15.2 非臨床試験に基づく情報

本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用（毛包虫症並びに細菌、原虫及び酵母の感染）がみられた。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4及び8mg[注7]を空腹時単回投与したときのバリシチニブの血漿中濃度は投与後約1時間でピークに達した。消失半減期は約6～7時間であった[2]。

表1）健康被験者にバリシチニブ4及び8mg[注7]を単回投与したときのバリシチニブの薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max}[注1] (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$[注2] (h)
4mg	16例	50.7 (25)	0.88 (0.50–2.00)	297 (17)	6.39 (5.19–7.94)
8mg	16例	107 (29)	0.88 (0.50–2.00)	626 (19)	6.52 (5.05–7.59)

幾何平均値（変動係数%）
注1）中央値(範囲)
注2）幾何平均値(範囲)

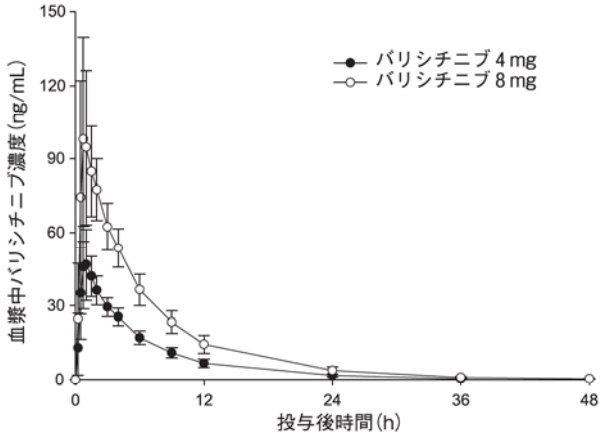


図1）健康被験者にバリシチニブ4及び8mg[注7]を単回投与したときの血漿中バリシチニブ濃度推移（平均±標準偏差）

16.1.2 反復投与

第II相試験3試験及び第III相試験4試験の計7試験のデータを併合して母集団薬物動態解析を実施した。日本人RA患者に本剤4mgを1日1回反復投与したときの定常状態における薬物動態パラメータ［幾何平均値（個体間変動%）］は、$C_{max,ss}$が58.1ng/mL（20.8%）、$C_{min,ss}$が3.55ng/mL（73.1%）、$AUC_{\tau,ss}$が414ng•h/mL（29.8%）、消失半減期が10.9時間（14.9%）と推定された[3]。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4mgを単回経口投与及び4μgを単回静脈内投与[注7]したとき、バリシチニブ経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは約80%であった[4]。

16.2.2 食事の影響

日本人健康被験者16例にバリシチニブ4mgを空腹時及び低脂肪食摂取後に単回経口投与した。低脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ14%及び11%低下した[2]。

外国人健康被験者15例にバリシチニブ8mg[注7]を空腹時及び高脂肪・高カロリー食摂取後に単回経口投与した。高脂肪・高カロリー食摂取後に投与したとき、空腹時に比べ$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}はそれぞれ11%及び18%低下した[5]。

16.3 分布

外国人健康被験者8例にバリシチニブ4μgを単回静脈内投与[注7]したときの分布容積は76Lであった[4]。バリシチニブの血漿タンパク結合率は約50%であった（*in vitro*）[6]。

16.4 代謝

*In vitro*試験の結果、バリシチニブの代謝にCYP3A4が関与することが示された[7]。外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注7]（100μCi）を単回投与したとき、血漿中総放射能のうち未変化体の占める割合は95%以上であった。血漿中にバリシチニブの代謝物は認められなかった。尿中に投与量の約5%に相当する3種類の酸化代謝物が検出され、糞中には投与量の約1%に相当する1種類の酸化代謝物が検出された[8]。

16.5 排泄

外国人健康被験者6例に^{14}Cで標識したバリシチニブ10mg[注7]（100μCi）を単回投与したとき、バリシチニブは75%（未変化体69%）が尿中に、20%（未変化体15%）が糞中に排泄された[8]。また、健康被験者を対象とした薬物動態試験において、本剤40mgを単回投与したところ、投与量の90%以上は24時間以内に排泄されることが示唆された。［9.8参照］

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

正常な腎機能を有する被験者（10例）、軽度（10例）及び中等度（10例）の腎機能障害を有する被験者にバリシチニブ10mg[注7]を、重度の腎機能障害を有する被験者（8例）にバリシチニブ5mg[注7]を単回投与したとき、腎機能障害の重症度の悪化に伴い$AUC_{0-\infty}$は増加し、バリシチニブの薬物動態に対する腎機能障害の影響が認められた。投与量で補正した$AUC_{0-\infty}$は正常な腎機能を有する被験者に比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ41%、122%、305%増加し、C_{max}はそれぞれ16%、46%、40%増加した[9]（外国人データ）。［2.4、7.2、9.2.1-9.2.3参照］

16.6.2 肝機能障害患者

正常な肝機能を有する被験者8例及びChild-Pugh分類Bの中等度肝機能障害を有する被験者8例にバリシチニブ4mgを単回投与したとき、正常な肝機能を有する被験者に比べ、中等度の肝機能障害を有する被験者でバリシチニブの$AUC_{0-\infty}$は2%低下し、C_{max}は8%増加した[10]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、バリシチニブはCYP3Aの基質であった[7]。また、*in vitro*試験の結果、バリシチニブはOAT3、P-gp、BCRP及びMATE2-Kトランスポーターの基質であった[11)～14)]。薬物相互作用を検討した臨床試験の結果、OAT3阻害剤であるプロベネシドの併用によりバリシチニブの$AUC_{0-\infty}$は約2倍に増加した[15]（外国人データ）。［7.4、10.2参照］

表2）併用薬がバリシチニブの薬物動態に及ぼす影響[15)～20)]

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比 (90%信頼区間) 併用/単独	
			$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
ケトコナゾール (CYP3A阻害)	400mg 1日1回	10mg 単回	1.21 (1.17, 1.24)	1.08 (1.01, 1.17)
フルコナゾール (CYP3A/CYP2C19/CYP2C9阻害)	200mg 1日1回	10mg 単回	1.23 (1.18, 1.29)	1.05 (0.950, 1.15)
リファンピシン (CYP3A誘導)	600mg 1日1回	10mg 単回	0.655 (0.622, 0.690)	1.05 (0.947, 1.16)
シクロスポリン (P-gp/BCRP阻害)	600mg 単回	4mg 単回	1.29 (1.23, 1.36)	0.990 (0.913, 1.07)
プロベネシド (OAT3阻害)	1000mg 1日2回	4mg 単回	2.03 (1.91, 2.16)	1.03 (0.940, 1.13)
オメプラゾール (胃内pH上昇)	40mg 1日1回	10mg 単回	1.07 (1.05, 1.10)	0.774 (0.722, 0.831)
メトトレキサート (複数のトランスポーターの基質)	7.5～25mg 週1回	10mg 1日1回	0.981[注3),注4)] (0.933, 1.032)	1.008[注3),注4)] (0.917, 1.108)

