



ゼルヤンツ座談会記録集

トファシチニブの実臨床における 有効性とベスト・ユースについて考える

2020年1月23日(木)
ハイアットリージェンシー東京(東京)



司会

吉村 直樹 先生

独立行政法人地域医療機能推進機構
東京山手メディカルセンター
炎症性腸疾患内科 診療部長

石田 哲也 先生

石田消化器 IBDクリニック 院長

長坂 光夫 先生

藤田医科大学 消化管内科 講師

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
資料請求先：製品情報センター

今日の潰瘍性大腸炎(UC)の治療では、早期の寛解導入や長期的な寛解維持だけでなく、患者のライフスタイルに合わせた薬剤選択も重要視されている。

トファシチニブは、2018年5月にUCの治療薬として承認された経口のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤であり、UC患者の寛解導入療法だけでなく寛解維持療法まで継続して使用できる。本座談会では、トファシチニブの使用経験が豊富な先生方にお集まりいただき、UC患者の特徴や治療目標、トファシチニブの臨床成績についてご紹介いただき、実臨床におけるトファシチニブの有効性とベスト・ユースについて議論していただいた。



はじめに

吉村 近年、潰瘍性大腸炎(UC)の治療選択肢は大きく広がりました。それに伴い患者の病態やライフスタイルに合わせた治療薬を選択できるようになり、治療成績も向上しています。2018年5月に発売されたトファシチニブは、既存の生物学的製剤とは作用機序の異なる経口のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤であり、寛解導入療法と寛解維持療法の両方に使用できます。一方で、炎症性腸疾患(IBD)非専門医や開業医の先生方からはトファシチニブ投与の適応患者がわからない、TNF阻害剤ナীব症例でも投与できるのかという声をよく耳にします。そこで本日は、UC患者の特徴や治療に対するニーズ、トファシチニブの臨床成績を紹介し、トファシチニブの適応と有効性、ベスト・ユースについてディスカッションをしたいと思います。

実臨床におけるUC患者の特徴と治療目標

吉村 はじめに、日本のUC患者の特徴や治療に対するニーズについて、石田先生にご説明いただけますか。

石田 我が国のUC患者数は、年々増加の一途をたどっており、現在20万例程度と推測されます。患者数の急激な増加に伴い、IBD専門医だけでなく、一般消化器内科医もUCの診療に携わる機会が増えています。一方で、IBD専門医と一般消化器内科医では、UCの診療経験に差があり、治療方針が異なることが指摘されています。

UCの発症率は、男女ともに15歳頃から急激に上昇し、30歳代でピークを迎えます。50歳代で発症する症例も少なくないことから、UCは、さまざまなライフイベントを経験する年齢や働き盛りの年齢で発症することが多い疾患といえます¹⁾。また、UCは、再燃寛解型が全病型の約50%を占めますから²⁾、患者や疾患の特徴を踏まえると、通常の社会生活を営めるように治療により疾患を適切にコントロールすることが重要です。

吉村 UCでは、適切な治療により疾患をコントロールすることが重要になりますが、UCの治療目標は近年どのように変わってきているのか、長坂先生にご説明いただけますか。

長坂 UCの治療目標は、以前は臨床的寛解でした。ステロイドが漫然と投与されている症

例も散見され、ステロイドの長期投与による副作用が懸念されました。生物学的製剤の登場後は、ステロイドフリー寛解が治療目標のひとつとなり、さらに近年では内視鏡的寛解(粘膜治癒)が新たな治療目標になりました。そして、治療目標を達成するために、Treat-to-Target(T2T)という新たな概念が提唱されました(図1)^{3),4)}。T2Tでは、治療開始3ヵ月後、6ヵ月後など、比較的短期間に内視鏡で疾患活動性をモニタリングし、寛解を達成・維持できなければ、治療の最適化を図ります。実際、T2Tに基づく治療変更実施の有無別に粘膜治癒達成率を検討した報告では、非実施群と比べて実施群で、累積粘膜治癒達成率が高いことが明らかになっています⁵⁾。

日常診療における治療方針と工夫

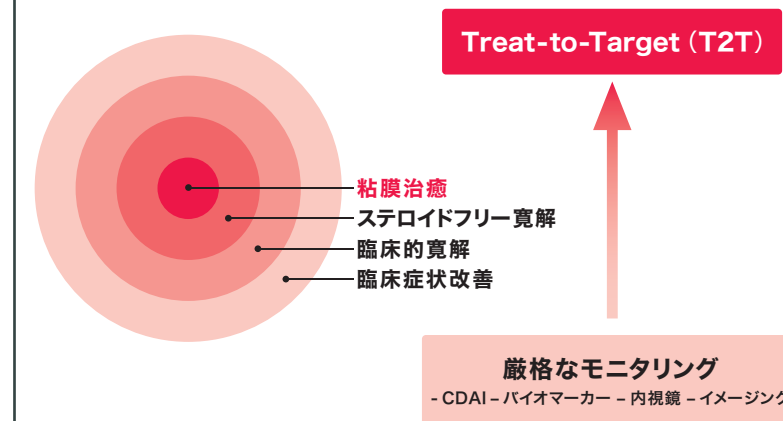
吉村 先生方の施設でもUC患者をたくさん診ているかと思いますが、日常診療における先生方の施設での治療方針について教えてください。

石田 UCは早期に治療を開始することが非常に重要です。当クリニックは、土日でも外来で診察しており、働き盛りの患者にも「症状が再燃又は増悪した時は、我慢せずできるだけ早く受診してください」と伝えています。

長坂 UCは症状が発現しても早期に適切な治療を行えば、治療を強化することなく寛解維持が期待できます。当院は大学病院ですが、救急外来で24時間365日受診できる体制を整えています。患者には、「調子が悪かったらすぐ受診してください。私が不在の日でも、代わりに診れる医師がいますので、安心して受診してください」と伝え、早期治療介入に努めています。

図1 IBDの治療ゴールの変化

● IBDの治療目標は、臨床症状の改善から粘膜治癒達成へとパラダイムシフトしている



Peyrin-Biroulet, L. et al.: Am J Gastroenterol 110(9):1324, 2015より作成

トファシチニブの作用機序

吉村 UCの寛解導入療法においては早期の寛解導入が重要ですが、2018年5月にUCの治療薬として承認されたトファシチニブの作用機序について長坂先生、ご紹介いただけますか。

長坂 トファシチニブは、既存の生物学的製剤とは異なり、細胞内に存在するJAKを選択的に阻害することで、サイトカインの産生を抑制するJAK阻害剤です。UCでは、腸管粘膜の免疫担当細胞が活性化され、炎症性サイトカインが産生されます。JAKは、炎症性サイトカインにより活性化され、活性化したJAKはSTATをリン酸化します。その後、STATは二量体を形成し、核内に移行してサイトカインの産生を促進します。トファシチニブは、JAK1、JAK2などのJAKファミリーに結合してJAK Pathwayを阻害することで、IL-2、IL-5、IFN- γ など、さまざまなサイトカインの産生を抑制します。また、JAK Pathwayの活性化はTNFを介さないため、トファシチニブは作用機序の観点からTNF阻害剤無効例に対しても有効だと考えられます。

