (1.6)	4	3	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
局所腫脹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	6 (1.4)	5	1	0	4 (3.6)	3	1	0
発熱	10 (2.3)	9	1	0	1 (0.9)	1	0	0
口渇	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
食物アレルギー	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	78 (18.2)	60	17	1	17 (15.2)	12	5	0
膿疱性ざ瘡	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
体部白癬	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
気管支炎	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
毛包炎	3 (0.7)	3	0	0	0	0	0	0
せつ	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
ウイルス性胃炎	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
胃腸炎	2 (0.5)	0	2	0	1 (0.9)	1	0	0
ウイルス性胃腸炎	2 (0.5)	1	1	0	1 (0.9)	1	0	0
消化管感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
歯肉炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
麦粒腫	3 (0.7)	3	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
鼻咽頭炎	21 (4.9)	19	2	0	4 (3.6)	2	2	0
口腔カンジダ症	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	2 (0.5)	2	0	0	2 (1.8)	2	0	0
中耳炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
爪囲炎	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
咽頭炎	7 (1.6)	4	2	1	0	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
鼻炎	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	3 (0.7)	1	2	0	1 (0.9)	1	0	0

Table S3-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
癜風	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
歯膿瘍	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
歯感染	2 (0.5)	1	1	0	1 (0.9)	1	0	0
上気道感染	10 (2.3)	7	3	0	5 (4.5)	3	2	0
尿道炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
尿路感染	6 (1.4)	6	0	0	0	0	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1	0
ウイルス性上気道感染	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	5 (1.2)	3	1	1	4 (3.6)	2	2	0
脳振盪	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼挫傷	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
顔面骨骨折	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
転倒	1 (0.2)	0	0	1	2 (1.8)	2	0	0
大腿骨骨折	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
手骨折	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1	0
股関節部骨折	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
肉離れ	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
交通事故	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1	0
脊柱損傷	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
臨床検査	39 (9.1)	26	13	0	8 (7.1)	4	2	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	0	2 (1.8)	2	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	0	2 (1.8)	2	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	13 (3.0)	9	4	0	3 (2.7)	1	1	1
血中ブドウ糖増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
体温上昇	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
呼吸音異常	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白異常	2 (0.5)	2	0	0	1 (0.9)	1	0	0
C-反応性蛋白増加	3 (0.7)	3	0	0	0	0	0	0

Table S3-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
心雑音	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
ヘマトクリット減少	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
ヘモグロビン減少	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
肝機能検査異常	1 (0.2)	0	1	0	1 (0.9)	0	1	0
低比重リポ蛋白増加	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.9)	1	0	0
単球数減少	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
ビタミンB12減少	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
体重減少	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
体重増加	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
尿中白血球陽性	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	21 (4.9)	16	5	0	3 (2.7)	1	1	1
食欲減退	2 (0.5)	2	0	0	1 (0.9)	1	0	0
脱水	0	0	0	0	2 (1.8)	0	1	1
体液貯留	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	7 (1.6)	5	2	0	0	0	0	0
高血糖	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.9)	0	0	1
高カリウム血症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
高脂血症	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
血液量減少症	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
鉄欠乏	3 (0.7)	3	0	0	0	0	0	0
栄養障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
2型糖尿病	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
亜鉛欠乏	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	36 (8.4)	21	15	0	7 (6.3)	6	1	0
関節痛	11 (2.6)	7	4	0	6 (5.4)	5	1	0
関節炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
背部痛	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
骨痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0

Table S3-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
側腹部痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
鼡径部痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
関節硬直	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
関節腫脹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	5 (1.2)	2	3	0	0	0	0	0
筋攣縮	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	4 (0.9)	4	0	0	1 (0.9)	1	0	0
筋骨格痛	3 (0.7)	1	2	0	0	0	0	0
筋肉痛	4 (0.9)	3	1	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	2 (1.8)	2	0	0
骨減少症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	3 (0.7)	3	0	0	0	0	0	0
四肢痛	3 (0.7)	3	0	0	0	0	0	0
関節周囲炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
仙腸骨炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (0.7)	1	1	1	1 (0.9)	0	0	1
基底細胞癌	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
大腸腺腫	1 (0.2)	0	0	1	0	0	0	0
結腸新生物	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
胃腸管腺腫	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	46 (10.7)	33	13	0	11 (9.8)	7	4	0
灼熱感	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
注意力障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	13 (3.0)	11	2	0	3 (2.7)	3	0	0
味覚異常	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
頭部不快感	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
頭痛	33 (7.7)	20	13	0	9 (8.0)	5	4	0
感覚鈍麻	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
片頭痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
精神運動亢進	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
傾眠	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
緊張性頭痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
精神障害	12 (2.8)	7	5	0	1 (0.9)	0	1	0
不安	4 (0.9)	3	1	0	1 (0.9)	0	1	0

Table S3-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
うつ病	3 (0.7)	0	3	0	0	0	0	0
不眠症	3 (0.7)	3	0	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
リビドー障害	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
心的外傷後ストレス障害	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
睡眠障害	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	7 (1.6)	6	1	0	1 (0.9)	0	0	1
排尿困難	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腎結石症	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
頻尿	3 (0.7)	3	0	0	0	0	0	0
蛋白尿	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腎仙痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
尿閉	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (1.4)	5	1	0	0	0	0	0
乳房分泌	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
乳房痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
乳房腫脹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
性器発疹	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
過少月経	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
月経遅延	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
精巣痛	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	17 (4.0)	12	5	0	6 (5.4)	6	0	0
咳嗽	6 (1.4)	4	2	0	3 (2.7)	3	0	0
呼吸困難	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
鼻出血	3 (0.7)	2	1	0	1 (0.9)	1	0	0
口腔咽頭痛	3 (0.7)	3	0	0	3 (2.7)	3	0	0
咽頭紅斑	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
咽頭潰瘍	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
胸膜痛	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
呼吸障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
低音性連続性ラ音	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
喘鳴	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	41 (9.6)	35	6	0	14 (12.5)	11	3	0
ざ瘡	15 (3.5)	14	1	0	1 (0.9)	1	0	0

Table S3-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
脱毛症	3 (0.7)	3	0	0	2 (1.8)	0	2	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.9)	1	0	0
接触性皮膚炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
斑状出血	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
紅斑	2 (0.5)	1	1	0	1 (0.9)	1	0	0
結節性紅斑	2 (0.5)	1	1	0	3 (2.7)	3	0	0
多汗症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
寝汗	1 (0.2)	1	0	0	2 (1.8)	2	0	0
そう痒症	2 (0.5)	0	2	0	1 (0.9)	1	0	0
発疹	7 (1.6)	7	0	0	2 (1.8)	2	0	0
毛孔性皮疹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
日光皮膚炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.9)	0	1	0
血管障害	7 (1.6)	4	3	0	4 (3.6)	4	0	0
血腫	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	4 (3.6)	4	0	0
高血圧	3 (0.7)	1	2	0	0	0	0	0
蒼白	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
末梢静脈疾	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
静脈血栓症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0

Source：Table 14.3.1.2.6
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度

Table S3-2. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921095（トファシチニブ 15 mg BID）

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 15 mg BID N = 6 n (%)	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	1 (16.7)	0	1	0
貧血	1 (16.7)	0	1	0
胃腸障害	1 (16.7)	1	0	0
上腹部痛	1 (16.7)	1	0	0
感染症および寄生虫症	1 (33.3)	1	0	0
外陰部腟カンジダ症	1 (33.3)	1	0	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (16.7)	1	0	0
挫傷	1 (16.7)	1	0	0
臨床検査	1 (16.7)	1	0	0
尿検査異常	1 (16.7)	1	0	0
代謝および栄養障害	1 (16.7)	1	0	0
高コレステロール血症	1 (16.7)	1	0	0
高トリグリセリド血症	1 (16.7)	1	0	0

Source：Table 14.3.1.2.6.1
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度
なお，トファシチニブ 15 mg BID 群の有害事象（治験薬との関連あり）の集計は実施していない。

Table S3-3. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	4 (0.9)	1	3	0	0	0	0	0
貧血	3 (0.7)	1	2	0	0	0	0	0
白血球減少症	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
心臓障害	2 (0.5)	2	0	0	2 (1.8)	0	1	1
徐脈	0	0	0	0	1 (0.9)	0	1	0
うっ血性心不全	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
内分泌障害	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
クッシング様症状	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
甲状腺腫	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼障害	3 (0.7)	3	0	0	0	0	0	0
眼刺激	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
眼痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	25 (5.8)	13	11	1	2 (1.8)	2	0	0
腹部不快感	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腹部膨満	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
上腹部痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腹部圧痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
空気嚥下	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
アフタ性口内炎	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
潰瘍性大腸炎	2 (0.5)	0	1	1	0	0	0	0
下痢	3 (0.7)	1	2	0	0	0	0	0
口内乾燥	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
消化不良	4 (0.9)	0	4	0	0	0	0	0
放屁	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
口腔内潰瘍形成	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	5 (1.2)	5	0	0	0	0	0	0
嚥下痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
直腸出血	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
舌潰瘍	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (4.4)	14	5	0	0	0	0	0
無力症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
胸部不快感	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0

Table S3-3. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
胸痛	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
顔面浮腫	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
疲労	5 (1.2)	3	2	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	5 (1.2)	4	1	0	0	0	0	0
発熱	5 (1.2)	5	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	33 (7.7)	25	7	1	6 (5.4)	4	2	0
膿疱性ざ瘡	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
結膜炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
サイトメガロウイルス感染	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
毛包炎	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
せつ	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
歯肉炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
帯状疱疹	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
鼻咽頭炎	9 (2.1)	7	2	0	2 (1.8)	1	1	0
口腔カンジダ症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
爪囲炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	3 (0.7)	2	0	1	0	0	0	0
膿疱性皮疹	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
鼻炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.2)	0	1	0	1 (0.9)	1	0	0
上気道感染	2 (0.5)	2	0	0	2 (1.8)	1	1	0
尿道炎	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
尿路感染	3 (0.7)	3	0	0	0	0	0	0
臨床検査	19 (4.4)	14	5	0	5 (4.5)	2	1	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0

Table S3-3. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ異常	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (1.8)	2	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	11 (2.6)	7	4	0	2 (1.8)	0	1	1
C-反応性蛋白増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
単球数減少	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
血小板数増加	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
体重増加	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	11 (2.6)	8	3	0	1 (0.9)	0	0	1
脱水	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
体液貯留	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
高カルシウム血症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	7 (1.6)	5	2	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
高脂血症	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	12 (2.8)	5	7	0	1 (0.9)	1	0	0
関節痛	4 (0.9)	2	2	0	1 (0.9)	1	0	0
関節炎	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
背部痛	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
骨痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
筋骨格系胸痛	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
筋肉痛	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
四肢痛	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (0.5)	1	1	0	0	0	0	0
基底細胞癌	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0

Table S3-3. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
胃腸管腺腫	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
神経系障害	29 (6.8)	19	10	0	6 (5.4)	3	3	0
注意力障害	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	5 (1.2)	4	1	0	1 (0.9)	1	0	0
味覚異常	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
頭痛	26 (6.1)	16	10	0	6 (5.4)	3	3	0
精神運動亢進	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
精神障害	5 (1.2)	4	1	0	1 (0.9)	0	1	0
不安	2 (0.5)	1	1	0	1 (0.9)	0	1	0
うつ病	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
不眠症	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
易刺激性	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.9)	0	0	1
頻尿	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
腎不全	0	0	0	0	1 (0.9)	0	0	1
生殖系および乳房障害	2 (0.5)	2	0	0	0	0	0	0
月経遅延	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0
精巣痛	1 (0.4)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	8 (1.9)	6	2	0	2 (1.8)	2	0	0
咳嗽	4 (0.9)	3	1	0	1 (0.9)	1	0	0
鼻出血	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.9)	1	0	0
咽頭潰瘍	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
胸膜痛	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	21 (4.9)	17	4	0	7 (6.3)	4	3	0
ざ瘡	7 (1.6)	6	1	0	0	0	0	0
脱毛症	2 (0.5)	2	0	0	2 (1.8)	0	2	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.9)	1	0	0
斑状出血	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
湿疹	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
紅斑	1 (0.2)	0	1	0	0	0	0	0
多汗症	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
そう痒症	1 (0.2)	0	1	0	1 (0.9)	1	0	0
発疹	3 (0.7)	3	0	0	1 (0.9)	1	0	0
毛孔性皮疹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
丘疹性皮疹	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0

Table S3-3. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921095

器官別大分類 基本語 （MedDRA v18.0）	トファシチニブ 10 mg BID N = 429 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 112 n（%）	軽	中	重
蕁麻疹	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.9)	0	1	0
血管障害	1 (0.2)	1	0	0	2 (1.8)	2	0	0
血腫	1 (0.2)	1	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
末梢静脈疾患	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0

Source：Table 14.3.1.3.6.1，14.3.1.2.6
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度

付録 1.4. A3921096 試験

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198				トファシチニブ 10 mg BID N = 196				プラセボ N = 198			
	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	11 (5.6)	7	3	1	6 (3.1)	4	1	1	6 (3.0)	3	3	0
貧血	8 (4.0)	6	2	0	4 (2.0)	2	1	1	3 (1.5)	0	3	0
慢性疾患の貧血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
好中球減少症	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血小板増加症	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
白血球障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (1.5)	2	1	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0
第一度房室ブロック	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
徐脈	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
冠動脈疾患	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋梗塞	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心筋虚血	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動悸	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
頻脈	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性，家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
ジルベール症候群	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
耳および迷路障害	4 (2.0)	2	2	0	4 (2.0)	3	1	0	2 (1.0)	2	0	0
耳痛	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
耳管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
耳管閉塞	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
聴力低下	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感音性聴力低下	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
耳鳴	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
回転性めまい	2 (1.0)	1	1	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
内分泌障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
副腎機能不全	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	4 (2.0)	3	1	0	9 (4.6)	4	5	0	6 (3.0)	5	0	1
眼瞼炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
白内障	0	0	0	0	3 (1.5)	1	2	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
上強膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
眼の障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
眼刺激	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
緑内障	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
虹彩炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼充血	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
網膜裂孔	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1
強膜変色	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
強膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
眼球乾燥症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	67 (33.8)	30	32	5	62 (31.6)	25	30	7	95 (48.0)	32	50	13
腹部不快感	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
腹部膨満	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
腹痛	5 (2.5)	3	2	0	7 (3.6)	5	2	0	11 (5.6)	4	6	1
下腹部痛	1 (0.5)	0	1	0	2 (1.0)	0	2	0	3 (1.5)	3	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	2 (1.0)	1	1	0	4 (2.0)	3	1	0
腹部圧痛	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
肛門失禁	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
肛門そう痒症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	3 (1.5)	2	1	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
大腸炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	0	1	0
潰瘍性大腸炎	36 (18.2)	5	26	5	29 (14.8)	8	16	5	71 (35.9)	15	44	12
結腸異形成	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
便秘	2 (1.0)	1	1	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
便意切迫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
下痢	3 (1.5)	3	0	0	9 (4.6)	4	4	1	5 (2.5)	3	2	0
消化不良	4 (2.0)	3	1	0	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0
嚥下障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0	3 (1.5)	2	1	0
食中毒	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
排便回数増加	3 (1.5)	2	1	0	1 (0.5)	0	1	0	4 (2.0)	3	1	0
胃障害	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	1	0	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
びらん性胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
胃腸障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
胃腸異形成	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸出血	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	3 (1.5)	3	0	0	5 (2.6)	2	3	0	1 (0.5)	1	0	0
歯肉出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
血便排泄	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	2 (1.0)	2	0	0
痔核	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0
鼠径ヘルニア	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
大腸ポリープ	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
口唇水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
口腔内潰瘍形成	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	1 (0.5)	1	0	0	8 (4.1)	6	1	1	5 (2.5)	2	3	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
口腔内不快感	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
直腸出血	3 (1.5)	2	1	0	3 (1.5)	2	1	0	3 (1.5)	2	1	0
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
舌苔	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
歯痛	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.5)	2	1	0	1 (0.5)	1	0	0
嘔吐	3 (1.5)	3	0	0	6 (3.1)	5	0	1	2 (1.0)	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22 (11.1)	15	5	2	27 (13.8)	20	7	0	26 (13.1)	19	6	1
無力症	3 (1.5)	2	0	1	2 (1.0)	1	1	0	4 (2.0)	3	1	0
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
胸痛	2 (1.0)	1	0	1	5 (2.6)	2	3	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
状態悪化	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
嚢胞	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
疲労	8 (4.0)	4	4	0	4 (2.0)	4	0	0	11 (5.6)	8	3	0
冷感	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	4 (2.0)	3	1	0	3 (1.5)	3	0	0	1 (0.5)	1	0	0
注射部位硬結	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
局所腫脹	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
倦怠感	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
小結節	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
末梢性浮腫	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
疼痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	0	0	1
偽ポリープ	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
発熱	3 (1.5)	3	0	0	6 (3.1)	4	2	0	5 (2.5)	4	1	0
乾燥症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
肝胆道系障害	2 (1.0)	1	1	0	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0
急性胆嚢炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
季節性アレルギー	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	71 (35.9)	44	25	2	78 (39.8)	42	33	3	48 (24.2)	31	17	0
膿疱性ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
肛門膿瘍	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
回虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
細菌性大腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
細菌性下痢	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0
気管支炎	5 (2.5)	2	3	0	6 (3.1)	4	2	0	3 (1.5)	2	1	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
カンピロバクター胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1	1	0
結膜炎	0	0	0	0	3 (1.5)	2	1	0	0	0	0	0
膀胱炎	1 (0.5)	1	0	0	4 (2.0)	4	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
耳感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
エンテロウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
眼感染	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0
毛包炎	2 (1.0)	1	1	0	5 (2.6)	3	2	0	1 (0.5)	1	0	0
皮膚真菌感染	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
せつ	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
胃腸炎	6 (3.0)	4	2	0	8 (4.1)	5	2	1	5 (2.5)	2	3	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	3 (1.5)	1	2	0	2 (1.0)	0	2	0
真菌性消化管感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	1	0	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
歯肉炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
単純ヘルペス	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0
帯状疱疹	2 (1.0)	0	2	0	10 (5.1)	1	9	0	1 (0.5)	1	0	0
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.5)	3	0	0	1 (0.5)	1	0	0
感染性大腸炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ	4 (2.0)	1	2	1	7 (3.6)	3	3	1	7 (3.5)	4	3	0
喉頭炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	19 (9.6)	16	3	0	27 (13.8)	19	8	0	11 (5.6)	10	1	0
爪真菌症	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	4 (2.0)	4	0	0	5 (2.6)	5	0	0	0	0	0	0
外耳炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
会陰膿瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	6 (3.0)	4	2	0	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.5)	3	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
肺炎	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
処置後感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
気道感染	3 (1.5)	0	3	0	3 (1.5)	3	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	6 (3.0)	3	3	0	2 (1.0)	0	2	0	2 (1.0)	1	1	0
皮膚カンジダ	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌感染	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	0	1	0
癜風	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	2 (1.0)	1	0	1	2 (1.0)	1	1	0	1 (0.5)	0	1	0
歯膿瘍	2 (1.0)	1	1	0	4 (2.0)	1	3	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	13 (6.6)	12	1	0	12 (6.1)	9	3	0	7 (3.5)	6	1	0
細菌性上気道感染	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
尿路感染	5 (2.5)	5	0	0	6 (3.1)	4	2	0	4 (2.0)	3	1	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
ウイルス感染	2 (1.0)	1	1	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0
傷害，中毒および処置合併症	14 (7.1)	7	5	2	14 (7.1)	9	5	0	5 (2.5)	3	1	1
肛門損傷	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
動物咬傷	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
挫傷	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	1	1	0	1 (0.5)	0	0	1
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
転倒	2 (1.0)	0	2	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
足骨折	1 (0.5)	0	0	1	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
眼内異物	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
関節脱臼	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯断裂	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
靭帯捻挫	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
四肢圧挫損傷	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下肢骨折	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
腰椎骨折	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肉離れ	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経損傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
外傷後頚部症候群	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
交通事故	2 (1.0)	0	1	1	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
腱断裂	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
熱傷	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
舌損傷	0	0	0	0	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0
尺骨骨折	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0
臨床検査	21 (10.6)	19	2	0	33 (16.8)	22	10	1	17 (8.6)	10	6	1
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	4 (2.0)	2	2	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198				トファシチニブ 10 mg BID N = 196				プラセボ N = 198			
	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	3 (1.5)	3	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (3.0)	6	0	0	13 (6.6)	9	3	1	4 (2.0)	2	1	1
血中ブドウ糖異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン減少	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体温上昇	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白異常	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1	1	0
C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	2 (1.0)	0	2	0
クロストリジウム検査陽性	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
心電図QT間隔異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
心電図異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
好酸球数増加	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.5)	1	2	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血液学的検査異常	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
高比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
眼圧上昇	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
脂質増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球数減少	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
好中球数増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸検査異常	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中赤血球	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
体重減少	1 (0.5)	0	1	0	2 (1.0)	1	1	0	1 (0.5)	1	0	0
体重増加	3 (1.5)	3	0	0	4 (2.0)	3	1	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
代謝および栄養障害	11 (5.6)	9	2	0	20 (10.2)	15	5	0	9 (4.5)	6	3	0
食欲減退	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1	1	0
脂質異常症	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
体液貯留	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
痛風	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1	1	0
高コレステロール血症	4 (2.0)	4	0	0	11 (5.6)	7	4	0	2 (1.0)	1	1	0
高血糖	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (0.5)	0	1	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0
低リン酸血症	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
鉄欠乏	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
ビタミンB12欠乏	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ビタミンD欠乏	2 (1.0)	2	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	36 (18.2)	22	13	1	35 (17.9)	21	14	0	37 (18.7)	21	14	2
強直性脊椎炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
関節痛	17 (8.6)	13	4	0	17 (8.7)	9	8	0	19 (9.6)	14	3	2
関節炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	2 (1.0)	0	2	0
関節石灰化	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
腋窩腫瘤	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	5 (2.5)	4	1	0	6 (3.1)	3	3	0	4 (2.0)	2	2	0
骨梗塞	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
軟骨疾患	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
鼠径部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
椎間板障害	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
椎間板突出	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
関節滲出液	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
関節硬直	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0
関節腫脹	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
筋痙縮	1 (0.5)	0	1	0	3 (1.5)	3	0	0	0	0	0	0
筋力低下	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
筋骨格痛	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	5 (2.5)	2	3	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198				トファシチニブ 10 mg BID N = 196				プラセボ N = 198			
	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重
筋骨格硬直	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	6 (3.0)	4	1	1	1 (0.5)	1	0	0	4 (2.0)	2	1	1
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0
骨粗鬆症	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
四肢痛	6 (3.0)	5	1	0	2 (1.0)	2	0	0	2 (1.0)	1	1	0
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢関節炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
足底筋膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
多発性関節炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
仙腸骨炎	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
脊椎すべり症	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
滑膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
腱痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.0)	2	0	0	5 (2.6)	4	1	0	2 (1.0)	0	2	0
基底細胞癌	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0
ボーエン病	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
浸潤性乳管癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
子宮平滑筋腫	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	26 (13.1)	22	4	0	14 (7.1)	5	7	2	14 (7.1)	10	3	1
灼熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
頚原性頭痛	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	3 (1.5)	3	0	0	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.5)	3	0	0
全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0
頭痛	17 (8.6)	14	3	0	6 (3.1)	3	3	0	12 (6.1)	8	3	1
感覚鈍麻	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
腰仙部神経根障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
片頭痛	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
神経痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
下肢静止不能症候群	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	1 (0.5)	0	1	0	2 (1.0)	0	1	1	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	2 (1.0)	0	2	0	0	0	0	0
失神	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠，産褥および周産期の状態	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
自然流産	1 (1.1)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	10 (5.1)	8	2	0	5 (2.6)	5	0	0	2 (1.0)	1	1	0
不安	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
不安障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	4 (2.0)	4	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0
薬物乱用	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
不眠症	3 (1.5)	3	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
リビドー減退	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
悪夢	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
ストレス	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	4 (2.0)	4	0	0	5 (2.6)	5	0	0	6 (3.0)	5	1	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.5)	3	0	0	2 (1.0)	2	0	0
腎結石症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
頻尿	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0
腎嚢胞	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
尿管結石症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿失禁	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	6 (3.0)	5	1	0	6	6	0	0	1 (0.9)	1	0	0
無月経	0	0	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.9)	1	0	0
子宮頚管ポリープ	1 (1.1)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	0	0	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0	0
勃起不全	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経期症状	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
月経過多	0	0	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
卵巣嚢胞	0	0	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
会陰発疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟腫脹	1 (1.1)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	16 (8.1)	12	4	0	20 (10.2)	16	4	0	11 (5.6)	10	1	0
喘息	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
無気肺	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
気管支反応性亢進	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
咳嗽	6 (3.0)	5	1	0	5 (2.6)	5	0	0	5 (2.5)	4	1	0
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
発声障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0
労作性呼吸困難	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0
喀血	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過換気	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0
口腔咽頭痛	3 (1.5)	3	0	0	7 (3.6)	6	1	0	1 (0.5)	1	0	0
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
咽頭潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
ラ音	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
睡眠時無呼吸症候群	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
喘鳴	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	31 (15.7)	23	8	0	34 (17.3)	20	13	1	33 (16.7)	27	6	0
ざ瘡	5	4	1	0	1 (0.5)	0	1	0	2 (1.0)	1	1	0
光線角化症	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
脱毛症	2	1	1	0	3 (1.5)	2	1	0	2 (1.0)	1	1	0
水疱	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚炎	1 (0.5)	1	0	0	4 (2.0)	2	2	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	1	0	0	4 (2.0)	3	1	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	6 (3.0)	5	1	0
斑状出血	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	3 (1.5)	2	1	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198				トファシチニブ 10 mg BID N = 196				プラセボ N = 198			
	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重
紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)	2	1	0
結節性紅斑	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
多汗症	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
過角化	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
機械性蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
寝汗	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
爪破損	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	0	1	0	6 (3.0)	5	1	0
全身性そう痒症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
乾癬	0	0	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)	3	0	0
壊疽性膿皮症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
発疹	6 (3.0)	6	0	0	11 (5.6)	6	4	1	8 (4.0)	7	1	0
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0
そう痒性皮疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
酒さ	4 (2.0)	2	2	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0
皮膚色素脱失	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚変色	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
皮膚線条	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	1	0	0
顔面腫脹	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
社会環境	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
閉経	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血管障害	5 (2.5)	4	1	0	6 (3.1)	5	1	0	6 (3.0)	0	6	0
静脈塞栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
血腫	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
ほてり	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
高血圧	4 (2.0)	4	0	0	4 (2.0)	3	1	0	1 (0.5)	0	1	0
蒼白	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
静脈炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血栓性静脈炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
四肢静脈血栓症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0

Table S4-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198				トファシチニブ 10 mg BID N = 196				プラセボ N = 198			
	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重

Source：Table 14.3.1.2.6
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度

Table S4-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	2 (1.0)	0	2	0	1 (0.5)	0	0	1	1 (0.5)	1	0	0
貧血	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0
リンパ節症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
好中球減少症	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性，家族性および遺伝性障害	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
ジルベール症候群	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
耳および迷路障害	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
聴力低下	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感音性聴力低下	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
眼障害	2 (1.0)	1	1	0	3 (1.5)	1	2	0	3 (1.5)	3	0	0
白内障	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
眼瞼紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
眼の障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
虹彩炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
強膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
霧視	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
視力障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	16 (8.1)	6	9	1	17 (8.7)	10	5	2	24 (12.1)	11	12	1
腹痛	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0	4 (2.0)	0	4	0
下腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	1	1	0
裂肛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
肛門そう痒症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
潰瘍性大腸炎	8 (4.0)	2	5	1	7 (3.6)	2	4	1	10 (5.1)	3	6	1
便秘	2 (1.0)	1	1	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	3 (1.5)	1	1	1	1 (0.5)	1	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0
嚥下障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
排便回数増加	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0

Table S4-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
口唇水疱	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
悪心	0	0	0	0	3 (1.5)	3	0	0	2 (1.0)	0	2	0
嚥下痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
口腔内不快感	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
舌苔	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
歯痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
嘔吐	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	0	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (5.6)	6	5	0	7 (3.6)	5	2	0	7 (3.5)	7	0	0
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
胸痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
疲労	8 (4.0)	4	4	0	2 (1.0)	2	0	0	3 (1.5)	3	0	0
インフルエンザ様疾患	2 (1.0)	1	1	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
小結節	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
発熱	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	2 (1.0)	2	0	0
乾燥症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
肝胆道系障害	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	33 (16.7)	24	7	2	41 (20.9)	20	19	2	23 (11.6)	17	6	0
膿疱性ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
細菌性下痢	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0
気管支炎	1 (0.5)	1	0	0	5 (2.6)	4	1	0	3 (1.5)	2	1	0
ウイルス性気管支炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
結膜炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	3 (1.5)	3	0	0	0	0	0	0
憩室炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
眼感染	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
毛包炎	2 (1.0)	1	1	0	5 (2.6)	3	2	0	1 (0.5)	1	0	0
皮膚真菌感染	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	1	0	0
ヘルペス性皮膚炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table S4-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
単純ヘルペス	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
帯状疱疹	2 (1.0)	0	2	0	8 (4.1)	0	8	0	1 (0.5)	1	0	0
皮膚播種性帯状疱疹	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
インフルエンザ	2 (1.0)	1	0	1	4 (2.0)	2	1	1	5 (2.5)	4	1	0
下気道感染	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	9 (4.5)	8	1	0	9 (4.6)	5	4	0	3 (1.5)	3	0	0
口腔カンジダ症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	4 (2.0)	4	0	0	3 (1.5)	3	0	0	0	0	0	0
扁桃周囲膿瘍	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
咽頭炎	4 (2.0)	2	2	0	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0
肺炎	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
処置後感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
気道感染	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
鼻炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	0	1	0
皮膚カンジダ	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
癜風	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
扁桃炎	2 (1.0)	1	0	1	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
歯膿瘍	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
歯感染	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
上気道感染	3 (1.5)	3	0	0	5 (2.6)	5	0	0	4 (2.0)	4	0	0
細菌性上気道感染	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0
水痘帯状疱疹ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
ウイルス感染	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	2 (1.0)	2	0	0
挫傷	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
擦過傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
創傷	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
臨床検査	10 (5.1)	10	0	0	21 (10.7)	13	7	1	4 (2.0)	2	1	1

Table S4-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198				トファシチニブ 10 mg BID N = 196				プラセボ N = 198			
	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	4 (2.0)	2	2	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
血中非抱合ビリルビン増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中コレステロール増加	3 (1.5)	3	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.5)	3	0	0	8 (4.1)	6	1	1	2 (1.0)	0	1	1
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
心電図QT間隔異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	1	0	0	3 (1.5)	1	2	0	0	0	0	0
高比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質増加	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	3 (1.5)	2	1	0	0	0	0	0
白血球数減少	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
代謝および栄養障害	5 (2.5)	4	1	0	15 (7.7)	11	4	0	2 (1.0)	1	1	0
食欲減退	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
脂質異常症	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
高コレステロール血症	4 (2.0)	4	0	0	10 (5.1)	6	4	0	1 (0.5)	0	1	0
高血糖	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
高脂血症	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	1	0	0
高トリグリセリド血症	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
鉄欠乏	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (5.1)	6	3	1	6 (3.1)	4	2	0	10 (5.1)	7	3	0
関節痛	3 (1.5)	3	0	0	5 (2.6)	3	2	0	4 (2.0)	3	1	0
関節炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (1.0)	1	1	0
滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0

Table S4-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重
筋肉痛	3 (1.5)	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
四肢痛	2 (1.0)	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
膝蓋大腿関節痛症候群	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
末梢関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
仙腸骨炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
滑膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
腱痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.5)	1	0	0	4 (2.0)	3	1	0	1 (0.5)	0	1	0
基底細胞癌	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
ボーエン病	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
皮膚乳頭腫	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
神経系障害	9 (4.5)	8	1	0	9 (4.6)	4	4	1	6 (3.0)	3	2	1
灼熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
頚原性頭痛	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0
全身性強直性間代性発作	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
出血性卒中	0	0	0	0	1 (0.5)	0	0	1	0	0	0	0
頭痛	8 (4.0)	7	1	0	2 (1.0)	2	0	0	5 (2.5)	2	2	1
片頭痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
錯感覚	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
痙攣発作	0	0	0	0	2 (1.0)	0	2	0	0	0	0	0
失神	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
精神障害	4 (2.0)	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不安障害	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
抑うつ気分	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
うつ病	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
リビドー減退	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	3 (1.5)	3	0	0	1 (0.5)	1	0	0
出血性膀胱炎	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
血尿	0	0	0	0	2 (1.0)	2	0	0	0	0	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0

Table S4-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198				トファシチニブ 10 mg BID N = 196				プラセボ N = 198			
	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重	n（%）	軽	中	重
生殖系および乳房障害	1 (1.0)	1	0	0	2 (2.3)	2	0	0	0	0	0	0
無月経	0	0	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0	0
勃起不全	1 (1.0)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不規則月経	0	0	0	0	1 (1.2)	1	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	5 (2.5)	4	1	0	9 (4.6)	6	3	0	4 (2.0)	4	0	0
咳嗽	2 (1.0)	2	0	0	5 (2.6)	5	0	0	2 (1.0)	2	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
喉頭浮腫	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	2 (1.0)	2	0	0	2 (1.0)	1	1	0	1 (0.5)	1	0	0
咽頭の炎症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
咽頭潰瘍	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	14 (7.1)	10	4	0	21 (10.7)	12	9	0	16 (8.1)	11	5	0
ざ瘡	4 (2.0)	3	1	0	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	0	1	0
脱毛症	2 (1.0)	1	1	0	3 (1.5)	2	1	0	2 (1.0)	1	1	0
皮膚炎	0	0	0	0	3 (1.5)	2	1	0	0	0	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.5)	1	0	0	4 (2.0)	3	1	0	0	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚乾燥	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	3 (1.5)	3	0	0
斑状出血	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	2 (1.0)	1	1	0
爪破損	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (0.5)	0	1	0	1 (0.5)	0	1	0	5 (2.5)	4	1	0
発疹	2 (1.0)	2	0	0	6 (3.1)	3	3	0	4 (2.0)	3	1	0
斑状皮疹	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
酒さ	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	1	0	0
皮膚色素脱失	1 (0.5)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚病変	1 (0.5)	1	0	0	1 (0.5)	1	0	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0
血管障害	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	2 (1.0)	0	2	0
高血圧	1 (0.5)	1	0	0	2 (1.0)	2	0	0	1 (0.5)	0	1	0
静脈瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.5)	0	1	0

Table S4-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921096

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 198 n（%）	軽	中	重	トファシチニブ 10 mg BID N = 196 n（%）	軽	中	重	プラセボ N = 198 n（%）	軽	中	重

Source：Table 14.3.1.3.6.1
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度

付録 1.5. A3921139 試験

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	6 (3.8)	3	3	0	46 (6.1)	19	24	3	52 (5.7)	22	27	3
貧血	1 (0.6)	1	0	0	28 (3.7)	11	15	2	29 (3.7)	12	15	2
出血性素因	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
高トロンビン血症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
内出血発生の増加傾向	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
鉄欠乏性貧血	1 (0.6)	1	0	0	8 (1.1)	2	5	1	9 (1.0)	3	5	1
白血球減少症	1 (0.6)	0	1	0	5 (0.7)	4	1	0	6 (0.7)	4	2	0
リンパ節症	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
リンパ球減少症	1 (0.6)	0	1	0	3 (0.4)	1	2	0	4 (0.4)	1	3	0
単球減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
好中球減少症	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.3)	0	2	0	3 (0.3)	0	3	0
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血小板増加症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
心臓障害	3 (1.9)	1	2	0	16 (2.1)	13	3	0	19 (2.1)	14	5	0
狭心症	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	1	1	0
不整脈	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
徐脈	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
左脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
右脚ブロック	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
心不全	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0
心粗動	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
冠動脈疾患	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0
心筋炎	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0
動悸	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
心膜炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
洞性徐脈	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
先天性, 家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ジルベール症候群	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
耳および迷路障害	2 (1.3)	1	1	0	14 (1.8)	11	3	0	16 (1.8)	12	4	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
耳垢栓塞	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
耳出血	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
耳痛	0	0	0	0	4 (0.5)	4	0	0	4 (0.4)	4	0	0
聴力低下	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
耳鳴	2 (1.3)	1	1	0	1 (0.1)	1	0	0	3 (0.3)	2	1	0
回転性めまい	0	0	0	0	5 (0.7)	3	2	0	5 (0.5)	3	2	0
内分泌障害	0	0	0	0	9 (1.2)	6	3	0	9 (1.0)	6	3	0
アジソン病	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
クッシング症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
クッシング様症状	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
ステロイド離脱症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
甲状腺腫瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
眼障害	3 (1.9)	2	1	0	30 (4.0)	23	5	2	33 (3.6)	25	6	2
調節障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
一過性黒内障	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
乱視	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
眼瞼炎	2 (1.3)	1	1	0	1 (0.1)	1	0	0	3 (0.3)	2	1	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
白内障	0	0	0	0	4 (0.5)	2	1	1	4 (0.4)	2	1	1
霰粒腫	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
結膜出血	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
角膜変性	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
複視	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
眼乾燥	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
眼痛	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
眼瞼嚢胞	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
虹彩炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
円錐角膜	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
流涙増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
黄斑変性	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
夜盲	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
眼充血	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
眼血管障害	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
網膜剥離	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
ぶどう膜炎	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
霧視	0	0	0	0	4 (0.5)	4	0	0	4 (0.4)	4	0	0
視力低下	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
視力障害	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
胃腸障害	38 (24.4)	22	13	3	270 (35.6)	121	114	35	308 (33.7)	143	127	38
腹部不快感	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
腹部膨満	0	0	0	0	8 (1.1)	6	2	0	8 (0.9)	6	2	0
腹部腫瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腹痛	4 (2.6)	3	1	0	39 (5.1)	22	15	2	43 (4.7)	25	16	2
下腹部痛	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
上腹部痛	0	0	0	0	16 (2.1)	9	6	1	16 (1.8)	9	6	1
腹部圧痛	0	0	0	0	4 (0.5)	4	0	0	4 (0.4)	4	0	0
裂肛	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	3	0	0	4 (0.4)	4	0	0
肛門出血	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肛門皮膚垂	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
肛門直腸不快感	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	6 (0.8)	5	1	0	6 (0.7)	5	1	0
腹水	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
慢性胃炎	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
セリアック病	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
大腸炎	2 (1.3)	0	1	1	0	0	0	0	2 (0.2)	0	1	1
潰瘍性大腸炎	19 (12.2)	6	12	1	105 (13.9)	17	58	30	124 (13.6)	23	70	31
結腸異形成	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
便秘	0	0	0	0	14 (1.8)	12	2	0	14 (1.5)	12	2	0
便意切迫	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
齲歯	1 (0.6)	1	0	0	7 (0.9)	6	1	0	8 (0.9)	7	1	0
歯嚢胞	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
下痢	3 (1.9)	3	0	0	21 (2.8)	12	9	0	24 (2.6)	15	9	0
憩室	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
十二指腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
排便障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
消化不良	2 (1.3)	2	0	0	9 (1.2)	7	2	0	11 (1.2)	9	2	0
小腸炎	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	0	1	0	2 (0.2)	1	1	0
鼓腸	1 (0.6)	0	1	0	10 (1.3)	8	2	0	11 (1.2)	8	3	0
食中毒	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
排便回数増加	0	0	0	0	6 (0.8)	5	1	0	6 (0.7)	5	1	0
胃炎	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	0	1	0	2 (0.2)	1	1	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
胃腸障害	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
胃腸出血	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
消化器痛	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
消化管穿孔	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
胃食道逆流性疾患	2 (1.3)	2	0	0	8 (1.1)	6	2	0	10 (1.1)	8	2	0
歯肉出血	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
歯肉痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
血便排泄	0	0	0	0	6 (0.8)	6	0	0	6 (0.7)	6	0	0
痔出血	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
痔核	1 (0.6)	1	0	0	16 (2.1)	13	2	1	17 (1.9)	14	2	1
イレウス	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
腸出血	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	0	1	0	2 (0.2)	1	1	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	6 (0.8)	5	1	0	6 (0.7)	5	1	0
口唇びらん	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
巨大結腸	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	5 (0.7)	3	2	0	5 (0.5)	3	2	0
悪心	0	0	0	0	25 (3.3)	15	10	0	25 (2.7)	15	10	0
非感染性歯肉炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
口腔浮腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
食道炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
口腔粘膜疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
排便痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
口の錯感覚	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
耳下腺腫大	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
肛門周囲紅斑	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	6 (0.8)	5	1	0	6 (0.7)	5	1	0
直腸炎	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	2 (0.2)	0	2	0
潰瘍性直腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
直腸分泌物	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
直腸出血	2 (1.3)	2	0	0	7 (0.9)	3	4	0	9 (1.0)	5	4	0
直腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
直腸しぶり	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
口内炎	0	0	0	0	3 (0.4)	1	2	0	3 (0.3)	1	2	0
歯痛	3 (1.9)	3	0	0	9 (1.2)	7	2	0	12 (1.3)	10	2	0
嘔吐	2 (1.3)	2	0	0	17 (2.2)	11	5	1	19 (2.1)	13	5	1
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (7.7)	8	4	0	86 (11.3)	62	24	0	98 (10.7)	70	28	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
医薬品副作用	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
無力症	2 (1.3)	2	0	0	10 (1.3)	8	2	0	12 (1.3)	10	2	0
胸部不快感	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
胸痛	2 (1.3)	1	1	0	4 (0.5)	2	2	0	6 (0.7)	3	3	0
悪寒	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
状態悪化	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
嚢胞	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
薬物不耐性	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
薬剤離脱症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
疲労	2 (1.3)	1	1	0	26 (3.4)	17	9	0	28 (3.1)	18	10	0
冷感	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
高熱	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
治癒不良	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	3	1	0	5 (0.5)	4	1	0
倦怠感	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
末梢性浮腫	4 (2.6)	3	1	0	8 (1.1)	5	3	0	12 (1.3)	8	4	0
疼痛	0	0	0	0	3 (0.4)	1	2	0	3 (0.3)	1	2	0
末梢腫脹	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
偽ポリープ	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
発熱	1 (0.6)	0	1	0	19 (2.5)	18	1	0	20 (2.2)	18	2	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	10 (1.3)	6	3	1	10 (1.1)	6	3	1
胆嚢ポリープ	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肝病変	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
脂肪肝	0	0	0	0	5 (0.7)	3	2	0	5 (0.5)	3	2	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
黄疸	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肝損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
非アルコール性脂肪性肝炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
免疫系障害	2 (1.3)	2	0	0	9 (1.2)	8	1	0	11 (1.2)	10	1	0
薬物過敏症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
過敏症	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
色素に対する反応	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
季節性アレルギー	1 (0.6)	1	0	0	5 (0.7)	5	0	0	6 (0.7)	6	0	0
感染症および寄生虫症	62 (39.7)	32	28	2	317 (41.8)	175	133	9	379 (41.5)	207	161	11

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
顎膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
四肢膿瘍	0	0	0	0	3 (0.4)	0	3	0	3 (0.3)	0	3	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
急性副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
アメーバ症	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
肛門膿瘍	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
虫垂炎	1 (0.6)	0	0	1	2 (0.3)	0	0	2	3 (0.3)	0	0	3
細菌性関節炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
異型肺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
気管支炎	6 (3.8)	3	3	0	16 (2.1)	7	8	1	22 (2.4)	10	11	1
カンピロバクター感染	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ブドウ球菌性蜂巣炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
子宮頚管炎	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
結膜炎	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
細菌性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
膀胱炎	1 (0.6)	1	0	0	6 (0.8)	3	3	0	7 (0.8)	4	3	0
サイトメガロウイルス性小腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
サイトメガロウイルス肝炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
サイトメガロウイルス血症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
感染性下痢	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
耳感染	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.3)	0	2	0	3 (0.3)	0	3	0
感染性腸炎	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
蟯虫症	1 (0.6)	0	1	0	3 (0.4)	3	0	0	4 (0.4)	3	1	0
ウイルス性腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
エンテロウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
眼感染	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
眼瞼感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
毛包炎	2 (1.3)	2	0	0	9 (1.2)	5	4	0	11 (1.2)	7	4	0
皮膚真菌感染	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	1	2	0	4 (0.4)	2	2	0
せつ	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
胃腸炎	4 (2.6)	0	4	0	31 (4.1)	15	16	0	35 (3.8)	15	20	0
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.6)	0	0	1	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	1	0	1
ウイルス性胃腸炎	2 (1.3)	2	0	0	5 (0.7)	5	0	0	7 (0.8)	7	0	0
消化管感染	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
ウイルス性消化管感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
真菌性性器感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
歯肉炎	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	1	3	0	5 (0.5)	2	3	0
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	1	1	0
ヘリコバクター感染	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
帯状疱疹	7 (4.5)	3	4	0	31 (4.1)	12	18	1	38 (4.2)	15	22	1
播種性帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
ヒストプラスマ症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
麦粒腫	0	0	0	0	7 (0.9)	6	1	0	7 (0.8)	6	1	0
伝染性単核症	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0
インフルエンザ	10 (6.4)	3	7	0	33 (4.4)	19	14	0	43 (4.7)	22	21	
関節膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
喉頭炎	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	2	2	0	5 (0.5)	3	2	0
ウイルス性喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
限局性感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
下気道感染	0	0	0	0	7 (0.9)	2	5	0	7 (0.8)	2	5	0
乳腺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ムンプス	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
鼻ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
鼻咽頭炎	18 (11.5)	16	2	0	110 (14.5)	87	21	2	128 (14.0)	103	23	2
線虫症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
食道カンジダ症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
爪真菌症	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
眼帯状疱疹	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1	0	0	17 (2.2)	16	1	0	18 (2.0)	17	1	0
中耳炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
寄生虫性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
爪囲炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
歯周炎	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
咽頭炎	4 (2.6)	3	1	0	8 (1.1)	6	2	0	12 (1.3)	9	3	0
毛巣嚢胞	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肺炎	1 (0.6)	0	1	0	4 (0.5)	1	3	0	5 (0.5)	1	4	0
処置後感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
処置後敗血症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
肺真菌症	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腎盂腎炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
膿尿	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
気道感染	0	0	0	0	5 (0.7)	1	4	0	5 (0.5)	1	4	0
ウイルス性気道感染	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
鼻炎	2 (1.3)	2	0	0	6 (0.8)	5	1	0	8 (0.9)	7	1	0
サルモネラ症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
副鼻腔炎	5 (3.2)	1	4	0	14 (1.8)	8	6	0	19 (2.1)	9	10	0
皮膚カンジダ	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	2	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
白癬感染	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
足部白癬	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
扁桃炎	3 (1.9)	2	1	0	8 (1.1)	5	3	0	11 (1.2)	7	4	0
細菌性扁桃炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
歯膿瘍	1 (0.6)	0	1	0	3 (0.4)	3	0	0	4 (0.4)	3	1	0
歯感染	0	0	0	0	5 (0.7)	1	4	0	5 (0.5)	1	4	0
気管気管支炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
結核	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
上気道感染	7 (4.5)	6	1	0	53 (7.0)	34	19	0	60 (6.6)	40	20	0
尿路感染	3 (1.9)	2	1	0	26 (3.4)	17	9	0	29 (3.2)	19	10	0
膣感染	0	0	0	0	2 (0.6)	2	0	0	2 (0.5)	2	0	0
ウイルス感染	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	2	1	0	4 (0.4)	3	1	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
ウイルス性上気道感染	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	4	0	0	5 (0.5)	5	0	0
外陰部膣カンジダ症	0	0	0	0	4 (1.3)	4	0	0	4 (1.0)	4	0	0
外陰膣真菌感染	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
傷害, 中毒および処置合併症	4 (2.6)	2	2	0	51 (6.7)	31	16	4	55 (6.0)	33	18	4
足関節部骨折	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	2 (0.2)	0	2	0
鎖骨骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
挫傷	0	0	0	0	6 (0.8)	6	0	0	6 (0.7)	6	0	0
転倒	0	0	0	0	7 (0.9)	5	2	0	7 (0.8)	5	2	0
腓骨骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
骨折	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
手骨折	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	1	1	0
熱疲労	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
角膜損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
関節損傷	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
裂傷	1 (0.6)	0	1	0	3 (0.4)	2	1	0	4 (0.4)	2	2	0
靭帯損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
靭帯断裂	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
靭帯捻挫	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
四肢損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
口唇損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
半月板損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
筋損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
筋断裂	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	2	0	0
肉離れ	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	2 (0.2)	0	2	0
爪損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
処置後挫傷	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
処置後出血	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
外傷後頚部症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
肋骨骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
交通事故	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
瘢痕	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
軟部組織損傷	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
脊椎圧迫骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
脊椎骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腱断裂	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
熱傷	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
脛骨骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
歯牙破折	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
各種物質毒性	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
上肢骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
創合併症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
手首関節骨折	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	2 (0.2)	0	2	0
臨床検査	16 (10.3)	11	4	1	109 (14.4)	77	28	4	125 (13.7)	88	32	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1	0	7 (0.9)	6	1	0	8 (0.9)	6	2	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1	0	5 (0.7)	3	1	1	6 (0.7)	3	2	1
細菌検査陽性	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	13 (1.7)	10	3	0	13 (1.4)	10	3	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	8 (5.1)	3	4	1	58 (7.7)	37	19	2	66 (7.2)	40	23	3
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
血中葉酸減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血中尿酸増加	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
尿中血陽性	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
心雑音	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
クロストリジウム検査陽性	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	2	0	0
凝固因子減少	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
腎クレアチニン・クリアランス減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
心電図異常	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
好酸球数増加	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	3	1	0	5 (0.5)	4	1	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
心拍数増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	0	1	0	2 (0.2)	1	1	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	4 (0.5)	4	0	0	4 (0.4)	4	0	0
リンパ球数減少	1 (0.6)	1	0	0	9 (1.2)	8	0	1	10 (1.1)	9	0	1
単球数減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
尿検査異常	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
体重減少	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
体重増加	1 (0.6)	1	0	0	9 (1.2)	6	3	0	10 (1.1)	7	3	0
白血球数減少	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	3	0	0	4 (0.4)	4	0	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
尿中白血球陽性	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
代謝および栄養障害	7 (4.5)	5	2	0	61 (8.0)	42	18	1	68 (7.4)	47	20	1
食欲減退	1 (0.6)	1	0	0	5 (0.7)	4	1	0	6 (0.7)	5	1	0
脱水	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	1	0	1	3 (0.3)	2	0	1
糖尿病	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	1	1	0	3 (0.3)	2	1	0
脂質異常症	1 (0.6)	0	1	0	5 (0.7)	1	4	0	6 (0.7)	1	5	0
水分過負荷	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	32 (4.2)	22	10	0	32 (3.5)	22	10	0
高血糖	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
高カリウム血症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
高脂血症	2 (1.3)	1	1	0	4 (0.5)	4	0	0	6 (0.7)	5	1	0
低カリウム血症	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
鉄欠乏	1 (0.6)	1	0	0	7 (0.9)	7	0	0	8 (0.9)	8	0	0
ビタミンB12欠乏	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
ビタミンD欠乏	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	2	1	0	4 (0.4)	3	1	0
亜鉛欠乏	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	17 (10.9)	11	6	0	121 (16.0)	83	36	2	138 (15.1)	94	42	2
関節痛	7 (4.5)	6	1	0	51 (6.7)	37	14	0	58 (6.3)	43	15	0
関節炎	0	0	0	0	5 (0.7)	4	1	0	5 (0.5)	4	1	0
背部痛	2 (1.3)	0	2	0	17 (2.2)	10	6	1	19 (2.1)	10	8	1
滑液包炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
軟骨疾患	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
尾骨痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肋軟骨炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
外骨腫	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
瘻孔	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	3 (0.4)	1	2	0	3 (0.3)	1	2	0
鼡径部痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
出血性関節症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
椎間板突出	0	0	0	0	4 (0.5)	2	2	0	4 (0.4)	2	2	0
関節腫脹	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
混合性結合組織病	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
筋痙縮	0	0	0	0	5 (0.7)	5	0	0	5 (0.5)	5	0	0
筋緊張	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
筋骨格痛	1 (0.6)	1	0	0	10 (1.3)	9	1	0	11 (1.2)	10	1	0
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	9 (1.2)	7	2	0	9 (1.0)	7	2	0
頚部痛	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	3	0	0	4 (0.4)	4	0	0
骨炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
変形性関節症	2 (1.3)	2	0	0	3 (0.4)	2	0	1	5 (0.5)	4	0	1
骨減少症	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
骨粗鬆症	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	2	2	0	5 (0.5)	3	2	0
四肢痛	2 (1.3)	1	1	0	7 (0.9)	5	2	0	9 (1.0)	6	3	0
顎痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
末梢関節炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
足底筋膜炎	1 (0.6)	0	1	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	2	1	0
変形性脊椎症	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	2	1	0	4 (0.4)	3	1	0
脊椎痛	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0
交感神経性後頚部症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
滑膜炎	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
腱炎	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	3 (0.4)	0	3	0	3 (0.3)	0	3	0
弾発指	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
良性, 悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3)	1	1	0	31 (4.1)	18	7	6	33 (3.6)	19	8	6
アクロコルドン	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
急性骨髄性白血病	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
結腸腺癌	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
肛門性器疣贅	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
基底細胞癌	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	2	1	0	4 (0.4)	3	1	0
肝内胆管癌	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
真珠腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
大腸腺腫	1 (0.6)	0	1	0	3 (0.4)	2	1	0	4 (0.4)	2	2	0
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
本態性血小板血症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
血管腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肝血管肉腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
感染性新生物	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
平滑筋肉腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
腹膜転移	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
腎細胞癌	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
脂漏性角化症	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	8 (1.1)	7	1	0	8 (0.9)	7	1	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	4 (0.5)	3	0	1	4 (0.4)	3	0	1
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
甲状腺腺腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
神経系障害	11 (7.1)	7	4	0	69 (9.1)	40	28	1	80 (8.8)	47	32	1
健忘	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
灼熱感	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
手根管症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
頚髄神経根障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
浮動性めまい	1 (0.6)	1	0	0	5 (0.7)	4	1	0	6 (0.7)	5	1	0
味覚異常	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
顔面部神経痛	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
頭痛	6 (3.8)	4	2	0	35 (4.6)	20	14	1	41 (4.5)	24	16	1
筋緊張亢進	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	2 (0.2)	0	2	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
肋間神経痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腰髄神経根障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
片頭痛	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	0	4	0	5 (0.5)	1	4	0
神経圧迫	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
錯感覚	1 (0.6)	1	0	0	10 (1.3)	8	2	0	11 (1.2)	9	2	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
坐骨神経痛	1 (0.6)	0	1	0	3 (0.4)	0	3	0	4 (0.4)	0	4	0
失神	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
振戦	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
椎骨脳底動脈不全	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
視野欠損	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
妊娠, 産褥および周産期の状態	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1	1 (0.3)	0	0	1
自然流産	0	0	0	0	1 (0.3)	0	0	1	1 (0.3)	0	0	1
精神障害	3 (1.9)	3	0	0	38 (5.0)	24	13	1	41 (4.5)	27	13	1
激越	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
不安	1 (0.6)	1	0	0	12 (1.6)	10	1	1	13 (1.4)	11	1	1
注意欠陥多動性障害	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
燃え尽き症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
うつ病	1 (0.6)	1	0	0	6 (0.8)	4	2	0	7 (0.8)	5	2	0
不眠症	0	0	0	0	14 (1.8)	8	6	0	14 (1.5)	8	6	0
易刺激性	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
大うつ病	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
パニック発作	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
睡眠障害	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	1	1	0	3 (0.3)	2	1	0
夢遊症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ストレス	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
腎および尿路障害	3 (1.9)	2	1	0	24 (3.2)	15	8	1	27 (3.0)	17	9	1
膀胱障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
尿路結石	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血尿	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
IgA腎症	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
下部尿路症状	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腎結石症	1 (0.6)	0	1	0	5 (0.7)	4	1	0	6 (0.7)	4	2	0
腎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
頻尿	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
腎前性腎不全	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腎仙痛	0	0	0	0	2 (0.3)	0	1	1	2 (0.2)	0	1	1
腎機能障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
腎臓痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
尿管閉塞	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
尿管結石症	0	0	0	0	3 (0.4)	1	2	0	3 (0.3)	1	2	0
生殖系および乳房障害	3 (1.9)	1	2	0	26 (3.4)	22	3	1	29 (3.2)	23	5	1
異常消退出血	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
腺筋症	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
無月経	0	0	0	0	2 (0.6)	2	0	0	2 (0.5)	2	0	0
乳房嚢胞	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
乳房腫瘤	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
子宮頚部上皮異形成	2 (2.8)	0	2	0	1 (0.3)	0	0	1	3 (0.8)	0	2	1
子宮頚部出血	1 (1.4)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1	0
月経困難症	0	0	0	0	2 (0.6)	2	0	0	2 (0.5)	2	0	0
性交困難	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
勃起不全	0	0	0	0	4 (0.9)	4	0	0	4 (0.8)	4	0	0
乳管拡張症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
過長過多不規則月経	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
月経過多	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1	0	1 (0.3)	0	1	0
不規則月経	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0	2 (0.6)	2	0	0	2 (0.5)	2	0	0
卵巣嚢胞	0	0	0	0	2 (0.6)	1	1	0	2 (0.5)	1	1	0
骨盤痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
前立腺症	0	0	0	0	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1	0	0
前立腺炎	0	0	0	0	1 (0.2)	0	1	0	1 (0.2)	0	1	0
陰嚢腫脹	0	0	0	0	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1	0	0
子宮ポリープ	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
子宮脱	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
腟分泌物	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
腟の炎症	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
呼吸器, 胸郭および縦隔障害	11 (7.1)	9	1	1	56 (7.4)	45	9	2	67 (7.3)	54	10	3
喘息	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	3	0	0	4 (0.4)	4	0	0
カタル	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
咳嗽	5 (3.2)	5	0	0	20 (2.6)	17	3	0	25 (2.7)	22	3	0
発声障害	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
呼吸困難	2 (1.3)	1	1	0	2 (0.3)	0	2	0	4 (0.4)	1	3	0
労作性呼吸困難	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
鼻出血	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
しゃっくり	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
鼻潰瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
口腔咽頭痛	1 (0.6)	1	0	0	10 (1.3)	10	0	0	11 (1.2)	11	0	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
咽頭の炎症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肺塞栓症	0	0	0	0	4 (0.5)	0	2	2	4 (0.4)	0	2	2
肺腫瘤	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
ラ音	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	3 (0.4)	1	2	0	3 (0.3)	1	2	0
気道うっ血	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
鼻漏	0	0	0	0	4 (0.5)	4	0	0	4 (0.4)	4	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
咽喉刺激感	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
上気道うっ血	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
上気道の炎症	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
喘鳴	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	10 (6.4)	9	1	0	114 (15.0)	84	28	2	124 (13.6)	93	29	2
ざ瘡	1 (0.6)	1	0	0	18 (2.4)	13	5	0	19 (2.1)	14	5	0
集簇性ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
光線角化症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
急性熱性好中球性皮膚症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
脱毛症	0	0	0	0	8 (1.1)	4	4	0	8 (0.9)	4	4	0
蝶形皮疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚嚢腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
アトピー性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
湿疹	0	0	0	0	11 (1.5)	9	2	0	11 (1.2)	9	2	0
紅斑	0	0	0	0	7 (0.9)	4	3	0	7 (0.8)	4	3	0
結節性紅斑	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
汗腺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
間擦疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
機械性蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
爪の障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
寝汗	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0

Table S5-1. 有害事象（因果関係を問わない）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
爪破損	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	2	0	0
丘疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
色素沈着障害	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
そう痒症	2 (1.3)	2	0	0	5 (0.7)	5	0	0	7 (0.8)	7	0	0
乾癬	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
発疹	1 (0.6)	1	0	0	31 (4.1)	25	6	0	32 (3.5)	26	6	0
紅斑性皮疹	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	2	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	4 (0.5)	4	0	0	4 (0.4)	4	0	0
酒さ	1 (0.6)	0	1	0	10 (1.3)	8	2	0	11 (1.2)	8	3	0
脂腺過形成	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
脂漏	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚色素脱失	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚色素減少	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚腫瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚線条	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
慢性蕁麻疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
尋常性白斑	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血管障害	5 (3.2)	4	1	0	16 (2.1)	9	7	0	21 (2.3)	13	8	0
血腫	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
ほてり	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
高血圧	2 (1.3)	2	0	0	9 (1.2)	3	6	0	11 (1.2)	5	6	0
低血圧	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
蒼白	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
末梢静脈疾患	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0
くも状静脈	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
静脈瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0

Source：Table 14.3.1.2.6.1
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度

Table S5-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
血液およびリンパ系障害	4 (2.6)	2	2	0	10 (1.3)	5	5	0	14 (1.5)	7	7	0
貧血	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
出血性素因	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
白血球減少症	1 (0.6)	0	1	0	3 (0.4)	3	0	0	4 (0.4)	3	1	0
リンパ球減少症	1 (0.6)	0	1	0	3 (0.4)	1	2	0	4 (0.4)	1	3	0
単球減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
好中球減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
汎血球減少症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血小板増加症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
心臓障害	1 (0.6)	0	1	0	6 (0.8)	4	2	0	7 (0.8)	4	3	0
心粗動	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
心筋炎	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0
動悸	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
洞性頻脈	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
上室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
心室性期外収縮	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
耳および迷路障害	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	4	0	0	5 (0.5)	5	0	0
耳出血	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
耳痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
耳鳴	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	2	0	0
回転性めまい	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
内分泌障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
甲状腺機能低下症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
眼障害	2 (1.3)	1	1	0	11 (1.5)	10	1	0	13 (1.4)	11	2	0
調節障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
一過性黒内障	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
乱視	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
眼瞼炎	2 (1.3)	1	1	0	1 (0.1)	1	0	0	3 (0.3)	2	1	0
眼瞼痙攣	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
角膜変性	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
眼瞼浮腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
虹彩炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
円錐角膜	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
霧視	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
視力低下	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
視力障害	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
胃腸障害	9 (5.8)	7	1	1	91 (12.0)	50	38	3	100 (10.9)	57	39	4

Table S5-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
腹部膨満	0	0	0	0	4 (0.5)	2	2	0	4 (0.4)	2	2	0
腹痛	1 (0.6)	1	0	0	9 (1.2)	3	6	0	10 (1.1)	4	6	0
下腹部痛	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	7 (0.9)	5	2	0	7 (0.8)	5	2	0
腹部圧痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
裂肛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
アフタ性潰瘍	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
腹水	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
慢性胃炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
潰瘍性大腸炎	3 (1.9)	2	0	1	17 (2.2)	2	12	3	20 (2.2)	4	12	4
便秘	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
下痢	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	2	2	0	5 (0.5)	3	2	0
十二指腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
消化不良	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	3	1	0	5 (0.5)	4	1	0
鼓腸	1 (0.6)	0	1	0	5 (0.7)	4	1	0	6 (0.7)	4	2	0
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	5 (0.7)	4	1	0	5 (0.5)	4	1	0
歯肉痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
血便排泄	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
痔核	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	2	0	0
過敏性腸症候群	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
大腸ポリープ	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
口唇びらん	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
悪心	0	0	0	0	16 (2.1)	10	6	0	16 (1.8)	10	6	0
非感染性歯肉炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
口腔粘膜疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
耳下腺腫大	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
肛門周囲紅斑	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
潰瘍性直腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
直腸出血	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
直腸しぶり	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
口内炎	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	2 (0.2)	0	2	0
歯痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
嘔吐	0	0	0	0	6 (0.8)	3	3	0	6 (0.7)	3	3	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.9)	3	0	0	37 (4.9)	24	13	0	40 (4.4)	27	13	0
無力症	0	0	0	0	5 (0.7)	4	1	0	5 (0.5)	4	1	0

Table S5-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
胸部不快感	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
胸痛	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	2	1	0	4 (0.4)	3	1	0
嚢胞	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
疲労	1 (0.6)	1	0	0	7 (0.9)	2	5	0	8 (0.9)	3	5	0
治癒不良	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
倦怠感	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
粘膜乾燥	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
末梢性浮腫	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	3	1	0	5 (0.5)	4	1	0
疼痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
末梢腫脹	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
発熱	0	0	0	0	11 (1.5)	10	1	0	11 (1.2)	10	1	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	5 (0.7)	4	0	1	5 (0.5)	4	0	1
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肝病変	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
脂肪肝	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
高ビリルビン血症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
免疫系障害	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
過敏症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
季節性アレルギー	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	2	0	0
感染症および寄生虫症	28 (17.9)	15	13	0	154 (20.3)	87	61	6	182 (19.9)	102	74	6
ダニ皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
アメーバ症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肛門膿瘍	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
口角口唇炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
細菌性関節炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
異型肺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
気管支炎	5 (3.2)	3	2	0	5 (0.7)	2	3	0	10 (1.1)	5	5	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
結膜炎	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	2	0	0
細菌性結膜炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
膀胱炎	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	2	2	0	5 (0.5)	3	2	0
サイトメガロウイルス性小腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
サイトメガロウイルス肝炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
耳感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0

Table S5-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
感染性腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
蟯虫症	1 (0.6)	0	1	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	1	1	0
大腸菌性尿路感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
毛包炎	0	0	0	0	7 (0.9)	3	4	0	7 (0.8)	3	4	0
皮膚真菌感染	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
せつ	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
胃腸炎	1 (0.6)	0	1	0	4 (0.5)	3	1	0	5 (0.5)	3	2	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
陰部ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
真菌性性器感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
歯肉膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
歯肉炎	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	2 (0.2)	0	2	0
単純ヘルペス	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
帯状疱疹	5 (3.2)	2	3	0	22 (2.9)	10	11	1	27 (3.0)	12	14	1
播種性帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
ヒストプラスマ症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
麦粒腫	0	0	0	0	5 (0.7)	4	1	0	5 (0.5)	4	1	0
伝染性単核症	1 (0.6)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0
インフルエンザ	4	2	2	0	11 (1.5)	8	3	0	15 (1.6)	10	5	0
喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ウイルス性喉頭炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
下気道感染	0	0	0	0	4 (0.5)	1	3	0	4 (0.4)	1	3	0
乳腺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
伝染性軟属腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
鼻ヘルペス	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
鼻咽頭炎	7 (4.5)	6	1	0	45 (5.9)	37	6	2	52 (5.7)	43	7	2
爪真菌症	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
眼帯状疱疹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
口腔真菌感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
口腔ヘルペス	1 (0.6)	1	0	0	15 (2.0)	14	1	0	16 (1.8)	15	1	0
歯周炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
咽頭炎	1 (0.6)	1	0	0	5 (0.7)	3	2	0	6 (0.7)	4	2	0
肺炎	0	0	0	0	3 (0.4)	1	2	0	3 (0.3)	1	2	0
処置後敗血症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
膿疱性皮疹	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
気道感染	0	0	0	0	3 (0.4)	1	2	0	3 (0.3)	1	2	0
鼻炎	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	2	1	0	4 (0.4)	3	1	0
副鼻腔炎	1 (0.6)	0	1	0	6 (0.8)	4	2	0	7 (0.8)	4	3	0

Table S5-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
皮膚カンジダ	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
皮下組織膿瘍	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
白癬感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
扁桃炎	2 (1.3)	1	1	0	5 (0.7)	4	1	0	7 (0.8)	5	2	0
歯膿瘍	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
歯感染	0	0	0	0	3 (0.4)	0	3	0	3 (0.3)	0	3	0
気管気管支炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
結核	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
上気道感染	4 (2.6)	3	1	0	12 (1.6)	7	5	0	16 (1.8)	10	6	0
尿路感染	1 (0.6)	1	0	0	15 (2.0)	10	5	0	16 (1.8)	11	5	0
腟感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ウイルス感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ウイルス性咽頭炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ウイルス性上気道感染	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	0	3 (1.0)	3	0	0	3 (0.8)	3	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
挫傷	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
転倒	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
脛骨骨折	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
臨床検査	11 (7.1)	8	2	1	79 (10.4)	53	22	4	90 (9.8)	61	24	5
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1	0	5 (0.7)	4	1	0	6 (0.7)	4	2	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0	1	0	4 (0.5)	2	1	1	5 (0.5)	2	2	1
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
血中カルシウム増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血中コレステロール増加	0	0	0	0	10 (1.3)	7	3	0	10 (1.1)	7	3	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (3.8)	3	2	1	43 (5.7)	26	15	2	49 (5.4)	29	17	3
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0

Table S5-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
血中カリウム増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血中尿素増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腎クレアチニン･クリアランス減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
心電図異常	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
好酸球数増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	3	1	0	5 (0.5)	4	1	0
グリコヘモグロビン増加	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
ヘモグロビン減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肝酵素上昇	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
高比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肝機能検査値上昇	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	0	1	0	2 (0.2)	1	1	0
低比重リポ蛋白増加	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
リンパ球数減少	1 (0.6)	1	0	0	9 (1.2)	8	0	1	10 (1.1)	9	0	1
単球数減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
好中球数増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血小板数減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ビタミンD減少	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
体重増加	0	0	0	0	5 (0.7)	3	2	0	5 (0.5)	3	2	0
白血球数減少	1 (0.6)	1	0	0	3 (0.4)	3	0	0	4 (0.4)	4	0	0
白血球数増加	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
代謝および栄養障害	4 (2.6)	2	2	0	41 (5.4)	26	15	0	45 (4.9)	28	17	0
食欲減退	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	2	0	0
糖尿病	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
脂質異常症	1 (0.6)	0	1	0	5 (0.7)	1	4	0	6 (0.7)	1	5	0
高コレステロール血症	0	0	0	0	29 (3.8)	19	10	0	29 (3.2)	19	10	0
高脂血症	2 (1.3)	1	1	0	3 (0.4)	3	0	0	5 (0.5)	4	1	0
鉄欠乏	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	2	0	0	3 (0.3)	3	0	0
ビタミンB12欠乏	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (4.5)	5	2	0	39 (5.1)	26	13	0	46 (5.0)	31	15	0
関節痛	3 (1.9)	2	1	0	23 (3.0)	15	8	0	26 (2.8)	17	9	0
関節炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
背部痛	0	0	0	0	4 (0.5)	2	2	0	4 (0.4)	2	2	0

Table S5-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
尾骨痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
関節腫脹	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
筋骨格痛	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
筋肉痛	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
頚部痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
骨炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
骨減少症	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
骨粗鬆症	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
四肢痛	2 (1.3)	1	1	0	0	0	0	0	2 (0.2)	1	1	0
末梢関節炎	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
滑液嚢腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腱炎	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腱鞘炎	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	2 (0.2)	0	2	0
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1	0	0	19 (2.5)	10	5	4	20 (2.2)	11	5	4
肛門性器疣贅	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
基底細胞癌	1 (0.6)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0	2 (0.2)	2	0	0
肝内胆管癌	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
本態性血小板血症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
肝血管肉腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
平滑筋肉腫	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
メラノサイト性母斑	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腹膜転移	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
腎細胞癌	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	6 (0.8)	5	1	0	6 (0.7)	5	1	0
扁平上皮癌	0	0	0	0	3 (0.4)	2	0	1	3 (0.3)	2	0	1
皮膚有棘細胞癌	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
甲状腺腺腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
神経系障害	6 (3.8)	5	1	0	35 (4.6)	20	14	1	41 (4.5)	25	15	1
健忘	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	3 (0.4)	2	1	0	3 (0.3)	2	1	0
顔面部神経痛	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
頭痛	3 (1.9)	2	1	0	23 (3.0)	11	11	1	26 (2.8)	13	12	1

Table S5-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
筋緊張亢進	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
片頭痛	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
末梢性ニューロパチー	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
錯感覚	1 (0.6)	1	0	0	6 (0.8)	5	1	0	7 (0.8)	6	1	0
ヘルペス後神経痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
失神寸前の状態	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
坐骨神経痛	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
振戦	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
精神障害	1 (0.6)	1	0	0	8 (1.1)	5	3	0	9 (1.0)	6	3	0
不安	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
注意欠陥多動性障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
不眠症	0	0	0	0	3 (0.4)	1	2	0	3 (0.3)	1	2	0
易刺激性	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
睡眠障害	1 (0.6)	1	0	0	2 (0.3)	1	1	0	3 (0.3)	2	1	0
夢遊症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	7 (0.9)	3	4	0	7 (0.8)	3	4	0
排尿困難	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血尿	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
腎症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
腎機能障害	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
腎臓痛	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
尿管閉塞	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
尿管結石症	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
生殖系および乳房障害	1 (1.4)	0	1	0	11 (1.5)	11	0	0	12 (1.3)	11	1	0
無月経	0	0	0	0	2 (0.6)	2	0	0	2 (0.5)	2	0	0
乳房嚢胞	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
乳房腫瘤	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
子宮頚部上皮異形成	1 (1.4)	0	1	0	0	0	0	0	1 (0.3)	0	1	0
月経困難症	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
勃起不全	0	0	0	0	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1	0	0
乳管拡張症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
不正子宮出血	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
前立腺症	0	0	0	0	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1	0	0
陰嚢腫脹	0	0	0	0	1 (0.2)	1	0	0	1 (0.2)	1	0	0
腟分泌物	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0
外陰腟そう痒症	0	0	0	0	1 (0.3)	1	0	0	1 (0.3)	1	0	0

Table S5-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (2.6)	3	0	1	20 (2.6)	18	2	0	24 (2.6)	21	2	1
喘息	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
カタル	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
咳嗽	2 (1.3)	2	0	0	6 (0.8)	5	1	0	8 (0.9)	7	1	0
呼吸困難	0	0	0	0	2 (0.3)	0	2	0	2 (0.2)	0	2	0
しゃっくり	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	6 (0.8)	6	0	0	6 (0.7)	6	0	0
咽頭紅斑	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
肺腫瘤	1 (0.6)	0	0	1	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1
ラ音	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
呼吸障害	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
鼻漏	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
睡眠時無呼吸症候群	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
扁桃肥大	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
上気道の炎症	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (4.5)	6	1	0	71 (9.4)	54	16	1	78 (8.5)	60	17	1
ざ瘡	1 (0.6)	1	0	0	11 (1.5)	8	3	0	12 (1.3)	9	3	0
嚢胞性ざ瘡	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	1	1 (0.1)	0	0	1
脱毛症	0	0	0	0	6 (0.8)	3	3	0	6 (0.7)	3	3	0
蝶形皮疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
アレルギー性皮膚炎	0	0	0	0	2 (0.3)	1	1	0	2 (0.2)	1	1	0
接触性皮膚炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚乾燥	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
湿疹	0	0	0	0	4 (0.5)	3	1	0	4 (0.4)	3	1	0
紅斑	0	0	0	0	4 (0.5)	2	2	0	4 (0.4)	2	2	0
汗腺炎	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
多汗症	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
爪破損	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
光線過敏性反応	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
そう痒症	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	4	0	0	5 (0.5)	5	0	0
乾癬	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
発疹	1 (0.6)	1	0	0	21 (2.8)	18	3	0	22 (2.4)	19	3	0
紅斑性皮疹	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
斑状皮疹	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	0	2 (0.3)	2	0	0	2 (0.2)	2	0	0

Table S5-2. 有害事象（治験薬との関連あり）：A3921139

器官別大分類 基本語 （MedDRA v19.0）	トファシチニブ 5 mg BID N = 156				トファシチニブ 10 mg BID N = 758				合計 N = 914			
	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重	n (%)	軽	中	重
酒さ	1 (0.6)	0	1	0	7 (0.9)	6	1	0	8 (0.9)	6	2	0
脂腺過形成	0	0	0	0	1 (0.1)	0	1	0	1 (0.1)	0	1	0
皮膚色素脱失	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚色素過剰	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚色素減少	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚病変	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
皮膚線条	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	3 (0.4)	3	0	0	3 (0.3)	3	0	0
尋常性白斑	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
血管障害	2 (1.3)	2	0	0	7 (0.9)	4	3	0	9 (1.0)	6	3	0
血腫	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
ほてり	1 (0.6)	1	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0
高血圧	1 (0.6)	1	0	0	4 (0.5)	1	3	0	5 (0.5)	2	3	0
低血圧	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0
くも状静脈	0	0	0	0	1 (0.1)	1	0	0	1 (0.1)	1	0	0

Source：Table 14.3.1.3.6.1
性別特異的な事象についてはその性別のみの例数を分母として発現割合を算出した。
BID：1 日 2 回，MedDRA：ICH 国際医薬用語集，N：被験者数，n：該当例数，v：バージョン
軽：軽度，中：中等度，重：重度

付録 2（重篤な有害事象発現症例の叙述）

付録 2.1. A3921063 試験

有害事象名，病歴について，MedDRA ver. 13.0 の基本語にコードされる事象名は MedDRA-J ver. 13.0 の基本語で記載した。

被験者番号：10211004

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	プラセボ群
10211004 女・36 白人	経過・処置	被験者は 2010 年 1 月 19 日（Study Day 1）から 2010 年 2 月 1 日まで合計 14 日間，プラセボ 1 日 2 回（BID）の経口投与を受けた。 2010 年 2 月 1 日（Study Day 14），潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，入院した。入院時の C-反応性蛋白（CRP）は 16 mg/dL（基準範囲：0～0.9 mg/dL），腹部および胸部 X 線検査結果は正常であった。本事象の発現により，同日，治験薬の投与は中止された。2010 年 2 月 2 日の血液培養は陰性であった。被験者は 2010 年 2 月 1 日から 9 日まで methylprednisolone（60 mg/日），2010 年 2 月 1 日から 5 日まで metronidazole および ciprofloxacin の投与を受けた。2010 年 2 月 8 日，CRP は 0.88 mg/dL（基準範囲：0～1 mg/dL）であった。2010 年 2 月 9 日，被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）から回復した。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	なし
	併用薬	なし