注3）$AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$
注4）幾何平均値の比

16.7.2 バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

*In vitro*試験の結果、バリシチニブはCYP3A、1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6においてIC_{50}が算出可能な程度の代謝阻害は認められず（IC_{50}>20μmol/L）、またCYP3A、1A2、2B6を50μmol/Lまで誘導しなかった[21),22)]。*In vitro*試験の結果、バリシチニブはP-gp、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1に対してそれぞれ50μmol/L、100μmol/Lまで阻害しなかった。また、バリシチニブはOAT1（IC_{50}>100μmol/L）、OAT2（IC_{50}=99.1μmol/L）、OAT3（IC_{50}=8.4μmol/L）、有機カチオントランスポーター（OCT）1（IC_{50}=6.9μmol/L）、OCT2（IC_{50}=11.6μmol/L）、OATP1B3（IC_{50}=49.4μmol/L）、BCRP（IC_{50}=50.3μmol/L）、MATE1（IC_{50}=76.7μmol/L）、MATE2-K（IC_{50}=13.7μmol/L）を阻害した[12),14),23)～26)]。

表3) バリシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響[20),27)~29)]

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	薬物動態パラメータ 最小二乗幾何平均値の比(90%信頼区間) 併用/単独	
			$AUC_{0-\infty}$	C_{max}
シンバスタチン(CYP3A基質)	40mg 単回	10mg 1日1回	0.853 (0.759, 0.958)	0.706 (0.627, 0.796)
エチニルエストラジオール(CYP3A基質)	30μg 単回	10mg 1日1回	1.00 (0.959, 1.04)	0.939 (0.894, 0.986)
レボノルゲストレル(CYP3A基質)	150μg 単回	10mg 1日1回	0.869 (0.770, 0.980)	0.995 (0.907, 1.09)
ジゴキシン(P-gp基質)	0.25mg 1日1回	10mg 1日1回	0.900[注5)] (0.866, 0.935)	0.882[注5)] (0.819, 0.950)
メトトレキサート(複数のトランスポーターの基質)	7.5~25mg 週1回	10mg 1日1回	1.03[注5),注6)] (0.941, 1.13)	0.95[注5),注6)] (0.86, 1.05)

注5) $AUC_{\tau,ss}$、$C_{max,ss}$
注6) 幾何平均値の比
注7) 本剤の承認された用法・用量は、「通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEAM（JADV）試験］

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者1305例（日本人249例を含む）を対象としたプラセボ及び実薬（アダリムマブ）対照二重盲検比較試験を実施した。MTX併用下、本剤4mgを1日1回経口投与、アダリムマブ40mgを2週間に1回皮下投与、又はプラセボを投与した。本剤投与群における12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[30),31)]。

表1) 投与12週時のACR20、50、70改善率(mITT集団)

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注1)]	69.6 (339/487)	61.2 (202/330)	40.2 (196/488)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)[注2)] p値[注3),注4)]	29.4 (23.5, 35.4) p=0.001	21.0 (14.2, 27.9)	—
	アダリムマブ群との差(95%信頼区間)[注2)]	8.4 (1.7, 15.1)[注5)]	—	—
	ACR50改善率[注1)]	45.0 (219/487)	34.8 (115/330)	16.8 (82/488)
	ACR70改善率[注1)]	18.9 (92/487)	12.7 (42/330)	4.7 (23/488)
日本人部分集団	ACR20改善率[注1)]	66.7 (62/93)	60.3 (38/63)	34.4 (32/93)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)[注2)]	32.3 (18.7, 45.9)	25.9 (10.4, 41.4)	—
	アダリムマブ群との差(95%信頼区間)[注2)]	6.3 (-9.1, 21.8)	—	—
	ACR50改善率[注1)]	47.3 (44/93)	30.2 (19/63)	15.1 (14/93)
	ACR70改善率[注1)]	16.1 (15/93)	23.8 (15/63)	1.1 (1/93)

%(例数)
注1) ノンレスポンダー補完法
注2) Newcombe-Wilson法(連続修正なし)
注3) 地域、ベースラインの骨びらんスコア(1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上)及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注4) Graphical approachにより多重性を調整
注5) 4mg本剤投与群とアダリムマブ群の比較の非劣性マージン-12%

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（modified Total Sharp Score、mTSS）で評価した結果、プラセボ投与群に比べ、本剤投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[30),31)]。

表2) 投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量(mITT集団)

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	ベースライン	42.46±50.11 (473)	44.35±51.02 (312)	44.64±50.05 (452)
	投与24週時[注6)]	42.88±50.21 (470)	44.64±51.12 (312)	45.48±50.07 (452)
	ベースラインからの変化量[注6)]	0.35±1.59 (470)	0.29±1.47 (312)	0.84±2.32 (452)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)[注7)] p値[注7),注8)]	-0.49 (-0.73, -0.25) p=0.001	-0.56 (-0.83, -0.29)	—
日本人部分集団	ベースライン	44.66±51.60 (91)	31.17±31.84 (61)	42.98±54.02 (90)
	投与24週時[注6)]	45.01±51.45 (91)	31.28±31.89 (61)	44.29±53.67 (90)
	ベースラインからの変化量[注6)]	0.35±1.40 (91)	0.11±0.60 (61)	1.30±2.80 (90)
	プラセボ群との差(95%信頼区間)[注7)]	-0.95 (-1.52, -0.38)	-1.27 (-1.91, -0.63)	—

平均値±標準偏差(例数)
注6) 線形外挿法
注7) 地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんスコア(1-2部位かつ血清反応陽性、3部位以上)及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
注8) Graphical approachにより多重性を調整

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は本剤4mgにおいて、鼻咽頭炎9例（1.8%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加8例（1.6%）であった。

表3) 投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤4mg群	アダリムマブ群	プラセボ群
全体集団	有害事象	71.3% (347/487)	67.9% (224/330)	60.5% (295/488)
	重篤な有害事象	4.7% (23/487)	1.8% (6/330)	4.5% (22/488)
	投与中止に至った有害事象	5.1% (25/487)	2.1% (7/330)	3.5% (17/488)

17.1.2 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEGIN（JADZ）試験］

抗リウマチ薬の使用経験のない中等度から重度の活動性関節リウマチ患者584例（日本人104例を含む）を対象とした実薬対照二重盲検比較試験を実施した。本剤単独投与群には本剤4mgを1日1回、本剤+MTX併用投与群には本剤4mgを1日1回及びMTXを1週間に1回、MTX単独投与群にはMTXを1週間に1回経口投与した。本剤単独投与群における24週時のACR20改善率（主要評価項目）は、MTX単独投与群に比べて高く、非劣性が検証された[32),33)]。