寛解導入療法におけるトファシチニブの有効性

吉村 OCTAVE臨床試験プログラムは、トファシチニブの

有効性と安全性を検討した臨床試験プログラムです。本プログラムは、第III相寛解導入試験OCTAVE Induction 1/2^{6,7)}、第III相寛解維持試験OCTAVE Sustain⁸⁾、第III相長期非盲検試験OCTAVE Open⁹⁾の4つの試験から構成されます。まず、長坂先生にOCTAVE Induction 1/2の臨床成績をご紹介いただけますか。

長坂 OCTAVE Induction 1/2は、中等症から重症のUC患者を対象に、トファシチニブの寛解導入療法における有効性と安全性を検討した試験です。本試験の主要評価項目である8週時の寛解率は、OCTAVE Induction 1では、トファシチニブ10mg1日2回群18.5%、プラセボ群8.2%、OCTAVE Induction 2では、それぞれ16.6%、3.6%と、両試験ともプラセボ群に対する10mg1日2回群の優越性が検証されました(OCTAVE Induction 1; p<0.01、OCTAVE Induction 2; p<0.001、CMH χ^2 検定)(**図2**)。また、副次評価項目の粘膜治癒率と臨床反応率は、プラセボ群と比べてトファシチニブ群で有意に高値でした(それぞれp<0.001、p<0.0001、CMH χ^2 検定)。部分Mayoスコアのベースラインからの平均変化量についても、トファシチニブ群では、投与開始2週後にプラセボ群と比べて有意に低下し、8週時までプラセボ群と比べて低値で推移しました(**図3**)。

図3 部分Mayoスコアのベースラインからの平均変化量の推移(その他の副次評価項目)

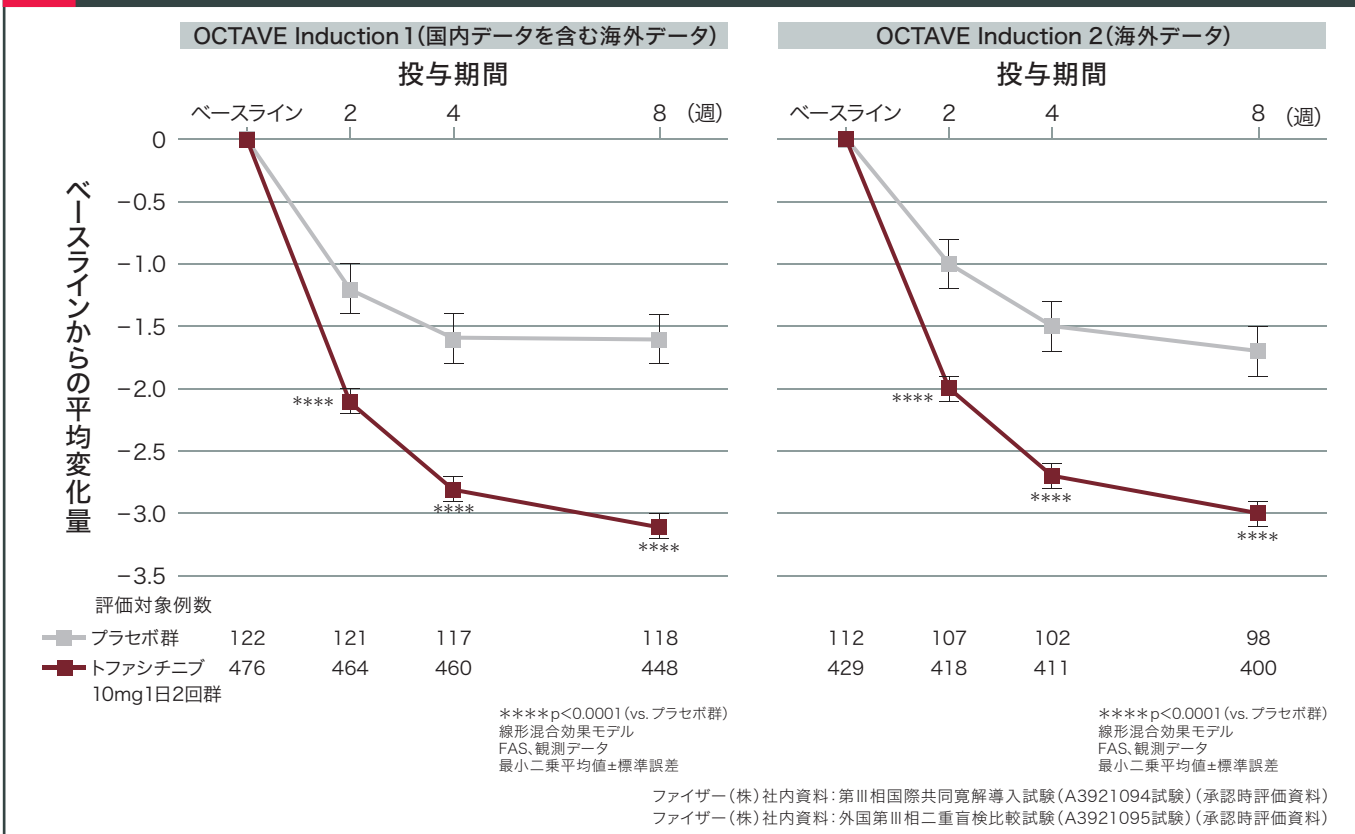
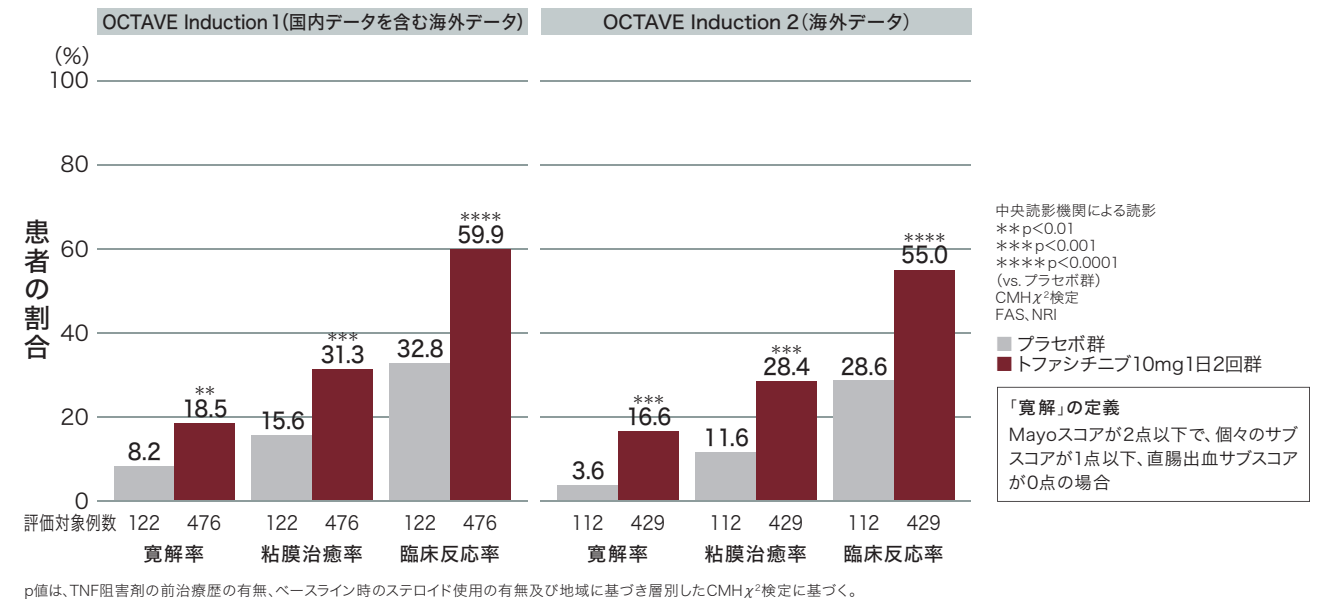