被験者番号：10231008

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	薬物過敏症，潰瘍性大腸炎，腹部膿瘍
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10231008 男・55 白人	経過・処置	被験者は 2009 年 10 月 27 日（Study Day 1）から 2009 年 11 月 19 日まで合計 24 日間，トファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2009 年 11 月 19 日（Study Day 24），効果不十分のため本被験者に対する治験は中止された。2007 年に被験者は infliximab の投与を受けていた。2009 年 11 月 19 日（Study Day 24），治験中止後，被験者は infliximab 500 mg の静脈内投与を受けた。2009 年 12 月 4 日（Post-Therapy Day 15），被験者は再び infliximab 500 mg の静脈内投与を受けた。投与後すぐに，被験者に皮膚潮紅，胸痛および戦慄が発現した。低血圧および気管支痙攣は認められなかった。被験者は入院し，clemastine 2 mg および mythylprednisolone sodium succinate 80 mg の静脈内投与による治療を受けた。Infliximab による治療は同日に中止された。2009 年 12 月 5 日，被験者は薬物過敏症から回復した。 2009 年 12 月 5 日（Post-Therapy Day 16），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，肉眼的血便が 10 回認められた。CRP は 13.9 mg/L（基準範囲：<8 mg/L）であった。2009 年 12 月 8 日，白血球数は 13.4×10^9/L（基準範囲：$3.5\sim10.0\times10^9$/L）であった。2009 年 12 月 9 日，被験者は腹腔鏡下結腸切除術および回腸瘻造設を受けた。2009 年 12 月 10 日，被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）から回復した。 術後，被験者に発熱および疼痛が発現した。2009 年 12 月 13 日，CRP は 410.5 mg/L であった。2009 年 12 月 15 日（Post-Therapy Day 26），CT スキャンおよび超音波検査で腹部内膿瘍が認められ，同日，これは排膿された。2009 年 12 月 23 日，被験者は腹部膿瘍から回復した。 治験薬の投与は既に中止されていたため，これら 3 件の重篤な有害事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし

	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	脳虚血（2005），高血圧（2005）
	併用薬	infliximab

被験者番号：10301002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 3 mg BID 群
10301002 男・48 白人	経過・処置	被験者は 2010 年 2 月 18 日（Study Day 1）から 2010 年 3 月 4 日まで合計 15 日間，トファシチニブ 3 mg BID の経口投与を受けた。 2010 年 3 月 15 日（Post-Therapy Day 11），被験者に潰瘍性大腸炎の（悪化）が認められ，手術のため入院した。2010 年 3 月 16 日，結腸全摘除，回腸嚢肛門吻合術（IPAA）および一時的な予防的回腸瘻造設が実施された。治験薬の投与は既に中止されていたため，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2010 年 4 月 7 日，被験者は後遺症が生じたものの潰瘍性大腸炎（悪化）から回復した。
	死因	―
	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	あり
	病歴	錯感覚（1992），末梢性浮腫（2004），痔核（2005），裂肛（2005，2006，2007），頭痛（2006）（infliximab に関連する有害事象），上気道感染（2007），そう痒症（2007），消化不良（2007），悪心（2007），浮動性めまい（2007），排尿困難（2007），結腸ポリープ（2007），憩室炎（2007），関節痛（2008）
	併用薬	bisoprolol（心保護），simvastatin（高コレステロール血症），perindopril（心保護），acetylsalicylic acid（血栓症予防）

被験者番号：10351003

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肛門膿瘍
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10351003 女・42 白人	経過・処置	被験者は 2009 年 10 月 26 日（Study Day 1）から 2009 年 12 月 21 日まで合計 57 日間，トファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2009 年 12 月 20 日（Study Day 56），被験者の肛門周囲右側に膿瘍が認められ，同日，これは切開された。2009 年 12 月 21 日，被験者は抗菌薬の静脈内投与および輸液療法のため入院した。同日，本事象の発現により治験薬の投与は中止された。2009 年 12 月 24 日，被験者は退院した。最終報告の時点で本事象は軽快しており，新たな症状および合併症は認められなかった。
	死因	―
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	なし
	併用薬	mesalazine

被験者番号：10371003

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	プラセボ群
10371003 女・32 白人	経過・処置	被験者は 2009 年 9 月 17 日（Study Day 1）から 2009 年 11 月 13 日まで合計 58 日間，プラセボ BID の経口投与を受けた。 2009 年 11 月 13 日（Study Day 58），治験実施計画書の手順に従い全大腸内視鏡検査が実施され，被験者の疾患に変化は認められなかった。既存治療および生物学的療法が無効な重度の潰瘍性大腸炎が継続していたため，治験薬の投与は中止された。2009 年 12 月 16 日，被験者は手術のため入院し，2009 年 12 月 17 日に結腸切除術が実施された。同日（2009 年 12 月 17 日），被験者は重度の潰瘍性大腸炎から回復した。2009 年 12 月 23 日，被験者は来院し，合併症は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	なし
	併用薬	pantoprazole，methylprednisolone，mesalazine

被験者番号：10381018

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 15 mg BID 群
10381018 女・58 白人	経過・処置	被験者は 2010 年 4 月 1 日（Study Day 1）から 2010 年 4 月 6 日まで合計 6 日間，トファシチニブ 15 mg BID の経口投与を受けた。 2010 年 4 月 2 日（Study Day 2）から 2010 年 4 月 4 日までの夜，被験者に発熱が認められた。2010 年 4 月 5 日および 2010 年 4 月 6 日，被験者に悪心および数回の嘔吐が発現し，37.2°C～37.4°C の微熱も認められた。2010 年 4 月 5 日，被験者は激しい腹痛および腹部痙攣のため飲食できず，便はすべて血便であった。2010 年 4 月 6 日，これらの事象のため被験者は入院した。治験担当医師によると，これらの事象は潰瘍性大腸炎（悪化）の徴候および症状であった。同日，本事象の発現により治験薬の投与が中止された。入院中，被験者は静注用 sterofundin（500 mL を 1 日 3 回），静注用 metoclopramide（10 mg を 1 日 2 回），経口用 ciprofloxacin（500 mg を 1 日 2 回），静注用 metamisole sodium（1 g を 1 日 1 回），静注用 methylprednisolone（80 mg を 1 日 1 回）および静注用 metronidazole（500 mg を 1 日 2 回）による治療を受けた。2010 年 4 月 16 日，被験者は退院した。退院時，本事象は軽快していた。本事象の治療として infliximab が処方され，2010 年 5 月 4 日に 2 回目の infliximab が投与された。2010 年 6 月 1 日（Post-Therapy Day 56），被験者は本事象から回復した。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	胃食道逆流性疾患（2005），骨粗鬆症（2004），椎間板突出（2002）
	併用薬	なし

被験者番号：10511001

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	プラセボ群
10511001 女・29 白人	経過・処置	被験者は 2009 年 9 月 30 日（Study Day 1）から 2009 年 11 月 25 日まで合計 57 日間，プラセボ BID の経口投与を受けた。 2009 年 12 月 8 日（Post-Therapy Day 13），被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）のため入院した。入院時，被験者にトイレに行く回数の増加および下血量の増加が認められ，救済治療を受けた。プラセボの投与は既に完了していたため，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2009 年 12 月 10 日（Post-Therapy Day 15），被験者の症状は改善しており，infliximab の静脈内投与が行われた。Infliximab の投与後，被験者に脱力感，頭痛，動揺感，びくびく感および浮動性めまいが認められた。同日，被験者は後遺症が生じたものの潰瘍性大腸炎（悪化）から回復し，退院した。 2009 年 12 月 21 日の Week 12 の追跡調査来院日，被験者は，体調はかなり改善していると述べた。被験者は infliximab の投与のため入院した。身体的診察での顕著な所見は皮膚の軽度の蒼白のみであった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	なし
	併用薬	なし

被験者番号：10551007

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	虚血性脳卒中
	投与群	プラセボ群
10551007 女・77 白人	経過・処置	被験者は 2010 年 4 月 14 日（Study Day 1）から 2010 年 4 月 20 日まで合計 7 日間，プラセボ BID の経口投与を受けた。 2010 年 4 月 20 日の夜，被験者はスリッパを探しているときにベッドから転落し，花台に頭をぶつけた。2010 年 4 月 21 日（Study Day 8，Post-Therapy Day 1）午前 9 時 30 分頃，被験者に傾眠および緩慢が認められた。被験者はほとんど歩くことができず，左腕の動きにぎこちなさが認められた。被験者は外来診療室に運ばれ，同日入院した。被験者の左眼周辺部に皮膚擦過傷，血腫および紅潮が認められた。身体的診察で左中枢性顔面麻痺および左同名性半盲が認められた。2010 年 4 月 21 日に実施された脳 CT 検査で右頭頂葉の広範囲に低吸収域を示す血管損傷および軽度の萎縮が認められた。血液化学検査および血液学的検査では，血小板数 450×10^9/L（基準範囲：150～350×10^9/L）を除き，すべてのパラメータは基準範囲内であった。血圧は正常値の 110/70 mmHg であり，心電図も正常であった。被験者は右中大脳動脈領域の脳軟化症と診断され，入院した。本事象の発現により障害が生じた。Dalteparin sodium および dipyridamole/acetylsalicylic acid による血栓症治療ならびに理学療法が行われた。2010 年 4 月 20 日，治験薬の投与は中止された。2010 年 4 月 22 日，治験担当医師は本事象の発現を知り，本被験者に対する治験を中止した。 2010 年 5 月 19 日までに被験者の脚の動きは部分的に改善し，不全片麻痺は顕著に改善した。2010 年 5 月 21 日，被験者は退院し，以下の薬剤が処方された：dipyridamole/acetylsalicylic acid（1 カプセルを 1 日 2 回），腸溶錠 mesalazine（500 mg 錠を 1 日 3 回），methylprednisolone（4 mg 錠×2 を朝 1 回），腸溶錠 rabeprazole sodium（20 mg 錠を 1 日 1 回）。移動式便器も処方され，在宅介護の一環として理学療法（2 種類×14 回）が勧められた。最終報告の時点で，脳軟化症は軽快していた。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	高血圧（1990），高コレステロール血症（2009），脳梗塞（2009），人工股関節術（2005）
	併用薬	indapamide（高血圧），piracetam（脳血管狭窄），bisoprolol，amlodipine，acetylsalicylic acid，mesalazine

被験者番号：10571002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 15 mg BID 群
10571002 男・33 その他（アルジェリア人）	経過・処置	被験者は 2009 年 6 月 5 日（Study Day 1）から 2009 年 6 月 23 日まで合計 19 日間，トファシチニブ 15 mg BID の経口投与を受けた。 2009 年 6 月 18 日（Study Day 14，Week 2）の来院日，被験者は排便回数の増加および腹痛を訴え，2009 年 6 月 23 日（Study Day 19）に来院した。被験者は救急治療室にて，全身状態の低下および症状の悪化が認められ，潰瘍性大腸炎（悪化）と診断された。2009 年 6 月 23 日から 27 日まで経口用 prednisolone（60 mg を 1 日 1 回）による治療を受け，2009 年 6 月 23 日から azathioprine（150 mg を 1 日 1 回）の治療を開始した。2009 年 6 月 23 日，本事象の発現により治験薬の投与は中止された。 2009 年 6 月 27 日，被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）のため入院した。入院中，被験者は以下の処置を受けた： methylprednisolone（2009 年 6 月 28 日～2009 年 7 月 2 日に 60 mg を 1 日 1 回，静脈内投与），para-aminosalicylic acid（2009 年 6 月 30 日～，注腸）および prednisolone（2009 年 6 月 30 日～，注腸）。2009 年 7 月 3 日（Post-Therapy Day 10），被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）から回復し，退院した。para-aminosalicylic acid および prednisolone の注腸に加え，同日から prednisolone（60 mg を 1 日 1 回）の経口投与が開始された。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	なし
	併用薬	mesalazine

被験者番号：10571003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>全身健康状態低下</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 0.5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>10571003
女・52
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2009 年 12 月 4 日（Study Day 1）からトファシチニブ 0.5 mg BID の経口投与を受けた。
2009 年 12 月 7 日（Study Day 4），被験者に悪心，嘔吐，digestive intolerance，38.2°C の発熱および腹部圧痛を伴う全身状態の低下が認められた。2009 年 12 月 8 日から 10 日まで，本事象のモニタリングおよび血液検査のため被験者は入院した。入院中，併用薬による治療は行われなかった。
2009 年 12 月 9 日に実施されたウイルス血清学的検査の結果は以下のとおりであった：血中サイトメガロウイルス（CMV）免疫グロブリン G（IgG）抗体 0.2 IU/mL 未満（陰性），血中 CMV 免疫グロブリン M（IgM）抗体 8 U/mL 未満（陰性），血中単純ヘルペスウイルス（HSV）IgG 抗体 0.5（陰性），血中 HSV IgM 抗体 0.50 未満（陰性；基準範囲 1.10 未満）。エプスタイン・バーウイルス血清検査の結果は以下のとおりであった：血中抗ウイルスカプシド抗原（VCA）IgG 抗体 750 U/mL 超（陽性），血中抗 VCA IgM 抗体 10 U/mL 未満（陰性）および血中抗エプスタイン・バー核抗原（EBNA）IgG 抗体 41.6 U/mL（陽性）。入院中に実施されたその他の臨床検査の結果を以下の表に示した：
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査値</th><th>下限値</th><th>上限値</th></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>血中ビリルビン</td><td>9 mg/L</td><td>1</td><td>12</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>血糖</td><td>5.17 mmol/L</td><td>3.34</td><td>5.56</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>血糖</td><td>0.93 g/L</td><td>0.65</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>血中リン</td><td>34 mg/L</td><td>25</td><td>45</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>C-反応性蛋白</td><td>31 mg/L</td><td>-</td><td>6</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>ヘマトクリット</td><td>45.6%</td><td>37</td><td>47</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>16 g/dL</td><td>12</td><td>16</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>リンパ球数</td><td>0.7×10^9/L</td><td>1.5</td><td>4</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>好中球数</td><td>7.1×10^9/L</td><td>1.5</td><td>7</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>血小板数</td><td>331×10^9/L</td><td>150</td><td>400</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>総蛋白</td><td>77 g/L</td><td>60</td><td>80</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>赤血球沈降速度</td><td>4.98×10^{12}/L</td><td>3.8</td><td>5.8</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>白血球数</td><td>8.17×10^9/L</td><td>4</td><td>10</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>好酸球</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>好塩基球</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>単球</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>尿素</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>クレアチニン</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>ナトリウム</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>カリウム</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>クロール</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>カルシウム</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>アルカリホスファターゼ</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 8 日</td><td>溶血および黄疸指数</td><td>陰性</td><td>-</td><td>-</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>血中ビリルビン</td><td>4 mg/L</td><td>1</td><td>12</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>血糖</td><td>7.78 mmol/L</td><td>3.34</td><td>5.56</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>血糖</td><td>1.4 g/L</td><td>0.65</td><td>1</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>血中リン</td><td>25 mg/L</td><td>25</td><td>45</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>C-反応性蛋白</td><td>20 mg/L</td><td>記載なし</td><td>6</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>ヘマトクリット</td><td>42.5%</td><td>37</td><td>47</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>14.5 g/dL</td><td>12</td><td>16</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>リンパ球数</td><td>1.4×10^9/L</td><td>1.5</td><td>4</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>総蛋白</td><td>67 g/L</td><td>60</td><td>80</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>白血球数</td><td>6.36×10^9/L</td><td>4</td><td>10</td></tr>
<tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>尿素</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

10571003 女・52 白人 （続き）	経過・処置 （続き）	<table><tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>検査値</th><th>下限値</th><th>上限値</th></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>クレアチニン</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>ナトリウム</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>カリウム</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>クレアチニン</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>ナトリウム</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>カリウム</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>クロール</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>カルシウム</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>γ-グルタミルトランスフェラーゼ</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>アルカリホスファターゼ</td><td>正常</td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>2009 年 12 月 10 日</td><td>溶血，黄疸および乳び指数</td><td>陰性</td><td>-</td><td>-</td></tr></table> 本事象の発現により，治験薬の投与は 2009 年 12 月 7 日（Study Day 4）に中断され，2009 年 12 月 9 日に再開された。治験薬の投与再開後に全身状態の低下は再発しなかった。2009 年 12 月 16 日（Study Day 13），被験者は本事象から回復した。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	あり
	病歴	なし
	併用薬	なし

被験者番号：10711002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	妊娠時の薬物曝露
	投与群	プラセボ群
10711002 男・32 白人	経過・処置	被験者は 2009 年 11 月 26 日（Study Day 1）から 2010 年 1 月 25 日まで合計 61 日間，プラセボ BID の経口投与を受けた。 2009 年 7 月，被験者のパートナーが妊娠した。被験者のパートナーは過去に一度妊娠し，子供が一人いた。被験者はガラス職人で，パートナーの妊娠中に喫煙，アルコール摂取および違法薬の使用はなかった。胎児の子宮内曝露（EIU）は重要な医学的事象と判断された。EIU の発現後に治験薬に対して取られた処置は不明であった。被験者は EIU に関する同意書への署名を拒否したため，パートナーの妊娠に関する更なる情報は提供されていない。最終報告の時点で，EIU の転帰は不明であった。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	該当しない
	因果関係（治験依頼者の見解）	該当しない
	病歴	なし
	併用薬	mesalazine，prednisone

付録 2.2. A3921094 試験

有害事象名，病歴について，MedDRA ver. 18.0 の基本語にコードされる事象名は MedDRA-J ver. 18.0 の基本語で記載した。

死亡

被験者番号：12171003

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	大動脈解離
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
12171003 男・39 白人	経過・処置	被験者は 2015 年 3 月 4 日（Study Day 1）から 2015 年 4 月 3 日（Study Day 31）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2015 年 3 月 27 日（Study Day 24），被験者に大動脈解離が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 4 月 3 日（Study Day 31），被験者に致死的な解離性大動脈瘤が認められた。 2015 年 4 月 3 日（Study Day 31），被験者は死亡し，剖検が実施された。検視報告書によると，2015 年 3 月 28 日（Study Day 25）に被験者は体調不良を来した。被験者は胸焼け，息切れおよび脱力感を訴え来院した。2015 年 3 月 29 日（Study Day 26），被験者の状態が悪化した。被験者は危篤状態で病院に搬送された。被験者は搬送先の病院で診断され，治療薬が処方された。被験者は大動脈解離，大動脈瘤破裂および心タンポナーデによる急性心血管不全の増悪で死亡した。剖検の結果，本事象の誘発要因となった臨床手技／外科的介入はなかった。治療を実施した医療機関による検視診断の結果は以下のとおりであった：IHD；2015 年 3 月 29 日（Study Day 26）時点で不安定狭心症，HF IIA，FC IIa，肺動脈血栓塞栓症。臨床検査値は血糖値 5.2（単位不明），ヘモグロビン 154（単位不明），尿蛋白陰性，赤血球沈降速度 3（単位不明），比重 1014（単位不明），円柱陰性，上皮細胞 5～6（単位不明），白血球 11.4（単位不明）および尿中白血球 2～3（単位不明）。心血管判定委員会により本事象は解離性大動脈瘤の診断基準を満たしていると判定された。被験者の身体的診察では，スクリーニング時，Study Day 1 および Study Day 15 に認められた大腸触診中の疼痛ならびにスクリーニング時に認められた皮膚蒼白を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。
	死因	解離性大動脈瘤
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	貧血，クッシング症候群
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎），methylprednisolone（潰瘍性大腸炎）

IHD：虚血性心疾患，HF IIA：心不全クラス IIa，FC II：機能分類クラス II

その他の重篤な有害事象

被験者番号：10111011

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	外耳炎
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10111011 女・42 白人	経過・処置	被験者は 2013 年 6 月 20 日（Study Day 1）から 2013 年 8 月 21 日（Study Day 63）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2013 年 8 月 4 日（Study Day 46），被験者は 2 日前に発現した外耳炎の悪化のため入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。治療として paracetamol および piritramide が投与された。2013 年 8 月 9 日（Study Day 51），痛みが悪化していた。片耳の耳道に腫れと小膿瘍が認められた。被験者は本事象に対して flucloxacillin，mefenamic acid，otosporin および triamcinolone acetonide による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対する処置は取られなかった。2013 年 8 月 14 日（Study Day 56），被験者は本事象から回復した。 本事象発現時の臨床検査値はベースライン時と比較して，リンパ球数（絶対値）が治験期間を通して減少した（Study Day 1 では 1.0×10^9/L，Study Day 15 では 0.28×10^9/L，Study Day 29 では 0.80×10^9/L および Study Day 58 では 0.75×10^9/L：基準範囲 1.02～3.36×10^9/L）。そのほかにベースラインからの著しい変化は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	―
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	あり
	病歴	急性扁桃炎，うつ病（2008～），線維筋痛（2010～），睡眠時無呼吸症候群
	併用薬	escitalopram（うつ病），sulfasalazine（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：10111015

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	外陰嚢胞
	投与群	プラセボ群
10111015 女・69 白人	経過・処置	被験者は 2013 年 8 月 22 日（Study Day 1）から 2013 年 10 月 27 日（Study Day 67）までプラセボの経口投与を受けた。 2013 年 8 月 22 日（Study Day 1），被験者の左外陰部に嚢胞が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2013 年 10 月 21 日から 22 日（Study Day 61～62）まで，被験者は外陰腫瘤の切除のため入院した。2013 年 10 月 21 日（Study Day 61），外陰腫瘤は外科的に切除され，嚢胞であることが判明した。組織学的検査の結果，腫瘤は外陰新生物ではなかった。壁の厚い急性・慢性炎症性の嚢胞と診断された。治験担当医師は膿瘍または悪性腫瘍の可能性を除外した。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2013 年 10 月 21 日（Study Day 61），被験者は本事象から回復した。 被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	―
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	膵炎（1981），基底細胞癌（1996），胆石症（2010），腱断裂，甲状腺摘除（1976），甲状腺機能低下症（1976～），胃食道逆流性疾患（2009～），胃炎（2009～），高コレステロール血症（2010～），女性生殖器癆（2013～）
	併用薬	levothyroxine（甲状腺機能低下症），mesalazine（潰瘍性大腸炎），calcium with vitamin D（骨粗鬆症予防），prednisolone（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：10111019

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	プラセボ群
10111019 男・21 白人	経過・処置	被験者は 2013 年 10 月 11 日（Study Day 1）から 2013 年 11 月 14 日（Study Day 35）までプラセボの経口投与を受けた。 2013 年 11 月 15 日（Study Day 36），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，同日入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2013 年 11 月 15 日（Study Day 36），被験者は本事象に対する治療として cyclosporine A の静脈内投与を受けた。2013 年 11 月 14 日（Study Day 35），本事象により治験薬の投与を中止し，2013 年 11 月 20 日（Study Day 41），本被験者に対する治験を中止した。2013 年 11 月 27 日（Study Day 48），被験者は本事象から回復し，同日退院した。 被験者の身体的診察では，Study Day 1，Study Day 15，Study Day 28，Study Day 41 および Study Day 69 に認められた腹部触診による圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は咳嗽であった。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	血栓塞栓除去（2011），胃炎，関節痛
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎），calcium with vitamin D（骨粗鬆症予防），pantoprazole sodium sesquihydrate（胃保護），prednisolone（潰瘍性大腸炎），hyoscine butylbromide および metamizole（潰瘍性大腸炎による腹部仙痛），metoclopramide hydrochloride（食欲不振），neocitran（発熱），tramadol（疼痛）

被験者番号：10171034

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	倦怠感
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10171034 女・45 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 2 月 25 日（Study Day 1）から 2014 年 5 月 4 日（Study Day 69）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 4 月 20 日（Study Day 55），被験者に全身倦怠感および悪心が認められた。被験者は頭痛，嘔吐および悪心により同日入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は本事象の治療として domperidone および paracetamol の投与を受けた。2014 年 4 月 21 日（Study Day 56）に頭部コンピュータ断層撮影検査，翌 22 日（Study Day 57）に脳の核磁気共鳴画像検査が実施され，結果はいずれも正常であった。 2014 年 4 月 21 日（Study Day 56），被験者に中等度の帯状疱疹が発現し，amitriptyline および valaciclovir による治療が行われた。全身倦怠感の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 4 月 23 日（Study Day 58），被験者は全身倦怠感から回復し，同日退院した。被験者の身体的診察では，スクリーニング時および Study Day 1 に認められた体調不良が，入院後の Study Day 60 に体調の改善が認められたことを除き，異常は認められなかった。本事象発現時の臨床検査値は，ベースライン時と比較して Week 8 に白血球数がわずかに上昇（13.7×10^9/L；基準範囲：4.1～12.3×10^9/L）および好中球数（絶対値）がわずかに上昇（10.0×10^9/L；基準範囲：$2.03\sim8.36\times10^9$/L）した。そのほかにベースラインからの著しい変化は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	潜伏結核（2008），鉄欠乏性貧血（2011），社会問題（2011），寝汗（2013），関節痛（2013），筋肉痛（2013），湿疹，体重減少，慢性胃炎（2013～），腹痛（間欠性），疲労（間欠性），下痢
	併用薬	prednisolone（潰瘍性大腸炎），potassium chloride（ビタミン補給），actonel plus calcium D（ビタミン補給），pantoprazole（胃痛予防），tramadol（疼痛予防），midazolam および fentanyl（鎮静）

被験者番号：10171040

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">10171040
男・23
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2014 年 4 月 15 日（Study Day 1）から 2014 年 6 月 12 日（Study Day 59）までプラセボの経口投与を受けた。
2014 年 5 月 12 日（Study Day 28），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，同日被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は点滴静注による治療を受けた。関連する臨床検査結果を以下の表に示した。

<table><tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr><tr><td>2014 年 5 月 13 日</td><td>血中アルブミン</td><td>g/L</td><td>35</td><td>52</td><td>30.8</td></tr><tr><td>2014 年 5 月 13 日</td><td>CRP 増加</td><td>mg/L</td><td>0</td><td>5</td><td>35.9</td></tr><tr><td>2014 年 5 月 13 日</td><td>ヘマトクリット</td><td>%</td><td>40</td><td>54</td><td>37</td></tr><tr><td>2014 年 5 月 13 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/dL</td><td>14</td><td>18</td><td>11.5</td></tr></table>
本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 5 月 23 日（Study Day 39），被験者は本事象から回復し，同日，潰瘍性大腸炎の症状が安定した状態で退院した。2014 年 6 月 13 日，被験者は本治験を完了した。
被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>体重減少（2013），関節痛（2013），痔核（間欠性），腹痛（間欠性），鉄欠乏性貧血（間欠性），下痢，疲労</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>tramadol，hyoscine butylbromide および paracetamol（腹痛予防），ferric carboxymaltose（鉄欠乏性貧血），parenteral nutrition，midazolam および pethidine（鎮静）</td></tr>
</table>

被験者番号：10171052

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	急性冠動脈症候群
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10171052 男・66 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 10 月 31 日（Study Day 1）から 2014 年 12 月 29 日（Study Day 60）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 11 月 19 日（Study Day 20），被験者に非重篤で中等度の急性冠動脈症候群が認められた。2014 年 11 月 27 日（Study Day 28），本事象は重篤かつ重度となり，同日被験者は入院した。2014 年 11 月 27 日（Study Day 28），フィブリン D ダイマーは 1030 pg/mL（基準範囲：0～0.500 pg/mL）およびトロポニン T は 0.529 pg/mL（基準範囲：0～0.013 pg/mL）であった。2014 年 11 月 27 日から 29 日（Study Day 28～30），心電図検査および胸部 X 線検査の結果は正常であり，腹部超音波検査で脂肪肝および膵脂肪腫症が認められた。被験者は本事象の治療として heparin および glyceryl trinitrate の投与を受けた。本事象により治験薬の投与を 1 日中断した。2014 年 11 月 29 日（Study Day 30），被験者は本事象から回復した。心血管判定委員会により本事象は急性冠動脈症候群の診断基準を満たしていると判定された。 被験者の身体的診察では，スクリーニング時および Study Day 1 に認められた体調不良，Study Day 28 および Study Day 32 に認められた心臓部胸痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は，労作性呼吸困難，胸痛および冠動脈狭窄であった。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	気管支肺炎（2007，2011），胃炎（2007），胃食道逆流性疾患（2007），狭心症（2009），胆嚢炎（2011），肝炎（2011），皮膚テスト陽性（2011），鼠径部ヘルニア修復（2013），心筋梗塞（2013），腱断裂（2014），不整脈，呼吸困難，放屁，倦怠感，筋力低下，視力障害，内出血，悪心，高コレステロール血症（2009～），高血圧（2013～），腹痛（間欠性），背部痛（間欠性），筋肉痛（間欠性），変形性関節症（間欠性），関節痛，前立腺石灰化，脂肪肥大症，大動脈硬化症，末梢静脈疾患，腎嚢胞，クッシング様症状，糖尿病，下痢，葉酸欠乏，脂肪肝，骨減少症，肥満，ミオパチー，疲労，ビタミン D 欠乏，流涙増加
	併用薬	acetylsalicylic acid（心血管疾患予防），perindopril，verapamil，mesalazine（潰瘍性大腸炎），pantoprazole（胃痛・胃炎予防），flurazepam および lorazepam（睡眠障害），rosuvastatin calcium，colecalciferol（ビタミン補給），calcium，colecalciferol，magnesium（ビタミン補給），gliclazide，methylprednisolone（潰瘍性大腸炎），tramadol（疼痛予防）

被験者番号：10261003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>肺炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>10261003
女・34
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2013 年 9 月 6 日（Study Day 1）から 2013 年 10 月 2 日（Study Day 27）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。
2013 年 10 月 2 日（Study Day 27），被験者の胸部 X 線検査で右肺に気管支肺炎が認められ，2013 年 10 月 3 日（Study Day 28）に被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。前週に被験者に上気道感染の疑いが認められ，気管支炎と判断された。2013 年 10 月 2 日（Study Day 27），血液培養検査（陰性），便培養クロストリジウム・ディフィシレ検査（陰性），喀痰培養検査［グラム陽性球菌（1+），グラム陰性桿菌（3+）および膿細胞（2+）］および最終の培養検査［呼吸器微生物叢（正常）］の結果が得られた。便培養検査でサルモネラ菌，赤痢菌，カンピロバクター菌，大腸菌 O-157，エルシニア菌はいずれも検出されず，便の虫卵・寄生虫検査の結果，病原性寄生虫，膿細胞ならびに赤血球はいずれも陰性であった。2013 年 10 月 2 日から 8 日（Study Day 27～33）に逐次実施された胸部 X 線検査の結果，右肺に中程度の斑状の陰影，間質性陰影の増強および境界不明瞭な気腔性陰影が認められた。胸水は認められなかった。抗菌薬による治療後，気腔性病変はやや改善した。右肺に間質性陰影の増強および境界不明瞭な気腔性陰影が認められた。範囲は右肺上葉，中葉および下葉に及んでいた。右大葉間裂の肥厚も認められた。胸水は認められなかった。左肺は比較的正常であった。右肺の広範な間質性および気腔性病変が依然として認められた。気腔性病変は前回の検査時からやや改善が認められた。関連する臨床検査結果を以下の表に示した。臨床検査結果でリンパ球減少症を伴う白血球数および好中球数の増加，血中ブドウ糖増加，尿中ブドウ糖および尿中ケトン体陽性に関連する電解質失調が認められた。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>血中アルブミン</td><td>g/L</td><td>35</td><td>50</td><td>33</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>血中クロール</td><td>mmol/L</td><td>98</td><td>107</td><td>93</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>血中ブドウ糖</td><td>mmol/L</td><td>3.6</td><td>8.0</td><td>2.8，8.9</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>血中ブドウ糖</td><td>mmol/L</td><td>3.9</td><td>7.8</td><td>9.3</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>血中カリウム</td><td>mmol/L</td><td>3.6</td><td>5.0</td><td>3.3</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>血中ナトリウム</td><td>mmol/L</td><td>137</td><td>145</td><td>132</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>血中尿素</td><td>mmol/L</td><td>2.5</td><td>6.1</td><td>1.7</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>尿中ブドウ糖</td><td>mmol/L</td><td colspan="2">記載なし</td><td>5.5</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>ヘマトクリット</td><td>l/L</td><td>0.35</td><td>0.48</td><td>0.34</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>115</td><td>160</td><td>112</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>リンパ球数</td><td>10^9/L</td><td>1.5</td><td>4.0</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>平均赤血球ヘモグロビン</td><td>pg</td><td>32.0</td><td>37.0</td><td>26.9</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>好中球数</td><td>10^9/L</td><td>2.0</td><td>7.5</td><td>12.0</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>二酸化炭素分圧（PCO_2）</td><td>mmHg</td><td>41</td><td>51</td><td>40</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>尿蛋白（定量）</td><td>g/L</td><td colspan="2">記載なし</td><td>0.3</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>白血球数</td><td>10^9/L</td><td>4.5</td><td>11.0</td><td>13</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>ポイント・オブ・ケア（POC）カリウム</td><td>mmol/L</td><td>3.6</td><td>5.2</td><td>2.9, 2.9, 3.4</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>POC 尿素</td><td>mmol/L</td><td>2.4</td><td>8.0</td><td>1.2， 1.1， <1.0</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>POC イオン化カルシウム</td><td>mmol/L</td><td>1.15</td><td>1.30</td><td>1.09，1.05, 1.03</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>POC ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>120</td><td>160</td><td>109，105, 95</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>POC ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>115</td><td>160</td><td>112，103</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>POC ヘマトクリット</td><td>l/L</td><td>0.36</td><td>0.48</td><td>0.32，0.31, 0.28，0.30</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>POC 赤血球数</td><td>10^{12}/L</td><td>4.0</td><td>5.4</td><td>3.91</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>POC 好中球数</td><td>10^9/L</td><td>2.0</td><td>7.5</td><td>8.8，8.4</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>POC リンパ球数</td><td>10^9/L</td><td>2.0</td><td>7.5</td><td>0.4，0.1</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">10261003
女・34
白人（続き）</td><td>経過・処置（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>POC 平均赤血球ヘモグロビン</td><td>pg</td><td>27.0</td><td>32.0</td><td>26.3</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 2 日</td><td>POC 尿中ケトン体</td><td>mmol/L</td><td colspan="2">陰性</td><td>≥15.6</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>血中ブドウ糖</td><td>mmol/L</td><td>3.6</td><td>8.0</td><td>11.4，9.0</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>PCO_2</td><td>mmHg</td><td>41</td><td>51</td><td>40</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>POC カリウム</td><td>mmol/L</td><td>3.6</td><td>5.2</td><td>3.3</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>POC 尿素</td><td>mmol/L</td><td>2.4</td><td>8.0</td><td>1.8</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>POC イオン化カルシウム</td><td>mmol/L</td><td>1.15</td><td>1.30</td><td>1.11</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>POC ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>120</td><td>160</td><td>99</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>POC ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>115</td><td>160</td><td>105</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>POC ヘマトクリット</td><td>l/L</td><td>0.36</td><td>0.48</td><td>0.29，0.30，0.30</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>POC 赤血球数</td><td>10^{12}/L</td><td>4.0</td><td>5.4</td><td>3.91</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>POC 平均赤血球ヘモグロビン</td><td>pg</td><td>27.0</td><td>32.0</td><td>26.9</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 3 日</td><td>POC リンパ球数</td><td>10^{9}/L</td><td>2.0</td><td>7.5</td><td>0.4</td></tr>
</table>
本事象の治療として被験者は doxycycline および ceftriaxone sodium の投与を受けた。2013 年 10 月 2 日（Study Day 27），本事象により治験薬の投与を中止し，2013 年 10 月 30 日（Study Day 55）に本被験者に対する治験を中止した。2013 年 10 月 10 日（Study Day 35），被験者は本事象から回復し，同日退院した 。
被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>気管支炎（2011），子宮内膜症（2011），クッシング症候群（2012），多嚢胞性卵巣（2011），喘息（1985～），糖尿病（1996～），高血圧（2011～），関節炎</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>insulin，atorvastatin calcium，telmisartan</td></tr>
</table>

被験者番号：10261004

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種

10261004
男・30
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は 2013 年 12 月 11 日（Study Day 1）から 2013 年 12 月 16 日（Study Day 6）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。
2013 年 12 月 17 日（Study Day 7），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，同日被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2013 年 12 月 18 日（Study Day 8），コンピュータ断層撮影検査の結果は，膿瘍を伴わない全結腸炎型潰瘍性大腸炎を除き，正常であった。関連する臨床検査の結果を以下の表に示す。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2013 年 12 月 11 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>0</td><td>3.0</td><td>135.44</td></tr>
<tr><td>2013 年 12 月 11 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>130</td><td>175</td><td>114</td></tr>
<tr><td>2013 年 12 月 11 日</td><td>白血球数</td><td>10^9/L</td><td>4.1</td><td>12.3</td><td>14.4</td></tr>
<tr><td>2013 年 12 月 17 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>0</td><td>3.0</td><td>56.4</td></tr>
</table>

被験者は静注ステロイドによる治療を受けたため, 本被験者に対する治験を中止した。2013 年 12 月 16 日（Study Day 6），本事象により治験薬の投与を中止し，2013 年 12 月 18 日（Study Day 8）に本被験者に対する治験を中止した。2013 年 12 月 20 日（Study Day 10），被験者は本事象から回復し，同日，経口用 prednisone が処方され退院した。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>前立腺腫大（1990～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>mesalazine（潰瘍性大腸炎），calcium with vitamin D（予防）</td></tr>
</table>

被験者番号：10261012

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	動物咬傷
	投与群	プラセボ群
10261012 男・51 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 12 月 2 日（Study Day 1）から 2015 年 2 月 5 日（Study Day 66）までプラセボの経口投与を受けた。 2014 年 12 月 18 日（Study Day 17），被験者は軽度のイヌ咬傷を受けた。2014 年 12 月 22 日（Study Day 21），被験者は腫脹の増大により，患部固定および静注用抗菌薬の投与のため入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 12 月 22 日（Study Day 21）に実施された臨床検査で全血球数増加［白血球数 13.5（単位不明）（基準範囲：4.0～10.0）］，CRP 増加［9.2 ng/L（基準範囲：5 ng/L 以下）］および赤血球沈降速度上昇［21 mm/hr（基準範囲：0～10 mm/hr）］が認められ，手部 X 線検査で腫脹／紅斑ならびに創傷培養検査で酵母菌が認められた。2014 年 12 月 23 日から 24 日（Study Day 22～23），被験者は犬咬傷の処置として 6 時間ごとに静注用 benzathine benzylpenicillin の投与を受けた。2014 年 12 月 24 日（Study Day 23），被験者は退院し，本事象に対して 2014 年 12 月 25 日から 31 日（Study Day 24～30）までの経口用抗菌薬および phenoxymethylpenicillin potassium（6 時間ごとに服用）が処方された。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 12 月 24 日（Study Day 23），被験者は本事象から回復し，2015 年 2 月 5 日（Study Day 66）に治験を完了した。 被験者の身体的診察では，Study Day 37 に認められた左手（皮膚）の変色を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	糖尿病（2002～）
	併用薬	gliclazide，sitagliptin phosphate，atorvastatin calcium，mesalazine（潰瘍性大腸炎），prednisone（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：10261013

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	関節損傷
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10261013 男・63 白人	経過・処置	被験者は 2015 年 1 月 15 日（Study Day 1）から 2015 年 3 月 12 日（Study Day 57）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2015 年 3 月 13 日（Study Day 58），治験薬の最終投与後 1 日目に被験者は右膝を損傷した。その約 2 週間前，被験者は女性が雪の吹きだまりから車を押し出すのを手伝い始めた直後に右膝に痛みを感じた。2015 年 3 月 13 日（Study Day 58），被験者は可動性の低下のため入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 3 月 19 日（Study Day 64），核磁気共鳴画像検査が実施され，軽度の関節滲出液が認められた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 3 月 21 日（Study Day 66），被験者は本事象から回復した。 被験者にその他の有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	指切断，不安，スポーツ損傷，変形性関節症
	併用薬	oxazepam（禁酒に伴う不安），mesalazine（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：10471005

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	腸管穿孔
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10471005 男・47 白人	経過・処置	被験者は 2013 年 10 月 2 日（Study Day 1）から 2013 年 11 月 9 日（Study Day 39）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2013 年 10 月 16 日（Study Day 15，Week 2）の来院日，被験者は治験薬に対する早期の反応があると述べた。しかしながら，部分 Mayo スコアによる潰瘍性大腸炎（UC）の活動性評価でベースライン時からの改善は認められなかった。2013 年 10 月 16 日（Study Day 15）に実施された治験実施計画書の規定外の内視鏡検査で潰瘍性大腸炎（Mayo 内視鏡サブスコアは 3 でベースライン時と比較して炎症の悪化が示唆された）が認められ，生検で肉芽組織および炎症が認められた。 2013 年 11 月 9 日（Study Day 39），排便後に突然腹痛が発現し，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者は，重さ 150 kg の物を持ち上げたときに腹部内で裂けるような音が聞こえたと述べた。2013 年 11 月 10 日（Study Day 40），コンピュータ断層撮影検査で直腸から下行結腸に大腸炎および下行結腸に穿孔が認められた。2013 年 11 月 9 日（Study Day 39）に被験者が受診した小病院で測定した CRP 値は 76.6 mg/L（基準範囲：上限 5 mg/L）であった。2013 年 11 月 10 日（Study Day 40），緊急で左半結腸切除術，結腸瘻造設術および横行結腸吻合術が実施された。2013 年 11 月 10 日（Study Day 40）の組織病理報告書で腸壁の穿孔を伴う深い裂溝状潰瘍および化膿性腹膜炎が確認された。周囲粘膜に多数のびらんおよび潰瘍形成が認められた。疾患が比較的進行していない患部では潰瘍性大腸炎にみられる陰窩の微小膿瘍が認められた。切除された腸の組織すべてに潰瘍性大腸炎に典型的な組織病理学的変化が認められた。穿孔部位は，平坦な潰瘍に囲まれた穿孔を伴う深い裂溝および腹膜炎と記されていた。その他の病理学的所見（例，憩室）は認められなかった。2013 年 11 月 9 日（Study Day 39），本事象により治験薬の投与を中止した。 被験者は 2013 年 9 月 18 日から 11 月 10 日（Study Day 40）まで prednisone［9 月 18 日～10 月 20 日（Study Day 19）20 mg，10 月 21 日～30 日（Study Day 20～29）15 mg，10 月 31 日～11 月 10 日（Study Day 30～40）10 mg］の経口投与を受けた。被験者は腸穿孔の治療として 2013 年 11 月 10 日から 20 日（Study Day 40～50）まで ciprofloxacin（500 mg を 1 日 2 回），2013 年 11 月 10 日から 20 日（Study Day 40～50）まで metronidazole（250 mg を 1 日 4 回）の投与を受けた。2013 年 11 月 11 日（Study Day 41），本被験者に対する治験を中止した。2013 年 11 月 20 日（Study Day 50），被験者は本事象から回復した。穿孔からの回復後，被験者の結腸での活動性が増大し，2014 年 12 月に結腸全摘出が実施された。消化管穿孔審査委員会により本事象は腸穿孔と判定された。被験者の身体的診察では，スクリーニング時，Study Day 1，Study Day 15 および Study Day 29 に認められた腹痛，Study Day 29 に認められた筋骨格痛および四肢痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は筋肉痛および腹痛であった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	あり
	病歴	単径部ヘルニア修復（1971），下肢骨折（2003），サイトメガロウイルス感染（2013），高血圧（2005～）
	併用薬	losartan，folic acid（ビタミン補給），omeprazole（胃疾患予防），potassium chloride（ミネラル補給），magnosolv（ミネラル補給），prednisone（潰瘍性大腸炎），mesalazine（潰瘍性大腸炎），nimesulide（筋肉痛），lactulose（腸閉塞予防），tramadol（疼痛予防），iomeprol（コンピュータ断層撮影検査）

被験者番号：11651010

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
11651010 女・29 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 5 月 12 日（Study Day 1）から 2014 年 5 月 21 日（Study Day 10）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 5 月 22 日（Study Day 11），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 5 月 22 日（Study Day 11），被験者は入院した。被験者は 7～8 回の軟便および明らかな出血を伴う症状の悪化を訴えた。同日，身体的診察で全身性斑点状丘疹を伴う全般的な健康状態の悪化が認められた。被験者は infliximab 5 mg/kg による治療を受け，さらに 2 週後に 2 回目の infliximab による治療を受けた。2014 年 7 月 1 日（Study Day 51），被験者は治験実施施設に来院し，臨床的評価を受けた。被験者は 1 日に 2～3 回出血を伴わない排便があったと述べた。2014 年 5 月 21 日（Study Day 10），本事象により治験薬の投与を中止し，2014 年 5 月 22 日（Study Day 11）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 7 月 1 日（Study Day 51），被験者は本事象から回復した。 被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	なし
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：11991003

<table>
<tr><td rowspan="4">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>肺塞栓症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="2">11991003
女・32
その他（南アフリカ）</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2013 年 7 月 13 日（Study Day 1）から 2013 年 9 月 11 日（Study Day 61）までプラセボの経口投与を受けた。
2013 年 8 月 8 日（Study Day 27），被験者に非重篤な貧血の悪化が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。関連する臨床検査の結果を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2013 年 7 月 3 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>116</td><td>162</td><td>105</td></tr>
<tr><td>2013 年 7 月 13 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>116</td><td>162</td><td>97</td></tr>
<tr><td>2013 年 7 月 25 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>116</td><td>162</td><td>88</td></tr>
<tr><td>2013 年 8 月 8 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>116</td><td>162</td><td>77</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 5 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>116</td><td>162</td><td>78</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 14 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>116</td><td>162</td><td>107</td></tr>
</table>

2013 年 7 月 13 日（Study Day 1）から被験者は貧血の悪化の治療として folic acid と併用で iron の投与を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2013 年 9 月 17 日（Study Day 67），被験者は濃厚赤血球輸血を受け，貧血の悪化から回復した。
2013 年 9 月 9 日（Study Day 59），治験担当医師によると被験者は重篤な有害事象の左肺動脈塞栓症を発現し，2013 年 9 月 16 日（Study Day 66）に被験者は入院した。2013 年 9 月 17 日（Study Day 67），コンピュータ断層撮影検査が実施され，左肺動脈塞栓症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象の発現時に深部静脈血栓症は認められなかった。関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 16 日</td><td>D ダイマー</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>552</td><td>1055</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 18 日</td><td>国際標準比</td><td>記載なし</td><td>0.9</td><td>1.3</td><td>1.3</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 20 日</td><td>国際標準比</td><td>記載なし</td><td>0.9</td><td>1.3</td><td>4.0</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 21 日</td><td>国際標準比</td><td>記載なし</td><td>0.9</td><td>1.3</td><td>4.7</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 16 日</td><td>血小板数</td><td>記載なし</td><td>140</td><td>420</td><td>588</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 18 日</td><td>プロトロンビン コントロール</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>10.6</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 20 日</td><td>プロトロンビン コントロール</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>10.6</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 21 日</td><td>プロトロンビン コントロール</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>10.6</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 16 日</td><td>赤血球沈降速度</td><td>記載なし</td><td>1</td><td>37</td><td>99</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 18 日</td><td>プロトロンビン 時間</td><td>秒</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>13.4</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 20 日</td><td>プロトロンビン 時間</td><td>秒</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>43.9</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 21 日</td><td>プロトロンビン 時間</td><td>秒</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>51.3</td></tr>
</table>

被験者は肺塞栓症の治療として 2013 年 9 月 16 日から 25 日（Study Day 66～75）に enoxaparin sodium，2013 年 9 月 17 日（Study Day 67）から warfarin の投与を受けた。被験者は既に治験を完了していたため，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。治験薬の最終投与日は 2013 年 9 月 11 日（Study Day 61）であった。抗凝固療法後，被験者は 2013 年 9 月 21 日（Study Day 71）に左肺動脈塞栓症から回復した。
被験者の身体的診察では，スクリーニング時に認められた肥満および圧痕浮腫，Study Day 13 に認められた過体重および左脇腹の圧痛ならびに Study Day 27 に認められた腹部の圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
</table>

11991003 女・32 その他（南アフリカ）（続き）	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	仙腸骨炎，貧血（2013～），胃食道逆流性疾患（2013～）
	併用薬	omeprazole（胃食道逆流性疾患），methylprednisolone（潰瘍性大腸炎），mesalazine（潰瘍性大腸炎），paracetamol（胸痛），dihydrocodeine bitartrate（下痢），azathioprine（潰瘍性大腸炎），zolpidem tartrate（鎮静），supragesic（胸痛）

被験者番号：12231007

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
12231007 男・32 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 10 月 22 日（Study Day 1）から 2014 年 12 月 8 日（Study Day 48）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 12 月 9 日（Study Day 49），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。同日，被験者は重度の大腸炎のため入院した。被験者は，約 1 週間前から潰瘍性大腸炎による症状が悪化し，排便回数の増加と血便が認められたと報告した。2014 年 12 月 9 日（Study Day 49），腹部 X 線検査の結果，宿便が認められたが，中毒性拡張は認められなかった。2014 年 12 月 9 日（Study Day 49），CRP は 59.6 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L），赤血球沈降速度は 31 mm/hr（基準範囲：1～5 mm/hr）であった。2014 年 12 月 9 日（Study Day 49），被験者は潰瘍性大腸炎に対してステロイドの静脈内投与を受けた。2014 年 12 月 8 日（Study Day 48），本事象により治験薬の投与を中止し，2014 年 12 月 11 日（Study Day 51）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 12 月 15 日（Study Day 55），被験者は本事象から回復した。 被験者の身体的診察では，スクリーニング時に認められた潰瘍 NCS，Study Day 15 に認められた左脚の筋肉痛，Study Day 30 および Study Day 50 に認められたわずかな腹部の圧痛，Study Day 30，Study Day 50 および Study Day 85 に認められた関節炎様の背部痛ならびに Study Day 49 に認められた疲労を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は筋肉痛，食欲減退および筋骨格痛であった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	振戦（2005），片頭痛（2010），口腔内潰瘍形成（2014），嚢胞性ざ瘡（2010），統合運動障害（1994～），うつ病（2006～），レイノー現象（2012～），骨減少症（2013～），関節炎（2014～），胃食道逆流性疾患（2014～），腹部圧痛（2014～）
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎），propranolol（動悸），oxytetracycline（ざ瘡），sertraline（うつ病），peptac（胃酸逆流），calcium（背部痛），codeine（背部痛），paracetamol（背部痛）

NCS：Non-Clinically Significant（臨床的意義なし）

被験者番号：12231011

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>熱性感染症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">12231011
女・34
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2014 年 11 月 12 日（Study Day 1）から 2014 年 12 月 5 日（Study Day 24）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。
2014 年 12 月 4 日（Study Day 23），被験者に原因不明の熱性感染症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 12 月 4 日（Study Day 23），胸部 X 線検査が実施された（報告時点で結果未入手）。2014 年 12 月 5 日（Study Day 24），頭部コンピュータ断層撮影検査（造影剤使用）の結果，異常は認められなかった。2014 年 12 月 7 日（Study Day 26），CRP の最高値は 284.6 mg/L，白血球数は 15.63×10^9/L であった。2014 年 12 月 8 日（Study Day 27），腹部超音波検査の結果は正常であった。2014 年 12 月 10 日（Study Day 29），CRP は 28.6 mg/L に低下した。同日の PET/MRI の結果，フルオロデオキシグルコースは正常であり，S 状結腸および直腸の潰瘍性大腸炎が認められ，感染源は示されなかった。2014 年 12 月 11 日（Study Day 30），腰椎穿刺の結果は正常であり，蛋白は正常であった。入院中に被験者は以下の感染症の検査を受けた：細菌性髄膜炎について脳脊髄液（CSF）蛋白正常，CSF 中ヘルペスウイルスおよびエンテロウイルス陰性，便培養陰性，血液培養陰性，胃腸ウイルス，ポリメラーゼ連鎖反応ノロウイルスおよびロタウイルス陰性，ヒト免疫不全ウイルス，およびエプスタイン・バーウイルス免疫グロブリン M（IgM），サイトメガロウイルス IgM 陰性，Brucella abortus および Brucella melitensis 陰性，ならびにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌陰性。関連する臨床検査の結果を以下の表に示した。
<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2014 年 12 月 4 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>0</td><td>5</td><td>124.5</td></tr>
<tr><td>2014 年 12 月 7 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>0</td><td>5</td><td>284.6</td></tr>
<tr><td>2014 年 12 月 10 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>0</td><td>5</td><td>28.6</td></tr>
<tr><td>2014 年 12 月 4 日</td><td>白血球数</td><td>10^9/L</td><td>3</td><td>10</td><td>17.54</td></tr>
<tr><td>2014 年 12 月 7 日</td><td>白血球数</td><td>10^9/L</td><td>3</td><td>10</td><td>15.63</td></tr>
</table>
2014 年 12 月 5 日（Study Day 24），本事象により治験薬の投与を中止し，2014 年 12 月 18 日（Study Day 37）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 12 月 16 日（Study Day 35），被験者は抗菌薬の経口投与による治療を受け，本事象から回復した。
被験者の身体的診察では，Study Day 1 および Study Day 15 に認められた顎関節機能不全，Study Day 1 に認められた腹部仙痛，Study Day 31 に認められた体重減少（標準体重以下），脈拍数増加，洞調律の異常，一部の関節痛および Study Day 78 に認められた洞性頻脈を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は腹痛および顎関節症候群であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>パニック発作（2010，2011），須毛瘡（2010），関節痛（2011），上肢骨折（2012），関節リウマチ（2012），筋骨格痛（2013），腸炎性関節炎（2013），腰椎骨折（2013），抑うつ気分（2013），筋痙縮（2013），鞭虫症（2014），体重異常（2013～），顎関節症候群（2013～），開口障害</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>mesalazine（潰瘍性大腸炎），panadeine（顎痛），lekovit（カルシウム補給），beclometasone（潰瘍性大腸炎），folic acid（ビタミン B 補給），hyoscine butylbromide（腹痛），nortriptyline（うつ病），amitriptyline（神経因性痛），phosphates（腸管洗浄），cyclizine（悪心），dalteparin（thromtophophylaxin），ondansetron（制吐），morphine sulfate pentahydrate（顎痛），tramadol（顎痛），paracetamol（顎痛），nystatin，ciprofloxacin（尿路感染），codeine phosphate（頭痛および顎痛），carbohydrates NOS W/electrolytes NOS/fatty AC（栄養補給），gabapentin（顎痛），diazepam（顎関節機能不全）</td></tr>
</table>

被験者番号：12321003

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎，蜂巣炎，薬物過敏症，薬疹，関節痛
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
12321003 男・40 白人	経過・処置	被験者は 2013 年 12 月 2 日（Study Day 1）にトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2013 年 12 月 10 日（Study Day 9），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2013 年 12 月 10 日（Study Day 9），被験者は疾患再燃および下痢のため入院した。2013 年 12 月 11 日（Study Day 10），被験者は本事象に対して prednisone の静脈内投与を受けた。被験者は治験実施施設で治験薬の初回投与を受けてからは治験薬の投与を受けておらず，2013 年 12 月 17 日（Study Day 16）に本被験者に対する治験を中止した。2013 年 12 月 24 日（Study Day 23），被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）から回復した。 2014 年 2 月 1 日（Study Day 62），被験者の下肢に蜂巣炎が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。同日，被験者は入院し，本事象に対して vancomycin の投与を受けた。2014 年 2 月 2 日（Study Day 63），入院中に被験者に抗菌薬に対するアレルギー反応，薬疹および関節痛が発現した。治験担当医師によりこれらの事象の重症度は重度と判断された。これらすべての事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。最終報告の時点で，下肢の蜂巣炎，抗菌薬に対するアレルギー反応，薬疹および関節痛の転帰は不明であった。 被験者の関連する身体的診察では，スクリーニング時に触診で認められた下腹部の軽度の圧痛，Study Day 1 の触診で認められた右中腹部および右下腹部の明らかな圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象もなし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象もなし
	病歴	クロストリジウム・ディフィシレ感染（2005），膵炎（2005），腎結石症（2013），うつ病（1990），不眠症（1990～），アレルギー性皮膚炎（1998～），季節性アレルギー（1998～），肥満（2013～），高血圧（2013）
	併用薬	hydrochlorothiazide（高血圧），fluoxetine（うつ病）

被験者番号：13231001

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	クロストリジウム・ディフィシレ感染
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
13231001 男・24 アジア人	経過・処置	被験者は 2013 年 7 月 16 日（Study Day 1）から 2013 年 7 月 23 日（Study Day 8）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2013 年 8 月 9 日（Study Day 25），被験者にクロストリジウム・ディフィシレ感染が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。2013 年 8 月 9 日（Study Day 25），被験者は 38℃ の持続的な発熱のため入院した。同日，クロストリジウム・ディフィシレ毒素検査が実施され，2013 年 8 月 13 日（Study Day 29）に陽性と判明した。被験者は本事象に対して 2013 年 8 月 9 日から 13 日（Study Day 25～29）まで cefcapene pivoxil, 2013 年 8 月 13 日から 19 日（Study Day 29～35）まで vancomycin の投与を受けた。2013 年 8 月 20 日（Study Day 36），クロストリジウム・ディフィシレ毒素検査の結果は陰性であった。本事象の発現前の 2013 年 7 月 23 日（Study Day 8）に効果不十分のため本被験者に対する治験を中止していたため，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2013 年 8 月 20 日（Study Day 36），被験者はクロストリジウム・ディフィシレ感染から回復した。 被験者の身体的診察では，スクリーニング時，Study Day 1 および Study Day 8 に認められた腹痛および肛門痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は大腸菌検査陽性であった。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	帯状疱疹（2002）
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎）, famotidine（胃粘膜保護）, berberine chloride hydrate geranium herb extract（潰瘍性大腸炎による下痢），loxoprofen（潰瘍性大腸炎による疼痛緩和），osmosal（補液および栄養補給），vitamedin（栄養補給），lactec（補液および栄養補給），amino acids，electrolytes，glucose および vitamins（補液および栄養補給），carbohydrates，potassium chloride，sodium（補液および栄養補給），heparin（血液凝固予防），hydroxyzine（潰瘍性大腸炎による緊張緩和），pentazocine（潰瘍性大腸炎による疼痛緩和），cefcapene pivoxil（便培養検査で検出された大腸菌 O-114），infliximab（潰瘍性大腸炎）, hydrocortisone（remicade の副作用予防）, solita-T1（維持液）, timepidium（潰瘍性大腸炎による疼痛緩和），loperamide および ramosetron（潰瘍性大腸炎による下痢），alendronate（ステロイド投与による骨粗鬆症予防），bactrim（ステロイド大量投与による感染症予防），methylprednisolone（造影剤アレルギー），prednisolone（潰瘍性大腸炎），sulfasalazine（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：13261009

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="5">13261009
女・19
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2015 年 3 月 9 日（Study Day 1）から 2015 年 3 月 13 日（Study Day 5）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。
2015 年 3 月 27 日（Study Day 19），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，同日，被験者は入院した。被験者は 2015 年 3 月 13 日（Study Day 5）に治験薬の服用を中止していた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。関連する臨床検査の結果を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2015 年 3 月 27 日</td><td>CRP</td><td>mg/dL</td><td>0</td><td>0.3</td><td>5.83</td></tr>
<tr><td>2015 年 3 月 30 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>0</td><td>0.3</td><td>1.10</td></tr>
<tr><td>2015 年 3 月 27 日</td><td>赤血球沈降速度</td><td>mm</td><td>3</td><td>14</td><td>45</td></tr>
<tr><td>2015 年 3 月 30 日</td><td>赤血球沈降速度</td><td>mm</td><td>3</td><td>14</td><td>30</td></tr>
<tr><td>2015 年 3 月 27 日</td><td>白血球数</td><td>mm^3</td><td>5000</td><td>8000</td><td>6700</td></tr>
<tr><td>2015 年 3 月 30 日</td><td>白血球数</td><td>mm^3</td><td>5000</td><td>8000</td><td>5500</td></tr>
</table>

被験者は，本事象に対して，入院後 2015 年 3 月 27 日（Study Day 19）に静注用 infliximab，2015 年 3 月 27 日から 31 日まで（Study Day 19～23）および 2015 年 4 月 10 日（Study Day 33）に静注用 hydrocortisone の投与を受け，2015 年 3 月 31 日（Study Day 23）から経口用 prednisolone の投与を開始した。2015 年 3 月 27 日（Study Day 19）および 30 日（Study Day 22），被験者は本事象のため血液検査を受けた。2015 年 3 月 31 日（Study Day 23），被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）から回復した。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 3 月 13 日（Study Day 5），本被験者に対する治験を中止した。2015 年 3 月 31 日（Study Day 23），被験者は退院した。
被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>貧血（2015），副腎機能不全（2010～），肝嚢胞（2014～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>rebamipide（胃炎予防），clostridium butyricum（下痢予防），hydrocortisone（副腎皮質機能低下），hydrocortisone（remicade の副作用予防），sodium chloride（血管確保），dilution of carbohydrates with potassium chloride/sodium（電解質補充）</td></tr>
</table>

被験者番号：13541001

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肛門膿瘍
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
13541001 男・30 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 7 月 28 日（Study Day 1）から 2014 年 9 月 7 日（Study Day 42）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 9 月 3 日（Study Day 38），被験者に肛門周囲膿瘍が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。2014 年 9 月 3 日，被験者は発熱および肛門部の痛みを訴えた。詳細な身体的診察の結果，肛門周囲膿瘍と診断された。疾患の程度は左側直腸 S 状結腸炎であった。2014 年 9 月 8 日（Study Day 43），被験者は入院し，外科的切開およびドレナージが実施された。被験者は本事象に対して 2014 年 9 月 3 日から 25 日（Study Day 38～60）に ciprofloxacin，2014 年 9 月 8 日から 25 日（Study Day 43～60）に metronidazole の投与を受けた。2014 年 9 月 7 日（Study Day 42）の治験薬の投与を最後に治験薬の投与を中止した。2014 年 9 月 11 日（Study Day 46），本被験者に対する治験を中止した。その後に実施された magnetic resonance enterography の結果，罹患部位は結腸に限られていた。内視鏡検査で潰瘍性大腸炎と確定診断された。2014 年 9 月 12 日（Study Day 47），被験者は肛門周囲膿瘍から回復した。消化管穿孔審査委員会により肛門周囲膿瘍は消化管穿孔であることが確認された。 被験者の関連する身体的診察で，Study Day 38 に認められた internal hemorrhage nodes の圧痛，Study Day 43 に認められた直腸部位の微量の血液および触診時の肛門周囲結節性組織の痛みを除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は，ウイルス性消化管感染および肛門周囲痛であった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	あり
	病歴	虫垂切除（2008），脂肪腫切除（2009）
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：13811006

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>側頭動脈炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">13811006
男・62
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2015 年 1 月 13 日（Study Day 1）から 2015 年 2 月 17 日（Study Day 36）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。
2015 年 2 月 7 日（Study Day 26），被験者に側頭動脈炎（疑い）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 2 月 9 日（Study Day 28），被験者は激しい頭痛（VAS 10/10）および鼻の腫れのため緊急入院した。関連する臨床検査の結果を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2015 年 2 月 12 日</td><td>抗好中球細胞質抗体</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td><1：10</td><td>1：80</td></tr>
<tr><td>2015 年 2 月 9 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>0</td><td>5</td><td>61.8</td></tr>
<tr><td>2015 年 2 月 16 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>0</td><td>5</td><td>4.4</td></tr>
<tr><td>2015 年 2 月 9 日</td><td>赤血球沈降速度</td><td>1h/2h</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>39/86</td></tr>
<tr><td>2015 年 2 月 16 日</td><td>赤血球沈降速度</td><td>1h/2h</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>25/56</td></tr>
</table>

2015 年 2 月 10 日（Study Day 29）に本事象に対して prednisolone の静脈内投与による治療が開始され，被験者の症状は顕著に改善した。本事象に対して被験者は 2015 年 2 月 9 日（Study Day 28）に頭部コンピュータ断層撮影検査および 2015 年 2 月 10 日（Study Day 29）に超音波スキャンも受けた。脳コンピュータ断層撮影検査および脳動脈血流の超音波スキャンの結果，左頸動脈球部に認められた中等度の動脈硬化の徴候を除き，異常所見は認められなかった。本事象により 2015 年 2 月 11 日から 14 日（Study Day 30～33）まで治験薬の投与を中断した。2015 年 2 月 17 日（Study Day 36）の治験薬の投与を最後に，治験薬の投与を中止した。Prednisolone による治療下で，2015 年 2 月 17 日（Study Day 36）に被験者は側頭動脈炎（疑い）から回復した。2015 年 3 月 3 日（Study Day 50），本被験者に対する治験を中止した。
被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>高血圧（2010～），爪の障害（2013～），臍ヘルニア（2014～），背部痛（2014～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>amlodipine，mesalazine（潰瘍性大腸炎），losartan，prednisolone（潰瘍性大腸炎），ibuprofen（背部痛）</td></tr>
</table>

付録 2.3. A3921095 試験

有害事象名，病歴について，MedDRA ver. 18.0 の基本語にコードされる事象名は MedDRA-J ver. 18.0 の基本語で記載した。

被験者番号：10071021

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10071021 男・29 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 11 月 28 日（Study Day 1）から 2014 年 12 月 29 日（Study Day 32）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 治験薬の最終投与後 3 日目の 2015 年 1 月 1 日（Study Day 35）に被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，同日，被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 1 月 1 日および 8 日（Study Day 35 および Study Day 42），腹部および胸部の X 線検査の結果は正常であった。2015 年 1 月 1 日（Study Day 35），CRP は 6 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）であった。2015 年 1 月 5 日（Study Day 40），S 状結腸鏡検査の結果，Mayo 内視鏡サブスコアが 3 の大腸炎であった。 被験者は本事象に対して注腸用 hydrocortisone acetate，oxycodone hydrochloride，静注用 hydrocortisone，静注用 infliximab，morphine，paracetamol および経口用 prednisolone による治療を受けた。本事象は治験薬の最終投与後に発現したため，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。本事象の発現前の 2014 年 12 月 30 日（Study Day 33）に効果不十分により本被験者に対する治験を中止した。2015 年 1 月 10 日（Study Day 44），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。 被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	なし
	併用薬	mesalazine，ergocalciferol および prednisolone（潰瘍性大腸炎），enoxaparin（静脈血栓塞栓症予防）

被験者番号：10081002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	プラセボ群
10081002 男・39 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 11 月 18 日（Study Day 1）から 2014 年 11 月 25 日（Study Day 8）までプラセボの経口投与を受けた。 2014 年 11 月 25 日（Study Day 8），被験者に潰瘍性大腸炎の再燃が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。同日，本事象に対して被験者は 3 日間続く血性下痢の悪化および直腸痛を訴え，入院した。被験者は本事象に対して morphine，oxycodone，paracetamol，cinchocaine hydrochloride，経口用 prednisolone，経口用 prednisone および rectal rectinol による治療を受けた。本事象により，2014 年 11 月 25 日（Study Day 8）に治験薬の投与を中止し，2015 年 1 月 27 日（Study Day 71）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 11 月 27 日（Study Day 10），被験者は本事象から回復し，同日，血栓性痔核と診断され，退院した。 被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。
	死因	―
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	虫垂炎（2002），うつ病，精管切除，不安（2014～）
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎），citalopram（不安），prednisolone（潰瘍性大腸炎），enoxaparin（深部静脈血栓症予防）

被験者番号：10151002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	無力症
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10151002 男・57 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 10 月 29 日（Study Day 1）から 2014 年 11 月 14 日（Study Day 17）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 11 月 11 日（Study Day 14），被験者に無力症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。治験開始時，被験者に衰弱が認められた。治験薬の投与を 2 週間受けたが，被験者は改善が感じられず，体重減少，疲労，睡眠の中断および体力喪失が認められた。2014 年 11 月 14 日（Study Day 17）および 2014 年 12 月 12 日（Study Day 45）の CRP はそれぞれ 127 mg/L および 4.86 mg/L（基準範囲：0～5 mg/L）であった。2014 年 11 月 14 日（Study Day 17）のその後の評価において，被験者は治験責任医師の判断に基づき cortisone の静脈内投与および非経口栄養法のため入院した。被験者は本事象に対して electrolytes/minerals/sorbitol，hyoscine butylbromide，loperamide hydrochloride，経口用 azathioprine，経口用 methylprednisolone，morphine，pantoprazole，paracetamol，octreotide acetate，octreotide，皮下注用 golimumab，smofkabiven perifer，静注用 methylprednisolone sodium succinate，vitamin，piperacillin/tazobactam および vitalipid novum による治療を受けた。本事象により，2014 年 11 月 14 日（Study Day 17）に治験薬の投与を中止し，同日，本被験者に対する治験を中止した。2014 年 12 月 5 日（Study Day 38），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。 被験者の身体的診察で，Study Day 1 に認められた体重減少，Study Day 1 および Study Day 17 に認められた筋肉量の低下ならびに Study Day 17 に認められた衰弱および腹部触診時の圧痛を除き，異常は認められなかった。 被験者に認められたその他の関連する有害事象は，腹痛，浮動性めまい，食欲減退，寝汗，口渇，鉄欠乏および不眠症であった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	手骨折（2005），前立腺炎（2008，2009，2010），肺炎（2010），鼡径ヘルニア，良性前立腺肥大症（2012），喘息（2013～），体重減少（2014～）
	併用薬	mesalazine および budesonide（潰瘍性大腸炎），tamsulosin（前立腺肥大），beclometasone/formoterol（気管支喘息），zolpidem（不眠症），ferric carboxymaltose（鉄欠乏）

被験者番号：10231004

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	うっ血性心不全
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10231004 男・49 白人	経過・処置	被験者は 2013 年 12 月 11 日（Study Day 1）から 2014 年 2 月 5 日（Study Day 57）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 2 月 1 日（Study Day 53），被験者にうっ血性心不全（CHF）が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。2014 年 2 月 6 日（Study Day 58），被験者は胸膜炎性胸痛および息切れを訴えていた。心臓および呼吸器の精密検査で明らかな病因は認められず，肺塞栓症の検査結果は陰性であった。同日に実施された肺スキャン検査の結果，肺塞栓症の可能性は低く，心拡大が示唆された。心電図検査（ECG）の結果，正常洞調律および左房拡大の可能性が認められた。2014 年 2 月 6 日（Study Day 58），S 状結腸鏡検査の結果，腺腫の可能性があり，生検が実施された。被験者の症状および腺腫性を疑わせるポリープの存在を考慮し，治験薬の投与を行わなかった。2014 年 2 月 20 日（Study Day 72），ポリープの病理報告書で管状絨毛腺腫と判定された。同日，ポリープ切除が実施され，治験実施施設は病理報告を待った。2014 年 2 月 22 日（Study Day 74），被験者は息切れの悪化を訴え，救急治療室を訪れた。症状が持続していたことから，被験者は翌日［2014 年 2 月 23 日（Study Day 75）］に精密検査のため入院した。最終診断は冠動脈疾患悪化に関連した CHF であった。治験実施施設は，胸痛の症状は 2014 年 2 月 1 日（Study Day 53）から，胸膜炎性胸痛の症状は 2014 年 2 月 6 日（Study Day 58）からそれぞれ認められ，これらは CHF 悪化によるものであることを確認した。2014 年 2 月 22 日（Study Day 74），胸部 X 線検査で胸郭内疾患は認められず, ECG で正常洞調律および左房拡大の可能性が認められた。同日のトロポニン値は 0.01 ng/mL および 0.02 ng/mL（基準範囲：0～0.06 ng/mL）であった。2014 年 2 月 24 日（Study Day 76），肺スキャンで心拡大が示唆され, 換気・血流ミスマッチは認められなかった。2014 年 2 月 27 日（Study Day 79），経胸郭的 ECG の結果，左室駆出分画率（LVEF）は 55%で下方基部の低収縮が認められた。このことから，これらの症状は主に冠動脈疾患悪化に起因する下方基部の低収縮によるものと判明した。ナトリウム利尿ペプチドの検査は実施されなかった。病院スタッフは，症状はパニック発作によるものではないと判断した。治験担当医師は，被験者は持続的気道陽圧法（CPAP）を続けておらず，これが CHF 発現の一因となった可能性はあるが，不確定であると述べた。被験者に右心不全の既往はなかった。被験者は重度の睡眠時無呼吸に必要な治療として CPAP 装置を入手するよう勧められた。被験者は本事象に対して furosemide による治療を受けた。本事象により，2014 年 2 月 5 日（Study Day 57）に治験薬の投与を中止した。2014 年 2 月 28 日（Study Day 80），被験者は本事象から回復し，状態が安定していたため，同日，退院した。心血管判定委員会により本事象は当該委員会の基準に合致していると判定された。 被験者に認められたその他の関連する有害事象は胸痛，胸膜痛，血液量減少症および末梢性浮腫であった。
	死因	―
	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	パニック発作（2004），気管支炎（2010），胃腸管腺腫（2013），高脂血症，高血圧，睡眠時無呼吸症候群，心筋梗塞（1996～），動悸（間欠性）（2001～），浮動性めまい（2013～），回転性めまい（間欠性）（2013～），貧血，ビタミン B12 欠乏，冠動脈疾患，うつ病，血中コルチゾール減少
	併用薬	paroxetine hydrochloride（うつ病），calcium および ergocalciferol（栄養補助），acetylsalicylic acid（冠動脈疾患），bisoprolol，rosuvastatin calcium，ferrous sulfate（貧血），mesalazine（潰瘍性大腸炎），vitamin B12（ビタミン B12 欠乏），prednisone（潰瘍性大腸炎），sodium chloride（血液量減少症／脱水），azithromycin（気管支炎），budesonide/formoterol fumarate および salbutamol（喘鳴），paracetamol，cyclobenzaprine および nystatin（胸膜炎性胸痛），heparin（血栓予防），metformin

被験者番号：10461004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>貧血</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">10461004
女・34
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2013 年 7 月 26 日（Study Day 1）から 2013 年 8 月 26 日（Study Day 32）までプラセボの経口投与を受けた。
2013 年 8 月 26 日（Study Day 32），潰瘍性大腸炎が再燃したため，効果不十分により本被験者に対する治験を中止した。直腸出血サブスコアを含む，Mayo スコアが著しく増加した。治験中止後に潰瘍性大腸炎再燃を管理するため，2013 年 8 月 27 日（Study Day 33）から被験者に対する corticosteroid の投与量が増加された。2013 年 9 月 11 日（Study Day 48），被験者は mesalazine の経口投与および注腸ならびに azathioprine の投与も受けた。2013 年 9 月 17 日（Study Day 54），被験者に直腸出血による貧血の悪化が認められ，同日，入院した。関連する臨床検査結果を以下に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 18 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>記載なし</td><td><2</td><td>43.9</td></tr>
<tr><td>2013 年 7 月 18 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>116</td><td>162</td><td>109</td></tr>
<tr><td>2013 年 8 月 26 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>116</td><td>162</td><td>86</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 4 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>116</td><td>162</td><td>79</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 18 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>120</td><td>170</td><td>76</td></tr>
<tr><td>2013 年 10 月 10 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>116</td><td>162</td><td>87</td></tr>
<tr><td>2013 年 9 月 18 日</td><td>赤血球数</td><td>10^{12}/L</td><td>3.8</td><td>5.3</td><td>2.84</td></tr>
</table>

治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2013 年 11 月 4 日（Study Day 102），被験者は貧血から回復した。2013 年 9 月 4 日から 2013 年 10 月 10 日（Study Day 41～77），被験者は軽度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加と診断された。2013 年 10 月 10 日（Study Day 77），被験者は AST 増加および ALT 増加から回復した。
被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>帝王切開（2000）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>omeprazole（corticosteroid 療法による副作用予防），ethinylestradiol/levonorgestrel（避妊），calcium carbonate（長期 corticosteroid 療法による副作用予防），prednisone，mesalazine，azathioprine および infliximab（潰瘍性大腸炎）</td></tr>
</table>

被験者番号：10511003

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10511003 女・28 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 6 月 2 日（Study Day 1）から 2014 年 6 月 30 日（Study Day 29）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 6 月 30 日（Study Day 29），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 7 月 2 日（Study Day 31），被験者は潰瘍性大腸炎の疾患活動性の悪化のため入院した。被験者は本事象に対して prednisolone の経口投与および methylprednisolone sodium succinate の静脈内投与による治療を受けた。本事象により，2014 年 6 月 30 日（Study Day 29）に治験薬の投与を中止し，同日，本被験者に対する治験を中止した。2014 年 7 月 25 日（Study Day 54），被験者は本事象から回復した。 被験者に認められたその他の関連する有害事象は腹痛であった。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	発疹，尋常性白斑，痔核
	併用薬	calcium（カルシウム補給），ergocalciferol（ビタミン補給），iron（鉄分補給），ethinylestradiol/levonorgestrel（避妊），hydrocortisone（慢性発疹），doloproct（痔核），dalteparin（血栓予防），ferric carboxymaltose（鉄分補給），paracetamol（腹痛）

被験者番号：10581002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10581002 男・35 不明	経過・処置	被験者は 2014 年 3 月 12 日（Study Day 1）から 2014 年 3 月 26 日（Study Day 15）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 3 月 27 日（Study Day 16），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 4 月 6 日（Study Day 26），回腸切除が実施された。2014 年 3 月 26 日（Study Day 15），治験薬の投与を中止し，2014 年 3 月 27 日（Study Day 16）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 4 月 22 日（Study Day 42），被験者は本事象から回復した。 被験者の身体的診察で，Study Day 16 に認められた腹痛を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	なし
	併用薬	なし