表4) 投与24週時のACR20、50、70改善率(mITT集団)

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	ACR20改善率[注9)]	76.7 (122/159)	78.1 (168/215)	61.9 (130/210)
	MTX単独群との差(95%信頼区間)[注10)] p値[注11),注12)]	14.8 (5.5, 24.1)[注13)]	16.2 (7.7, 24.8) p=0.001	—
	ACR50改善率[注9)]	59.7 (95/159)	63.3 (136/215)	43.3 (91/210)
	ACR70改善率[注9)]	42.1 (67/159)	39.5 (85/215)	21.4 (45/210)
日本人部分集団	ACR20改善率[注9)]	72.4 (21/29)	71.8 (28/39)	69.4 (25/36)
	MTX単独群との差(95%信頼区間)[注10)]	3.0 (-19.2, 25.1)	2.4 (-18.3, 23.0)	—
	ACR50改善率[注9)]	55.2 (16/29)	53.8 (21/39)	55.6 (20/36)
	ACR70改善率[注9)]	51.7 (15/29)	48.7 (19/39)	30.6 (11/36)

%(例数)
注9) ノンレスポンダー補完法
注10) Newcombe-Wilson法(連続修正なし)
注11) 地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロ

ジスティック回帰モデル
注12) Graphical approachにより多重性を調整
注13) 4mg単独群とMTX単独群の比較の非劣性マージン-12%

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）で評価した結果、MTX単独投与群に比べ、本剤+MTX併用投与群での増加が小さく、統計学的な有意差が認められた[32),33)]。

表5) 投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量(mITT集団)

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	ベースライン	13.32±27.03 (154)	11.40±20.16 (199)	11.82±22.19 (192)
	投与24週時[注14)]	13.26±26.44 (152)	11.77±20.30 (198)	12.45±22.38 (191)
	ベースラインからの変化量[注14)]	0.43±1.18 (152)	0.32±1.14 (198)	0.64±1.81 (191)
	MTX群との差 (95%信頼区間)[注15)] p値[注15),注16)]	-0.22 (-0.52, 0.08) p=0.158	-0.32 (-0.60, -0.04) p=0.026	—
日本人部分集団	ベースライン	6.54±9.82 (27)	12.20±21.18 (37)	15.01±28.57 (34)
	投与24週時[注14)]	7.44±9.73 (27)	12.45±21.30 (37)	15.87±28.43 (34)
	ベースラインからの変化量[注14)]	0.91±1.78 (27)	0.24±0.96 (37)	0.85±1.38 (34)
	MTX群との差 (95%信頼区間)[注15)]	0.02 (-0.70, 0.74)	-0.62 (-1.27, 0.03)	—

平均値±標準偏差(例数)
注14) 線形外挿法
注15) 地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル
注16) Graphical approachにより多重性を調整

また、投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤4mg単独群では鼻咽頭炎6例（3.8%）、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（2.5%）、本剤4mg/MTX併用群では悪心11例（5.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加10例（4.7%）であった。

表6) 投与52週時又は本剤4mg/MTX併用投与への変更前までの有害事象

		本剤4mg 単独群	本剤4mg /MTX併用群	MTX 単独群
全体集団	有害事象	71.1% (113/159)	77.7% (167/215)	71.9% (151/210)
	重篤な有害事象	7.5% (12/159)	7.9% (17/215)	9.5% (20/210)
	投与中止に至った有害事象	6.9% (11/159)	10.7% (23/215)	5.2% (11/210)

17.1.3 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BUILD（JADX）試験］

MTXを含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARD）に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者684例（日本人21例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。12週時のACR20改善率（主要評価項目）は、本剤4及び2mg投与群においてプラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[34),35)]。

表7) 投与12週時のACR20、50、70改善率(mITT集団)

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注17)]	65.9 (151/229)	61.7 (140/227)	39.5 (90/228)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注18)] p値[注19),注20)]	26.5 (17.6, 35.3) p=0.001	22.2 (13.2, 31.2) p=0.001	—
	ACR50改善率[注17)]	33.6 (77/229)	33.5 (76/227)	12.7 (29/228)
	ACR70改善率[注17)]	17.9 (41/229)	18.1 (41/227)	3.1 (7/228)
日本人部分集団	ACR20改善率[注17)]	83.3 (5/6)	100.0 (7/7)	50.0 (4/8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注18)]	33.3 (-12.4, 79.0)	50.0 (15.4, 84.6)	—
	ACR50改善率[注17)]	83.3 (5/6)	85.7 (6/7)	25.0 (2/8)
	ACR70改善率[注17)]	50.0 (3/6)	85.7 (6/7)	0 (0/8)

%(例数)
注17) ノンレスポンダー補完法
注18) Newcombe-Wilson法(連続修正なし)
注19) 地域、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル
注20) Gatekeeping法により多重性を調整

また、24週時の関節破壊進展を手及び足のX線スコア（mTSS）を評価した結果は以下の通りであった[34),35)]。【7.1参照】

表8) 投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量(mITT集団)

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ベースライン	25.78±40.26 (212)	23.71±40.01 (202)	18.54±31.47 (197)
	投与24週時[注21)]	26.62±40.58 (208)	24.34±40.41 (198)	19.40±32.19 (190)
	ベースラインからの変化量[注21)]	0.43±1.19 (208)	0.27±0.97 (198)	0.80±2.86 (190)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注22)]	-0.38 (-0.74, -0.01)	-0.55 (-0.92, -0.19)	—
日本人部分集団	ベースライン	21.60±27.42 (5)	19.93±21.22 (7)	29.63±39.44 (8)
	投与24週時[注21)]	21.60±27.43 (5)	20.71±22.09 (7)	29.74±39.38 (8)
	ベースラインからの変化量[注21)]	0.00±0.35 (5)	0.79±1.65 (7)	0.11±0.66 (8)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注22)]	0.06 (-1.69, 1.80)	0.75 (-0.53, 2.03)	—

平均値±標準偏差(例数)
注21) 線形外挿法
注22) 地域、ベースライン値、ベースラインの骨びらんの有無及び投与群を説明変数とした共分散分析モデル

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では上気道感染6例（2.6%）、帯状疱疹、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各4例（1.7%）、本剤4mg群では血中クレアチンホスホキナーゼ増加10例（4.4%）、上気道感染8例（3.5%）であった。

表9) 投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	67.2% (154/229)	71.4% (162/227)	70.6% (161/228)
	重篤な有害事象	2.6% (6/229)	5.3% (12/227)	4.8% (11/228)
	投与中止に至った有害事象	5.2% (12/229)	6.2% (14/227)	3.9% (9/228)