図2 トファシチニブによる寛解導入療法の有効性 (OCTAVE Induction 1/2)

■ 8週時における寛解率(主要評価項目)、粘膜治癒率(重要な副次評価項目)、臨床反応率(その他の副次評価項目)(国内データ及び海外データ)



p値は、TNF阻害剤の前治療歴の有無、ベースライン時のステロイド使用の有無及び地域に基づき層別したCMH χ^2 検定に基づく。

試験デザイン：第III相、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較検証試験
 目的：中等症から重症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした、寛解導入療法におけるトファシチニブ10mg1日2回のプラセボに対する有効性の検証及び安全性の検討
 対象：前治療(ステロイドの経口剤又は注射剤、アザチオプリン又は6-MP、あるいはTNF阻害剤)の少なくとも1つに対して効果不十分又は忍容性不良の中等症から重症の活動期にある潰瘍性大腸炎患者1139例(1094試験:日本人62例を含む598例、1095試験:541例)
 方法：トファシチニブ10mg、プラセボの2群に4:1の割合で無作為に割り付け、1日2回最長9週間経口投与した。
 主要評価項目：8週時に寛解を達成した被験者の割合
 重要な副次評価項目：8週時に粘膜治癒を達成した被験者の割合
 その他の副次評価項目：8週時に臨床反応を達成した被験者の割合、2・4・8週時における部分Mayoスコア及びベースラインからの変化量の推移等
 解析計画：12頁を参照
 安全性：OCTAVE Induction 1

	全集団		日本人集団	
	プラセボ (N=122)	トファシチニブ 10mg1日2回 (N=476)	プラセボ (N=13)	トファシチニブ 10mg1日2回 (N=49)
すべての有害事象	73 (59.8)	269 (56.5)	9 (69.2)	27 (55.1)
重篤な有害事象	5 (4.1)	16 (3.4)	0	2 (4.1)
有害事象による中止	2 (1.6)	18 (3.8)	0	1 (2.0)
死亡	0	1 (0.2)*	0	0

*大動脈解離による死亡が報告されたが、本剤と関連なしと判断された。発現例数(%)
 因果関係を問わない主な有害事象は、トファシチニブ10mg1日2回群では頭痛37例(7.8%)、鼻咽喉炎34例(7.1%)、腹痛16例(3.4%)等、プラセボ群では鼻咽喉炎9例(7.4%)、頭痛8例(6.6%)、貧血6例(4.9%)、関節痛6例(4.9%)等であった。
 重篤な有害事象は、プラセボ群122例中5例(4.1%) (潰瘍性大腸炎2例、外陰囊炎、動物咬傷及び肺塞栓症各1例)で、トファシチニブ10mg1日2回群476例中16例(3.4%) (潰瘍性大腸炎4例、外耳炎、倦怠感、急性冠動脈症候群等各1例)であった。有害事象による中止は、プラセボ群122例中2例(1.6%) (肝酵素上昇、潰瘍性大腸炎各1例)、トファシチニブ10mg1日2回群476例中18例(3.8%) (潰瘍性大腸炎8例、リンパ球減少症、腸管穿孔、上腹部痛等各1例)であった。本試験期間中に、トファシチニブ10mg1日2回群で1例の大動脈解離による死亡が報告されたが、本剤と関連なしと判断された。

	プラセボ (N=122)	トファシチニブ10mg1日2回 (N=429)
すべての有害事象	59 (52.7)	232 (54.1)
重篤な有害事象	9 (8.0)	18 (4.2)
有害事象による中止	8 (7.1)	17 (4.0)
死亡	0	0

因果関係を問わない主な有害事象は、トファシチニブ10mg1日2回群では頭痛33例(7.7%)、鼻咽喉炎21例(4.9%)、ざ瘡15例(3.5%)等、プラセボ群では頭痛9例(8.0%)、腹痛6例(5.4%)、潰瘍性大腸炎6例(5.4%)、関節痛6例(5.4%)等であった。
 重篤な有害事象は、プラセボ群112例中9例(8.0%) (潰瘍性大腸炎4例、貧血、痔瘻、脱水等各1例)、トファシチニブ10mg1日2回群429例中18例(4.2%) (潰瘍性大腸炎9例、無力症、うつ血性心不全、悪寒等各1例)であった。有害事象による中止は、プラセボ群112例中8例(7.1%) (潰瘍性大腸炎6例、腸管穿孔、無力症・胸痛・血中CK増加・労作性呼吸困難各1例)、トファシチニブ10mg1日2回群429例中17例(4.0%) (潰瘍性大腸炎8例、貧血、うつ血性心不全、無力症等各1例)であった。本試験期間中に死亡例の報告はなかった。

ファイザー(株)社内資料：第III相国際共同寛解導入試験(A3921094試験)[L20180327027](承認時評価資料)
 ファイザー(株)社内資料：外国第III相二重盲検比較試験(A3921095試験)[L20180327028](承認時評価資料)

承認された用法及び用量

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。

維持療法におけるトファシチニブの有効性

吉村 トファシチニブを維持療法で使用したOCTAVE Sustainの結果はいかがでしょう。

長坂 OCTAVE Sustainは、OCTAVE Induction 1/2で臨床的寛解が得られた患者(レスポンド)を対象に維持療法におけるトファシチニブの有効性と安全性を検討した試験です。主要評価項目の52週時の寛解率は、トファシチニブ5mg1日2回群34.3%、トファシチニブ10mg1日2回群40.6%、プラセボ群11.1%と、プラセボ群に対するトファシチニブ群の優越性が検証されました(いずれも $p < 0.0001$ 、 $CMH\chi^2$ 検定)(図4)。また、重要な副次評価項目である