被験者番号：10611007

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	プラセボ群
10611007 女・32 不明	経過・処置	被験者は 2014 年 6 月 4 日（Study Day 1）から 2014 年 6 月 13 日（Study Day 10）までプラセボの経口投与を受けた。 2014 年 6 月 10 日（Study Day 7），被験者に重度の潰瘍性大腸炎の再燃が認められ，入院した。臨床検査は実施されなかった。被験者に排便回数の増加（1 日 15 回以上），重度の腹痛および発熱の症状が認められた。被験者はステロイド静脈内投与による治療のため入院した。本事象により，2014 年 6 月 13 日（Study Day 10）に治験薬の投与を中止し，2014 年 7 月 3 日（Study Day 30）に本被験者に対する治験を中止した。最終報告時点で重度の潰瘍性大腸炎の再燃は持続していた。 被験者の身体的診察で，Study Day 1 に認められた腹痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は腹痛および嘔吐であった。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	寄生虫アレルギー，季節性アレルギー，虫垂切除
	併用薬	prednisone（潰瘍性大腸炎），eugynon（避妊）

被験者番号：11241012

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	痔瘻
	投与群	プラセボ群
11241012 男・39 アジア人	経過・処置	被験者は 2013 年 6 月 7 日（Study Day 1）から 2013 年 8 月 5 日（Study Day 60）までプラセボの経口投与を受けた。 2013 年 6 月 20 日（Study Day 14），被験者に痔瘻が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。その数ヵ月前に被験者に血性下痢（1 日 10 回以上）を含む重度の下痢および肛門痛が認められた。身体的診察および S 状結腸鏡検査で瘻管の開口部は認められず，複数の皮膚垂が認められた。被験者は潰瘍性大腸炎の寛解に伴い，肛門周囲痛が軽減する可能性があると説明を受けた。しかし，治験薬投与開始前に被験者の症状は改善しなかったため，被験者は治験担当医師に連絡せずに他のクリニックを訪れ，2013 年 6 月 20 日（Study Day 14）に肛門瘻孔切開術を受けた。2013 年 6 月 22 日（Study Day 16），被験者はクリニックを退院した。2013 年 6 月 26 日（Study Day 20），切除された肛門瘻組織の生検の結果，肉芽組織形成，限局性の不明瞭な嚢胞性変化および不規則な上皮過形成を伴う急性および慢性化膿性炎症が認められ，臨床的に瘻孔であることが確認された。ホルマリン固定された試料は最大 2.5×1×1 cm の肛門組織 2 片であり，組織片は包埋された。肉芽腫は認められなかった。その他の臨床検査の結果を以下の表に示した。

検査日	検査項目	単位	下限値	上限値	検査値
2013 年 6 月 20 日	活性化部分トロンボプラスチン時間	sec	記載なし		290.7
2013 年 6 月 20 日	アラニンアミノトランスフェラーゼ	IU/L	記載なし		12
2013 年 6 月 20 日	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	IU/L	記載なし		16
2013 年 6 月 20 日	好塩基球数	%	記載なし		0.6
2013 年 6 月 20 日	血中アルブミン	g/dL	3.5	5.2	2.3
2013 年 6 月 20 日	血中アルカリホスファターゼ	IU/L	記載なし		58
2013 年 6 月 20 日	血中ビリルビン	mg/dL	記載なし		0.4
2013 年 6 月 20 日	血中クロール	mmol/L	記載なし		105
2013 年 6 月 20 日	血中コレステロール	mg/dL	記載なし		144
2013 年 6 月 20 日	血中クレアチニン	mg/dL	記載なし		0.7
2013 年 6 月 20 日	血中ブドウ糖	mg/dL	記載なし		94
2013 年 6 月 20 日	血中カリウム	mmol/L	記載なし		3.9
2013 年 6 月 20 日	血中ナトリウム	mmol/L	記載なし		136
2013 年 6 月 20 日	血中尿素	mg/dL	記載なし		15
2013 年 6 月 20 日	好酸球数	%	記載なし		6.5
2013 年 6 月 20 日	グロブリン	g/dL	記載なし		3.3
2013 年 6 月 20 日	ヘマトクリット	%	39	52	29.2
2013 年 6 月 20 日	ヘモグロビン	g/dL	13	17	9.3
2013 年 6 月 20 日	リンパ球数	%	記載なし		24.4
2013 年 6 月 20 日	平均赤血球ヘモグロビン	pg	記載なし		28.8
2013 年 6 月 20 日	平均赤血球ヘモグロビン濃度	g/dL	記載なし		32
2013 年 6 月 20 日	平均赤血球容積	fL	記載なし		89.9
2013 年 6 月 20 日	単球数	%	記載なし		9.5
2013 年 6 月 20 日	分葉核好中球	記載なし	記載なし		59.0
2013 年 6 月 20 日	血小板数	$10^3/mm^3$	150	400	631
2013 年 6 月 20 日	総蛋白	g/dL	6.0	8.5	5.6
2013 年 6 月 20 日	プロトロンビン時間	%	記載なし		90
2013 年 6 月 20 日	プロトロンビン時間	sec	記載なし		9.8
2013 年 6 月 20 日	プロトロンビン時間（国際標準比）	記載なし	記載なし		1.05
2013 年 6 月 20 日	赤血球数	$10^6/mm^3$	4.0	6.0	3.3
2013 年 6 月 20 日	白血球数	$10^3/mm^3$	4.0	10.0	10.2

11241012 男・39 アジア人（続き）	経過・処置（続き）	被験者は本事象に対して経口用 paracetamol，almagate，cimetidine，diclofenac，ferrous sulfate，gentamicin，simethicone/pancreatin/bromelain/dehydrocholic acid/trimebutine maleate，lactic bacterial culture，metronidazole および ibuprofen/codeine phosphate/acetaminophen 配合剤による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2013 年 7 月 30 日（Study Day 54），被験者は本事象から回復した。消化管穿孔判定委員会により本事象は消化管穿孔であることが確認され，クローン病に起因する可能性が高いと判断された。 被験者にその他の有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	なし
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：11381006

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	悪寒
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
11381006 男・40 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 2 月 20 日（Study Day 1）から 2014 年 4 月 23 日（Study Day 63）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 4 月 17 日（Study Day 57），被験者に悪寒が認められ，同日，被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。軟性 S 状結腸鏡検査実施の 2 時間後に悪寒が発現した。39.3°C の発熱および悪寒の症状による体調不良と報告された。治験担当医師によると生検は実施されなかった。2014 年 4 月 17 日（Study Day 57）に実施された臨床検査の結果を以下の表に示した。 **検査日 / 検査項目 / 単位 / 下限値 / 上限値 / 検査値** 2014 年 4 月 17 日 / 血中クレアチニン / μmol/L / 記載なし / 81 2014 年 4 月 17 日 / CRP / mg/L / 記載なし / 5 2014 年 4 月 17 日 / eGFR / mL/min / 記載なし / >90，>60 2014 年 4 月 17 日 / ヘモグロビン / mmol/L / 記載なし / 8.8 2014 年 4 月 17 日 / 血小板数 / 10^9/L / 記載なし / 270 2014 年 4 月 17 日 / 白血球数 / 10^9/L / 記載なし / 9.3 eGFR：推定糸球体ろ過量 被験者は本事象に対して paracetamol，fraxiparin，amoxicillin clavulanic acid，ceftriaxone および metronidazole による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 4 月 18 日（Study Day 58），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。 被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	肛門膿瘍，腎結石症，ぶどう膜炎，強直性脊椎炎，先天性聴覚障害
	併用薬	ferrous citrate，fish oil および ascorbic acid（予防療法）

被験者番号：11431001

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	クローン病，せつ
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
11431001 女・36 白人	経過・処置	被験者は 2013 年 6 月 20 日（Study Day 1）から 2013 年 7 月 23 日（Study Day 34）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2013 年 7 月 19 日（Study Day 30）から被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，2013 年 7 月 20 日（Study Day 31）に顎にせつが認められた。2013 年 7 月 23 日（Study Day 34），被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）のため入院した。治験担当医師により潰瘍性大腸炎（悪化）の重症度は重度と判断され，顎のせつは中等度と判断された。2013 年 7 月 24 日（Study Day 35），軟性 S 状結腸鏡検査で深い裂溝潰瘍を伴う重度の疾患が認められ，組織学的検査の結果，クローン病（肉芽腫なし，サイトメガロウイルス陰性）が示唆された。2013 年 7 月 24 日（Study Day 35），便検体の顕微鏡検査で白血球（4+）および赤血球（2+）が認められた。同日の便寄生虫検査でクリプトスポリジウム抗原およびジアルジア抗原が認められた。また，同日の便抗原検査でクロストリジウム・ディフィシレ毒素は陰性であり，便培養検査で大腸菌 O157 は検出されなかった。他の臨床検査の結果を以下に示した。 **クローン病**

検査日	検査項目	単位	下限値	上限値	検査値
2013 年 7 月 4 日	アラニンアミノトランスフェラーゼ	IU/L	0	45	4
2013 年 7 月 23 日	アラニンアミノトランスフェラーゼ	IU/L	0	45	5
2013 年 7 月 4 日	血中アルブミン	g/L	38	52	33
2013 年 7 月 12 日	血中アルブミン	g/L	38	52	29
2013 年 7 月 23 日	血中アルブミン	g/L	38	52	31
2013 年 7 月 4 日	血中アルカリホスファターゼ	IU/L	40	100	62
2013 年 7 月 12 日	血中アルカリホスファターゼ	IU/L	40	100	61
2013 年 7 月 23 日	血中アルカリホスファターゼ	IU/L	40	100	59
2013 年 7 月 4 日	血中ビリルビン	µmol/L	0	24	4
2013 年 7 月 23 日	血中ビリルビン	µmol/L	0	24	5
2013 年 7 月 4 日	血中クロール	mmol/L	95	110	100
2013 年 7 月 23 日	血中クロール	mmol/L	95	110	94
2013 年 7 月 4 日	血中クレアチニン	µmol/L	45	90	69
2013 年 7 月 12 日	血中クレアチニン	µmol/L	45	90	77
2013 年 7 月 23 日	血中クレアチニン	µmol/L	45	90	65
2013 年 7 月 23 日	血中ブドウ糖	mmol/L	3.5	7.7	5.1
2013 年 7 月 4 日	血中カリウム	mmol/L	3.5	5.2	3.7
2013 年 7 月 12 日	血中カリウム	mmol/L	3.5	5.2	4.0
2013 年 7 月 23 日	血中カリウム	mmol/L	3.5	5.2	3.3
2013 年 7 月 4 日	血中ナトリウム	µmol/L	135	145	137
2013 年 7 月 12 日	血中ナトリウム	µmol/L	135	145	134
2013 年 7 月 23 日	血中ナトリウム	µmol/L	135	145	131
2013 年 7 月 23 日	血中尿素	mmol/L	3.2	7.7	1.6
2013 年 7 月 4 日	CRP	mg/L	0	5	63.2
2013 年 7 月 12 日	CRP	mg/L	0	5	26
2013 年 7 月 23 日	CRP	mg/L	0	5	116.5
2013 年 7 月 4 日	好酸球数	10^9/L	0	0.5	<0.1
2013 年 7 月 12 日	好酸球数	10^9/L	0	0.5	0.3
2013 年 7 月 23 日	好酸球数	10^9/L	0	0.5	<0.1
2013 年 7 月 4 日	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	IU/L	0	50	13
2013 年 7 月 12 日	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	IU/L	0	50	18
2013 年 7 月 23 日	γ-グルタミルトランスフェラーゼ	IU/L	0	50	15

11431001 女・36 白人（続き）	経過・処置（続き）	

検査日	検査項目	単位	下限値	上限値	検査値
2013 年 7 月 4 日	ヘモグロビン	g/L	115	155	121
2013 年 7 月 12 日	ヘモグロビン	g/L	115	155	111
2013 年 7 月 23 日	ヘモグロビン	g/L	115	155	108
2013 年 7 月 4 日	リンパ球数	10^9/L	1	4	2.0
2013 年 7 月 12 日	リンパ球数	10^9/L	1	4	3.1
2013 年 7 月 23 日	リンパ球数	10^9/L	1	4	2.9
2013 年 7 月 4 日	平均赤血球ヘモグロビン	pg	27	33	31
2013 年 7 月 12 日	平均赤血球ヘモグロビン	pg	27	33	31
2013 年 7 月 23 日	平均赤血球ヘモグロビン	pg	27	33	30
2013 年 7 月 4 日	単球数	10^9/L	0.2	1	1.2
2013 年 7 月 12 日	単球数	10^9/L	0.2	1	1.1
2013 年 7 月 23 日	単球数	10^9/L	0.2	1	1.2
2013 年 7 月 4 日	好中球数	10^9/L	1.9	7.5	15.7
2013 年 7 月 12 日	好中球数	10^9/L	1.9	7.5	9.6
2013 年 7 月 23 日	好中球数	10^9/L	1.9	7.5	13.6
2013 年 7 月 4 日	血小板数	10^9/L	150	400	468
2013 年 7 月 12 日	血小板数	10^9/L	150	400	442
2013 年 7 月 23 日	血小板数	10^9/L	150	400	507
2013 年 7 月 4 日	赤血球数	10^{12}/L	3.6	5.6	3.87
2013 年 7 月 23 日	赤血球数	10^{12}/L	3.6	5.6	3.58
2013 年 7 月 4 日	赤血球分布幅	%	12	15	14.5
2013 年 7 月 23 日	赤血球分布幅	%	12	15	14.2
2013 年 7 月 4 日	白血球数	10^9/L	4	11	19.1
2013 年 7 月 12 日	白血球数	10^9/L	4	11	14.1
2013 年 7 月 23 日	白血球数	10^9/L	4	11	17.8
2013 年 7 月 23 日	脂肪血（フッ化）	abs	<20		15
2013 年 7 月 4 日	脂肪血（ヘパリン）	abs	<20		15
2013 年 7 月 23 日	脂肪血（ヘパリン）	abs	<20		15
2013 年 7 月 4 日	GFR（推定）	mL/min	記載なし		>90
2013 年 7 月 12 日	GFR（推定）	mL/min	記載なし		86
2013 年 7 月 23 日	GFR（推定）	mL/min	記載なし		>90
2013 年 7 月 12 日	グロブリン	記載なし	記載なし		36
2013 年 7 月 12 日	カルシウム	記載なし	記載なし		2
2013 年 7 月 12 日	カルシウム（調整）	記載なし	記載なし		2.2
2013 年 7 月 12 日	リン	記載なし	記載なし		1.50
2013 年 7 月 23 日	TSH	mU/L	0.3	4	2.11
2013 年 7 月 23 日	T4（遊離）	pmol/L	10	20	14
2013 年 7 月 23 日	ビタミン B12	pmol/L	170	800	864
2013 年 7 月 21 日	ヘモグロビン	g/L	120	155	96
2013 年 7 月 21 日	好中球数	10^9/L	2.0	7.5	10.9
2013 年 7 月 21 日	血小板数	10^9/L	150	420	468
2013 年 7 月 21 日	白血球数	10^9/L	4	11	14.7

GFR：糸球体ろ過量，TSH：甲状腺刺激ホルモン，T4：チロキシン

せつ

検査日	検査項目	単位	下限値	上限値	検査値
2013 年 7 月 21 日	ヘモグロビン	g/L	120	155	96
2013 年 7 月 21 日	好中球数	10^9/L	2.0	7.5	10.9
2013 年 7 月 21 日	血小板数	10^9/L	150	420	468
2013 年 7 月 21 日	白血球数	10^9/L	4	11	14.7

被験者は顎のせつに対して 2013 年 7 月 21 日（Study Day 32）に flucloxacillin の静脈内投与，2013 年 7 月 22 日から 23 日（Study Day 33～34）まで flucloxacillin（250 mg）の経口投与による治療を受けた。潰瘍性大腸炎に対して 2013 年 7 月 23 日から 25 日（Study Day 34～36）まで hydrocortisone の静脈内投与による治療を受けた。深部静脈血栓症予防として 2013 年 7 月 23 日から 28 日（Study Day 33～39）まで enoxaparin の投与を受

11431001 女・36 白人（続き）	経過・処置（続き）	けた。低カリウム血症に対して 2013 年 7 月 24 日から 29 日（Study Day 35～40）まで potassium chloride の投与を受け，潰瘍性大腸炎に対して 2013 年 7 月 26 日（Study Day 37）に infliximab の静脈内投与を受けた。2013 年 7 月 29 日（Study Day 40）, mercaptopurine（1 日 50 mg）の投与が開始された。2013 年 7 月 23 日（Study Day 34）に治験薬の投与を中止し，2013 年 7 月 24 日（Study Day 35）に本被験者に対する治験を中止した。被験者は 2013 年 9 月 6 日（Study Day 79）にクローン病の再燃から，2013 年 7 月 25 日（Study Day 36）に顎のせつから回復し，2013 年 7 月 29 日（Study Day 40）に退院した。退院時要約によると，最終診断はクローン病の急性再燃であった。 被験者の身体的診察で，Study Day 1 に認められた口唇ヘルペスの治癒，Study Day 15 に認められた“pale see complete blood count”および腹部圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は口腔ヘルペス，上腹部痛，腹部圧痛および裂肛であった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	クローン病：なし せつ：あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	クローン病：なし せつ：あり
	病歴	なし
	併用薬	influenza vaccine（インフルエンザ予防），aciclovir（下唇部の単純ヘルペス），hyoscine butylbromide（潰瘍性大腸炎の症状），ondansetron（悪心），miconazole（会陰部の発疹），ultraproct（裂肛）

被験者番号：11731005

<table>
<tr><td rowspan="11">被験者番号
性別・年齢
人種

11731005
男・24
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は 2014 年 4 月 29 日（Study Day 1）から 2014 年 5 月 9 日（Study Day 11）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。
2014 年 5 月 8 日（Study Day 10），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。2014 年 5 月 8 日から 23 日（Study Day 10～25）まで，被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。関連する臨床検査の結果を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ（正常）</td><td>記載なし</td><td>6</td><td>48</td><td>10</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（減少）</td><td>記載なし</td><td>10</td><td>45</td><td>7</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>血中ビリルビン</td><td>μmol/L</td><td>3</td><td>21</td><td>10</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>血中クレアチニン</td><td>μmol/L</td><td>44</td><td>115</td><td>141</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>血中ブドウ糖</td><td>mmol/L</td><td>3.8</td><td>6.5</td><td>5.71</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>血中尿素</td><td>mmol/L</td><td>1.5</td><td>8.58</td><td>8.4</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>130</td><td>175</td><td>124</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 17 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>g/L</td><td>130</td><td>175</td><td>113</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>血小板機能検査</td><td>10^9/L</td><td>140</td><td>450</td><td>339</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 17 日</td><td>血小板機能検査</td><td>10^9/L</td><td>140</td><td>450</td><td>383</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>赤血球数（正常）</td><td>10^{12}/L</td><td>4.1</td><td>5.9</td><td>4.99</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 17 日</td><td>赤血球数（正常）</td><td>10^{12}/L</td><td>4.1</td><td>5.9</td><td>4.8</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>赤血球沈降速度</td><td>記載なし</td><td>3</td><td>12</td><td>35</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 17 日</td><td>赤血球沈降速度</td><td>記載なし</td><td>3</td><td>12</td><td>17</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 10 日</td><td>白血球数（増加）</td><td>10^9/L</td><td>4.1</td><td>12.3</td><td>20.1</td></tr>
<tr><td>2014 年 5 月 17 日</td><td>白血球数（増加）</td><td>10^9/L</td><td>4.1</td><td>12.3</td><td>16.2</td></tr>
</table>

被験者は 2014 年 5 月 8 日（Study Day 10）から経口用 sulfasalazine（500 mg），2014 年 5 月 8 日から 23 日（Study Day 10～25）まで経口用 prednisolone（30 mg），2014 年 5 月 24 日（Study Day 26）から経口用 prednisolone（20 mg），2014 年 5 月 8 日から 23 日（Study Day 10～25）まで腸注用 hydrocortisone（125 mg，1 日 1 回）および 2014 年 5 月 8 日から 23 日（Study Day 10～25）まで筋注用 drotaverine hydrochloride（2 mL 40 mg，1 日 1 回）による治療を受けた。本事象により，2014 年 5 月 9 日（Study Day 11）に治験薬の投与を中止し，2014 年 6 月 12 日（Study Day 45）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 5 月 23 日（Study Day 25），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で，Study Day 1 に認められた触診時の腹部圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>prednisolone および sulfasalazine（潰瘍性大腸炎）</td></tr>
</table>

被験者番号：11961003

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	大腿骨骨折
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
11961003 女・67 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 11 月 11 日（Study Day 1）にトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 11 月 11 日（Study Day 1），被験者は自動車事故に遭い，転倒し，大腿骨を骨折した。同日，被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象により，2014 年 11 月 11 日（Study Day 1）に治験薬の投与を中止し，同日，本被験者に対する治験を中止した。被験者は股関節全置換術を受けた。被験者はリハビリテーションを受け，松葉杖を用いて歩行可能となった。2015 年 1 月 27 日（Study Day 78），被験者は本事象から回復した。 被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	慢性扁桃炎（1972），耳硬化症（1989），乾癬，高血圧（1992），白内障（2009），黄斑変性（2009）
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎），acetylsalicylic acid（血栓症予防），bisoprolol fumarate，omeprazole（corticosteroid 療法中の胃疾患予防），prednisone（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：12011010

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
12011010 男・26 その他 （mixed race）	経過・処置	被験者は 2013 年 9 月 25 日（Study Day 1）から 2013 年 10 月 21 日（Study Day 27）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2013 年 9 月 10 日（Study Day –14），被験者は潰瘍性大腸炎の再燃のため入院した。 2013 年 10 月 18 日（Study Day 24），被験者は下痢の回数，血便および腹痛の増加を訴えた。 2013 年 10 月 20 日（Study Day 26），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。同日，被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。 2013 年 10 月 20 日から 24 日（Study Day 26～30）まで，被験者は本事象に対して静注用 ciprofloxacin，静注用 metronidazole，持続点滴静注として sodium chloride，静注用 methylprednisolone sodium succinate および paracetamol の投与による治療を受けた。本事象により，2013 年 10 月 21 日（Study Day 27）に治験薬の投与を中止し，同日，本被験者に対する治験を中止した。最終報告時点で潰瘍性大腸炎（悪化）は持続していた。 被験者の身体的診察で，スクリーニング時に認められた胴部の点状の小さな丘疹を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	股部白癬（2013～），紅斑性皮疹
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎），prednisone（潰瘍性大腸炎），hyoscine butylbromide（潰瘍性大腸炎に伴う腹部痙攣），hydrocortisone および chlorphenamine maleate（皮膚発疹），methotrexate（潰瘍性大腸炎），zolpidem tartrate（予防療法）

被験者番号：12011013

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	肛門周囲痛，肛門周囲痛
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
12011013 女・34 白人	経過・処置	被験者は 2013 年 11 月 5 日（Study Day 1）から 2014 年 1 月 10 日（Study Day 67）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2013 年 11 月 8 日（Study Day 4），被験者に直腸痛が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者は本事象に対して 2013 年 11 月 8 日から 14 日（Study Day 4～10）に pethidine および 2013 年 11 月 8 日（Study Day 4）から myprodol の投与による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2013 年 11 月 11 日（Study Day 7），肛門周囲瘻孔の精査のため骨盤の磁気共鳴画像検査が実施された。6 時方向へ内括約筋内を下行するわずかな線形高信号が認められ，小さい裂肛または小さい括約筋間の瘻孔の可能性が示唆された。2013 年 11 月 14 日（Study Day 10），被験者は本事象から回復した。 2013 年 11 月 19 日（Study Day 15），被験者に直腸痛が再度認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2013 年 11 月 19 日（Study Day 15），被験者は入院した。関連する臨床検査の結果を以下の表に示した。

検査日	検査項目	単位	下限値	上限値	検査値
2013 年 11 月 19 日	アニオンギャップ	mmol/L	8	20	11
2013 年 11 月 19 日	好塩基球数	10^9/L	0.00	0.20	0.01
2013 年 11 月 19 日	好塩基球数	%	記載なし		0.2
2013 年 11 月 19 日	抱合ビリルビン	µmol/L	0	5	1
2013 年 11 月 19 日	血中アルブミン	g/L	35	52	22
2013 年 11 月 19 日	血中ビリルビン	µmol/L	5	21	6
2013 年 11 月 19 日	血中非抱合ビリルビン	µmol/L	0	18	5
2013 年 11 月 19 日	血中クロール	mmol/L	98	107	101
2013 年 11 月 19 日	血中クレアチニン	µmol/L	49	90	65
2013 年 11 月 19 日	血中葉酸	mmol/L	0.317	1.894	1.274
2013 年 11 月 19 日	血中鉄	µmol/L	9.0	30.4	1.6
2013 年 11 月 19 日	血中カリウム	mmol/L	3.5	5.1	4.1
2013 年 11 月 19 日	血中ナトリウム	mmol/L	136	145	140
2013 年 11 月 19 日	血中尿素	mmol/L	1.7	8.3	2.2
2013 年 11 月 19 日	CRP	mg/L		<5	100
2013 年 11 月 19 日	二酸化炭素	mmol/L	22	29	32
2013 年 11 月 19 日	好酸球数	10^9/L	0.00	0.45	0.01
2013 年 11 月 19 日	好酸球数	%	-	-	0.2
2013 年 11 月 19 日	グロブリン	g/L	20	36	34
2013 年 11 月 19 日	ヘマトクリット	%	36	46	26.2
2013 年 11 月 19 日	ヘモグロビン	g/dL	12	15	8.3
2013 年 11 月 19 日	リンパ球数	10^9/L	1.00	4.00	0.73
2013 年 11 月 19 日	リンパ球数	%	-	-	15.3
2013 年 11 月 19 日	平均赤血球ヘモグロビン	pg	27.0	32.0	26.1
2013 年 11 月 19 日	平均赤血球ヘモグロビン濃度	g/dL	31.0	37.0	31.7
2013 年 11 月 19 日	単球数	%	記載なし		6.7
2013 年 11 月 19 日	単球数	10^9/L	0.18	1.00	0.32
2013 年 11 月 19 日	好中球数	%	-	-	77.6
2013 年 11 月 19 日	好中球数	10^9/L	2	7.50	3.69
2013 年 11 月 19 日	血小板数	10^9/L	150	450	809
2013 年 11 月 19 日	総蛋白（正常）	g/L	60	83	56
2013 年 11 月 19 日	赤血球数	10^{12}/L	3.80	4.80	3.18
2013 年 11 月 19 日	赤血球分布幅（増加）	%	10	17.3	15.8
2013 年 11 月 19 日	血清フェリチン（正常）	ng/mL	10	120	88
2013 年 11 月 19 日	トランスフェリン	g/L	2.5	3.8	1
2013 年 11 月 19 日	トランスフェリン飽和度	%	15	50	6
2013 年 11 月 19 日	ビタミン B12	-	154	711	>885
2013 年 11 月 19 日	白血球数	10^9/L	3.92	9.88	4.76

12011013 女・34 白人（続き）	経過・処置（続き）	被験者は本事象に対して治療（内容不明）を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2013 年 11 月 27 日（Study Day 23），被験者は本事象から回復した。 被験者の身体的診察で，スクリーニング時に認められたわずかな腹部圧痛（腹部腫瘤なし）ならびに Study Day 1 に認められた腹部全体の圧痛（腹部腫瘤なし）および直腸裂を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象もなし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象もなし
	病歴	湿疹（幼児期～），振戦（1993～），片頭痛（1999～），肛門周囲痛（2013～）
	併用薬	scheriproct（直腸痛），prednisone（潰瘍性大腸炎），ultracet（肛門周囲痛），osmotan（輸液），saccharated iron oxide（ヘモグロビン減少），mebeverine（潰瘍性大腸炎に伴う腹部痙攣），sterculia urens gum（潰瘍性大腸炎に伴う下痢時の便量の増加），diclofenac sodium（関節痛）

被験者番号：12251004

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
12251004 女・32 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 6 月 4 日（Study Day 1）から 2014 年 6 月 18 日（Study Day 15）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 治験薬の投与中止後の 2014 年 7 月 7 日（Study Day 34），被験者に潰瘍性大腸炎の再燃が認められ，被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 7 月 7 日から 11 日（Study Day 34～38），被験者は hydrocortisone の静脈内投与（100 mg を 1 日 4 回）による治療を受けた。2014 年 7 月 8 日から 9 日（Study Day 35～36），本事象に対して水分補給および低カリウム血症是正として静脈内輸液および経口用 potassium chloride の投与による治療も受けた。2014 年 6 月 18 日（Study Day 15）に効果不十分により本被験者に対する治験を中止しており，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 7 月 12 日（Study Day 39），被験者は本事象から回復した。 被験者の身体的診察で，Study Day 44 に認められた腹部圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は潰瘍性大腸炎であった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	腹痛，口腔内潰瘍形成
	併用薬	prednisolone（潰瘍性大腸炎），folic acid（methotrexate の副作用予防），methotrexate（潰瘍性大腸炎），enoxaparin（血栓予防）

被験者番号：12271008

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	プラセボ群
12271008 男・31 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 12 月 3 日（Study Day 1）から 2014 年 12 月 19 日（Study Day 17）までプラセボの経口投与を受けた。 2014 年 12 月 22 日（Study Day 20），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。同日，肺感染症も認められた。2014 年 12 月 22 日（Study Day 20），被験者は 1 日 10 回の血便および痙攣性腹痛を伴う潰瘍性大腸炎の症状の悪化のため入院した。発熱および寝汗が 4 日間続いており，頻脈および空咳が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 12 月 22 日（Study Day 20）に実施された臨床検査で CRP は 83 mg/L（基準範囲：0.0～5.0 mg/L）および赤血球沈降速度は 35 mm/hr（基準範囲：1～5 mm/hr）であり，臨床的に重要な所見と判断された。被験者は本事象に対して 2014 年 12 月 22 日から 24 日（Study Day 20～22）まで hydrocortisone（100 mg を 1 日 4 回）の静脈投与による治療を受けた。2014 年 12 月 19 日（Study Day 17）に治験薬の投与を中止し，2015 年 1 月 2 日（Study Day 31）に効果不十分により本被験者に対する治験を中止した。2014 年 12 月 24 日（Study Day 22），被験者は本事象から回復した。 被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	毛巣嚢胞（2012）
	併用薬	lekovit CA（骨保護），doxycline（肺感染症），prednisolone（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：12421002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>脱水</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">12421002
女・54
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2012 年 11 月 30 日（Study Day 1）から 2012 年 12 月 13 日（Study Day 14）までプラセボの経口投与を受けた。
2012 年 12 月 6 日（Study Day 7），被験者に脱水が認められ，同日，入院した。本事象の発現前に被験者に嘔吐および下痢が 2 日間認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。関連する臨床検査の結果を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 6 日</td><td>血中クレアチニン</td><td>mg/dL</td><td>0.7</td><td>1.2</td><td>1.3</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 6 日</td><td>血液浸透圧</td><td>mmol/L</td><td>275</td><td>295</td><td>270</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 6 日</td><td>血中尿素</td><td>mg/dL</td><td>7</td><td>17</td><td>22</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 6 日</td><td>単球数</td><td>%</td><td>0</td><td>12</td><td>14</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 6 日</td><td>血小板数</td><td>10^9/L</td><td>150</td><td>350</td><td>424</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 6 日</td><td>クロストリジウム・ディフィシレ感染</td><td>-</td><td>-</td><td>-</td><td>陰性</td></tr>
</table>

本事象に対して 2012 年 12 月 6 日から 8 日（Study Day 7～9）まで静脈内輸液による治療を受けた。治験薬に対して取られた処置はなかった。2012 年 12 月 8 日（Study Day 9），被験者は本事象から回復した。2013 年 1 月 7 日（Study Day 39），効果不十分により本被験者に対する治験を中止した。
被験者の身体的診察で，Study Day 1 に認められた触診時の下腹部圧痛ならびに Study Day 15 に認められた下腹部圧痛および粘膜乾燥を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は嘔吐および悪心であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>子宮摘出（2001），皮膚病変切除（2008），高脂血症（2009～2010），肺腫瘤（2010），腎盂腎炎（2010），肺生検（2010），足骨折（2011），心雑音（2012），悪心（1997），下痢（1997），消化不良（2003），うつ病（2008），骨減少症（2012），視神経障害（2012），関節炎</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>sertraline（うつ病），alendronate sodium（骨減少症），loperamide（下痢），iron（貧血のリスク低減）</td></tr>
</table>

被験者番号：12661006

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">12661006
男・69
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2014 年 12 月 9 日（Study Day 1）から 2014 年 12 月 23 日（Study Day 15）にプラセボの経口投与を受けた。
2014 年 12 月 23 日（Study Day 15），被験者に潰瘍性大腸炎（症状悪化）が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者は極度の脱水状態で尿を生成できない状態にあった。被験者は地元の病院に搬送された。本事象に対して鎮痛剤，経口用 mesalazine，insulin，経口用 pantoprazole，経口用 acetaminophen/hydrocodone および静注用 methylprednisolone sodium succinate が緊急で投与された。被験者は高血糖，低ナトリウム血症および腎不全を発現し，深部静脈血栓症予防が必要であると判断された。2014 年 12 月 23 日（Study Day 15）に実施された心電図検査の結果は洞性頻脈（心拍数）を除き正常であった。その他の関連する臨床検査の結果を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2014 年 12 月 23 日</td><td>血中アルブミン</td><td>g/dL</td><td>3.4</td><td>5.0</td><td>2.0</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 25 日</td><td>血中アルブミン</td><td>g/dL</td><td>3.4</td><td>5.0</td><td>1.4</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 23 日</td><td>血中ブドウ糖</td><td>mg/dL</td><td>74</td><td>106</td><td>267</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 24 日</td><td>血中ブドウ糖</td><td>mg/dL</td><td>74</td><td>106</td><td>191</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 25 日</td><td>血中ブドウ糖</td><td>mg/dL</td><td>74</td><td>106</td><td>135</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 24 日</td><td>グリコヘモグロビン</td><td>%</td><td>4.3</td><td>6.0</td><td>7.0</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 23 日</td><td>国際標準比</td><td>記載なし</td><td>2.0</td><td>3.0</td><td>1.2</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 23 日</td><td>リンパ球数</td><td>$10^3/mm^3$</td><td>1.0</td><td>4.8</td><td>1.0</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 24 日</td><td>リンパ球数</td><td>$10^3/mm^3$</td><td>1.0</td><td>4.8</td><td>0.8</td></tr>
<tr><td>2012 年 12 月 25 日</td><td>リンパ球数</td><td>$10^3/mm^3$</td><td>1.0</td><td>4.8</td><td>0.6</td></tr>
</table>

本事象により，2014 年 12 月 23 日（Study Day 15）に治験薬の投与を中止し，同日，本被験者に対する治験を中止した。2014 年 12 月 25 日（Study Day 17），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
被験者の身体的診察で，Study Day 15 に認められた腹部全体の軽度の圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>大腸ポリープ</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>cyanocobalamin および iron with vitamins（栄養補助）</td></tr>
</table>

被験者番号：12781004

<table>
<tr><td rowspan="10">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">12781004
女・51
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2012 年 10 月 16 日（Study Day 1）から 2012 年 11 月 8 日（Study Day 24）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。
2012 年 11 月 8 日（Study Day 24），被験者に脱水および直腸出血を伴う潰瘍性大腸炎の再燃が認められた。下痢，直腸出血，acid pain，脱水および発熱が認められた。被験者は入院し，静脈内輸液および抗菌薬の投与を受けた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。関連する臨床検査の結果を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2012 年 11 月 8 日</td><td>血中カルシウム</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td></td><td>7.6</td></tr>
<tr><td>2012 年 11 月 12 日</td><td>血中クロール</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td></td><td>116</td></tr>
<tr><td>2012 年 11 月 8 日</td><td>血中ブドウ糖</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td></td><td>151</td></tr>
<tr><td>2012 年 11 月 12 日</td><td>血中ブドウ糖</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td></td><td>128</td></tr>
<tr><td>2012 年 11 月 8 日</td><td>血中カリウム</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td></td><td>2.4</td></tr>
<tr><td>2012 年 11 月 8 日</td><td>体温</td><td>°F</td><td>記載なし</td><td></td><td>103</td></tr>
<tr><td>2012 年 11 月 12 日</td><td>クロストリジウム検査</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td></td><td>陰性</td></tr>
<tr><td>2012 年 11 月 12 日</td><td>尿比重</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td></td><td>1.021</td></tr>
<tr><td>2012 年 11 月 12 日</td><td>尿中ケトン体</td><td>mg/dL</td><td>記載なし</td><td></td><td>780</td></tr>
<tr><td>2012 年 11 月 8 日</td><td>白血球数</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td></td><td>13.4</td></tr>
</table>

被験者は本事象の治療として静注用抗菌薬（metronidazole）および静脈内輸液の投与を受け，infliximab の投与が再開された。2012 年 11 月 8 日（Study Day 24），治験薬の投与を中止し，同日，本被験者に対する治験を中止した。2012 年 11 月 15 日（Study Day 31），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で，Study Day 36 に認められた腹部圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は低カリウム血症であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>子宮摘出（2002），子宮平滑筋腫（2002），輸血（2007），大腸ポリープ（2011），頻脈（2005），不安（2007），うつ病（2007），下痢（2007），血中コレステロール増加（2007），片頭痛（2011），胃食道逆流性疾患（2011），胃ポリープ（2011），胃炎（2011），裂孔ヘルニア（2011）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>atorvastatin calcium，probiotics（潰瘍性大腸炎），alprazolam（不安），oxycocet（潰瘍性大腸炎による腹痛），hyoscyamine（腹部痙攣），escitalopram oxalate（うつ病），balsalazide（潰瘍性大腸炎），zolmitriptan（片頭痛），budesonide および metronidazole（潰瘍性大腸炎）</td></tr>
</table>

被験者番号：13001010

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
13001010 男・45 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 2 月 10 日（Study Day 1）から 2014 年 3 月 2 日（Study Day 21）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 3 月 3 日（Study Day 22），被験者に結腸全摘除に至る潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。潰瘍性大腸炎（悪化）のため被験者は 2014 年 3 月 19 日（Study Day 38）に入院し，結腸全摘除および一時的回腸瘻造設を受けた。被験者は 2014 年 4 月 7 日（Study Day 56）から本事象に対して prednisone の経口投与による治療を受けた。治験薬の投与は 2014 年 3 月 2 日（Study Day 21）を最後に中止し，2014 年 3 月 10 日（Study Day 29）に本被験者に対する治験を中止した。被験者は 2014 年 3 月 30 日（Study Day 49）に退院し，2014 年 4 月 21 日（Study Day 71）に本事象から回復した。 被験者の身体的診察で, スクリーニング時, Study Day 15, Study Day 29 および Study Day 64 に認められたクッシング様徴候，スクリーニング時および Study Day 15 に認められた左下腹部圧痛，Study Day 29 に認められた腹部全体の圧痛ならびに Study Day 64 に認められた人口肛門（ピンク色）周囲全体の圧痛を除き，異常は認められなかった。 被験者にその他の関連する有害事象は発現しなかった。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	乱視（2004），基底細胞癌（2013），酒さ（1997～），筋肉痛（2011～），関節痛（2011～），クッシング様症状，胃食道逆流性疾患，下腹部痛，十二指腸潰瘍，食道炎
	併用薬	mesalazine，sulfasalazine，hydrocortisone acetate（潰瘍性大腸炎），dexlansoprazole（胃食道逆流性疾患），doxycycline（酒さ）

被験者番号：13171003

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	腸管穿孔
	投与群	プラセボ群
13171003 女・19 白人	経過・処置	被験者は 2013 年 7 月 30 日（Study Day 1）から 2013 年 9 月 25 日（Study Day 58）までプラセボの経口投与を受けた。 2013 年 9 月 25 日（Study Day 58），被験者は腸管穿孔と診断された。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者は S 状結腸鏡検査の 8 週後の 2013 年 9 月 25 日（Study Day 58）に腹痛のため入院した。胸部 X 線検査で横隔膜下に空気像が認められた。本事象により，同日，結腸全摘除が実施された。2013 年 9 月 26 日に実施された生検で潰瘍性回腸炎ならびに大腸および虫垂に潰瘍性大腸炎が認められ，異形成，悪性腫瘍および肉芽腫は認められなかった。治験薬の投与は 2013 年 9 月 25 日（Study Day 58）を最後に中止し，2013 年 9 月 27 日（Study Day 60）に本被験者に対する治験を中止した。2013 年 10 月 3 日（Study Day 66），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。消化管穿孔判定委員会により本事象は消化管穿孔と判定された。 被験者の身体的診察で，スクリーニング時，Study Days 1 および Study Days 87 に認められた左下腹部皮膚線条, スクリーニング時, Study Days 15, Study Days 31 および Study Days 58 に認められた圧痛ならびに Study Days 58 に認められた肛門周囲の痔核を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	関節痛（2010），アフタ性口内炎（2010），季節性アレルギー（2011），子宮頚部上皮異形成（2011），伝染性単核症（2012），結節性紅斑（2012），湿疹（2013），尿路感染（2013），鉄欠乏性貧血（間欠性），不安（2008～），ビタミン D 欠乏（2010～）
	併用薬	vitamin B complex（栄養補助），ergocalciferol（ビタミン D 欠乏），escitalopram（不安），olopatadine（季節性花粉症による眼刺激），sulfasalazine（潰瘍性大腸炎），medroxyprogesterone（避妊），hydrocortisone（湿疹），panadeine（腹痛），mirtazapine（不安）

被験者番号：13231009

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">13231009
女・79
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2014 年 4 月 15 日（Study Day 1）から 2014 年 6 月 18 日（Study Day 65）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。
2014 年 5 月 21 日（Study Day 37），尿失禁に対する coaptite を注射後に高血圧が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は coaptite の注射を受けた後に高血圧［200 mmHg（収縮期血圧）超え］を発現し，2014 年 5 月 21 日（Study Day 37）に本事象のため入院した。本事象に対して amlodipine，carvedilol および hydralasine が投与された。関連する血圧検査の結果を以下の表に示した。

<table><tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr><tr><td>2014 年 5 月 23 日</td><td>血圧</td><td>mmHg</td><td colspan="2">記載なし</td><td>134/70</td></tr><tr><td>不明</td><td>血圧</td><td>mmHg</td><td colspan="2">記載なし</td><td>201/75</td></tr><tr><td>不明</td><td>血圧</td><td>mmHg</td><td colspan="2">記載なし</td><td>230/74</td></tr><tr><td>不明</td><td>血圧</td><td>mmHg</td><td colspan="2">記載なし</td><td>201/78</td></tr><tr><td>不明</td><td>血圧</td><td>mmHg</td><td colspan="2">記載なし</td><td>223/72</td></tr><tr><td>不明</td><td>血圧</td><td>mmHg</td><td colspan="2">記載なし</td><td>>200</td></tr></table>
本事象により，2014 年 5 月 22 日（Study Day 38）の朝は治験薬の投与は行わず，同日の夜に再開した。治験薬の最終投与日は 2014 年 6 月 18 日（Study Day 65）であった。
2014 年 5 月 22 日（Study Day 38），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>扁桃摘出（1942），虫垂切除（1950），帝王切開（1960，1964），子宮摘出（1971），尿路感染（1990），膀胱手術（1996），膀胱頚部吊り上げ術（1996），胆嚢切除（1999），肩回旋筋腱板症候群（2004），発疹（2009），末梢性浮腫（2009），白内障手術（2010），失神寸前の状態（2011），不安定高血圧（2011），上室性頻脈（2013），肛門周囲痛（不明），季節性アレルギー（1964～），尿失禁（1993～），憩室（2002～），ビタミン D 欠乏（2009～），心房細動（2011～），心臓弁閉鎖不全（2011～），胃食道逆流性疾患（2012～），不眠症（2012～），骨粗鬆症（2014～），肛門括約筋無緊張症（2014～），肛門周囲紅斑（2014～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>guaifenesin および cetirizine（季節性アレルギー），potassium（予防療法），ergocalciferol（予防療法），probiotics（潰瘍性大腸炎による下痢），eszopiclone（不眠症），omeprazole（胃食道逆流性疾患），carvedilol，acetylsalicylic acid（予防療法），ibandronate および calcium（骨粗鬆症），prednisone（潰瘍性大腸炎），vaccinium macrocarpon（予防療法）</td></tr>
</table>

被験者番号：13351002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
13351002 男・45 白人	経過・処置	被験者は 2014 年 3 月 31 日（Study Day 1）から 2014 年 5 月 20 日（Study Day 51）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 5 月 19 日（Study Day 50），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者に 1 日 10～15 回の排便，7 kg の体重減少，発熱および血便（全排便）の症状が認められ，同日，被験者は入院した。本事象により，2014 年 5 月 19 日（Study Day 50）に超音波検査（活動期炎症性腸疾患）および胸部 X 線検査（陰性），2014 年 5 月 20 日（Study Day 51）に便検査：クロストリジウム（陰性），2014 年 5 月 23 日（Study Day 54）に S 状結腸鏡検査，2014 年 5 月 26 日（Study Day 57）に採血が実施された。被験者は本事象に対して 2014 年 5 月 19 日（Study Day 50）に静注用 methylprednisolone, 2014 年 5 月 20 日から 23 日（Study Day 51～54）まで静注用 methylprednisolone（64 mg），2014 年 5 月 24 日（Study Day 55）から静注用 methylprednisolone（毎週 8 mg ずつ増量），2014 年 5 月 19 日から 26 日（Study Day 50～57）まで経口用 metronidazole，2014 年 5 月 24 日（Study Day 55）から fresubin 栄養ドリンク, pantoprazole, 経口用 potassium chloride, 経口用 sulfasalazine, ferric sodium gluconate complex および folic acid ならびに 2014 年 5 月 26 日（Study Day 57）から infliximab による治療を受けた。治験薬の投与は 2014 年 5 月 20 日（Study Day 51）を最後に中止した。2014 年 5 月 26 日（Study Day 57），被験者は本事象から回復した。2014 年 5 月 26 日（Study Day 57）に被験者は退院し，2014 年 6 月 2 日（Study Day 64）に本被験者に対する治験を中止した。 被験者の身体的診察で，スクリーニング時，Study Day 1，Study Day 15，Study Day 29，Study Day 64 および Study Day 92 の触診時に認められた S 状結腸上の軽度または中等度の過敏を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	強直性脊椎炎（2003～），関節炎（2007～）
	併用薬	mesalazine（潰瘍性大腸炎），ciprofloxacin（副鼻腔炎）

被験者番号：13371002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	大腸腺腫
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
13371002 男・31 白人	経過・処置	被験者は 2013 年 9 月 23 日（Study Day 1）から 2013 年 11 月 25 日（Study Day 64）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2013 年 11 月 19 日（Study Day 58），腺腫様病変（部位：下行結腸）に軽度の異形成が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2013 年 11 月 19 日（Study Day 58），生検でポリープ状の軽度の腺腫様病変が認められた。治験薬の投与は 2013 年 11 月 25 日（Study Day 64）を最後に中止した。最終報告時点で本事象は持続していた。2014 年 4 月 29 日（Study Day 219），本事象に対して手術が勧められた。 被験者にその他の有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	肥満（2000～），挫傷（2003～），高血圧（2003～），鉄欠乏性貧血（2003～），小球性貧血（2003～），ビタミン D 欠乏（2003～），霧視（2005～），2 型糖尿病（2005～），不眠症（2005～），頭痛（2005～），多汗症（2005～），筋肉痛（2005～），筋力低下（2005），関節炎（2005～），白内障（2011～），末梢性浮腫（2012～）
	併用薬	multivitamin（栄養補助），ergocalciferol（ビタミン D 欠乏），aldactazide A（高血圧），mesalazine（潰瘍性大腸炎），sitagliptin および pioglitazone（糖尿病），polysaccharide-iron complex（貧血），prednisone（潰瘍性大腸炎）

被験者番号：13401007

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	股関節部骨折，便秘，腹痛
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
13401007 女・78 その他 （egyptian）	経過・処置	被験者は 2014 年 6 月 30 日（Study Day 1）から 2014 年 9 月 17 日（Study Day 80）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。 2014 年 7 月 26 日（Study Day 27），被験者は転倒し，左股関節を骨折した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 7 月 26 日（Study Day 27），左骨頭下の大腿骨頸部骨折のため入院した。本事象に対して，2014 年 7 月 27 日（Study Day 28）に被験者は関節形成を受けた。2014 年 7 月 27 日（Study Day 28）に静注用脊椎麻酔，2014 年 7 月 27 日から 30 日（Study Day 28～30）まで経口用 vicodin，2014 年 7 月 30 日から 2014 年 8 月 8 日（Study Day 31～40）および 2014 年 8 月 13 日（Study Day 45）から pregabalin，2014 年 7 月 30 日から 2014 年 8 月 8 日（Study Day 31～40）まで貼付用 lidocaine，経口用 tramadol および股関節部骨折修復後の血栓予防のため enoxaparin による治療を受けた。本事象により，2014 年 7 月 27 日（Study Day 28）に治験薬の投与を中断し，2014 年 7 月 30 日（Study Day 31）に再開した。被験者は 2014 年 7 月 27 日（Study Day 28）に左股関節部骨折から回復し，2014 年 7 月 30 日（Study Day 31）に退院した。被験者は退院時に経口用 vicodin の投与に関連した悪心および軽度の貧血を訴えた。 2014 年 8 月 8 日（Study Day 40），被験者に鎮痛薬誘発性便秘に起因する腹部全体の疼痛の悪化が認められた。治験担当医師により薬剤誘発性便秘の重症度は重度，腹部全体の疼痛の悪化の重症度は中等度と判断された。2014 年 8 月 8 日（Study Day 40），被験者は再入院した。入院の 3 日前から排便がなかった。2014 年 8 月 8 日（Study Day 40），腹部 CT 検査（造影剤なし）で，遠位胃の肥厚が認められた。同日に実施された臨床検査でヘモグロビンは 83.8%および 9.9 g/dL，白血球数は $16.6\times10^3/mm^3$ であった。2014 年 8 月 10 日から 13 日（Study Day 40～45）に被験者に貧血が認められ，2014 年 8 月 12 日（Study Day 44）に輸血を受けた。薬剤誘発性便秘により鎮痛薬の投与は中止され，被験者は便秘に対して 2014 年 7 月 30 日から 8 月 8 日（Study Day 31～40）まで経口用 docusate および 2014 年 8 月 12 日（Study Day 44）から経口用 miralax の投与による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 8 月 13 日（Study Day 45），被験者は薬剤誘発性便秘および腹部全体の疼痛の悪化から回復し，同日，退院した。 被験者に認められたその他の関連する有害事象は悪心，嘔吐，排尿困難，尿路感染，うつ病，白血球増加症，栄養障害，尿閉，高血圧および胃食道逆流性疾患であった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	深部静脈血栓症（2012～2014），網膜出血（2013），不安（2014），閉経後（不明），変形性関節疾患（2012～），脊椎圧迫骨折（2012～），腎クレアチニン・クリアランス減少（2014～），回転性めまい（2014～），末梢性ニューロパチー（2014），本態性振戦（2014～），貧血（2014～），眼乾燥（2014～），背部痛（2014～），椎間板変性症（2014～），うつ病（2014），ヘリコバクター検査陽性（2014～），憩室（2014～），ポリープ（2014～，ポリープ切除施行），便秘（2014），多発性の傍腎盂嚢胞（2014～），胆石症（2014～），関節痛（2014～），潰瘍性大腸炎の急性増悪，胃十二指腸炎
	併用薬	lactobacillus acidophilus（栄養補助），iron（貧血），propranolol（手の振戦），pregabalin（末梢性ニューロパチー，関節痛），cyclosporine（眼乾燥），tramadol（末梢性ニューロパチー疼痛，背部痛），paracetamol（変性椎間板疾患），alprazolam（うつ病，不安の悪化／うつ病の悪化），mesalazine（潰瘍性大腸炎），ferrous sulfate（貧血の悪化），meclozine（薬剤性悪心，回転性めまい），ondansetron（嘔吐），levofloxacin（尿路感染），ergocalciferol（栄養補助），ascorbic acid および calcium with vitamin D（栄養補助），hydrochlorothiazide（血圧上昇），pantoprazole（胃食道逆流性疾患）

被験者番号：13541004

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	結腸新生物
	投与群	プラセボ群
13541004 男・47 白人	経過・処置	被験者は 2015 年 2 月 2 日（Study Day 1）から 2015 年 4 月 1 日（Study Day 59）までプラセボの経口投与を受けた。 2015 年 3 月 30 日（Study Day 57），被験者に高異型度の上皮内新生物（結腸）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。最終報告時点で本事象は持続していた。悪性腫瘍判定委員会により本事象は悪性ではないと判定された。性状および異型度は中間段階であり，分化度は確定されなかった。 被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	上肢骨折，大腿骨骨折，高血圧（2004～），ビタミン B12 欠乏（2013～），骨減少症（2014～），血尿（2015～），頭痛
	併用薬	metoprolol（高血圧），budesonide（潰瘍性大腸炎），mesalazine（潰瘍性大腸炎），vitamin B12（ビタミン B12 欠乏）

被験者番号：13621005

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>腹痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">13621005
女・33
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は 2014 年 11 月 6 日（Study Day 1）から 2015 年 1 月 11 日（Study Day 67）までトファシチニブ 10 mg BID の経口投与を受けた。
2014 年 11 月 8 日（Study Day 3），被験者に腹痛が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2014 年 11 月 9 日（Study Day 4），被験者は腹部および直腸の疼痛のため入院した。関連する臨床検査の結果を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ</td><td>IU/L</td><td>10</td><td>45</td><td>10</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ</td><td>IU/L</td><td>10</td><td>45</td><td>9</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>アミラーゼ</td><td>IU/L</td><td>10</td><td>65</td><td>26</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>アミラーゼ</td><td>IU/L</td><td>10</td><td>65</td><td>26</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>血中アルブミン</td><td>g/L</td><td>36</td><td>48</td><td>34</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>血中アルブミン</td><td>g/L</td><td>36</td><td>48</td><td>34</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>血中アルカリホスファターゼ</td><td>IU/L</td><td>35</td><td>105</td><td>64</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>血中アルカリホスファターゼ</td><td>IU/L</td><td>35</td><td>105</td><td>60</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>血中ビリルビン</td><td>µmol/L</td><td>5</td><td>25</td><td><3</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>血中ビリルビン</td><td>µmol/L</td><td>5</td><td>25</td><td>4</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>血中クレアチニン</td><td>µmol/L</td><td>50</td><td>90</td><td>61</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>血中クレアチニン</td><td>µmol/L</td><td>50</td><td>90</td><td>55</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>血中カリウム</td><td>mmol/L</td><td>3.5</td><td>4.6</td><td>4.1</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>血中カリウム</td><td>mmol/L</td><td>3.5</td><td>4.6</td><td>4.0</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>血中ナトリウム</td><td>mmol/L</td><td>137</td><td>144</td><td>140</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>血中ナトリウム</td><td>mmol/L</td><td>137</td><td>144</td><td>141</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>血中尿素</td><td>mmol/L</td><td>2.6</td><td>6.4</td><td>5.6</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>血中尿素</td><td>mmol/L</td><td>2.6</td><td>6.4</td><td>6.2</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>記載なし</td><td>10</td><td>4.0</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>CRP</td><td>mg/L</td><td>記載なし</td><td>10</td><td>7.0</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>凝固因子</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>0.60</td><td>0.64</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>凝固因子</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>0.60</td><td>0.58</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>eGFR</td><td>mL/min/1.73m^2</td><td>記載なし</td><td>>60</td><td>>90</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>eGFR</td><td>mL/min/1.73m^2</td><td>記載なし</td><td>>60</td><td>>90</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>mmol/L</td><td>7.3</td><td>9.5</td><td>7.2</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>ヘモグロビン</td><td>mmol/L</td><td>7.3</td><td>9.5</td><td>7.2</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>血小板数</td><td>10^9/L</td><td>145</td><td>390</td><td>267</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>血小板数</td><td>10^9/L</td><td>145</td><td>390</td><td>255</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 9 日</td><td>白血球数</td><td>10^9/L</td><td>3.5</td><td>8.8</td><td>10.4</td></tr>
<tr><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>白血球数</td><td>10^9/L</td><td>3.5</td><td>8.8</td><td>8.3</td></tr>
</table>
eGFR：推定糸球体ろ過量

本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。被験者は 2014 年 11 月 10 日（Study Day 5）に退院し，2014 年 12 月 5 日（Study Day 30）に本事象から回復した。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>なし</td></tr>
</table>

付録 2.4. A3921096 試験

有害事象名，病歴について，MedDRA ver. 19.0 の基本語にコードされる事象名は MedDRA-J ver. 19.0 の基本語で記載した。

被験者番号：10071001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">10071001
男・22
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 12 月 27 日（Study Day 1） | 2014 年 3 月 6 日（Study Day 70）
A3921096 | プラセボ | 2014 年 3 月 7 日（Study Day 1） | 2014 年 3 月 26 日（Study Day 20）

2014 年 3 月 20 日（Study Day 14），被験者は治験薬の服用を中止した（理由不明）。2014 年 3 月 26 日（Study Day 20），被験者に入院を要する潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 3 月 26 日，腹部 X 線検査で穿孔を示唆する遊離ガスは認められなかった。本事象により 2014 年 3 月 26 日に治験薬の投与を中止し，2014 年 3 月 27 日（Study Day 21）に被験者は本治験への同意を撤回した。被験者は投与終了後の追跡調査の来院を行わなかった。最終報告時点で本事象は持続していた。
本事象発現時の関連する臨床検査値は，好中球数（%）のわずかな増加を除き，高感度 CRP，白血球数，血小板数およびヘモグロビンは基準範囲内にあった。
被験者の身体的診察で，Study Day 21 に認められた下痢および出血を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>椎間板突出（2010～），うつ病（2011～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
prednisolone | -309 | 記載なし | 20 mg | 経口 | ○
mesalazine | -1009 | 記載なし | 5 g | 経口 | ○

使用目的：その他
oxycodone hydrochloride（潰瘍性大腸炎に伴う疼痛），tramadol（潰瘍性大腸炎に伴う疼痛），sertraline</td></tr>
</table>

被験者番号：10171009

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>倦怠感</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td>10171009
女・45
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 2 月 25 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 5 月 4 日
（Study Day 69）</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>プラセボ</td><td>2014 年 5 月 5 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 7 月 16 日
（Study Day 73）</td></tr>
</table>

2014 年 4 月 21 日（Study Day -13）に被験者に帯状疱疹（胸部）が認められ，2014 年 5 月 29 日（Study Day 25）に被験者は本事象から回復した。被験者は帯状疱疹に対して 2014 年 4 月 22 日から 2014 年 5 月 2 日（Study Day -12～-2）まで valaciclovir，帯状疱疹に伴う疼痛に対して 2014 年 4 月 28 日から 2014 年 5 月 29 日（Study Day -6～25）まで amitriptyline による治療を受けた。
帯状疱疹が軽快していた 2014 年 5 月 8 日（Study Day 4），被験者に非重篤な潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により，本事象の重症度は中等度であり，原疾患によるものと判断された。
2014 年 7 月 1 日（Study Day 58），被験者に非重篤の悪心が発現し，同日，domperidone による治療が開始された。治験担当医師により，本事象の重症度は中等度であり，原疾患によるものと判断された。最終報告時点で本事象は持続していた。
2014 年 7 月 11 日（Study Day 68），被験者に全身倦怠感が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。嘔吐および発熱は認められなかった。本事象に対して被験者は静脈内輸液および制吐薬による治療を受けた。頭部／脳のコンピュータ断層撮影検査および磁気共鳴画像検査が実施されたが確定診断には至らなかった。2014 年 7 月 13 日（Study Day 70），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
潰瘍性大腸炎（悪化）により，2014 年 7 月 16 日（Study Day 73）に治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止した。最終報告時点で本事象は持続していた。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のヘモグロビンは基準範囲内にあった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921096 試験の Day 1 からの日数</th><th>白血球数 (4.1-12.3 ×10^9/L)</th><th>好中球数% (40.9-77%)</th><th>血小板数 (140-450 ×10^9/L)</th><th>hs-CRP (0-3 mg/L)</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td>2014 年 2 月 25 日</td><td>-68</td><td>12.2</td><td>65.1</td><td>482</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>2014 年 4 月 25 日</td><td>-9</td><td>13.7</td><td>72.8</td><td>437</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 6 月 2 日</td><td>29</td><td>10.0</td><td>77.1</td><td>431</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 7 月 1 日</td><td>58</td><td>13.3</td><td>74.9</td><td>588</td><td>40.79</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 7 月 15 日</td><td>72</td><td>16.7</td><td>72.6</td><td>677</td><td>NA</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
hs-CRP：高感度 C-反応性蛋白，NA：該当なし

被験者の身体的診察で，ベースライン時および Week 4 で認められた胸部の帯状疱疹病変を除き，異常は認められなかった。被験者に関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>潜伏結核（2008），鉄欠乏性貧血（2011），社会問題（2011），寝汗（2013），関節痛（2013），筋肉痛（2013），倦怠感（2014），悪心（2014），湿疹，体重減少，慢性胃炎（2013～），腹痛（間欠性），疲労（間欠性），下痢，帯状疱疹</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>10171009
女・45
白人（続き）</td>
<td>併用薬</td>
<td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>–3776</td><td>1</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>2</td><td>8</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>9</td><td>15</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>16</td><td>22</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>23</td><td>記載なし</td><td>0 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
</table>
使用目的：その他
risedronate sodium+calcium/colecalciferol，pantoprazole，paracetamol，tramadol</td>
</tr>
</table>

被験者番号：10171018

<table>
<tr><td rowspan="4">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>10171018
女・42
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 10 月 21 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 12 月 22 日
（Study Day 63）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2014 年 12 月 23 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 3 月 1 日
（Study Day 69）</td></tr></table>
2014 年 12 月 25 日（Study Day 3），被験者に非重篤な潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。
2015 年 2 月 18 日（Study Day 58），本事象がさらに悪化し，治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象により被験者は 2015 年 2 月 18 日（Study Day 58）に入院した。
2015 年 2 月 20 日（Study Day 60），便培養検査の結果は陰性であった。
被験者は 2015 年 2 月 18 日から 3 月 3 日（Study Day 58～71）まで paracetamol，2015 年 2 月 18 日から 24 日（Study Day 58～64）まで alizapride，2015 年 2 月 18 日および 19 日（Study Day 58 および Study Day 59）に tramadol，2015 年 2 月 20 日から 3 月 3 日（Study Day 60～71）まで完全非経口栄養および pethidine による治療を受けた。
本事象により，治験薬の投与は 2015 年 3 月 1 日（Study Day 69）の投与を最後に中止した。
2015 年 3 月 4 日（Study Day 72），被験者は退院した。最終報告時点で本事象は持続していた。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち血小板数は基準範囲内にあった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table><tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921096 試験の Day 1 からの日数</th><th>CRP (0-3 mg/L*) (0-5 mg/L#)</th><th>白血球数 (4.1-12.3 ×10⁹/L*) (4.1-12.3 ×10³/μL#) (4-10 ×10⁹/L§)</th><th>Hb (11.6-16.2 g/dL*) (12-16 g/dL#)</th><th>好中球数% (38-77%*) (40.9-77%#)</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>2014 年 10 月 21 日</td><td>-62</td><td>NA</td><td>13*</td><td>12.7*</td><td>60.2#</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>2014 年 12 月 16 日</td><td>-6</td><td>0.54*</td><td>20.2*</td><td>12.8*</td><td>82.0#</td></tr><tr><td></td><td>2015 年 2 月 18 日</td><td>58</td><td>19.5#</td><td>11.59§</td><td>12#</td><td>80.4*</td></tr><tr><td></td><td>2015 年 2 月 20 日</td><td>60</td><td>27.40*</td><td>13.2#</td><td>11.3*</td><td>82.6#</td></tr><tr><td></td><td>2015 年 3 月 4 日</td><td>72</td><td>NA</td><td>NA</td><td>12.4#a</td><td>NA</td></tr></table>表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CRP＝C-反応性蛋白, Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
*，#，§，：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値
a：CIOMS から引用

被験者の身体的診察で，Study Day 28，Study Day 58 および Study Day 70 に認められた潰瘍性大腸炎（悪化），触診時の圧痛および胃痛を除き，異常は認められなかった。
被験者に認められたその他の関連する有害事象はアフタ性口内炎（発現日：Study Day 14）および喉頭炎（発現日：Study Day 56）であり，両事象の重症度は中等度であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">10171018
女・42
白人（続き）</td><td>病歴</td><td>裂孔ヘルニア（2010），歯膿瘍（2013），ポリープ切除（2013），鼠径部の真菌感染（2014），発熱（2014），上気道感染（2014），呼吸困難（間欠性），過敏症（ciprofloxacin に対する局所アレルギー反応），子宮内膜症（1995～，腹腔鏡検査：2013 年），上腹部痛（間欠性）（2014～），注意力障害（2014～），霧視（methylprednisolone 投与による）（2014～），血性下痢（間欠性），鉄欠乏性貧血（間欠性），口内炎（間欠性），疲労（間欠性），股関節および背部の関節痛，両側卵管結紮術，糖尿病，低アルブミン血症，過体重</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>-77</td><td>1</td><td>16 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>2</td><td>8</td><td>12 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>9</td><td>15</td><td>8 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>16</td><td>22</td><td>6 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>23</td><td>29</td><td>4 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>30</td><td>36</td><td>2 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
</table>
使用目的：その他
amoxicillin, chlorhexidine, colecalciferol and calcium carbonate, ferric carboxymaltose, iron, fusafungine, lorazepam, onctose, pantoprazole, periodil, potassium</td></tr>
</table>

被験者番号：10421003

<table>
<tr><td rowspan="9">被験者番号
性別・年齢
人種

10421003
男・23
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>下痢</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 10 月 6 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 9 日（Study Day 65）
A3921096 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 12 月 10 日（Study Day 1） | 2015 年 6 月 30 日（Study Day 203）

2015 年 3 月 9 日（Study Day 90），被験者に下痢が発現し，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 3 月 10 日（Study Day 91），便培養検査の結果は陰性（正常所見）であった。本事象に対して被験者は 2015 年 3 月 10 日および 11 日（Study Day 91 および Study Day 92）に codeine および sodium chloride による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 3 月 12 日（Study Day 93），被験者は本事象から回復した。治験薬の投与は 2015 年 6 月 30 日（Study Day 203）の投与を最後に中止し，効果不十分により本被験者に対する治験を中止した。
被験者の身体的診察で，疲労した様子およびざ瘡を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>喘息，肺炎，潰瘍性大腸炎に伴う腹痛，ざ瘡，季節性アレルギー</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎

| | 投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中 |
methylprednisolone	-131	3	8 mg	経口	×
methylprednisolone	4	10	6 mg	経口	×
methylprednisolone	11	17	4 mg	経口	×
methylprednisolone	18	24	2 mg	経口	×
methylprednisolone	25	31	1 mg	経口	×
mesalazine	-602	記載なし	2400 mg	経口	○ | 使用目的：その他 codeine，omeprazole，potassium chloride，sertraline</td></tr>
</table>

被験者番号：10491001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="5">10491001
男・48
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 6 月 18 日（Study Day 1） | 2014 年 8 月 26 日（Study Day 70）
A3921096 | トファシチニブ 5 mg BID | 2014 年 8 月 27 日（Study Day 1） | 2014 年 10 月 8 日（Study Day 43）

2014 年 10 月 6 日（Study Day 41），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。本事象により，治験薬の投与は 2014 年 10 月 8 日（Study Day 43）の投与を最後に中止した。被験者に 15～20 回の粘液性の血便が認められ，潰瘍性大腸炎（悪化）のため 2014 年 10 月 20 日（Study Day 55）に被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は 2014 年 10 月 20 日から 22 日（Study Day 55～57）まで静注用 methylprednisolone（40 mg，1 日 2 回），静注用 ciprofloxacin（400 mg，1 日 2 回）および静注用 metronidazole（500 mg，1 日 2 回）ならびに 2014 年 10 月 22 日（Study Day 57）から静注用 infliximab による治療を受けた。本事象により 2014 年 10 月 21 日（Study Day 56）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 10 月 22 日（Study Day 57），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号 | 検査日 | A3921096 試験の Day 1 からの日数 | 白血球数 (4.1-12.3 ×10⁹/L) | 好中球数% (40.9-77%)
A3921094 | 2014 年 6 月 18 日 | -69 | 7.2 | 81.5
A3921096 | 2014 年 9 月 24 日 | 29 | 5.4 | 55.6
2014 年 10 月 21 日 | 56 | 14.4 | 94.3
2014 年 11 月 7 日 | 73 | 10.0 | 88.3
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。

被験者の身体的診察で，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>脊椎の関節痛（脊椎痛）（2005～），高血圧（2008～），膵炎（azathioprine 投与による可能性あり～），睡眠障害（2009～）</td></tr>
</table>

10491001 男・48 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎
	併用薬（続き）	使用目的：その他 amlodipine，diclofenac，ibuprofen，zopiclone

	投与開始日（Study Day）	投与終了日（Study Day）	用量	投与経路	継続中
prednisone	-111	-41	25 mg	経口	×
prednisone	-40	1	20 mg	経口	×
prednisone	2	8	15 mg	経口	×
prednisone	9	15	10 mg	経口	×
prednisone	16	22	7.5 mg	経口	×
prednisone	23	29	5 mg	経口	×
prednisone	30	36	2.5 mg	経口	×
prednisone	41	41	5 mg	経口	×
prednisone	42	42	10 mg	経口	×
prednisone	43	43	40 mg	経口	×
prednisone	44	54	50 mg	経口	×
prednisone	58	62	50 mg	経口	×
prednisone	63	68	40 mg	経口	×
prednisone	69	73	30 mg	経口	×
mesalazine	-3909	記載なし	4 g	経口	○

被験者番号：10571001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>ボーエン病，皮膚有棘細胞癌</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">10571001
男・65
不明</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 6 月 3 日（Study Day 1） / 2014 年 8 月 4 日（Study Day 63）
A3921096 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 8 月 5 日（Study Day 1） / 2015 年 3 月 24 日（Study Day 232）

2015 年 1 月 15 日（Study Day 164），被験者の頭頂部（頭皮）および左こめかみの 2 カ所に皮膚病変が認められた。2015 年 2 月 20 日（Study Day 200），両病変を完全切除するため局所の外科手術が実施された。組織学的検査の結果，頭頂部の皮膚病変はボーエン病であることが確認され，左こめかみの病変は中分化型の皮膚の類表皮癌であった。2015 年 2 月 20 日（Study Day 200），被験者はボーエン病から回復した。皮膚扁平上皮癌（皮膚有棘細胞癌）により，2015 年 3 月 24 日（Study Day 232）に治験薬の投与を中止した。2015 年 4 月 20 日（Study Day 259），左こめかみの皮膚の類表皮癌の補完切除が実施された。組織学的検査報告書に基づき，ボーエン病および皮膚扁平上皮癌（皮膚有棘細胞癌）の重篤な有害事象の報告が行われた。治験担当医師により両事象の重症度は中等度と判断された。注目すべき点は，病歴の基底細胞癌は，本叙述で詳述する病変のいずれにも隣接していなかったことであった。2015 年 4 月 20 日（Study Day 259），被験者は皮膚扁平上皮癌から回復した。
悪性腫瘍判定委員会によりボーエン病および皮膚扁平上皮癌が確認された。皮膚扁平上皮癌の性状および異型度は中間段階であり，分化度は中分化であった。ボーエン病の性状および異型度は中間段階であり，細胞型は未決定，未記載または適用外であった。
被験者の身体的診察で，Study Day 172 に認められたクッシング様顔貌，四肢の斑状出血および頭部の 2 カ所の皮膚病変［頭頂部（頭皮）および左こめかみ］ならびに Study Day 58，Study Day 114，Study Day 172，Study Day 232，Study Day 249 および Study Day 305 に認められた顔面のピンク色がかったざ瘡を除き，被験者に認められたその他の関連する有害事象は，ざ瘡［中等度の膿疱性ざ瘡（発現日：Study Day 44），軽度のざ瘡（発現日：Study Day 88），中等度のざ瘡（発現日：Study Day 194）］，中等度の過角化（発現日：Study Day 200）および中等度の踵骨腱部分断裂（発現日：Study Day 101）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もあり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>基底細胞癌（非転移性）（1978，2011，2012，2014 年に完全切除）胃食道逆流性疾患（2010），心室性頻脈（2010）虚血性心筋症（2010 年にステント挿入），徐脈（2013 年にペースメーカー挿入），血小板減少症（azathioprine 投与による），筋骨格系（肋骨）胸痛（2014），高血圧（2010～），高コレステロール血症（2010 年から治療），嚥下障害（2013～），バレット食道（2014～），クッシング様徴候，疲労</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎

投与開始日（Study Day） / 投与終了日（Study Day） / 用量 / 投与経路 / 継続中
prednisone / -79 / 1 / 25 mg / 経口 / ×
prednisone / 2 / 8 / 20 mg / 経口 / ×
prednisone / 9 / 15 / 17.5 mg / 経口 / ×
prednisone / 16 / 22 / 15 mg / 経口 / ×
prednisone / 23 / 30 / 12.5 mg / 経口 / ×
prednisone / 31 / 37 / 10 mg / 経口 / ×
prednisone / 38 / 44 / 7.5 mg / 経口 / ×
prednisone / 45 / 51 / 5 mg / 経口 / ×
prednisone / 52 / 58 / 2.5 mg / 経口 / ×
prednisone / 249 / 305 / 40 mg / 直腸内 / ×</td></tr>
</table>

10571001 男・65 不明（続き）	併用薬（続き）	使用目的：その他 acetylsalicylate，atorvastatin，diclofenac，doxycycline，topical fluorouracil，calcium carbonate/colecalciferol，metoclopramide，metronidazole，pantoprazole，perindopril，sotalol

	投与開始日（Study Day）	投与終了日（Study Day）	用量	投与経路	継続中
hydrocortisone	45	206	20 mg	経口	×
aminosalicylate	249	記載なし	2 g	直腸内	○

被験者番号：10671002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	扁桃周囲膿瘍
	投与群	トファシチニブ 5 mg BID 群
10671002 男・44 白人	経過・処置	被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。 **試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日** A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2015 年 3 月 10 日（Study Day 1） / 2015 年 5 月 11 日（Study Day 63） A3921096 / トファシチニブ 5 mg BID / 2015 年 5 月 12 日（Study Day 1） / 2015 年 9 月 21 日（Study Day 133） 2015 年 7 月 27 日（Study Day 77），被験者に嚥下障害および喉頭浮腫が認められ，扁桃周囲膿瘍（右）と診断された。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。嚥下障害による疼痛に対して被験者は 2015 年 7 月 27 日および 28 日（Study Day 77 および Study Day 78）に paracetamol（500 mg，1 日 4 回）の投与を受けたが，回復の兆候はみられなかった。2015 年 7 月 28 日（Study Day 78），被験者は入院し，手術を受けた。膿瘍の塗抹検査で *Streptococcus milleri* が検出された。扁桃周囲膿瘍に対して被験者は 2015 年 7 月 28 日（Study Day 78）に静注用 prednisolone（250 mg，1 日 1 回）および静注用 cefuroxime（1.5 g，1 日 2 回），2015 年 7 月 29 日（Study Day 79）に静注用 cefuroxime（1.5 g，1 日 1 回）ならびに 2015 年 7 月 29 日から 8 月 5 日（Study Day 79～86）まで経口用 metamizole（500 mg，1 日 3 回）の投与を受けた。2015 年 8 月 2 日（Study Day 83），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。本事象により治験薬の投与は 2015 年 9 月 21 日（Study Day 133）の投与を最後に中止した。 本事象は日和見感染の判定基準を満たしていなかった。被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は重度の扁桃炎（発現日：Study Day 77），中等度の嚥下障害（発現日：Study Day 77）および中等度の喉頭浮腫（発現日：Study Day 78）であった。
	死因	―
	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	あり
	病歴	頭痛（2015），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2015），下腹部痛（2015），高脂血症（血中コレステロール増加および低比重リポ蛋白増加）， γ–グルタミルトランスフェラーゼ増加
	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day） / 投与終了日（Study Day） / 用量 / 投与経路 / 継続中** vedolizumab / 154 / 154 / 300 mg / 静脈内 / × vedolizumab / 168 / 168 / 300 mg / 静脈内 / × 使用目的：その他 acetylcysteine

被験者番号：10741001

<table>
<tr><td rowspan="3">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎，皮下組織膿瘍</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td>10741001
女・20
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 11 月 25 日（Study Day 1） / 2014 年 1 月 27 日（Study Day 64）
A3921096 / プラセボ / 2014 年 1 月 28 日（Study Day 1） / 2014 年 3 月 20 日（Study Day 52）