17.1.4 国際共同第III相無作為化比較試験［RA-BEACON（JADW）試験］

腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤に対して効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者527例（日本人20例を含む）を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。cDMARD併用下、プラセボ又は本剤（4又は2mg）を1日1回経口投与した。本剤4mg投与群における12週時の

ACR20改善率（主要評価項目）は、プラセボ投与群に比べて高く、統計学的な有意差が認められた[36),37)]。[7.1参照]

表10)投与12週時のACR20、50、70改善率(mITT集団)

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	ACR20改善率[注23)]	48.9 (85/174)	55.4 (98/177)	27.3 (48/176)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注24)] p値[注25),注26)]	21.6 (11.7, 31.5)	28.1 (18.2, 37.9) p=0.001	—
	ACR50改善率[注23)]	20.1 (35/174)	28.2 (50/177)	8.0 (14/176)
	ACR70改善率[注23)]	12.6 (22/174)	11.3 (20/177)	2.3 (4/176)
日本人部分集団	ACR20改善率[注23)]	50.0 (3/6)	75.0 (6/8)	50.0 (3/6)
	プラセボ群との差 (95%信頼区間)[注24)]	0.0 (-56.6, 56.6)	25.0 (-25.0, 75.0)	—
	ACR50改善率[注23)]	50.0 (3/6)	37.5 (3/8)	16.7 (1/6)
	ACR70改善率[注23)]	33.3 (2/6)	25.0 (2/8)	16.7 (1/6)

%(例数)

注23) ノンレスポンダー補完法

注24) Newcombe-Wilson法(連続修正なし)

注25) 地域、生物製剤の使用歴(<3、≧3)及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル

注26) Gatekeeping法により多重性を調整

また、投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの各群における有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現頻度は以下の通りであった。主な副作用は、本剤2mg群では鼻咽頭炎5例（2.9%）、上気道感染、悪心各4例（2.3%）、本剤4mg群では帯状疱疹7例（4.0%）、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、上気道感染、鼻咽頭炎各4例（2.3%）であった。

表11) 投与24週時又は本剤4mg投与への変更前までの有害事象

		本剤2mg群	本剤4mg群	プラセボ群
全体集団	有害事象	70.7% (123/174)	77.4% (137/177)	63.6% (112/176)
	重篤な有害事象	4.0% (7/174)	10.2% (18/177)	7.4% (13/176)
	投与中止に至った有害事象	5.2% (9/174)	8.5% (15/177)	4.5% (8/176)

17.1.5 国際共同第III相継続投与試験［RA-BEYOND（JADY）試験］

継続投与試験として、本剤の長期の安全性及び忍容性を検討した。本試験に組み入れられた症例のうち、先行試験又は本試験において効果不十分と判定されず、本剤4mgの1日1回投与を15ヵ月以上継続され、低疾患活動性（Clinical disease activity index（CDAI）≦10）又は寛解（CDAI≦2.8）を維持していた患者を対象に、二重盲検下で本剤4mg継続投与又は本剤2mgへの減量投与のいずれかに再割付し、低疾患活動性又は寛解が維持されるかを評価した。再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解を達成した患者割合は以下の通りであった[38)]。[7.1参照]

主な副作用は、帯状疱疹68例（2.6%）、鼻咽頭炎49例（1.8%）であった[注27)]。

表12) 再割付後24週時のCDAIに基づく低疾患活動性、寛解達成率[注27)]

再割付時の疾患活動性による患者集団(先行試験)		低疾患活動性 (RA-BEAM (JADV)試験、RA-BUILD (JADX)試験、RA-BEACON (JADW)試験)		寛解 (RA-BEGIN(JADZ)試験)	
		本剤2mg群	本剤4mg群	本剤2mg群	本剤4mg群
全体集団	低疾患活動性 (CDAI≦10)	76.2 (144/189)	85.3 (163/191)	91.3 (21/23)	95.2 (20/21)
	寛解 (CDAI≦2.8)	37.6 (71/189)	44.5 (85/191)	69.6 (16/23)	66.7 (14/21)

% (例数)、ノンレスポンダー補完法

注27) 2016年1月1日データカットオフ

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

造血、炎症、免疫機能に関与する各種サイトカインや成長因子が受容体に結合する際にJAKが介在した細胞内シグナル伝達が行われる。細胞内シグナル伝達経路の中でJAK自体のリン酸化とともに対応するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）がリン酸化される。リン酸化されたSTATは核内に移行し、サイトカインに反応する遺伝子群の転写を亢進する[39)]。バリシチニブはJAK1及びJAK2活性を阻害し、STATのリン酸化及び活性化を抑制することによりシグナル伝達を阻害する[40)]。

18.2 JAK阻害活性

バリシチニブはJAK1/JAK2の選択的かつ可逆的阻害剤であり、酵素阻害試験でJAK1、JAK2、TYK2及びJAK3活性を阻害し、その阻害作用のIC_{50}はそれぞれ、5.9、5.7、53及び>400nMである（*in vitro*）[40)]。

18.3 IL-6 により誘導されるSTAT3 リン酸化の阻害作用

バリシチニブを投与した健康被験者の全血を用いたアッセイにおいて、IL-6により誘導されるSTAT3 リン酸化を用量依存的に阻害した。その阻害作用はバリシチニブ投与2時間後に最大になり、STAT3 リン酸化レベルは24時間後にほぼベースラインに戻った。IL-6（JAK1/JAK2 を介したシグナル伝達）又はトロンボポエチン（JAK2/JAK2 を介したシグナル伝達）のどちらで刺激した場合にも同様の阻害効果が認められた（*in vitro*）[41)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:バリシチニブ（Baricitinib）［JAN］

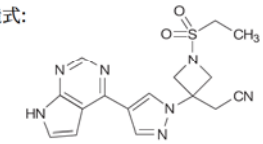
化　学　名:{1-(Ethylsulfonyl)-3-[4-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]azetidin-3-yl}acetonitrile

分　子　式:$C_{16}H_{17}N_7O_2S$

分　子　量:371.42

性　　状:白色の粉末である。
ジメチルスルホキシドに溶けやすく、アセトニトリル及びメタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式:



融　　点:約213℃

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

22. 包装

〈オルミエント錠4mg〉
30錠［5錠（PTP）×6］
〈オルミエント錠2mg〉
30錠［5錠（PTP）×6］

23. 主要文献

1) 社内資料:バリシチニブの生殖発生毒性試験(2017年7月3日承認, CTD 2.6.6)
2) 社内資料:日本人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1.2, 2.7.1.2.3.1)
3) 社内資料:関節リウマチ患者を対象とした母集団薬物動態解析(第II相試験及び第III相試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.3.1.9.4.1)
4) 社内資料:絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.2.1)
5) 社内資料:外国人で相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を評価した試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.1.2.3.2)
6) 社内資料:蛋白結合(*in vitro*;ラット、イヌ及びヒト血清及び血漿)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.1)
7) 社内資料:代謝に関連するヒトCYP分子種の同定(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.1)
8) 社内資料:放射性標識体投与時の薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.1.5, 2.7.2.3.1.6)
9) 社内資料:腎機能障害被験者における薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2.1)
10) 社内資料:肝機能障害被験者における薬物動態試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.2.2)
11) 社内資料:P-gpの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
12) 社内資料:BCRPの基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2, 2.7.2.2.1.4.3)
13) 社内資料:OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質となる可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
14) 社内資料:MATE1及びMATE2-Kの基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.3.2)
15) 社内資料:プロベネシドとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD

2.7.2.2.2.3.1.4)
16) 社内資料:ケトコナゾール及びフルコナゾールとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.1)
17) 社内資料:リファンピシンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.2)
18) 社内資料:シクロスポリンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.3)
19) 社内資料:オメプラゾールとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.1.6)
20) 社内資料:メトトレキサートとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.4, 2.7.2.2.2.3.1.7)
21) 社内資料:CYPの阻害についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.1)
22) 社内資料:CYPの誘導についての検討(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.2)
23) 社内資料:OCT1、OCT2、OATP1B1、OAT1及びOAT3を阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
24) 社内資料:OAT2を阻害する可能性の評価(*in vitro*)
25) 社内資料:OATP1B3の基質となる可能性及び阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
26) 社内資料:BCRPを阻害する可能性の評価(*in vitro*)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.1.4.3)
27) 社内資料:シンバスタチンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.1)
28) 社内資料:経口避妊薬との薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.2)
29) 社内資料:ジゴキシンとの薬物相互作用試験(2017年7月3日承認, CTD 2.7.2.2.2.3.2.3)
30) 社内資料:MTXで効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEAM(JADV)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.6)
31) Taylor PC, et al.: N. Engl. J. Med. 2017; 376(7): 652-662
32) 社内資料:抗リウマチ薬の使用経験のない関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEGIN(JADZ)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.7)
33) Fleischmann R, et al.: Arthritis & Rheumatology. 2017; 69(3): 506-517
34) 社内資料:MTXを含むcDMARDに対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BUILD(JADX)試験)(2017年7月3日承認, CTD2.7.6.3.5)
35) Dougados M, et al.: Ann. Rheum. Dis. 2017; 76(1): 88-95
36) 社内資料:TNF阻害剤に対して効果不十分な関節リウマチ患者を対象とした第III相試験(RA-BEACON(JADW)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.4)
37) Genovese MC, et al.: N. Engl. J. Med. 2016; 374(13): 1243-1252
38) 社内資料:関節リウマチ患者を対象としたバリシチニブの長期安全性及び有効性を検討する多施設共同第III相試験(RA-BEYOND(JADY)試験)(2017年7月3日承認, CTD 2.7.6.3.8)
39) Higashi Y,: Folia Pharmacol. Jpn. 2014; 144(4): 160-166
40) Fridman JS, et al.: J. Immunol. 2010; 184(9): 5298-5307
41) Shi JG, et al.: J. Clin. Pharmacol. 2014; 54(12): 1354-1361

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605※1（医療関係者向け）
受付時間　月曜日～金曜日 8:45～17:30※2
※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます
www.lillymedical.jp

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

®:登録商標

＊＊2019年9月改訂（第3版）
＊2019年8月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
トファシチニブクエン酸塩錠

劇薬、処方箋医薬品注）

ゼルヤンツ®錠5mg

XELJANZ® Tablets

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	22500AMX00869
販売開始	2013年7月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。［1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、7.3、7.7、8.1-8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.9、11.1.1参照］

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。［1.1、2.2、7.3、7.7、8.1、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照］

1.2.2 結核

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

ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。［1.1、2.3、8.3、9.1.2、11.1.1参照］

1.3 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.1、7.3、7.7、8.1、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1参照］

2.3 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.3、9.1.2、11.1.1参照］

2.4 重度の肝機能障害を有する患者［7.2、7.6、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2参照］

2.5 好中球数が500/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.5、11.1.3参照］

2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.6、9.1.6、11.1.3参照］

2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.6、9.1.7、11.1.3参照］

2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

有効成分（含量）	1錠中 トファシチニブクエン酸塩 8.078mg （トファシチニブとして5mg）
添加剤	乳糖水和物、結晶セルロース、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、酸化チタン、マクロゴール4000、トリアセチン

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

○既存治療で効果不十分な関節リウマチ

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

5. 効能又は効果に関連する注意

〈効能共通〉

＊5.1 心血管系事象のリスク因子を有する患者に本剤を投与する際には、静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがあるので、他の治療法を考慮すること。［9.1.10、11.1.6参照］

〈関節リウマチ〉

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。

〈潰瘍性大腸炎〉

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈関節リウマチ〉

7.1 中等度又は重度の腎機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。［7.6、9.2.1、9.2.2、16.6.1参照］

7.2 中等度の肝機能障害を有する患者には、5mgを1日1回経口投与すること。[2.4、7.6、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

7.3 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン、シクロスポリン、ミゾリビン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

〈潰瘍性大腸炎〉

7.4 本剤の導入療法の開始後16週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.5 本剤の維持療法中に本剤1回10mgを1日2回経口投与しても臨床症状の改善が認められない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に検討し、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.6 中等度又は重度の腎機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者、中等度の肝機能障害を有する潰瘍性大腸炎患者には、減量し（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）、本剤を慎重に投与すること。[2.4、7.1、7.2、9.2.1、9.2.2、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.1、16.6.2参照]

7.7 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤等の生物製剤や、タクロリムス、アザチオプリン等の強力な免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、免疫反応に関与するヤヌスキナーゼ（JAK）ファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。関節リウマチ患者において、本剤投与時に発現する重篤な感染症は、本剤単独投与時と比較して抗リウマチ薬（メトトレキサートを含むDMARD）併用投与時では発現率が高い傾向が認められているため、特に注意すること。[1.1、1.2.1、2.2、7.3、7.7、8.8、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.2.1参照]

8.2 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2、15.1.5参照]

8.3 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照]

8.4 本剤投与によりB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[1.1、9.1.9、11.1.1参照]

8.5 ヘルペスウイルス等の再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人患者で認められた重篤な日和見感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、11.1.1、15.2.1参照]

8.6 本剤投与により、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.5-9.1.7、11.1.3、15.2.1参照]

8.7 総コレステロール、LDLコレステロール及びHDLコレステロールの増加等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、高脂血症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.8 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.9 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が増悪する可能性がある。[1.1、1.2.1、2.2、7.3、7.7、8.1、8.8、9.1.3、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）及び結核感染が疑われる患者

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.3、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

- 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
- インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- 結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが増加する。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