粘膜治癒率とステロイドフリー寛解率についても、プラセボ群と比べてトファシチニブ群で有意に高値を示しました(図4)。52週時の寛解率、粘膜治癒率、ステロイドフリー寛解率は、トファシチニブの臨床試験プログラムの中でも最も注目すべきデータだと考えています。本試験の結果からトファシチニブは寛解導入療法だけでなく維持療法にも使用できる薬剤であることが示されました。

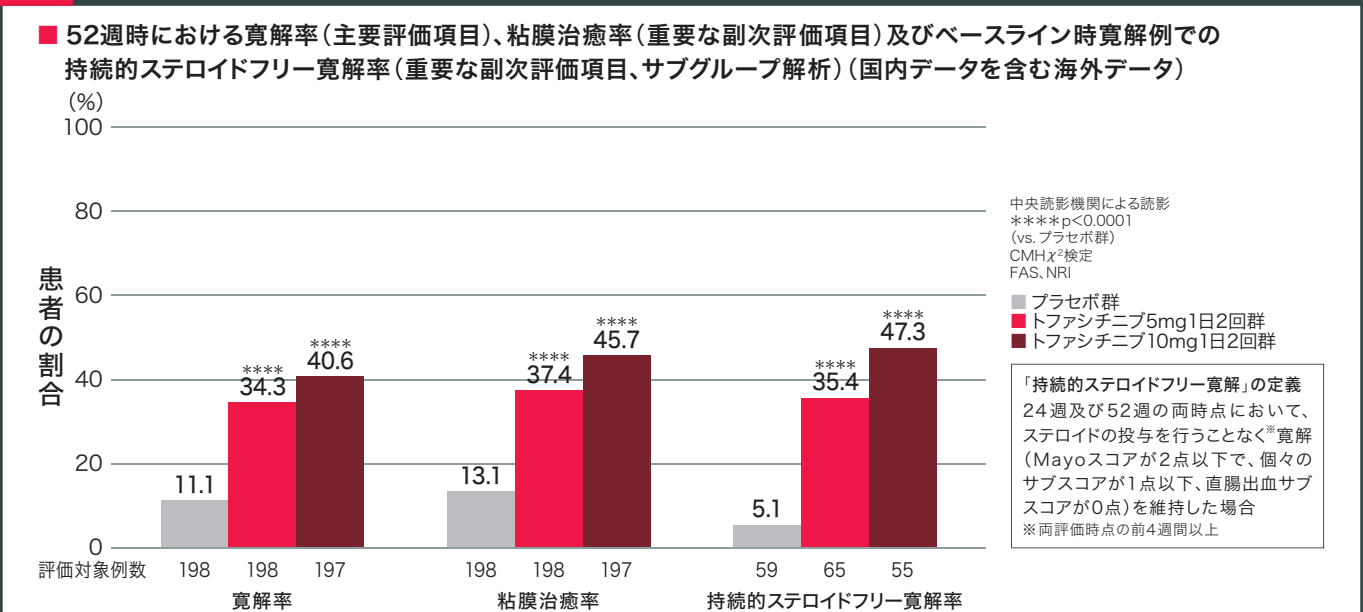
吉村 UCの難治症例においてはこれまで、TNF阻害剤が治療選択肢の一つとなっていました。このTNF阻害剤による治療歴の有無とトファシチニブの寛解率についてはいかがでしょう。

長坂 52週時の寛解率を、TNF阻害剤による前治療歴の有無でサブグループ別に検討した結果、TNF阻害剤による

前治療歴の有無にかかわらず、トファシチニブ5mg1日2回群、10mg1日2回群のいずれもプラセボ群に対して有意に高いことが示されました(前治療歴有り;それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.0001$ 、前治療歴無し;それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p < 0.0001$ 、 $CMH\chi^2$ 検定)(図5)。また、TNF阻害剤の有効の有無別では、TNF阻害剤の有効有りのグループの52週時の寛解率において、トファシチニブ5mg1日2回群、10mg1日2回群のいずれもプラセボ群に対して有意に高いことが示されています(それぞれ $p < 0.05$ 、 $p < 0.0001$ 、 $CMH\chi^2$ 検定)。

投与することが治療選択肢になり得ることが示されました。次に、OCTAVE Sustainでトファシチニブ5mg1日2回に減量(以下、Ind 10mg/Sus 5mg)又はプラセボ投与(以下、Ind 10mg/Sus プラセボ)により再燃し、OCTAVE Openに参加した患者集団の結果を紹介します。本集団におけるトファシチニブ投与開始8週後の寛解率は、トファシチニブ10mg1日2回(Ind 10mg/Sus 5mg)群34.5%、トファシチニブ10mg1日2回(Ind 10mg/Sus プラセボ)群40.4%、臨床反応率は、それぞれ58.6%、75.8%でした。本結果を踏まえると、トファシチニブによる寛解維持療法で減量又は中止し、その後再燃した場合は、トファシチニブの10mg1日2回への増量又は再開も選択肢になることが明らかになりました。

図4 トファシチニブによる維持療法の有効性(OCTAVE Sustain)



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 $CMH\chi^2$ 検定に基づく。52週時における寛解率及び粘膜治癒率はベースライン時の寛解の有無も層別因子に含める。

試験デザイン: 第III相、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間比較検証試験
目的: 潰瘍性大腸炎患者を対象とした、寛解維持療法におけるトファシチニブ5mg1日2回及び10mg1日2回のプラセボに対する有効性の検証及び安全性の検討
対象: 先行する第III相寛解導入試験OCTAVE Induction 1(1094試験)又はOCTAVE Induction 2(1095試験)のいずれかを完了し、臨床反応が認められた潰瘍性大腸炎患者593例(日本人39例を含む)
方法: トファシチニブ5mg、トファシチニブ10mg、プラセボの3群に1:1:1の割合で無作為に割り付け、1日2回最長53週間経口投与した。
主要評価項目: 52週時に寛解を達成した被験者の割合
重要な副次評価項目: 52週時に粘膜治癒を達成した被験者の割合、本試験のベースライン時に寛解を示した被験者のうち、24週時及び52週時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(持続的ステロイドフリー寛解)割合
解析計画: 12頁を参照
安全性:

	全集団			日本人集団		
	プラセボ (N=198)	トファシチニブ5mg1日2回 (N=198)	トファシチニブ10mg1日2回 (N=196)	プラセボ (N=11)	トファシチニブ5mg1日2回 (N=16)	トファシチニブ10mg1日2回 (N=12)
すべての有害事象	149(75.3)	143(72.2)	156(79.6)	8(72.7)	14(87.5)	12(100)
重篤な有害事象	13(6.6)	10(5.1)	11(5.6)	2(18.2)	0	0
有害事象による中止	37(18.7)	18(9.1)	19(9.7)	4(36.4)	4(25.0)	0
死亡	0	0	0	0	0	0