2014 年 3 月 6 日（Study Day 38），被験者に中等度の潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。2014 年 3 月 15 日（Study Day 47），本事象がさらに悪化した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 3 月 18 日（Study Day 50）から，被験者の四肢に赤みを帯びた発疹が認められた。発疹はやや隆起し，そう痒はなかった。同日，被験者は左大腿部の皮下組織膿瘍のため入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。入院中，膿瘍は切開され，膿は排出された。2014 年 3 月 19 日（Study Day 51），被験者は退院した。皮下組織膿瘍は日和見感染の判定基準を満たしていなかった。
2014 年 3 月 20 日（Study Day 52），潰瘍性大腸炎（悪化）のため，被験者は再入院した。入院前 2 週間，被験者の排便回数は 1 日 4～5 回に増加した。入院当日，被験者は 2 日前から血性下痢が最高 1 日 10 回認められ，腹部痙攣のような痛みがあると訴えた。2014 年 3 月 20 日（Study Day 52），被験者に最高 38.4°C の発熱も認められた。
2014 年 3 月 20 日（Study Day 52），バイタルサインは収縮期血圧が 102 mmHg，拡張期血圧が 85 mmHg および心拍数が 87 bpm であった。腹部診察で両下腹部に腹壁の筋性防御を伴わない圧痛が認められ，四肢診察で四肢に点状の結節および赤色の隆起した病変が認められた。左大腿部の膿瘍切開部位は一次創傷治癒の徴候とともに開口および膿の排泄（皮膚の自然裂開）が認められた。潰瘍性大腸炎（悪化）により 2014 年 3 月 20 日（Study Day 52）に治験薬の投与を中止した。
潰瘍性大腸炎（悪化）に対して被験者は 2014 年 3 月 20 日から 27 日（Study Day 52～59）まで静注用 ciprofloxacin（400 mg，1 日 2 回）および metronidazole（500 mg，1 日 3 回）による治療を受けた。2014 年 3 月 21 日（Study Day 53）に prednisone の用量が 1 日 60 mg に増量され，2014 年 3 月 25 日（Study Day 57）から用量が漸減された。2014 年 3 月 31 日（Study Day 63），被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）から回復し，同日，退院した。最終報告時点で左大腿上部の皮膚の膿瘍は持続していた。
潰瘍性大腸炎（悪化）発現時，関連する臨床検査値のうち血小板数および白血球数は基準範囲内にあった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921096 試験の Day 1 からの日数</th><th>好中球数% (40.9-77%) (42.2-75.2%[a])</th><th>Hb (11.6-16.2 g/dL) (12-16 g/dL[b])</th><th>hs-CRP (0-3 mg/L)</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td>2013 年 11 月 25 日</td><td>-63</td><td>80.5</td><td>11.9</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>2014 年 1 月 21 日</td><td>-6</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 1 月 28 日</td><td>1</td><td>88.4</td><td>12.9</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 3 月 13 日</td><td>45</td><td>68.3[a]</td><td>12.5[b]</td><td>12</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 3 月 31 日</td><td>63</td><td>81.3</td><td>10.3</td><td>NA</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン，hs-CRP＝高感度 C-反応性蛋白，NA＝該当なし
a，b：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

被験者の身体的診察で，Study Day 63 および Study Day 79 に認められた左大腿上部の皮膚の膿瘍に関する所見を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する非重篤な有害事象は中等度の単純ヘルペス（発現日：Study Day 57，解剖学的部位不明，経口用 aciclovir の投与にて治療）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>潰瘍性大腸炎：なし
皮下組織膿瘍：あり</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="3">10741001
女・20
白人（続き）</td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>潰瘍性大腸炎：なし
皮下組織膿瘍：なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>結節性紅斑（2011），右足首の脂肪織炎（2011），口腔咽頭痛，ブドウ球菌感染，低カリウム血症</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>-37</td><td>30</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>31</td><td>38</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>39</td><td>44</td><td>12.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>45</td><td>51</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>52</td><td>55</td><td>60 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>56</td><td>59</td><td>50 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>60</td><td>63</td><td>40 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>64</td><td>74</td><td>30 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>75</td><td>79</td><td>25 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>-111</td><td>記載なし</td><td>3 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>4.8 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
</table>
使用目的：その他
metamizole（潰瘍性大腸炎に伴う胃痛），calcium carbonate/colecalciferol，citalopram</td></tr>
</table>

被験者番号：10741006

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>脊椎すべり症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10741006
男・50
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 3 月 5 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 5 月 5 日
（Study Day 62）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2015 年 5 月 6 日
（Study Day 1）</td><td>2016 年 5 月 11 日
（Study Day 372）</td></tr></table>
2015 年 9 月 19 日（Study Day 137），被験者に脊椎すべり症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者に脊椎すべり症による背部痛が認められ，同日から，椎間板突出の有害事象も認められた。椎間板突出に対して被験者は 2015 年 10 月 20 日から 22 日（Study Day 168～170）まで dexamethasone の投与を受けた。2015 年 10 月 23 日（Study Day 171），脊椎の磁気共鳴画像検査で L4/5 の無分離脊椎すべり症および脊椎関節症，脊柱管狭窄症ならびに椎間板ヘルニアが認められた。2016 年 1 月 4 日（Study Day 244），脊椎の X 線検査で無分離脊椎脊椎すべり症, 骨端症および L4/5 の脊椎関節症が認められた。2016 年 1 月 4 日から 12 日（Study Day 244～252）まで被験者は腰椎後方椎体間固定術のため入院した。2016 年 1 月 11 日（Study Day 251），術後の X 線検査で整復および腰椎後方椎体間固定位置が正しいことが確認された。脊椎すべり症による治験薬の投与中断はなかった。2016 年 4 月 18 日（Study Day 349），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で，Study Day 174 に認められたふくらはぎの緊張および椎間板ヘルニアの疑い，Study Day 223 に認められた脊椎すべり症および下肢挙筋の衰弱ならびに Study Day 286 に認められた無分離脊椎すべり症を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は, 軽度の肉離れ（ふくらはぎ）（Study Day 100～117），中等度の筋力低下（下肢）（Study Day 139～349）および軽度の靭帯捻挫（足首）（発現日：Study Day 371）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>皮膚サルコイドーシス（2005），膿瘍（2011），虫垂炎（2011），胆嚢炎（2011），鼻咽頭炎（2015），水痘，脂肪肝（2012～），裂孔ヘルニア（2012～），胃炎（2012～），胃食道逆流性疾患（2012～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-272</td><td>記載なし</td><td>3.6 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
ferric carboxymaltose</td></tr>
</table>

被験者番号：10791001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>下肢骨折</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10791001
男・48
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 7 月 8 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 9 月 8 日
（Study Day 63）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2014 年 9 月 9 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 9 月 14 日
（Study Day 371）</td></tr></table>
2015 年 5 月 31 日（Study Day 265），被験者は庭で草刈り中につまづいて転倒し，左脚を骨折した。有害事象として転倒（2015 年 5 月 31 日に消失）および重篤な有害事象として下肢骨折（左脚骨折）が報告された。治験担当医師により，左脚骨折の重症度は重度および転倒の重症度は中等度と判断された。同日，被験者は左脚骨折のため入院した。入院中，被験者は髄内釘骨接合術を受けた。被験者は深部静脈血栓症予防として 2015 年 5 月 31 日（Study Day 265）から皮下注用 enoxaparin（0.4 mL），感染予防として 2015 年 5 月 31 日から 6 月 3 日（Study Day 265～268）まで cefazolin（2 g, 1 日 1 回）の投与を受けた。本事象の発現後に治験薬の対して取られた処置はなかった。2015 年 6 月 4 日（Study Day 269），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。被験者の身体的診察で，左脚の手術部位が視覚的に明らかであった（Study Day 281）。被験者にその他の有害事象は認められなかった。
臨床検査で，転倒リスクの一因となる貧血，電解質平衡異常，腎機能障害または肝機能障害の所見は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-981</td><td>継続中</td><td>8 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
nebivolol，pantoprazole</td></tr>
</table>

被験者番号：11201007

<table>
<tr><td rowspan="6">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>細菌性下痢</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>11201007
女・40
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 1 月 27 日（Study Day 1） / 2014 年 4 月 2 日（Study Day 66）
A3921096 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 4 月 3 日（Study Day 1） / 2014 年 4 月 15 日（Study Day 13）

2014 年 4 月 4 日（Study Day 2），被験者は治験実施計画書の手順に従い，ステロイドの用量漸減を開始した。被験者は休日にネパールを訪れた。2014 年 4 月 12 日（Study Day 10），被験者に急性細菌性下痢が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 4 月 14 日（Study Day 12），治験担当医師は電子メールで，2014 年 4 月 12 日（Study Day 10）に発熱（37.6°C），4 回の嘔吐（CTCAE 4.03：グレード 2，中等度）および突然の水様便（グレード重度）が被験者に発現したとの連絡を受けた。本事象により 2014 年 4 月 12 日から 14 日（Study Day 10～12）まで治験薬の投与を中断し，被験者は 2014 年 4 月 14 日に入院した。入院時のバイタルサインは，体温 37.2°C，脈拍数 102 bpm，血圧 106/80 mmHg および $SpO_2$95%（室内空気）であった。身体的診察（実施日不明）では，舌および唇の乾燥あり，呼吸音および心音は異常なし，腹部は柔らかく圧痛はなし，腸雑音亢進ありという結果であった。便検査（実施日不明）で膿（2+），粘液（2+）および少量の赤血球が認められた。急性細菌性下痢に対して被験者は 2014 年 4 月 14 日から 16 日（Study Day 12～14）まで経口用 azithromycin（500 mg）ならびに 2014 年 4 月 14 日および 15 日（Study Day 12 および Study Day 13）に静注用 hydration による治療を受けた。2014 年 4 月 15 日（Study Day 13），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。2014 年 4 月 15 日（Study Day 13）の朝から治験薬の投与を再開したが，本事象により 2014 年 4 月 16 日（Study Day 14）に治験薬の投与を中止した。

入院先の病院で実施された臨床検査の結果を以下の表に示した。
試験番号 / 検査日 / 検査項目 / 検査値
A3921096
2014 年 4 月 14 日 / アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ / 26 IU/L
2014 年 4 月 14 日 / 血中クレアチニン / 1.2 mg/dL
2014 年 4 月 14 日 / 血中カリウム / 3.5 mEq/L
2014 年 4 月 14 日 / 血中ナトリウム / 138 mEq/L
2014 年 4 月 14 日 / 血中尿素 / 14.5 mg/dL
2014 年 4 月 14 日 / 白血球数 / $6.7\times10^3/mm^3$

注目すべき点は，急性細菌性下痢は被験者がネパール旅行中に発現したことであった。潜在的病原巣（例，食料または水）への曝露に関する臨床上の詳細は未入手であった。急性細菌性下痢は日和見感染の判定基準を満たしていなかった。
被験者の身体的診察で，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の上腹部痛（発現日：Study Day 28）および軽度の潰瘍性大腸炎（発現日：Study Day 28）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>貧血，関節痛，上腹部痛（回復，2014），頭痛（回復，2014），毛包炎（2014～）</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>11201007
女・40
白人（続き）</td>
<td>併用薬</td>
<td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>-138</td><td>1</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>2</td><td>8</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>9</td><td>9</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>13</td><td>15</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>16</td><td>17</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>20</td><td>22</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>23</td><td>28</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
</table>
使用目的：その他
calcium carbonate and vitamin D3，ciprofloxacin，fenticonazole，paracetamol，omeprazole</td>
</tr>
</table>

被験者番号：11211001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>出血性卒中</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">11211001
女・56
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 治験薬 投与開始日 投与終了日
A3921094 トファシチニブ 10 mg BID 2014 年 6 月 4 日（Study Day 1） 2014 年 8 月 5 日（Study Day 63）
A3921096 トファシチニブ 10 mg BID 2014 年 8 月 6 日（Study Day 1） 2014 年 10 月 29 日（Study Day 85）

2014 年 10 月 29 日（Study Day 85），被験者に出血性卒中が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者に突然，顔面，腕および脚を含む右半身の不全片麻痺ならびに構語障害が認められた。2014 年 10 月 29 日（Study Day 85）のコンピュータ断層撮影検査で左側頭葉に直径最大 4 cm の出血が認められた。被験者は救急治療室に救急搬送され，出血性卒中と診断された。救急治療室での身体的診察および評価の結果，血圧 140/80 mmHg，心拍数 78 bpm，体温 36°C および酸素飽和度 98%であった。追加評価で全身外観は正常，心血管系，呼吸器系，胃腸系および泌尿生殖器系はいずれも正常であり，神経系に関しては被験者に錯乱および動揺が認められた。Glasgow Coma Scale での眼機能は 4 点，言語機能は 5 点および運動機能は 6 点（合計 15 点）であった。治験担当医師によると，治験実施期間中，被験者に血圧上昇および凝血異常は認められなかった。
本事象により，2014 年 10 月 29 日（Study Day 85）に治験薬の投与を中止し，2014 年 11 月 3 日（Study Day 90）に盲検解除を実施した。2014 年 11 月 17 日（Study Day 104）時点で被験者は話すことができ，腕および脚を動かし始めたが，脳血腫の範囲に変化はなく，右腕および右脚の不全片麻痺が持続していた。
2014 年 12 月 2 日（Study Day 118），磁気共鳴画像検査で左側頭葉の皮質下および島傍に出血性病変, 両側白質に慢性血管性白質脳症が認められた。2014 年 12 月 2 日（Study Day 118），横断面の T1，DP，T2 依存および拡散のシーケンス，矢状面の T2 強調のシーケンスおよび冠状面の水抑制反転回復法（FLAIR）のシーケンスによる脳核磁気共鳴血管造影を実施した。結果は以下のとおりであった：（1）左側の皮質下側頭領域（視床–内包および島傍領域）の T1 および T2 依存シーケンスで高信号域を認め，出血性病変が示唆された；（2）右側の前頭皮質下領域，左側の三角部近傍および皮質下前頭側ならびに左右側頭の皮質近傍の長い TR シーケンスで高信号域を認め，血管性の神経膠症が示唆された；（3）左右の三角部上白質の FLAIR シーケンスで弱い高信号域が認められた；（4）慢性血管性白質脳症に関しては，脳幹および小脳実質に顕著な信号異常はなく，脳室系の形態および大きさは正常であった；（5）正中構造，脳槽空間および皮質溝に異常はなかった；（6）脳底動脈，頸動脈サイフォン，大脳動脈輪およびその他の視認可能な頭蓋内動脈に関して，内径および血流の顕著な変化または動脈瘤奇形は認められなかった；（7）右横静脈洞がやや大きかった（血流量は正常）；（8）その他の視認可能な洞および頭蓋内の浅静脈および深部静脈に関して，内径および血流量に異常はなかった。
2014 年 11 月 14 日（Study Day 101），被験者は後遺症が生じたものの出血性卒中から回復したと判断された。
本事象発現時の関連する臨床検査値のうち，ヘモグロビン，白血球数および血小板数は基準範囲内にあった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。

急性出血性卒中は心血管事象判定の基準を満たしていた。
中止時の身体的診察は実施していないため，神経学的欠損の記録はない。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>インフルエンザ様疾患（2014），高血圧，頭痛，高コレステロール血症，糖尿病</td></tr>
</table>

11211001 女・56 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** mesalazine / –5299 / 記載なし / 3.2 g / 経口 / ○ 使用目的：その他 atorvastatin，folinic acid，insulin，irbesartan，omeprazole，paracetamol

本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値

試験番号	**検査日**	**A3921096 試験の Day 1 からの日数**	**APTT (22-34 sec.)**	**APTT 比 (0.8-1.2)**	**コレステロール (130.1157-199.9998 mg/dL) (130-200 mg/dL[a])**	**INR (0.8-1.2)**	**プロトロンビン時間 (80-120%)**	**血中フィブリノーゲン (200-400 mg/dL)**	**血中ブドウ糖 (68.476-117.13 mg/dL) (69-117 mg/dL[b])**
A3921094	2014 年 6 月 4 日	-62	NA	NA	183.0114	NA	NA	NA	135.15
A3921096	2014 年 7 月 30 日	-6	NA	NA	203.8608	NA	NA	NA	117.13
	2014 年 10 月 6 日	62	NA	NA	205[a]	NA	NA	NA	129[b]
	2014 年 10 月 29 日	85	21.6	0.79	NA	1.08	90	298	NA
	2014 年 12 月 2 日	120	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
APTT＝活性化部分トロンボプラスチン時間，INR＝国際標準比，NA＝該当なし
a，b：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

被験者番号：11241010

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>腰椎骨折</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">11241010
女・56
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 12 月 15 日（Study Day 1） / 2015 年 2 月 12 日（Study Day 60）
A3921096 / トファシチニブ 5 mg BID / 2015 年 2 月 13 日（Study Day 1） / 2015 年 9 月 18 日（Study Day 218）

2015 年 7 月 5 日（Study Day 143），被験者は歩行中に転倒し，鍼治療を受けたが改善しなかった。2015 年 7 月 9 日（Study Day 147），被験者は磁気共鳴画像検査で L2 の新鮮圧迫骨折が認められ，腰椎骨折（L2）と診断され，同日，入院した。同日の X 線検査（背面から撮影）で両肺に活動性病変は認められなかった。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象により，被験者は 2015 年 7 月 9 日から 13 日（Study Day 147～151）まで tramadol, 2015 年 7 月 9 日から 15 日（Study Day 147～153）まで methocarbamol, 2015 年 7 月 9 日から 20 日（Study Day 147～158）まで eperisone, 2015 年 7 月 9 日から 8 月 5 日（Study Day 147～174）まで ultracet および 2015 年 7 月 21 日から 8 月 5 日（Study Day 159～174）まで bismuth subcitrate tripotassium/ranitidine/sucralfate の投与を受け，2015 年 7 月 23 日（Study Day 161）から理学療法を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 7 月 30 日（Study Day 168），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。退院後の 2015 年 7 月 31 日（Study Day 169）から被験者に非重篤な有害事象の腰痛が発現し，最終報告時点で本事象は持続していた。
Week 24（2015 年 8 月 11 日）の来院時の大腸内視鏡検査で，重度の潰瘍性大腸炎が認められた。治験実施計画書の規定外の来院（2015 年 8 月 31 日）で効果減弱が認められ（部分 Mayo スコア 5），2015 年 9 月 18 日（Study Day 218）に治療不成功と判断された（Mayo スコア 6）。治験薬の投与は 2015 年 9 月 18 日（Study Day 218）の投与を最後に中止し，効果不十分のため本被験者に対する治験を中止した。
被験者の身体的診察で，Study Day 180，Study Day 200，Study Day 215 および Study Day 218 に認められた腰痛を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>胃炎（2002），線維嚢胞性（右）乳腺疾患（2012），乳房腫脹（2014），乳房分泌（2014），乳房痛（2014），急性肝炎（2012），間質性肺疾患（2012～2013），膿尿（2013），胆汁うっ滞（2013），浮動性めまい（2015），上気道感染（2015），生検により確定診断された良性乳房腫瘤（2009～），尿路結石（1986～），閉経（2010～），胆石症（2012～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） / 投与終了日（Study Day） / 用量 / 投与経路 / 継続中
mesalazine / 記載なし / 記載なし / 4500 mg / 経口 / ○
mesalazine / -4741 / 記載なし / 3600 mg / 経口 / ○

使用目的：その他
acetylcysteine，chlorpheniramine/dihydrocodeine/methylephidrine syrup，augmentin，azelastine hydrochloride，cefradine monohydrate，dexamethasone ointment，rebamipide</td></tr>
</table>

被験者番号：11241011

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>妊娠時の母体の曝露</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">11241011
女・28
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 1 月 28 日（Study Day 1） | 2015 年 3 月 31 日（Study Day 63）
A3921096 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 4 月 1 日（Study Day 1） | 2015 年 5 月 29 日（Study Day 59）

2015 年 5 月 29 日（Study Day 59）の Week 8 の来院時，被験者の尿中妊娠反応検査の結果が陽性であった。同日の中央臨床検査機関の測定による血清妊娠反応検査の結果も陽性であった。尿中妊娠反応検査の結果が陽性であったため，同日，治験薬の投与を中止した。スクリーニング時および同意取得時，被験者は避妊のためコンドームおよび殺精子剤の使用に同意していた。最終月経の開始日は 2015 年 4 月 28 日（Study Day 28）であり，受胎日（すなわち，妊娠開始日）は 2015 年 5 月 13 日（Study Day 43）と報告された。妊娠期間中，被験者は喫煙，アルコール摂取または違法薬物の使用はなかった。被験者は過去に 3 度妊娠していた。被験者のパートナーに重要な既往歴はなく，被験者の妊娠中に処方薬または市販薬の使用もなかった。喫煙，アルコール摂取または違法薬物の使用もなかった。2016 日 1 月 20 日（Study Day 295），被験者は満期で出産した。出産時の妊娠期間は 38 週+3 日間であった。新生児の出生 1 分後および 5 分後のアプガースコアは報告されていないが，新生児は正常と報告された。男児で，出生時の体重は 3390 g，身長は 56 cm および頭位は 36 cm であった。
被験者の身体的診察で，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する可能性のある有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>－</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>心膜炎（2010），帝王切開（2013，2014），歯肉出血（2015），嘔吐（2015），頭痛（2011～），痔核（2012～），肛門皮膚垂（2013～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | 記載なし | 記載なし | 4000 mg | 経口 | ○
mesalazine | -3833 | 記載なし | 2400 mg | 経口 | ○
mesalazine | 72 | 記載なし | 4 g | 直腸内 | ○

使用目的：その他
minerals with vitamins NOS，acetaminophen/chlorpheniramine maleate/guaifenesin/methylephedrine hydrochloride/tipepidine citrate</td></tr>
</table>

被験者番号：11351001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">11351001
男・36
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 6 月 13 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 8 月 14 日
（Study Day 63）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>プラセボ</td><td>2013 年 8 月 15 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 10 月 9 日
（Study Day 56）</td></tr></table>
2013 年 9 月 1 日（Study Day 18），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は，海外旅行中（イスラエル）の 2013 年 11 月（日付不明）に入院した。入院中，被験者は治験参加中であることを考慮し，すべての治療を拒否した。被験者は退院した（日付不明）。潰瘍性大腸炎の症状悪化が進行し，2013 年 11 月 13 日（Study Day 91）に被験者は（イスラエルで）再入院し，18 日（Study Day 96）に退院した。被験者はイスラエルへの移住を決めたため，2013 年 11 月 13 日（Study Day 91）に追跡不能と判断された。治験担当医師が情報提供を求めたが情報は得られず，被験者の治療，治験薬継続および関連検査実施の有無については不明であった。入院前の最終来院日は 2013 年 10 月 9 日（Study Day 56）であった。最終報告時点で本事象の転帰は不明であり，持続していると判断された。
被験者の身体的診察で，異常は認められなかった。被験者に関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>水痘，薬物性肝障害（6-mercaptopurine，azathioprine による）（2007），四肢手術（下肢）（2001），外傷後頚部症候群（Whiplash trauma），アクロコルドン（2009），脂腺母斑（2009），肋骨骨折（2009，2010），大腿骨骨折（2009，2010），鼻咽頭炎（2013），不安（2013），うつ病（2013），胃炎（2012），悪心（2013），嘔吐（2013），消化不良（2013），尿路感染（2013），頭痛（2013），骨減少症（2006～），背部痛（2006～），アレルギー性鼻炎（2009～），季節性アレルギー（2009～），脱毛症（2010～），複合アレルギー（2011～），胃食道逆流性疾患（2012～），過敏性腸症候群（2012～），勃起不全（2012～），リビドー障害，湿疹（2013～），頻尿，血腫，頭痛，関節痛，鼻変形（鼻形成術施行）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisone</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>60 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>-317</td><td>0</td><td>25 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>1</td><td>9</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>19</td><td>27</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>28</td><td>39</td><td>12.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>40</td><td>49</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>50</td><td>55</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-1321</td><td>30</td><td>4.8 g</td><td>経口</td><td>×</td></tr></table>
使用目的：その他
curcumin，denosumab，finasteride，fish oil，forvia，herbal preparations，calcium carbonate/colecalciferol，sildenafil，tadalafil，vardenafil</td></tr>
</table>

被験者番号：11401001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>膵炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">11401001
男・28
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 5 月 5 日（Study Day 1） | 2014 年 7 月 9 日（Study Day 66）
A3921096 | プラセボ | 2014 年 7 月 10 日（Study Day 1） | 2014 年 10 月 13 日（Study Day 96）

2014 年 10 月 2 日（Study Day 85），被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）のため治験実施計画書の規定外に来院した。同日の臨床検査の結果，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）は 95 IU/L，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）は 44 IU/L，CRP は 13 mg/L であった。2014 年 10 月 9 日（Study Day 92），被験者は治験担当医師に軽度の心窩部痛の発現を連絡した。2014 年 10 月 13 日（Study Day 96），被験者に軽度の膵炎が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。2014 年 10 月 13 日（Study Day 96）の臨床検査の結果，アミラーゼは 762 IU/L，血中ビリルビンは正常，リパーゼは 2934 IU/L，CRP は 28 mg/L であった。被験者の心窩部痛は軽度で変化はなく，発熱，前駆症状もなく，アルコールも摂取していなかった。2014 年 10 月 13 日（Study Day 96）の空腹時の臨床検査の結果，ALT は 88 IU/L，AST は 47 IU/L であった。2014 年 10 月 14 日の臨床検査の結果，ALT は 72 IU/L，AST は 38 IU/L，アミラーゼは 1008 IU/L，血中ビリルビンは正常，CRP は 35 mg/L，γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）は正常であった。2014 年 10 月 14 日（Study Day 97），腹部超音波検査で胆石は認められなかった。2014 年 10 月 14 日（Study Day 97），被験者は軽度の薬剤性膵炎と診断され，入院した。被験者は静脈内輸液投与による治療を受け，絶食とされた。本事象の発現により，同日，治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止した。最終報告時点で本事象は持続していた。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち総ビリルビン，アルカリホスファターゼ，血小板数，白血球数，尿検査値，血清カルシウム値および血清電解質は基準範囲内にあった。本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。

本事象は日和見感染の判定基準を満たしていなかった。
被験者の身体的診察で，Study Day 85 に認められた疲労および Study Day 104 に認められた両下腹部痛を除き，異常は認められなかった。疲労および下腹部痛は関連する有害事象であり，重症度は軽度であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>―</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>片頭痛（2013），アトピー（2010～），脳梗塞（2013～），一過性脳虚血発作（2013～），貧血，季節性アレルギー</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日（Study Day）</th><th>投与終了日（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>beclometasone</td><td>-523</td><td>記載なし</td><td>3 mg</td><td>直腸内</td><td>○</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-646</td><td>記載なし</td><td>4800 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-523</td><td>記載なし</td><td>4 g</td><td>直腸内</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
acenocoumarol，ferrous fumarate，pantoprazole，salbutamol，simvastatin</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921096 試験の Day 1 からの日数	ALT (6-48 IU/L) (0-45 IU/L[a])	AST (10-45 IU/L) (0-45 IU/L[a])	アミラーゼ (0-100 IU/L[b])	Hb (13-17.5 g/dL)	hs-CRP (0-3 mg/L)	GGT (7-51 IU/L)	リパーゼ (15-80 IU/L)
A3921095	2014 年 4 月 24 日	-76	42	37	NA	12.1	NA	26	NA
A3921096	2014 年 6 月 30 日	-9	56	42	NA	11.4	8.07	15	NA
	2014 年 9 月 11 日	64	34	27	NA	13	NA	15	NA
	2014 年 10 月 2 日	85	95[ac]	44[ac]	NA	NA	13[c]	NA	NA
	2014 年 10 月 13 日	96	88[ac]	47[ac]	762[bc]	NA	28[c]	NA	2934[c]
	2014 年 10 月 14 日	97	72[ac]	38[ac]	1008[bc]	NA	35[c]	Normal[c]	NA
	2014 年 10 月 21 日	104	37	25	308[bc]	12	NA	26	NA

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT＝γ－グルタミルトランスフェラーゼ，Hb＝ヘモグロビン，hs-CRP＝高感度 C-反応性蛋白，NA＝該当なし
a，b：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値
c：CIOMS からの引用

被験者番号：11411002

<table>
<tr><td rowspan="10">被験者番号
性別・年齢
人種

11411002
女・71
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 7 月 31 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 10 月 1 日
（Study Day 63）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>プラセボ</td><td>2013 年 10 月 1 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 2 月 2 日
（Study Day 125）</td></tr></table>
2014 年 2 月 3 日（Study Day 126），被験者に腹腔鏡下結腸全摘術および終末型回腸瘻造設を要する潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 2 月 3 日（Study Day 126），被験者は 4 日間以上続く食欲不振，膿血性の下痢（1 日 4 回）の悪化および水分管理困難のため，治験実施計画書の規定外に来院した。身体的診察の結果，心拍数 108 bpm，体温 37.1°C，血圧 111/61 mm/Hg であり，腹部は柔らかく，右腸骨窩の軽度の圧痛が認められた。
2014 年 2 月 3 日（Study Day 126），被験者は入院し，hydrocortisone の静脈内投与（50 mg，1 日 2 回）による治療を受け，enoxaparin の投与が開始された。2014 年 2 月 3 日（Study Day 126）の全大腸内視鏡検査の結果，潰瘍および自然出血が認められ，重度の潰瘍性大腸炎であった。2014 年 2 月 5 日（Study Day 128），paracetamol ならびに carbohydrates/fats/minerals を含む栄養剤による治療が開始された。2014 年 2 月 7 日（Study Day 130），被験者に尿路感染の有害事象が発現した。培養検査で大腸菌が検出された。
Colorectal team による評価後，2014 年 2 月 8 日（Study Day 131）に腹腔鏡下結腸全摘術および終末型回腸瘻造設が実施され，直腸断端はステープルで閉じられた。副腎機能不全予防として hydrocortisone が静脈内投与され，corticosteroid 離脱療法が開始された。2014 年 2 月 11 日（Study Day 134），oxycodone による治療が開始された。頻脈が発現し，ヘモグロビン値が 80 g/L に減少した。心電図検査結果は正常であり，洞調律は正常であった。被験者は赤血球（1 単位）の輸血を受けた。2014 年 2 月 14 日（Study Day 137）の退院時，ヘモグロビン値は 96 g/L であった。本事象により 2014 年 2 月 2 日（Study Day 125）の投与を最後に治験薬の投与を中止した。2014 年 3 月 13 日（Study Day 164），被験者は本事象から回復した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。

被験者の身体的診察で，ベースライン時に認められた直腸潰瘍，Study Day 29 に認められた両肺底のラ音，Study Day 126 に認められた柔らかい腹部および右腸骨窩の軽度の圧痛ならびに Study Day 164 に認められた回腸瘻造設時の腹腔鏡手術痕を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>頭痛（2013），強膜炎，閉経，尿路感染</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisone</td><td>-75</td><td>29</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>45</td><td>56</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>57</td><td>64</td><td>12.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>73</td><td>79</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>80</td><td>86</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>87</td><td>99</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>138</td><td>144</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>145</td><td>151</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>152</td><td>158</td><td>4 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>159</td><td>162</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr></table></td></tr>
</table>

11411002 女・71 白人（続き）	併用薬（続き）	使用目的：その他 amoxicillin，ergocalciferol，probiotics，chloramphenicol（外用），trimethoprim

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921096 試験の Day 1 からの日数	Hb (11-16.1 g/dL)	hs-CRP (0-3 mg/L) (0-8 mg/L[a])	血小板数 (140-450 × 10^3mm^3)	好中球% (40.9-77%)	白血球数 (4.1-12.3 × 10^3mm^3)
A3921094	31 Jul 2013	-61	13.3	NA	350	71.8	8.2
A3921096	24 Sep 2013	-6	13.1	10.40	301	84.7	10.6
	30 Oct 2013	30	13.6	NA	421	81.3	10.6
	26 Nov 2013	57	13.3	10.86	312	72.7	7.1
	11 Dec 2013	72	13.2	8.00	373	77.5	7.9
	22 Jan 2014	114	10.7	NA	503	76.3	8.6
	03 Feb 2014	126	11	42[a]	615	80.8	10.1
	13 Mar 2014	164	11.2	NA	377	77.8	8.2

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン，hs-CRP＝高感度 C-反応性蛋白，NA＝該当なし
a：CIOMS からの引用。基準範囲（0-8 mg/L）に対する値

被験者番号：11441001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>胸痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">11441001
男・45
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 5 月 8 日（Study Day 1） | 2013 年 7 月 11 日（Study Day 65）
A3921096 | トファシチニブ 5 mg BID | 2013 年 7 月 12 日（Study Day 1） | 2014 年 8 月 15 日（Study Day 400）

2013 年 12 月 22 日（Study Day 164），被験者に詳細不明の胸痛が発現し，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。同日の朝，被験者は左胸の疼痛およびヒリヒリする痛みで目覚め，発汗，悪心または息切れの症状はなかった。2013 年 12 月 22 日（Study Day 164），被験者は胸痛（疼痛スコアは 10/10）を訴え来院し，7 時間入院した。被験者の評価時までに疼痛スコアは 4/10 になった。被験者はコンピュータ断層撮影および胸部 X 線検査を受けたが，胸痛の原因は特定されなかった。心電図検査で異常は認められなかった。全血球数，尿素，電解質およびトロポニン T の値はすべて基準範囲内であった。本事象に対して被験者は舌下用 glycerol spray，paracetamol および acetylsalicylic acid による治療を受け，退院した。2013 年 12 月 23 日（Study Day 165），胸部大動脈のコンピュータ断層撮影検査で大動脈の明らかな解離の徴候は認められなかった。偶発的所見である縦隔上部の空気嚢胞は気管憩室である可能性があり，その他は正常であった。2013 年 12 月 23 日（Study Day 165），後前および側面方向の胸部 X 線検査で心肥大は認められず，心臓および縦隔の輪郭は正常範囲にあった。両肺野像および胸膜腔像は鮮明であった。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなく，被験者は 2013 年 12 月 22 日（Study Day 164）に本事象から回復したと判断された。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号
検査日 | A3921096 試験の Day 1 までの日数 | 検査項目 | 単位 | 下限値 | 上限値 | 検査値
A3921095
2013 年 5 月 8 日 | -64 | クレアチンキナーゼ | U/L | 24 | 195 | 110
A3921096
2013 年 7 月 3 日 | -8 | クレアチンキナーゼ | U/L | 24 | 195 | 181
2013 年 8 月 13 日 | 33 | クレアチンキナーゼ | U/L | 24 | 195 | 236
2013 年 9 月 6 日 | 57 | クレアチンキナーゼ | U/L | 24 | 195 | 245
2013 年 9 月 12 日 | 63 | クレアチンキナーゼ | U/L | 24 | 195 | 184
2013 年 10 月 29 日 | 110 | クレアチンキナーゼ | U/L | 24 | 195 | 252

本事象は心血管事象の判定基準を満たしていなかった。
被験者の身体的診察で，Study Day -8 に認められた後胸部（傍脊椎）の帯状疱疹病変を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>腎結石症（2013），眼痛（回復，2013），皮膚肥厚，頻尿，精巣痛，帯状疱疹（一皮膚節，後胸部），脂質異常症（2009～）</td></tr>
</table>

11441001 男・45 アジア人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** prednisone: -191 / 記載なし / 15 mg / 経口 / ○ prednisone: 1 / 5 / 12.5 mg / 経口 / × prednisone: 6 / 12 / 10 mg / 経口 / × prednisone: 13 / 19 / 7.5 mg / 経口 / × prednisone: 20 / 26 / 5 mg / 経口 / × prednisone: 27 / 32 / 2.5 mg / 経口 / × mesalazine: 記載なし / 記載なし / 4 g / 経口 / ○ mesalazine: -989 / 記載なし / 4 g / 経口 / ○ 使用目的：その他 amoxicillin trihydrate, atorvastatin, ciprofloxacin, clioquinol/flumethasone, paracetamol

被験者番号：11561001

<table>
<tr><td rowspan="6">被験者番号
性別・年齢
人種

11561001
女・71
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 8 月 30 日（Study Day 1） / 2013 年 11 月 7 日（Study Day 70）
A3921096 / プラセボ / 2013 年 11 月 8 日（Study Day 1） / 2014 年 3 月 6 日（Study Day 119）

2014 年 1 月 29 日（Study Day 83），被験者に潰瘍性大腸炎の悪化（再燃）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。便培養検査で Candida glabrata のコロニーが認められ，被験者は経口用 nystatin による治療を受けた。潰瘍性大腸炎の悪化（再燃）のため，被験者は 2014 年 3 月 6 日から 14 日（Study Day 119～127）まで入院し，以下の治療を受けた：静注用 hydrocortisone（100 mg×4），経口用 methylprednisolone（24 mg），静注用／経口用 metronidazole（500 mg×3），静注用 ciprofloxacin（200 mg×2, 奏効せず），経口用 ciprofloxacin（500 mg×>2）および fluconazole（100 mg）。本事象により 2014 年 3 月 6 日（Study Day 119）に治験薬の投与を中止した。既存治療で効果不十分のため手術（結腸全摘除）の必要性が示唆された。2014 年 3 月 30 日（Study Day 143）に被験者は再入院し，2014 年 3 月 31 日（Study Day 144）に結腸全摘除を受けた。2014 年 4 月 4 日（Study Day 148），被験者は退院した。2 回の入院時に実施された本事象に対する薬剤治療および外科的介入（結腸全摘除）は，潰瘍性大腸炎の再燃に対する治療法であった。退院後，被験者は追跡調査のため，3 回来院した。潰瘍性大腸炎に対して被験者は 2014 年 2 月 1 日から 2014 年 4 月 4 日（Study Day 86～148）まで経口用 methylprednisolone（16 mg, 1 日 1 回），2014 年 5 月から 2014 年 6 月まで注腸用 mesalazine（4 mg×1／回）の投与を受けた。2014 年 7 月 1 日（Study Day 236），被験者は潰瘍性大腸炎の再燃から回復し，本事象は消失したと判断された。2 回目の入院後の追跡調査来院時，被験者は治験担当医師に潰瘍性大腸炎の症状（下痢）は 2014 年 7 月 1 日に消失したと伝えた。
潰瘍性大腸炎の悪化（再燃）時，関連する臨床検査値の白血球数，ヘモグロビンおよび好中球数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号 / 検査日 / 検査項目 / 単位 / 下限値 / 上限値 / 検査値
A3921096 / 2014 年 1 月 7 日 / 高感度 CRP / mg/L / 0 / 3 / 75.99

被験者の身体的診察で，Study Day 29 に認められた両手の浮腫，Study Day 61 に認められた両手の筋力低下および Study Day 61 に認められた両手および足の関節の浮腫を除き，異常は認められなかった。
潰瘍性大腸炎の再燃前に認められた有害事象は関節痛（methylprednisolone，fragon dry extract/hesperidin methyl chalcone/vitamin C で治療）および尿路感染（bactrim および nitrofurantoin で治療）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>甲状腺摘除（2001），急性膵炎（2007），痔核手術（2009），胆石症（2008～），2 型糖尿病（2009～），うつ病（2011～），高血圧（2011～），慢性膵炎，十二指腸憩室，胃炎，胃食道逆流性疾患，甲状腺機能低下症</td></tr>
</table>

11561001
女・71
白人（続き）

併用薬

使用目的：潰瘍性大腸炎

	投与開始日 (Study Day)	投与終了日 (Study Day)	用量	投与経路	継続中
methylprednisolone	記載なし	記載なし	32 mg	経口	○
methylprednisolone	-97	記載なし	8 mg	経口	○
methylprednisolone	1	7	6 mg	経口	×
methylprednisolone	8	14	4 mg	経口	×
methylprednisolone	15	21	2 mg	経口	×
methylprednisolone	65	79	8 mg	経口	×
methylprednisolone	80	87	4 mg	経口	×
methylprednisolone	88	94	2 mg	経口	×
mesalazine	-463	記載なし	3 g	経口	○

使用目的：その他
akritoin, bactrim, bisoprolol, gliclazide, levothyroxine, insulin detemir, nystatin, pancreatin, pantoprazole

被験者番号：11561004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">11561004
男・19
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 12 月 27 日（Study Day 1） | 2014 年 2 月 27 日（Study Day 63）
A3921096 | プラセボ | 2014 年 2 月 28 日（Study Day 1） | 2014 年 9 月 24 日（Study Day 209）

2014 年 8 月 16 日（Study Day 170），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。本事象に対して methylprednisolone（32 mg から開始，4 mg ずつ漸減）による治療が開始された。本事象のため被験者は 2014 年 10 月 7 日（Study Day 222）に入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。Infliximab および iron isomaltoside による治療が行われた。被験者は 2014 年 10 月 13 日（Study Day 228）に退院し，同日，2014 年 10 月 28 日（Study Day 243）および 2014 年 11 月 25 日（Study Day 271）にさらに infliximab の投与を受けた。2 回目の infliximab の投与後，被験者の体調が改善し，血便および腹痛も認められなかった。本事象により 2014 年 9 月 24 日（Study Day 209）の投与を最後に治験薬の投与を中止し，同日，効果不十分により本被験者に対する治験を中止した。2014 年 10 月 28 日（Study Day 243），被験者は本事象から回復した。2015 年 1 月 14 日（Study Day 321），fibersigmoidoscopy が実施され，Mayo スコア 1 の病態であることが明らかになった。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち白血球数，好中球数（%），血小板数は基準範囲内にあった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。

本事象の発現前の 2014 年 4 月 28 日（Study Day 60）に被験者に血中クレアチンホスホキナーゼ（CPK）増加の有害事象が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度であり，治験薬投与と関連があるかもしれないと判断された。異常値（増加）であった血中 CPK 値を別掲の表に示した。

被験者の身体的診察で，中止時検査（Study Day 209）で認められた腹痛を除き，異常は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>中心性肥満，糖尿病，脂質異常症，緑内障，白内障，高血圧，ミオパチー，骨壊死，精神病および感情障害，急性膵炎（mesalazine および sulfasalazine 使用による）（2005，2012，2013），浮動性めまい（2014），動悸（2014），副腎機能不全，薬剤性白血球減少症（azathioprine および 5-mercaptopurine 使用による），水分過負荷，十二指腸炎，骨減少症，ざ瘡</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎

投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
methylprednisolone | -241 | 8 | 16 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 9 | 15 | 12 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 16 | 22 | 8 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 23 | 29 | 6 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 30 | 36 | 4 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 37 | 43 | 2 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 記載なし | 記載なし | 44 mg | 経口 | ○</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921096 試験の Day 1 からの日数	Hb (13-17.5 g/L) (14-17 g/L[a])	hs-CRP (0-3 mg/L) (0-5 mg/L[c])	血小板数 (140-450 × 10^3/mm^3) (150-400 × 10^3/mm^3[b])	CPK (29-195 U/L)
A3921094	2013 年 12 月 27 日	-62	13.9	ND	405	NA
A3921096	2014 年 2 月 18 日	-9	15	11.99	303	
	2014 年 3 月 31 日	32				396
	2014 年 4 月 28 日	60				502
	2014 年 6 月 17 日	110				802
	2014 年 6 月 24 日	117				814
	2014 年 8 月 18 日	172	13.6	1.78	287	800
	2014 年 8 月 25 日	179				938
	2014 年 9 月 12 日	197	12.1[a]	3.9[c]	440[b]	910
	2014 年 9 月 24 日	209	10.8	8.11	422	661

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CPK＝クレアチンホスホキナーゼ，Hb＝ヘモグロビン，hs-CRP＝高感度 C-反応性蛋白，NA＝該当なし，ND＝実施せず
a，b，c：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

被験者番号：11881007

<table>
<tr><td rowspan="6">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="5">11881007
男・41
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 12 月 29 日（Study Day 1） / 2015 年 3 月 4 日（Study Day 66）
A3921096 / プラセボ / 2015 年 3 月 5 日（Study Day 1） / 2015 年 10 月 7 日（Study Day 217）

2015 年 9 月 25 日（Study Day 205），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 9 月 25 日（Study Day 205），被験者に血便が 1 回認められ，2015 年 10 月 3 日（Study Day 213）から血便の回数が徐々に増加した。その後，被験者に腹部痙攣，最高 1 日 10 回の血便および体重減少が認められた。本事象により，治験薬の投与は 2015 年 10 月 7 日（Study Day 217）の投与を最後に中止した。
2015 年 10 月 8 日（Study Day 218），被験者は入院し，同日，S 状結腸鏡検査を受けた。S 状結腸鏡検査で粘膜の充血，浮腫および脆弱性が認められ，検査した結腸部位全体に自然出血および多数の小さい潰瘍が認められた。2015 年 10 月 9 日（Study Day 219），腹部超音波検査および胸部 X 線検査の結果はいずれも正常であった。2015 年 10 月 12 日（Study Day 222），便検査で Clostridium difficile 毒素 A および B はいずれも陰性であった。2015 年 10 月 15 日（Study Day 225），全大腸内視鏡検査で重度の潰瘍性大腸炎が認められた。
本事象による入院中，被験者は潰瘍性大腸炎の治療薬の併用投与を受けた。当該投与内容を本表の併用薬の項内に示した。
治験実施中，被験者は潰瘍性大腸炎に伴う症状の管理のため probiotics の投与を受けた。2015 年 11 月 5 日（Study Day 246），被験者は退院し，同日，本事象から回復した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値の白血球数，好中球数（%）およびヘモグロビンは基準範囲内にあった。高感度 CRP は 2015 年 11 月 5 日（Study Day 246）に 6.12 mg/L に増加した。本治験の開始前および実施中に異常値を示した血小板数を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号
検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>A3921094
2014 年 12 月 29 日</td><td>血小板数*</td><td>$10^3/mm^3$</td><td>140</td><td>450</td><td>498</td></tr>
<tr><td>A3921096
2015 年 2 月 27 日</td><td>血小板数*</td><td>$10^3/mm^3$</td><td>140</td><td>450</td><td>353</td></tr>
<tr><td>2015 年 4 月 2 日</td><td>血小板数*</td><td>$10^3/mm^3$</td><td>140</td><td>450</td><td>409</td></tr>
<tr><td>2015 年 10 月 8 日</td><td>血小板数**</td><td>$10^9/L$</td><td>160</td><td>370</td><td>521</td></tr>
<tr><td>2015 年 10 月 9 日</td><td>血小板数**</td><td>$10^9/L$</td><td>160</td><td>370</td><td>511</td></tr>
<tr><td>2015 年 10 月 15 日</td><td>血小板数*</td><td>$10^3/mm^3$</td><td>140</td><td>450</td><td>636</td></tr>
</table>
注：* 基準範囲は profile から引用，** 基準範囲は CIOMS から引用

被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は 2 件の中等度の扁桃炎（発現日：Study Day 89 および Study Day 200）および中等度の左腕の血栓性静脈炎（発現日：Study Day 230）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>気道感染（2015）</td></tr>
</table>

11881007 男・41 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 使用目的：その他 lokohepan，metronidazole，vitamin D，fractionated-heparin

使用目的：潰瘍性大腸炎

	投与開始日 (Study Day)	投与終了日 (Study Day)	用量	投与経路	継続中
methylprednisolone	218	225	60 mg	静脈内	×
predonison	226	228	60 mg	経口	×
predonison	229	231	40 mg	経口	×
predonison	232	236	20 mg	経口	×
predonison	237	238	15 mg	経口	×
predonison	239	242	10 mg	経口	×
predonison	243	246	5 mg	経口	×
ciclosporine	226	228	150 mg	静脈内	×
ciclosporine	229	235	200 mg	静脈内	×
ciclosporine	236	記載なし	400 mg	経口	○
azathioprine	236	244	50 mg	経口	×
azathioprine	245	記載なし	100 mg	経口	○
mesalazine	218	229	4.0 g	直腸内	×
mesalazine	230	記載なし	1.0 mg	直腸内	○

被験者番号：12001003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>自然流産</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">12001003
女・24
その他
（混血）</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 10 月 20 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 19 日（Study Day 61）
A3921096 | トファシチニブ 5 mg BID | 2014 年 12 月 19 日（Study Day 1） | 2015 年 2 月 17 日（Study Day 61）

2015 年 1 月 15 日（Study Day 28），被験者の尿中妊娠反応検査は陰性であったが，2015 年 2 月 17 日（Study Day 61），尿中妊娠反応検査および血清妊娠反応検査の結果が陽性であった。このため，2015 年 2 月 17 日（Study Day 61）の投与を最後に治験薬の投与を中止した。被験者の最終月経日は 2014 年 12 月 15 日（Study Day -5）であった。被験者は 2015 年 1 月に月経がなかったことを治験実施施設に伝えた。入手した情報に基づき，推定受胎日は 2015 年 1 月 1 日（Study Day 14）と報告された。重要な産科受診歴はなかった。超音波検査で胎児心拍動が確認されなかった。超音波検査の結果に基づき，医学的に受胎産物の排出を誘発するため，被験者は 2015 年 3 月 3 日（Study Day 75）に経口用 prostaglandin の投与を受けた。同日，自然流産（重度）の有害事象として報告された。胎児の推定在胎期間は 8 週間であった。流産の原因は不明であり，遺伝子検査は実施されなかった。被験者は妊娠中に喫煙および違法薬剤を使用していなかったが，アルコールを付き合い程度に摂取していた。被験者の妊娠中に被験者のパートナーは薬剤を服用しておらず，違法薬剤も使用していなかったが，喫煙をし，アルコールを摂取していた。
被験者の身体的診察で，異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>歯痛（2014）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -892 | 記載なし | 1600 mg | 経口 | ○
mesalazine | 記載なし | 記載なし | 1 g | 経口 | ○</td></tr>
</table>

被験者番号：12091005

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>坐骨神経痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">12091005
男・33
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 11 月 6 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 24 日（Study Day 49）
A3921096 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 12 月 25 日（Study Day 1） | 2015 年 12 月 21 日（Study Day 362）

2015 年 6 月 22 日（Study Day 180），被験者に坐骨神経痛（右側腰椎坐骨神経痛 L5～S1）が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 6 月 22 日（Study Day 180），被験者が急な坂を歩行した後，右腰仙部に鋭痛が発現した。被験者は 2 日間自宅で患部への湿布剤および温感の軟膏剤使用による自己治療を行った後，神経科医で治療を受けた。本事象により被験者は 2015 年 6 月 24 日（Study Day 182）に入院した。入院中，被験者は aminophylline, pyridoxine, brenlax, escin, etoricoxib, keltican, meloxicam, tizanidine L-lysine, gabapentin, urolesan および omeprazole による治療を受けた。2015 年 6 月 24 日（Study Day 182），被験者は電気刺激（electrophoresis）および鍼治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 7 月 3 日（Study Day 191），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>胃食道逆流性疾患（2014），自律神経失調（2014），肝炎（反応性）（2014），胆嚢ポリープ</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
| | 投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中 |
| sulfasalazine | -330 | 記載なし | 4 g | 経口 | ○ |

使用目的：その他
combinations of vitamins (multiple), pyridoxine, Silybum marianum</td></tr>
</table>

被験者番号：12301001

<table>
<tr><td rowspan="6">被験者番号
性別・年齢
人種

12301001
女・31
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>ざ瘡様皮膚炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 6 月 23 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 8 月 25 日
（Study Day 64）</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 8 月 26 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 6 月 1 日
（Study Day 280）</td></tr>
</table>

2015 年 6 月 2 日（Study Day 281），被験者に医学的重要性の基準に基づく，重篤な有害事象のざ瘡様皮膚炎が認められた。2014 年 11 月 24 日（Study Day 91）に初回の軽度の顔面皮疹，12 月 15 日（Study Day 112）に軽度の瞼の腫脹が認められ，被験者は経口用 cetirizine および眼軟膏剤 chloramphenicol による治療を受けた。2015 年 1 月 15 日（Study Day 143），被験者は皮膚科医によりざ瘡様発疹と診断された。本事象の原因は皮膚感染ではなかった。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本症状に対する治療として被験者は 2015 年 1 月 15 日（Study Day 143）から必要に応じて外用 hydrocortisone，benzalkonium chloride/chlorhexidine dihydrochloride/liquid paraffin/iopropyl myristate を含有する皮膚軟化剤，emulsifying wax/yellow soft paraffin および hydrocortisone（1%）軟膏剤の塗布による治療を受けた。本事象により 2015 年 6 月 2 日（Study Day 281）に治験薬の投与を中止し，doxycycline（100 mg／日）の投与による治療が開始された。Doxycycline の 2 回投与後に被験者に悪心が発現し，また香料含有の日焼け止め使用後に発疹が悪化したことにより，治験担当医師は皮膚科医と協議の上，2015 年 6 月 4 日（Study Day 283）に重篤な有害事象のざ瘡様皮膚炎を報告した。2015 年 6 月 12 日（Study Day 292），本被験者に対する治験を中止した。2015 年 7 月 2 日（Study Day 311），被験者は本事象から回復した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号
検査日</th><th>検査項目</th><th>単位</th><th>下限値</th><th>上限値</th><th>検査値</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2014 年 6 月 23 日</td><td>重炭酸塩</td><td>mEq/L</td><td>19</td><td>29</td><td>32</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>2014 年 8 月 19 日</td><td>重炭酸塩</td><td>mEq/L</td><td>19</td><td>29</td><td>18</td></tr>
<tr><td>2014 年 9 月 22 日</td><td>重炭酸塩</td><td>mEq/L</td><td>19</td><td>29</td><td>20</td></tr>
<tr><td>2014 年 10 月 27 日</td><td>重炭酸塩</td><td>mEq/L</td><td>19</td><td>29</td><td>20</td></tr>
<tr><td>2014 年 12 月 15 日</td><td>重炭酸塩</td><td>mEq/L</td><td>19</td><td>29</td><td>16</td></tr>
<tr><td>2015 年 2 月 9 日</td><td>重炭酸塩</td><td>mEq/L</td><td>19</td><td>29</td><td>19</td></tr>
<tr><td>2015 年 4 月 15 日</td><td>重炭酸塩</td><td>mEq/L</td><td>19</td><td>29</td><td>19</td></tr>
<tr><td>2015 年 6 月 2 日</td><td>重炭酸塩</td><td>mEq/L</td><td>19</td><td>29</td><td>17</td></tr>
<tr><td>2015 年 6 月 12 日</td><td>重炭酸塩</td><td>mEq/L</td><td>19</td><td>29</td><td>21</td></tr>
<tr><td>2015 年 7 月 2 日</td><td>重炭酸塩</td><td>mEq/L</td><td>19</td><td>29</td><td>21</td></tr>
</table>

被験者の身体的診察で，Study Day 112，Study Day 168，Study Day 233，Study Day 269 および Study Day 311 に認められた顔面皮疹の悪化を除き，異常は認められなかった。被験者に認められた関連する有害事象は中等度の脱毛症（発現日：Study Day 49），軽度の眼感染（Study Day 105～109），上気道感染（発現日：Study Day 227）および鼻咽頭炎（発現日：Study Day 311）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>眼感染（2014），肝機能検査値異常（azathioprine 投与による），脱毛症，片頭痛</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>12301001
女・31
白人（続き）</td>
<td>併用薬</td>
<td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>-41874</td><td>記載なし</td><td>3 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
</table>
使用目的：その他
chloramphenicol, sumatriptan, xylometazoline, codeine</td>
</tr>
</table>

被験者番号：12771003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>痙攣発作，全身性強直性間代性発作，斑状丘疹状皮疹</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>12771003
男・53
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 3 月 7 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 5 月 6 日
（Study Day 61）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 5 月 6 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 2 月 17 日
（Study Day 288）</td></tr></table>
2014 年 9 月 4 日（Study Day 122），被験者に 5 分間持続する痙攣発作が発現し，救急車で地元の救急治療室（ER）に搬送された。痙攣発作中に舌に擦過傷を負った。治験担当医師により痙攣発作の重症度は中等度と判断された。同日，神経学的診察の結果は正常であった。診断検査の結果は以下のとおりであった：心電図（ECG）検査で第一度房室ブロックを認めた；脳のコンピュータ断層撮影（CT）検査で急性頭蓋内病変は認めず，頭部磁気共鳴画像（MRI）検査で痙攣発作に対する構造的原因は認められなかった；腹部および胸部 CT 検査で両中下肺野の無気肺を認め，脊椎および両肩部の退行性変化を認めた。2014 年 9 月 11 日（Study Day 129），腰椎 MRI 検査で L2～S1 の小さい椎間板突出ならびに頭部 MRI 検査で右前頭葉の極軽微な白質希薄化およびわずかなヘモシデリン沈着が認められた。2014 年 9 月 12 日（Study Day 130），脳波（EEG）検査で左側頭にグレード 2 の律動異常が認められ，2014 年 9 月 24 日（Study Day 142）の EEG 再検査で両側前頭にグレード 2 の律動異常が認められた。2014 年 9 月 18 日（Study Day 136），腰椎穿刺検査の結果，蛋白質のわずかな増加が認められた以外は正常であった。2014 年 9 月 15 日（Study Day 133），被験者は神経科医の診察を受けた。神経科医によると被験者に単発の全身性痙攣が発現し，発現前に焦点性発作の前兆がみられた可能性があった。2014 年 9 月 23 日（Study Day 141），被験者は神経科を再診し，抗痙攣薬による治療が勧められたが，被験者は拒否した。そのため，痙攣予防の治療は行われなかった。痙攣発作に対して被験者は 2014 年 9 月 4 日（Study Day 122）に morphine，ondasetron および sodium chloride の投与を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかったと報告されたが，2014 年 9 月 4 日および 5 日（Study Day 122 および Study Day 123）に治験薬は投与されなかった。2014 年 9 月 4 日（Study Day 122），被験者は痙攣発作から回復し，同日，退院した。
2015 年 2 月 16 日（Study Day 287），被験者に強直性間代性発作が発現し，地元の ER に搬送された。前回および今回の発作時に意識消失は認められなかった。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 2 月 16 日（Study Day 287），神経学的検査で異常は認められなかった。同日の身体的診察で，軽度の舌の咬傷を除き，異常は認められなかった。連続血圧測定で収縮期血圧は 114–152 mmHg および拡張期血圧は 59–90 mmHg であった。Week 32 の来院時（2015 年 2 月 10 日）に実施された臨床検査の結果，腎および肝機能検査値は正常であり，電解質平衡異常は認められなかった。γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）の慢性増加および軽度のリンパ球（絶対値）減少症が認められた。臨床検査の結果は，血中ブドウ糖および赤血球（検査実施日：2015 年 2 月 16 日）ならびに腎および肝機能検査値（検査実施日：不明）を含み，すべて基準範囲内であった。病院へ搬送中，強直性間代性発作に対して被験者は ondansetron，sodium chloride の投与および酸素の吸入を受けた。病院で被験者は疼痛に対して hydromorphone および paracetamol の投与を受けた。2015 年 2 月 16 日（Study Day 287），被験者は安定した状態で退院し，本事象は消失したと判断された。本事象により 2015 年 2 月 17 日（Study Day 288）に治験薬の投与を中止し，同日，本被験者に対する治験を中止した。被験者は本事象に対して 2015 年 2 月 19 日から 24 日（Study Day 290～295）まで levetiracetam（500 mg，1 日 2 回）の投与も受けた。
2015 年 2 月 22 日（Study Day 293），被験者の体部に皮疹が認められ，軽度と判断された。2015 年 2 月 23 日（Study Day 294），被験者は自己判断で経口用 prednisone（40 mg）の服用を開始した。2015 年 2 月 25 日（Study Day 296），被験者は口内および両眼に及ぶ灼熱感を伴う皮疹を訴え ER を訪れ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。同日，脳の MRI，EEG および神経学的診察の結果，異常は認められなかった。2015 年 2 月 25 日（Study Day 296）に経口用 prednisone の用量が 1 日 60 mg に増量され，2015 年 3 月 5 日から 17 日（Study Day 304～316）まで 1 日 10 mg に漸減された。2016 年 2 月 25 日および 26 日（Study Day 296 および Study Day</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">12771003
男・53
白人</td><td>経過・処置（続き）</td><td>297）に被験者は必要に応じて diazepam，diphenhydramine，epinephrine および pepcid の投与を受けた。2015 年 2 月 25 日（Study Day 296），被験者は sodium chloride（500 mL）の静脈内投与を受け，2015 年 2 月 26 日（Study Day 297），被験者は退院した。2015 年 3 月 5 日から 12 日（Study Day 304～311）に被験者は必要に応じて hydroxyzine（25 mg）の経口投与を受けた。
2015 年 3 月 18 日（Study Day 317），被験者は斑状丘疹状皮疹から回復した。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に中等度の帯状疱疹（Study Day 159～）も認められた。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>痙攣発作：あり
全身性強直性間代性発作：あり
斑状丘疹状皮疹：なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>リウマチ熱（1971），色素性母斑切除（2009），副鼻腔炎（2010），体重減少（2010），無気肺（2012），ウイルス性胃腸炎（回復，2014），インフルエンザ（回復，2014），酒さ（2007～），胃食道逆流性疾患（2009～），血栓性痔核（2009～），末梢関節炎（2009～），不眠症（2010～），過角化（2011～），洞性徐脈（2012～），肺肉芽腫（2012～），過体重（2012～），近視（2014～），血圧上昇（2014～），肛門周囲紅斑（2014～），末梢性浮腫（2014～），疼痛，ビタミン B12 欠乏</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>-277</td><td>7</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>8</td><td>14</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>15</td><td>21</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>22</td><td>28</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>29</td><td>35</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>161</td><td>163</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>164</td><td>165</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
</table>
使用目的：その他
amoxicillin，azithromycin，doxepin，erythromycin ointment，gabapentin、herbal preparation (protandim)，omeprazole，paracetamol，valaciclovir，vicodin</td></tr>
</table>

被験者番号：12781001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>急性胆嚢炎，変形性関節症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">12781001
男・66
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 4 月 14 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 6 月 15 日
（Study Day 63）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 6 月 16 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 6 月 14 日
（Study Day 364）</td></tr></table>
2014 年 8 月 26 日（Study Day 72），被験者は中等度の胸痛のため入院した。評価で重篤な有害事象として胆石による閉塞による急性胆嚢炎が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 8 月 26 日（Study Day 72），腹部超音波検査で 1.8 cm の胆石が認められた。2014 年 8 月 26 日（Study Day 72），肝胆道（HIDA）スキャンで胆嚢管閉塞が認められた。2014 年 8 月 29 日（Study Day 75），腹腔鏡下胆嚢摘出術が実施され，同日，被験者は急性胆嚢炎から回復した。本事象により 2014 年 8 月 26 日から 28 日（Study Day 72～74）まで治験薬の投与を中断した。2014 年 8 月 30 日（Study Day 76），被験者は退院した。
2014 年 10 月 2 日（Study Day 109），被験者は右股関節の変形性関節症のため再入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は右股関節炎の既往（2014 年 1 月）があった。2014 年 10 月 2 日（Study Day 109），右股関節全置換が実施された。被験者は本治験参加前に手術を受けることを検討しており，本手術は被験者による選択であると治験担当医師により報告された。2014 年 10 月 2 日（Study Day 109），被験者は変形性関節症から回復した。2015 年 8 月 4 日（Study Day 415），被験者は退院した。2014 年 9 月 30 日（Study Day 107），治験薬の投与を中断した。2014 年 10 月 1 日から 7 日（Study Day 108～114）まで，本被験者に対する治験を（胆石により）誤って中止し，治験薬を投与しなかった。2014 年 10 月 8 日（Study Day 115），被験者に対する治験を再開し，治験薬の投与を再開した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。

クレアチンキナーゼは 2014 年 6 月 9 日（Study Day -7）から 2015 年 6 月 10 日（Study Day 360）に増加（409 U/L から 1052 U/L）し，トロポニン増加は伴わなかった。
被験者の身体的診察で右股関節の変形性関節症による所見を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は尿路感染であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>変形性関節症，両側鎖骨修復（1988），左上肢手術-左肘手術（1989）， 左手根管減圧術（2004），左前腕手術（2008）-右上肢手術-右手根管減圧術（2005），右肩回旋筋腱板修復（2013），MRSA コロニー形成（2009），結腸ポリープ（2013），睡眠時無呼吸症候群（2005～），胃食道逆流性疾患（2007～），高血圧（2009～），感覚鈍麻（両つま先）（2014～），関節炎（右股関節）（2014～），発疹</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-120</td><td>記載なし</td><td>6.4 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
ascorbic acid，docusate sodium，ergocalciferol，iron，multivitamins，nitrofurantoin，omeprazole，ibuprofen，topical fluocinonide，oxycocet，rivaroxaban，vitamin B12 NOS</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921096 試験の Day 1 までの日数	総ビリルビン (0.2 -1.2 mg/dL)	AST (10-31 U/L)	ALT (9-36 U/L)	AL-P (45-145 IU/L)	GGT (14-42 IU/L)	直接ビリルビン (0-0.3 mg/dL)	赤血球数 (4-5.8×10^6/UL)	Hb (12.6-17.7 g/dL)	白血球数 (4.1-12.3×10^3/UL)	Ht (37-50 %)	血小板数 (140-450×10^3/UL)
A3921095	2014 年 4 月 14 日	-62	0.2	25	28	98	20	0.0999	5.0	14.8	7.5	43.9	262
A3921096	2014 年 6 月 9 日	-6	0.4	33	37	80	24	0.1	4.8	14.6	7.9	43.0	207
	2014 年 7 月 15 日	30	0.3	25	29	90	25	0.0999	NA	NA	NA	NA	NA
	2014 年 8 月 11 日	57	0.2	23	24	89	24	0.0999	4.6	14.3	8.3	42.6	245
	2014 年 10 月 1 日	108	0.3	23	20	92	32	0.0999	4.2	12.9	6.3	39.3	184

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
AL-P＝アルカリホスファターゼ，ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ，Hb＝ヘモグロビン，Ht＝ヘマトクリット，NA＝該当なし

被験者番号：12801005

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">12801005
女・30
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。
<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 10 月 30 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 12 月 29 日
（Study Day 61）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>プラセボ</td><td>2013 年 12 月 30 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 2 月 25 日
（Study Day 58）</td></tr></table>
潰瘍性大腸炎（悪化）により， 治験薬の投与は 2014 年 2 月 25 日（Study Day 58）の投与を最後とし，2014 年 2 月 26 日（Study Day 59）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 3 月 2 日（Study Day 63），被験者に潰瘍性大腸炎の再燃が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。発熱および悪寒が認められ，被験者は入院当日に corticosteroids の静脈内投与による治療を受けた。2014 年 3 月 3 日（Study Day 64），被験者は S 状結腸鏡検査を受けた。潰瘍性大腸炎（悪化）により被験者は 2014 年 3 月 6 日（Study Day 67）に結腸亜全摘除を受けた。本重篤な有害事象は 2014 年 3 月 2 日（Study Day 63）を発現日とする潰瘍性大腸炎（悪化）による結腸亜全摘除として報告された。2014 年 3 月 9 日（Study Day 70），被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）による結腸亜全摘除から回復し，同日，退院した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。

被験者の身体的診察で，Study Day 87 に認められた腹部の術創の治癒および回腸瘻造設部位を除き，顕著な所見はなかった。被験者に認められたその他の有害事象は軽度の結節性紅斑および中等度の左足根の紅斑（発現日：Study Day 49）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>水痘（1988），副鼻腔炎（回復，2013），急性副鼻腔炎（回復，2013）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisone</td><td>-90</td><td>7</td><td>25 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>8</td><td>14</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>15</td><td>15</td><td>0 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>16</td><td>21</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>22</td><td>28</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>29</td><td>35</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>36</td><td>42</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>43</td><td>43</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>44</td><td>51</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>52</td><td>58</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr></table></td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921096 試験の Day 1 からの日数	白血球数 ($4.1\text{-}12.3\times10^3$/UL)	血小板数 ($140\text{-}450\times10^3$/UL)	Hb (11.6-16.2 g/dL)
A3921094	2013 年 10 月 30 日	-60	11.6	408	12.2
A3921096	2013 年 12 月 23 日	-6	13.9	411	11.6
	2014 年 1 月 23 日	25	10.4	366	13.0
	2014 年 2 月 26 日	59	26.2	492	11.4
	2014 年 3 月 26 日	87	8.3	358	10.8

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン

被験者番号：13231002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>静脈塞栓症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">13231002
男・48
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 1 月 14 日（Study Day 1） | 2014 年 3 月 17 日（Study Day 63）
A3921096 | プラセボ | 2014 年 3 月 18 日（Study Day 1） | 2015 年 3 月 19 日（Study Day 367）

2014 年 4 月 8 日（Study Day 22），被験者は検査で両下肢の浮腫が認められた。被験者によると治験（A3921094）参加前の 2013 年 8 月から同様に両下肢の浮腫が認められた。2014 年 4 月 8 日（Study Day 22）の両下肢の血管磁気共鳴画像検査で左大腿静脈の深部静脈血栓症が認められ，これは 2014 年 4 月 17 日（Study Day 31）の両下肢の血管コンピュータ断層撮影検査により確認された。2014 年 4 月 18 日（Study Day 32），被験者は静脈血栓塞栓症により，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。本事象に対して被験者は 2014 年 4 月 17 日（Study Day 31）に heparin calcium，2014 年 4 月 18 日から 25 日（Study Day 32～39）まで heparin sodium（ブドウ糖液で希釈），2014 年 4 月 18 日から 11 月 9 日（Study Day 32～237）まで warfarin potassium による治療を受けた。治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 4 月 28 日（Study Day 42），被験者は本事象から回復した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。

被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の右手掌面の骨折（発現日：Study Day 0）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>不眠症（2004～），鉄欠乏性貧血（2004～），高脂血症（2011～），高血圧（2012～），左室肥大（2013～）， 静脈血栓症（2013～），鼻咽頭炎（2013～），手骨折（発現日不明）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎

投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
prednisolone | 記載なし | 記載なし | 30 mg | 経口 | ○
prednisolone | -224 | 1 | 10 mg | 経口 | ×
prednisolone | 2 | 7 | 7.5 mg | 経口 | ×
prednisone | 8 | 15 | 5 mg | 経口 | ×
prednisone | 16 | 22 | 7.5 mg | 経口 | ×
prednisone | 23 | 29 | 5 mg | 経口 | ×
prednisone | 30 | 37 | 2.5 mg | 経口 | ×
prednisone | 38 | 記載なし | 0 mg | 経口 | ○

使用目的：その他
amlodipine besilate，atenolol，bifidobacterium NOS，edoxaban tosilate，famotidine，ferrous citrate，irbesartan，pravastatin sodium，rilmazafone，saccharated iron oxide，warfarin</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921096 試験の Day 1 までの日数	APTT (25-40 sec)	PT (70-130%[a] or 10-12 sec[b])	INR
A3921096	2014 年 4 月 17 日	31	25.6	NA	NA
	2014 年 4 月 18 日	32	24.6	123.6[a]	0.84
		32	25.2	9.8[b]	NA
	2014 年 4 月 19 日	33	31.0	112.9[a]	0.87
		33	27.8	10.2[b]	0.87
		33	30.2	10.1[b]	NA
		33	NA	115.4[a]	NA
	2014 年 4 月 20 日	34	55.7	10.3[b]	0.92
		34	37.8	10.8[b]	0.88
		34	NA	110.4[a]	NA
		34	NA	99.1[a]	NA
	2014 年 4 月 21 日	35	70.4	66.1[a]	1.09
		35	NA	12.9[b]	NA
	2014 年 4 月 22 日	36	83.2	42.3[a]	1.32
		36	68.0	40.1[a]	1.29
		36	96.8	44.2[a]	1.35
		36	NA	15.7[b]	NA
		36	NA	15.4[b]	NA
		36	NA	16.1[b]	NA
	2014 年 4 月 23 日	37	71.7	17.4[b]	1.45
		37	NA	35.8[a]	NA
	2014 年 4 月 24 日	38	65.8	21.8[b]	1.80
		38	NA	25.8[a]	NA
	2014 年 4 月 25 日	39	97.0	25[b]	2.06
		39	86.7	25.3[a]	2.08
		39	NA	21.1[a]	NA
		39	NA	20.8[a]	NA
	2014 年 4 月 28 日	42	42.2	21.1[a]	2.06
		42	NA	25[b]	NA

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
APTT＝活性化部分トロンボプラスチン時間，PT＝プロトロンビン時間，INR＝国際標準比
a，b：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

被験者番号：13451001

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>癒着性腸閉塞</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td>13451001
女・37
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 11 月 21 日（Study Day 1） | 2014 年 1 月 22 日（Study Day 63）
A3921096 | プラセボ | 2014 年 1 月 23 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 19 日（Study Day 331）

2014 年 12 月 19 日（Study Day 331），被験者に 3 日前［2014 年 12 月 16 日（Study Day 328）］に発現した上行結腸の癒着性腸閉塞による胃痛の悪化が認められ，同日，入院した。治験担当医師により上行結腸の癒着性腸閉塞の重症度は中等度と判断された。2014 年 12 月 18 日（Study Day 330），発熱が認められた。2014 年 12 月 19 日（Study Day 331），血液培養検査の結果は陰性であった。2014 年 12 月 19 日（Study Day 331），コンピュータ断層撮影検査で上行結腸の癒着性腸閉塞および腸間膜膿瘍が認められた。上行結腸周囲の脂肪織混濁および腹膜の肥厚が認められた。上行結腸の癒着性腸閉塞に対して被験者は 2014 年 12 月 18 日および 19 日（Study Day 330 および Study Day 331）に antibiotics-resistant lactic acid bacteriae，bacteria NOS，levofloxacin，静脈内栄養補給および pentazocine による治療を受け，2014 年 12 月 19 日から 30 日（Study Day 331～342）まで sulbactum sodium/ampicillin sodium の静脈内投与を受けた。本事象により 2014 年 12 月 19 日（Study Day 331）の投与を最後に治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止した。2015 年 2 月 2 日（Study Day 376），被験者は本事象から回復した。
消化管穿孔判定委員会により上行結腸の癒着性腸閉塞が確認された。
関連する臨床検査値の異常は認められなかった。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>腹痛（回復，2014），顔面皮疹（2013～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -288 | 継続中 | 3600 mg | 経口 | ○

その他：antibiotics-resistant lactic acid bacteria，ascorbic acid，bacteria NOS，acetylsalicylic acid/synthetic hydrotalcite，carbohydrates NOS W/potassium chloride/sodium，clostridium butyricum，famotidine，fosfomycin calcium，osmosal，vitamedin（静脈投与用）</td></tr>
</table>

被験者番号：13471004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>心筋梗塞，胃腸出血</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">13471004
男・75
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 3 月 5 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 5 月 8 日
（Study Day 65）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2013 年 5 月 9 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 5 月 20 日
（Study Day 377）</td></tr></table>
2013 年 7 月 24 日（Study Day 77），被験者に胸痛（心筋梗塞）が発現し，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。2013 年 7 月 24 日（Study Day 77），心電図検査で正常な洞調律が認められ，トロポニン I 値が増加（0.26 ng/mL）し，クレアチンホスホキナーゼ（CK–MB 分画）は基準範囲内であった。心エコー検査で左室駆出分画率は正常（60%～65%）でグレード 1 の拡張機能障害が認められた。同日に実施されたコンピュータ断層撮影検査で肺動脈塞栓は認められなかった。被験者は胸痛（心筋梗塞）に対して 2013 年 7 月 24 日（Study Day 77）から glyceryl および clopidogrel による治療を受けた。本事象により 2013 年 7 月 25 日（Study Day 78）に治験薬の投与を中断した。2013 年 7 月 27 日（Study Day 80），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
2013 年 8 月 4 日（Study Day 88），被験者に軽度の直腸出血が認められ，同日，入院した。翌日，食道胃十二指腸内視鏡検査（EGD）の結果，上部消化管に活動性出血源は認められなかった。治験薬に対して取られた処置はなかった。2013 年 8 月 7 日（Study Day 91），被験者は胃腸出血から回復し，同日，退院した。
胸痛（心筋梗塞）は心血管安全性評価項目判定委員会の心血管事象の判定基準［非致死性の心筋梗塞，新規の虚血性心疾患および経皮的冠動脈形成（PTCA）］／経皮的冠インターベンション（PCI）を満たしていた。本事象は，心血管安全性評価項目判定委員会によって心筋梗塞であると判定された。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。

被験者の身体的診察で，Study Day 33 および Study Day 371 に 2/6 度の収縮期性心雑音ならびに Study Day 119，Study Day 286 および Study Day 371 に両腕および両手の挫傷が認められた。被験者に認められたその他の有害事象は軽度の徐脈および浮動性めまい（発現日：Study Day 161），軽度の前額の腫脹（発現日：Study Day 177）ならびに軽度の貧血（発現日：Study Day 240）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>白内障（1995），膝手術（2001），結腸ポリープ（2003），深部静脈血栓症（2008），貧血（2011），びらん性胃炎（2011），ハンマー趾の修復，ヘルニア縫合，胃食道逆流性疾患（1995～），憩室症（2005～），ビタミン B12 欠乏（2007～），末梢性ニューロパチー（2008～），高脂血症（2008～），浮腫（間欠性）（2011～），心房細動（2011～），心室内伝導遅延（2013～，ECG 所見），徐脈（2013～），高血圧（2011～），うつ病（2011～），四肢の関節痛および疼痛，挫傷（両腕および両足）（warfarin 使用による），血清クレアチニン増加（2013～）</td></tr>
</table>

13471004 男・75 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** prednisone: -148 / 記載なし / 30 mg / 経口 / ○ prednisone: -92 / 1 / 15 mg / 経口 / × prednisone: 2 / 8 / 12.5 mg / 経口 / × prednisone: 9 / 15 / 10 mg / 経口 / × prednisone: 16 / 22 / 7.5 mg / 経口 / × prednisone: 23 / 29 / 5 mg / 経口 / × prednisone: 30 / 37 / 2.5 mg / 経口 / × prednisone: 38 / 継続中 / 0 mg / 経口 / ○ mesalazine: -2807 / 継続中 / 7.2 g / 経口 / ○ 使用目的：その他 acetylsalicylic acid，ascorbic acid，budesonide with formoterol fumarate，cyanocobalamin，ergocalciferol，fish oil，fluoxetine，folic acid，gamma globulin infusion，lisinopril，losartan，methylprednisolone（dose-pack）および topical triamcinolone（前額の浮腫，Study Day 177 から 182 にかけて漸減），metoprolol，omeprazole，papain，simvastatin，vitamins NOS，warfarin.