9.1.4 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.5 好中球減少のある患者

好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については、本剤投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.5、8.6、11.1.3参照]

9.1.6 リンパ球減少のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.6、11.1.3参照]

9.1.7 ヘモグロビン値減少のある患者

ヘモグロビン値が9g/dL未満の患者については、本剤投与を開始しないことが望ましい。ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.6、11.1.3参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に問診を行うなど、注意すること。間質性肺炎が増悪又は再発することがある。[11.1.5参照]

9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性）

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。本剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。[1.1、8.4、11.1.1参照]

*9.1.10 心血管系事象のリスク因子を有する患者

他の治療法を考慮すること。特に10mg 1日2回投与の必要性については慎重に判断すること。

本剤を投与する場合は、静脈血栓塞栓症の徴候及び症状の発現について十分に観察すること。

静脈血栓塞栓症があらわれるおそれがある。心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の関節リウマチ患者を対象に実施中の海外臨床試験において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現頻度はTNF阻害剤群と比較し、本剤5mg 1日2回群及び本剤10mg 1日2回群で用量依存的に高くなる傾向が認められており、心突然死等を含む死亡の発現頻度はTNF阻害剤群と本剤5mg 1日2回群で同程度、本剤10mg 1日2回群で高い傾向であったことが報告されている。[5.1、11.1.6参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 中等度又は重度の腎機能障害患者

減量し、慎重に投与すること。

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、7.6、9.2.2、16.6.1参照]

9.2.2 軽度の腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、7.6、9.2.1、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。

国内外で実施された臨床試験において重度の肝機能障害を有する患者は除外されている。また、中等度又は軽度の肝機能障害を有する患者に投与した場合に本剤の曝露量が増加するとの臨床試験成績があり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.2、9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスB）

減量し、慎重に投与すること。肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

9.3.3 軽度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類クラスA）

肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1、10.2、11.1.4、16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に投与する場合は、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は、妊娠を避けるよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験では催奇形性が報告されており、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ78倍（無毒性量：30mg/kg/日）及び2.8倍（無毒性量：10mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ51倍及び1.8倍であった。また、ラットで受胎能、出産、胎児の発達への影響が報告されており、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は、日本人関節リウマチ患者に本剤5mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき5.7倍（無毒性量：1mg/kg/日）、日本人を含む潰瘍性大腸炎患者に本剤10mg 1日2回投与したときの血漿中濃度と比較したとき4.0倍であった[1)]。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている[2)]。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。

重篤な感染症の発現頻度の上昇が認められている。一般に生理機能が低下している。また、肝機能及び腎機能の低下により本剤の血中濃度の増加が認められている。[16.6.1、16.6.2参照]

10. 相互作用

本剤は主としてCYP3A4及び一部CYP2C19により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害剤 マクロライド系抗生物質（クラリスロマイシン、エリスロマイシン等） ノルフロキサシン等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール、ボリコナゾール等） カルシウム拮抗剤（ジルチアゼム、ベラパミル） アミオダロン シメチジン フルボキサミン 抗HIV剤（リトナビル、インジナビル、アタザナビル、ネルフィナビル、サキナビル） 抗ウイルス剤（テラプレビル:C型肝炎） グレープフルーツ [16.7.2参照]	トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。併用時には本剤を減量（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）するなど用量に注意すること。	これらの薬剤等はCYP3A4による本剤の代謝を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
フルコナゾール [16.7.3参照]	トファシチニブの曝露量が増加するおそれがある。併用時には本剤を減量（1回投与量を減量。1回投与量を減量することができない場合は投与回数を減らす。）するなど用量に注意すること。	フルコナゾールはCYP3A4及びCYP2C19の代謝活性を阻害するため、トファシチニブの血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP3A4誘導剤 抗てんかん剤（バルビツール酸誘導体、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン等） リファンピシン リファブチン モダフィニル セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品 [16.7.5参照]	トファシチニブの血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。CYP3A4誘導作用のない又は弱い薬剤への代替を考慮すること。	これらの薬剤等はCYP3A4を誘導するため、本剤の効果が減弱する可能性がある。
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 [2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1-9.3.3、11.1.4、16.6.2参照]	関節リウマチ患者において、メトトレキサートを含むDMARD等併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現割合上昇が認められている。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹（3.6%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎等を含む）（1.0%）、敗血症（0.1%）、結核（0.1%）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致命的な経過をたどることがある。

本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、7.3、7.7、8.1、8.3-8.5、8.8、9.1.1-9.1.3、9.1.9参照]

11.1.2 消化管穿孔（0.1%）

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

11.1.3 リンパ球減少（0.5%）、好中球減少（0.4%）、ヘモグロビン減少（0.3%）

リンパ球数：本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm^{3}未満の場合には、投与を中止すること。

好中球数：本剤投与後、好中球数が継続して500～1000/mm^{3}である場合は、好中球数が1000/mm^{3}を超えるまで本剤の投与を中断すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満である患者又は2g/dLを超える低下を示した患者については、正常化するまで本剤を投与しないこと。[2.5-2.7、8.6、9.1.5-9.1.7参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸

ALT（1.2%）、AST（0.9%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（0.1%未満）があらわれることがある。[2.4、7.2、7.6、8.9、9.3.1-9.3.3、10.2、16.6.2参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8参照]

＊11.1.6 静脈血栓塞栓症（頻度不明）

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[5.1、9.1.10参照]

11.2 その他の副作用

	5%以上	1%以上5%未満	0.1%以上1%未満	0.1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症	鼻咽頭炎	気管支炎、尿路感染、インフルエンザ、膀胱炎、咽頭炎、副鼻腔炎、肺炎	単純ヘルペス、蜂巣炎、ウイルス性胃腸炎、腎盂腎炎、ウイルス感染、細菌性関節炎、サイトメガロウイルス感染、細菌性肺炎、肺炎球菌性肺炎	脳炎（BKウイルス脳炎を含む）、クリプトコッカス性髄膜炎、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染、壊死性筋膜炎、ニューモシスチス肺炎	非定型マイコバクテリア感染、菌血症、ブドウ球菌性菌血症
血液及びリンパ系障害		貧血	白血球減少		
免疫系障害					過敏症（蕁麻疹、血管浮腫等）
代謝及び栄養障害		高脂血症	脂質異常症	脱水	
精神障害			不眠症		
神経系障害	頭痛	錯感覚			
血管障害		高血圧			
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽	呼吸困難、副鼻腔うっ血		
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛、消化不良、嘔吐	胃炎		
肝胆道系障害			脂肪肝		
皮膚及び皮下組織障害		発疹	そう痒症、紅斑		
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	筋骨格痛、関節腫脹、腱炎		
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労、発熱	末梢性浮腫		
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	血中コレステロール増加、γ-GTP増加	低比重リポ蛋白増加、体重増加、肝酵素上昇、血中クレアチニン増加、高比重リポ蛋白増加、トランスアミナーゼ上昇、肝機能検査異常		
傷害、中毒及び処置合併症			靱帯捻挫		肉離れ