発現例数(%)

因果関係を問わない主な有害事象は、トファシチニブ5mg1日2回群では潰瘍性大腸炎36例(18.2%)、鼻咽頭炎19例(9.6%)、関節痛17例(8.6%)、頭痛17例(8.6%)等、トファシチニブ10mg1日2回群では潰瘍性大腸炎29例(14.8%)、鼻咽頭炎27例(13.8%)、関節痛17例(8.7%)等、プラセボ群では潰瘍性大腸炎71例(35.9%)、関節痛19例(9.6%)、頭痛12例(6.1%)等であった。
重篤な有害事象は、プラセボ群198例中13例(6.6%) (潰瘍性大腸炎7例、倦怠感、潰瘍性大腸炎・皮下組織膿瘍、肺炎等各1例)、トファシチニブ5mg1日2回群198例中10例(5.1%) (潰瘍性大腸炎2例、扁桃周囲膿瘍、脊椎すべり症、下肢骨折等各1例)、トファシチニブ10mg1日2回群196例中11例(5.6%) (下痢、ポーエン病、皮膚有棘細胞癌、細菌性下痢等各1例)であった。有害事象による中止は、プラセボ群198例中37例(18.7%) (潰瘍性大腸炎30例、関節痛・筋肉痛、関節痛、血中CK増加等各1例)、トファシチニブ5mg1日2回群198例中18例(9.1%) (潰瘍性大腸炎13例、皮膚炎、扁桃周囲膿瘍、尿路感染等各1例)、トファシチニブ10mg1日2回群196例中19例(9.7%) (潰瘍性大腸炎10例、皮膚有棘細胞癌、細菌性下痢、出血性卒中等各1例)であった。本試験期間中において死亡例の報告はなかった。

ファイザー(株)社内資料:第III相国際共同寛解維持試験(A3921096試験)[L20180327029](承認時評価資料)

第III相長期非盲検試験OCTAVE Openの有効性

吉村 続いて、長期投与試験であるOCTAVE Openの結果について石田先生、ご紹介いただけますか。

石田 OCTAVE Openは、トファシチニブ5mg1日2回又は10mg1日2回を長期投与した時の安全性、忍容性、有効性を検討した第III相長期非盲検試験です。本試験には、OCTAVE Induction 1/2のノンレスポンド、OCTAVE Induction 1/2のレスポンドでOCTAVE Sustainに参加した患者が含まれています。

まずOCTAVE Induction 1/2のノンレスポンドでは、OCTAVE Openでトファシチニブ10mg1日2回投与したところ、8週後に14.3%の患者が寛解を達成し、臨床反応率は52.9%でした。本結果からトファシチニブを8週投与して臨床的寛解が得られなかった患者においても、さらに8週継続

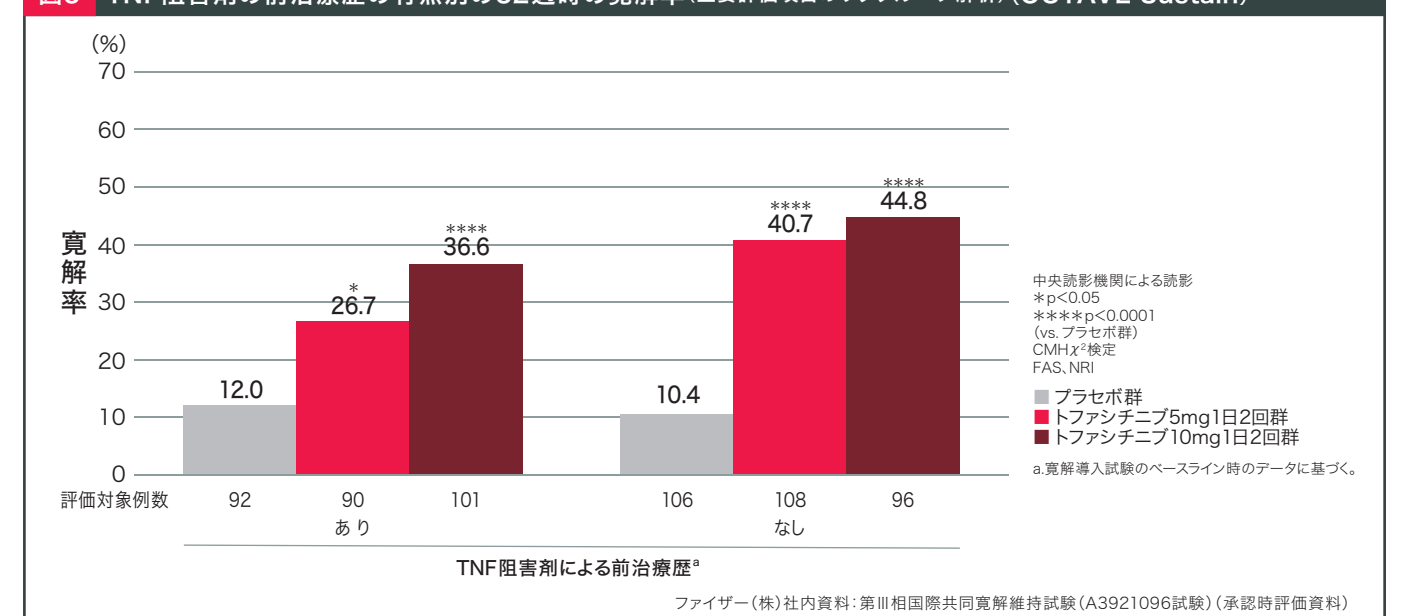
トファシチニブの有効性に関する考察

吉村 トファシチニブが発売されてから1年半以上経過しましたが、先生方のご施設でのトファシチニブの使用状況を教えていただけますか。

長坂 当院ではこれまで18例にトファシチニブを投与しました。トファシチニブは経口薬ですが、寛解導入療法、寛解維持療法の両方に使用できることを実感しています。

吉村 トファシチニブを投与した患者はTNF阻害剤無効例が中心でしょうか。

図5 TNF阻害剤の前治療歴の有無別の52週時の寛解率(主要評価項目のサブグループ解析)(OCTAVE Sustain)



承認された用法及び用量
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。

長坂 TNF阻害剤無効例が多いですが、TNF阻害剤ナীব例にも投与した経験があります。重症でしたが、入院を希望されなかったため、トファシチニブで治療を行いました。トファシチニブ投与後症状は改善し、入院を回避できました。

石田 当クリニックでは約20例のUC患者にトファシチニブを使用し、そのうち約8割がTNF阻害剤無効例です。

吉村 当院でもステロイド抵抗性のTNF阻害剤ナীব例に本人の希望もありトファシチニブを投与したところ、OCTAVE Induction 1/2(寛解導入)試験の結果と同様、投与開始2週目に部分Mayoスコアの改善がみられ寛解に至った症例を経験しました。