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	**検査日**	**A3921096 試験の Day 1 からの日数**	**CPK (22-233 IU/L)**	**CPK MB (0.0-2.4 %)**	**トロポニン I (0-0.12 g/dL)**	**PT (11.4-15.3 sec)**	**Hb (12.6-17.7 g/dL) (13.5-17.5 g/dL[a])**	**Ht (37-50 %) (41.0-53.0 %[b])**
A3921095	2013 年 3 月 5 日	-64	47	NA	NA	NA	13.5	42.0
A3921096	2013 年 7 月 24 日	77	156	2.0	0.26	NA	NA	NA
	2013 年 8 月 4 日	88	NA	NA	NA	16.6	NA	NA
	2013 年 8 月 5 日	89	NA	NA	NA	16.5	NA	NA
	2013 年 8 月 7 日	91	NA	NA	NA	NA	11.3[a]	34.4[b]

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CPK＝クリアチンホスホキナーゼ，CPK MB＝クリアチンホスホキナーゼ MB，PT＝プロトロンビン時間，Hb＝ヘモグロビン，Ht＝ヘマトクリット，NA＝該当なし
a，b：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

被験者番号：13471006

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>尿路感染</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">13471006
女・79
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 4 月 15 日（Study Day 1） | 2014 年 6 月 18 日（Study Day 65）
A3921096 | トファシチニブ 5 mg BID | 2014 年 6 月 19 日（Study Day 1） | 2014 年 9 月 23 日（Study Day 97）

2014 年 8 月 28 日（Study Day 71），被験者に尿路感染が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度であり，医学的に重要と判断された。尿検査および培養検査（実施日不明）で大腸菌が検出された。尿路感染に対して被験者は 2014 年 8 月 28 日から 9 月 4 日（Study Day 71～78）まで抗菌薬（cefalexin）の静脈内投与による治療を受けた。2014 年 9 月 4 日（Study Day 78），被験者は本事象から回復した。本事象により 2014 年 9 月 23 日（Study Day 97）に治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。

被験者のベースライン時（Study Day -2）の身体的診察で，左下腹部の軽度の圧痛および肛門括約筋弛緩が認められた。Study Day 29 に左下腹部痛は持続しており，左上腹部痛も認められた。さらに，左踵および足首の軽度の浮腫も認められた。Study Day 57 に左下腹部および上腹部の圧痛が認められた。治験中止時（Study Day 97），左下腹部の圧痛は持続していた。被験者に軽度の会陰部の紅斑および刺激感が認められ，また，被験者は左足にブレース／ブートを付けていた。Study Day 147 に被験者は腹壁ヘルニアの修復術を受けた。追跡調査の来院日（Study Day 168），触診時に腹部全体の軽度の圧痛が認められた。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>扁桃摘出（1942），虫垂切除（1950），帝王切開（1960，1964），子宮摘出（1971），尿路感染（間欠性／慢性）（1990），膀胱手術（1996），膀胱頚部吊り上げ術（1996），胆嚢切除（1999），肩回旋筋腱板症候群（2004 年に外科的修復），両脚の皮疹（間欠性）（2009），末梢性浮腫（2009），白内障手術（2010），再発性の失神寸前の状態（2011），不安定高血圧（2011），上室性頻脈（2013），高血圧（回復，2014），肛門周囲痛（発現日不明），季節性アレルギー（1964～），尿失禁（1993～），憩室症（2002～），ビタミン D 欠乏（2009～），心房細動（2011～），胃食道逆流性疾患（2012～），不眠症（2012～），骨粗鬆症（2014～），肛門周囲紅斑（2014～），肛門括約筋無緊張症（2014～），心臓弁閉鎖不全（発現日不明）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日（Study Day）</th><th>投与終了日（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisone</td><td>-159</td><td>1</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>2</td><td>8</td><td>17.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>9</td><td>15</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>16</td><td>22</td><td>12.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>23</td><td>29</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>97</td><td>167</td><td>30 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr></table>
使用目的：その他
acetylsalicylic acid, calcium, carvedilol, cetirizine, ergocalciferol, eszopiclone, guaifenesin, ibandronate, probiotic, nitrofurantoin, omeprazole, potassium, Vaccinium macrocarpon</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921096 試験の Day 1 からの日数	クレアチニン (0.4-1.2 mg/dL)	BUN (8-23 mg/dL)	白血球数 (4.1-12.3×10^3/mm^3)	Hb (11-16.1 g/dL)
A3921095	2014 年 4 月 15 日	-64	0.91	16	9.3	13.5
A3921096	2014 年 6 月 16 日	-2	0.99	20	9.0	13.7
	2014 年 8 月 14 日	57	1.12	26	6.5	13.5
	2014 年 12 月 3 日	168	0.95	25	7.2	13.5

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
BUN＝血中尿素窒素，Hb＝ヘモグロビン

被験者番号：13501002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>浸潤性乳管癌</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>プラセボ群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">13501002
女・55
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 10 月 23 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 22 日（Study Day 61）
A3921096 | プラセボ | 2014 年 12 月 23 日（Study Day 1） | 2015 年 2 月 11 日（Study Day 51）

被験者の過去の病歴として，良性の乳房新生物および広汎性嚢胞性乳腺症（過去の生検でアポクリン小嚢胞，化生および円柱細胞変化を認めた）があった。2014 年 10 月 1 日（Study Day –84）に被験者が報告した上右乳房外側の小さい腫瘤に関連した黄色，透明で時折血性の右乳頭からの分泌物が認められたため，乳房撮影検査が実施された。その結果，乳房の複雑嚢胞または乳頭腫（悪性の疑いは低い）が認められた。
2015 年 2 月 5 日（Study Day 45），被験者は診断的超音波ガイド下の生検およびクリップ留置（3 カ所）を受けた。組織病理検査で低分化浸潤性乳管癌が確認された。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象により 2015 年 2 月 11 日（Study Day 51）に治験薬の投与を中止し，2015 年 2 月 17 日（Study Day 57）に本被験者に対する治験を中止した。浸潤性乳管癌であるとの治験施設の臨床検査機関の診断は，悪性腫瘍判定委員会および組織病理審査委員会によって追認された。
2015 年 2 月 8 日（Study Day 48），被験者に乳房の生検部位の処置後感染が認められ，治験担当医師により軽度と判断された。本有害事象に対して被験者は経口抗菌薬（cephalexin）による治療を受け，2015 年 2 月 19 日（Study Day 59）に本事象から回復したと判断された。感染からの回復後，被験者は化学療法（詳細不明）を受けた。化学療法の最終実施日は 2015 年 6 月 15 日（Study Day 175）であった。2015 年 7 月 15 日（Study Day 205）に被験者は右乳房切除を受け，同日，本事象から回復したと判断された。
ネオアジュバンド療法後に実施された手術標本の検査で異常はなしとの治験施設の臨床検査機関の診断は，悪性腫瘍判定委員会および組織病理審査委員会によって追認された。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>良性声帯ポリープ摘出（1985），子宮頚部上皮異形成および子宮頚部円錐切除（1992），脱毛症（mesalazine 使用による），肩回旋筋腱板症候群（2012），良性の乳房新生物の生検（2014），副鼻腔うっ血（回復，2014），広汎性嚢胞性乳腺症（線維嚢胞性乳腺疾患）（2007～），高脂血症（2013～），老視（2013～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
| | 投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -399 | 57 | 4800 mg | 経口 | ×
mesalazine | 57 | 記載なし | 1200 mg | 経口 | ○
mesalazine | 記載なし | 記載なし | 4800 mg | 経口 | ○

使用目的：その他
cephalexin，turmeric root，multivitamin，probiotics</td></tr>
</table>

被験者番号：13671002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>脊椎圧迫骨折</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">13671002
女・78
その他
（エジプト人）</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 6 月 30 日（Study Day 1） | 2014 年 9 月 17 日（Study Day 80）
A3921096 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 9 月 18 日（Study Day 1） | 2015 年 10 月 27 日（Study Day 405）

本治験（A3920196）への組み入れ前の 2014 年 7 月 26 日，被験者は転倒し，左股関節部を骨折した（A3921095 試験の被験者番号 13401007 を参照）。左股関節部骨折により被験者は左股関節骨頭置換術を受けた。術後，持続していた背部痛が悪化し，右下肢に放散痛も発現した。被験者は痛みの原因の特定のため別の専門医を受診し，2015 年 4 月 28 日（Study Day 223）に尿路感染（UTI）および右卵巣嚢胞と診断された。2015 年 5 月 5 日（Study Day 230），被験者は UTI から回復したが，背部痛は持続していた。2015 年 6 月 10 日（Study Day 266），磁気共鳴画像検査で 2014 年 7 月 26 日の転倒による L4 の急性圧迫骨折が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 6 月 10 日（Study Day 266）から被験者は静注用 epidural および morphine による治療を受けた。
2015 年 8 月 10 日（Study Day 327），被験者は脊椎修復（spinal fusion lateral retroperitoneal）のため入院し，同日，L3/4，L4/5 の前方経路腰椎椎体間固定術を受けた。本事象により 2015 年 8 月 10 日から 15 日まで治験薬の投与を中断した。2015 年 8 月 10 日（Study Day 327），被験者は L4 の急性圧迫骨折から回復した。合併症は認められなかった。2015 年 8 月 14 日（Study Day 331），被験者は退院した。被験者の身体的診察で，Study Day 266 に認められた脊椎骨折を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>網膜出血（2013），不安（2014），貧血（2014），腹痛（2014），便秘（2014），うつ病（2014），深部静脈血栓症（2014），排尿困難（2014），転倒（2014），股関節部骨折（2014），白血球増加症（2014），栄養障害（2014），肉離れ（2014），悪心（2014），嘔吐（2014），尿閉（2014），尿路感染（2014），閉経後（2014），関節痛（2014～），背部痛（2014～），腎クレアチニン・クリアランス減少（2014～），憩室（2014～），本態性振戦（2014～），胃食道逆流性疾患（2014～），ヘリコバクター検査陽性（2014～），高血圧（2014～），椎間板変性症（2014～），末梢性ニューロパチー（2014～），ポリープ（ポリープ切除，2014），回転性めまい（2014～），眼乾燥（2014～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -40 | 継続中 | 2.4 g | 経口 | ○

使用目的：その他
alprazolam，buprenorphine，bupropion，cefalexin，ciclosporin，vitamin B1/B6/B12/E，hydrochlorothiazide，iron，Lactobacillus acidophilus，meclozine，methylprednisolone，pantoprazole，paracetamol，potassium，pregabalin，propranolol，tramadol</td></tr>
</table>

被験者番号：14051004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">14051004
男・26
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 11 月 12 日（Study Day 1） | 2015 年 1 月 12 日（Study Day 62）
A3921096 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 1 月 13 日（Study Day 1） | 2015 年 8 月 3 日（Study Day 203）

2015 年 6 月 29 日（Study Day 168），被験者に非重篤な潰瘍性大腸炎の再燃が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 8 月 3 日（Study Day 203），本事象の重症度は重度に悪化した。被験者に鮮紅色の血便が認められ，同日，入院した。2015 年 8 月 4 日（Study Day 204：Post-Therapy Day 1）の便培養検査，便寄生虫検査および便中ウイルス検出キットによる検査の結果は不明であった。便クロストリジウム・ディフィシレ（C.diff）検査および精製ツベルクリン蛋白質誘導体（PPD）検査の結果は陰性であった。潰瘍性大腸炎の再燃に対して被験者は 2015 年 8 月 4 日（Study Day 204 : Post-Therapy Day 1）に静注用 methylprednisolone sodium succinate（20 mg，8 時間ごと）および hydrocortisone enema（100 mg，1 日 2 回）による治療を受けた。本事象により 2015 年 8 月 3 日（Study Day 203）の投与を最後に治験薬の投与を中止した。2015 年 7 月 27 日（Study Day 196）に本被験者に対する治験を中止した。最終報告時点で本事象は持続していた。2015 年 8 月 6 日（Study Day 206：Post-Therapy Day 3），被験者は退院した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。

被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する可能性のある有害事象は筋痙縮（Study Day 177）および体重減少（Study Day 232）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>口腔粘膜紅斑（2015）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
prednisone | -77 | 1 | 20 mg | 経口 | ×
prednisone | 2 | 8 | 15 mg | 経口 | ×
prednisone | 9 | 15 | 10 mg | 経口 | ×
prednisone | 16 | 22 | 7.5 mg | 経口 | ×
prednisone | 23 | 29 | 5 mg | 経口 | ×
prednisone | 30 | 36 | 2.5 mg | 経口 | ×
prednisone | 196 | 記載なし | 40 mg | 経口 | ○
sulfasalazine | -616 | 206 | 3 g | 経口 | ×

使用目的：その他
probiotics，folic acid，dicycloverine hydrochloride，fish oil</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921096 試験の Day 1 からの日数	CRP (0-3 mg/dL)	Ht (40-52 %)	Hb (13-17.5 g/dL)	血小板数 (140-450×10^3/mm^3)
A3921094	2014 年 11 月 12 日	-61	NA	47	15.2	231
A3921096	2015 年 9 月 8 日	239	NA	39.4 [a]	11.9 [a]	508 [a]
	2015 年 9 月 10 日	241	8.6[a]	NA	NA	NA
	2015 年 9 月 15 日	246	19.3 [a]	NA	NA	NA
	2015 年 9 月 17 日	248	11.2 [a]	37 [a]	12.3 [a]	511 [a]
	2015 年 9 月 21 日	251	3.2 [a]	NA	NA	NA
	2015 年 10 月 6 日	267	1.1 [a]	37.6 [a]	11.9 [a]	NA

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CRP＝C-反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，Ht＝ヘマトクリット
a：CIOMS からの引用

被験者番号：14221002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>腹痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>14221002
女・32
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本寛解維持試験（A3921096）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 2 月 2 日（Study Day 1） | 2015 年 4 月 6 日（Study Day 64）
A3921096 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 4 月 6 日（Study Day 1） | 2015 年 6 月 8 日（Study Day 64）

2015 年 5 月 27 日（Study Day 52），被験者に腹痛の増加が認められ，同日，被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。同日，被験者に嘔吐および悪心も認められた。腹痛が増加する前の 2015 年 5 月 2 日（Study Day 27）から被験者に軽度の腹部疝痛が認められた。2015 年 5 月 27 日（Study Day 52），腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査で軽度の横行結腸炎が認められ，骨盤の CT 検査結果は正常であった。2015 年 5 月 29 日（Study Day 54）の大腸内視鏡検査で中等度の大腸炎が認められた。腹痛の増加に対して被験者は 2015 年 5 月 27 日から 31 日（Study Day 52～56）まで hydromorphone, 2015 年 5 月 29 日から 31 日（Study Day 54～56）まで paracetamol および pethidine による治療を受けた。腹部痙攣に対して被験者は 2015 年 5 月 27 日（Study Day 52）から dicycloverine による治療を受けた。2015 年 5 月 4 日（Study Day 29）から tramadol および dicycloverine の投与を受けた。悪心に対して被験者は 2015 年 5 月 28 日から 31 日（Study Day 53～56）まで metoclopramide, 2015 年 5 月 27 日から 31 日（Study Day 52～56）まで ondansetron，2015 年 5 月 28 日および 29 日（Study Day 53 および Study Day 54）に promethazine による治療を受けた。2015 年 5 月 28 日から 6 月 1 日（Study Day 53～57）まで治験薬の投与を中断した。2015 年 6 月 1 日（Study Day 57），被験者は腹痛の増加から回復し，同日，退院した。治験薬の最終投与日は 2015 年 6 月 8 日（Study Day 64）であった。2015 年 7 月 2 日（Study Day 88），追跡不能により本被験者に対する治験を中止した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号
検査日 | A3921096 試験の Day 1 からの日数 | 検査項目 | 単位 | 下限値 | 上限値 | 検査値
A3921096
2015 年 5 月 28 日 | 53 | 血中リン | mg/dL | 2.9 | 4.9 | 2.8
A3921095
2015 年 2 月 2 日 | -62 | カリウム | mmol/L | 3.5 | 5.1 | 4.9
A3921096
2015 年 5 月 27 日 | 52 | カリウム | mmol/L | 3.5 | 5.1 | 2.9
A3921095
2015 年 2 月 2 日 | -62 | 白血球数 | $10^3/mm^3$ | 4.5 | 11 | 11.8
A3921096
2015 年 5 月 27 日 | 52 | 白血球数 | $10^3/mm^3$ | 4.5 | 11 | 12

被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の腹部疝痛（発現日：Study Day 52），軽度の悪心（発現日：Study Day 51）および軽度の嘔吐（発現日：Study Day 53）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係
（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="4">14221002
女・32
白人（続き）</td><td>因果関係
（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>胆石症／胆嚢切除（2009），両側卵管結紮（2012），卵巣嚢胞／卵巣嚢腫摘出術（2012），歯感染（2015），頭痛（2012～），腹痛（2013～），肝嚢胞（2013～），悪心（2013～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>54</td><td>56</td><td>125 mg</td><td>静脈内</td><td>×</td></tr></table>使用目的：その他
potassium/sodium phosphate，mesalazine，ondansetron</td></tr>
</table>

付録 2.5. A3921139 試験

有害事象名，病歴について，MedDRA ver. 19.0 の基本語にコードされる事象名は MedDRA-J ver. 19.0 の基本語で記載した。

死亡

被験者番号：11191001

<table>
<tr><td>被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>肝血管肉腫</td></tr>
<tr><td></td><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>11191001
男・53
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 6 月 24 日（Study Day 1） / 2014 年 8 月 26 日（Study Day 64）
A3921096 / プラセボ / 2014 年 8 月 27 日（Study Day 1） / 2015 年 2 月 22 日（Study Day 180）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2015 年 2 月 23 日（Study Day 1） / 2015 年 6 月 25 日（Study Day 123）

2015 年 6 月 22 日（Study Day 120），被験者に肝血管肉腫が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 6 月 22 日，臨床検査で肝機能検査値に異常が認められた（別掲の表）。コンピュータ断層撮影および超音波検査（肝臓）の結果，局所性病変および腹水を伴う肝構造の変化が認められた。本事象により 2015 年 6 月 25 日（Study Day 123）に治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止した。2015 年 6 月 30 日（Study Day 128），肝臓の超音波検査で starry sky 像および高エコースポットが認められ，肝腫大が認められた。また，肝臓の 7 つの区域で不規則な境界を有する高エコー病変が認められた。後腹膜のリンパ節に病理学的な異常は認められなかった。臨床検査値異常および腹水のため 2015 年 7 月 1 日（Study Day 129）に被験者は入院した。同日，被験者は腹水に対して利尿薬の furosemide（25 mg）および spironolactone（200 mg）の経口投与ならびに肝不全に対して vitamin K（phytomenadione，10 mg）の経口投与を受けた。2015 年 7 月 20 日（Study Day 148），臨床検査の結果がさらに悪化した（別掲の表）。2015 年 7 月 22 日（Study Day 150），広汎な変化部位および局所性病変に対して超音波（US）下肝生検が実施されたが，肝硬変の診断を除き，確定診断には至らなかった。2015 年 7 月 23 日（Study Day 151），被験者は退院し，利尿薬の治療は継続された。
2015 年 7 月 31 日（Study Day 159），生検の組織病理報告書が入手された。免疫組織化学検査，特殊染色など 14 種類の検査が実施された。検査結果はすべて，表面抗原分類（CD）34 および CD31 で陰性または疑陽性であった。被験者は再度 US 下肝生検を受けるため，2015 年 8 月 4 日（Study Day 163）に再入院した。同日の臨床検査値はさらに悪化していた（別掲の表）。2015 年 8 月 5 日（Study Day 164），血小板および血漿の輸血下で US 下肝生検が実施された。生検の結果，組織病理学的に肝臓の類上皮血管肉腫の浸潤（おそらく未分化肝癌）と最終診断された。生検実施の 12 時間後に腹膜腔出血が発現し，被験者は血小板および血漿の輸血を受けた。出血が続いたため，被験者は 2015 年 8 月 8 日（Study Day 167）に塞栓術を受けたが成功しなかった。2015 年 8 月 9 日（Study Day 168），被験者は本事象により死亡した。剖検は実施されなかった。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
また，本事象により入院中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
本事象は悪性腫瘍判定委員会により肝（右葉）血管肉腫と判定され，心血管系事象判定委員会により非心血管／非神経血管事象と判定された。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は重度のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加および重度の血中ビリルビン増加（発現日：いずれも Study Day 120，治験薬投与中止に至った事象）ならびに重度の肝病変および中等度の腹水（発現日：いずれも Study Day 127）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>肝血管肉腫</td></tr>
</table>

11191001 男・53 白人（続き）	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	あり
	病歴	内臓リーシュマニア症（2011），骨生検（2011，リンパ腫除外診断のため），C 反応性蛋白異常，骨粗鬆症
	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 mesalazine　投与開始日（Study Day）：-530　投与終了日（Study Day）：記載なし　用量：2.4 g　投与経路：経口　継続中：○ 使用目的：その他 alendronic acid，colecalciferol，teriparatide

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	ALP (45-145 IU/L)	AST (10-45 IU/L)	ALT (6-48 IU/L)	h-CRP (0-3 mg/L)	CK (24-195 IU/L)	GGT (7-51 IU/L) (8-61 IU/L[a])	総ビリルビン (0.2-1.2 mg/dL)
A3921094	2014 年 6 月 24 日	-243	89	23	27	NA	210	24	0.58
A3921096	2014 年 8 月 20 日	-186	60	28	21	NA	353	23	1.11
A3921139	2015 年 2 月 16 日	-6	73	18	16	10.77	96	44	0.4
	2015 年 4 月 20 日	57	104	48	33	NA	412	86[a]	0.58
	2015 年 5 月 4 日	71	151	40	33	NA	86	152[a]	0.70
	2015 年 6 月 22 日	120	265	119	59	NA	398	573[a]	2.57
	2015 年 6 月 29 日	127	323	74	42	NA	110	470[a]	5.08

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
ALP＝アルカリホスファターゼ，ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CK＝クレアチンキナーゼ，GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ，h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

本事象により入院中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	APTT (22-34 秒)	ALP (10-40 IU/L)	AST (10-40 IU/L)	ALT (5-40 IU/L)	h-CRP (0-0.75 mg/dL)	CK (24-195 IU/L)	GGT (5-51 IU/L)	総ビリルビン (0.2-1 mg/dL)
A3921139	2015 年 6 月 22 日	120	NA	265	119	59	NA	398	NA	44 umol/L
	2015 年 7 月 20 日	148	62.7	280[a]；93[a]	93	39	7.55	NA	261	5.91
	2015 年 8 月 4 日	163	NA	217	121	47	NA	NA	185	13

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
ALP＝アルカリホスファターゼ, ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ, APTT=活性化部分トロンボプラスチン時間, AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CK＝クレアチンキナーゼ，GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ，h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a：CIOMS から引用

被験者番号：12411003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>急性骨髄性白血病</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>12411003
男・52
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 9 月 17 日（Study Day 1） | 2014 年 11 月 19 日（Study Day 64）
A3921096 | プラセボ | 2014 年 11 月 19 日（Study Day 1） | 2015 年 3 月 10 日（Study Day 112）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 3 月 10 日（Study Day 1） | 2015 年 12 月 17 日（Study Day 283）

2015 年 12 月 1 日（Study Day 267）に発現した白血球減少症（中等度）および好中球減少症（中等度）により，2015 年 12 月 17 日（Study Day 283）に治験薬の投与を中止した。
2016 年 1 月 13 日（Post Therapy Day 27），被験者に急性骨髄性白血病が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象は重篤な有害事象の定義の死に至るものに該当した。2016 年 1 月 13 日（Post Therapy Day 27），骨髄生検で急性骨髄性白血病と確定診断された。2016 年 2 月 6 日（Post Therapy Day 51），被験者は死亡した。死因は急性骨髄性白血病であった。剖検は実施されなかった。
本事象に対して被験者は入院中（Post Therapy Day 27～51）に以下の薬剤による治療を受けた。

薬剤名 | 投与開始日（Post Thrapy Day） | 投与終了日（Post Thrapy Day）
loratadine | 2016 年 1 月 12 日（26） | 2016 年 1 月 12 日（26）
sodium | 2016 年 1 月 12 日（26） | 2016 年 2 月 6 日（51）
melatonin | 2016 年 1 月 13 日（27） | 2016 年 1 月 13 日（27）
enoxaparin | 2016 年 1 月 13 日（27） | 2016 年 1 月 18 日（32）
cetirizine | 2016 年 1 月 13 日（27） | 2016 年 2 月 4 日（49）
heparin | 2016 年 1 月 14 日（28），2016 年 1 月 23 日（37） | 2016 年 1 月 14 日（28），2016 年 1 月 23 日（37）
allopurinol | 2016 年 1 月 14 日（28） | 2016 年 2 月 5 日（50）
fentanyl および electrolytes | 2016 年 1 月 14 日（28） | 2016 年 1 月 14 日（28）
cytarabine | 2016 年 1 月 15 日（29） | 2016 年 2 月 3 日（48）
valaciclovir | 2016 年 1 月 15 日（29） | 2016 年 2 月 4 日（49）
idarubicin | 2016 年 1 月 15 日（29） | 2016 年 1 月 17 日（31）
ondansetron | 2016 年 1 月 15 日（29） | 2016 年 2 月 6 日（51）
fluconazole | 2016 年 1 月 15 日（29），2016 年 2 月 5 日（50） | 2016 年 1 月 27 日（37），2016 年 2 月 5 日（50）
dexamethasone | 2016 年 1 月 15 日（29），2016 年 1 月 30 日（44） | 2016 年 1 月 17 日（31），2016 年 2 月 3 日（48）
vicodin | 2016 年 1 月 17 日（31） | 2016 年 2 月 5 日（50）
calcium | 2016 年 1 月 18 日（32） | 2016 年 1 月 22 日（36）
hydralazine | 2016 年 1 月 19 日（33） | 2016 年 1 月 30 日（44）
loperamide | 2016 年 1 月 19 日（33） | 2016 年 1 月 25 日（39）
paracetamol | 2016 年 1 月 19 日（33），2016 年 2 月 5 日（50） | 2016 年 1 月 19 日（33），2016 年 2 月 6 日（51）
metoprolol | 2016 年 1 月 21 日（35） | 2016 年 2 月 4 日（49）
ciprofloxacin | 2016 年 1 月 22 日（36） | 2016 年 1 月 30 日（44）
neomycin sulfate/polymyxin B sulfate/bacitracin zinc | 2016 年 1 月 27 日（41） | 2016 年 1 月 27 日（41）
nystatin | 2016 年 1 月 27 日（41） | 2016 年 2 月 4 日（49）
etoposide，omeprazole，mitoxantrone | 2016 年 1 月 30 日（44） | 2016 年 2 月 3 日（48）</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="5">12411003
男・52
白人（続き）</td><td>経過・処置（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名</th><th>投与開始日
（Post Thrapy Day）</th><th>投与終了日
（Post Thrapy Day）</th></tr>
<tr><td>lomotil，prednisolone</td><td>2016 年 1 月 30 日（44）</td><td>2016 年 2 月 5 日（50）</td></tr>
<tr><td>potassium phosphate</td><td>2016 年 1 月 31 日（45）</td><td>2016 年 1 月 31 日（45）</td></tr>
<tr><td>morphine，cefepime，
metronidazole，vancomycin</td><td>2016 年 2 月 5 日（50）</td><td>2016 年 2 月 6 日（51）</td></tr>
</table>
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。
<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>リンパ球数（絶対値）
(1.02-3.36 ×10^3/μL)</th><th>好中球数（絶対値）
(2.03-8.36 ×10^3/mm^3)</th><th>白血球数
(4.1-12.3 ×10^3/μL)</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>2014 年 9 月 17 日</td><td>-173</td><td>0.96</td><td>3.24</td><td>4.8</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>2014 年 11 月 10 日</td><td>-119</td><td>0.72</td><td>7.74</td><td>9.0</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2015 年 12 月 1 日</td><td>267</td><td>0.49</td><td>0.64</td><td>1.3</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 12 月 7 日</td><td>273</td><td>0.30</td><td>0.42</td><td>1.2</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。

本事象は悪性腫瘍判定委員会によって急性骨髄性白血病と判定され，心血管系事象判定委員会によって非心血管／非神経血管事象と判定された。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の白血球減少症および好中球減少症（発現日：Study Day 267）であり，これらの事象により Study Day 283 に治験薬の投与を中止した。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>急性骨髄性白血病</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>中耳手術（1983），低色素性貧血（2010），偽ポリープ（2013），失神（2014），頭痛（2014），インフルエンザ（2014），四肢痛（2015），扁桃摘出，腎結石症（2009～），胆嚢ポリープ（2010～），脾腫（2010～），腹痛（2014～），尺骨骨折（2015～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
bisacodyl，multivitamins/multiminerals，Boswellia serrata extract，hydrocodone，ibuprofen，lidocaine，macrogol，propofol</td></tr>
</table>

被験者番号：12671003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>肝内胆管癌，腹膜転移，肺塞栓症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">12671003
男・68
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。
<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 15 mg BID</td><td>2012 年 11 月 12 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 1 月 14 日
（Study Day 64）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>プラセボ</td><td>2013 年 1 月 14 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 7 月 7 日
（Study Day 175）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 7 月 8 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 7 月 20 日
（Study Day 378）</td></tr></table>
2014 年 7 月 10 日（Study Day 368），被験者に肝内胆管癌が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 7 月 15 日（Study Day 373）の治験実施計画書規定の来院時，被験者に黄疸［発現日：2014 年 7 月 10 日（Study Day 368）］，血尿［発現日：2014 年 6 月 7 日（Study Day 335）］および右腹痛の増加が認められた。2014 年 7 月 15 日（Study Day 373），腹部超音波検査（RUQ）が実施され，軽度から中等度の肝内胆管拡張あり，肝外胆管拡張なし，胆嚢胆泥あり，胆嚢結石なし，少量の腹水ありという結果であった。2014 年 7 月 20 日（Study Day 378），被験者は腹痛を訴えて救急治療室を訪れ，入院した。2014 年 7 月 20 日（Study Day 378），治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止した。2014 年 7 月 22 日（Study Day 380），磁気共鳴胆道膵管撮影（MRCP）検査で広汎な血管狭窄を伴う 4.2 cm の肝門部胆管癌および反応性または転移性と思われる 1.1 cm の肝門リンパ節が認められた。2014 年 7 月 23 日（Study Day 381），内視鏡的逆行性胆道膵管撮影（ERCP）検査が実施され，総胆管の擦過細胞診で腺癌が認められた。肝内胆管癌が持続中の 2014 年 7 月 25 日（Study Day 383），被験者に腹膜転移および肺塞栓症が認められた。治験担当医師によりこれらの事象の重症度は重度と判断された。2014 年 7 月 25 日（Study Day 383），腹部および骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）検査で広汎な大網／腹膜癌が認められた。2014 年 7 月 25 日（Study Day 383），肺塞栓症評価のための CT 検査で，右肺区域および右肺亜区域の急性肺塞栓症，両下肺野無気肺ならびに中葉に 3 mm の不定形の結節影が認められた。肺塞栓症の転帰は致命的であった。2014 年 7 月 26 日（Study Day 384），被験者は肺塞栓症により死亡した。剖検は実施されなかった。死亡時，肝内胆管癌および腹膜転移は未回復であった。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
肝内胆管癌の事象は悪性腫瘍判定委員会によって肝内胆管癌と判定され，肺塞栓症の事象は心血管系事象判定委員会によって非心血管／非神経血管事象と判定された。
被験者の身体的診察で Study Day 65 に認められたリンパ節の異常および Study Day 373 に認められた黄疸を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の血尿（発現日：Study Day 335）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>肺塞栓症</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>肝内胆管癌および腹膜転移：あり
肺塞栓症：なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>肝内胆管癌および腹膜転移：あり
肺塞栓症：なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>右眼白内障手術（2009），鼻咽頭炎（2013），肩回旋筋腱板症候群（2013），寝汗（2013），胃炎，眼レーザー手術，鼻手術，扁桃摘出，左眼白内障（2009～），冠動脈疾患，椎間板変性症，皮膚真菌感染，高血圧，パニック発作，末梢関節炎，乾癬，肩回旋筋腱板症候群</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-710</td><td>記載なし</td><td>2.4 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
acetylsalicylic acid，atropine，sulfamethoxazole/trimethoprim，bismuth subsalicylate，bupivacaine, calcium with vitamin D NOS, difluprednate, ergocalciferol, fish oil, ketoconazole (cream)，lactobacillus acidophilus，metoprolol，multivitamins，nepafenac，prasterone，prednisolone (ophthalmic solution)，tobramycin (ophthalmic solution)，triamcinolone (cream)</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	総ビリルビン (0.2-1.2 mg/dL)	AST (10-45 IU/L)	ALT (6-48 IU/L)	ALP (45-145 IU/L)	血中尿素窒素 (8-23 mg/dL)	好中球数（絶対値） (2.03-8.36 $\times10^3/\mu L$)	リンパ球（絶対値） (1.02-3.36 $\times10^3/\mu L$)
A3921094	2012 年 11 月 12 日	-237	0.6	21	25	56	11	3.25	1.45
A3921096	2013 年 1 月 8 日	-180	0.6	30	27	57	15	4.44	1.64
A3921139	2014 年 7 月 24 日	382	19.0	63	77	205	15	NA	NA

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
ALP＝アルカリホスファターゼ，ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，NA＝該当なし

その他の重篤な有害事象

被験者番号：10011001

<table>
<tr><td>被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>痔核</td></tr>
<tr><td></td><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10011001
女・32
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 9 月 17 日（Study Day 1）</td><td>2013 年 11 月 18 日（Study Day 63）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 11 月 19 日（Study Day 1）</td><td>2014 年 5 月 6 日（Study Day 169）</td></tr></table>
2014 年 1 月 6 日（Study Day 49），被験者に痔核が認められた。同日，被験者は入院し，全身麻酔下で痔核切除を受けた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は痔核切除中に dexamethasone および electrolytes の投与を受けた。同日，被験者は paracetamol（1 g，頓服）を処方され，退院した。治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 1 月 13 日（Study Day 56），被験者は痔核から回復した。2014 年 3 月 25 日（Study Day 127），被験者に嚢胞性ざ瘡が認められ，本事象は重度と判断された。被験者は 2014 年 3 月 23 日から 4 月 1 日（Study Day 127～134）まで erythromycin，2014 年 4 月 2 日から 21 日（Study Day 135～154）まで trimethoprim の投与を受けた。本事象により治験薬の投与は 2014 年 5 月 6 日（Study Day 169）の投与を最後に中止し，翌日（2014 年 5 月 7 日），本被験者に対する治験を中止した。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>末梢関節炎（2010～2011），毛巣嚢胞（2013），口腔咽頭痛（2013），上気道感染（2013），関節痛（左膝痛；2013），喘息（1990～），うつ病（2013～），外痔核（2013～），発疹</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日（Study Day）</th><th>投与終了日（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-2148</td><td>記載なし</td><td>4.8 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
azithromycin，doxycycline，adapalene and benzoyl peroxide，ergocalciferol，loratadine，paroxetine</td></tr>
</table>

被験者番号：10011003

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>子宮頚部上皮異形成</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 9 月 16 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 11 月 18 日
（Study Day 64）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2013 年 11 月 19 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 1 月 15 日
（Study Day 58）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 1 月 15 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 6 月 1 日
（Study Day 503）</td></tr></table>
2015 年 2 月 24 日（Study Day 406），被験者は子宮頚部の定期的 Pap 塗抹検査において，子宮頚部上皮異形成（子宮頚部の高度扁平上皮内病変）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 4 月 21 日（Study Day 462），被験者は再度子宮頚部 Pap 塗抹検査を受け，異常頚部細胞およびヒト乳頭腫ウイルス（HPV）による変化が認められた。2015 年 5 月 18 日（Study Day 489），被験者は入院し，異常頚部細胞に対する大口径ループ電極による移行帯切除術（LLETZ）を受けた。被験者は婦人科医の勧めにより 2015 年 4 月 17 日（Study Day 458）頃に norgestrel（経口用避妊薬）の服用を中止していた。治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 5 月 18 日（Study Day 489），被験者は本事象から回復した。治験薬の最終投与日は 2015 年 6 月 1 日（Study Day 503）であった。予定外の妊娠により 2015 年 6 月 24 日（Study Day 526）に本被験者に対する治験を中止した。
本事象は悪性腫瘍判定委員会により子宮頚部上皮異形成(子宮頚部上皮内腫瘍, グレード 3）と判定された。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>血管浮腫，吸収不良（2009～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-1474</td><td>29</td><td>2 g</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-744</td><td>記載なし</td><td>4.8 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
betamethasone，cefazolin，doxycycline，ergocalciferol，norgestrel，fentanyl，strains of acidophilus and bifidobacterium with colostrum，calcium carbonate，midazolam，minerals NOS with vitamins NOS，ondansetron，propofol，sevoflurane，vitamin B12 NOS</td></tr>
</table>

被験者番号：10011005

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>10011005
男・39
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 9 月 4 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 11 月 6 日
（Study Day 64）</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2013 年 11 月 6 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 7 月 31 日
（Study Day 268）</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 7 月 31 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 8 月 15 日
（Study Day16）</td></tr>
</table>

A3921096 試験参加中の 2014 年 7 月 23 日に被験者に潰瘍性大腸炎（再燃）が認められ，2014 年 7 月 31 日（Study Day 1）に A3921139 試験に組み入れられた。本試験開始後，被験者の潰瘍性大腸炎の疾患活動性は改善しなかった。2014 年 8 月 13 日（Study Day 14），被験者に潰瘍性大腸炎の再燃が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 8 月 13 日（Study Day 14），被験者は入院し，hydrocortisone（100 mg，1 日 4 回），prednisolone（50 mg），静脈内輸液，hyoscine および heparin-fraction（dalteparin）による治療を受けた。2014 年 8 月 15 日（Study Day 16），治験薬の投与を中止した。潰瘍性大腸炎の再燃に対して被験者は 2014 年 8 月 13 日から 18 日（Study Day 14～19）まで hydrocortisone の静脈内投与を受けたが当該治療に不応であったため，2014 年 8 月 16 日（Study Day 17）に infliximab の投与を受けた。被験者は 2014 年 8 月 16 日（Study Day 17）に loratadine, 2014 年 8 月 16 日から 18 日（Study Day 17～19）に paracetamol による 3 日間の治療を受けた直後に反応が認められた。2014 年 8 月 18 日（Study Day 19），被験者は退院した。2014 年 8 月 18 日（Study Day 19），被験者は本事象から回復した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち白血球数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>Hb (130-175 g/L) (13.0-17.5 g/dL[a])</th><th>好中球数% (40.9-77%)</th><th>血小板数 (140-450 ×10^3/mm^3)</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td>2013 年 9 月 4 日</td><td>-329</td><td>144</td><td>67.9</td><td>266</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>2013 年 10 月 28 日</td><td>-275</td><td>150</td><td>73.7</td><td>239</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2014 年 4 月 23 日</td><td>-98</td><td>NA</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 7 月 31 日</td><td>1</td><td>14.4[a]</td><td>86.0</td><td>301</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 8 月 15 日</td><td>16</td><td>12.4[a]</td><td>88.0</td><td>457</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

被験者の身体的診察で，Study Day 1 に認められた左腸骨窩（腹部）の圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は重度の潰瘍性大腸炎の再燃（発現日：Study Day -7）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>大腿骨骨折（2001），サルコイドーシス（2010），虫垂炎（2012），インフルエンザ免疫（2013），腎仙痛（2013），関節痛（左股関節痛；2013）</td></tr>
</table>

10011005 男・39 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 使用目的：その他 tramadol

	投与開始日 (Study Day)	投与終了日 (Study Day)	用量	投与経路	継続中
infliximab	17	17	600 mg	静脈内	×
prednisolone	1	13	20 mg	経口	×
prednisolone	14	14	50 mg	経口	×
hydrocortisone	14	19	400 mg	静脈内	×
prednisolone	19	記載なし	12.5 mg	経口	×
azathioprine	19	記載なし	100 mg	経口	○
mesalazine	-941	2	2.4 g	経口	×
mesalazine	16	記載なし	4.8 g	経口	○
mesalazine (suppository)	16	19	2 個	直腸内	×

被験者番号：10071001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>毛巣嚢胞</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">10071001
女・25
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 4 月 17 日（Study Day 1） | 2014 年 6 月 18 日（Study Day 63）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 6 月 18 日（Study Day 1） | 継続中

2014 年 7 月 8 日（Study Day 21），被験者に毛巣膿瘍が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。同日，膿瘍は切開され，被験者は penicillin の筋肉内投与による治療を受けた。2014 年 7 月 9 日（Study Day 22），被験者は再度，切開および penicillin の筋肉内投与を受けた。2014 年 7 月 10 日（Study Day 23），被験者は再入院し，外科的切開および針吸引によるドレナージを受けた。2014 年 7 月 10 日（Study Day 23），白血球数が増加した（12.6×10^3 μL）。2014 年 7 月 10 日および 11 日（Study Day 23 および Study Day 24）に被験者は ceftriaxone（1 g，1 日 1 回）および静注用 metronidazole（500 mg，1 日 2 回）による治療を受けた。2014 年 7 月 11 日（Study Day 24），被験者は経口用 cephalexin（1 g，1 日 2 回）を処方され，退院した。被験者は 1 日 1 回切開部のアルギン酸カルシウム塩被覆材を交換した。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 7 月 17 日（Study Day 30）から prednisolone の投与量が毎週 5 mg 漸減された。2014 年 9 月 5 日（Study Day 80），被験者は毛巣膿瘍から回復した。
被験者の身体的診察で，Study Day 29 に認められた正中左の肛門周囲膿瘍の術創の腫れを除き，異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。消化管穿孔判定委員会により毛巣嚢胞が確認された。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>胆石症（2010），多嚢胞性卵巣（2015～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
prednisolone | -80 | 29 | 20 mg | 経口 | ×
prednisolone | 30 | 36 | 15 mg | 経口 | ×
prednisolone | 37 | 43 | 10 mg | 経口 | ×
prednisolone | 44 | 50 | 5 mg | 経口 | ×

使用目的：その他
drospirenone/ethinyl estradiol，etonogestrel，metformin</td></tr>
</table>

被験者番号：10071010

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>下気道感染</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="5">10071010
女・47
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 8 月 20 日（Study Day 1） / 2014 年 10 月 21 日（Study Day 63）
A3921096 / トファシチニブ 5 mg BID / 2014 年 10 月 22 日（Study Day 1） / 2015 年 3 月 24 日（Study Day 154）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2015 年 3 月 25 日（Study Day 1） / 2015 年 4 月 25 日（Study Day 32）

2015 年 4 月 11 日（Study Day 18），被験者に下気道感染が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は 2015 年 4 月 11 日から 25 日（Study Day 18～32）まで roxithromycin（300 mg，1 日 1 回），2015 年 4 月 18 日から 25 日（Study Day 25～32）まで amoxicillin（500 mg，1 日 3 回）の経口投与による治療を入院前に受けた。2015 年 4 月 14 日（Study Day 21），被験者は入院し，24 時間以内に退院した。2015 年 4 月 26 日（Study Day 33），本事象が悪化し，被験者は再入院した。2015 年 4 月 29 日（Study Day 36），喀痰の顕微鏡検査および培養検査で，上気道の細菌叢の増加，中程度数の多形体，少数の上皮細胞，中程度数の混合細菌型および多数のグラム陽性球菌が検出された。2015 年 4 月 29 日（Study Day 36），胸部 X 線検査で肺に異常は認められなかった。被験者はさらに以下の治療を受けた：2015 年 4 月 26 日から 5 月 1 日（Study Day 33～38）まで静脈用 ceftriaxone（1 g，1 日 1 回）および経口用 doxycycline（100 mg，1 日 1 回），2015 年 4 月 26 日から 28 日（Study Day 33～35）まで経口用 prednisolone（25 mg，1 日 1 回）ならびに 2015 年 4 月 29 日（Study Day 36）から経口用 prednisolone（10 mg，1 日 1 回），吸引用 salbutamol（100 mcg，頓服），pholcodine および dichlorobenzyl alcohol/amylmetacresol。本事象により 2015 年 4 月 25 日（Study Day 32）に治験薬の投与を中止し，2015 年 5 月 27 日（Study Day 64）に本被験者に対する治験を中止した。2015 年 5 月 1 日（Study Day 38），被験者は本事象から回復した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号 検査日 / A3921139 試験の Day 1 までの日数 / 検査項目 / 単位 / 下限値 / 上限値 / 検査値
A3921095
2014 年 8 月 20 日 / -216 / h-CRP / mg/L / 0 / 3 / NA
A3921096
2014 年 10 月 15 日 / -160 / h-CRP / mg/L / 0 / 3 / NA
A3921139
2015 年 3 月 18 日 / -6 / h-CRP / mg/L / 0 / 3 / 7.16
2015 年 4 月 26 日 / 33 / h-CRP / mg/L / 0 / 10 / 64[a]
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a：基準範囲は CIOMS から引用

本事象は日和見感染の判定基準を満たしていなかった。
被験者の身体的診察で Study Day 64 に認められた咳嗽を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>結節性紅斑，アフタ性潰瘍，関節障害（両膝），虹彩炎</td></tr>
</table>

10071010 女・47 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** prednisolone 33 35 25 mg 経口 × prednisolone 36 記載なし 10 mg 経口 ○ 使用目的：下気道感染 roxithromycin, amoxicillin, ceftriaxone, doxycycline, prednisolone, salbutamol, pholcodine, dichlorobenzyl alcohol/amylmetacresol

被験者番号：10071012

<table>
<tr><td rowspan="6">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>肺腫瘤</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>10071012
男・74
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 4 月 17 日（Study Day 1） / 2014 年 6 月 19 日（Study Day 64）
A3921096 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 6 月 20 日（Study Day 1） / 2015 年 6 月 16 日（Study Day 362）
A3921139 / トファシチニブ 5 mg BID / 2015 年 6 月 17 日（Study Day 1） / 2016 年 2 月 8 日（Study Day 237）

2016 年 1 月 28 日（Study Day 226），被験者に多発性肺結節が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。同日，胸部 X 線検査で転移，慢性間質性肺疾患および結核の鑑別診断の必要性が示唆された。2016 年 2 月 2 日（Study Day 232），胸部 CT 検査で肺転移が示された。2016 年 2 月 23 日（Study Day 252），胸部 X 線検査で両肺内に広汎な斑状の不明瞭な間質性変化が認められ，これは左下肺葉でより顕著であった。2016 年 3 月 3 日（Study Day 261），左肺のファイバー気管支鏡検査で中隔線維症が明らかになった。同日，細胞学的報告書で悪性の細胞学的特徴は認められなかった。2016 年 3 月 11 日（Study Day 269），左肺楔状生検で低分化癌（播種性癌腫症），最大 10 mm の結節を含む複数の結節およびリンパ管浸潤が認められた。生検は切除端および臓側胸膜のいずれも実施された。2016 年 3 月 13 日および 14 日（Study Day 271 および Study Day 272）の胸部 X 線検査で左肺気胸は認められなかったが既存の肺気腫が認められた。2016 年 3 月 19 日（Study Day 274），陽電子放出断層撮影検査による肺結節の検査で骨転移および横隔膜上のリンパ節転移を伴う両肺の広汎な播種性癌腫症が認められたが，横隔膜下にリンパ節症は認められなかった。本事象により，2016 年 2 月 8 日（Study Day 237）に治験薬の投与を中止し，2016 年 3 月 16 日（Study Day 274）に本被験者に対する治験を中止した。最終報告時点で本事象は持続していた。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号 / 検査日 / A3921139 試験の Day 1 までの日数 / 検査項目 / 単位 / 下限値 / 上限値 / 検査値
A3921095
2014 年 4 月 17 日 / -425 / リンパ球（絶対値） / $\times 10^3/mm^3$ / 1.02 / 3.36 / 1.04
A3921096
2014 年 6 月 13 日 / -368 / リンパ球（絶対値） / $\times 10^3/mm^3$ / 1.02 / 3.36 / 1.05
A3921139
2015 年 6 月 12 日 / -4 / リンパ球（絶対値） / $\times 10^3/mm^3$ / 1.02 / 3.36 / 0.71
2015 年 7 月 15 日 / 29 / リンパ球（絶対値） / $\times 10^3/mm^3$ / 1.02 / 3.36 / 0.76
2015 年 8 月 19 日 / 64 / リンパ球（絶対値） / $\times 10^3/mm^3$ / 1.02 / 3.36 / 0.68
2015 年 10 月 14 日 / 120 / リンパ球（絶対値） / $\times 10^3/mm^3$ / 1.02 / 3.36 / 0.74
2015 年 12 月 16 日 / 183 / リンパ球（絶対値） / $\times 10^3/mm^3$ / 1.02 / 3.36 / 0.69
2016 年 3 月 16 日 / 274 / リンパ球（絶対値） / $\times 10^3/mm^3$ / 1.02 / 3.36 / 0.96

左肺の多発性肺結節は組織病理再確認委員会により癌 NOS であることが確認された。データベース・スナップショット作成日前に悪性腫瘍判定委員会による本事象の判定は行われなかった。
被験者の身体的診察で，2016 年 3 月 16 日（Study Day 274）の治験中止の来院時に認められた呼吸困難を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>膀胱閉塞（2005），前立腺腫大（2005），大動脈瘤（2013），気道感染（2015），肺気腫（2006～），発疹（2013～）</td></tr>
</table>

10071012 男・74 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** sulfasalazine / -9297 / 記載なし / 6 錠 / 経口 / ○ 使用目的：その他 acetylsalicylic acid，calcium，ergocalciferol

被験者番号：10101002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">10101002
男・61
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 4 月 11 日（Study Day 1） | 2014 年 6 月 11 日（Study Day 62）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 6 月 12 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 18 日（Study Day 190）

2014 年 12 月 19 日（Study Day 191），被験者に潰瘍性大腸炎（再燃）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象は重篤な有害事象の定義の入院に該当した。Mayo スコアの増加により 2014 年 12 月 19 日（Study Day 191），本被験者に対する治験を中止した。治験責任医師の判断および被験者との協議後に prednisone による救済治療が開始された。また，被験者は 2014 年 12 月 27 日（Study Day 199）に infliximab の点滴静注を受ける予定であった。本事象により 2014 年 12 月 18 日（Study Day 190）に治験薬の投与を中止し，効果不十分により治験薬投与期間中の 2014 年 12 月 19 日（Study Day 191）に本被験者に対する治験を中止した。2015 年 1 月 16 日（Study Day 219），被験者は本事象から回復した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，好中球数（%）および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号 | 検査日 | A3921139 試験の Day 1 までの日数 | 白血球数 (4.1-12.3×10³/mm³) (3.7-9.5×10³/mm³ [b]) | Hb (13-17.5 g/dL) (130-175 g/L[a]) (13-18 g/dL[c])
A3921094 | 2014 年 4 月 11 日 | -61 | 13.4 | 9.8
A3921139 | 2014 年 6 月 5 日 | -6 | 8.2 | 10.9
2014 年 12 月 19 日 | 191 | 10 | 52[a*]
2015 年 1 月 15 日 | 218 | 6.2[b] | 11.3[c]
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン
a，b，c：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値。*：CIOMS から引用

被験者の身体的診察で，Study Day 218 に認められた左下腹部の圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>基底細胞癌（2010），貧血（2013），下気道感染（2014），腹痛，狭心症，喘息，挫傷，慢性閉塞性肺疾患，冠動脈疾患，肺気腫，椎間板腔狭窄，鉄欠乏，睡眠時無呼吸症候群，筋痙縮，胃食道逆流性疾患，裂傷</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>10101002
男・61
白人（続き）</td>
<td>併用薬</td>
<td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>-77</td><td>39</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>40</td><td>46</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>47</td><td>53</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>54</td><td>57</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>balsalazide sodium</td><td>-1987</td><td>記載なし</td><td>6750 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
</table>
使用目的：その他
budesonide, calcium, clopidogrel, ferrous sulfate, glyceryl trinitrate, glycopyrronium, herbal NOS/W/minerals NOS/vitamins NOS, herbal preparation, ibuprofen, nicorandil, oxycodone, acetaminophen/codeine, pantoprazole, pravastatin, ramipril, rosuvastatin, salbutamol</td>
</tr>
</table>

被験者番号：10111006

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>変形性関節症，大腸ポリープ</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10111006
女・42
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 6 月 20 日（Study Day 1） | 2013 年 8 月 21 日（Study Day 63）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 8 月 22 日（Study Day 1） | 2015 年 8 月 12 日（Study Day 721）

2014 年 10 月 20 日（Study Day 425），被験者に変形性膝関節症が認められ，同日，被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象に対して被験者は膝手術（半月板手術）を受けた。変形性膝関節症が認められた後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 10 月 27 日（Study Day 432），被験者は変形性膝関節症から回復した。
2015 年 8 月 12 日（Study Day 721），被験者に良性の結腸ポリープが認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。本事象は重篤な有害事象の定義の入院に該当した。効果不十分により，治験薬投与期間中の 2015 年 8 月 12 日（Study Day 721）に本被験者に対する治験を中止した。2015 年 9 月 8 日（Study Day 748），全大腸内視鏡検査が実施され，ポリープの待機的切除が行われた。被験者はポリープ切除後，経過観察のため施設にとどまった。同日，異形成の徴候は認められず，ポリープ全体が切除された。良性の結腸ポリープが認められた後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 9 月 9 日（Study Day 749），被験者は結腸ポリープから回復した。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の有害事象は軽度の関節痛（発現日：Study Day -47），軽度の疲労（発現日：Study Day 49），軽度の回転性めまい（発現日：Study Day 70），中等度の関節痛の悪化（発現日：Study Day 81），中等度の月経過多（発現日：Study Day 144），軽度の高コレステロール血症（発現日：Study Day 189），軽度の鉄欠乏性貧血（発現日：Study Day 189），中等度の腹痛（発現日：Study Day 695）および中等度の歯肉炎（発現日：Study Day 761）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>扁桃炎（1974），悪心（2013），外耳炎（2013），うつ病（2008～），線維筋痛（2010～），関節痛，睡眠時無呼吸症候群</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
sulfasalazine | -1785 | 記載なし | 3 g | 経口 | ○

使用目的：その他
clindamycin，dimeticone，escitalopram，amino acid chelated iron/folic acid/vitamin B12/vitamin C，lynestrenol，magnesium，simvastatin，tranexamic acid</td></tr>
</table>

被験者番号：10111014

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>発熱，ノロウイルス性胃腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">10111014
男・38
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 5 月 28 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 7 月 29 日
（Study Day 63）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 7 月 30 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 8 月 6 日
（Study Day 373）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2014 年 8 月 7 日
（Study Day 1）</td><td>継続中 [a]</td></tr></table>a. 本被験者は 2014 年 8 月 7 日（Study Day 1）から 2015 年 7 月 27 日（Study Day 355）までトファシチニブ 5 mg BID 投与を，2015 年 7 月 28 日（Study Day 356）から 2015 年 11 月 11 日（Study Day 462）までトファシチニブ 10 mg BID 投与を受けた。

2015 年 2 月 2 日（Study Day 180），被験者に原因不明の発熱（40°C）が認められ，安全措置として，同日，被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。入院時，被験者に下痢，腹痛およびその他の症状は認められなかった。CRP は 0.9 mg/dL（基準範囲：記載なし），白血球数は基準範囲にあり，ほかに異常値はなかった。2015 年 2 月，感染源の特定のため，胸部および腹部のコンピュータ断層撮影（CT）が実施されたが，肺の極小の石灰化肉芽腫しか認められなかった。同じく感染源の特定のため，全大腸内視鏡検査も実施され，完全寛解が認められた。2015 年 2 月 3 日（Study Day 181），CRP は 0.9 mg/dL から 3.4 mg/dL に増加した。被験者は metronidazole，piperacillin および acyclovir による治療を受けていた。被験者に対する安全措置として，14 日間投与された metronidazole（500 mg，1 日 3 回）を除く全ての薬剤の投与が中止された。多くの臨床検査およびその他の調査が実施されたが，発熱の原因は不明であった。原因不明の発熱が認められた後に治験薬に対して取られた処置はなかった。被験者は 2015 年 2 月 3 日（Study Day 181）に原因不明の発熱から回復し，2015 年 2 月 10 日（Study Day 188）に退院した。
潰瘍性大腸炎（悪化）のため，被験者の希望により 2015 年 7 月 28 日（Study Day 356）にトファシチニブの投与量が 5 mg BID から 10 mg BID に増量されたが，改善が認められなかった。治験担当医師によると，潰瘍性大腸炎（悪化）（非重篤な有害事象）のため 2015 年 11 月 12 日（Study Day 463）に本被験者に対する治験薬の投与を中止し，同日，治験を中止した。2015 年 11 月 22 日（Study Day 473）に被験者にノロウイルスの感染が認められ，2015 年 11 月 24 日（Study Day 475）に入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 11 月 24 日（Study Day 475），便検査でノロウイルスが陽性であったため，被験者は静脈内輸液および probiotics による対症療法を受けた。被験者は 2015 年 11 月 27 日（Study Day 478）に退院し，2015 年 11 月 29 日（Study Day 480）に本事象から回復した。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度のクロストリジウム検査陽性（発現日：Study Day 180）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>乾癬（1982～1986），潜伏結核（2013 年 4 月のクォンティフェロン検査陽性による；症状および徴候はなし）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
homeopathic preparation，cholecalciferol，metronidazole，Oleovitamin A and D</td></tr>
</table>

被験者番号：10111015

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>背部痛，基底細胞癌，坐骨神経痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">10111015
女・69
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。
<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>プラセボ</td><td>2013 年 8 月 22 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 10 月 27 日
（Study Day 67）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>プラセボ</td><td>2013 年 10 月 28 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 10 月 30 日
（Study Day 368）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 10 月 31 日
（Study Day 1）</td><td>継続中</td></tr></table>
2015 年 4 月 1 日（Study Day 153），被験者は右臀部から転倒し，以降，背部痛（腰痛症）が持続していた。2015 年 7 月 7 日（Study Day 250）に被験者に腰痛症の悪化が認められ，2015 年 7 月 9 日（Study Day 252）に入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 7 月 9 日（Study Day 252），腰椎および骨盤の X 線検査の結果，骨折は認められなかった。その後，被験者は鎮痛薬（metamizole および paracetamol）の静脈内投与による疼痛管理（triamcinolone acetonide を併用した lidocaine の局所浸潤麻酔）および理学療法（カイロプラクティック）を受けた。治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 7 月 10 日（Study Day 253），被験者は腰痛症の悪化から回復し，退院した。
2015 年 7 月 24 日（Study Day 267），被験者に基底細胞腫が認められた。同日，悪性の疑いがある母斑は完全切除され，組織検査室へ送られた。被験者によると右眉横にあったこの病変は治験参加前から認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 7 月 24 日（Study Day 267），被験者は基底細胞腫から回復した。右こめかみの皮膚基底細胞腫は悪性腫瘍判定委員会により非悪性皮膚母斑と判定された。
2016 年 3 月 16 日（Study Day 503），被験者に坐骨神経痛（腰椎坐骨神経痛の悪化）が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は治療的処置として浸潤治療，マッサージ，水中マッサージ，泥浴，超音波療法，サージ電流療法，医療体操，作業療法および水中療法を受けた。治験薬に対して取られた処置はなかった。2016 年 3 月 26 日（Study Day 513），被験者は腰椎坐骨神経痛の悪化から回復し，同日，退院した。
被験者の身体的診察で 2015 年 7 月 30 日（Study Day 273），2015 年 10 月 28 日（Study Day 363），2016 年 1 月 27 日（Study Day 454）および 2016 年 4 月 26 日（Study Day 544）に認められた異常な腰痛症を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の背部痛（発現日：Study Day 153）および中等度の椎間板突出（L4/5 の椎間円板）（発現日：Study Day 277）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>背部痛および坐骨神経痛：なし
基底細胞癌：あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>膵炎（1981），基底細胞癌（1996），胆石症（2010 年に胆嚢切除），腱断裂（2011），鼻咽頭炎（2014），浮動性めまい（2014），静脈瘤（2014），甲状腺機能低下症（1976 年に甲状腺摘除），胃炎（2009～），胃食道逆流性疾患（2009～），女性生殖器瘻（2013～），高コレステロール血症（2010～），変形性関節症，筋骨格痛，四肢痛（左大腿上部）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-6146</td><td>記載なし</td><td>3 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
isoconazole，calcium carbonate with vitamin D，levothyroxine，lornoxicam，multivit-B，naftifine hydrochloride，tramadol，その他の analgesics および antipyretics</td></tr>
</table>

被験者番号：10111021

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	潰瘍性大腸炎
	投与群	トファシチニブ 5 mg BID 群
10111021 女・31 白人	経過・処置	被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。 **試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日** A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 11 月 27 日（Study Day 1） / 2014 年 1 月 28 日（Study Day 63） A3921096 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 1 月 29 日（Study Day 1） / 2015 年 2 月 11 日（Study Day 379） A3921139 / トファシチニブ 5 mg BID / 2015 年 2 月 12 日（Study Day 1） / 継続中 2015 年 6 月 14 日（Study Day 123），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は上腹部痛，1 日 8 回の血性下痢および最高 38°C の発熱のため入院した。2015 年 6 月 14 日（Study Day 123），腹部の単純撮影検査で穿孔および閉塞の徴候は認められず，顕著な所見はなかった。2015 年 6 月 16 日（Study Day 125），腹部の超音波検査で肝臓に病変が 2 ヵ所認められた。同日，便培養検査の結果は陰性であった。被験者は 2015 年 6 月 14 日から 17 日（Study Day 123～126）まで metamizole および hyoscine butylbromide による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 6 月 17 日（Study Day 126）に被験者は退院したが，最高 1 日 6 回の血性の軟便が持続していた。2015 年 6 月 17 日（Study Day 126），治験実施計画書規定外の来院時に腹部の超音波検査が実施され，肝臓に病変が 1 ヵ所認められた。2015 年 6 月 26 日（Study Day 135），肝臓の核磁気共鳴画像検査で区域 S4 に脂肪症が認められた。2015 年 7 月 31 日（Study Day 170），被験者は本事象から回復した。 本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数，好中球数（%）および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。 被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は重度の大腸炎（発現日：Study Day 186）であった 。
	死因	―
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	ビタミン D 欠乏（2013），皮膚炎（2014），下痢（2014），末梢腫脹（2014），貧血，呼吸困難，錯感覚
	併用薬	使用目的：その他 biogesic，budesonide with formoterol fumarate，colecalciferol，cyproterone acetate/ethinylestradiol，xipamide

本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	CRP (0-0.5 mg/dL) (0-0.5 mg/dL[a*])	Hb (11.6-16.2 g/dL) (13.5-18 g/dL[d])	AST (10-36 IU/L) (5-35 IU/L[b*]) (0-50 IU/L[c])	ALT (6-37 IU/L) (5-35 IU/L[c*]) (5-35 IU/L[f])
A3921094	2013 年 11 月 27 日	-441	NA	12.7	20	23
A3921096	2014 年 1 月 22 日	-385	NA	11.6	20	15
A3921139	2014 年 11 月 7 日	-96	NA	NA	NA	NA
	2015 年 6 月 15 日	124	8.6[a]	NA	53[b]	119[c]
	2015 年 6 月 16 日	125	7.3	11.7[d]	53[e]	119[f]
	2015 年 8 月 7 日	177	NA	13.6	NA	24

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CRP＝C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a，b，c，d，e，f：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値。＊：CIOMS から引用

被験者番号：10111024

<table>
<tr><td rowspan="4">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="3">10111024
女・29
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 9 月 8 日（Study Day 1） / 2014 年 11 月 9 日（Study Day 63）
A3921096 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 11 月 10 日（Study Day 1） / 2015 年 4 月 28 日（Study Day 170）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2015 年 4 月 29 日（Study Day 1） / 2015 年 6 月 23 日（Study Day 56）

2015 年 6 月 19 日（Study Day 52），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 6 月 24 日（Study Day 57）の Month 2 の来院時，内視鏡検査で潰瘍性大腸炎の重症度は重度であった。同日，CRP は顕著に増加（22.91 mg/dL）した。同日，治験薬の投与を中止した。2015 年 6 月 26 日（Study Day 59），被験者に 24 時間で 10～12 回の血性下痢が認められた。CRP が増加していたため，被験者は入院し，metronidazole および corticosteroids の投与を受けた。2015 年 6 月 26 日（Study Day 59），腹部の超音波検査で結腸壁の肥厚が認められ，潅流の増加は認められなかった。これは慢性炎症の徴候であった。同日に行われた胸部 X 線検査では病理的に何も示唆されず，結果は正常であった。本事象により治験薬の投与は 2015 年 6 月 23 日（Study Day 56）の投与を最後に中止し，2015 年 6 月 26 日（Study Day 59）に本被験者に対する治験を中止した。2015 年 6 月 27 日（Study Day 60），尿培養検査で Enteroccocus faecalis が陽性（10×10^5 CBV/mL）であったため，ciprofloxacin による治療が開始された。S 状結腸鏡検査で重度の炎症が認められた。2015 年 6 月 30 日（Study Day 63），結腸生検でのポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によるサイトメガロウイルス検査の結果は陰性（23 copies/mL）であった。血中培養検査の結果は陰性であった。潰瘍性大腸炎（悪化）に対して被験者は prednisolone による治療を受けた。本治療により CRP は顕著に減少し，臨床的改善が認められた。2015 年 7 月 3 日（Study Day 66），被験者は本事象から回復し，退院した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，ヘモグロビンおよび血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号 / 検査日 / A3921139 試験の Day 1 までの日数 / 好中球数 (%) (40.9-77%) / h-CRP (0-3 mg/dL) / 白血球数 (4.1-12.3 ×10⁹/L)
A3921094 / 2014 年 8 月 19 日 / -252 / 76.2 / NA / 10.7
A3921096 / 2014 年 10 月 31 日 / -179 / 68.1 / NA / 7.1
A3921139 / 2015 年 4 月 22 日 / -6 / 56.9 / 1.70 / 7.0
2015 年 6 月 24 日 / 57 / 81.5 / 22.91[a] / 13.5
2015 年 6 月 26 日 / 59 / 83.7 / NA / 14.3
2015 年 7 月 23 日 / 86 / 80.8 / NA / 6.5
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a：CIOMS に基準範囲の記載なし

被験者の身体的診察で Study Day -6 に認められた腹部全体のわずかな疼痛，Study Day 57 に認められた触診時の下腹部の圧痛および Study Day 59 に認められた下腹部痛を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">10111024
女・29
白人（続き）</td><td>病歴</td><td>鼻茸（3～4 歳時），肺塞栓症（2011），色素性母斑切除（2012），扁桃摘出（2014），末梢腫脹（2014），貧血（2015），インフルエンザ（2015），ほてり（2015），中耳炎，貧血，関節炎，疼痛，痔核，高血圧，鉄欠乏</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>57</td><td>85</td><td>25 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>86</td><td>記載なし</td><td>35 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>-1578</td><td>記載なし</td><td>4 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
</table>
使用目的：その他
chlorocarvacrol/ichthammol/menthol，calcium carbonate with vitamin D，metamizole，paracetamol，saccharated iron oxide</td></tr>
</table>

被験者番号：10161001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>尿管結石症，尿管閉塞</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">10161001
男・29
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。
<table>
<tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 10 月 1 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 12 月 2 日
（Study Day 63）</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 12 月 3 日
（Study Day 1）</td><td>継続中</td></tr>
</table>
2015 年 3 月 4 日（Study Day 457），被験者に尿管結石症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。同日，被験者に突然，疝痛が発現し，尿管結石症の診断により地元の救急治療室に入院した。2015 年 3 月 4 日（Study Day 457），コンピュータ断層撮影検査で右尿管結石症が認められた。2015 年 3 月 5 日（Study Day 458），dormia basket を用いた尿管結石の摘出が実施された。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 3 月 6 日（Study Day 459），被験者は尿管結石症から回復し，同日，退院した。
2015 年 3 月 8 日（Study Day 461），被験者に尿管閉塞が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 3 月 5 日（Study Day 458）に尿管で dormia basket を使用した後に右尿管に発生した凝血塊を新たに除去するため，2015 年 3 月 8 日から 12 日（Study Day 461～465）まで被験者は再入院した。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 4 月 22 日（Study Day 506），ステント抜去が実施され，同日，被験者は凝血塊による右尿管閉塞から回復した。被験者は入院中に尿管ステント留置による疼痛の治療として 2015 年 3 月 4 日（Study Day 457）から paracetamol の投与を受けたことを治験実施施設は確認した。また，被験者は入院中に ciprofloxacin の投与を受け，その後，疼痛の治療として diclofenac の投与を受けた。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もあり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>橈骨骨折（骨接合実施）（1990），靱帯障害，骨端症</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
diclofenac，mebendazole，paracetamol</td></tr>
</table>

被験者番号：10171007

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="5">10171007
女・27
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 5 月 23 日（Study Day 1） | 2013 年 7 月 21 日（Study Day 60）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 7 月 22 日（Study Day 1） | 継続中 [a]
a.本被験者の最終投与日は，2013 年 9 月 23 日（Study Day 64）であった。

2013 年 10 月 16 日（Study Day 87），被験者に潰瘍性大腸炎が発現し，同日，結腸全摘除のため入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。効果不十分により 2013 年 9 月 23 日（Study Day 64）に本被験者に対する治験を中止していたため，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2013 年 10 月 24 日（Study Day 95），被験者は後遺症が生じたものの本事象から回復し，同日，退院した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数，好中球数（%）および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号
検査日 | A3921139 試験の Day 1 までの日数 | 検査項目 | 単位 | 下限値 | 上限値 | 検査値
A3921094
2013 年 5 月 23 日 | -59 | ヘモグロビン | g/dL | 11.6 | 16.2 | 13.5
A3921139
2013 年 7 月 16 日 | -5 | ヘモグロビン | g/dL | 11.6 | 16.2 | 13.8
2013 年 10 月 23 日 | 94 | ヘモグロビン | g/dL | 11.6 | 16.2 | 10.8

被験者の身体的診察で Study Day -5，Study Day 30，Study Day 65 および Study Day 94 の触診時に認められた腹部の過敏を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>呼吸困難（2005），末梢性浮腫（2009），気管支炎（2013），インフルエンザ（2013），子宮頚管拡張および子宮内掻爬（2013），上気道感染（2013），咳嗽（2013），原虫感染，上腹部痛，低カリウム血症，筋肉痛，頚部痛，椎間板突出，骨痛，耳鳴，喘息（2009～），腹痛，接触性皮膚炎，金属アレルギー，食欲減退，背部痛，ステロイド離脱症候群，咳嗽，痔核，脱毛症，頭痛，鉄欠乏，片頭痛，悪心，皮膚線条，疲労，ビタミン B12 欠乏，嘔吐</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>10171007
女・27
白人（続き）</td>
<td>併用薬</td>
<td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>beclometasone</td><td>65</td><td>72</td><td>3 mg</td><td>直腸内</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>-86</td><td>1</td><td>16 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>2</td><td>8</td><td>12 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>9</td><td>14</td><td>8 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>15</td><td>21</td><td>6 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>22</td><td>26</td><td>4 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>27</td><td>記載なし</td><td>0 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>-142</td><td>65</td><td>2000 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
</table>
使用目的：その他
calcium, fluticasone, formoterol, montelukast, omeprazole, ranitidine, rupatadine</td>
</tr>
</table>

被験者番号：10171025

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	狭心症，心不全
	投与群	トファシチニブ 5 mg BID 群
10171025 男・78 白人	経過・処置	被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。 **試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日** A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 5 月 2 日（Study Day 1） / 2013 年 7 月 2 日（Study Day 62） A3921096 / トファシチニブ 5 mg BID / 2013 年 7 月 2 日（Study Day 1） / 2014 年 7 月 9 日（Study Day 373） A3921139 / トファシチニブ 5 mg BID / 2014 年 7 月 9 日（Study Day 1） / 継続中 2015 年 2 月 25 日（Study Day 232），被験者に狭心症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断され，入院した（入院日不明）。2015 年 2 月，コロノグラフィ検査で右回旋枝近位部に 66%の狭窄が認められた。被験者は薬剤溶出ステントを用いたステント留置による経皮的冠動脈形成（PTCA）を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 2 月 26 日（Study Day 233），被験者は狭心症から回復した。 2015 年 8 月 24 日（Study Day 412），被験者は呼吸困難のため入院した。心代償不全（心不全）と診断された。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断され，被験者は利尿治療として toresemide の投与を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。被験者は心代償不全から回復し，2015 年 8 月 26 日（Study Day 414）に退院した。 心血管系事象判定委員会によりこれらの事象はそれぞれ狭心症および心代償不全と判定された。 被験者の身体的診察で，2015 年 7 月 7 日（Study Day 364）および 2015 年 10 月 6 日（Study Day 455）に重度の発汗および呼吸困難の持続が認められ，2015 年 10 月 6 日（Study Day 455）に心代償不全が認められた。さらに，2015 年 12 月 30 日（Study Day 540）および 2016 年 3 月 31 日（Study Day 632）に重度の発汗，呼吸困難および冠疾患悪化の持続が認められた。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の多汗症（発現日：Study Day -37），中等度の呼吸困難（発現日：Study Day 208）および中等度の冠動脈疾患（発現日：Study Day 208）であった。
	死因	ー
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象もなし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象もなし
	病歴	急性心筋梗塞（1989），肩関節手術（1994），冠動脈ステント挿入（1998），裂孔ヘルニア（1998），高尿酸血症（1998），狭心症（1998），肥満（1998），経皮的冠インターベンション（1998），胃潰瘍（1998），胸痛（2004，2011），ドップラー超音波（2003，2006），一過性全健忘（2008），中毒性肝炎（2012），手根管除圧，抑うつ気分，労作性呼吸困難，胃出血，背部痛，腸上皮化生，ウイルス感染，食道炎，腹痛（1989～），高脂血症，（1998～），多汗症（2003～），2 型糖尿病，食欲障害，睡眠障害，体重増加，発熱，肥満
	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **/ 投与開始日（Study Day） / 投与終了日（Study Day） / 用量 / 投与経路 / 継続中** methylprednisolone / 記載なし / 記載なし / 32 mg / 経口 / ○ methylprednisolone / 356 / 記載なし / 0 mg / 経口 / ○ mesalazine / -543 / 記載なし / 1500 mg / 経口 / ○ mesalazine / 記載なし / 記載なし / 4000 mg / 経口 / ○ 使用目的：その他 acetylsalicyclic acid，amlodipine，atorvastatin，bisoprolol，brotizolam，calcium carbonate，candesartan，acetylsalicylic acid/clopidogrel，clotiazepam，colecalciferol，escitalopram，heparin，isosorbide，spironolactone，torasemide，tramadol/acetaminophen

被験者番号：10171026

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>直腸出血，潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">10171026
女・45
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。
<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 2 月 25 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 5 月 4 日
（Study Day 69）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>プラセボ</td><td>2014 年 5 月 5 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 7 月 16 日
（Study Day 73）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 7 月 17 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 9 月 15 日
（Study Day 61）</td></tr></table>
被験者は本試験（A3921139）に組み入れられる前の 2014 年 7 月 15 日（Study Day -2）に内視鏡検査を受け，先行試験（A3921096）での治療不成功（treatment failure）が確認された。Mayo スコアの内視鏡サブスコアは 3（重症）であった。関連する臨床検査値の報告はなかった。2014 年 7 月 18 日（Study Day 2），被験者に直腸出血が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 7 月 19 日（Study Day 3），被験者は直腸出血から回復し，退院した。
2014 年 9 月 16 日（Study Day 62），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。臨床反応の消失（lack of response）により 2014 年 9 月 15 日（Study Day 61）にすでに治験薬の投与を中止しており，効果不十分により 2014 年 9 月 16 日（Study Day 62）に本被験者に対する治験を中止した。被験者は 2014 年 9 月 21 日から 24 日（Study Day 67～70）まで levofloxacin および ornidazole, 2014 年 9 月 21 日から 28 日（Study Day 67～74）まで phytomenadione による治療を受けた。2014 年 9 月 26 日（Study Day 72），被験者は結腸全摘除および一時的回腸瘻造設を受けた。2014 年 10 月 3 日（Study Day 79），被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）から回復し，退院した。
直腸出血の発現時，関連する臨床検査値のうち，ヘモグロビンは基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
被験者の身体的診察で Study Day 62（中止時来院）に認められた潰瘍性大腸炎（悪化）による全身外観の異常および Study Day 98 に認められた腹部の瘻孔を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の潰瘍性大腸炎（悪化）（発現日：Study Day -69）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>潜伏結核（2008），社会問題（2011），関節痛（2013），筋肉痛（2013），寝汗（2013），倦怠感（2014），帯状疱疹（2014），鉄欠乏性貧血，湿疹，体重減少，慢性胃炎（2013～），腹痛，下痢，悪心，疲労</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
calcium/risedronate sodium/vitamin D，domperidone，pantoprazole，paracetamol，tramadol</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	h-CRP (0-3 mg/L)	好中球数（%） (40.9-77%)	白血球数 ($4.1\text{-}12.3 \times 10^3/mm^3$)	血小板数 ($140\text{-}450 \times 10^3/mm^3$)
A3921094	2014 年 2 月 25 日	-141	NA	65.1	12.2	482
A3921096	2014 年 4 月 25 日	-82	NA	72.8	13.7	437
A3921139	2014 年 7 月 1 日	-15	40.79	NA	NA	NA
	2014 年 7 月 15 日	-1	NA	72.6	16.7	677
	2014 年 8 月 25 日	40	NA	61.4	8.2	672
	2014 年 9 月 16 日	62	NA	86.5	16.7	763

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，NA＝該当なし

被験者番号：10171034

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">10171034
男・21
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 12 月 4 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 2 月 5 日
（Study Day 64）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 2 月 6 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 4 月 6 日
（Study Day 60）</td></tr></table>
2015 年 4 月 3 日（Study Day 57），被験者に血性下痢および腹部疝痛を伴う潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，入院した。関連する臨床検査値の報告はなかった。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は 2015 年 4 月 1 日（Study Day 55）から hyoscine，2015 年 4 月 4 日（Study Day 58）に pethidine，2015 年 4 月 3 日から 9 日（Study Day 57～63）まで paracetamol，2015 年 4 月 3 日および 4 日（Study Day 57 および Study Day 58）に tramadol の投与を受け，潰瘍性大腸炎（悪化）に対して 2015 年 4 月 5 日から 8 日（Study Day 59～62）まで amoxicillin の投与を受けた。2015 年 4 月 6 日（Study Day 60）の投与を最後に治験薬の投与を中止し，翌日，本被験者に対する治験を中止した。2015 年 4 月 9 日（Study Day 63），被験者は本事象から回復し，退院した。追跡調査期間に被験者は潰瘍性大腸炎の治療として methylprednisolone の投与を受けた。本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数，ヘモグロビン，好中球数（%）および血小板数は基準範囲内であった。
被験者の身体的診察では，Study Day -9 に触診時の腹部過敏および体調不良，Study Day 33 に体調不良，Study Day 61 に潰瘍性大腸炎（悪化）および触診時の腹部過敏が認められた。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の潰瘍性大腸炎の再燃（発現日：Study Day 64）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>過眠・大食症候群（2010），ざ瘡（2015），鼓腸，腹痛，上腹部痛</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>なし</td></tr>
</table>