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈関節リウマチ〉

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

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

また、本剤の長期間投与を受けた関節リウマチ患者における100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤5mg 1日2回投与群及び10mg 1日2回投与群[注)]でそれぞれ2.3及び4.9であった。[8.1参照]

15.1.2 国内外で実施された最長1年間の比較試験5試験において、本剤を3030例（2098人・年）、プラセボを681例（203人・年）に投与した結果、プラセボ群では悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現はなかったが、本剤群では13例に発現した。曝露量あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、本剤5mg 1日2回投与を受けた関節リウマチ患者で0.55/100人・年（95%信頼区間：0.23～1.33、発現割合：0.4%＜5/1216例＞）、本剤10mg 1日2回投与[注)]を受けた関節リウマチ患者で0.88/100人・年（95%信頼区間：0.44～1.76、発現割合：0.7%＜8/1214例＞）であり、10mg 1日2回投与群で高かった。

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

また、本剤の投与を受けた関節リウマチ患者において、リンパ腫の発現が報告されている。外国で実施された腎移植患者を対象とした臨床試験において、複数の免疫抑制剤併用下で、シクロスポリンを投与した群のリンパ腫の発現割合は0%（0/111例）であるのに対して、本剤を投与した群でEBウイルス関連のリンパ腫の発現割合は2.3%（5/218例、非ホジキンリンパ腫4例、ホジキンリンパ腫1例）であった。[8.2参照]

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

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

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

〈潰瘍性大腸炎〉

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

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

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者への本剤の投与群全体での100人・年あたりの重篤な感染症の発現率は、2.05であった。

15.1.5 国内外で実施された比較試験4試験及び長期投与試験における全用量群では、リンパ腫1例を含む悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）7例が報告され、いずれもPD（Predominant Dose：主要用量）1回10mg、1日2回投与群[a]に認められた。非黒色腫皮膚癌は10例報告され、9例はPD 1回10mg、1日2回投与群であった。PD 1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫皮膚癌の発現率はPD 1回5mg、1日2回投与群[b]より高かった。同様に、PInd[c]（Post-Induction dose：寛解導入後用量）1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫皮膚癌の発現率はPInd 1回5mg、1日2回投与群より高かった。非黒色腫皮膚癌の発現率は投与期間の長さに比例して増加する傾向はみられなかった[5]。[8.2参照]

表　悪性腫瘍の発現率

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

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

a）1日平均投与量が15mg以上

b）1日平均投与量が15mg未満

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

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少などに加え、免疫抑制（IFN-α/β、IFN-γ、TNF-α等のサイトカインの抑制等）に起因する二次的な作用（細菌及びウイルス感染並びにリンパ腫）がみられた。また、その他に肝臓や消化管への影響（トランスアミナーゼの上昇や胃腸の拡張など）もみられた。[8.1、8.5、8.6参照]

15.2.2 ラットのがん原性試験（24ヵ月投与）において、良性ライディッヒ細胞腫（75mg/kg/日の雄）、褐色脂肪腫（30mg/kg/日以上の雌）、良性胸腺腫（75mg/kg/日の雌）、良性血管腫（10mg/kg/日の雄）の発現頻度の上昇が認められた[6]。

15.2.3 サル39週間投与試験では10mg/kg/日で8例中3例に、サル腎同種片移植試験ではミコフェノール酸モフェチルを併用投与した動物8例中1例でリンパ腫が認められた[7,8]。

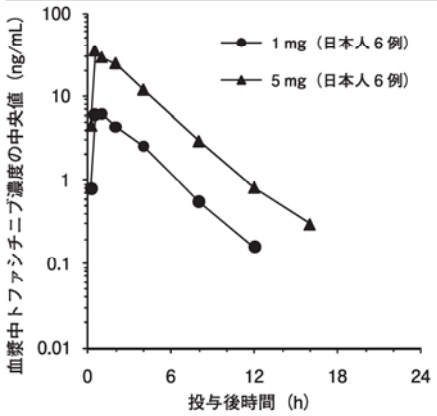
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者6例に、本剤1及び5mgを空腹時単回経口投与[注]したとき、トファシチニブの全身曝露量は、ほぼ用量比例的に増加した[9]。

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



16.1.2 反復投与

日本人健康被験者6例に本剤を5日間15mg 1日2回反復経口投与[注]したとき、反復投与開始後24時間以内に定常状態に到達し、累積係数（単回投与時のAUC_{0-12}に対する反復投与5日目のAUC_{0-12}の比）は1.15であった[9]。

		単回投与	反復投与
		1日目[a]（N=6）	8日目[a]（N=6）
AUCτ[b]（ng・h/mL）	幾何平均値	387	445
	%CV	32	25
C_{max}（ng/mL）	幾何平均値	141	136
	%CV	34	32
t_{max}（h）	中央値	0.75	0.75
	範囲	0.50-1.00	0.50-1.00
$t_{1/2}$（h）	算術平均値	3.14	3.28
	範囲	2.36-4.06	2.58-3.97
累積係数[c]	幾何平均値	-	1.15
	%CV	-	10

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

b）投与間隔（τ）：12時間

c）8日目のAUCτ/1日目のAUCτ

国内外で実施した第Ⅱ相試験5試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本人関節リウマチ患者（男性、70kg、55歳、ベースラインのクレアチニンクリアランス≧80mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、見かけのクリアランス（CL/F）は18.4L/h、見かけの分布容積（V/F）は96.0Lであった。また推定値より本剤5mg 1日2回経口反復投与[注]したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ「幾何平均値（変動係数%）」は、最高血漿中濃度（$C_{max,ss}$）60.4（17）ng/mL、トラフ濃度（$C_{min,ss}$）4.39（51）ng/mL及び投与間隔における血漿中濃度時間曲線下面積（AUCτ）262（20）ng・h/mLと推定された[10]。

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者に、本剤10mgを1日2回9週間反復経口投与したときの投与2週目及び8週目の血漿中トラフ（投与前）濃度が得られている[11]。

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

中央値［最小値，最大値］

定量下限（0.100ng/mL）未満の場合は0.00とした。

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

日本人及び外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した国際共同第Ⅲ相試験2試験並びに外国人潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した海外第Ⅱ相試験1試験及び第Ⅲ相試験1試験についてポピュレーションPK解析を実施し、日本