Maintenanceコホートに加えてOCTAVE Openに参加した患者が解析対象として含まれています。

ここでは、Maintenanceコホートとトファシチニブを投与した全患者を含むOverallコホートの結果を紹介します。因果関係を問わない有害事象の発現率は、Maintenanceコホートでは、トファシチニブ5mg1日2回群72.2%、トファシチニブ10mg1日2回群79.6%、プラセボ群75.3%で、重篤な有害事象は、それぞれ5.1%、5.6%、6.6%に認められました(図4)。Overallコホートのトファシチニブ全用量群では、因果関係を問わない有害事象の発現率は81.2%で、重篤な有害事象は12.9%に認められました。

トファシチニブの安全性の併合解析

吉村 トファシチニブの安全性については、複数の臨床試験から試験デザイン、対象集団、投与期間に基づき3つのコホートが作成され、併合解析が実施されました。この詳細について、長坂先生にご紹介いただけますか。

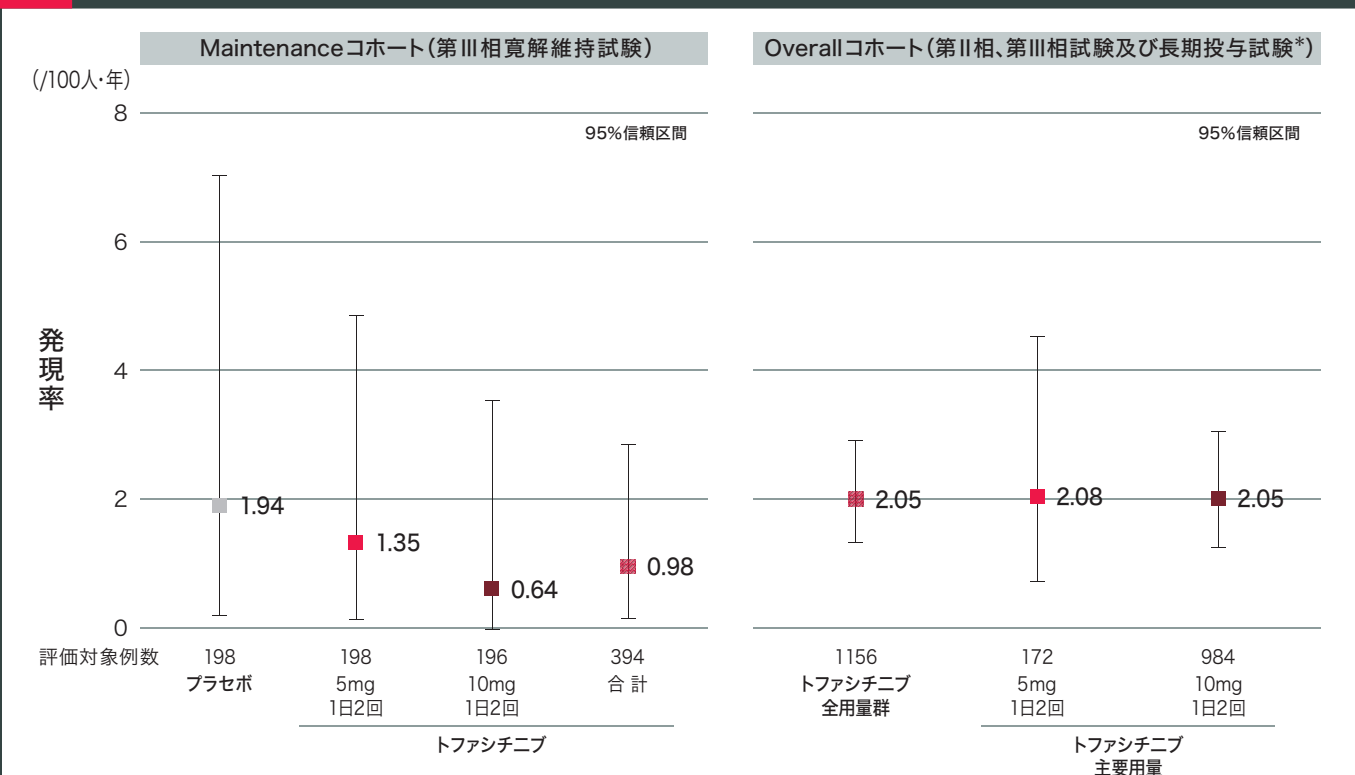
長坂 トファシチニブの安全性の併合解析では、Inductionコホートに、第II相寛解導入試験(1063試験)及びOCTAVE Induction 1/2、MaintenanceコホートにOCTAVE Sustain、OverallコホートにInductionコホート、

重篤な感染症や带状疱疹の発現率

吉村 本併合解析では、重篤な感染症や带状疱疹の発現率などが検討されていますが、その結果を教えてください。

長坂 Maintenanceコホートでは、重篤な感染症の発現率は、トファシチニブ5mg1日2回群1.35/100人・年、トファシチニブ10mg1日2回群0.64/100人・年、プラセボ群1.94/100人・年でした(図6)¹⁰⁾。带状疱疹の発現率は、それぞれ2.05/100人・年、6.64/100人・年、0.97/100人・年と報告されています(図7)¹⁰⁾。また、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍が1,123例中9例に認められ、Overall

図6 重篤な感染症の発現率



* データカットオフ: 2016年7月8日

ファイザー(株)社内資料: 臨床試験における重篤な感染症、带状疱疹、日和見感染の要約(承認時評価資料)

コホートのトファシチニブ全用量群における悪性腫瘍の発現率は0.50/100人・年でした。なお、悪性腫瘍が認められた9例は、全例がOCTAVE Openでトファシチニブ10mgを1日2回投与した患者でした。

吉村 带状疱疹の発現率について、投与期間や投与量、患者背景による違いはありますか。

長坂 トファシチニブの投与期間と带状疱疹の発現率の関係が検討されましたが、両者に明らかな関係性は認められませんでした。しかし、Maintenanceコホートのトファシチニブ群の带状疱疹の発現率(図7)をみると、用量依存的に増加する傾向が認められました。また、患者背景別のサブグループ解析では、带状疱疹の発現率は、高齢(65歳以上)と日本人を含むアジア人で高いことが明らかになりました。