被験者番号：10171037

<table>
<tr><td rowspan="9">被験者番号
性別・年齢
人種

10171037
女・27
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>自然流産</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 1 月 8 日（Study Day 1） | 2015 年 3 月 13 日（Study Day 65）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 3 月 13 日（Study Day 1） | 2015 年 4 月 9 日（Study Day 28）

2015 年 4 月 9 日（Study Day 28），被験者は尿中妊娠反応検査で妊娠が判明し，血清妊娠反応検査でも確認された。被験者の最終月経日は 2015 年 3 月 21 日（Study Day 9）であった。妊娠により 2015 年 4 月 9 日（Study Day 28）の投与を最後に治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止した。2015 年 5 月 7 日（Study Day 56），被験者に自然流産が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。同日，被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で Study Day 28 および Study Day 56 に認められた腰痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の背部痛（発現日：Study Day 23）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>胃腸炎（2015），上気道感染（2015），腹痛，下痢，鼓腸，上腹部痛，疲労</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
Beclomethasone dipropionate | -105 | 記載なし | 5 mg | 経口 | ○

使用目的：その他
aminobenzoic acid with minerals NOS/vitamins NOS，ferrous sulphate，folic acid，marvelon，pantoprazole</td></tr>
</table>

被験者番号：10281002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	足関節部骨折，手首関節骨折，狭心症
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
10281002 女・64 白人	経過・処置	被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。 **試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日** A3921095 / プラセボ / 2014 年 6 月 17 日（Study Day 1） / 2014 年 8 月 18 日（Study Day 63） A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 8 月 19 日（Study Day 1） / 継続中 2015 年 3 月 8 日（Study Day 202），被験者は転倒し，左足首および左手首を骨折した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。同日，被験者は入院し，左手首，左肩および左足首の X 線検査ならびに左肩のコンピュータ断層撮影検査を受けた。これらすべての検査で骨折が認められた。2015 年 3 月 8 日（Study Day 202），被験者は左足首および左手首の整復およびギプス装着を受けた。本事象に対して被験者は以下の併用薬投与による治療を受けた：2015 年 3 月 8 日（Study Day 202）に bupivacaine, 2015 年 3 月 9 日（Study Day 203）に dimenhydrinate, fentanyl および midazolam hydrochloride，2015 年 3 月 8 日および 9 日（Study Day 202 および Study Day 203）に morphine。2015 年 3 月 9 日（Study Day 203），被験者は退院し，同日，左足首および左手首の骨折から回復した。 2015 年 6 月 17 日（Study Day 303），被験者に安定狭心症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。被験者は入院し（日付不明），標準治療のノンストレステストの後，さらに評価を受けた。評価中に被験者に息切れおよび胸部絞扼感が認められた。2015 年 6 月 17 日（Study Day 303），臨床検査の結果はアラニンアミノトランスフェラーゼ 22 IU/L（基準範囲：5～45 IU/L），アルカリホスファターゼ 96 IU/L（基準範囲：30～110 IU/L），N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド 209.1 ng/L（基準範囲：0～125.0 ng/L）（うっ血性心不全の可能性除外：300 ng/L 未満）およびトロポニン T hs 3.6 ng/L（基準範囲：0～14.0 ng/L）であった。2015 年 6 月 18 日（Study Day 304），心エコー像検査の結果は不明であった。2015 年 6 月 18 日（Study Day 304），血管造影検査の結果は正常であり，D ダイマーは 333 µg/L（基準範囲：0～460 µg/L）であった。2015 年 6 月 19 日（Study Day 305），コンピュータ断層撮影による肺塞栓症の検査（CT-PE）の結果，肺塞栓症は認められなかった。2015 年 6 月 19 日（Study Day 305），クレアチンキナーゼは 405 IU/L（基準範囲：30～400 IU/L），トロポニンは 9.3（上限値：14）であった。被験者は安定狭心症と診断された。被験者は 2015 年 6 月 17 日（Study Day 303）に経口用 clopidogrel（300 mg，1 日 1 回），経口用 clopidogrel（日付不明）（75 mg，1 日 1 回），2015 年 6 月 17 日および 18 日（Study Day 303 および Study Day 304）にヘパリン（低濃度，国際標準比で用量調節）および経口用 atorvastatin（40 mg，1 日 1 回），2015 年 6 月 17 日から 19 日（Study Day 303～305）まで経口用 acetylsalicylic acid（81 mg，1 日 1 回）および ramipril（2.5 mg，1 日 1 回）の投与を受けた。2015 年 6 月 19 日（Study Day 305），被験者は本事象から回復し，最終検査で異常が認められなかったため退院した。 被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の転倒（発現日：Study Day 202）であった。
	死因	―
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象もなし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象もなし
	病歴	子宮摘出（1988），皮膚炎（1994），全身性エリテマトーデス（2007），帯状疱疹（2011），レンサ球菌感染（2013），脂肪肝（2013），消化管感染（2014），口腔内潰瘍形成（右側口腔内潰瘍）（2014），口腔内潰瘍形成（口腔内潰瘍／口内炎：発現日不明），季節性アレルギー（1970～），うつ病（1995～），変形性関節症（2007～），末梢関節炎（2007～），関節リウマチ（2007～），体液貯留（2011～），甲状腺機能低下症（2011～），関節痛（両膝，両手首，両足首）（2013～），末梢性浮腫

10281002 女・64 白人（続き）	併用薬	使用目的：その他 alendronate，atorvastatin，auralgan，calcium with vitamin D NOS，cyclosporine，citalopram，ergocalciferol，ferrous sulphate，hydrochlorothiazide，hydroxychloroquine，levothyroxine，medinite，multivitamins，nitrofurantoin，olopatadine，paracetamol (acetaminophen)，ramipril，valaciclovir，acetaminophen/chlorpheniramine/dextromethorphan/pseudoephedrine

被験者番号：10371001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10371001
女・31
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。
<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 10 月 30 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 1 月 10 日
（Study Day 73）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 1 月 14 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 3 月 31 日
（Study Day 77）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 4 月 1 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 8 月 9 日
（Study Day 131）</td></tr></table>
2015 年 8 月 10 日（Study Day 132），被験者に潰瘍性大腸炎（重度の再燃）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。治験薬の投与は 2015 年 8 月 9 日（Study Day 131）の投与を最後に中止した。2015 年 8 月 10 日（Study Day 132），被験者は中止時の来院を行い，血便および粘液便が 11 回以上あったと報告した。2015 年 8 月 10 日（Study Day 132），臨床検査の結果は CRP 47.96 mg/L（下限値：5 mg/L）およびヘモグロビン 96 g/L（基準範囲：119～157 g/L）であった。CRP 増加により，同日，被験者は入院した。2015 年 8 月 17 日（Study Day 139），結腸切除が実施され，術後経過は問題なかった。2015 年 8 月 22 日（Study Day 144），被験者は本事象から回復し，退院した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値（基準範囲外値を含む）を以下の表に示した。
<table><tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>CRP (0-3 mg/L)</th><th>好中球数 (40.9-77%)</th><th>Hb (11.6-16.2 g/dL)</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>2014 年 10 月 30 日</td><td>-152</td><td>NA</td><td>88.6</td><td>10.3</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>2014 年 12 月 23 日</td><td>-98</td><td>5.47</td><td>73</td><td>10.6</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>2015 年 3 月 25 日</td><td>-6</td><td>11.67</td><td>NA</td><td>NA</td></tr><tr><td></td><td>2015 年 4 月 1 日</td><td>1</td><td>NA</td><td>83.8</td><td>10.1</td></tr><tr><td></td><td>2015 年 4 月 30 日</td><td>30</td><td>NA</td><td>87.2</td><td>9.7</td></tr><tr><td></td><td>2015 年 8 月 10 日</td><td>132</td><td>NA</td><td>77.7</td><td>10.2</td></tr></table>表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CRP＝C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし

被験者の身体的診察で，2015 年 9 月 15 日（Study Day 168）に認められた正中線上の術後瘢痕および右下腹部の回腸瘻造設部位を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>ウイルス感染（2015），潰瘍性大腸炎（2015），クッシング様症状</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日 (Study Day)</th><th>投与終了日 (Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisone</td><td>1</td><td>7</td><td>12.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>8</td><td>14</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>15</td><td>21</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>22</td><td>29</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>30</td><td>37</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-433</td><td>144</td><td>3000 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr></table>
使用目的：その他
pantoprazole</td></tr>
</table>

被験者番号：10421002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>10421002
男・45
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 11 月 8 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 1 月 9 日
（Study Day 63）</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 1 月 10 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 3 月 5 日
（Study Day 55）</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 3 月 6 日
（Study Day 1）</td><td>継続中</td></tr>
</table>

2014 年 3 月 18 日（Study Day 13），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者に潰瘍性大腸炎の症状の悪化，1 日 20～25 回の排便（しばしば出血のみ）および腹痛が認められた。被験者の体重は 8 kg 減少していた。入院時，被験者に疲労がみられた。入院中に臨床検査が実施された。被験者はこれらの症状に対して，2014 年 3 月 18 日から 24 日（Study Day 13～19）まで amino acids/electrolytes/dextrose/lipid injectable emulsion，2014 年 3 月 18 日から 25 日（Study Day 13～20）まで静注用 ciprofloxacin，2014 年 3 月 18 日から 27 日（Study Day 13～22）まで milangan および metronidazole，2014 年 3 月 22 日から 24 日（Study Day 17～19）まで amino acids/lactic acid/ lactic acid producing organisms metabolic products，2014 年 3 月 26 日から 31 日（Study Day 21～26）まで経口用 ciprofloxacin の投与を受けた。2014 年 3 月 18 日から 27 日（Study Day 13～22）まで methylprednisolone の投与量が 80 mg に増量された。2014 年 3 月 22 日（Study Day 17），被験者は本事象から回復し，2014 年 3 月 28 日（Study Day 23）に退院した。治験薬に対して取られた処置はなかった。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，好中球数（%）および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>h-CRP (0-3 mg/L) (0-10 mg/L[a*])</th><th>Hb (13-17.5 g/dL) (135-175 g/L[b*])</th><th>白血球数 (4.1-12.3 ×10^3/mm^3) (4-10×10^9/L[c*])</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>2013 年 11 月 8 日</td><td>-117</td><td>NA</td><td>13.7</td><td>6.5</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>2014 年 1 月 3 日</td><td>-61</td><td>NA</td><td>14.9</td><td>7.4</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2014 年 2 月 28 日</td><td>-5</td><td>3.87</td><td>15.0</td><td>7.8</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 3 月 18 日</td><td>13</td><td>132.3[a]</td><td>116[b]</td><td>7.1[c]</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 4 月 28 日</td><td>54</td><td>45.3[a]</td><td>13.5</td><td>8.8</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン，h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白， NA＝該当なし
a，b，c：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値。＊：CIOMS から引用

被験者の身体的診察で，2014 年 3 月 6 日および 4 月 3 日（Study Day 1 および Study Day 29）に認められた全身外観上の疲労，2014 年 4 月 3 日（Study Day 29）に認められた触診時の下腹部圧痛を除き，異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>四肢静脈血栓症（2013），靭帯損傷，肋骨骨折，頚部痛（2012～），腎結石症（2013 年に入院）</td></tr>
</table>

10421002 男・45 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎

	投与開始日（Study Day）	投与終了日（Study Day）	用量	投与経路	継続中
methylprednisolone	1	6	20 mg	経口	×
methylprednisolone	7	12	40 mg	経口	×
methylprednisolone	13	22	80 mg	静脈内	×
methylprednisolone	23	47	60 mg	経口	×
methylprednisolone	48	54	52 mg	経口	×
methylprednisolone	55	60	44 mg	経口	×
methylprednisolone	61	67	36 mg	経口	×
methylprednisolone	68	74	28 mg	経口	×
methylprednisolone	75	81	20 mg	経口	×
methylprednisolone	82	88	16 mg	経口	×
methylprednisolone	89	95	14 mg	経口	×
methylprednisolone	96	102	12 mg	経口	×
methylprednisolone	103	109	10 mg	経口	×
methylprednisolone	110	116	8 mg	経口	×
methylprednisolone	117	137	6 mg	経口	×
methylprednisolone	138	158	4 mg	経口	×
methylprednisolone	159	179	2 mg	経口	×
mesalazine	-646	記載なし	2400 mg	経口	○

使用目的：その他
atropine, dexamethasone, enoxaparin, esomeprazole, levofloxacin, lidocaine, potassium, erythromycin/zinc acetate

被験者番号：10461002

<table>
<tr><td>被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>排便回数増加</td></tr>
<tr><td></td><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">10461002
女・43
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 7 月 11 日（Study Day 1） | 2013 年 9 月 11 日（Study Day 63）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 9 月 12 日（Study Day 1） | 継続中 [a]
a. 本被験者の最終投与日は，2013 年 11 月 4 日（Study Day 54）であった。

2013 年 11 月 5 日（Study Day 55），効果不十分により治験薬投与期間中に本被験者に対する治験を中止した。2013 年 11 月 15 日（Study Day 65），被験者の排便回数が顕著に増加し，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。入院後数日間，排便回数がさらに増加した。被験者は潰瘍性大腸炎の救済治療として静注用 infliximab（400 mg）の投与を週に 2 回または 3 回受けた。本事象の発現前に本被験者に対する治験を中止したため，治験薬に対して取られた処置は該当なしであった。2013 年 11 月 22 日（Study Day 72），被験者は退院した。2013 年 11 月 29 日（Study Day 79），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>帝王切開（1992），うつ病（2006～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
budesonide | 55 | 記載なし | 2 mg | 直腸内 | ○
prednisone | -118 | 21 | 25 mg | 経口 | ×
prednisone | 22 | 29 | 20 mg | 経口 | ×

使用目的：その他
clonazepam，levonorgestrel，omeprazole，trazodone，venlafaxine</td></tr>
</table>

被験者番号：10461003

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>脊椎痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">10461003
男・49
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 7 月 12 日（Study Day 1） | 2013 年 9 月 12 日（Study Day 63）
A3921096 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 9 月 13 日（Study Day 1） | 2014 年 9 月 11 日（Study Day 364）
A3921139 | トファシチニブ 5 mg BID | 2014 年 9 月 12 日（Study Day 1） | 継続中

2015 年 1 月 15 日（Study Day 126），被験者に脊椎痛症候群（頚部）が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。コンピュータ断層撮影検査および神経学的検査で脊椎痛症候群（頚部）と診断された。被験者は 2015 年 1 月 15 日から 20 日（Study Day 126～131）まで betahistine, guaifenesin, magnesium sulfate，metoclopramide hydrochloride，omeprazole，tramadol および trimecaine hydrochloride による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 1 月 20 日（Study Day 131），被験者は退院した。2015 年 9 月 1 日（Study Day 355），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>扁桃炎（2013），口腔ヘルペス（2014），帯状疱疹（2014），末梢関節炎，高血圧（2008～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
amoxicillin，calcium carbonate with vitamin D，perindopril arginine</td></tr>
</table>

被験者番号：10471002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>悪心，椎骨脳底動脈不全，回転性めまい</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10471002
女・61
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 9 月 12 日（Study Day 1） | 2013 年 11 月 10 日（Study Day 60）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 11 月 11 日（Study Day 1） | 継続中

2014 年 12 月 8 日（Study Day 393）から被験者に悪心，椎骨脳底低潅流および回転性めまいが発現した。2014 年 12 月 12 日（Study Day 397），被験者にこれらの症状が認められ，入院した。治験担当医師によりこれらの事象の重症度は中等度と判断された。2014 年 12 月 12 日（Study Day 397），脳のコンピュータ断層撮影検査で大脳の不明瞭な局所性病変が認められたが，2015 年 1 月 22 日（Study Day 438）の脳の磁気共鳴画像検査では確認されなかった。病因は明らかにならず，動脈性高血圧による可能性が高かった。被験者はこれらの事象に対して 2014 年 12 月 12 日および 13 日（Study Day 397 および Study Day 398）に magnesium 輸液，2014 年 12 月 17 日（Study Day 402）から gabapentin による治療を受けた。これらの事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 12 月 17 日（Study Day 402），被験者はこれらのすべての事象から回復した。
被験者の身体的診察で Study Day 30 に認められた高血圧を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の交感神経性後頚部症候群（発現日：Study Day 393）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>胆嚢切除（1999），胆石症（1999），壊疽性膿皮症，閉経（2005～），脊椎痛（2013～），不安，高血圧，心房粗動，頭痛，骨減少症，静脈瘤</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
budesonide | -122 | 記載なし | 6 mg | 経口 | ○
mesalazine | -122 | 記載なし | 2000 mg | 経口 | ○

使用目的：その他
amlodipine，atorvastatin，bromazepam，clopidogrel，diclofenac，enoxaparin，fosinopril，furosemide，ginkgo biloba extract，moduretic，omeprazole，piroxicam betadex</td></tr>
</table>

被験者番号：10471004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10471004
女・33
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 12 月 5 日（Study Day 1） | 2014 年 2 月 6 日（Study Day 64）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 2 月 7 日（Study Day 1） | 2015 年 2 月 22 日（Study Day 381）

2015 年 2 月 26 日（Study Day 385），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は，効果不十分により治験薬投与期間中の 2015 年 2 月 22 日（Study Day 381）の投与を最後に治験薬の投与を中止し，2015 年 2 月 23 日（Study Day 382）に本被験者に対する治験を中止し，2015 年 2 月 23 日（Study Day 382）から ciprofloxacin の投与，ならびに metronidazole および静注用ステロイドによる治療を受けた。本被験者に対する治験を中止していたため，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 3 月 13 日（Study Day 400），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，ヘモグロビンは基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
被験者の身体的診察で 2014 年 1 月 31 日（Study Day -6），2015 年 2 月 6 日（Study Day 365）および 2015 年 2 月 23 日（Study Day 382）に認められた腹痛，2015 年 2 月 6 日（Study Day 365）に認められた潰瘍性大腸炎（悪化）による筋骨格痛，2015 年 2 月 6 日（Study Day 365）および 2015 年 2 月 23 日（Study Day 382）に認められた潰瘍性大腸炎（悪化）による全身外観の異常，2015 年 2 月 23 日（Study Day 382）に認められた筋骨格痛を除き，異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の胃腸炎（発現日：Study Day 110）および中等度のアメーバ症（発現日：Study Day 386）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>乳房障害（2008 年に手術），外陰部腟炎，貧血，うつ病，疲労，関節痛，末梢関節炎，仙腸骨炎</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日（Study Day）</th><th>投与終了日（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>1</td><td>32</td><td>8 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>33</td><td>46</td><td>6 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>47</td><td>57</td><td>4 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>361</td><td>370</td><td>8 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>budesonide</td><td>365</td><td>379</td><td>2 mg</td><td>直腸内</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>371</td><td>373</td><td>12 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>374</td><td>379</td><td>16 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>380</td><td>381</td><td>32 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>382</td><td>記載なし</td><td>4800 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
DL-Serine/ferrous sulfate，alprazolam，escitalopram，femodene，minalgan，nimeuslide，omeprazole，magnesium aspartate/potassium aspartate，paroxetine hydrochloride</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139試験の Day 1までの日数	好中球数 (40.9-77%)	血小板数 (140-450 $\times10^3/mm^3$)	白血球数 (4.1-12.3 $\times10^3/mm^3$)	Hb (11.6-16.2 g/dL)
A3921094	2013 年 12 月 5 日	-63	81.2	535	14.1	10.4
A3921139	2014 年 1 月 31 日	-6	71.7	397	13.1	11.3
	2015 年 2 月 6 日	365	79.5	472	13.9	11.9
	2015 年 2 月 23 日	382	85.1	544	15.0	12.0
	2015 年 3 月 23 日	410	85.7	619	16.5	10.8

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン

被験者番号：10471006

<table>
<tr><td>被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>腎結石症</td></tr>
<tr><td></td><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">10471006
男・37
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 6 月 17 日（Study Day 1） / 2013 年 8 月 18 日（Study Day 63）
A3921096 / トファシチニブ 5 mg BID / 2013 年 8 月 19 日（Study Day 1） / 2014 年 8 月 28 日（Study Day 375）
A3921139 / トファシチニブ 5 mg BID / 2014 年 8 月 29 日（Study Day 1） / 2015 年 4 月 15 日（Study Day 230）

2014 年 9 月 29 日（Study Day 32），被験者に腎結石症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中程度と判断された。2014 年 9 月 29 日（Study Day 32），被験者に腹痛が発現し，2014 年 9 月 30 日（Study Day 33）に入院した。2014 年 9 月 30 日（Study Day 33）の X 線検査で小腸係蹄の亜イレウスが示唆された。2014 年 10 月 1 日（Study Day 34）の超音波検査で腎結石症が示唆された。入院中，CRP は 31.8 mg/L（基準範囲は不明）であった。本事象に対して被験者は 2014 年 9 月 30 日から 10 月 3 日（Study Day 33～36）まで鎮痙薬の fenpiverinium bomide/metamizole/pitofenone hydrochloride（5 mL）／生理食塩液（500 mL）の点滴による治療を 1 日 2 回受けた。本事象により 2014 年 10 月 1 日および 2 日（Study Day 34 および Study Day 35）に治験薬および mesalazine 錠の投与を中断し，2014 年 10 月 3 日（Study Day 36）に再開した。2014 年 10 月 3 日（Study Day 36），被験者は本事象から回復し，退院した。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>仙腸骨炎（2013），胃炎（1996～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） / 投与終了日（Study Day） / 用量 / 投与経路 / 継続中
prednisone / -489 / 記載なし / 100 mg / 直腸内 / ○
mesalazine / -373 / 記載なし / 2000 mg / 経口 / ○

使用目的：その他
benzoyl peroxide，clarithromycin，codeine，folic acid，ioversol，methylprednisolone，midazolam，terbinafine，erythromycin/zinc acetate</td></tr>
</table>

被験者番号：10481004

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>心膜炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">10481004
男・40
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 3 月 12 日（Study Day 1） | 2015 年 5 月 12 日（Study Day 62）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 5 月 13 日（Study Day 1） | 継続中

2015 年 7 月 5 日（Study Day 54），被験者に心膜炎が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 7 月 5 日（Study Day 54），被験者は胸痛のため入院した。同日，心電図検査で胸部誘導波形の上昇が認められ，臨床検査の結果は，クレアチンキナーゼ 130～148 IU/L（基準範囲：50～270 IU/L），クレアチンキナーゼ MB 1.1～1.3 µg/L（基準範囲：7.0 µg/L 未満）およびトロポニン T 20 ng/L 超（基準範囲：14 ng/L 未満）であった。被験者は心膜炎と診断された。本事象に対して被験者は 2015 年 7 月 5 日から 8 月 4 日（Study Day 54～84）まで ibuprofen による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 7 月 6 日（Study Day 55），被験者は退院した。2015 年 8 月 4 日（Study Day 84），被験者は本事象から回復した。被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>心膜炎（2006，2009，2010），ビタミン D 欠乏（2015），胃腸炎（2015），不眠症（2015），肥満（2005～），関節痛（膝痛）（2013～），末梢神経損傷</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
cetirizine，fexofenadine，pantoprazole，paracetamol（acetaminophen），tramadol，zopiclone</td></tr>
</table>

被験者番号：10511001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>妊娠時の母体の曝露</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10511001
女・28
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / プラセボ / 2013 年 12 月 18 日（Study Day 1） / 2014 年 2 月 13 日（Study Day 58）
A3921096 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 2 月 14 日（Study Day 1） / 2014 年 4 月 14 日（Study Day 60）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 4 月 15 日（Study Day 1） / 2015 年 8 月 5 日（Study Day 478）

2015 年 8 月 10 日（Study Day 483），医師は被験者の妊娠について連絡を受けた。被験者の最終月経日は 2015 年 6 月 30 日（Study Day 442）であった。被験者の最終来院日は 2015 年 7 月 7 日（Study Day 449）であり，妊娠反応検査の結果は陰性であった。妊娠中，被験者に喫煙，アルコール摂取および違法薬物使用はなかった。妊娠歴がないため産科受診歴は該当なしであった。初期曝露時の妊娠は該当なしであった。2015 年 8 月 5 日（Study Day 478）に治験薬の投与を中止し，2015 年 8 月 10 日（Study Day 483）に本被験者に対する治験を中止した。最終報告時点で妊娠の転帰は不明であった。出産予定日は 2016 年 4 月 5 日（Study Day 722）と報告された。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>－</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>結節性紅斑（2014），骨粗鬆症</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） / 投与終了日（Study Day） / 用量 / 投与経路 / 継続中
mesalazine / -5704 / 記載なし / 2400 mg / 経口 / ○

使用目的：その他
alendronate，ethinyl estradiol/desogestrel</td></tr>
</table>

被験者番号：10561002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>10561002
男・43
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 2 月 20 日（Study Day 1） / 2014 年 4 月 21 日（Study Day 61）
A3921096 / プラセボ / 2014 年 4 月 22 日（Study Day 1） / 2014 年 7 月 2 日（Study Day 72）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 7 月 2 日（Study Day 1） / 2015 年 3 月 12 日（Study Day 254）

潰瘍性大腸炎（悪化）により 2015 年 3 月 12 日（Study Day 254）の投与を最後に治験薬の投与を中止した。2015 年 3 月 13 日（Study Day 255），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 3 月 13 日（Study Day 255），被験者に重度の下痢および 38°C の発熱が認められ，入院した。同日，腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査で活動期にある大腸炎が認められ，経口用 prednisolone（15 mg，1 日 2 回），経口用 salazopyrin（2 g，1 日 2 回），静注用 Schatzki Ringer（1000 mL）および鎮痙薬の静注用 drotaverine hydrochloride（80 mg，1 日 3 回）の投与が開始された。2015 年 3 月 16 日（Study Day 258），S 状結腸検査で肛門から 35 cm の部位に偽性ポリポーシスおよび浮腫状の出血性潰瘍が認められた。被験者は 2015 年 3 月 13 日（Study Day 255）から経口用 sulfasalazine（500 mg，1 日 2 回），2015 年 3 月 13 日から 20 日（Study Day 255～262）まで methylprednisolone（50 mg），2015 年 3 月 13 日から 18 日（Study Day 255～260）まで静注用 ciprofloxacin（500 mg, 1 日 2 回），および 2015 年 3 月 21 日（Study Day 263）から methylprednisolone（25 mg）による治療を受けた。診断検査の結果，サイトメガロウイルス免疫グロブリン（Ig）G は陽性，サイトメガロウイルス IgM は陰性，赤痢アメーバ抗原は陽性およびロタウイルスは陽性であった。2015 年 3 月 20 日（Study Day 262），被験者は本事象から回復し，同日，良好な状態で退院した。効果不十分により本被験者に対する治験を中止し，2015 年 4 月 16 日（Study Day 289）に中止時の来院を行った。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号 / 検査日 / A3921139 試験の Day 1 までの日数 / Hb (13.0–17.5 g/dL) / 好中球数 (40.9–77%)
A3921095 / 2014 年 2 月 20 日 / -131 / 10.6 / 74.1
A3921096 / 2014 年 4 月 17 日 / -75 / 10.6 / 74.8
A3921139 / 2014 年 5 月 19 日 / -43 / NA / NA
2015 年 4 月 16 日 / 289 / 9.8 / 79.4
2015 年 5 月 14 日 / 317 / 7.5 / 63.1
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし

被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の高コレステロール血症（発現日：Study Day 189），中等度の関節痛（発現日：Study Day 304）および中等度の貧血（発現日：Study Day 317）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>乾癬</td></tr>
</table>

10561002 男・43 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 使用目的：その他 simvastatin

使用目的：潰瘍性大腸炎

	投与開始日（Study Day）	投与終了日（Study Day）	用量	投与経路	継続中
methylprednisolone	1	133	4 mg	経口	×
methylprednisolone	134	140	2 mg	経口	×
prednisolone	255	262	50 mg	経口	×
prednisolone	263	記載なし	20 mg	経口	○
sulfasalazine	-175	255	3 g	経口	○
sulfasalazine	255	記載なし	1000 mg	経口	○

被験者番号：10561003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>直腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10561003
男・43
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 5 月 20 日（Study Day 1） | 2014 年 7 月 21 日（Study Day 63）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 7 月 22 日（Study Day 1） | 2015 年 2 月 25 日（Study Day 219）

効果不十分により 2015 年 2 月 25 日（Study Day 219）の投与を最後に治験薬の投与を中止した。2015 年 3 月 16 日（Study Day 238），被験者に化膿性の直腸傍結合組織炎が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 3 月 16 日（Study Day 238），被験者は，本事象発現前の数日間に肛門部に疼痛があり，入院前数日間に直腸部の疼痛，黒色の血便および排便痛があったと述べた。また，被験者に便または膿である茶色の分泌物を排出する赤色の形成物（直径数ミリ）も認められた。同日，手術によって肛門括約筋が切除され，肛門周囲膿瘍の切開，切除および創傷閉鎖後の消毒が行われた。被験者は，2015 年 3 月 16 日から 22 日（Study Day 238～240）に cefadroxil，2015 年 3 月 20 日から 29 日（Study Day 242～251）に tramadol（100 mg，1 日 2 回）および pentasa（1000 mg，1 日 2 回）による治療を受けた。治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 3 月 20 日（Study Day 242），被験者は退院した。2015 年 3 月 31 日（Study Day 253），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>直腸炎（手術済み，2010）膀胱炎（2014），高血圧（2014～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎

投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
methylprednisolone | -91 | 29 | 16 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 30 | 43 | 12 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 44 | 50 | 8 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 51 | 57 | 6 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 58 | 64 | 4 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 65 | 71 | 2 mg | 経口 | ×
methylprednisolone | 72 | 記載なし | 0 mg | 経口 | ○
methylprednisolone | 219 | 238 | 8 mg | 経口 | ×
mesalazine | -132 | 241 | 3 g | 経口 | ×

使用目的：その他
ciprofloxacin，valsartan/hydrochlorothiazide，valsartan</td></tr>
</table>

被験者番号：10581001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>妊娠時の母体の曝露</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10581001
女・40
不明</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 7 月 24 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 9 月 23 日
（Study Day 62）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 9 月 24 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 10 月 15 日
（Study Day 387）</td></tr></table>
妊娠の疑いにより 2015 年 10 月 15 日（Study Day 387）に治験薬の投与を中止した。2015 年 10 月 21 日（Study Day 393），被験者は血清妊娠反応検査の結果が陽性であることを確認した。治験実施施設により妊娠は医学的に重要と判断され，胎児の先天異常／先天性欠損に至る可能性があると報告された。2015 年 10 月 21 日（Study Day 393）に本被験者に対する治験を中止した。最終月経日は 2015 年 9 月であり，推定受胎日は 2015 年 10 月であった。前回の妊娠検査は 2015 年 9 月 23 日（Study Day 365）の Month 12 の来院時に治験担当医師により実施され，結果は陰性であった。動物で示されたトファシチニブの催奇形性リスクにより，被験者は速やかに中絶を決めた。2015 年 10 月 26 日（Study Day 398），薬剤投与による中絶が実施された。妊娠期間中に被験者に喫煙，アルコール摂取および違法薬物の使用はなかった。2015 年 10 月 28 日（Study Day 400），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で Study Day 29 に認められた指の疣贅を除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>口腔咽頭痛（2014），嚥下痛（2014），歯肉炎（2014），結膜炎（2014），痔核，爪囲炎，貧血，無力症</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
ascorbic acid with herbal extract NOS/hesperidin，doxycycline，electrolytes NOS with macrogol，ferrous sulfate，homeopatics NOS，metronidazole，nitrofurantoin，other dermatolgical preparations，trimebutine/ruscogenin，tramadol，wart and anti-corn preparations</td></tr>
</table>

被験者番号：10611002

<table>
<tr><td rowspan="9">被験者番号
性別・年齢
人種

10611002
男・33
不明</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>腎仙痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 3 月 27 日（Study Day 1） | 2014 年 5 月 27 日（Study Day 62）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 5 月 27 日（Study Day 1） | 継続中

2015 年 8 月 31（Study Day 462），被験者に腎仙痛が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断され，被験者は入院した。被験者に重度の腹痛も発現した。2015 年 8 月，腹部のコンピュータ断層撮影で左側腹部に閉塞性尿路（尿道）結石症が認められた。被験者は鎮痛薬の投与を受け，2015 年 8 月 31 日から 9 月 6 日（Study Day 462～468）までアルファ遮断薬の alfuzosin（10 mg）の経口投与を受けた。2015 年 9 月 3 日（Study Day 465），被験者は本事象から回復した。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は腹痛（発現日：Study Day -75）および軽度の胃腸炎（Study Day 5，Study Day 6，Study Day 93～103，Study Day 467，Study Day 468）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>サイトメガロウイルス感染（2011），腎仙痛（2011），直腸炎（2011～），腹痛</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -112 | 記載なし | 8 g | 経口 | ○

使用目的：その他
phloroglucinol dihydrate/trimethylphloroglucinol，tramadol</td></tr>
</table>

被験者番号：10681002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>腹痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10681002
女・29
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 6 月 19 日（Study Day 1） | 2013 年 8 月 18 日（Study Day 61）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 8 月 19 日（Study Day 1） | 2013 年 12 月 30 日（Study Day 134）

2013 年 12 月 30 日（Study Day 134），被験者は治験薬の服用を中止し，妊娠可能な状態となった。2014 年 2 月 6 日（Study Day 172），被験者は本治験への参加を継続する意思がないため同意を撤回し，本被験者に対する治験を中止した。2014 年 2 月 20 日（Study Day 186），被験者に腹痛が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。被験者は妊娠していたため来院した。膵炎および潰瘍性大腸炎の症状の評価および関連する臨床検査の結果からこれらは否定された。本事象は治験中止後に発現した事象のため治験薬に対して取られた処置は該当なしであった。2014 年 2 月 25 日（Study Day 191），被験者は腹痛から回復し，退院した。本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>h-CRP</th><th>リパーゼ</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>2013 年 6 月 19 日</td><td>-60</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2013 年 8 月 12 日</td><td>-6</td><td>8.36[a]</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 2 月 20 日</td><td>186</td><td>20[b]</td><td>136[b]</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 2 月 24 日</td><td>190</td><td>7.1[b]</td><td>87[b]</td></tr>
</table>
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a：基準範囲＝0～3 mg/L
b：CIOMS に基準範囲の記載なし

被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>腹痛（1985～），片頭痛（2000～），季節性アレルギー（2003～），頭痛（2003～），自律神経失調（2008～），体重増加</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日 (Study Day)</th><th>投与終了日 (Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>1</td><td>記載なし</td><td>0 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>-6195</td><td>134</td><td>6 g</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>150</td><td>記載なし</td><td>6 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>172</td><td>記載なし</td><td>4 g</td><td>直腸内</td><td>○</td></tr>
</table>
使用目的：その他
folic acid，metoclopramide，etonogestrel/ethinyl estradiol (vaginal ring)，opipramol，salbutamol</td></tr>
</table>

被験者番号：10701003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>卵巣嚢胞</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">10701003
女・40
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 治験薬 投与開始日 投与終了日
A3921095 プラセボ 2013 年 9 月 27 日（Study Day 1） 2013 年 11 月 27 日（Study Day 62）
A3921139 トファシチニブ 10 mg BID 2013 年 11 月 28 日（Study Day 1） 継続中

2014 年 6 月 27 日（Study Day 212），被験者は左側卵巣嚢胞のため入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。嚢胞は 8 cm を超える大きさであった。本事象に対して被験者は入院中に腹腔鏡検査および腺摘出術を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 7 月 1 日（Study Day 216），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の外陰腟真菌感染（発現日：Study Day 688）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>子宮摘出（2008），頭痛（2013），口腔ヘルペス（2013），鼻炎（2013），喘息，季節性アレルギー，ラクトース不耐性，肥満，末梢関節炎</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日 (Study Day) 投与終了日 (Study Day) 用量 投与経路 継続中
mesalazine -5809 記載なし 4500 mg 経口 ○

使用目的：その他
amoxicillin w/clavulanate，atorvastatin，budesonide w/formoterol fumarate，clotrimazole，colecalciferol，ipratropium，levocabastine，metamizole，tilactase</td></tr>
</table>

被験者番号：10721004

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>尿管結石症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">10721004
男・37
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 7 月 31 日（Study Day 1） | 2013 年 9 月 30 日（Study Day 62）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 10 月 1 日（Study Day 1） | 継続中

2015 年 3 月 14 日（Study Day 530），被験者に尿管結石症が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者に背部痛が認められた。臨床検査の結果は，活性化部分トロンボプラスチン時間 24 秒（基準範囲：26～36 秒），血中クレアチニン 95 μmol/L（基準範囲：59～104 μmol/L），トロンビン時間 85%（基準範囲：70～120%），白血球数 8.29×10^9/L（基準範囲：$3.9\sim10.2\times10^9$/L）であり，いずれも顕著な病理所見ではなかった。超音波検査も実施された。2015 年 3 月 14 日（Study Day 530），尿試験紙による分析および超音波検査では，尿管結石は認められなかった。被験者は経口用 metamizole［500 mg，2015 年 3 月 14 日および 15 日（Study Day 530 および Study Day 531）］，経口用 hyoscine butylbromide（20 mg），butylscopolamine，metamizole，経口用 tamsulosin（0.4 mg）による治療を受けた。2015 年 3 月 15 日（Study Day 531），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の尿路感染（発現日：Study Day 120）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>鼻咽頭炎，口腔咽頭痛</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日（Study Day）</th><th>投与終了日（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisolone</td><td>-76</td><td>14</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>15</td><td>21</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>22</td><td>28</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>29</td><td>35</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>36</td><td>記載なし</td><td>0 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-5751</td><td>記載なし</td><td>3 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
butylscopolamine，calcium，ergocalciferol，omeprazole，tetanus vaccine</td></tr>
</table>

被験者番号：10741001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>胸痛，大うつ病</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">10741001
男・31
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。
<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 9 月 9 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 11 月 12 日
（Study Day 65）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 11 月 13 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 3 月 18 日
（Study Day 491）</td></tr></table>
2014 年 8 月 24 日（Study Day 285），被験者に胸痛が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。同日，被験者は入院し，心電図（ECG）検査を受けた。ECG の結果は正常であった。2014 年 8 月 26 日（Study Day 287），心エコー像および負荷心エコー像は正常であった。2014 年 8 月 27 日（Study Day 288），被験者は退院した。2014 年 9 月 4 日（Study Day 296），上部消化管内視鏡検査で非びらん性胃食道逆流症および洞胃炎が認められた。胃生検標本からは悪性疾患，ヘリコバクター感染および腸上皮化生は認められなかったが，組織学的に過去にヘリコバクター感染により発症したと推定される胃炎が認められた。Bisoprolol および pantoprazole による治療が行われた。最終報告時点で胸痛は持続していた。治験薬に対して取られた処置はなかった。
2015 年 1 月 7 日（Study Day 421），被験者に大うつ病が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象のため被験者は入院した。入院中，被験者に貧血の悪化，ADHD（注意欠陥多動性障害），社交恐怖症および広場恐怖症が認められた。被験者は行動療法を開始し，ADHD に対して methylphenidate による治療を受けた。2015 年 3 月 18 日（Study Day 491），被験者に本治験への参加を継続する意思がないため，本被験者に対する治験を中止した。2015 年 4 月 8 日（Study Day 512），被験者は退院した。最終報告時点で大うつ病は持続していた。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>胸痛：あり
大うつ病：なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>心房細動（2012），不安障害（1988～），貧血（2013～），足骨折（踵）（2013～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisolone</td><td>-33</td><td>記載なし</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>1</td><td>8</td><td>17.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>9</td><td>15</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>16</td><td>71</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>72</td><td>78</td><td>17.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>79</td><td>85</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>86</td><td>92</td><td>12.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>93</td><td>99</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>100</td><td>106</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>107</td><td>115</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>116</td><td>134</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisolone</td><td>135</td><td>記載なし</td><td>0 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-91</td><td>記載なし</td><td>3.6 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
bisoprolol，enoxaparin，ethacridine lactate，ferric carboxymaltose，ferrous glycine sulfate，lansoprazole，calcium carbonate，methylphenidate，multivitamins with minerals，pantoprazole，paracetamol，saccharated iron oxide</td></tr>
</table>

被験者番号：10741006

<table>
<tr><td rowspan="4">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="3">10741006
女・27
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 7 月 7 日（Study Day 1） | 2014 年 9 月 4 日（Study Day 60）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 9 月 5 日（Study Day 1） | 2014 年 11 月 27 日（Study Day 84）

2014 年 11 月 20 日（Study Day 77），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。被験者は，2014 年 11 月 17 日（Study Day 74）から下痢の悪化および 2014 年 11 月 20 日（Study Day 77）から悪心もあったと述べた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2014 年 11 月 21 日（Study Day 78）の外来診療所への来院時，被験者は前日の 2014 年 11 月 20 日（Study Day 77）に関節痛，筋肉痛，頭痛，および 39°C を超える発熱があったと述べた。被験者に頻脈が認められたが発熱はなかった（日付不明）。触診時に軽度の腹部圧痛が認められ，ヘマトクリット値は正常，血便は認められなかった。尿検査，胸部 X 線検査，血液培養検査および便検査が行われ，感染症の可能性は除外された（日付不明）。被験者は高熱が持続していたが入院を拒否したため，電話による追跡調査が実施された。治験薬の投与は 2014 年 11 月 27 日（Study Day 84）の投与を最後に中止した。2014 年 12 月 3 日（Study Day 90），被験者は入院した。入院中，被験者は便検査，血液培養検査，血清学検査，ウイルス検査，胸部 X 線検査および超音波検査を受け，経口抗菌薬の ciprofloxacin（400 mg，1 日 2 回）および metronidazole（500 mg，1 日 3 回）による治療を受けた。Prednisolone の投与量は変更されなかった。2014 年 12 月 4 日（Study Day 91）に実施された便検査および胸部 X 線検査の結果は陰性であり，血液学検査で白血球増加症の持続が認められた。2014 年 12 月 6 日（Study Day 93）から静注用 corticosteroids による治療が追加され，本治療は 2014 年 12 月 8 日（Study Day 95）から経口用 corticosteroids（60 mg，1 日 1 回）に変更された。被験者は潰瘍性大腸胃炎（悪化）から軽快し，2014 年 12 月 9 日（Study Day 96）に退院した。同日，効果不十分により治験薬投与期に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 12 月 15 日（Study Day 102），被験者は尿検査，便検査および胸部 X 線検査を受けた。2014 年 12 月 29 日（Study Day 116），被験者は本事象から回復した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，好中球数（%），血小板数およびヘモグロビンは基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値（基準範囲外値）を以下の表に示した。

試験番号 | 検査日 | A3921139 試験の Day 1 までの日数 | h-CRP（0-8 mg/L） | 白血球数（4.1-12.3×10³/μL）（4.4-11.3×10³/μL[a]）
A3921094 | 2014 年 7 月 7 日 | -59 | NA | 25.5
A3921139 | 2014 年 10 月 10 日 | 36 | NA | 18.4
2014 年 11 月 21 日 | 78 | 22 | 19.5
2014 年 11 月 27 日 | 84 | 84 | 22.4[a]
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

被験者の身体的診察で Study Day 78 に認められた軽度の右上腹部痛，上背部および背側皮膚の既存のそう痒を伴う発疹（白色）を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の下痢（発現日：Study Day 74）ならびに中等度の悪心および嘔吐（発現日：いずれも Study Day 77）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">10741006
女・27
白人（続き）</td><td>病歴</td><td>白血球増加症（2010），裂肛（2013），胃炎（2013），浮動性めまい（2014），月経困難症（2014），カンジダ感染（2014），頭痛（2011～），低血圧，末梢関節炎，ざ瘡，仙腸骨炎，脊柱変形</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>-78</td><td>15</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>16</td><td>29</td><td>17.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>30</td><td>50</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>51</td><td>64</td><td>12.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>65</td><td>90</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>93</td><td>94</td><td>85 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>95</td><td>99</td><td>60 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>100</td><td>104</td><td>50 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>105</td><td>109</td><td>40 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>110</td><td>115</td><td>30 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>116</td><td>122</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
</table>
使用目的：その他
dimenhydrinate，gentamicin，metamizole，pantoprazole，paracetamol</td></tr>
</table>

被験者番号：10811002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>子宮頚部出血</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">10811002
女・46
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 5 月 20 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 7 月 23 日
（Study Day 65）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2014 年 7 月 24 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 8 月 2 日
（Study Day 375）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2015 年 8 月 3 日
（Study Day 1）</td><td>継続中</td></tr></table>
被検者は 2015 年 8 月 14 日（Study Day 12）の婦人科への定期訪問時に子宮内器具（IUD）の除去を受け，本器具表面に付着した頚部細胞が分析へ送られた。2015 年 8 月 14 日（Study Day 12）の組織病理検査で子宮頚部の異型細胞が認められ，被験者は 2015 年 9 月 22 日（Study Day 51）に子宮頚部円錐切除および分割掻爬を受けた。2015 年 9 月 23 日（Study Day 52）の組織病理検査で軽度の子宮頚部上皮異形成が認められた。2015 年 9 月 30 日（Study Day 59），被験者に子宮頚部出血が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。同日，被検者は本事象のため入院した。退院要約によると子宮頚部出血は子宮頚部円錐切除部位の小動脈の出血であった。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 10 月 1 日（Study Day 60），被験者は外科縫合を受け，本事象から回復した。同日，被験者は退院した。
被験者の身体的診察で皮膚の表在性基底細胞癌（発現日：Study Day 179）を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の子宮頚部上皮異形成（発現日：Study Day 50）であった。
2016 年 1 月 21 日（Study Day 172），被験者に皮膚の基底細胞癌（非重篤な有害事象）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。治験薬に対して取られた処置はなかった。2016 年 4 月 8 日（Study Day 250），基底細胞腫の完全切除が実施された。同日，被験者は本事象から回復した。治験担当医師により基底細胞癌（皮膚の表在性基底細胞癌）は治験薬との因果関係ありと判断された。
本事象は悪性腫瘍判定委員会により仙尾骨部の皮膚の基底細胞癌と判定された。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>なし</td></tr>
</table>

被験者番号：10851002

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種

10851002
男・39
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>鎖骨骨折</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 6 月 19 日（Study Day 1） | 2014 年 8 月 20 日（Study Day 63）
A3921096 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 8 月 21 日（Study Day 1） | 2015 年 8 月 27 日（Study Day 372）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 8 月 28 日（Study Day 1） | 継続中

2015 年 10 月 26 日（Study Day 60），被験者はジョギング中に転倒し，左鎖骨を骨折した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 10 月 27 日（Study Day 61），被験者は地元の外傷クリニックに入院し，髄内固定術を受けた。同日，被験者は本事象から回復した。2015 年 10 月 30 日（Study Day 64），被験者は退院した。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の転倒（発現日：Study Day 60）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>関節炎（2014～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -1284 | 記載なし | 6 g | 経口 | ○</td></tr>
</table>

被験者番号：11141001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>帯状疱疹</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">11141001
男・34
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 7 月 21 日（Study Day 1） / 2014 年 10 月 1 日（Study Day 73）
A3921096 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 10 月 2 日（Study Day 1） / 2014 年 12 月 24 日（Study Day 84）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 12 月 24 日（Study Day 1） / 2015 年 1 月 14 日（Study Day 22）

2015 年 1 月 14 日（Study Day 22），被験者に帯状疱疹が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。同日，被験者に非重篤の中等度の潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。被験者は 10 日間以上続く潰瘍性大腸炎（症状の悪化）のため入院した（日付不明）。被験者は身体的診察時に右鼡径部の帯状疱疹と診断された。被験者は 2015 年 1 月 15 日（Study Day 23）から静注用 aciclovir（750 mg，1 日 3 回）による治療を受けた。入院当日の便培養検査の結果，サルモネラ菌は陽性，Clostridium difficile 毒素は陰性であった。2015 年 1 月 19 日（Study Day 27），軟性 S 状結腸鏡検査で重度の大腸炎が認められた。潰瘍性大腸炎（悪化）により，2015 年 1 月 14 日（Study Day 22）を最後に治験薬の投与を中止し，2015 年 1 月 19 日（Study Day 27）に本被験者に対する治験を中止した。被験者は退院し，最終報告時点で両事象は持続していた。帯状疱疹は多神経分節性であり，隣接しない皮膚節および 3 つ以上隣接する皮膚節で認められた（T12，L1，L2，L4，L5 および S1）。本事象は日和見感染判定委員会により日和見感染の基準を満たしていると判定された。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度のサルモネラ症（発現日：Study Day 22）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>ヘルニア，骨減少症</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） / 投与終了日（Study Day） / 用量 / 投与経路 / 継続中
aminosalicylic acid / 記載なし / 記載なし / 4 g / 経口 / ○</td></tr>
</table>

被験者番号：11201005

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語： 投与群	潰瘍性大腸炎 トファシチニブ 10 mg BID 群
11201005 女・22 白人	経過・処置	被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号	治験薬	投与開始日	投与終了日
A3921094	プラセボ	2014 年 6 月 5 日 （Study Day 1）	2014 年 8 月 5 日 （Study Day 62）
A3921139	トファシチニブ 10 mg BID	2014 年 8 月 6 日 （Study Day 1）	2014 年 9 月 9 日 （Study Day 35）

2014 年 8 月 25 日（Study Day 20），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象により 2014 年 9 月 9 日（Study Day 35）に治験薬の投与を中止した。2014 年 9 月 10 日（Study Day 36）の Month 1 の来院時，被験者は 2014 年 8 月 25 日（Study Day 20）から全身倦怠を伴う発熱（最高 38.7°C）があると述べた。部分 Mayo スコアは 8 であった。被験者は来院前数日間に明らかな血便の回数が増加（最高 1 日 15～20 回）したと述べた。2014 年 9 月 10 日（Study Day 36）の深夜から被験者は 13 回排便し，うち数回は出血のみが認められた。治験実施計画書規定の来院時，約 1 時間以内に被験者の体温が 36.5°C から 37.8°C に急上昇した。被験者に悪寒も認められた。バイタルサインは血圧（105/70 mmHg）および心拍数（120 bpm）が記録された。臨床検査も実施された（別掲の表）。効果不十分により 2014 年 9 月 10 日（Study Day 36）に本被験者に対する治験を中止した。同日，被験者の臨床状態が急激に悪化したため被験者は救急治療室に送られ，入院した。被験者は初めに paracetamol の投与を受け，その後，水分補給，栄養補給および corticosteroid の非経口治療を受けた。入院中，被験者に発熱，腹痛，貧血および臨床検査異常が認められた。2014 年 9 月 11 日（Study Day 37），中心静脈カテーテルが留置され，非経口完全栄養が開始された。入院中の治療は以下のとおりであった：2014 年 9 月 10 日から 17 日（Study Day 36～43）まで静注用 paracetamol［発熱および疼痛管理のため（1000 mg，頓用）］；2014 年 9 月 10 日から 19 日（Study Day 36～45）まで静注用 ciprofloxacin（200 mg，1 日 2 回）および metronidazole（500 mg，1 日 3 回）；2014 年 9 月 11 日（Study Day 37）に ranitidine, oligoelements, multivitaminic complex（非経口栄養）併用のアミノ酸・ブドウ糖混合注射；2014 年 9 月 12 日から 19 日（Study Day 38～45）まで静注用 methylprednisolone hemisuccinate（40 mg）；2014 年 9 月 13 日（Study Day 39），2014 年 9 月 15 日（Study Day 41）および 2014 年 9 月 17 日から 19 日（Study Day 43～45）まで lipofundin（250 mL）；静注用 ketorolac［疼痛管理のため（30 mg，頓用）］；2014 年 9 月 13 日から 19 日（Study Day 39～45）まで静注用 sodium ferric gluconate（125 mg, 1 日 1 回）。2014 年 9 月 14 日（Study Day 40），排便回数は改善した。2014 年 9 月 15 日（Study Day 41），直腸 S 状結腸鏡検査の結果，Mayo スコアの内視鏡サブスコアは 3 であった。排便回数は 2014 年 9 月 14 日（Study Day 40）から改善し，直腸出血は 2014 年 9 月 15 日（Study Day 41）から減少した。臨床状態は 2014 年 9 月 16 日（Study Day 42）から排便回数のさらなる減少とともに改善し，腹痛も改善した。2014 年 9 月 19 日（Study Day 45），被験者は本事象から回復した。同日，被験者の臨床状態は改善し，貧血は軽度であったため退院した。
本事象の発現時，血小板数および好中球数（%）は測定されなかった。本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	h-CRP (0-3 mg/L) (0.01-1.00 mg/dL[a])	白血球数 (4.1-12.3×10^9/L) (4-10.0×10^3/mm^3[b])	Hb (11.6-16.2 g/dL) (12-16 g/dL[c])	好中球数 (2.03-8.36 ×10^3/mm^3) (2.0-7.5×10^3/mm^3[d])
A3921094	2014 年 6 月 5 日	-61	NA	6.9	13.3	3.58
A3921139	2014 年 7 月 30 日	-6	1.38	9.9	12.7	6.17
	2014 年 9 月 10 日	36	3.53[a]	10.8[b]	NA	9.1[d]
	2014 年 9 月 12 日	38	11.1[a]	NA	10.9[c]	NA
	2014 年 9 月 18 日	44	0.39[a]	NA	11.6[c]	NA

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン，h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a，b，c，d：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

<table>
<tr><td rowspan="7">11201005
女・22
白人（続き）</td><td>経過・処置（続き）</td><td>被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>サイトメガロウイルス感染，心雑音，無力症</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>-97</td><td>1</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>2</td><td>8</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>9</td><td>15</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>16</td><td>22</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>23</td><td>29</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>30</td><td>35</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>-458</td><td>記載なし</td><td>2.4 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
</table>
使用目的：その他
amino acids NOS with vitamins NOS，calcium/vitamin D3，fenticonazole nitrate</td></tr>
</table>

被験者番号：11241005

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">11241005
男・39
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。
試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / プラセボ / 2013 年 6 月 7 日（Study Day 1） / 2013 年 8 月 5 日（Study Day 60）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 8 月 6 日（Study Day 1） / 2013 年 9 月 10 日（Study Day 36）

2013 年 9 月 9 日（Study Day 35），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。2013 年 9 月 10 日（Study Day 36）の投与を最後に治験薬の投与を中止し，同日，効果不十分により本被験者に対する治験を中止した。2013 年 9 月 12 日（Study Day 38），被験者は入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2013 年 9 月 13 日（Study Day 39），臨床検査が実施された。被験者は 2013 年 9 月 13 日（Study Day 39）に butylscopolamine，2013 年 9 月 14 日（Study Day 40）に ferritin，folic acid および vitamin B12 NOS，2013 年 9 月 14 日から 17 日（Study Day 40～43）まで tramadol による治療を受けた。また，静注用ステロイドによる治療を 1 週間受けた後，経口ステロイド，acetylsalicylic acid および azathioprine による治療を受けた。2013 年 9 月 25 日（Study Day 51），被験者は本事象から回復し，退院した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の貧血（発現日：Study Day 36），軽度の発熱（発現日：Study Day 36），軽度の治癒不良（発現日：Study Day 40）および軽度の水分過負荷（発現日：Study Day 48）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>痔瘻（2013）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） / 投与終了日（Study Day） / 用量 / 投与経路 / 継続中
hydrocortisone / 38 / 44 / 300 mg / 静脈内 / ×
prednisolone / 45 / 50 / 50 mg / 経口 / ×
prednisolone / 51 / 56 / 45 mg / 経口 / ×
prednisolone / 57 / 61 / 40 mg / 経口 / ×
azathioprine / 44 / 記載なし / 125 mg / 経口 / ○
mesalazine / -884 / 記載なし / 3600 mg / 経口 / ○

使用目的：その他
amino acids NOS with carbohydrates NOS，chlorphenamine maleate，diphenylpyraline，lidocaine/prilocaine，famotidine，furosemide，paracetamol，potassium，sodium，red blood cells concentrated</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	Ht (40-52%) (39-52%[a])	Hb (13-17.5 g/dL) (13-17 g/dL[b])	血小板数 (140-450×10^3/mm^3) (150-400×10^3/mm^3[c])	赤血球数 (4.1-5.9×10^6/mm^3) (4.0-6.0×10^6/mm^3[d])	白血球数 (4.1-12.3×10^3/mm^3) (4.0-10.0×10^3/mm^3[e])
A3921095	2013 年 7 月 30 日	-6	28.6	8.3	548	3.2	6.9
A3921139	2013 年 9 月 10 日	36	29	8.3	786	3.7	9.6
	2013 年 9 月 13 日	39	31.4[a]	9.4[b]	704[c]	4.11[d]	7.63[e]

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン，Ht＝ヘマトクリット
a，b，c，d，e：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者番号：11241008

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>集簇性ざ瘡，潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>11241008
女・33
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 治験薬 投与開始日 投与終了日
A3921095 プラセボ 2013 年 11 月 15 日（Study Day 1） 2014 年 1 月 16 日（Study Day 63）
A3921139 トファシチニブ 10 mg BID 2014 年 1 月 17 日（Study Day 1） 2014 年 4 月 18 日（Study Day 92）

2014 年 4 月 10 日（Study Day 84），被験者に集簇性ざ瘡の悪化が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 4 月 10 日（Study Day 84）に被験者は左顔面の痛みを伴う腫瘤に気づき，数日後，被験者に発熱が認められた。発熱に対して被験者は 2014 年 4 月 14 日から 18 日（Study Day 88～92）まで acetaminophen（650 mg，頓用）の経口投与を受けた。2014 年 4 月 16 日（Study Day 90），被験者は顔面の痛みを伴う腫瘤の悪化および高熱（39°C）のため自宅近くの病院を訪れ，入院した。入院中，被験者の左顎および右頬に膿瘍（左顎：2.5 cm，右頬：1.5 cm）が認められた。顔面，頚部および背部の一部に複数のせつが認められ，これらは治験担当医師により蜂巣炎によるものと判断された。2014 年 4 月 18 日（Study Day 92），被験者は膿瘍を伴う蜂巣炎（左顔面）と診断され，切開およびドレナージ（I&D）を受けた。被験者は膿瘍を伴う蜂巣炎および血性下痢の管理のため治験担当医師の病院に転送された。集簇性ざ瘡のため，2014 年 4 月 18 日（Study Day 92）の投与を最後に治験薬の投与を中止し，同日，本被験者に対する治験を中止した。2014 年 4 月 18 日（Study Day 92），臨床検査が実施された。2014 年 4 月 16 日および 18 日（Study Day 90 および Study Day 92）に左頬の創傷培養が実施された。2014 年 4 月 22 日（Study Day 96），左頬の創傷培養の結果，基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）産生 Escherichia coli の中程度の増殖が認められた。2014 年 4 月 23 日および 25 日（Study Day 97 および Study Day 99）にも培養が実施されたが，増殖は認められなかった。被験者は 2014 年 4 月 18 日から 24 日（Study Day 92～98）まで静注用 ceftriaxone（2 g，1 日 1 回），2014 年 4 月 24 日から 30 日（Study Day 98～104）まで静注用 vancomycin（1 g，1 日 2 回），2014 年 4 月 25 日から 5 月 2 日（Study Day 99～106）まで静注用 meropenem（1 g，1 日 3 回）の投与を受けた。顔面の膿瘍は抗菌薬および創傷被覆材による治療により改善し，抗菌薬は中止され，被験者は 2014 年 5 月 2 日（Study Day 106）に退院した。皮膚科医により創傷被覆材の使用は 2014 年 5 月 8 日（Study Day 112）から継続された。被験者は 2014 年 5 月 9 日から 21 日（Study Day 113～125）まで cefpodoxime proxetil および streptokinase/streptodornase 粉末剤の投与を受けた。2014 年 5 月 14 日（Study Day 118），右耳下 1 針，左鎖骨上 3 針および右鎖骨上 4 針の縫合が実施され，2014 年 5 月 23 日（Study Day 127），抜糸された。2014 年 5 月 15 日（Study Day 119），背部の頚部下に膿瘍が認められた。2014 年 5 月 17 日（Study Day 121），I&D，5 針の縫合が実施され，創傷被覆材が貼付された。2014 年 5 月 19 日（Study Day 123），被験者は治験実施施設の形成外科で検査を受けた。左頬および鼻の左側の炎症は重度であり，表面薄層下で広汎に認められたため，炎症に対する治療を優先すべきと判断された。左頬および鼻の左側の I&D が実施され，創傷被覆材が貼付された。また，triamcinolone が投与された。2014 年 5 月 26 日（Study Day 130），抜糸され，左頬の肉芽腫性炎症性腫瘤のため掻爬が実施された。創傷被覆材が貼付され，triamcinolone が投与された。2014 年 5 月 26 日（Study Day 130），肉芽腫性炎症性腫瘤の縮小が認められた。被験者はデブリードマンのため毎週形成外科を訪れ，povidone iodide 含有ガーゼの創傷被覆材が貼付された。麻酔軟膏が処方され，被験者は自宅で炎症部位を擦り落とした。2014 年 6 月 12 日（Study Day 147），肉芽腫を伴う膿疱が新たに認められたため，I&D が実施され，創傷被覆材が貼付された。2014 年 8 月 1 日（Study Day 197），皮膚疾患診断の検査の結果，顔面の集簇性ざ瘡および背部の化膿性汗腺炎が明らかになった。背部の頚部下部の病変に対して掻爬が実施され，potadine 含有ガーゼの創傷被覆材が貼付された。被験者は両側鎖骨の病変に対してレーザー治療を受けた。最終報告時点で本事象は持続していた。
2014 年 4 月 18 日（Study Day 92），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。顔面の膿瘍の治療中，被験者に下痢および腹痛が 1 日 21 回以上認められた。2014 年 4 月 22 日（Study Day 95），S 状結腸鏡検査の結果，前回の検査（2014 年 3 月 18 日）時よりさらに悪化した重度</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">11241008
女・33
アジア人（続き）</td><td>経過・処置（続き）</td><td>
の病変が認められ，特に肛門縁から 45 cm までの遠位直腸に深い潰瘍が認められた。潰瘍性大腸炎（悪化）に対して，被験者は以下の治療を受けた。
<table>
<tr><th>薬剤名</th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th></tr>
<tr><td>metoclopramide</td><td>2014 年 4 月 19 日（93）</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td></tr>
<tr><td>butylscopolamine</td><td>2014 年 4 月 23 日（97）</td><td>2014 年 4 月 23 日（97）</td></tr>
<tr><td>amino acids NOS w/carbohydrates</td><td>2014 年 4 月 19 日（93）</td><td>2014 年 4 月 28 日（102）</td></tr>
<tr><td>fat emulsions</td><td>2014 年 4 月 24 日（98）</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td></tr>
<tr><td>diphenylpyraline</td><td>2014 年 4 月 21 日（95）</td><td>2014 年 4 月 21 日（95）</td></tr>
<tr><td>blood substitutes and plasma protein fraction</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td></tr>
<tr><td>esmolol</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td></tr>
<tr><td>electrolytes</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 5 月 2 日（106）</td></tr>
<tr><td>fentanyl</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 4 月 27 日（101）</td></tr>
<tr><td>dextrose</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 4 月 28 日（102）</td></tr>
<tr><td>glycopyrrolate</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td></tr>
<tr><td>phenylephrine</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td></tr>
<tr><td>ketorolac tromethamine</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 4 月 26 日（100）</td></tr>
<tr><td>nefopam</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 5 月 8 日（112）</td></tr>
<tr><td>palonosetron</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 4 月 27 日（101）</td></tr>
<tr><td>pethidine</td><td>2014 年 4 月 25 日（99）</td><td>2014 年 4 月 26 日（100）</td></tr>
<tr><td>albumin human</td><td>2014 年 4 月 26 日（100）</td><td>2014 年 4 月 28 日（102）</td></tr>
<tr><td>calcium</td><td>2014 年 4 月 26 日（100）</td><td>2014 年 4 月 28 日（102）</td></tr>
<tr><td>cimetropium</td><td>2014 年 4 月 26 日（100）</td><td>2014 年 4 月 26 日（100）</td></tr>
<tr><td>potassium</td><td>2014 年 4 月 26 日（100）</td><td>2014 年 4 月 28 日（102）</td></tr>
<tr><td>paracetamol</td><td>2014 年 5 月 3 日（107）</td><td>2014 年 5 月 8 日（112）</td></tr>
</table>
2014 年 4 月 22 日（Study Day 95），腹部および骨盤のコンピュータ断層撮影（CT）検査で直腸から結腸脾湾曲部に病変が認められ，遠位直腸の左外側面にわずかに拡大した肛門周囲膿瘍が認められた。2014 年 4 月 23 日（Study Day 96），直腸および S 状結腸の磁気共鳴画像（MRI）検査で直腸の遠位端から 2-3 時方向に直腸前壁に沿ってわずかに広がった肛門周囲膿瘍が認められ，直腸 S 状結腸の潰瘍性大腸炎と考えられた。浅い潰瘍および炎症性ポリープが認められた。直腸周囲および結腸周囲の反応性リンパ節腫脹が認められた。2014 年 4 月 25 日（Study Day 98），腹腔鏡下全直腸結腸切除および永久的回腸瘻造設が実施された。被験者の状態は改善し，2014 年 5 月 2 日（Study Day 106）に退院した。被験者は後遺症が生じたものの本事象から回復した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
被験者の身体的診察で，2014 年 4 月 18 日および 5 月 19 日（Study Day 92 および Study Day 123）に皮下組織膿瘍を伴う皮膚蜂巣炎ならびに 2014 年 5 月 19 日（Study Day 123）に回腸瘻造設が認められた。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度のアフタ性潰瘍（発現日：Study Day 96）であった。
</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>集簇性ざ瘡（2009），関節痛，鉄欠乏性貧血</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>
使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>hydrocotisone</td><td>99</td><td>100</td><td>300 mg</td><td>静脈内</td><td>×</td></tr>
<tr><td>hydrocotisone</td><td>101</td><td>101</td><td>225 mg</td><td>静脈内</td><td>×</td></tr>
<tr><td>hydrocotisone</td><td>102</td><td>102</td><td>150 mg</td><td>静脈内</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>103</td><td>104</td><td>30 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>105</td><td>106</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>107</td><td>109</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>110</td><td>112</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>113</td><td>122</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>-3430</td><td>98</td><td>3600 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

11241008 女・33 アジア人（続き）	併用薬（続き）	使用目的：その他 acetylcysteine，albumin human，ambroxol，cefpodoxime proxetil，chlorphenamine，chlorphenirmal/dihydrocodeintart/guaifenesin/DL-methylephedrine，ciprofloxacin，cough and cold preparations，erdosteine，esomeprazole，famotidine，fenoterol，ferrous sulfate，lorazepam，paracetamol，propacetamol，triamcinolone

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	**検査日**	**A3921139 試験の Day 1 までの日数**	**CRP (0-3 mg/L) (3.0 mg/L[a]) (0.3 mg/dL[c])**	**Hb (11.6-16.2 g/dL) (12-16 g/dL[b])**	**血小板数 (140-450 ×10^3/mm^3) (150-350 ×10^3/mm^3[c])**	**白血球数 (4.1-12.3 ×10^3/mm^3) (4.0-10.0 ×10^3/mm^3[d])**	**好中球数（%） (40.9-77%)**
A3921095	2013 年 11 月 15 日	-62	NA	10.8	531	6.4	55
A3921139	2014 年 1 月 9 日	-7	30.55	10.8	481	6.8	55.8
	2014 年 4 月 18 日	90	270[a]	10.2[b]	634[c]	11.4[d]	NA
	2014 年 4 月 23 日	95	18.07[e]	NA	NA	NA	NA

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CRP＝C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a，b，c，d，e：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者番号：11241010

<table>
<tr><td>被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>細菌性関節炎</td></tr>
<tr><td></td><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>11241010
男・46
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 治験薬 投与開始日 投与終了日
A3921095 トファシチニブ 10 mg BID 2013 年 5 月 3 日（Study Day 1） 2013 年 7 月 3 日（Study Day 62）
A3921096 トファシチニブ 10 mg BID 2013 年 7 月 4 日（Study Day 1） 2014 年 7 月 7 日（Study Day 369）
A3921139 トファシチニブ 10 mg BID 2014 年 7 月 7 日（Study Day 1） 2015 年 2 月 24 日（Study Day 233）

2015 年 2 月 16 日（Study Day 225），被験者に化膿性多関節炎が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 2 月 21 日（Study Day 230），被験者は 2015 年 2 月 16 日（Study Day 225）に発現した左下肢痛のため治験実施施設の救急治療室（ER）を訪れた。被験者は左下肢痛を訴えて地元の接骨院を訪れ，椎間板ヘルニア（HIVD）と診断され，triamcinolone（1 日 3 回，4 日間）および経口用 prednisolone（5 mg，1 日 3 回，5 日間）による治療を受けた。また，被験者は 2015 年 2 月 22 日から 24 日（Study Day 231～233）まで pancreatine，2015 年 2 月 23 日から 3 月 3 日（Study Day 232～240）まで fentanyl による治療を受けた。化膿性多関節炎のため 2015 年 2 月 24 日（Study Day 233）の投与を最後に治験薬の投与を中止した。疼痛は緩和したが，その後悪化し，被験者は 2015 年 2 月 28 日（Study Day 237）に再度，治験実施施設の ER を訪れた。2015 年 2 月 28 日（Study Day 237），3 回の右膝の静脈および関節液の培養検査でグラム陽性球菌が検出された。2015 年 3 月 1 日（Study Day 238），左股関節および右膝関節の核磁気共鳴画像（MRI）検査が緊急で実施され，両部位の化膿性関節炎が認められた。緊急手術が実施され，左股関節の切開およびドレナージ（I&D）ならびに右膝関節の関節鏡下 I&D が実施された。2015 年 3 月 2 日（Study Day 239），経胸壁心エコー像（TTE）でグレード 1 の拡張機能障害が認められた。感染性心内膜炎に関する所見は認められなかった。本事象により 2015 年 3 月 2 日（Study Day 239）に本被験者に対する治験を中止した。2015 年 3 月 10 日（Study Day 247），骨スキャンで右膝関節および左股関節の関節炎が認められた。化膿性多関節炎に対して被験者は以下の治療を受けた。

<table>
<tr><th>薬剤名</th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th></tr>
<tr><td>bromelain/dehydrocholic acid/pancreatin/simethicone/ trimebutine maleate</td><td>2015 年 2 月 17 日（226）</td><td>2015 年 2 月 20 日（229）</td></tr>
<tr><td>levosulpiride</td><td>2015 年 2 月 17 日（226）</td><td>2015 年 2 月 20 日（229）</td></tr>
<tr><td>paracetamol</td><td>2015 年 2 月 17 日（226）
2015 年 3 月 22 日（259）</td><td>2015 年 2 月 20 日（229）
2015 年 3 月 23 日（260）</td></tr>
<tr><td>etizolam</td><td>2015 年 2 月 17 日（226）</td><td>2015 年 2 月 18 日（227）</td></tr>
<tr><td>tramadol</td><td>2015 年 2 月 21 日（230）</td><td>継続中</td></tr>
<tr><td>dimeticone with hemiceullulase/oxbile/pancreatin</td><td>2015 年 2 月 22 日（231）</td><td>2015 年 2 月 24 日（233）</td></tr>
<tr><td>fentanyl</td><td>2015 年 2 月 23 日（232）</td><td>2015 年 3 月 3 日（240）</td></tr>
<tr><td>amytriptyline</td><td>2015 年 2 月 23 日（232）</td><td>2015 年 3 月 13 日（250）</td></tr>
<tr><td>sarpogrelate</td><td>2015 年 2 月 23 日（232）</td><td>2015 年 2 月 27 日（236）</td></tr>
<tr><td>talniflumate</td><td>2015 年 2 月 23 日（232）</td><td>2015 年 2 月 27 日（236）</td></tr>
<tr><td>triamcinolone</td><td>2015 年 2 月 23 日（232）
2015 年 2 月 25 日（234）</td><td>2015 年 2 月 23 日（232）
2015 年 2 月 26 日（235）</td></tr>
<tr><td>ceftriaxone</td><td>2015 年 2 月 28 日（237）</td><td>2015 年 2 月 28 日（237）</td></tr>
<tr><td>buprenorphine</td><td>2015 年 2 月 28 日（237）</td><td>2015 年 3 月 15 日（252）</td></tr>
<tr><td>lidocaine</td><td>2015 年 2 月 28 日（237）</td><td>2015 年 2 月 28 日（237）</td></tr>
<tr><td>vancomycin</td><td>2015 年 2 月 28 日（237）</td><td>継続中</td></tr>
<tr><td>pethidine</td><td>2015 年 2 月 28 日（237）</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td></tr>
<tr><td>acetylcysteine</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

11241010 男・46 アジア人（続き）	経過・処置（続き）	<table><tr><th>薬剤名</th><th>投与開始日 （Study Day）</th><th>投与終了日 （Study Day）</th></tr><tr><td>albumin human</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td></tr><tr><td>cefazedone</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td></tr><tr><td>batroxobin</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td></tr><tr><td>blood substitutes and plasma protein fraction</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td></tr><tr><td>diclofenac beta-dimethyl aminoethanol</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 6 日（243）</td></tr><tr><td>esmolol</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td></tr><tr><td>famatodine</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td></tr><tr><td>gallamine</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td></tr><tr><td>glycopyrronium</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td></tr><tr><td>midazolam</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td></tr><tr><td>hetastarch</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td></tr><tr><td>palonosetron</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td></tr><tr><td>propofol</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td></tr><tr><td>pyridostigmine</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td></tr><tr><td>ramosetron</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td></tr><tr><td>remifentanil</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td></tr><tr><td>rocuronium</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td></tr><tr><td>wool fat</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td><td>2015 年 3 月 1 日（238）</td></tr><tr><td>streptodornase/streptokinase</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td><td>継続中</td></tr><tr><td>cefazolin</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td><td>2015 年 3 月 3 日（240）</td></tr><tr><td>omerprazole</td><td>2015 年 3 月 2 日（239）</td><td>継続中</td></tr><tr><td>vitamin B complex/carnitine orotate/amino acids/adenine HCl</td><td>2015 年 3 月 5 日（242）</td><td>2015 年 3 月 15 日（252）</td></tr><tr><td>silybum marianum</td><td>2015 年 3 月 5 日（242）</td><td>2015 年 3 月 15 日（252）</td></tr><tr><td>calcium polystyrene</td><td>2015 年 3 月 9 日（246）</td><td>2015 年 3 月 15 日（252）</td></tr><tr><td>Centella siatica</td><td>2015 年 3 月 16 日（253）</td><td>継続中</td></tr><tr><td>eperisone</td><td>2015 年 3 月 17 日（254）</td><td>継続中</td></tr></table> 被験者の状態は，手術，抗菌薬の静脈内投与および Hemovac drain 増設後に安定した。治験中止後の 2015 年 3 月 30 日（Study Day 266），MRI 検査で左寛骨臼の骨破壊が認められた。2015 年 4 月 16 日（Study Day 283），I&D および左股関節への Prostalac の挿入が実施された。手術所見は以下のとおりであった：股関節の軟骨変性および感染により骨露出が生じた。大腿骨骨頭の切除後，寛骨臼を成型し，抗菌薬入り骨セメント付き人工大腿骨骨頭をねじ固定した。被験者は 2015 年 5 月 21 日（Study Day 318）まで，および 2015 年 7 月 2 日（Study Day 360）から vancomycin による治療を受け，その後，本治療は経口用 rifampicin/levofloxacin による治療に変更された。2015 年 6 月 8 日（Study Day 336），被験者は歩行訓練および治療のためリハビリテーション部に移された。2015 年 7 月 1 日（Study Day 359），被験者に左股関節痛，発熱および可動域の低下が認められた。2015 年 7 月 7 日（Study Day 365），左股関節の感染の悪化のため感染病部に移された。2015 年 8 月 19 日から 31 日（Study Day 408～420）まで再度, 静注用 vancomycin による治療を受けた。被験者は 2015 年 9 月 15 日（Study Day 435）に股関節全置換術を受け，2015 年 10 月 8 日（Study Day 458）に退院した。2015 年 10 月 10 日（Study Day 460）に被験者の右膝痛が悪化し, 2015 年 10 月 15 日（Study Day 465）に入院した。2015 年 10 月，関節の超音波検査および MRI 検査で右膝の化膿性関節炎の再発が認められた。最終報告時点で本事象は持続していた。 本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。 被験者の身体的診察で Study Day 178 に認められた右膝痛を除き, 特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の関節痛（右膝痛）（発現日：Study Day 126）であった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	あり
	病歴	軟骨疾患（40 年前に手術），胃食道逆流性疾患（2012），消化器結核（2012），白血球減少症（2014），好中球数減少（2014），高血圧（2005～），高コレステロール血症（2005～），高尿酸血症（2010～），不眠症（2010～），喘息（2013～）

11241010 男・46 アジア人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 prednisolone 232 236 15 mg 経口 × mesalazine -3363 236 2400 mg 経口 × 使用目的：その他 aceclofenac，afloqualone，allopurinaol，amlodipine，Artemisia asiatica/ethanol，atorvastatin，bezafibrate，budesonide with formoterol，carvedilol，herbal preparation，montelukast，ramipril，acetaminophen/tramadol