人を含む潰瘍性大腸炎患者（仮定した基準となる患者は、アジア人以外、男性、体重72kg、年齢40歳、ベースラインのクレアチニンクリアランスが109mL/min）のポピュレーションPKパラメータを推定したところ、CL/Fは26.3L/h、V/Fは116Lであった。また本剤5及び10mgを1日2回経口反復投与したときの定常状態における各患者の薬物動態パラメータ［幾何平均値（変動係数%）］はそれぞれ、$C_{max,ss}$ 46.9（19）及び90.8（20）ng/mL、AUC_{τ} 211（23）及び404（25）ng・h/mLと推定された。

16.2 吸収

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

16.2.2 食事の影響

外国人健康被験者16例に、本剤10mgを単回経口投与[注]しPKに対する食事の影響を評価した。$AUC_{0-\infty}$を指標としたトファシチニブ平均曝露量は、摂食下では約6%（90%信頼区間：3～10%）増人したのに対し、C_{max}は約32%（90%信頼区間：20～42%）減少した[13]（外国人データ）。

16.3 分布

静脈内投与後、トファシチニブの定常状態における見かけの分布容積（V_{ss}）は87Lと推定された。トファシチニブのヒト血漿蛋白結合率は0.39であった。トファシチニブの血液-血漿濃度比は1μM（312ng/mL）において1.2であった[12,14～16]。

16.4 代謝

トファシチニブのクリアランスの機序に対する代謝経路の寄与は、未変化体の肝代謝が約70%、腎排泄が30%である。主に薬物代謝酵素チトクロムP450（CYP）3A4を介して代謝され、CYP2C19によってもわずかに代謝されると考えられる。マスバランス試験では、循環中総放射能の65%以上をトファシチニブの未変化体が占めた。血漿中における残りの放射能は8種類の代謝物によるものであり、それぞれは総放射能の8%未満であった。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10mg 1日2回投与[注]したときの定常状態における非結合型C_{max}（0.24μM）の125倍の濃度（IC_{50}>30μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素CYP450（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4）の活性を有意に阻害又は誘導しないことが示されている。

*in vitro*試験により、トファシチニブは日本人関節リウマチ患者に10mg 1日2回投与[注]したときの定常状態における非結合型C_{max}（0.24μM）の417倍の濃度（IC_{50}>100μM）で、ヒトの主要な薬物代謝酵素UGT（UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9及びUGT2B7）の活性を有意に阻害しないことが示されている[17～20]。［10.参照］

16.5 排泄

ヒトのマスバランス試験から、放射能の約29%が未変化体として、約51%が代謝物として、それぞれ尿中に排泄されることが示された。糞便中には、放射能の約1%が未変化体として、約13%が代謝物として、それぞれ排泄された。総回収率は約94%であった[17]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

軽度、中等度、重度の腎機能障害患者各6例、腎機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与[注]したとき、全被験者でC_{max}の平均値は類似していた。腎機能正常被験者と比べ、軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者における$AUC_{0-\infty}$の平均値の比は、それぞれ137%（90%信頼区間：97～195%）、143%（90%信頼区間：101～202%）及び223%（90%信頼区間：157～316%）であった。$t_{1/2}$の平均値は、腎機能正常被験者における2.4時間から重度の腎機能障害被験者における3.8時間まで延長した[21]（外国人データ）。

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

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

血液透析を受けている末期腎疾患患者12例に本剤10mgを単回経口投与[注]したとき、透析クリアランス/血液流量で算出される透析効率の平均値（標準偏差）は0.73（0.15）であった。しかしながら、トファシチニブは腎外クリアランスが大きいことから、血液透析による除去の総排泄に対する割合は小さい。［7.1、7.6、9.2.1、9.2.2、9.8参照］

16.6.2 肝機能障害患者

軽度及び中等度の肝機能障害患者各6例、肝機能正常被験者6例に本剤10mgを単回経口投与[注]したとき、軽度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも0.6%低く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は3.2%高かった。中等度肝障害群のC_{max}の幾何平均値は肝機能正常群よりも49%高く、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は65%高かった。$t_{1/2}$の平均値については、肝機能正常群の4.1時間から中等度肝障害群の5.4時間まで延長した[22]（外国人データ）。［2.4、7.2、7.6、9.3.1-9.3.3、9.8、10.2、11.1.4参照］

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

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 メトトレキサート

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

また、本剤とメトトレキサートの併用投与により、メトトレキサートのAUCが10%（90%信頼区間：－4～23%）減少し、C_{max}が13%（90%信頼区間：－0.1～24%）減少した[23]（外国人データ）。

16.7.2 ケトコナゾール

CYP3A4の阻害薬であるケトコナゾール（経口剤：国内未承認）との併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ103%（90%信頼区間：91～116%）及び16%（90%信頼区間：5～29%）増加した[24]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 フルコナゾール

CYP3A4及びCYP2C19の阻害薬であるフルコナゾールとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ79%（90%信頼区間：64～96%）及び27%（90%信頼区間：12～44%）増加した[24]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.4 タクロリムス及びシクロスポリン

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

CYP3A4の阻害薬であるシクロスポリン（CsA）との併用投与により、本剤単独投与時と比較して、本剤を単回投与したときのAUCは73%（90%信頼区間：62～85%）増加し、C_{max}は17%（90%信頼区間：3～29%）低下した[25]（外国人データ）。

16.7.5 リファンピシン

CYP3A4の誘導薬であるリファンピシンとの併用投与により、トファシチニブのAUC及びC_{max}は、本剤単独投与時と比較して、それぞれ84%（90%信頼区間：82～86%）及び74%（90%信頼区間：69～77%）低下した[26]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 ミダゾラム

本剤（30mg 1日2回投与[注]）とミダゾラムの併用投与によるミダゾラムのAUCの増加は4%（90%信頼区間：－4～13%）、C_{max}の増加は2%（90%信頼区間：－4～9%）であり、ミダゾラムのC_{max}又はAUCに影響は認められなかった[27]（外国人データ）。

16.7.7 経口避妊薬

健康女性被験者において、本剤（30mg 1日2回投与[注]）の併用投与により、経口避妊薬（レボノルゲストレル及びエチニルエストラジオール）の薬物動態に影響は認められなかった。本剤との併用時のレボノルゲストレルのAUCは1%（90%信頼区間：－5～7%）増加し、C_{max}は12%（90%信頼区間：5～20%）増加した。本剤との併用時のエチニルエストラジオールのAUCは7%（90%信頼区間：－1～15%）増加し、C_{max}は10%（90%信頼区間：2～18%）減少した[28]（外国人データ）。

16.7.8 メトホルミン

本剤（30mg 1日2回投与[注]）とOCTの典型的基質であるメトホルミン（500mg単回投与）の併用投与によるメトホルミンのAUCの減少は2%（90%信頼区間：-3～3%）、C_{max}の減少は7%（90%信頼区間：-13～-1%）、腎クリアランスの増加は0.2%（90%信頼区間：-3～4%）であり、メトホルミンのAUC、C_{max}又は腎クリアランスに影響は認められなかった[29]（外国人データ）。