带状疱疹の対処法

吉村 先生方のご施設で带状疱疹を発現した患者はいまですか。

石田 当クリニックでは、今のところ带状疱疹を発現した症例は経験していません。口唇ヘルペスも認められていませんが、带状疱疹には十分注意し、少しでも症状があれば

内服を中止するよう指導しています。

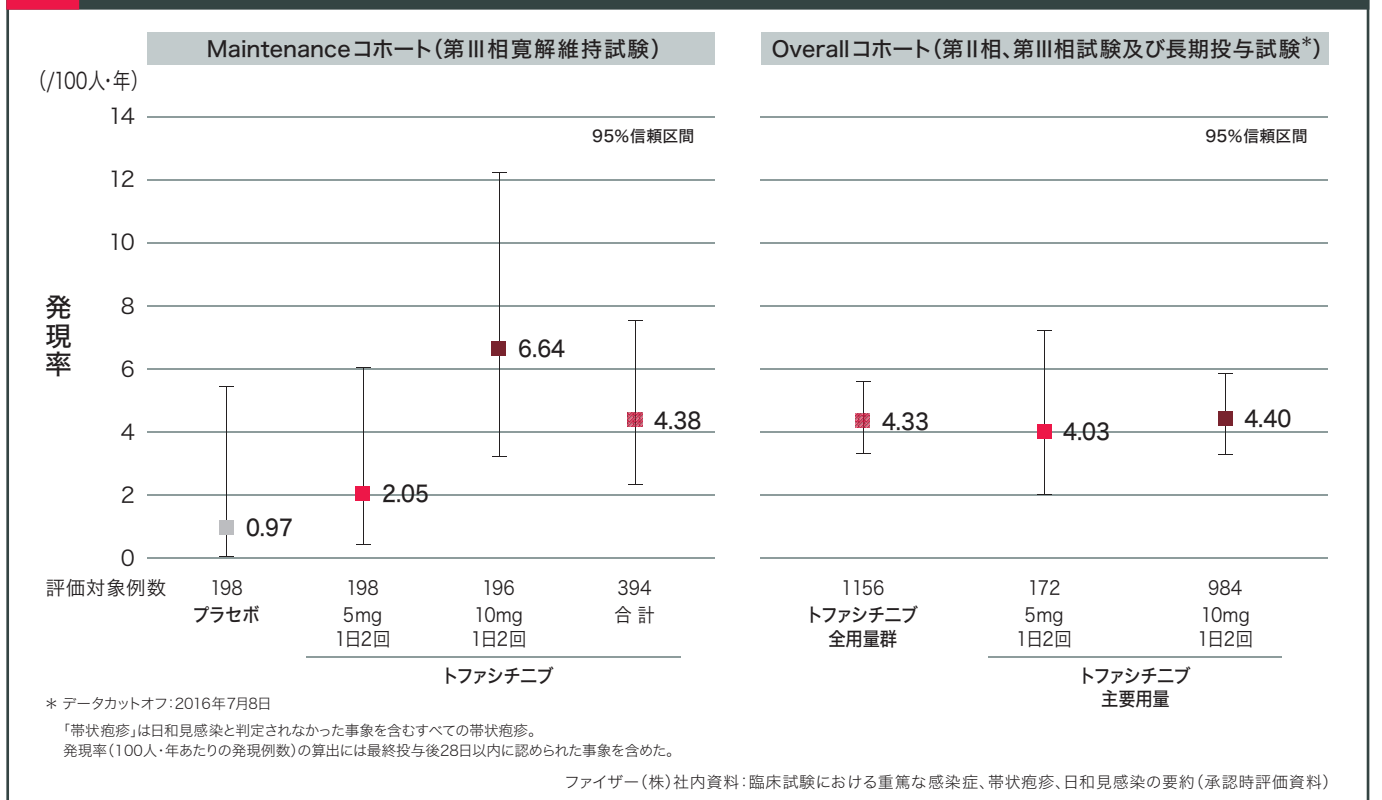
長坂 当院ではトファシチニブを投与した高齢者で带状疱疹を経験しました。高齢者にトファシチニブを投与する際は、インフォームドコンセントを十分に行ったうえで、高用量を避け、経過をみて投与量を調整しております。

吉村 带状疱疹が発現した場合、どのように対処するのがよいでしょうか。

長坂 带状疱疹は、皮膚科で適切な治療を行えば、早期に治癒する患者もいますが、神経症状が発現し、長期間症状が持続することもあります。トファシチニブ投与中に带状疱疹の徴候や症状が認められた場合は中止を検討しますが、この薬剤は経口の低分子化合物のため中止しても再度使用できるというメリットがあります。また、トファシチニブによる带状疱疹の発現率は用量依存性が示唆されていますので、特に高齢者では、早い段階で維持用量に減量することが重要と考えています。

吉村 私も带状疱疹を1例経験しています。院内全体では带状疱疹が2例に認められ、いずれも50歳以上の中高年で、10mg1日2回投与を8週間以上継続している症例でした。特に高齢者では带状疱疹に注意することが重要ですが、適正使用を心がければ、带状疱疹を過度に心配する必要はないと考えています。

図7 带状疱疹の発現率



* データカットオフ: 2016年7月8日

「带状疱疹」は日和見感染と判定されなかった事象を含むすべての带状疱疹。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。

ファイザー(株)社内資料: 臨床試験における重篤な感染症、带状疱疹、日和見感染の要約(承認時評価資料)

承認された用法及び用量

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。

UC患者におけるトファシチニブの適正使用

吉村 トファシチニブを適正に使用するために用法及び用量を紹介していただけませんか。

石田 トファシチニブは、通常導入療法で1回10mgを1日2回8週間経口投与し、効果不十分な場合は、さらに同用量を8週間継続投与します。維持療法に用いる場合は、1回5mgを1日2回経口投与し、効果減弱が認められた場合は、1回10mgの1日2回投与に増量できます。また、TNF阻害剤無効例など難治症例の場合は、維持治療として1回10mgを1日2回投与することができます(図8)。

吉村 投与量の調整はどのように行っていますか。

石田 当クリニックでは、患者の病態や臨床症状、これまでの治療経過を考慮して投与量を調整し、8週で治療効果が得られた患者は減量しますが、TNF阻害剤無効例などの難治例では10mg1日2回投与を継続することもあります。また、トファシチニブは抗薬物抗体産生の可能性が少ないので、長期に寛解した症例には一度中断して、症状が悪化したら再投与も検討できます。

長坂 当院でも本人の希望でトファシチニブの投与を中止したところ、再燃してしまい、再投与した経験がありますが、再投与でも治療効果を実感しています。

吉村 トファシチニブ投与に際して注意すべきことはありますか。

石田 経口薬のため相互作用があるので、併用薬の確認(一部の抗生剤、降圧剤、抗てんかん薬など)が必要です。

長坂 トファシチニブは経口薬で利便性が高いですが、B型

肝炎や結核の検査を行わずに投与するなど、安易な使用は避けるべきです。生物学的製剤と同様に事前のスクリーニングをきちんと行い、慎重に使用するべきではないかと思えます。

吉村 そうですね。トファシチニブの投与前は、B型肝炎検査と胸部レントゲン検査、Tスポット検査は必ず行い、適正使用を心がけることが重要です。

トファシチニブ投与後に気をつけることはありますか。

石田 経口薬は服薬アドヒアランスの維持に努めることも重要です。トファシチニブ導入当初はきちんと服薬し、寛解を達成できましたが、その後再燃した患者がいました。本人に服薬の有無を確認したところ、多忙で服薬できていなかったことが判明しました。本症例では、再燃の原因がアドヒアランスの低下であったため、改めて服薬指導を行い、トファシチニブ10mg1日2回で再開した結果症状が改善しました。経口薬では手帳などを活用して、服薬アドヒアランスを維持・管理することも重要だと思えます。