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139試験のDay 1までの日数	ALP (45-145 IU/L) (39-108 IU/L[a])	AST (10-45 IU/L) (0-40 IU/L[b])	ALT (6-48 IU/L) (0-40 IU/L[b])	総ビリルビン (0.2-1.2 mg/dL) (0.2-1.1 mg/dL[c])	血中尿素窒素 (4-24 mg/dL) (8-23 mg/dL[d])	リンパ球 (15.5-46.6 %) (19-48%[c])	好中球数 (%) (40.9-77%) (40-74%[f])
A3921094	2013年5月3日	-429	71	19	16	0.5	19	26.8	60.8
A3921096	2013年6月27日	-374	58	20	18	0.6	19	24.3	66.3
A3921139	2014年7月1日	-5	38	18	19	0.9	17	32.6	56.5
	2015年2月28日	237	159[a]	64[b]	170[b]	NA	34[d]	3.6[e]	90.8[f]
	2015年3月1日	238	NA	NA	NA	3.39[c]	NA	NA	NA
	2015年4月23日	291	78[a]	32[b]	50[b]	0.41[c]	10[d]	28.4[e]	54[f]

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ，ALP＝アルカリホスファターゼ，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，NA＝該当なし
a，b，c，d，e，f：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMSから引用。

被験者番号：11381005

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">11381005
男・32
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。
<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 6 月 11 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 8 月 7 日
（Study Day 58）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 8 月 7 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 9 月 1 日
（Study Day 26）</td></tr></table>
2014 年 9 月 2 日（Study Day 27），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象により治験薬の投与は 2014 年 9 月 1 日（Study Day 26）の投与を最後に中止し，効果不十分により 2014 年 9 月 2 日（Study Day 27）に本被験者に対する治験を中止した。本事象に対して治療的処置が実施され，予防的処置として nadroparin（NaCl 0.9%，1L，24 時間）も投与された。2014 年 9 月 5 日（Study Day 30），被験者は救急治療室を訪れ，入院した。同日，臨床検査が実施された（下記の表）。2014 年 9 月 7 日（Study Day 32），被験者は本事象から回復し，退院した。2014 年 9 月 30 日（Study Day 55），被験者は安全性の追跡調査のため来院した。被験者は外科医と相談し，難治性潰瘍性大腸炎のため手術を受けることに同意した。2014 年 10 月 1 日（Study Day 56），被験者は入院した。同日，腹部の X 線検査で結腸壁の肥厚が認められた。中毒性巨大結腸は認められなかった。同日行われた便検査で，Clostridium difficile は陰性であった。2014 年 10 月 2 日（Study Day 57）に被験者は腹腔鏡下結腸亜全摘除および終末型回腸瘻造設を受けた。2014 年 10 月 7 日（Study Day 62），被験者に合併症は認められず，退院した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，好中球数（%）および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値（基準範囲外値を含む）を以下の表に示した。
<table><tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>h-CRP (0-3 mg/L) (0-8 mg/L[a])</th><th>Hb (13-17.5 g/dL) (8.5-11.0 mmol/L[b])</th><th>白血球数 (4.1-12.3 ×10^3/mm^3) (4-10×10^9/L[c])</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>2014 年 6 月 11 日</td><td>-56</td><td>NA</td><td>14.9</td><td>10.5</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>2014 年 8 月 4 日</td><td>-2</td><td>0.46</td><td>15.2</td><td>11.3</td></tr><tr><td></td><td>2014 年 9 月 5 日</td><td>30</td><td><2.5[a]</td><td>9.3[b]</td><td>11.4[c]</td></tr></table>表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a，b，c：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>筋骨格痛（2014），浮動性めまい，頭痛，口腔内潰瘍形成，腹痛，発疹</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日 (Study Day)</th><th>投与終了日 (Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisone</td><td>-71</td><td>記載なし</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>1</td><td>14</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>15</td><td>21</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>22</td><td>26</td><td>0 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>27</td><td>記載なし</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
flucloxacilin，hydrocortisone，calcium carbonate，lidocaine，acetaminophen/codeine phosphate，paraffin soft，terbinafine，miconazole，tramadol</td></tr>
</table>

被験者番号：11381006

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎，イレウス</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">11381006
男・52
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 3 月 3 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 5 月 5 日
（Study Day 64）</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 5 月 6 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 8 月 29 日
（Study Day 116）</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 8 月 29 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 8 月 27 日
（Study Day 364）</td></tr>
</table>

2015 年 8 月 26 日（Study Day 363），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 8 月 27 日（Study Day 364）の投与を最後に治験薬の投与を中止した。被験者は 2015 年 8 月 26 日から 9 月 1 日（Study Day 363～369）まで皮下注用 nadroparin（3 mL，1 日 1 回）および静注用 glucose，sodium chloride（2 L），2015 年 8 月 28 日（Study Day 365）から経口用 paracetamol（100 mg，1 日 4 回）および piritramide，2015 年 8 月 31 日（Study Day 368）から経口用 oxycodone（10 mg，1 日 2 回，頓用）による治療を受けた。2015 年 8 月 28 日（Study Day 365），結腸切除および回腸瘻造設が実施された。2015 年 9 月 1 日（Study Day 369），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。2015 年 9 月 16 日（Study Day 384），本被験者に対する治験を中止した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>h-CRP</th><th>Hb (13-17.5 g/dL)</th><th>血小板数 (140-450× $10^3/mm^3$)</th><th>白血球数 (4.1-12.3× $10^3/mm^3$)</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>2014 年 3 月 3 日</td><td>-178</td><td>NA</td><td>11.2</td><td>583</td><td>8.3</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>2014 年 4 月 28 日</td><td>-122</td><td>NA</td><td>10.3</td><td>337</td><td>6.2</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2015 年 8 月 26 日</td><td>363</td><td>110</td><td>8.5[a]</td><td>589[a]</td><td>12.4[a]</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2015 年 8 月 27 日</td><td>364</td><td>113</td><td>7.5 [a]</td><td>624[a]</td><td>10.8[a]</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a：CIOMS に基準範囲の記載なし。

2015 年 9 月 7 日（Study Day 375），被験者にイレウスが認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 9 月 7 日（Study Day 375）の夜間，被験者に腹部痙攣が発現した。翌日，便秘のため被験者は入院した。同日，腹部の X 線検査および心電図検査が実施された（結果は未入手）。被験者は polyethylene glycol 3350/potassium chloride/sodium bicarbonate/sodium chloride および浣腸剤による治療を受けた。2015 年 9 月 8 日（Study Day 376），被験者は良好な状態で退院した。便秘の原因は数日間 oxycodone を使用したことによるものと考えられた。2015 年 9 月 8 日（Study Day 376），被験者は本事象から回復した。
イレウスの発現時，関連する臨床検査値のうち，血清クレアチニンおよび血中尿素窒素（BUN）は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は重度の潰瘍性大腸炎（発現日：Study Day 340）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>膿疱性皮疹（2014），末梢関節炎</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
clindamycin，desoximetasone</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	Hb (13-17.5 g/dL) (8.5-11 mmol/L[a])	リンパ球数 (1.02-3.36 ×10^3/mm^3) (1.0-3.5 ×10^3/mm^3[b])	好中球数 (2.03-8.36 ×10^3/mm^3) (1.5-7.5 ×10^3/mm^3[c])	血小板数 (140-450 ×10^3/mm^3) (150-400 ×10^3/mm^3[d])	白血球数 (4.1-12.3 ×10^3/mm^3) (4-10 ×10^3/mm^3[e])
A3921095	2014 年 3 月 3 日	-178	11.2	1.52	5.02	583	8.3
A3921096	2014 年 4 月 28 日	-122	10.3	1.4	3.97	337	6.2
A3921139	2015 年 9 月 7 日	375	8.4[a]	0.7[b]	13.3[c]	661[d]	14.5[e]
	2015 年 10 月 16 日	414	9.3[a]	NA	NA	NA	NA

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a，b，c，d，e：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者番号：11431001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎，脱水</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">11431001
男・21
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 8 月 12 日（Study Day 1） | 2014 年 10 月 13 日（Study Day 63）
A3921096 | トファシチニブ 5 mg BID | 2014 年 10 月 14 日（Study Day 1） | 2015 年 3 月 25 日（Study Day 163）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 3 月 26 日（Study Day 1） | 2015 年 4 月 2 日（Study Day 8）

2015 年 4 月 2 日（Study Day 8），被験者に潰瘍性大腸炎の再燃（悪化）が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 3 月 18 日（Study Day -8）から被験者に潰瘍性大腸炎の症状が認められた。2015 年 4 月 2 日（Study Day 8）に被験者の体調が優れず，状態が悪化した。本事象により，入院中の 2015 年 4 月 2 日（Study Day 8）を最後に治験薬の投与を中止した。本事象に対して被験者は静注用 hydrocortisone，経口用 prednisone および経口用 ciprofloxacin による治療を受けた。2015 年 4 月 4 日（Study Day 10），被験者は退院した。2015 年 4 月 9 日（Study Day 15），被験者に粘血を伴わない排便回数の増加（1 日 5、6 回）が認められた。
2015 年 5 月 4 日（Study Day 40），被験者は腹腔鏡下結腸亜全摘除および終末型回腸瘻造設を受けた。2015 年 5 月 4 日（Study Day 40），後遺症が生じたものの被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）から回復した。
関連する臨床検査値のうち，高感度 CRP が 2015 年 3 月 23 日（Study Day -3）に 30.87 mg/L（基準範囲：0-3 mg/L）に増加した。
2015 年 5 月 13 日（Study Day 49，術後 10 日目），被験者に脱水が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象のため被験者は 2015 年 5 月 15 日（Study Day 51）に入院した。被験者に間欠性の痙攣性腹痛（1 時間に 5、6 回）およびストーマ排液増加が認められた。被験者は静脈内輸液，鎮痛薬および loperamide による治療を受けた。潰瘍性大腸炎の再燃（悪化）により 2015 年 4 月 2 日（Study Day 8）に治験薬の投与を中止していたため，脱水の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 5 月 17 日（Study Day 53），被験者は回復し，同日，退院した。被験者の身体的診察で，Study Day 55 に認められた腹部術後のストーマを除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の腹痛（発現日：Study Day -10）および中等度の悪心（発現日：Study Day 40）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>皮膚乾燥（2015），注射恐怖，腹痛</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
prednisone | 10 | 17 | 40 mg | 経口 | ×

使用目的：その他
cyclizine，enoxaparin，Lactobacillus reuteri，metoclopramide，aluminum hydroxide/magnesium hydroxide/simethicone，omeprazole，ondansetron，paracetamol，potassium，probiotics</td></tr>
</table>

被験者番号：11441001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>腎仙痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">11441001
男・47
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 8 月 2 日（Study Day 1） / 2013 年 10 月 4 日（Study Day 64）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 10 月 4 日（Study Day 1） / 2014 年 4 月 11 日（Study Day 190）

本治験への参加前の 2013 年 7 月 2 日，被験者は腎臓，尿管および膀胱のコンピュータ断層撮影（CT KUB）検査を受け，右尿管中央部に 5 mm の結石および軽度の右水腎症が認められた。2014 年 3 月 30 日（Study Day 178），被験者に急性左腎仙痛が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 3 月 30 日（Study Day 178），被験者は入院し，治療を受けた（詳細不明）。同日，被験者は本事象から回復した。2014 年 3 月 30 日（Study Day 178），CT KUB 検査で腹部中央の左尿管内に最大直径 5 mm の結石に伴う極小の閉塞性拡張が認められた。さらに本病変像は造影 CT 検査で確認された。両側非閉塞性腎結石および脂肪肝も認められた。2014 年 4 月 2 日（Study Day 181），治験薬の投与を中断した。2014 年 4 月 7 日（Study Day 186），腹部および骨盤の CT 検査で右腎上極の外方増殖性の病変が認められ（これは後に腎嚢胞であることが判明），両腎に極小の嚢胞も認められた。また，両腎に結石も認められたが，水腎症は認められなかった。前回の検査で認められた腹部中央の左尿管内の結石は認められず，尿道経由で排泄されたと考えられた。2014 年 4 月 8 日（Study Day 187），治験薬の投与を再開した。本事象により治験薬の投与は 2014 年 4 月 11 日（Study Day 190）の投与を最後に中止し，既存の腎嚢胞のため本被験者に対する治験を中止した。2014 年 4 月 17 日（Study Day 196），右腎上極の外方増殖性病変内で T1 高信号域が認められたことから蛋白液または血液産物の存在が示唆された。これにより造影後画像の評価がさらに困難となるが，わずかなコントラスト増強が確かに認められた。これは以前に実施した CT 検査の結果（造影後の X 線吸収値の上昇が 15 Hounsfield unit を超えており）と相関して，真のコントラスト増強が示された。右腎上極の外方増殖性病変に関する詳細は提供されなかった。右腎の外方増殖性新生物の事象は当初重篤な有害事象として報告され，その後，重篤な有害事象から除外された。
急性左腎仙痛の発現時，肝機能，血液学的検査，電解質，脂質，腎機能および生化学的検査に関連する臨床検査値は基準範囲内であった。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は重度の嘔吐（発現日：Study Day 178）および軽度の筋肉痛（発現日：Study Day 178）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>消化性潰瘍（18 歳時から），椎間板手術（2002），肩関節手術（2011），悪心（2013），側腹部痛（2013），皮膚病変（2013），腎仙痛（2013），尿管結石症（2013），尿道瘙攣（2013），嘔吐（2013），舌潰瘍（2013），高脂血症，2 型糖尿病（2010～），腎嚢胞（2011～），皮膚真菌感染（2013～），不安，高カルシウム血症，高血圧，発疹，腎結石症，坐骨神経痛，感音性難聴，ざ瘡</td></tr>
</table>

11441001 男・47 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 使用目的：その他 amoxicillin with clavulanate, colecalciferol, fusidic acid, itraconazole, lidocaine, metformin, miconazole

	投与開始日（Study Day）	投与終了日（Study Day）	用量	投与経路	継続中
prednisone	-84	1	20 mg	経口	×
prednisone	2	8	15 mg	経口	×
prednisone	9	15	12.5 mg	経口	×
prednisone	16	22	10 mg	経口	×
prednisone	23	29	7.5 mg	経口	×
prednisone	30	36	5 mg	経口	×
prednisone	37	43	2.5 mg	経口	×
hydrocortisone	230	記載なし	2 g	直腸内	○
mesalazine	-610	230	4 g	経口	×
sulfasalazine	230	記載なし	4 g	経口	○

被験者番号：11441004

<table>
<tr><td rowspan="3">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">11441004
男・23
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | プラセボ | 2014 年 1 月 31 日（Study Day 1） | 2014 年 4 月 1 日（Study Day 61）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 4 月 1 日（Study Day 1） | 2014 年 5 月 9 日（Study Day 39）

2014 年 5 月 9 日（Study Day 39），被験者に潰瘍性大腸炎（急性再燃）が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象により 2014 年 5 月 9 日（Study Day 39）の投与を最後に治験薬の投与を中止した。被験者に 1 日 11 回以上の下痢が認められた。被験者は 2014 年 5 月 9 日（Study Day 39）から paracetamol，2014 年 5 月 9 日から 14 日（Study Day 39～44）まで hydrocortisone，2014 年 5 月 12 日（Study Day 42）から azathioprine，2014 年 5 月 14 日（Study Day 44）から prednisone（40 mg）による治療を受けた。2014 年 5 月 15 日（Study Day 45），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
本事象の発現時，臨床検査値の血小板数およびヘモグロビンは基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値（基準範囲外値を含む）を以下の表に示した。

試験番号 | 検査日 | A3921139 試験の Day 1 までの日数 | 白血球数 (4.1-12.3×10³/μL) (4.0-11.0×10⁹/L[a]) | CRP (0-3 mg/L) (0-5.0 mg/L[b]) | 好中球数 (%) (40.9-77%)
A3921095 | 2014 年 1 月 31 日 | -59 | 7.9 | NA | 71.9
A3921139 | 2014 年 3 月 25 日 | -6 | 7.9 | 10.98 | 66.9
2014 年 5 月 9 日 | 39 | 10.29[a] | 37[b] | NA
2014 年 5 月 11 日 | 41 | 13.71[a] | NA | NA
2014 年 5 月 13 日 | 43 | NA | 4[b] | NA
2014 年 5 月 23 日 | 53 | 12.8 | NA | 85.5
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。CRP＝C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a，b：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者の身体的診察で，Study Day 36 に認められた断続的な腹痛を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加（発現日：Study Day 36）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>前腕骨折（1994，2000，2003），水痘（1995），虫垂切除（2003），裂傷（2003），高血圧（2012），腹痛（2014），ざ瘡</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日 (Study Day) | 投与終了日 (Study Day) | 用量 | 投与経路 | 継続中
prednisone | -101 | 6 | 20 mg | 経口 | ×
prednisone | 7 | 13 | 15 mg | 経口 | ×
prednisone | 14 | 20 | 10 mg | 経口 | ×
prednisone | 21 | 27 | 7.5 mg | 経口 | ×
mesalazine | -151 | 記載なし | 3 g | 経口 | ○

使用目的：その他
colecalciferol</td></tr>
</table>

被験者番号：11451001

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	腱断裂
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
11451001 女・43 白人	経過・処置	被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。 **試験番号** / **治験薬** / **投与開始日** / **投与終了日** A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 5 月 7 日（Study Day 1） / 2013 年 7 月 8 日（Study Day 63） A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 7 月 9 日（Study Day 1） / 継続中 2014 年 1 月 2 日（Study Day 178），被験者にアキレス腱断裂が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者はネットボールをしているときにアキレス腱を断裂した。本事象のため被験者は 2014 年 1 月 3 日（Study Day 179）に病院を訪れ，外科チームの診察を受けた。外科手術が 2014 年 1 月 6 日（Study Day 182）に予定された。2014 年 1 月 6 日（Study Day 182），被験者は入院し，左アキレス腱断裂修復手術およびギプス装着を受けた。入院中，被験者は 2014 年 1 月 7 日（Study Day 183）から codeine，ibuprofen docusate，tramadol，docusate/senna および paracetamol による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 1 月 7 日（Study Day 183），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。 被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	なし
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	術後ヘルニア（2011），疲労（2013），倦怠感（2013），虫垂切除，腹痛，直腸出血
	併用薬	使用目的：その他 amoxicillin，cefazolin，clonidine，docusate sodium/sennosides，cyclizine，fentanyl，medroxyprogesterone，midazolam，morphine，ondansetron，propofol，sodium chloride/sodium lactate/potassium chloride/calcium chloride

被験者番号：11561001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>消化不良，下痢，嘔吐</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>11561001
男・59
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 9 月 3 日（Study Day 1） / 2013 年 11 月 8 日（Study Day 67）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 11 月 8 日（Study Day 1） / 継続中

2014 年 2 月 14 日（Study Day 99），被験者が十分に食事を摂った後，嘔吐，下痢および腹痛の症状が認められた。同日，被験者は胃内視鏡検査を受け，胃および十二指腸粘膜の炎症が認められた。被験者は，急性消化不良，下痢および嘔吐により，2014 年 2 月 16 日（Study Day 101）に入院した。治験担当医師によりこれらの事象の重症度は軽度と判断された。被験者は 2014 年 2 月 16 日（Study Day 101）に静注用 drotaverine（40 mg，1 日 2 回），2014 年 2 月 16 日および 17 日（Study Day 101 および Study Day 102）に静注用 tranexemic acid（500 mg，1 日 2 回），etamsilate（250 mg，1 日 2 回），omeprazole（40 mg，1 日 2 回），sodium（0.9%，1000 mL）および multielectrolyte solution（1000 mL），2014 年 2 月 17 日（Study Day 102）に glucose（5%，1000 mL）による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 2 月 17 日（Study Day 102），被験者は本事象から回復し，退院した。
これらの事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，電解質（重炭酸塩，カルシウム，塩素，カリウム，ナトリウム）は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値（基準範囲外値を含む）を以下の表に示した。

試験番号 / 検査日 / A3921139 試験の Day 1 までの日数 / 好酸球数 (%) (0-6%) (1-5%[a]) / 好中球数 (2.03-8.36×10³/mm³) (2.5-5 ×10³/mm³[b]) / Hb (13-17.5 g/dL) (14-18 g/dL[c]) / リンパ球 (%) (15.5-46.6 %) (20-45%[d])
A3921094 / 2013 年 10 月 29 日 / -9 / 1.2 / 4.25 / 12.3 / 20
A3921139 / 2014 年 2 月 16 日 / 101 / 0.3[a] / 7.24[b] / 15.9[c] / 17[d]
2014 年 2 月 17 日 / 102 / 0.0[a] / 6.91[b] / 11.8[c] / 14.4[d]
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン
a，b，c，d：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>糖尿病，胃十二指腸炎（2012～），胃食道逆流性疾患（2012～），うつ病，高血圧，腎嚢胞，肝嚢胞，椎間板障害，骨関節障害</td></tr>
<tr><td></td><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日 (Study Day) / 投与終了日 (Study Day) / 用量 / 投与経路 / 継続中
mesalazine / -645 / 記載なし / 3 g / 経口 / ○

使用目的：その他
amoxicillin tryhydrate/clavulanic acid，benazepril，fluoxetine，indapamide，pantoprazole，potassium，sulpiride</td></tr>
</table>

被験者番号：11701002

<table>
<tr><td rowspan="9">被験者番号
性別・年齢
人種

11701002
男・37
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎，直腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 2 月 17 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 4 月 19 日
（Study Day 62）</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 4 月 20 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 12 月 14 日
（Study Day 239）</td></tr>
</table>

2015 年 12 月 13 日（Study Day 238），被験者に潰瘍性大腸炎（再燃）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。症状の悪化は本事象の発現日に認められた下痢，血便および発熱によるものであった。2015 年 12 月 14 日（Study Day 239）に被験者は入院し，本事象により 2015 年 12 月 15 日（Study Day 240）に治験薬の投与を中止した。潰瘍性大腸炎の再燃が持続していた 2015 年 12 月 15 日（Study Day 240）に被験者は直腸傍結合組織炎と診断された。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。直腸傍結合組織炎のため入院期間が延長された。被験者は両事象に対して mesalazine（2014 年 9 月 21 日から投与），metronidazole，ofloxacin，methylprednisolone および prednisolone による治療を受けた。2016 年 1 月 11 日（Study Day 266），直腸鏡検査でびらんおよび潰瘍の減少ならびに接触出血の減少が認められた。2016 年 1 月 12 日（Study Day 267），外科医による検査で直腸傍結合組織炎による損傷の持続が認められた。最終報告時点で潰瘍性大腸炎（再燃）および直腸傍結合組織炎は持続していた。
両事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>Hb (13-17.5 g/dL)</th><th>好中球数 (%) (40.9-77%)</th><th>h-CRP (0-3 mg/L)</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>2015 年 2 月 17 日</td><td>-61</td><td>14.8</td><td>60.4</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2015 年 4 月 13 日</td><td>-6</td><td>NA</td><td>NA</td><td>23.18</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 4 月 16 日</td><td>-3</td><td>13.4</td><td>72.8</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 10 月 28 日</td><td>192</td><td>13.8</td><td>51.8</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 12 月 15 日</td><td>240</td><td>12.8</td><td>80.5</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>2016 年 1 月 13 日</td><td>269</td><td>15.2</td><td>73.8</td><td>NA</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし

被験者の身体的診察で Study Day 239 に認められた潰瘍性大腸炎（悪化）による全身状態の悪化，左腸骨下部の疼痛，蒼白，充血，浮腫，疼痛および潰瘍性大腸炎の高活動性の症状を除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>十二指腸炎（2009～），胃炎（2009～），胃食道逆流性疾患（2014～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日 (Study Day)</th><th>投与終了日 (Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>-210</td><td>記載なし</td><td>9 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

被験者番号：11841001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>結核</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">11841001
男・57
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>プラセボ</td><td>2014 年 7 月 25 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 10 月 6 日
（Study Day 74）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 10 月 7 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 12 月 15 日
（Study Day 435）</td></tr></table>
被験者に 2015 年 11 月 1 日（Study Day 391）から軽度の腹痛，嘔吐および発熱（高熱）が認められ，被験者は 2015 年 11 月 16 日（Study Day 406）にこれらの事象を報告した。2015 年 11 月 16 日（Study Day 406），胸部 X 線検査で肺浸潤は認められなかった。同日，結核の皮膚テスト（ツベルクリン反応：PPD）で硬結は認められなかった。2015 年 11 月 26 日（Study Day 416），腹部の超音波検査で腹水が認められた。2015 年 12 月 2 日（Study Day 422）に穿刺による腹水の排液が実施され，2015 年 12 月 15 日（Study Day 435）に再度，残りの腹水の排液が実施された。2015 年 12 月 2 日（Study Day 422），腹水検査の結果，白血球数 4.7×10^9/L（基準範囲：0-0.5×10^9/L），蛋白 56 g/L（基準範囲：0-0）であった。2015 年 12 月 2 日（Study Day 422）および 2015 年 12 月 15 日（Study Day 435）の腹水検査における塗抹および培養検査で微生物およびその増殖も確認されなかった。塗抹および Levenstein test でヒト型結核菌は検出されなかった。2015 年 12 月 14 日（Study Day 434），Quantiferon gold test の結果は 5.735 IU/mL および 4.957 IU/mL であった。2015 年 12 月 15 日（Study Day 435）を最後に治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止した。2015 年 12 月 31 日（Study Day 451），被験者に結核が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。該当する重篤な有害事象の定義は医学的に重要な事象であった。治験担当医師によりセルビアの基準に基づき活動性結核の疑いに対する治療の開始が必要と判断され，被験者は 2015 年 12 月 31 日（Study Day 451）から ethambutol, isoniazid, pyrazinamide および rifampicin の 4 剤による治療を受けた。本事象の転帰は未回復であった。
被験者の臨床検査および身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の帯状疱疹（Study Day 53～91）および軽度の腹水（発現日：Study Day 416）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisone</td><td>-93</td><td>8</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>9</td><td>15</td><td>17.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>16</td><td>22</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>23</td><td>29</td><td>12.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>30</td><td>36</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>37</td><td>43</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>44</td><td>50</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>51</td><td>57</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-479</td><td>記載なし</td><td>3000 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
aciclovir, anesthetics, folic acid, gentamicin, mesalazine, metoclopramide, pantoprazole sodium sesquihydrate, paracetamol, prednisone, vitamins NOS</td></tr>
</table>

被験者番号：11851002

<table>
<tr><td rowspan="9">被験者番号
性別・年齢
人種

11851002
女・62
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>上腕骨骨折</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / プラセボ / 2014 年 11 月 27 日（Study Day 1） / 2015 年 1 月 28 日（Study Day 63）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2015 年 1 月 29 日（Study Day 1） / 継続中

2015 年 2 月 15 日（Study Day 18），被験者は上腕骨を骨折した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 2 月 15 日（Study Day 18），被験者は自宅前で転倒し，腕を負傷した。被験者は救急治療室を訪れ，X 線検査を受け，X 線画像上および臨床的に上腕の骨折と診断された。2015 年 2 月 16 日（Study Day 19），被験者は経過観察および治療のため入院した。上腕骨の骨折の型および左肩甲骨の骨片が安全な場所に位置していることを考慮し，本事象に対して非手術的治療を継続することが決定された。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 2 月 23 日（Study Day 26），被験者は退院した。2015 年 5 月 29 日（Study Day 121），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で Study Day 58 に左腕が可動可能となったことを除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>虫垂炎</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎

投与開始日 (Study Day) / 投与終了日 (Study Day) / 用量 / 投与経路 / 継続中
prednisone / -121 / 7 / 20 mg / 経口 / ×
prednisone / 8 / 14 / 15 mg / 経口 / ×
prednisone / 15 / 21 / 10 mg / 経口 / ×
prednisone / 22 / 28 / 7.5 mg / 経口 / ×
prednisone / 29 / 35 / 5 mg / 経口 / ×
prednisone / 36 / 39 / 2.5 mg / 経口 / ×
prednisone / 40 / 46 / 5 mg / 経口 / ×
prednisone / 47 / 54 / 2.5 mg / 経口 / ×
mesalazine / -232 / 記載なし / 3 g / 経口 / ○</td></tr>
</table>

被験者番号：11881004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>11881004
男・52
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | プラセボ | 2014 年 10 月 27 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 29 日（Study Day 64）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 12 月 30 日（Study Day 1） | 2015 年 2 月 26 日（Study Day 59）

2015 年 2 月 20 日（Study Day 52），被験者に前日から認められた血便の回数が増加し，mesalazine が処方された。2015 年 2 月 27 日（Study Day 60），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象のため治験薬の投与は 2015 年 2 月 26 日（Study Day 59）の投与を最後に中止した。2015 年 2 月 27 日（Study Day 60），被験者は Month 2 の来院を行い，重度の蒼白が認められた。血液検体が採取され，重度の貧血と診断された。同日，S 状結腸鏡検査で S 状結腸端（直腸側）から 20 cm の範囲に大きい偽ポリープを伴う粘膜充血が認められた。重度の貧血および内視鏡検査の所見により，2015 年 2 月 27 日（Study Day 60）に被験者は入院した。本事象の発現日および翌日の 2015 年 2 月 28 日（Study Day 61），被験者は血液製剤（2 単位）の投与を受けた。被験者は 2015 年 2 月 20 日から 3 月 12 日（Study Day 53～73）まで mesalazine，2015 年 2 月 27 日から 3 月 8 日（Study Day 60～69）まで methylprednisolone，2015 年 2 月 27 日から 3 月 11 日（Study Day 60～72）まで metronidazole による治療を受けた。2015 年 3 月 4 日（Study Day 65），被験者は再度 S 状結腸鏡検査を受け，3 つの偽ポリープが切除され，病理組織学者に送られた。少量の血便が 1 日 2 回認められたが，被験者の状態は良好であった。本事象の発現後，効果不十分により 2015 年 3 月 5 日（Study Day 66）に本被験者に対する治験を中止した。2015 年 3 月 14 日（Study Day 75），被験者は本事象から回復した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数，好中球数（%）および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号 | 検査日 | A3921139 試験の Day 1 までの日数 | Hb (13-17.5 g/dL) (130-180 g/L[a]) | h-CRP (0-3 mg/L)
A3921094 | 2014 年 10 月 27 日 | -63 | 15.1 | NA
A3921139 | 2014 年 12 月 22 日 | -7 | 15.4 | 9.56
2015 年 1 月 28 日 | 30 | 15.1 | NA
2015 年 2 月 27 日 | 60 | 7.5 | NA
2015 年 3 月 2 日 | 62 | 101[a] | NA
2015 年 3 月 8 日 | 68 | 93.5[a] | NA
2015 年 3 月 16 日 | 76 | 101[a] | NA
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者の身体的診察で Study Day 60 および Study Day 66 に認められた皮膚蒼白を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の痔出血（発現日：Study Day 71）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>背部痛（2009），高血圧</td></tr>
<tr><td></td><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日 (Study Day) | 投与終了日 (Study Day) | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -1925 | 59 | 3.2 g | 経口 | ×
使用目的：その他
captopril</td></tr>
</table>

被験者番号：11941005

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>肺塞栓症，ヘルペス後神経痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="5">11941005
男・56
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 12 月 5 日（Study Day 1） | 2015 年 2 月 4 日（Study Day 62）
A3921096 | プラセボ | 2015 年 2 月 5 日（Study Day 1） | 2015 年 4 月 8 日（Study Day 63）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 4 月 9 日（Study Day 1） | 継続中

2015 年 9 月 29 日（Study Day 174），被験者に肺塞栓症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。同日，被験者は呼吸困難および肺塞栓症の疑いで入院した。2015 年 9 月 29 日（Study Day 174），コンピュータ断層撮影（CT）検査で両側肺動脈の塞栓症が認められた。2015 年 9 月 30 日（Study Day 175），心エコー像および両下肢（静脈）のドップラー超音波検査が実施された。心エコー像で肺高血圧症の臨床症状を伴う右室拡大が認められたが，ドップラー超音波検査で下肢静脈の塞栓症は認められなかった。被験者は 2015 年 9 月 29 日から 10 月 10 日（Study Day 174～185）まで heparin および hydrocortisone，2015 年 9 月 29 日から 10 月 12 日（Study Day 174～187）まで bisulepin および acetylcysteine，2015 年 9 月 29 日から 10 月 13 日（Study Day 174～188）まで aminophylline，2015 年 10 月 5 日（Study Day 180）から warfarin による治療を受け，また nadroparine（日付不明）も投与された。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。被験者は良好な状態で退院し，2015 年 10 月 13 日（Study Day 188）に本事象から回復した。
2015 年 10 月 24 日（Study Day 199），被験者にヘルペス性神経痛が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 10 月 24 日（Study Day 199），被験者は左腕の疼痛および発疹のため診察を受けた。被験者は帯状疱疹と診断された。本事象により 2015 年 10 月 24 日（Study Day 199）に治験薬の投与を中断した。被験者はヘルペス性神経痛のため 2015 年 10 月 26 日（Study Day 201）に入院し，2015 年 10 月 24 日から 11 月 5 日（Study Day 199～211）まで aciclovir および metamizole，2015 年 10 月 29 日から 11 月 5 日（Study Day 204～211）まで vitamin B-complex による治療を受けた。治験薬の投与は 2015 年 10 月 28 日（Study Day 203）に再開し，被験者が本事象から回復した 2015 年 11 月 5 日（Study Day 211）まで継続した。2015 年 10 月 29 日（Study Day 212），被験者は退院した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>肺塞栓症：なし
ヘルペス後神経痛：あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>脳血管発作（脳卒中）（2007），脂肪肝，虹彩炎，ぶどう膜炎，甲状腺障害（2004～），高血圧，緊張性膀胱，高コレステロール血症</td></tr>
</table>

11941005 男・56 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 使用目的：その他 alfacalcidol，atorvastatin，candesartan，levothyroxine，mirabegron，nitrendipine

	投与開始日（Study Day）	投与終了日（Study Day）	用量	投与経路	継続中
methylprednisolone	1	1	6 mg	経口	×
methylprednisolone	2	8	4 mg	経口	×
methylprednisolone	9	15	2 mg	経口	×
mesalazine	記載なし	記載なし	4 g	経口	○
mesalazine	-3019	記載なし	3 g	経口	○

被験者番号：11981002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>ブドウ球菌性蜂巣炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">11981002
男・26
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 8 月 6 日（Study Day 1） | 2013 年 10 月 7 日（Study Day 63）
A3921096 | プラセボ | 2013 年 10 月 8 日（Study Day 1） | 2013 年 11 月 26 日（Study Day 50）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 12 月 10 日（Study Day 1） | 2016 年 3 月 29 日（Study Day 841）

2016 年 2 月 20 日および 21 日（Study Day 803 および Study Day 804），被験者は週末を叢林地帯で過ごした。被験者は転倒し，右膝の 3 ヵ所に擦過傷を負った。2016 年 2 月 24 日（Study Day 807），被験者に悪心，倦怠感，筋肉痛が発現し，一時発熱も認められた。被験者は内科医の診察を受け，tigecycline（50 mg）の静脈内投与を受けた。被験者は治療後に帰宅した。治験薬の投与は 2016 年 2 月 23 日（Study Day 806）に中断したが，翌日の 2016 年 2 月 24 日（Study Day 807）に再開した。2016 年 2 月 25 日（Study Day 808），被験者にブドウ球菌性蜂巣炎が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。2016 年 2 月 25 日（Study Day 808），被験者は発熱および CRP 増加のため入院した。CRP は 2016 年 2 月 25 日（Study Day 808）に 200 mg/L（基準範囲：5.0 mg/L 未満），26 日（Study Day 809）に 278 mg/L であった。血液検査報告書で Clostridium 検査の結果は陰性，血液／尿培養検査の結果は陰性であった。2 日間以内に被験者は無症状となり，2016 年 2 月 29 日（Study Day 812）に退院した。2016 年 3 月 1 日（Study Day 813），被験者は本事象から回復した。2016 年 3 月 29 日（Study Day 841）を最後に，治験薬の投与を中止した。本事象により 2016 年 4 月 12 日（Study Day 855）に治験実施計画書に沿って本被験者に対する治験を中止した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>ざ瘡</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日 (Study Day) | 投与終了日 (Study Day) | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -559 | 142 | 4 g | 経口 | ×
mesalazine | 174 | 記載なし | 4 g | 経口 | ○</td></tr>
</table>

被験者番号：12011003

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	貧血，各種物質毒性
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
12011003 女・46 白人	経過・処置	被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。 **試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日** A3921095 / プラセボ / 2013 年 9 月 10 日（Study Day 1） / 2013 年 11 月 12 日（Study Day 64） A3921096 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 11 月 12 日（Study Day 1） / 2014 年 1 月 15 日（Study Day 65） A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 1 月 15 日（Study Day 1） / 2014 年 3 月 4 日（Study Day 49） 効果不十分により 2014 年 3 月 4 日（Study Day 49）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 3 月 19 日（Study Day 64）に被験者に非重篤な軽度の貧血が発現し，2014 年 4 月 2 日（Study Day 78），貧血が重度に悪化した。同日，warfarin による副作用も認められ，重度と判断された。同日（貧血の悪化日および warfarin の副作用の発現日），被験者は入院し，ヘモグロビン減少および国際標準比（INR）増加が認められた。被験者は INR 増加の治療として 2014 年 4 月 2 日から 7 月 3 日（Study Day 78～170）まで新鮮凍結血漿（270 mL，3 時間ごと）の静脈内投与を受け，ヘモグロビン減少の治療として 2014 年 4 月 3 日（Study Day 79）に赤血球［340 mL（4 単位），4 時間ごと］の静脈内投与を受けた。これらの事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 4 月 3 日（Study Day 79），被験者はこれらの事象から回復し，同日，退院した。 本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。 被験者の身体的診察で Study Day 78 に認められた蒼白および頻脈を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の疲労（発現日：Study Day -166），軽度の悪心（発現日：Study Day 27），軽度の嘔吐（発現日：Study Day -27）および軽度の貧血（発現日：Study Day 64）であった。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	いずれの事象もなし
	因果関係（治験依頼者の見解）	いずれの事象もなし
	病歴	アデノイド切除（1974），扁桃摘出（1974），深部静脈血栓症（右ふくらはぎ）（1995），深部静脈血栓症（左ふくらはぎ）（1999），角膜損傷（2011），帯状疱疹（2011），発声障害（2014），ほてり（2014），鼻出血（2014），筋痙縮（右胸および背部下）（2014），湿疹（両手，左瞼，頭皮）（出生時～），関節硬直（2013～），疲労，関節硬直（指），尺径部痛（左尺径部），筋痙縮（間欠性）（両爪先，ふくらはぎ）
	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日 (Study Day) / 投与終了日 (Study Day) / 用量 / 投与経路 / 継続中** prednisone / -139 / 記載なし / 10 mg / 経口 / ○ prednisone / 50 / 56 / 50 mg / 経口 / × prednisone / 57 / 63 / 45 mg / 経口 / × prednisone / 64 / 69 / 40 mg / 経口 / × prednisone / 70 / 72 / 35 mg / 経口 / × prednisone / 73 / 77 / 30 mg / 経口 / × prednisone / 78 / 記載なし / 25 mg / 経口 / ○ mesalazine / -340 / 50 / 3200 mg / 経口 / × sulfasalazine / 64 / 67 / 2 g / 経口 / × 使用目的：その他 ascorbic acid，multivitamin/minerals，folic acid，warfarin

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	リンパ球（絶対値）(1.02-2.36 $\times10^3/mm^3$)	好中球数（絶対値）(2.03-8.36 $\times10^3/mm^3$)	血小板数 (140-450 $\times10^9/mm^3$)	Hb (11.6-16.2 g/dL)	国際標準比 (0.9-1.3)	血中鉄 (9-29.0 µmol/L)
A3921095	2013 年 9 月 10 日	-126	2.36	7.20	512	11.1	NA	NA
A3921096	2013 年 11 月 6 日	-69	2.83	4.06	629	9.2	NA	NA
A3921139	2014 年 3 月 5 日	50	2.47	8.49	909	8.9	NA	NA
	2014 年 4 月 2 日	78	3.46	6.43	724	4.6	9.7	1.9
	2014 年 4 月 3 日	79	NA	NA	NA	9.7	3.1	NA

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし

被験者番号：12041008

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>肛門皮膚垂</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>12041008
女・24
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 10 月 23 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 21 日（Study Day 60）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 12 月 22 日（Study Day 1） | 2015 年 5 月 25 日（Study Day 155）

2015 年 5 月 22 日（Study Day 152），被験者に肛門皮膚垂（炎症性肛門皮膚垂）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 5 月 22 日（Study Day 152），被験者に 2015 年 4 月 27 日（Study Day 127）から認められていた潰瘍性大腸炎の再燃に伴う急性直腸痛が発現した。治験担当医師により被験者は潰瘍性大腸炎の再燃のため寛解維持は不可能と判断された。潰瘍性大腸炎の再燃により 2015 年 5 月 25 日（Study Day 155）の投与を最後に治験薬の投与を中止した。この時，被験者は 2015 年 5 月 22 日（Study Day 152）から激しい肛門周囲痛があり，これまで使用してきた鎮痛薬が奏効しないと説明した。肛門周囲および直腸の一部に炎症および硬結を伴う皮膚垂が認められた。2015 年 5 月 27 日（Study Day 157），被験者は救急治療室に入院した。被験者は鎮痛薬の投与を受け，肛門周囲を清潔に保つよう勧められた。同日，被験者は退院した。2015 年 5 月 29 日（Study Day 159），被験者は激しい疼痛が持続していたため，再度緊急入院した。2015 年 5 月 30 日（Study Day 160），麻酔下で肛門直腸の診断検査が実施された。Ferguson valve の使用により，不規則でもろい直腸粘膜が認められた。化膿性分泌物が瘻孔開口部から 6 時の方向に自然排出されていた。これは Povidone iodine および sodium solution ならびに局所浸潤麻酔（mepivacaine 2%）を用いて除去された。手術後，被験者は入院した。病棟で肛門周囲痛に対して麻酔および抗菌薬による処置が行われた。効果不十分により 2015 年 6 月 2 日（Study Day 163）に本被験者に対する治験を中止した。2015 年 6 月 3 日（Study Day 164），被験者は退院し，その後，臨床管理が行われた。2015 年 6 月 13 日（Study Day 174），骨盤の磁気共鳴画像検査で括約筋間領域から肛門縁後方に T2 で simple tract 高信号および強いコントラストが認められ，皮膚垂または痔核の可能性も認められた。肛門縁から 4 cm の部位内に外瘻の開口部は認められなかった。集積の徴候は認められず，直腸から S 状結腸に潰瘍性大腸炎の活動性の徴候が認められた。入院中，被験者は以下の併用薬による治療を受けた。

薬剤名 | 投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day）
metamizole | 2015 年 5 月 22 日（152） | 2015 年 5 月 29 日（159）
metronidazole | 2015 年 5 月 25 日（155） | 2015 年 6 月 9 日（170）
diazepam | 2015 年 5 月 29 日（159） | 2015 年 5 月 29 日（159）
ketorolac | 2015 年 5 月 29 日（159） | 2015 年 5 月 29 日（159）
tramadol | 2015 年 5 月 29 日（159） | 2015 年 5 月 29 日（159）
methadone | 2015 年 5 月 30 日（160） | 2015 年 6 月 2 日（163）
paracetamol | 2015 年 5 月 30 日（160） | 継続中
ceftriaxone | 2015 年 5 月 30 日（160） | 2015 年 5 月 31 日（161）
omeprazole | 2015 年 5 月 31 日（161） | 2015 年 6 月 9 日（170）
dexketoprofen | 2015 年 5 月 31 日（161） | 2015 年 6 月 15 日（176）
cefixime | 2015 年 6 月 1 日（162） | 2015 年 6 月 9 日（170）

これらの併用薬は炎症性肛門皮膚垂に対してではなく肛門直腸痛の症状に対する治療として使用された。2015 年 7 月 21 日（Study Day 212），身体的診察で腹部痙攣（被験者によると月経前であることが原因）を除き，異常所見はなかった。被験者に発熱は認められず，血行動態的に安定しており，診察時（通常の腹部診察）に腹部の愁訴はなかったが，過敏な肛門周囲の皮膚垂（持続中の症状）が認められた。血液検査の結果は正常であった。2015 年 7 月 21 日（Study Day 212），被験者は本事象から回復した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="7">12041008
女・24
白人（続き）</td><td>経過・処置（続き）</td><td>被験者の身体的診察で Study Day 155 に認められた炎症性肛門皮膚垂および Study Day 163 に認められた肛門直腸痛を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の肛門周囲痛（発現日：Study Day 152）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>発熱（2014），C 反応性蛋白増加</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td colspan="2">使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>-76</td><td>15</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>16</td><td>28</td><td>15 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>29</td><td>35</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>36</td><td>49</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>50</td><td>64</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>155</td><td>183</td><td>40 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
</table>
使用目的：その他
codeine，calcium carbonate with vitamin D，paracetamol</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	CRP (NA-1.00 mg/dL)	リンパ球 (0.9-4.5 $\times 10^9$/L)	好中球数 (45.0-75.0%)	プロトロンビン時間 (80-100%)	プロトロンビン時間比 (0.85-1.15)
A3921139	2015 年 5 月 27 日	157	12.01	0.6	85.4	64.3	1.17
	2015 年 6 月 1 日	162	24.38	0.6	80.9	49.5	1.39
	2015 年 6 月 2 日	163	11.57	0.8	74.5	56.1	1.28

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。表内のすべての値は CIOMS から引用。CRP＝C 反応性蛋白，NA＝該当なし

被験者番号：12061001

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種

12061001
男・21
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>巨大結腸</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 4 月 15 日（Study Day 1） / 2014 年 6 月 24 日（Study Day 71）
A3921139 / トファシチニブ 5 mg BID / 2014 年 6 月 25 日（Study Day 1） / 2015 年 2 月 26 日（Study Day 247）

効果不十分により 2015 年 2 月 26 日（Study Day 247）に治験薬の投与を中止した。2015 年 3 月 9 日（Study Day 258），被験者に中毒性巨大結腸が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者は腹部全体の疼痛，多量の血便，便意促迫，しぶりおよび最高 40°C の発熱により一般診療所を訪れた。腹部膨満感は認められなかった。到着時，被験者の血圧は正常，頻脈（心拍数 115 bpm）が認められ，体温は 39.6°C であった。被験者の腹部は柔らかく，触診時に非常に強い圧痛が認められ，また，腸雑音が認められた。他の感染巣の可能性は除外された。2015 年 3 月 9 日（Study Day 258），腹部のコンピュータ断層撮影で直腸結腸炎および横行結腸の拡張（中毒性巨大結腸）が認められた。被験者は 2015 年 3 月 9 日（Study Day 258）から ceftriaxone（2 g，1 日 1 回），metamizole（2 g，1 日 3 回），metronidazole（500 mg，1 日 1 回），ondansetron（4 g，1 日 3 回），paracetamol（1 g，1 日 3 回）の静脈内投与を受けた。2015 年 3 月 18 日（Study Day 267），開腹術による結腸亜全摘除，回腸瘻造設および粘液瘻造設が実施された。手術中に直腸が穿孔したが，縫合された。被験者は問題なく抜管された。2015 年 3 月 30 日（Study Day 279），被験者は本事象から回復した。被験者の術後経過は順調であり，2015 年 3 月 30 日（Study Day 279）に paracetamol，metamizole，escitalopram，trazodone および methylprednisolone が処方され，退院した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
被験者の身体的診察で Study Day 258 に認められた中毒性巨大結腸による腹痛および四肢痛を除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>関節痛，うつ病，潜伏結核</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎

投与開始日 (Study Day) / 投与終了日 (Study Day) / 用量 / 投与経路 / 継続中
methylprednisolone / 258 / 261 / 64 mg / 経口 / ×
prednisone / 247 / 258 / 30 mg / 経口 / ×

使用目的：その他
escitalopram，isoniazid，paracetamol</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	CRP (0-3mg/L) (0-0.5mg/dL[a])	Ht (40-52%) (0.41-0.53%[b])	Hb (13-17.5g/dL) (130-175g/L[c])	リンパ球数 (絶対値) (1.02-3.36×10^3/mm^3) (1-4.5×10^9/L[d])	白血球数 (4.1-12.3×10^3/mm^3)
A3921095	2014 年 4 月 8 日	-77	NA	38.9	12	2.35	5.4
A3921139	2014 年 6 月 13 日	-11	1.63	43.3	14.2	1.1	4.9
	2015 年 3 月 9 日	258	29.64[a]	0.35[b]	121[c]	0.88[d]	8

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CRP＝C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，Ht＝ヘマトクリット，NA＝該当なし
a，b，c，d：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者番号：12071001

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種

12071001
男・65
白人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>腹痛</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 3 月 10 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 5 月 21 日
（Study Day 73）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>プラセボ</td><td>2014 年 5 月 21 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 7 月 30 日
（Study Day 71）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 7 月 30 日
（Study Day 1）</td><td>継続中</td></tr></table>
2015 年 1 月 17 日（Study Day 172），被験者に腹痛が発現し，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。同日，腹部のコンピュータ断層撮影検査で急性虫垂炎が認められた。関連する臨床検査値は以下のとおりであった：白血球数は 2015 年 1 月 17 日（Study Day 172）14000/μL，2015 年 1 月 18 日（Study Day 173）9680/μL（基準範囲：4000-11000/μL）；国際標準比は 2015 年 1 月 17 日（Study Day 172）2.05（増加）；赤血球沈降速度は 2015 年 1 月 18 日（Study Day 173）1 時間値 37 mm（基準範囲：10 mm 未満），2 時間値 88 mm（基準範囲：30 mm 未満）。被験者は 2015 年 1 月 17 日から 21 日（Study Day 172～176）まで ciprofloxacin，2015 年 1 月 17 日から 24 日（Study Day 172～179）まで metronidazole による治療を受けた。本事象により 2015 年 1 月 18 日から 19 日まで（Study Day 173～174）治験薬の投与を中断した。被験者に発熱および敗血症は認められず，感染の徴候は認められなかった。被験者は 2015 年 1 月 19 日（Study Day 174）に退院し，2015 年 1 月 20 日（Study Day 175）に本事象から回復した。2015 年 1 月 20 日（Study Day 175），治験薬の投与を再開した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>塞栓症（2012），鉄欠乏（2014），口内炎，関節痛，無力症，良性前立腺肥大症，脂肪肝，高コレステロール血症，高血圧</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisolone</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>4 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
acenocoumarol, amlodipine, atorvastatin, dutasteride/tamsulosin, irbesartan, calcium carbonate with vitamin D, pitavastatin</td></tr>
</table>

被験者番号：12091003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>虫垂炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">12091003
男・26
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 7 月 21 日（Study Day 1） | 2014 年 9 月 18 日（Study Day 60）
A3921096 | トファシチニブ 5 mg BID | 2014 年 9 月 19 日（Study Day 1） | 2015 年 9 月 13 日（Study Day 360）
A3921139 | トファシチニブ 5 mg BID | 2015 年 9 月 14 日（Study Day 1） | 2015 年 10 月 19 日（Study Day 36）

2015 年 9 月 23 日（Study Day 10），被験者に急性壊疽性虫垂炎が発現し，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 9 月 23 日（Study Day 10），被験者に嘔吐，悪心および腹痛が認められた。同日，被験者に発熱が認められ，急性虫垂炎と診断された。2015 年 9 月 23 日（Study Day 10），被験者は虫垂切除を受けた。最終診断名は局所漿液性化膿性腹膜炎を伴う急性壊疽性虫垂炎であった。被験者は 2015 年 9 月 23 日（Study Day 10）に drotaverin および platyphylline，2015 年 9 月 23 日および 24 日（Study Day 10 および Study Day 11）に enoxaparin，glucose insulin potassium（GIK）液および pentoxifylline，2015 年 9 月 23 日から 26 日（Study Day 10～13）まで ascorbic acid および電解質輸液，2015 年 9 月 23 日から 27 日（Study Day 10～14）まで ketoprofen，2015 年 9 月 23 日から 10 月 2 日（Study Day 10～19）まで ciprofloxacin，2015 年 9 月 23 日から 10 月 3 日（Study Day 10～20）まで ceftriaxone および ornidazole による治療を受けた。2015 年 10 月 5 日（Study Day 22），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。急性壊疽性虫垂炎により，治験薬の投与は 2015 年 10 月 19 日（Study Day 36）の投与を最後に中止し，本被験者に対する治験を中止した。消化管穿孔判定委員会により本事象は虫垂炎と判定された。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>胃十二指腸炎（2012），肝炎（2013），細菌叢異常症（2012～），消化不良（2013～），過少体重（2013～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日 (Study Day) | 投与終了日 (Study Day) | 用量 | 投与経路 | 継続中
sulfasalazine | -585 | 記載なし | 2 g | 経口 | ○</td></tr>
</table>

被験者番号：12271005

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>複視</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">12271005
男・41
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 10 月 3 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 12 月 10 日
（Study Day 69）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 12 月 11 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 12 月 7 日
（Study Day 362）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 12 月 8 日
（Study Day 1）</td><td>2016 年 1 月 14 日
（Study Day 38）</td></tr></table>
2016 年 1 月 10 日（Study Day 34），被験者に医学的に重要な複視が発現した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2016 年 1 月 14 日（Study Day 38），被験者は 2016 年 1 月 11 日（Study Day 35）に内科医を訪れ，その後，眼科病院を訪れたことを治験担当医師に伝えた。眼科病院の救急科の記録によると第 4 脳神経麻痺であり，ほかに局所神経学的な所見はなかった。本事象により治験薬の投与は 2016 年 1 月 14 日（Study Day 38）の投与を最後に中止し，2016 年 1 月 15 日（Study Day 39）に本被験者に対する治験を中止した。2016 年 1 月 18 日（Study Day 42），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>鼻咽頭炎 (2015 に 2 回)，四肢痛 (2015)，喘息 (1977～)，季節性アレルギー (1995～)，包茎（2012～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-1767</td><td>記載なし</td><td>4.8 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table></td></tr>
</table>

被験者番号：12301001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">12301001
男・24
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 7 月 4 日（Study Day 1） | 2014 年 9 月 3 日（Study Day 62）
A3921096 | プラセボ | 2014 年 9 月 4 日（Study Day 1） | 2014 年 11 月 10 日（Study Day 68）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 11 月 11 日（Study Day 1） | 2014 年 11 月 25 日（Study Day 15）

2014 年 11 月 26 日（Study Day 16），被験者に潰瘍性大腸炎（重度）が認められ，同日，入院した。2014 年 11 月 26 日（Study Day 16）に治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止した。2014 年 11 月 27 日（Study Day 17），胸部および腹部の X 線検査で重度の難治性潰瘍性大腸炎の急性再燃が認められた。2014 年 12 月 1 日（Study Day 21），腹腔鏡下結腸亜全摘除および回腸瘻造設が実施された。2014 年 12 月 11 日（Study Day 31），被験者は本事象から回復し，翌日（2014 年 12 月 12 日）に退院した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
被験者の身体的診察で Study Day 16 に認められた全身外観の異常を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の潰瘍性大腸炎（発現日：Study Day -11），軽度の腹痛（発現日：Study Day 1），中等度の食欲減退（発現日：Study Day 1）および中等度の疲労（発現日：Study Day 1）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>末梢関節炎，食欲減退，うつ病，疲労，蒼白，心拍数増加</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -423 | 記載なし | 4 g | 経口 | ○

使用目的：その他
atracurium，benzylpenicillin，bupivacaine，citalopram，cyclizine，dalteparin，droperidol，fentanyl，gentamicin，glucose，hydrocortisone，electrolytes，lidocaine，meptazinol，metronidazole，morphine，omeprazole，ondansetron，paracetamol，piperacillin/tazobactam，glycopyrrolate bromide/neostigmine methylsulfate，tramadol</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	h-CRP (0-3mg/L) (0-6 mg/L[a])	白血球数 (4.1-12.3 ×10³/mm³)	好中球数（%） (40.9-77%)	血小板数 (140-450 ×10³/mm³)	Hb (13.0-17.5 g/dL)
A3921094	2014 年 7 月 4 日	-129	NA	8.9	74.7	210	12.0
A3921096	2014 年 8 月 29 日	-73	NA	6.5	56.8	213	14.2
A3921139	2014 年 11 月 11 日	1	50.90	14.5	83.6	326	13.9
	2014 年 11 月 26 日	16	66[a]	17.0	85.8	512	12.6

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者番号：12421003

<table>
<tr><td rowspan="6">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎，肺塞栓症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="5">12421003
男・24
黒人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 6 月 5 日（Study Day 1） | 2014 年 8 月 7 日（Study Day 64）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 8 月 7 日（Study Day 1） | 2015 年 10 月 15 日（Study Day 435）

2015 年 1 月 6 日（Study Day 153），被験者に肺塞栓症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 1 月 6 日（Study Day 153），コンピュータ断層撮影（CT）血管造影検査で右肺下葉内に肺動脈塞栓が認められ，胸部 X 線検査の結果は正常であった。被験者は 2015 年 1 月 6 日から 10 日（Study Day 153～157）まで heparin，2015 年 1 月 6 日（Study Day 153）から warfarin による治療を受けた。最終報告時点で被験者は本事象から未回復であった。被験者の状態は安定し，2015 年 1 月 10 日（Study Day 157）に退院した。
2015 年 10 月 11 日（Study Day 431），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 10 月 11 日（Study Day 431），CT 検査で S 状結腸および直腸に遠位大腸炎が認められた。被験者は潰瘍性大腸炎の治療薬の併用投与を受けた。当該投与内容を本表の併用薬の項内に示した。治験薬の投与は 2015 年 10 月 15 日（Study Day 435）の投与を最後に中止し，翌日，本被験者に対する治験を中止した。2015 年 11 月 18 日（Study Day 469），被験者は本事象から回復した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>白血球数 (4.1-12.3×10^3/mm^3)</th><th>好中球数 (%) (40.9-77%)</th><th>血小板数 (140-450 ×10^3/mm^3)</th><th>Hb (13-17.5 g/dL)</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>2014 年 6 月 5 日</td><td>-62</td><td>5.9</td><td>53.6</td><td>320</td><td>12.0</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2015 年 8 月 13 日</td><td>372</td><td>5.9</td><td>70.3</td><td>362</td><td>12.5</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 11 月 9 日</td><td>460</td><td>9.4</td><td>77.2</td><td>425</td><td>9.4</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。Hb＝ヘモグロビン

被験者の身体的診察では，以下の所見が治験期間を通して顕著に認められた：Study Day 33 に左側腹部に圧痛が認められたが改善；Study Day 124 に軽度の両側腹部の不快感；Study Day 460 に深部触診時の腹部全体の圧痛；Study Day 469 に深部触診時の左下腹部の圧痛。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度のクレアチンホスホキナーゼ増加（発現日：Study Day -47），軽度の排便回数増加（発現日：Study Day 101），軽度の血便排泄（発現日：Study Day 101）および軽度の腹痛（発現日：Study Day 101）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>ブドウ球菌皮膚感染（2012），深部静脈血栓症（2013），肺塞栓症（2013），帯状疱疹（2014），腹部圧痛（2014～），胃腸粘膜障害（2014～），血中クレアチンホスホキナーゼ増加</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>12421003
男・24
黒人（続き）</td>
<td>併用薬</td>
<td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>infliximab</td><td>457</td><td>記載なし</td><td>350 mg</td><td>静脈内</td><td>○</td></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>431</td><td>436</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>×</td></tr>
<tr><td>budesonide</td><td>437</td><td>448</td><td>9 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>431</td><td>記載なし</td><td>1 ボトル</td><td>直腸内</td><td>○</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>431</td><td>436</td><td>1600 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>448</td><td>記載なし</td><td>1.2 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
<tr><td>ciprofloxacin</td><td>431</td><td>436</td><td>240 mg</td><td>静脈内</td><td>×</td></tr>
<tr><td>dicycloverine</td><td>431</td><td>記載なし</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
<tr><td>hydromorphone</td><td>431</td><td>436</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>×</td></tr>
<tr><td>metronidazole</td><td>429</td><td>436</td><td>記載なし</td><td>記載なし</td><td>×</td></tr>
</table>
使用目的：その他
influenza vaccine, bisacodyl, lactulose, metronidazole, midazolam, morphine, ondansetron, paracetamol, prochlorperazine, propofol, sodium, hydrocodone bitartrate/acetaminophen</td>
</tr>
</table>

被験者番号：12531001

<table>
<tr><td>被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>虫垂炎</td></tr>
<tr><td></td><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>12531001
女・59
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。
<table>
<tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td>プラセボ</td><td>2012 年 10 月 15 日
（Study Day 1）</td><td>2012 年 12 月 17 日
（Study Day 64）</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2012 年 12 月 17 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 3 月 20 日
（Study Day 459）</td></tr>
</table>
被験者は 2014 年 3 月 20 日（Study Day 459）に治験薬を服用後，治験実施計画書の規定どおりに来院しなかった。2014 年 4 月 16 日（Study Day 486），被験者に虫垂炎（急性虫垂炎）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象は重篤な有害事象の定義の 1 つである入院に該当し，重篤な有害事象として報告された。2014 年 4 月 16 日（Study Day 486），腹部の超音波検査の結果，急性虫垂炎と診断された。本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数の増加［14.61×10^9/L（基準範囲：3.7～11.0×10^9/L）］が認められた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 4 月 17 日（Study Day 487），被験者は本事象から回復した。被験者は本治験への参加への同意を撤回したため，2014 年 5 月 20 日（Study Day 520）に本被験者に対する治験を中止した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>子宮摘出（2002），悪心（2012），ざ瘡（1980～），閉経（2000～）</td></tr>
<tr><td></td><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
estrogens conjugated, spironolactone, zolpidem</td></tr>
</table>

被験者番号：12801006

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">12801006
女・43
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 治験薬 投与開始日 投与終了日
A3921094 プラセボ 2013 年 12 月 9 日（Study Day 1） 2014 年 2 月 9 日（Study Day 63）
A3921139 トファシチニブ 10 mg BID 2014 年 2 月 10 日（Study Day 1） 2014 年 3 月 5 日（Study Day 24）

2014 年 3 月 5 日（Study Day 24），治験薬の投与を中止した。効果不十分により 2014 年 3 月 6 日（Study Day 25）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 3 月 28 日（Study Day 47），被験者に潰瘍性大腸炎（薬物治療抵抗性の潰瘍性大腸炎）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象により被験者は 2014 年 3 月 28 日（Study Day 47）に結腸亜全摘除（選択的）を受けた。治験薬の投与は既に中止していたため，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 4 月 2 日（Study Day 52），被験者は本事象から回復した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>上気道感染（2014），喘息（1992～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） 投与終了日（Study Day） 用量 投与経路 継続中
prednisone -159 7 20 mg 経口 ×
prednisone 8 14 17.5 mg 経口 ×
prednisone 15 21 15 mg 経口 ×
prednisone 22 25 12.5 mg 経口 ×
mesalazine -556 記載なし 1600 mg 経口 ○

使用目的：その他
sodium</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	h-CRP (0-3 mg/L)	白血球数 (4.1-12.3 ×10³/μL)	好中球数（%） (40.9-77%)	血小板数 (140-450 ×10³/μL)	Hb (11.6-16.2 g/dL)
A3921094	2013 年 12 月 9 日	-62	NA	6.6	71.4	220	11.5
A3921139	2014 年 2 月 3 日	-6	18.30	6.1	74.5	221	10.4
	2014 年 3 月 6 日	25	NA	10.2	93.1	275	10.5

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし

被験者番号：12801007

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">12801007
男・64
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 治験薬 投与開始日 投与終了日
A3921094 プラセボ 2014 年 2 月 7 日（Study Day 1） 2014 年 4 月 7 日（Study Day 60）
A3921139 トファシチニブ 10 mg BID 2014 年 4 月 8 日（Study Day 1） 2014 年 5 月 11 日（Study Day 34）

2014 年 4 月 23 日（Study Day 16），被験者に潰瘍性大腸炎の症状の悪化（重症度は中等度）が認められた。治験薬の投与は 2014 年 5 月 11 日（Study Day 34）を最後に中止し，効果不十分により 2014 年 5 月 12 日（Study Day 35）に本被験者に対する治験を中止した。治験薬の最終投与日から 17 日目の 2014 年 5 月 28 日（Study Day 51）に被験者に潰瘍性大腸炎（原疾患の悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 5 月 28 日（Study Day 51），被験者は選択的結腸亜全摘除を受けた。潰瘍性大腸炎（原疾患の悪化）発現時の関連する臨床検査値（h-CRP，白血球数，好中球数（%），血小板数，ヘモグロビン）の記録はなかった。治験薬の投与は既に中止していたため，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 6 月 2 日（Study Day 56），被験者は潰瘍性大腸炎（原疾患の悪化）から回復した。2014 年 6 月 27 日（Study Day 81），被験者は潰瘍性大腸炎の症状の悪化（中等度）から回復した。
被験者の身体的診察で Study Day 81 に認められた右下腹部のストーマ装具装着を除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>胃切除（2003），高血圧（2003～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日 (Study Day) 投与終了日 (Study Day) 用量 投与経路 継続中
prednisone -108 1 15 mg 経口 ×
prednisone 2 8 12.5 mg 経口 ×
prednisone 9 15 10 mg 経口 ×
prednisone 16 22 12.5 mg 経口 ×
prednisone 23 35 10 mg 経口 ×
prednisone 36 51 40 mg 経口 ×

使用目的：その他
ergocalciferol，iron，losartan</td></tr>
</table>

被験者番号：12811004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>扁平上皮癌</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">12811004
男・65
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 10 月 1 日（Study Day 1） | 2013 年 12 月 1 日（Study Day 62）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 12 月 2 日（Study Day 1） | 継続中

2015 年 2 月 27 日（Study Day 453），被験者に扁平上皮癌（顔面）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 2 月 27 日（Study Day 453），被験者は皮膚科医の定期検診および皮膚生検を受けた。右頬部内側の生検の結果，扁平上皮内癌が認められ，深部断端および水平断端が陽性であった。右前額部の生検の結果，浸潤性扁平上皮癌が疑われる小病巣を伴う肥厚性の光線角化症が認められ，深部断端は陽性であり，分離片は基底細胞癌の可能性が高かった。2015 年 5 月 19 日（Study Day 534），これらの生検部位の外科的切除が実施された。両部位は日焼けにより損傷した皮膚であることが認められ，悪性ではなかった。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 5 月 19 日（Study Day 534），被験者は本事象から回復した。
本事象は，悪性腫瘍判定委員会により右前額部の皮膚の扁平上皮癌と判定された。
被験者の身体的診察で，Study Day 456 に認められた顔面の光線角化症の生検部位，Study Day 547 に認められた右前額部および右頬部の切除部位および Study Day 745 に認められた顔面皮膚の斑点を除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>扁桃摘出（1955），鼡径部ヘルニア修復（1999），基底細胞癌（2002），扁平上皮癌（2002），一過性脳虚血発作（2003），前立腺生検（2012），光線角化症（2002～），脂質異常症（2008～），排尿疇躇（2013～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
methylprednisolone | 574 | 580 | 4 mg | 経口 | ×
mesalazine | -640 | 記載なし | 4.8 g | 経口 | ○

使用目的：その他
Arthi X, ascorbic acid, atorvastatin, Bromelains, calcium, ergocalciferol, fish oil, fosetamine, hyaluronic acid, influenza vaccine, pneumococcal vaccine, probiotics, Propolis, Serenoa repens, tamsulosin, typhoid vaccine, ubidecarenone, valaciclovir</td></tr>
</table>

被験者番号：12871007

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>平滑筋肉腫</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">12871007
男・81
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 治験薬 投与開始日 投与終了日
A3921094 プラセボ 2014 年 3 月 11 日（Study Day 1） 2014 年 5 月 14 日（Study Day 65）
A3921139 トファシチニブ 10 mg BID 2014 年 5 月 14 日（Study Day 1） 2016 年 2 月 19 日（Study Day 647）

2015 年 11 月 20 日（Study Day 556），被験者に平滑筋肉腫が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2015 年 11 月 20 日（Study Day 556），右後頭部皮膚の病変が切除された。病理報告書によると潰瘍性の悪性紡錘細胞腫瘍であり，切除片の基底部に局所的に伸展する平滑筋肉腫の可能性が高いと考えられた。2015 年 11 月 20 日（Study Day 556），被験者は本事象から回復した。本事象により 2016 年 2 月 19 日（Study Day 647）に治験薬の投与を中止し，2016 年 3 月 2 日（Study Day 659）に本被験者に対する治験を中止した。
本事象は悪性腫瘍判定委員会によって右後頭部皮膚（頭部／頚部）の平滑筋肉腫と判定された。
被験者の身体的診察で，Study Day 548 に左こめかみに暗褐色変色，右頭頂部に米国通貨 25 セント硬貨大の隆起した病変および左耳に 2 mm 隆起した病変が認められた。被験者に認められたその他の有害事象は軽度の皮膚病変（発現日：Study Day 517）であり，これは Study Day 518 に切除され消失した。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>脊椎手術（1996），基底細胞癌（2011），良性腺腫（2014），口腔ヘルペス（2014），帯状疱疹，心房細動，良性前立腺肥大症，皮膚病変（右頬，左こめかみ），耳の障害（左耳の病変），骨減少症</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日（Study Day）</th><th>投与終了日（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>prednisone</td><td>-254</td><td>36</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>37</td><td>52</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>53</td><td>62</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>75</td><td>105</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>106</td><td>135</td><td>9 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>136</td><td>165</td><td>8 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>166</td><td>196</td><td>7 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>197</td><td>226</td><td>6 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>227</td><td>258</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>259</td><td>286</td><td>4 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>287</td><td>316</td><td>3 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>317</td><td>346</td><td>2 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>347</td><td>374</td><td>1 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-589</td><td>記載なし</td><td>1600 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
lidocaine，multivitamins，warfarin</td></tr>
</table>

被験者番号：12871008

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>消化管穿孔，エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>12871008
男・52
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 6 月 17 日（Study Day 1） | 2014 年 8 月 14 日（Study Day 59）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 8 月 15 日（Study Day 1） | 2014 年 9 月 22 日（Study Day 39）

2014 年 9 月 18 日（Study Day 35），被験者は腹痛の悪化のため救急科（ED）を訪問し，ステロイドパルス療法および漸減投与を受けた。被験者は治験薬を 2014 年 9 月 22 日（Study Day 39）の服用を最後に中止した。2014 年 9 月 23 日（Study Day 40）の早期中止の来院時，内視鏡検査で中等度から重度の潰瘍性大腸炎が認められた。治験薬の投与中止後の 2014 年 9 月 27 日(Study Day 44)に被験者に消化管穿孔が認められ，2014 年 9 月 28 日（Study Day 45）にエプスタイン・バーウイルス（EBV）関連リンパ腫が認められた。両事象の重症度は重度であり，入院に至った。2014 年 9 月 27 日(Study Day 44），被験者は腹痛の悪化を訴え ED を再訪問し，同日，入院した。腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査で大腸の気腫ならびに S 状結腸の穿孔による腹膜の大量の遊離ガスおよび後腹膜の少量の遊離ガスが認められた。顕著に拡張した盲腸ならびにわずかに拡張した横行結腸および下行結腸も認められた。2014 年 9 月 28 日（Study Day 45），被験者は試験開腹術，結腸全摘除，腹腔洗浄および終末型回腸瘻造設を受けた。入院中（Study Day 44～49），被験者は消化管穿孔のため以下の併用薬による治療を受けた。

薬剤名 | 投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day）
metronidazole，vancomycin | 2014 年 9 月 27 日（44） | 2014 年 9 月 27 日（44）
hydromorphone | 2014 年 9 月 27 日(44)，2014 年 9 月 30 日（47） | 2014 年 9 月 27 日(44)，2014 年 10 月 2 日（49）
ondanestron, sodium | 2014 年 9 月 27 日（44） | 2014 年 9 月 28 日（45）
albumin human, famtidine または famtidine，fentanyl，electrolytes，glycopyrroniumbromide，hydromorphone，ketamine，lidocaine，midazolam，neostigmine，promethazine，propofol，rocuronium，suxamethonium | 2014 年 9 月 28 日（45） | 2014 年 9 月 28 日（45）
dextrose and sodium injection，diphenhydramine | 2014 年 9 月 28 日（45） | 2014 年 9 月 30 日（47）
enoxaparin，pantoprazole sodium sesquihydrate，piperacillin/tazobactam | 2014 年 9 月 28 日（45） | 2014 年 10 月 2 日（49）
potassium phosphate | 2014 年 9 月 29 日(46)，2014 年 10 月 2 日（49） | 2014 年 9 月 30 日(47)，2014 年 10 月 2 日（49）
hydrocodone/acetaminophen | 2014 年 9 月 30 日（47） | 2014 年 10 月 2 日（49）

2014 年 10 月 2 日（Study Day 49），後遺症が生じたものの被験者は両事象から回復し，同日，退院した。両事象の発現前に治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止していたため，治験薬に対して取られた処置はなかった。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="6">12871008
男・52
白人（続き）</td><td>経過・処置（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>Hb (13-17.5g/dL)</th><th>リンパ球数（絶対値） (1.02-3.36 ×10^3/mm^3)</th><th>好中球数（%） (40.9-77%)</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td>2014 年 6 月 17 日</td><td>-58</td><td>12.2</td><td>0.84</td><td>79.3</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2014 年 8 月 12 日</td><td>-2</td><td>12.1</td><td>0.71</td><td>87.2</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 9 月 18 日</td><td>35</td><td>10.4</td><td>0.59</td><td>86</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 9 月 23 日</td><td>40</td><td>10.1</td><td>0.36</td><td>90</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン

2014 年 10 月 13 日（Study Day 60），切除した組織標本の病理検査で未分化型および非胚中心型の EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が認められた。リンパ腫の浸潤部位に穿孔が認められ，45 のリンパ節のうち 2 つのリンパ節でリンパ腫陽性であった。2014 年 11 月 13 日（Study Day 91），他院の臨床腫瘍科では骨髄，脳の磁気共鳴画像（MRI）検査および陽電子放出断層撮影–コンピュータ断層撮影（PET/CT）によりリンパ腫は認められなかった。2014 年 12 月 2 日（Study Day 110），被験者は CHOP-R 療法による初回の化学療法を受け，さらに 6 回の化学療法が予定された。2015 年 6 月 26 日時点で被験者はリンパ腫に対する治療を完了し，仕事に復帰していた。本事象は病理中央再確認委員会および各事象に対する判定委員会に提出された。EBV 関連リンパ腫の病理検査結果は病理中央再確認委員会により追認された。また，これらの事象は各判定委員会により消化管穿孔および EBV 陽性リンパ腫と判定された。被験者の身体的診察で早期中止来院時（Study Day 40）に認められた腹部膨満を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の腹部膨満（発現日：Study Day 40）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>消化管穿孔：なし
エプスタイン・バーウイルス関連リンパ腫：あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>末梢関節炎，腹痛</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日（Study Day）</th><th>投与終了日（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>-8626</td><td>34</td><td>10 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>35</td><td>44</td><td>40 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>45</td><td>48</td><td>0 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisone</td><td>49</td><td>記載なし</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
</table>
使用目的：その他
clotrimazole，ergocalciferol，hydromorphone，magnesium，ondansetron，sodium，tramadol</td></tr>
</table>

被験者番号：12901002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">12901002
女・35
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2012 年 9 月 17 日（Study Day 1） | 2012 年 11 月 19 日（Study Day 64）
A3921096 | トファシチニブ 5 mg BID | 2012 年 11 月 19 日（Study Day 1） | 2013 年 2 月 1 日（Study Day 75）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 2 月 2 日（Study Day 1） | 2013 年 2 月 18 日（Study Day 17）

2013 年 2 月 18 日（Study Day 17），治験薬の投与を中止した。2013 年 2 月 19 日（Study Day 18），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者は排便回数の増加，食事摂取不能，排便切迫，糞便中の血液，悪心による水分摂取不能を訴えクリニックを訪れた。被験者は脱水状態であった。到着時，血圧は 127/80 mmHg および心拍数は 129 bpm であった。被験者は 2013 年 2 月 4 日（Study Day 3）から hyoscyamine および ondansetron，2013 年 2 月 19 日（Study Day 18）に infliximab，2013 年 2 月 19 日から 23 日（Study Day 18～22）まで methylprednisolone，2013 年 2 月 19 日から 24 日（Study Day 18～23）に metronidazole，2013 年 2 月 22 日から 24 日（Study Day 21～23）まで経口用 prednisone（30 mg）および loperamide による治療を受けた。2013 年 2 月 24 日（Study Day 23），被験者は退院した。2013 年 2 月 24 日（Study Day 23），被験者は本事象から回復した。本事象に関連する臨床検査値は未入手であった。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の潰瘍性大腸炎（発現日：Study Day 0）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>不安（1985～），酒さ</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
ascorbic acid，azelaic acid，buspirone，ethinylestradiol/norgestimate，diphenhydramine，heparin，multivitamines，potassium，tramadol</td></tr>
</table>

被験者番号：13021005

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>サイトメガロウイルス肝炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>13021005
男・45
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 6 月 5 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 8 月 7 日
（Study Day 64）</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2013 年 8 月 8 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 1 月 13 日
（Study Day 159）</td></tr>
</table>

2014 年 1 月 7 日（Study Day 153），被験者に重度の潰瘍性大腸炎（再燃）が認められた。2014 年 1 月 8 日（Study Day 154），被験者に発熱およびトランスアミナーゼ増加が認められた。同日，被験者にサイトメガロウイルス（CMV）肝炎が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2014 年 1 月 8 日（Study Day 154）の臨床検査値は以下のとおりであった:アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）118 IU（基準範囲：12～78 IU），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）68 IU（基準範囲：10～42 IU），血中アルカリホスファターゼ 143 IU（基準範囲：50～136 IU），CMV ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）定量：3.0，10 g IU/mL（基準範囲：0～2.4 g IU/L），沈降（SED）速度 13 mm/hr（基準範囲：0～10 mm/hr）。同日，軟性 S 状結腸鏡検査で重度の大腸炎が認められた。治験担当医師によるとトランスアミナーゼ増加および潰瘍性大腸炎の再燃の原因は CMV 肝炎である可能性が高かった。2014 年 1 月 8 日から 17 日（Study Day 154～163）までの血清学的検査で以下の表に示すとおり急性 CMV 肝炎が示唆された。

<table>
<tr><th>日付</th><th>Study Day</th><th>検査項目</th><th>CMV 血清学的検査（基準範囲）</th></tr>
<tr><td>2014 年 1 月 8 日</td><td>154</td><td>CMV PCR 定量</td><td>3.0，10 g IU/mL（0～2.4）</td></tr>
<tr><td>2014 年 1 月 9 日</td><td>155</td><td>CMV IgG</td><td>0.56 IU/mL（0～0.69）</td></tr>
<tr><td>2014 年 1 月 9 日</td><td>155</td><td>CMV IgM</td><td>75.9 AU/mL（0～35）</td></tr>
<tr><td>2014 年 1 月 13 日</td><td>155</td><td>CMV 定量的分子増幅</td><td>2.45，10 g IU/mL（0～1.9）</td></tr>
<tr><td>2014 年 1 月 13 日</td><td>159</td><td>結腸生検</td><td>CMV 染色陽性–稀な微生物</td></tr>
<tr><td>2014 年 1 月 17 日</td><td>163</td><td>CMV IgG/R</td><td>3.10 u/mL（0～0.69）</td></tr>
<tr><td>2014 年 1 月 17 日</td><td>163</td><td>CMV IgM</td><td>145 AU/mL（0～35）</td></tr>
</table>
CMV＝サイトメガロウイルス，PCR＝ポリメラーゼ連鎖反応

2014 年 1 月 13 日（Study Day 159），結腸生検の結果，ヘマトキシリン・エオシン染色（H&E）で CMV 陽性の稀な微生物および不鮮明な陽性染色を示した核が認められた。被験者は CMV 肝炎に対して以下の薬剤の投与を受けた：2014 年 1 月 13 日から 22 日（Study Day 159～168）まで ondansetron，2014 年 1 月 13 日（Study Day 159）から valganciclovir，2014 年 1 月 15 日から 20 日（Study Day 161～166）まで ganciclovir。2014 年 1 月 13 日（Study Day 159），治験薬の投与を中止し，本被験者に対する治験を中止した。2014 年 1 月 22 日（Study Day 168），被験者は退院した。2014 年 2 月 3 日（Study Day 180），被験者は本事象から回復した。
本事象は日和見感染判定委員会によって CMV 肝炎と判定された。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の上気道感染（発現日：Study Day 96）および軽度の低カリウム血症（発現日：Study Day 159）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>高血糖（2013），インフルエンザ（2013），皮膚乾燥（2013～）</td></tr>
</table>

13021005 男・45 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）　投与終了日（Study Day）　用量　投与経路　継続中** mesalazine　-2105　71　3600 mg　経口　× mesalazine　160　163　8 g　直腸内　× mesalazine　167　168　4 g　直腸内　× 使用目的：その他 antifungals, enoxaparin, loperamide, metformin, multivitamins, naloxone, paracetamol, potassium, probiotics, acetaminophen/hydrocodone bitartrate, pseudoephedrine, zolpidem

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	ALT (6-48 IU/L) (12-78 IU[a]) (21-72 u/L[b])	AST (10-45 IU/L) (8-61[c]*)	GGT (7-51 IU/L) (4-11 ×10^3/μL[d])	白血球数 (4.1-12.3 ×10^3/μL) (4-11 ×10^3/μL[d])	総ビリルビン (0.2-1.2 mg/dL) (0-1 mg/dL[c])	ALP (45-145 IU/L) (50-136 IU/L[f])	好中球数（絶対値） (2.03-8.36 ×10^3/μL) (1.6-7.5 ×10^3/μL[g])	リンパ球数（絶対値） (1.02-3.36 ×10^3/μL) (1-5.2 ×10^3/μL[h])
A3921094	2013 年 6 月 5 日	-63	21	18	31	7.1	0.4	70	4.93	1.14
A3921139	2013 年 8 月 2 日	-5	22	21	58	10.3	0.4	74	8.32	1.01
	2013 年 12 月 4 日	119	24	22[c]	90[d]	10.4	0.3	97	7.95	1.68
	2014 年 1 月 8 日	154	118[a]	68	NA	5.5[d]	0.3[e]	143[f]	3.3[g]	1.3[h]
	2014 年 1 月 13 日	159	99[b]	NA	NA	9.8[d]	0.5	NA	5.7[g]	3.3[h]

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
ALP＝アルカリホスファターゼ，ALT＝アラニンアミノトランスフェラーゼ，AST＝アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，GGT＝γ-グルタミルトランスフェラーゼ，NA＝該当なし
a，b，c，d，e，f，g，h：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値。*：プロファイルに単位記載なし。

被験者番号：13131003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">13131003
女・24
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 7 月 23 日（Study Day 1） | 2014 年 9 月 22 日（Study Day 62）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 9 月 23 日（Study Day 1） | 2014 年 10 月 27 日（Study Day 35）

2014 年 10 月 24 日（Study Day 32）から被験者に最高 39°C の発熱，激しい腹痛ならびに多量の下血および膿排泄を伴う排便回数の増加（最高 1 日 30 回）が認められた。2014 年 10 月 27 日（Study Day 35），被験者に潰瘍性大腸炎（重度の再燃）が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。入院中，被験者は以下の治療を受けた：2014 年 10 月 27 日から 31 日（Study Day 35～39）まで静注用 metronidazole（100 mg），2014 年 10 月 27 日から 11 月 2 日（Study Day 35～41）まで筋注用 ceftriaxone 1 g（100 mg，1 日 1 回），2014 年 11 月 5 日から 9 日（Study Day 44～48）まで静注用 prednisolone（90 mg），2014 年 11 月 9 日（Study Day 48）まで経口用 prednisolone（40 mg，1 日 1 回），2014 年 11 月 10 日（Study Day 49）まで経口用 pantoprazole（40 mg，1 日 1 回），筋注用 iron (III) hydroxide polymaltose complex（2 mL）および静注用 pentoxifylline（400 mg，1 日 1 回），2014 年 11 月 10 日（Study Day 49）から prednisolone（65 mg，1 日 1 回）；静注用 physiological sodium chloride solution（400 mL，1 日 1 回），静注用 glucose 5%（200 mL，1 日 1 回），hyoscine butylbromide（10 mg，1 日 3 回），etamizole sodium+tofenone+fenpiverinium bromide（2 mL，1 日 2 回）。潰瘍性大腸炎（重度の再燃）により 2014 年 10 月 27 日（Study Day 35）に治験薬の投与を中止した。2014 年 10 月 28 日（Study Day 36），本被験者に対する治験を中止した。2014 年 11 月 21 日（Study Day 60），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を別掲の表に示した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>頭痛（2014），貧血</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
| | 投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中 |
| prednisolone | -169 | 記載なし | 25 mg | 経口 | ○ |
| mesalazine | -169 | 記載なし | 6 g | 経口 | ○ |</td></tr>
</table>

本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値

試験番号	検査日	A3921139 試験の Day 1 までの日数	Hb (11.6-16.2 g/dL)	CRP (0-3 mg/L)	血小板数 (140-450 ×10^3/mm^3)	白血球数 (4.1-12.3 ×10^3/mm^3)	赤血球沈降速度
A3921094	2014 年 7 月 23 日	-61	10.6	NA	367	15.2	NA
A3921139	2014 年 9 月 18 日	-4	12.4	1.18	283	9.4	NA
	2014 年 11 月 6 日	44	112[a]	NA	336[a]	12.2[a]	40[a]
	2014 年 11 月 11 日	49	93[a]	8.2[a]	310[a]	7.4[a]	36[a]
	2014 年 11 月 18 日	57	104[a]	NA	280[a]	15[a]	44[a]

表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CRP＝C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a：CIOMS から引用。基準範囲の報告なし。

被験者番号：13171001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="5">13171001
男・62
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921094 / トファシチニブ 15 mg BID / 2012 年 11 月 27 日（Study Day 1） / 2013 年 1 月 30 日（Study Day 65）
A3921096 / プラセボ / 2013 年 1 月 30 日（Study Day 1） / 2013 年 4 月 19 日（Study Day 80）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 4 月 19 日（Study Day 1） / 2013 年 5 月 9 日（Study Day 21）

2013 年 5 月 9 日（Study Day 21），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象により 2013 年 5 月 9 日（Study Day 21）に治験薬の投与を中止し，同日，効果不十分により本被験者に対する治験を中止した。本事象により被験者は 2013 年 5 月 10 日（Study Day 22）に入院した。同日に実施された内視鏡検査で深い潰瘍が認められ，前回の検査時［2013 年 4 月 11 日（Study Day -7）］から潰瘍性大腸炎が悪化していた。本事象に対して被験者は tacrolimus［2013 年 5 月 9 日（Study Day 21）～］および cefotiam による治療（日付不明）を受けた。2013 年 6 月 4 日（Study Day 47），被験者は本事象から回復した。入院中の 2013 年 6 月 5 日（Study Day 48），被験者に再度，潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。本事象に対して被験者は tacrolimus による治療を受けた。2013 年 6 月 8 日（Study Day 51），被験者は潰瘍性大腸炎（悪化）から回復し，同日，退院した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数，好中球数（%）および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値（基準範囲外値）を以下の表に示した。

試験番号 / 検査日 / A3921139 試験の Day 1 までの日数 / Hb (13-17.5 mg/dL) (11.6-16.2 g/dL[b]) / CRP (0-0.3 mg/dL)
A3921094 / 2012 年 11 月 27 日 / -142 / 12.1 / NA
A3921096 / 2013 年 1 月 24 日 / -84 / 13.4 / NA
A3921139 / 2013 年 4 月 11 日 / -7 / 12.9 / NA
2013 年 5 月 9 日 / 21 / 11.3 / 5.4[a]
2013 年 5 月 28 日 / 41 / 11.3[b] / 0.2[a]
2013 年 6 月 5 日 / 48 / 11.6 / NA
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CRP＝C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a：CIOMS から引用　b：臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の潰瘍性大腸炎（発現日：Study Day -7）および軽度のサイトメガロウイルス性小腸炎（発現日：Study Day -7）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>血中クレアチンホスホキナーゼ増加（2013），てんかん（1986～），顔面痛（2009～），筋骨格痛</td></tr>
</table>

13171001 男・62 アジア人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** prednisolone: -206 / 記載なし / 20 mg / 直腸内 / ○ tacrolimus: 21 / 27 / 6 mg / 経口 / × tacrolimus: 27 / 34 / 16 mg / 経口 / × tacrolimus: 35 / 記載なし / 14 mg / 経口 / ○ azathioprine: 記載なし / 記載なし / 50 mg / 経口 / ○ sulfasalazine: -6188 / 記載なし / 3000 mg / 経口 / ○ 使用目的：その他 glucose acetated ringer's solution, carbohydrates NOS with potassium/sodium, cefotiamhexetil, dimemorfan, ferrous citrate, ganciclovir, ketoprofen, nutrients NOS, pregabalin, valproate, vitamin B1 in combination with vitamin B6

被験者番号：13211001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="5">13211001
女・21
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 治験薬 投与開始日 投与終了日
A3921094 プラセボ 2013 年 5 月 23 日（Study Day 1） 2013 年 7 月 22 日（Study Day 61）
A3921096 トファシチニブ 5 mg BID 2013 年 7 月 23 日（Study Day 1） 2013 年 12 月 3 日（Study Day 134）
A3921139 トファシチニブ 10 mg BID 2013 年 12 月 3 日（Study Day 1） 2014 年 9 月 4 日（Study Day 276）

2014 年 3 月 21 日（Study Day 109），被験者に中等度の潰瘍性大腸炎（悪化）が認められた。2014 年 9 月 4 日（Study Day 276），本事象の重症度が中等度から重度になった。本事象により被験者は 2014 年 9 月 9 日（Study Day 281）に入院した。同日，被験者の CRP は 11.054 mg/dL（基準範囲：0～0.3 mg/dL），ヘモグロビンは 11.1 g/dL（基準範囲：11.5～15.5 g/dL），赤血球沈降速度は 74 mm/hr（基準範囲：1～20 mm/hr）であった。被験者は prednisolone（40 mg）および tacrolimus hydrate（4 mg）による治療を受けた。本事象により治験薬の投与を中止し，2014 年 9 月 9 日（Study Day 281）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 9 月 25 日（Study Day 297），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号 検査日 A3921139 試験の Day 1 までの日数 Hb (11.5-15.5 g/dL) (11.6-16.2 g/dL[b]) CRP (0-0.30 mg/dL[a]) 赤血球沈降速度 (1-20 mm/hr[a])[a]
A3921094 2013 年 5 月 23 日 -193 10.6[b] NA NA
A3921096 2013 年 7 月 17 日 -138 10.8[b] NA NA
A3921139 2014 年 11 月 27 日 -5 NA NA NA
2014 年 9 月 9 日 117 11.1 11.054[a] 74[a]
2014 年 9 月 11 日 118 10.5 7.057[a] NA
2014 年 9 月 18 日 120 11.1 0.181[a] 30[a]
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CRP＝C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a：CIOMS から引用　b：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

被験者の身体的診察で，2013 年 12 月 3 日（Study Day 1）に認められた軽度の腹部の圧痛，2014 年 6 月 3 日（Study Day 183）に認められたわずかな腹部の圧痛，2014 年 9 月 2 日（Study Day 274）に認められた軽度の腹部の圧痛，2014 年 9 月 9 日（Study Day 281）に認められた腹部の圧痛および 2014 年 9 月 30 日（Study Day 302）に認められた軽度の腹部の圧痛を除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>水痘（1993），食欲減退（2013），咳嗽（2013），疲労（2013），上気道感染（2013），ざ瘡，高脂血症，アレルギー性鼻炎（2012～），便秘（2013～），貧血，頭痛</td></tr>
</table>

13211001 女・21 アジア人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** mesalazine / -41608 / 記載なし / 3600 mg / 経口 / ○ 使用目的：その他 albumin tannate，berberine w/geranium thunberg II，probiotics，*Clostridium butyricum*，dimeticone，domperidone，glucose，levocetirizine dihydrochloride，metoclopramide hydrochloride，midazolam，paracetamol，electrolytes/glucose

被験者番号：13211002

<table>
<tr><td rowspan="6">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>腎前性腎不全</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="4">13211002
男・39
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 3 月 13 日（Study Day 1） | 2014 年 5 月 14 日（Study Day 63）
A3921096 | プラセボ | 2014 年 5 月 15 日（Study Day 1） | 2014 年 11 月 13 日（Study Day 183）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 11 月 13 日（Study Day 1） | 継続中

2015 年 3 月 7 日（Study Day 115），被験者に感染性胃腸炎（軽度）が認められ，同日から発熱および下痢も認められた。2015 年 3 月 9 日（Study Day 117），被験者に腎前性腎不全が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。入院中の 2015 年 3 月 9 日（Study Day 117），便検査の結果，Staphylococcus aureus β-ラクタマーゼ（+）であった。2015 年 3 月 11 日（Study Day 119），被験者は感染性胃腸炎から回復した。2015 年 3 月 14 日（Study Day 122），サイトメガロウイルス IgG 酵素免疫測定の結果は 36.7（+）（基準範囲：0～2），エプスタイン・バー（EB）ウイルス PCR 検査の結果は陽性，EB 抗ウイルスカプシド抗原（VCA）–IgG（FA）検査の結果は 40 倍以上（基準範囲：0～10）であった。2015 年 3 月 16 日（Study Day 124），水痘帯状疱疹 IgG は 18.1（+）（基準範囲：0～2）であった。本事象により治験薬の投与を 2015 年 3 月 9 日から 18 日（Study Day 117～126）まで中断し，2015 年 3 月 19 日（Study Day 127）に再開した。被験者は本事象に対して calcium chloride anhydrous，glucose，potassium および sodium acetate による治療を受けた。2015 年 3 月 19 日（Study Day 127），被験者は本事象から回復した。2015 年 3 月 24 日（Study Day 131），被験者は退院した。本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>血清クレアチニン (0.5-1.1 mg/dL) (0.4976-1.3007 mg/dL[a])</th><th>CRP (0-0.30 mg/dL)</th><th>血中尿素窒素 (20 mg/dL)</th></tr>
<tr><td>A3921094</td><td>2014 年 3 月 13 日</td><td>-244</td><td>0.9161[a]</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>A3921096</td><td>2014 年 5 月 8 日</td><td>-188</td><td>1.1649[a]</td><td>NA</td><td>NA</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2014 年 11 月 13 日</td><td>1</td><td>1.07</td><td>1.104</td><td>10</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 3 月 9 日</td><td>117</td><td>1.55</td><td>3.319</td><td>14</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 3 月 10 日</td><td>118</td><td>1.17</td><td>4.644</td><td>15</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 3 月 12 日</td><td>120</td><td>0.8709[a]</td><td>1.129[b]</td><td>NA</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 3 月 14 日</td><td>122</td><td>0.88</td><td>0.424</td><td>4</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 3 月 16 日</td><td>124</td><td>0.84</td><td>0.175</td><td>7</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 3 月 19 日</td><td>127</td><td>0.99</td><td>0.065</td><td>9</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CRP＝C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値　b：CIOMS から引用

被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>貧血（2014），眼瞼紅斑（2014），水痘，不眠症（2012～），胃食道逆流性疾患（2012～），栄養障害（2012～），貧血，関節痛，便秘，脂質異常症，季節性アレルギー</td></tr>
</table>

13211002 男・39 アジア人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** prednisolone: -279 / -181 / 25 mg / 経口 / × prednisolone: -180 / -174 / 20 mg / 経口 / × prednisolone: -173 / -167 / 17.5 mg / 経口 / × prednisolone: -166 / -160 / 15 mg / 経口 / × prednisolone: -159 / -153 / 12.5 mg / 経口 / × prednisolone: -152 / -146 / 10 mg / 経口 / × prednisolone: -145 / -139 / 7.5 mg / 経口 / × prednisolone: -138 / -132 / 5 mg / 経口 / × prednisolone: -131 / -125 / 2.5 mg / 経口 / × prednisolone: -124 / 記載なし / 0 mg / 経口 / ○ mesalazine: -482 / 記載なし / 3600 mg / 経口 / ○ mesalazine: 記載なし / 記載なし / 4000 mg / 経口 / ○ 使用目的：その他 probiotics，ferrous citrate，ketoprofen，lansoprazole，loxoprofen，minerals NOS W/vitamins NOS，electrolytes/glucose，zolpidem

被験者番号：13341002

<table>
<tr><td rowspan="6">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>感染性腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="5">13341002
女・59
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | プラセボ | 2013 年 8 月 21 日（Study Day 1） | 2013 年 10 月 22 日（Study Day 63）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 10 月 23 日（Study Day 1） | 2014 年 9 月 3 日（Study Day 316）

2014 年 8 月 28 日（Study Day 310），被験者に感染性腸炎が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象により 2014 年 9 月 3 日（Study Day 316）に治験薬の投与を中止した。2014 年 9 月 3 日（Study Day 316），被験者は 2014 年 8 月 28 日（Study Day 310）から発熱（約 38℃），腹痛，出血および下痢が続いていると述べ，同日，入院した。2014 年 9 月 3 日（Study Day 316），腹骨盤の造影 CT 検査で右側結腸から回腸末端部まで壁肥厚が認められた。2014 年 9 月 5 日（Study Day 318），Candida glabrata および Candida albicans の便細菌検査の結果は陽性であった。2014 年 9 月 5 日（Study Day 318），便培養検査が実施されたが，感染性腸炎の一因となる病原体は検出されなかった。2014 年 9 月 8 日（Study Day 321），生検で回腸に顕著なびらんおよび潰瘍が認められ，感染性腸炎が確認された。同日，全大腸内視鏡検査で回腸末端部および虫垂から横行結腸右側まで浮腫，顆粒状粘膜およびびらんが認められた。被験者は 2014 年 9 月 3 日から 8 日（Study Day 316～321）まで経口用 levofloxacin（500 mg／日）および sodium chloride/potassium chloride/calcium chloride hydrate/sodium acetate hydrate，2014 年 9 月 3 日から 9 日（Study Day 316～322）まで meropenem［点滴，1.5 g／日（0.5 g，1 日 3 回）］，ascorbic acid および vitamins NOS，2014 年 9 月 8 日（Study Day 321）に ferric chloride/manganese chloride/zinc sulfate/copper sulfate/potassium iodine，2014 年 9 月 8 日から 12 日（Study Day 321～325）まで混合輸液（点滴），2014 年 9 月 8 日（Study Day 321）から mesalazine［坐薬，（1 個，1 日 1 回）］による治療を受けた。2014 年 9 月 15 日（Study Day 328），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

試験番号 | 検査日 | A3921139 試験の Day 1 までの日数 | h-CRP (0-0.30 mg/dL) (0-3 mg/L[c]) | 白血球数 (4000-9000/mm^3) (4.1-12.3×10^3/mm^3 [b])
A3921094 | 2013 年 8 月 21 日 | -62 | NA | 5.8[b]
A3921139 | 2013 年 10 月 16 日 | -6 | 17.99[c] | 5.6[b]
2014 年 9 月 3 日 | 316 | 22.4[a] | 16480[a]
2014 年 9 月 4 日 | 317 | 14.6[a] | 12340[a]
2014 年 9 月 6 日 | 319 | 6.0[a] | 8830[a]
2014 年 9 月 9 日 | 322 | 2.1[a] | 8970[a]
2014 年 9 月 12 日 | 325 | 1.9[a] | 8820[a]
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a：CIOMS から引用　b，c：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値

被験者の身体的診察で 2014 年 9 月 3 日（Study Day 316）に認められた下痢および腹痛を除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>閉経，心嚢液貯留（2013～）</td></tr>
</table>

13341002 女・59 アジア人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** mesalazine / -1188 / 記載なし / 3600 mg / 経口 / ○ mesalazine / 記載なし / 記載なし / 4000 mg / 経口 / ○ mesalazine / 記載なし / 321 / 1 g / 直腸内 / ○ 使用目的：その他 bifidobacterium bifidum，ferrous citrate，influenza vaccine，rabeprazole

被験者番号：13421002

被験者番号 性別・年齢 人種	重篤な有害事象基本語：	腎細胞癌
	投与群	トファシチニブ 10 mg BID 群
13421002 女・45 白人	経過・処置	被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。 **試験番号** / **治験薬** / **投与開始日** / **投与終了日** A3921094 / トファシチニブ 10 mg BID / 2013 年 12 月 20 日（Study Day 1） / 2014 年 2 月 23 日（Study Day 66） A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 2 月 24 日（Study Day 1） / 2014 年 9 月 30 日（Study Day 219） 2014 年 9 月 23 日（Study Day 212），被験者に腎細胞癌が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2014 年 9 月 23 日（Study Day 212），腹部の超音波検査で左腎下極に 4.6 cm の腫瘤が認められた。2014 年 9 月 27 日（Study Day 216），腹部のコンピュータ断層撮影（CT）検査で左腎下極から生じる 4.9 cm の腫瘤が認められ，腎細胞癌が示唆された。本事象により 2014 年 9 月 30 日（Study Day 219）に治験薬の投与を中止し，2014 年 10 月 27 日（Study Day 246）に本被験者に対する治験を中止した。2014 年 11 月 7 日（Study Day 257），腹腔鏡下で左腎部分摘除が実施された。外科病理学的に広汎な壊死を伴う腎細胞癌が確認された。2014 年 11 月 7 日（Study Day 257），被験者は本事象から回復した。 本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，血中尿素窒素および血清クレアチニンは基準範囲内であった。 被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。 悪性腫瘍判定委員会により左腎細胞癌と判定された。
	死因	－
	因果関係（治験担当医師の見解）	あり
	因果関係（治験依頼者の見解）	なし
	病歴	女性不妊手術（1993），鉄欠乏性貧血（2010～），関節痛（2011～），下肢静止不能症候群（2011～），不眠症（2013～）
	併用薬	使用目的：その他 amitriptyline，amoxicillin，clarithromycin，omeprazole，pramipexole，zopiclone

被験者番号：13471001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>肺塞栓症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">13471001
女・19
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / トファシチニブ 15 mg BID / 2012 年 7 月 16 日（Study Day 1） / 2012 年 9 月 13 日（Study Day 60）
A3921096 / プラセボ / 2012 年 9 月 14 日（Study Day 1） / 2012 年 11 月 13 日（Study Day 61）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2012 年 11 月 13 日（Study Day 1） / 2014 年 11 月 26 日（Study Day 744）

2014 年 6 月 4 日（Study Day 569），被験者に労作時に悪化する息切れが認められた。このため，被験者は 2014 年 6 月 5 日（Study Day 570）に入院し，肺塞栓症と診断された。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者は喘息の既往があり，過去数年間は問題がなかった。2014 年 6 月 5 日（Study Day 570），胸部のコンピュータ断層撮影検査（造影剤あり／なし）で両肺に肺塞栓が認められた。2014 年 6 月 5 日（Study Day 570），下肢の静脈ドップラー検査の結果は陰性であった。同日，全血球算定で白血球増加［12.32×10^9/L（基準範囲：記載なし）］が認められた。2014 年 6 月 5 日（Study Day 570），心電図検査で洞性頻脈が認められた。同日の夕方に救急治療室で heparin-fraction/sodium salt の投与を受け，翌日 2014 年 6 月 6 日（Study Day 571）にプロトロンビン時間は 15.9 秒（基準範囲：11～14 秒），国際標準比は 1.2 であった。本事象に対して被験者は静注用 heparin-fraction/sodium salt の治療を受け，warfarin sodium（5 mg／日）の投与が開始された。本事象により治験薬の投与を中断した。2014 年 6 月 9 日（Study Day 574），被験者は本事象から回復した。治験薬の投与は 2014 年 11 月 26 日（Study Day 744）の投与を最後に中止し，同日，効果不十分により本被験者に対する治験を中止した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>耳感染（鼓膜切開およびアデノイド切除）（1995），不整脈（2003），喘息（1996～），季節性アレルギー（2000～），鼓腸（2010～），腹痛（2011～），ざ瘡（2011～），貧血（2011～），下痢（2011～），腹部膨満（2011～），埋伏歯（2012～），悪心（2012～），クッシング様症状（2012～），下腹部痛（2012～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日（Study Day）</th><th>投与終了日（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>vedolizumab</td><td>744</td><td>記載なし</td><td>300 mg</td><td>静脈内</td><td>○</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>1</td><td>462</td><td>7.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>518</td><td>524</td><td>5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>525</td><td>532</td><td>2.5 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>744</td><td>770</td><td>20 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-328</td><td>記載なし</td><td>4.8 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
calcium citrate, cetirizine, ethinylestradiol/norgestimate, clorazepate, enoxaparin, ferrous gluconate, hyoscyamine, levosalbutamol, atropine/diphenoxylate, montelukast, ondansetron, paroxetine, simeticone, tretinoin, hydrocodone/acetaminophen, bifidobacterium/lactobacillus</td></tr>
</table>

被験者番号：13471004

<table>
<tr><td rowspan="4">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>肺真菌症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="2">13471004
男・75
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 3 月 5 日（Study Day 1） | 2013 年 5 月 8 日（Study Day 65）
A3921096 | トファシチニブ 5 mg BID | 2013 年 5 月 9 日（Study Day 1） | 2014 年 5 月 20 日（Study Day 377）
A3921139 | トファシチニブ 5 mg BID | 2014 年 5 月 21 日（Study Day 1） | 2015 年 4 月 21 日（Study Day 336）

2014 年 10 月 1 日（Study Day 134），被験者に呼吸困難（息切れ）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 10 月 1 日（Study Day 134），心カテーテル検査が実施された。2014 年 10 月 2 日（Study Day 135），被験者は本事象から回復した。治験担当医師によると，本事象は治験薬との関連はなく，「その他の原因によるもの（治験薬と関連があると考えられない）。被験者は心疾患を有しており，関連があるかもしれないが，原因は不確か。」とのことであった。
2015 年 2 月 17 日（Study Day 273），1 年 1 回の検診で胸部 X 線検査が実施され，病変が認められた。被験者に呼吸器症状は認められず，前回の胸部 X 線検査では病変は認められなかった。被験者は喫煙歴があり，30 年以上前に禁煙した。他の危険因子に関して，過去に化学療法は受けていなかった。2015 年 2 月 24 日（Study Day 280），胸部のコンピュータ断層撮影（CT）検査で肺右葉後面に 1 cm の結節が認められ，これは炎症過程であると思われた。同日，胸部 X 線検査で右肺上葉に結節性浸潤性疾患の限局性領域が複数認められ，最も大きいものは約 4 cm×4 cm であった。被験者は 2015 年 3 月 10 日（Study Day 294）から 10 日間，levofloxacin による治療を受けた。2015 年 3 月 30 日（Study Day 314），胸部 X 線検査で病変が認められ，これは肺炎の可能性があったが，腫瘍形成過程の可能性も否定できなかった。2015 年 3 月 30 日（Study Day 314），胸部右葉の CT 検査が再度実施され，前回検査時より大きい 4.5 cm×4.5 cm の病変が認められ，他の結節も拡大していた。2015 年 4 月 2 日（Study Day 317），被験者に右肺の真菌感染が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。2015 年 4 月 2 日（Study Day 317），気管支鏡検査が実施され，擦過細胞診で組織球内に酵母が認められた。これは真菌感染と考えられ，悪性腫瘍ではなかった。気管支生検（2015 年 4 月 2 日の肺擦過細胞診）で多数の酵母菌が認められ，真菌感染（クリプトコッカスの可能性が高い）と考えられた。抗酸菌染色（日付不明）で確定診断に至るマイコバクテリアは認められなかった。クリプトコッカスは肺擦過細胞診でのムチカルミン染色に基づき診断された／疑われた。スペシエーションは実施されなかった。呼吸器科医は被験者に土壌のクリプトコッカスが体内に侵入した可能性が高いと伝えた。被験者は農業従事者であり，常に農地で働いていた。被験者は 1 年間 fluconazole（200 mg，1 日 1 回）による治療を受けた。2015 年 8 月 11 日（Post-Therapy Day 113），被験者は再度，胸部 CT 検査を受けた。前回の CT 検査時より病変は拡大しており，最大 6.5 cm であった。2015 年 4 月 21 日（Study Day 336），本事象により治験薬の投与を中止した。2015 年 8 月 17 日（Post-Therapy Day 119），被験者は入院し，真菌感染に対する積極的治療として amphotericin B の投与が開始された。2015 年 9 月 4 日（Post-Therapy Day 137），被験者は fluconazole（100 mg／日）を処方され，退院した。被験者は fluconazole の服用後に改善が認められなかったため，肺病変部の切除が決定された。2015 年 11 月 4 日（Post-Therapy Day 198），手術が実施された。退院後は fluconazole による治療が予定された。被験者は回復せず，最終報告時点で本事象は持続していた。
本事象は，心血管系事象判定委員会により，呼吸困難と判定された。日和見感染判定委員会により侵襲性クリプトコッカス感染症による肺真菌症と判定された。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="3">13471004
男・75
白人（続き）</td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>白内障（1995），膝手術（2001），大腸ポリープ（2003），深部静脈血栓症（2008），びらん性胃炎（2011），中心静脈カテーテル留置（2012），関節痛（2013），四肢痛（2013），心筋梗塞（2013），浮動性めまい（2013），咳嗽（2013），胃腸出血（2013），顔面腫脹（2013），歯痛（2014），足指手術およびヘルニア修復，季節性アレルギー（1945～），胃食道逆流性疾患（1995～），憩室（2005～），ビタミン B12 欠乏（2007～），高脂血症（2008～），末梢性ニューロパチー（2008～），貧血（2011～），高血圧（2011～），浮腫（2011～），心房細動（2011～），うつ病（2011～），疲労（2012～），徐脈，挫傷，冠動脈疾患，心筋虚血，ビタミン D 欠乏</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日（Study Day）</th><th>投与終了日（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-3184</td><td>記載なし</td><td>7.2 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
acetylsalicylic acid, ascorbic acid, budesonide with formoterol, clopidogrel, cyanocobalamin, ergocalciferol, famciclovir, fish oil, flebobagring lact, fluconazole, fluoxetine, folic acid, glyceryl, immunoglobulin G human, influenza vaccine, losartan, metoprolol, omeprazole, papain, polycarbophil calcium, simvastatin, tiotropium, vitamin B12 NOS, vitamins NOS, warfarin</td></tr>
</table>

被験者番号：13551003

<table>
<tr><td rowspan="10">被験者番号
性別・年齢
人種

13551003
男・74
アジア人</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>白内障</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 9 月 25 日（Study Day 1） | 2013 年 11 月 26 日（Study Day 63）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2013 年 11 月 27 日（Study Day 1） | 継続中

2014 年 9 月 16 日（Study Day 294），被験者に白内障が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2014 年 9 月 16 日（Study Day 294），被験者は視力が減退したため眼科を訪れた。両眼の白内障のため，被験者は手術を勧められた。2014 年 11 月 10 日（Study Day 349），被験者は入院し，右水晶体の修復手術が実施された。臨床経過で特に顕著な変化は認められず，被験者は 2014 年 11 月 12 日（Study Day 351）に退院した。2014 年 11 月 17 日（Study Day 356），被験者は入院し，左水晶体の修復手術が実施された。臨床経過で特に顕著な変化は認められず，被験者は 2014 年 11 月 19 日（Study Day 358）に退院した。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2014 年 11 月 19 日（Study Day 358），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>骨粗鬆症（2011～），鉄欠乏性貧血（2012～），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -918 | 記載なし | 3000 mg | 経口 | ○

使用目的：その他
betamethasone，bifidobacterium bifidum，cefepime，cefuroximeaxetil，diclofenac，ferrous sulfate，hyaluronate，influenza vaccine，levofloxacin，lidocaine，loxoprofen，ofloxacin，oxybuprocaine，phenylephrine，rebamipide，risedronate</td></tr>
</table>

被験者番号：13551004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>扁桃炎，心筋炎，潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 5 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>13551004
男・21
アジア人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921094</td><td>トファシチニブ 15 mg BID</td><td>2012 年 11 月 21 日
（Study Day 1）</td><td>2013 年 1 月 23 日
（Study Day 64）</td></tr><tr><td>A3921096</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2013 年 1 月 23 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 1 月 30 日
（Study Day 373）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 5 mg BID</td><td>2014 年 1 月 31 日
（Study Day 1）</td><td>2016 年 6 月 6 日
（Study Day 858）</td></tr></table>
2015 年 7 月 3 日（Study Day 519），被験者に扁桃炎が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。本事象に対して非経口抗菌薬の投与が行われ，医学的に重要であることから，治験担当医師により重篤な有害事象と判断された。2015 年 7 月 3 日（Study Day 519），被験者に咽頭痛および発熱が認められた。2015 年 7 月 3 日（Study Day 519），体温は 37°C であった。2015 年 7 月 4 日（Study Day 520），被験者は他の病院を訪れた。経口抗菌薬（cefcapene pivoxil，acetaminophen および tranexamic acid）の投与が開始され，2015 年 7 月 5 日（Study Day 521）まで継続された。2015 年 7 月 6 日（Study Day 522），被験者は症状が改善しないため当該病院の耳鼻科を訪れた。被験者は咽頭腫脹および咽頭痛が認められたため，軽度の扁桃炎と診断された。同日，被験者の希望により悪化予防薬として ceftriaxone 点滴（1 g／日）および clindamycin phosphate 点滴（600 mg／日）の投与を受けた。同日，被験者は levofloxacin（500 mg 錠×1，1 日 1 回），carbocysteine（250 mg 錠×2，1 日 3 回），tranexamic acid（250 mg カプセル×1，1 日 3 回），loxoprofen（60 mg 錠×1，1 日 3 回），rebamipide（100 mg 錠×1，1 日 3 回）を処方された。被験者は 2015 年 7 月 12 日（Study Day 528）までこれらの経口薬を服用した。扁桃炎の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 7 月 13 日（Study Day 529），被験者は扁桃炎から回復した。
2016 年 6 月 5 日（Study Day 857），被験者に心筋炎の疑いが認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。2016 年 6 月 6 日（Study Day 858），被験者は 2016 年 6 月 5 日（Study Day 857）から持続する発熱のため病院を訪れ（規定外の来院），肛門痛も訴えた。被験者は肛門周囲膿瘍と判断され，levofloxacin（500 mg，1 日 1 回），抗菌薬耐性乳酸菌（3 g，1 日 1 回），ibuprofen（600 mg）および静注用 flurbiprofen axetil による治療を受けた。同日（2016 年 6 月 6 日）の午後，心筋炎の疑いおよび潰瘍性大腸炎（悪化）により治験薬の投与を中止した。2016 年 6 月 8 日（Study Day 860），被験者は持続する発熱および胸痛のため夜間救急治療室を訪れた。胸痛により被験者の身体の正常機能がある程度阻害されたため，胸痛の重症度は中等度と判断された。血液検査，心電図検査および心エコー検査で異常は認められなかったが，トロポニン I が 3389.0 pg/mL（基準範囲：0～26.2 pg/mL）であった。このため，被験者は慎重に経過観察された後に帰宅した。同日，治験担当医師により被験者は潰瘍性大腸炎が悪化しており，持続する発熱および頻回な血便により入院治療が必要と判断された。また，治験担当医師により胸痛に対する精密検査が必要と判断された。そのため，同日（2016 年 6 月 8 日），被験者は再度病院を訪れた。2016 年 6 月 8 日（Study Day 860）の入院時，被験者のトロポニン I は 3127.0 pg/mL，脳性ナトリウム利尿ペプチドは 135.0 pg/mL（基準範囲：0～18.4 pg/mL），CRP は 10.22 mg/dL（基準範囲：0～0.3 mg/dL）であった。心電図モニタリングが開始された。入院時，胸痛は認められなかった。同日（2016 年 6 月 8 日）の心エコー検査で心室内径は正常，左室肥大は認められず，左心室壁運動は正常，心臓弁の器質性変化および滲出液は認められず，診断結果は基準範囲内であった。同日，コンピュータ断層撮影検査で明らかな肺動脈血栓症，腫瘤形成病変，活動性肺炎，肺気腫，顕著な胸部リンパ節腫脹および胸水のいずれも認められなかった。2016 年 6 月 8 日（Study Day 860），血液検査でクレアチンキナーゼは 227 IU/L（基準範囲：60～287 IU/L），クレアチンキナーゼ MB は 13 IU/L（基準範囲：0～25 IU/L），CRP は 8.71 mg/dL であった。被験者は 2016 年 6 月 8 日（Study Day 860）の入院後から pazufloxacin mesilate（500 mg，1 日 2 回）の点滴を受けた（2016 年 6 月 14 日まで）。被験者の体温は 36.0°C であった。白血球数は 9400/mm^3，ヘモグロビンは 13.8 g/dL であった。コンピュータ断層撮影検査で，潰瘍性大腸炎が認められた；直腸付近の下行結腸の粘膜でコントラスト増強が認められ，病変が示唆された；肝臓，脾臓，胆嚢，</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td></td><td>膵臓，腎臓，副腎，膀胱，前立腺に特に異常は認められなかった；骨盤付近の腹部に</td></tr>
<tr><td rowspan="7">13551004
男・21
アジア人（続き）</td><td>経過・処置（続き）</td><td>顕著なリンパ節腫大は認められなかった；腹水は認められなかった。同日，carbohydrates NOS/potassium chloride/sodium chloride/sodium lactate が血管アクセス確保のため単回で投与された。入院時，methylprednisolone sodium succinate（1000 mg）および glucose（250 mL，1 日 1 回）の投与が開始された（2016 年 6 月 10 日まで）。同日, ibuprofen および levofloxacin の経口投与が中止された。2016 年 6 月 16 日（Study Day 868），全大腸内視鏡検査で直腸および盲腸から横行結腸左側にかけてわずかに発赤が認められ，Mayo 内視鏡サブスコア（MES）の 1 と評価された；S 状結腸付近の横行結腸右側に軽度のびらんの散在を伴う発赤が認められ，MES の 1～2 と評価された；直腸にポリープが認められた。2016 年 6 月 8 日（Study Day 860），救急科で測定したトロポニン I は 3389.0 pg/mL であった；2016 年 6 月 9 日（Study Day 861），トロポニン I は 671.2 pg/mL であった。2016 年 6 月 10 日（Study Day 862），トロポニン I は 475.6 pg/mL であった。2016 年 6 月 13 日（Study Day 865），トロポニン I は 290.1 pg/mL であった。2016 年 7 月 12 日（Study Day 894），トロポニン I は 10.0 pg/mL であった。最終報告時点でこれらの事象は持続していた。
被験者の身体的診察で Study Day 860 に認められた胸痛を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の鼻咽頭炎（発現日：Study Day 102）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>扁桃炎，心筋炎：あり
潰瘍性大腸炎：なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>鼻咽頭炎（2013），季節性アレルギー（2012～），血中コレステロール増加</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table>
<tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与
経路</th><th>継続中</th></tr>
<tr><td>methylprednisolone</td><td>860</td><td>862</td><td>1000 mg</td><td>静脈内</td><td>×</td></tr>
<tr><td>prednisolone</td><td>866</td><td>記載なし</td><td>40 mg</td><td>静脈内</td><td>○</td></tr>
<tr><td>mesalazine</td><td>-773</td><td>記載なし</td><td>3600 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr>
</table>
使用目的：その他
albumin，antibiotics resistant lactic acid bacteriae，bepotastine，budesonide，celecoxib，codeine，dextromethorphan，diazepam，diclofenac，dimemorfan，fluticasone，ibuprofen，ketotifen，magnesium，metoclopramide，salicylamide acetaminophen/anhydrous caffeine/promethazine methylenedisalicylate，pranlukast，rabeprazole，roxithromycin</td></tr>
</table>

被験者番号：13591001

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>虫垂炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">13591001
女・50
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 / 治験薬 / 投与開始日 / 投与終了日
A3921095 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 7 月 10 日（Study Day 1） / 2014 年 9 月 9 日（Study Day 62）
A3921096 / プラセボ / 2014 年 9 月 10 日（Study Day 1） / 2014 年 12 月 3 日（Study Day 85）
A3921139 / トファシチニブ 10 mg BID / 2014 年 12 月 3 日（Study Day 1） / 2015 年 10 月 9 日（Study Day 311）

2015 年 9 月 27 日（Study Day 299），被験者に急性虫垂炎が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 9 月 27 日（Study Day 299），被験者は下腹部痛（右）の発現により救急治療室を訪れ，急性虫垂炎と診断された。2015 年 9 月 27 日（Study Day 299），腹部のコンピュータ断層撮影検査で虫垂先端部の肥厚および周囲の炎症が認められ，虫垂炎と考えられた。2015 年 9 月 27 日（Study Day 299），被験者は虫垂切除を受けた。治験薬の投与は一時的に中断した。2015 年 9 月 28 日（Study Day 300），治験薬の投与を再開した。2015 年 9 月 29 日（Study Day 301），被験者は hydromorphone hydrochloride による治療を受けた。2015 年 9 月 29 日（Study Day 301），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。2015 年 10 月 9 日（Study Day 311），治験薬の投与を中止した。
被験者の身体的診察で Study Day 143 に認められた左下腹部の圧痛および Study Day 176 に認められた軽度の左肋骨部の圧痛を除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>子宮内膜症（1989），子宮摘出（1993），足底筋膜炎（2002），手根管症候群（2002），手根管除圧（2004），胆嚢切除（2007），末梢神経除圧（2009），関節手術（2010），末梢関節炎（2012），口腔内潰瘍形成（2014），胃腸炎（2014），そう痒症（2014），肥満（1998～），喘息（2008～），胃食道逆流性疾患（2005～），食物アレルギー（ピーナッツアレルギー）（2011～），食物アレルギー（木の実アレルギー）（2011～），変形性関節症（2012～），仙腸骨炎（2012～），高血圧（2013～），食物アレルギー（バナナアレルギー）（2014～），会陰紅斑（2014～），上気道感染（2014～）</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎

投与開始日（Study Day） / 投与終了日（Study Day） / 用量 / 投与経路 / 継続中
prednisone / 66 / 69 / 40 mg / 経口 / ×
prednisone / 70 / 71 / 20 mg / 経口 / ×
prednisone / 72 / 74 / 40 mg / 経口 / ×
prednisone / 75 / 77 / 20 mg / 経口 / ×
prednisone / 78 / 80 / 10 mg / 経口 / ×
mesalazine / 325 / 記載なし / 4 g / 直腸内 / ○
sulfasalazine / -335 / 記載なし / 3 g / 経口 / ○

使用目的：その他
olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide，bupivacaine，albuterol sulfate/ipratropium bromide, dicycloverine, diphenhydramine, famotidine, fluticasone, loratadine, pantoprazole, promethazine，triamcinolone</td></tr>
</table>

被験者番号：13621003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>クロストリジウム・ディフィシレ感染</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="6">13621003
女・39
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 8 月 27 日（Study Day 1） | 2014 年 11 月 2 日（Study Day 68）
A3921096 | プラセボ | 2014 年 11 月 3 日（Study Day 1） | 2015 年 2 月 1 日（Study Day 91）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 2 月 2 日（Study Day 1） | 2016 年 3 月 16 日（Study Day 409）

2016 年 3 月 16 日（Study Day 409），被験者に急性腎不全が認められた。本事象は重篤な有害事象の定義の 1 つである入院に該当し，重篤な有害事象として報告された。2016 年 3 月 16 日（Study Day 409），関連する臨床検査値のうち，血中尿素窒素（BUN）は 54.38 mg/dL（基準範囲：4～24 mg/dL），カリウムは 6.9 mEq/L（基準範囲：3.5～5.5 mEq/L），血中クレアチニンは 6.72 mg/dL（基準範囲：0.4～1.2 mg/dL）であり，これらは臨床的に重要と判断された。治験薬の投与は 2016 年 3 月 16 日（Study Day 409）の投与を最後に中止した。2016 年 3 月 17 日（Study Day 410），被験者は経過観察のため入院した。2016 年 3 月 17 日（Study Day 410），腎臓の超音波検査で特に異常は認められなかった。2016 年 3 月 18 日（Study Day 411），再度，臨床血液検査が実施され，結果はすべて基準範囲内であった。これらの結果に基づき，中央臨床検査の結果は誤りと判断された；被験者に急性腎不全は認められなかった。同日，超音波検査で横行結腸および右結腸に潰瘍性大腸炎の急性再燃が認められた。便検体が 2 回採取され，Clostridium difficile 感染検査が行われた。治験担当医師により C. difficile 感染の重症度は中等度と判断された。2016 年 3 月 18 日（Study Day 411），被験者は退院した。2016 年 3 月 18 日（Study Day 411）に本被験者に対する治験を中止した。
2016 年 3 月 21 日（Study Day 414），便培養検査で C. difficile 抗原および毒素が陽性であり，C. difficile 感染と診断された。治験担当医師により C. difficile 感染の重症度は中等度と判断された。治験担当医師により重篤な有害事象名が急性腎不全から C. difficile 感染に訂正された。被験者は 2016 年 3 月 18 日から 22 日（Study Day 411～415）まで metronidazole，2016 年 3 月 22 日から 4 月 4 日（Study Day 415～428）まで vancomycin による治療を受けた。2016 年 4 月 5 日（Study Day 429），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で Study Day 409 の触診時に認められた中等度の左側腹部の過敏を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は軽度の腹痛（発現日：Study Day -5）および中等度の潰瘍性大腸炎（再燃）（発現日：Study Day 403）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>脱毛症（2014），子宮摘出，うつ病，腹痛</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
methylprednisolone | 429 | 記載なし | 20 mg | 経口 | ○
mesalazine | -1188 | 記載なし | 3000 mg | 経口 | ○
mesalazine | 429 | 記載なし | 4 g | 直腸内 | ○
mesalazine | 429 | 記載なし | 500 mg | 直腸内 | ○

使用目的：その他
alprazolam，amoxicillin w/clavulanate，ciprofloxacin，drotaverin，paracetamol，tianeptine</td></tr>
</table>

被験者番号：13711001

<table>
<tr><td rowspan="5">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>貧血，貧血</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="4">13711001
女・27
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 ／ 治験薬 ／ 投与開始日 ／ 投与終了日
A3921095 ／ トファシチニブ 10 mg BID ／ 2014 年 6 月 12 日（Study Day 1） ／ 2014 年 8 月 13 日（Study Day 63）
A3921139 ／ トファシチニブ 10 mg BID ／ 2014 年 8 月 13 日（Study Day 1） ／ 継続中

2014 年 10 月 31 日（Study Day 80），被験者に貧血の悪化が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。本事象は重篤な有害事象の定義の 1 つである入院に該当し，重篤な有害事象として報告された。Month 2 の来院時，治験実施計画書規定の血液学検査の結果，ヘモグロビンは 75 g/L であり，減少が認められた。2014 年 10 月 31 日（Study Day 80），被験者は地元の検査機関で再検査を受けた結果，ヘモグロビンは 6.8 g/dL であった。2014 年 10 月 31 日（Study Day 80），被験者は入院し，iron dextran（100 mg）／sodium chloride（0.9%，250 mL）の静脈内投与（計 1100 mg）を受けた。貧血の悪化（中等度）後に治験薬に対して取られた処置はなかった。被験者は月経中であった。2014 年 12 月 12 日（Study Day 122），被験者は貧血の悪化（中等度）から回復した。
2015 年 5 月 25 日（Study Day 286），被験者に貧血の悪化が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。2014 年 5 月 25 日（Study Day 286），被験者は入院し，iron dextran（200 mg）／sodium chloride（0.9%，250 mL）の静脈内投与（計 1000 mg）を受けた。貧血の悪化（軽度）後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 6 月 1 日（Study Day 293），被験者は貧血の悪化（軽度）から回復し，同日，退院した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>リンパ球数（絶対値）(1.02-3.36 ×10³/mm³) (1.3-3.5× 10³/mm³*)</th><th>好中球数（絶対値）(2.03-8.36× 10³/mm³) (2.1-6.1× 10³/mm³*)</th><th>血小板数 (140-400× 10³/mm³) (140-450× 10³/mm³[a]) (140-440× 10³/mm³*) (140-440× 10³/mm³[g])</th><th>Hb (12-16 g/dL) (11.6-16.2 g/dL[b]) (12-16 g/dL[f*])</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>2014 年 6 月 12 日</td><td>-61</td><td>1.52</td><td>5.69</td><td>467[a]</td><td>9.2[b]</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2014 年 10 月 31 日</td><td>80</td><td>1.1[c]</td><td>3.4[d]</td><td>307[e]</td><td>6.8[f]</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 11 月 3 日</td><td>83</td><td>1.56</td><td>7.14</td><td>351[e]</td><td>8.1[b]</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 11 月 7 日</td><td>87</td><td>NA</td><td>NA</td><td>392[e]</td><td>8.7[f]</td></tr>
<tr><td></td><td>2014 年 12 月 12 日</td><td>122</td><td>1.03</td><td>10.46</td><td>387[a]</td><td>11.1[b]</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 5 月 25 日</td><td>286</td><td>NA</td><td>NA</td><td>307</td><td>9.2</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 5 月 30 日</td><td>291</td><td>NA</td><td>NA</td><td>328[g]</td><td>9.9</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a，b，c，d，e，f，g：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値　*：CIOMS から引用

被験者の身体的診察で Study Day -6，Study Day 31，Study Day 64，Study Day 122，Study Day 185，Study Day 272，Study Day 365 および Study Day 454 に認められた皮膚蒼白を除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>いずれの事象もなし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>貧血（2011～）</td></tr>
</table>

13711001 女・27 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** mesalazine / -165 / 継続中 / 3 g / 経口 / ○ 使用目的：その他 desogestrel/ethinyl estradiol，mebeverine

被験者番号：13821003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>異型肺炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>13821003
女・51
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 1 月 16 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 3 月 18 日
（Study Day 62）</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 3 月 19 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 12 月 16 日
（Study Day 273）</td></tr>
</table>

2015 年 12 月 9 日（Study Day 266）の Month 9 Visit 6 の来院数時間後，被験者に頭痛，咽喉痛，発熱および徐々に強まる疼痛が認められた。被験者はその 1 週間後も改善しなかったため，治験薬の投与を中断した。2015 年 12 月 14 日（Study Day 271）には，2015 年 12 月 9 日（Study Day 266）に発現した中等度の急性鼻咽頭炎の初期診断により cefuroxime の経口投与が開始された。Cefuroxime の投与開始後 2 日目，被験者はやや改善したが，両耳痛が増加した。治験薬の投与中断後 5 日目および cefuroxime 投与中，被験者の全身状態に特に顕著な変化は認められなかった。主な症状は頭痛，咽喉痛，発熱および耳痛であった。被験者の CRP はやや増加した。被験者の状態の程度および感染症により，治験実施施設は 2015 年 12 月 16 日（Study Day 273）に治験薬の投与中止を決定した。2015 年 12 月 21 日（Study Day 278），被験者は急性鼻咽頭炎から回復したと判断された。2015 年 12 月 21 日（Study Day 278），被験者に異型肺炎が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。2015 年 12 月 21 日（Study Day 278），さらに診断検査を実施した結果，CRP は 23.2 mg/dL（基準範囲上限：0.5 mg/dL），白血球数は 12.9×10^9/L（基準範囲：4～10.4×10^9/L）であった。2015 年 12 月 22 日（Study Day 279），コンピュータ断層撮影検査で異型肺炎が認められ，血清学検査で *Chlamydophila pneumoniae* が陽性であった。本事象により，同日，本被験者に対する治験を中止した。被験者は 2015 年 12 月 23 日から 28 日（Study Day 280～285）まで ciprofloxacin および piperacillin/tazobactam，2015 年 12 月 29 日から 2016 年 1 月 5 日（Study Day 286～293）まで clavulanate potassium および moxifloxacin による治療を受けた。2015 年 12 月 30 日（Study Day 287），被験者は退院した。2016 年 1 月 5 日（Study Day 293），被験者は本事象から回復した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。

<table>
<tr><th>試験番号</th><th>検査日</th><th>A3921139 試験の Day 1 までの日数</th><th>h-CRP (0-3 mg/dL) (NA-0.5 mg/dL[a,b])</th><th>白血球数 (4.1-12.3×10³/mm³) (4-10.4×10⁹/L)[b]</th></tr>
<tr><td>A3921095</td><td>2015 年 1 月 16 日</td><td>-61</td><td>NA</td><td>5.3</td></tr>
<tr><td>A3921139</td><td>2015 年 3 月 12 日</td><td>-6</td><td>6.61</td><td>5.6</td></tr>
<tr><td></td><td>2015 年 12 月 21 日</td><td>278</td><td>23.2[a]</td><td>12.9[b]</td></tr>
</table>
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
h-CRP＝高感度 C 反応性蛋白，NA＝該当なし
a，b：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の鼻咽頭炎（発現日：Study Day 266），中等度の皮膚炎（発現日：Study Day 266），中等度の CRP 増加（発現日：Study Day 266）および中等度の急性熱性好中球性皮膚症（発現日：Study Day 275）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td></td><td>病歴</td><td>肺塞栓症（2011，2014），血栓症（2014），咳嗽（2015），背部痛（2015），頭痛（幼少期～），サイトメガロウイルス（2014～），末梢性浮腫（血栓症による）（2014～），鉄欠乏（ferric carboxymaltose 点滴）（2014～），筋痙縮</td></tr>
</table>

13821003 女・51 白人（続き）	併用薬	使用目的：潰瘍性大腸炎 **投与開始日（Study Day）** / **投与終了日（Study Day）** / **用量** / **投与経路** / **継続中** prednisolone: -107 / 記載なし / 40 mg / 経口 / × prednisolone: -76 / 1 / 7.5 mg / 経口 / × prednisolone: 2 / 15 / 5 mg / 経口 / × prednisolone: 16 / 22 / 4 mg / 経口 / × prednisolone: 23 / 29 / 3 mg / 経口 / × prednisolone: 30 / 36 / 2 mg / 経口 / × prednisolone: 37 / 記載なし / 0 mg / 経口 / ○ mesalazine: -118 / 記載なし / 2 g / 経口 / ○ 使用目的：その他 amphotericin B，bactrim，cefuroxime，colecalciferol，metronidazole，phenprocoumon，pimecrolimus，simvastatin，valganciclovir

被験者番号：13821004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>結腸腺癌</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">13821004
男・47
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 治験薬 投与開始日 投与終了日
A3921095 プラセボ 2015 年 2 月 2 日（Study Day 1） 2015 年 4 月 1 日（Study Day 59）
A3921139 トファシチニブ 10 mg BID 2015 年 4 月 2 日（Study Day 1） 2015 年 5 月 21 日（Study Day 50）

寛解導入試験（A3921095）の Week 8 に実施した，治験実施計画書規定の全大腸内視鏡検査において採取した生検標本で高度異形成が認められたことより，結腸切除の必要性が示された。結腸切除の予定により 2015 年 5 月 22 日（Study Day 51）に本被験者に対する治験を中止した。被験者は 2015 年 5 月 27 日（Study Day 56）に入院し，2015 年 5 月 28 日（Study Day 57）に結腸切除を受けた。結腸切除標本で高度異形成部（盲腸）に腺癌が認められた。2015 年 5 月 28 日（Study Day 57），被験者は結腸腺癌［腺癌（盲腸）］と診断された。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本重篤な有害事象は，寛解導入試験（A3921095）の Week 8（2015 年 3 月 30 日）に実施した回腸結腸内視鏡検査時に認められた重篤な有害事象の“高異型度の上皮内新生物（結腸）”に基づいており，本長期非盲検試験（A3921139）中に確認された。治験薬の投与は既に中止していたため，本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。被験者は 2015 年 5 月 28 日（Study Day 57）に本事象から回復し，2015 年 6 月 4 日（Study Day 64）に退院した。
被験者の身体的診察で Study Day 83 に認められた回腸ストーマ（結腸切除時の瘢痕で正常治癒過程）を除き，特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は重度の結腸新生物（発現日：Study Day -2）および中等度の胆嚢ポリープ（発現日：Study Day 36）であった。
本事象は，悪性腫瘍判定委員会によって腺癌（盲腸）と判定された。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>上肢骨折（29 年前の運動時の事故），大腿骨骨折（17 年前の運動時の事故），鼻咽頭炎（2015），末梢性浮腫（2015），寝汗（2015），高血圧（家族性高血圧）（2004 年から治療），ビタミン B12 欠乏（2013～），骨減少症（2014～），咳嗽，頭痛，結腸新生物，血尿</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎

 投与開始日（Study Day） 投与終了日（Study Day） 用量 投与経路 継続中
budesonide 1 14 6 mg 経口 ×
budesonide 15 28 3 mg 経口 ×
budesonide 29 29 0 mg 経口 ×
mesalazine -355 記載なし 3 g 経口 ○
mesalazine 70 記載なし 1 g 直腸内 ○

使用目的：その他
metoprolol，vitamin B12</td></tr>
</table>

被験者番号：13831006

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>脊椎圧迫骨折</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">13831006
男・31
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 9 月 3 日
（Study Day 1）</td><td>2014 年 11 月 4 日
（Study Day 63）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2014 年 11 月 5 日
（Study Day 1）</td><td>継続中</td></tr></table>
2014 年 12 月 11 日（Study Day 37），被験者は階段で滑った。2014 年 12 月 12 日（Study Day 38），強い脊椎痛のため，被験者は検査を受け，外傷科（神経外科）に入院した。同日，脊椎の X 線検査およびコンピュータ断層撮影検査で胸椎 10～12 番の圧迫骨折が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。疼痛を除き，神経学的異常は認められなかったため，保存療法（手術なし）の実施が決定された。被験者は 2014 年 12 月 16 日（Study Days 42）から血栓症予防のため nadroparin の皮下投与を受け，整形器具を装着した。2014 年 12 月 16 日（Study Day 42），被験者は退院した。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。最終報告時点で本事象は持続していた。
被験者の身体的診察で Study Day 64，Study Day 121，Study Day 181，Study Day 272，Study Day 363，Study Day 448 および Study Day 540 に認められた圧迫骨折による脊椎痛（背部痛）を除き，特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>喘息</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与
経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>-120</td><td>15</td><td>16 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>16</td><td>22</td><td>12 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>23</td><td>272</td><td>8 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>307</td><td>313</td><td>6 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>314</td><td>320</td><td>4 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>321</td><td>327</td><td>2 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr></table>
使用目的：その他
colecalciferol，rabeprazole，spironolactone</td></tr>
</table>

被験者番号：13871002

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>ヒストプラスマ症</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">13871002
女・34
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 治験薬 投与開始日 投与終了日
A3921095 プラセボ 2014 年 6 月 10 日（Study Day 1） 2014 年 8 月 13 日（Study Day 65）
A3921139 トファシチニブ 10 mg BID 2014 年 8 月 14 日（Study Day 1） 2015 年 10 月 19 日（Study Day 432）

2015 年 10 月 20 日（Study Day 433），被験者にヒストプラスマ症が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者は，本事象の発現前 2 週間，両腕の痛みおよび胸骨中央から背中への胸部圧迫感による軽度の息切れがあったと述べた。2015 年 10 月 21 日（Study Day 434），被験者は入院した。2015 年 10 月 21 日（Study Day 434），胸部の前後方向および側面の X 線検査で左上肺野に結節性領域が認められた；胸部のコンピュータ断層撮影（CT）血管造影検査で左肺上葉の胸膜に 11 mm の結節が認められた。同日，気管支鏡検査で左主気管支，左肺上葉および左肺下葉に浮腫が認められた。左肺下葉および左リンパ節（4L）の生検の結果，悪性腫瘍，真菌，ニューモシスチスおよび抗酸性桿菌は認められなかった。リンパ節（11L）の生検で形態学的にヒストプラスマを示唆する多数の酵母菌が認められた；好中球，類上皮組織球および気管支上皮に酵母菌が認められ，悪性腫瘍および抗酸性桿菌は認められなかった。被験者は amphotericin B，ketorolac tromethamine，itraconazole および phenylepinephrine による治療を受けた。本事象により治験薬の投与は 2015 年 10 月 19 日（Study Day 432）の投与を最後に中止した。2015 年 10 月 26 日（Study Day 439），被験者は退院した。本事象により 2015 年 12 月 16 日（Study Day 491）に本被験者に対する治験を中止した。
本事象に対して被験者は以下の薬剤による治療を受けた。

薬剤名 投与開始日（Study Day） 投与終了日（Study Day）
amphotericin B 2015 年 10 月 24 日 (437) 2015 年 10 月 25 日 (438)
ibuprofen 2015 年 10 月 24 日 (437) 2015 年 10 月 25 日 (438)
itraconazole 2015 年 10 月 26 日 (439) 継続中
heparin 2015 年 10 月 20 日 (433) 2015 年 10 月 26 日 (439)
fentanyl 2015 年 10 月 21 日 (434) 継続中
hydromorphone 2015 年 10 月 21 日 (434) 記載なし
ketorolac 2015 年 10 月 23 日 (436) 記載なし
morphine 2015 年 10 月 21 日 (434) 記載なし
naproxen 2015 年 10 月 23 日 (436) 2015 年 10 月 26 日 (439)
oxycodone 2015 年 10 月 21 日 (434) 2015 年 10 月 26 日 (439)
docusate sodium 2015 年 10 月 21 日 (434) 2015 年 10 月 26 日 (439)
phenylephrine 2015 年 10 月 21 日 (434) 2015 年 10 月 21 日 (434)

被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。
本事象は，日和見感染判定委員会によりヒストプラスマ症と判定された。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>あり</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>女性不妊手術（1998），腹痛（2014），悪心（2011～），疲労（2012～），胃食道逆流性疾患（2012～），関節リウマチ（2013～），貧血（2014～），うつ病，便秘，片頭痛</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：その他
bacitracin，clindamycin，fentanyl，influenza vaccine，macrogol，magnesium，morphine，naproxen，omeprazole，ondansetron，oxycodone/acetaminophen，pneumococcal vaccine，salsalate，tetanus vaccine，hydrocodone/acetaminophen</td></tr>
</table>

被験者番号：13871004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>胃腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">13871004
男・36
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

<table><tr><th>試験番号</th><th>治験薬</th><th>投与開始日</th><th>投与終了日</th></tr><tr><td>A3921095</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 1 月 8 日
（Study Day 1）</td><td>2015 年 3 月 9 日
（Study Day 61）</td></tr><tr><td>A3921139</td><td>トファシチニブ 10 mg BID</td><td>2015 年 3 月 10 日
（Study Day 1）</td><td>継続中</td></tr></table>
2015 年 3 月 30 日（Study Day 21），被験者に急性胃腸炎が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。被験者に下痢，脱水および嘔吐が認められ，これらの事象は 2015 年 4 月 1 日（Study Day 23）に消失した。2015 年 3 月 30 日（Study Day 21），Clostridium difficile の便検査の結果は陰性であり，また，腹部のコンピュータ断層撮影検査の結果は通常のガス像で，閉塞は認められず，胃腸炎と考えられた。被験者は 2015 年 3 月 30 日（Study Day 21）に ondansetron, paracetamol, famotidine および sodium chloride，2015 年 3 月 31 日（Study Day 22）に temazepam による治療を受けた。本事象により 2015 年 3 月 29 日から 30 日（Study Day 20～21）まで治験薬の投与を中断した。2015 年 4 月 1 日（Study Day 23），被験者は急性胃腸炎から回復し，同日，退院した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>筋痙縮（2015），血便排泄，背部痛，末梢関節炎，うつ病（1998～），胃食道逆流性疾患，季節性アレルギー，睡眠時無呼吸症候群</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
(Study Day)</th><th>投与終了日
(Study Day)</th><th>用量</th><th>投与
経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>sulfasalazine</td><td>-42070</td><td>記載なし</td><td>4000 mg</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
cyanocobalamin, fluticasone, folic acid, guaifenesin, influenza vaccine, multivitamins plain, pantoprazole, sertraline</td></tr>
</table>

被験者番号：13901003

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">13901003
女・22
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 10 月 1 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 2 日（Study Day 63）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 12 月 3 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 12 日（Study Day 10）

治験薬の投与は 2014 年 12 月 12 日（Study Day 10）の投与を最後に中止し，効果不十分により 2014 年 12 月 23 日（Study Day 21）に本被験者に対する治験を中止した。被験者は infliximab による治療を受けたが奏効しなかった。2014 年 12 月 23 日（Study Day 21），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，同日，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は軽度と判断された。被験者は排便が夜間を含み 1 日 10～15 回あると述べた。被験者は本事象に対して静注用 corticosteroids，mesalazine および prednisolone の投与を受けた。本事象の発現前に本被験者に対する治験を中止していたため，治験薬に対して取られた処置はなかった。2015 年 1 月 13 日（Study Day 42），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
本治験の開始前および実施中の関連する臨床検査値を以下の表に示した。また，2014 年 11 月 26 日（Study Day -6）に CRP は 11.95 mg/L（基準範囲：0～3 mg/L）であり，増加が認められた。本事象の発現時，血小板数および好中球数（%）は基準範囲内であった。

試験番号 | 検査日 | A3921139 試験の Day 1 までの日数 | Hb (11.6-16.2 g/dL) | 白血球数 (4.1-12.3×10³/mm³)
A3921095 | 2014 年 10 月 1 日 | -62 | 13.1 | 7.8
A3921139 | 2014 年 11 月 26 日 | -6 | 11.9 | 12.7
2014 年 12 月 23 日 | 21 | 11.2 | 9.5
2015 年 1 月 13 日 | 42 | 12.3 | 16.4
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
Hb＝ヘモグロビン

被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>不安，喘息，季節性アレルギー，乾癬</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日 (Study Day) | 投与終了日 (Study Day) | 用量 | 投与経路 | 継続中
prednisolone | -79 | 1 | 20 mg | 経口 | ×
prednisolone | 2 | 21 | 10 mg | 経口 | ×
mesalazine | -978 | 記載なし | 2400 mg | 経口 | ○

使用目的：その他
betamethasone，calcium w/vitamin D，loratadine，norethisterone，plantago ovata husk，salbutamol，sertraline</td></tr>
</table>

被験者番号：14031002

<table>
<tr><td rowspan="8">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>尿路結石</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="7">14031002
女・22
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921095）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921095 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 2 月 17 日（Study Day 1） | 2015 年 4 月 21 日（Study Day 64）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 4 月 23 日（Study Day 1） | 継続中

2016 年 2 月 15 日（Study Day 299），被験者に尿路結石症が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は中等度と判断された。腎臓の超音波検査で左尿管の上部 3 分の 1 に結石が認められた。被験者は 2016 年 2 月 15 日から 18 日（Study Day 299～302）まで drotaverin，ketorolac tromethamine および omeprazole による治療を受けた。本事象の発現後に治験薬に対して取られた処置はなかった。2016 年 2 月 18 日（Study Day 302），被験者は退院した。被験者は 2016 年 2 月 25 日から 3 月 5 日（Study Day 309～318）まで levofloxacin による治療を受けた。2016 年 3 月 1 日（Study Day 314），被験者は本事象から回復した。
被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者にその他の関連する有害事象は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>呼吸障害（2015），鉄欠乏性貧血</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日（Study Day） | 投与終了日（Study Day） | 用量 | 投与経路 | 継続中
mesalazine | -172 | 記載なし | 3.6 g | 経口 | ○

使用目的：その他
antidiarrheal microorganisms，dienogest/ethinyl estradiol，ferric hydroxide polymaltose complex</td></tr>
</table>

被験者番号：14051001

<table>
<tr><td rowspan="4">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td>14051001
女・43
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 10 月 27 日（Study Day 1） | 2014 年 12 月 28 日（Study Day 63）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 12 月 29 日（Study Day 1） | 2015 年 3 月 1 日（Study Day 63）

2015 年 2 月 24 日（Study Day 58），被験者は血性軟便の回数が 1 日 9～10 回に増加し，左下腹部の痙攣があると述べた。同日，軟性 S 状結腸鏡検査で重度の潰瘍性大腸炎（Mayo スコア 3）が認められ，前回（2014 年 12 月 19 日）の軟性 S 状結腸鏡検査時（Mayo スコア 2）から悪化していた。2015 年 3 月 2 日（Study Day 64），被験者は血性軟便が 1 日 10～15 回あり，出血量の増加および重度の疲労があると述べた。2015 年 3 月 3 日（Study Day 65），被験者は出血，血塊排出および液状便があり，状態が悪化していると述べた。2015 年 3 月 4 日（Study Day 66），被験者に潰瘍性大腸炎（再燃）が認められた。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。本事象のため被験者は 2015 年 3 月 4 日（Study Day 66）に入院した。本事象により治験薬の投与は 2015 年 3 月 1 日（Study Day 63）の投与を最後に中止した。2015 年 3 月 4 日（Study Day 66），臨床検査の結果，Clostridium difficile，便培養検査および肝炎（血清学的検査を含む）は認められなかった。2015 年 3 月 7 日（Study Day 69），S 状結腸鏡検査で左結腸の重度の全大腸炎を伴う活動期にある潰瘍性大腸炎が明らかになった。病理学的に異形成は認められず，生検でサイトメガロウイルスは陰性であった。2015 年 3 月 8 日（Study Day 70），便培養検査の結果では，C. difficile を含む細菌感染は認められなかった。2015 年 3 月 8 日（Study Day 70），精製ツベルクリン蛋白（PPD）テストの結果は陰性であった。被験者は 2015 年 3 月 4 日から 10 日（Study Day 66～72）まで methylprednisolone（20 mg, 8 時間ごと）の静脈内投与を受け，2015 年 3 月 10 日（Study Day 72）に初回の infliximab の点滴静脈内投与を受けたところ，症状が顕著に改善した。Prednisone（40 mg／日）の投与が継続され，2 週間ごとに漸減（5 mg ずつ）された。 2015 年 3 月 12 日（Study Day 74），被験者は退院した。2015 年 3 月 30 日（Study Day 92），被験者は本事象から回復した。
本事象の発現時，関連する臨床検査値のうち，白血球数，好中球数（%）および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値（基準範囲外値）を以下の表に示した。

試験番号 | 検査日 | A3921139 試験の Day 1 までの日数 | Hb (11.6-16.2 g/dL) | CRP (0-3 mg/L)
A3921094 | 2014 年 10 月 27 日 | -62 | 10.8 | NA
A3921139 | 2014 年 12 月 19 日 | -9 | 10.9 | 4.58
2015 年 3 月 4 日 | 66 | 10.7[a] | NA
2015 年 3 月 9 日 | 71 | NA | 11.23[a]
2015 年 3 月 12 日 | 74 | 8.0[a] | NA
2015 年 3 月 30 日 | 92 | 10.6 | NA
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。
CRP＝C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a：CIOMS に基準範囲の記載なし

被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の腹痛（発現日：Study Day 64）であった。</td></tr>
<tr><td></td><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td></td><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="2">14051001
女・43
白人（続き）</td><td>病歴</td><td>背部痛（1994），貧血（2014），関節痛（膝痛）（2014），関節痛（手首痛）（2014），変形性関節症（1987～），高脂血症（1999～），うつ病（2007～），睡眠時無呼吸症候群（2010～），胃食道逆流性疾患（2014～），腹痛，低比重リポ蛋白増加，ざ瘡，疲労，頭痛，血中コレステロール増加，肥満，季節性アレルギー，多汗症</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
<table><tr><th></th><th>投与開始日
（Study Day）</th><th>投与終了日
（Study Day）</th><th>用量</th><th>投与
経路</th><th>継続中</th></tr><tr><td>infliximab</td><td>72</td><td>記載なし</td><td>600 mg</td><td>静脈内</td><td>○</td></tr><tr><td>methylprednisolone</td><td>66</td><td>72</td><td>60 mg</td><td>静脈内</td><td>×</td></tr><tr><td>prednisone</td><td>65</td><td>92</td><td>40 mg</td><td>経口</td><td>×</td></tr><tr><td>mesalazine</td><td>-144</td><td>記載なし</td><td>2.4 g</td><td>経口</td><td>○</td></tr></table>
使用目的：その他
calcium, ergocalciferol, ferrous sulfate, folic acid, ketamine, loratadine, omeprazole, sertraline</td></tr>
</table>

被験者番号：14251004

<table>
<tr><td rowspan="2">被験者番号
性別・年齢
人種</td><td>重篤な有害事象基本語：</td><td>潰瘍性大腸炎</td></tr>
<tr><td>投与群</td><td>トファシチニブ 10 mg BID 群</td></tr>
<tr><td rowspan="8">14251004
男・51
白人</td><td>経過・処置</td><td>被験者は寛解導入試験（A3921094），寛解維持試験（A3921096）および本長期非盲検試験（A3921139）で以下の表のとおりトファシチニブおよびプラセボの経口投与を受けた。

試験番号 | 治験薬 | 投与開始日 | 投与終了日
A3921094 | トファシチニブ 10 mg BID | 2014 年 12 月 12 日（Study Day 1） | 2015 年 2 月 15 日（Study Day 66）
A3921096 | プラセボ | 2015 年 2 月 16 日（Study Day 1） | 2015 年 10 月 29 日（Study Day 256）
A3921139 | トファシチニブ 10 mg BID | 2015 年 10 月 29 日（Study Day 1） | 2015 年 11 月 11 日（Study Day 14）

2015 年 11 月 10 日（Study Day 13），被験者に潰瘍性大腸炎（悪化）が認められ，入院した。治験担当医師により本事象の重症度は重度と判断された。被験者は 2015 年 11 月 10 日から 18 日（Study Day 13～21）まで静注用 ciprofloxacin（2 mg/mL）および静注用 metronidazole（500 mg, 1 日 3 回），2015 年 11 月 20 日から 24 日（Study Day 23～27）まで経口用 ciprofloxacin（500 mg，1 日 2 回）による治療を受けた。本事象により 2015 年 11 月 11 日（Study Day 14）に治験薬の投与を中止した。2015 年 11 月 17 日（Study Day 20），全大腸内視鏡検査で治癒期にある潰瘍性大腸炎が認められた。2015 年 11 月 19 日（Study Day 22），被験者は本事象から回復し，同日，退院した。
関連する臨床検査値のうち，白血球数，好中球数（%）および血小板数は基準範囲内であった。本治験の開始前および実施中のその他の関連する臨床検査値（基準範囲外値を含む）を以下の表に示した。

試験番号 | 検査日 | A3921139 試験の Day 1 までの日数 | CRP (0-3 mg/L) | Hb (13-17.5 g/dL) (14-18 g/dL[a])
A3921094 | 2014 年 12 月 12 日 | -320 | NA | 16.3
A3921096 | 2015 年 2 月 6 日 | -264 | NA | 16.2
A3921139 | 2015 年 8 月 4 日 | -85 | 1.08 | NA
2015 年 11 月 13 日 | 16 | NA | 13.7[a]
2015 年 11 月 16 日 | 19 | NA | 13.0[a]
2015 年 11 月 19 日 | 22 | NA | 13.8
表項目の括弧内の数値は基準範囲を示す。CRP＝C 反応性蛋白，Hb＝ヘモグロビン，NA＝該当なし
a：各臨床検査値で対応する基準範囲に対する値，CIOMS から引用。

被験者の身体的診察で特に異常は認められなかった。被験者に認められたその他の関連する有害事象は中等度の潰瘍性大腸炎（発現日：Study Day -5）であった。</td></tr>
<tr><td>死因</td><td>－</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験担当医師の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>因果関係（治験依頼者の見解）</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>病歴</td><td>胃炎（2008），脂肪肝（2010），食道炎（2010），変形性脊椎症（2000～），裂孔ヘルニア（2012～），高血圧</td></tr>
<tr><td>併用薬</td><td>使用目的：潰瘍性大腸炎
投与開始日 (Study Day) | 投与終了日 (Study Day) | 用量 | 投与経路 | 継続中
prednisone | 13 | 33 | 60 mg | 経口 | ×
prednisone | 34 | 41 | 55 mg | 経口 | ×
prednisone | 42 | 記載なし | 50 mg | 経口 | ○
mesalazine | -1381 | 記載なし | 3 g | 経口 | ○

使用目的：その他
amlodipine，bisoprolol，colecalciferol，electrolytes solutions，glucose，Lactobacillus plantarum, metoprolol，perindopril arginine，sodium butyrate</td></tr>
</table>