トファシチニブが適応となる患者像

吉村 トファシチニブが適応となる患者像について教えてください。

石田 働き盛りの方など、受診時間の確保が困難な患者、注射治療が苦手な患者には、トファシチニブが有用です。また、当クリニックでは、作用機序も考慮して適切な治療薬を選択しており、TNF阻害剤無効例では、患者のライフスタイルや希望を考慮したうえで、まず作用機序が異なる

トファシチニブを検討することが多いです。

長坂 TNF阻害剤無効例では、クラススイッチしても十分な治療効果が得られない場合がありますから、作用機序が異なるトファシチニブの投与を検討します。トファシチニブは、血中濃度の測定が不要なため、我々医療者にとっても利便性が高く今後も使用する機会は増えると思います。特に慢性持続や再燃寛解を繰り返すUC患者が良い適応かと思えます。

吉村 注射薬は、投与前に薬剤の準備や患者への教育指導が必要ですが、経口薬は感染症やB型肝炎の検査など、事前に適切な検査を実施していれば、当日から処方できます。当院でも利便性の高さから、ステロイド依存性や抵抗性の難治中等症例では今日、初回治療からトファシチニブを検討しています。

入院が必要な重症例でも経口薬を希望する患者は少なくないと思いますが、先生方のご施設ではいかがでしょうか。
長坂 難治性で重症UCの入院患者に手術前の最後の薬物療法としてトファシチニブを投与したところ、手術が不要になり退院できましたので重症例にも効果が期待できます。また、入院が必要な中等症から重症例で、入院を希望されない患者にも有用と考えます。

石田 私も中等症から重症の若年例で入院を希望しない患者は、まずはトファシチニブの投与を検討します。また、トファシチニブは、経口薬で半減期が短いため、手術の可能性のある患者でも重要な治療選択肢になると考えています。

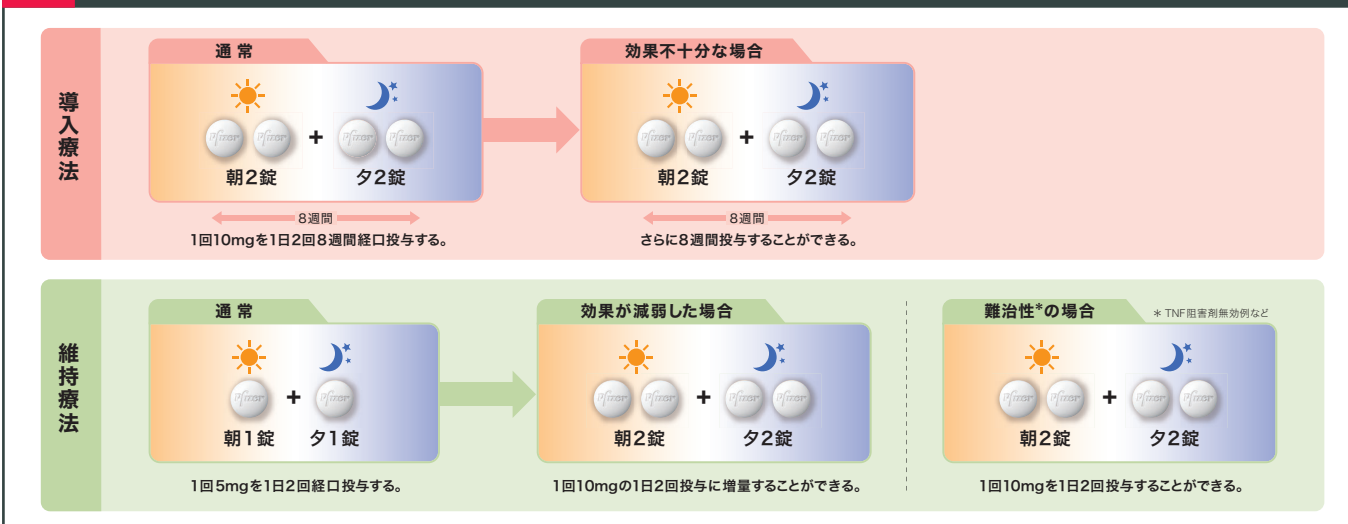
おわりに

吉村 本邦のUC患者は今日20万人を超えており、IBDの非専門医や開業医の先生方がUC患者を診る機会が今後さらに増えることが予想されます。本日の座談会の内容を踏まえてトファシチニブの適正使用を心がけることでUC患者の寛解導入率・維持率、手術回避率のさらなる向上が期待できるかと思えます。本日はどうもありがとうございました。

参考文献

- 厚生労働省：2012年度臨床調査個人表電子化データ集計資料
- “潰瘍性大腸炎”一目でわかるIBD 炎症性腸疾患を診察されている先生方へ 第2版「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)：2,2015
- Ungaro, R. et al.: Lancet 389(10080):1756, 2017
- Darr, U. et al.: Curr Treat Options Gastroenterol 15(1):116, 2017
- Bouguen, G. et al.: Inflamm Bowel Dis 20(2):231,2014
- ファイザー(株)社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解導入試験(A3921094試験)(承認時評価資料)
- ファイザー(株)社内資料：外国第Ⅲ相二重盲検比較試験(A3921095試験)(承認時評価資料)
- ファイザー(株)社内資料：第Ⅲ相国際共同寛解維持試験(A3921096試験)(承認時評価資料)
- ファイザー(株)社内資料：第Ⅲ相長期非盲検試験(A3921139試験)(承認時評価資料)
- ファイザー(株)社内資料：臨床試験における重篤な感染症、带状疱疹、日和見感染の要約(承認時評価資料)

図8 トファシチニブの用法及び用量(潰瘍性大腸炎)



承認された用法及び用量

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。

ゼルヤンツ[®]錠 5mgの概要

販 売 名	和名	ゼルヤンツ [®] 錠 5mg	日本標準商品分類番号	873999	国 際 誕 生	2012年11月	効 能 追 加	2018年5月
	洋名	XELJANZ [®] Tablets 5mg	承 認 番 号	22500AMX00869	承 認 年 月	2013年3月	貯 法	室温保存
一 般 名	和名	トファシチニブクエン酸塩	製 造 販 売	ファイザー株式会社	薬 価 収 載	2013年5月	有 効 期 間	3年
	洋名	Tofacitinib Citrate	22. 包 装	28錠[14錠(PTP)×2]	販 売 開 始	2013年7月		
規 制 区 分	劇薬 処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること							
*21. 承認条件	<p>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。 (関節リウマチ)</p> <p>21.2 適切な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。 (潰瘍性大腸炎)</p> <p>21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p>							




3. 組成・性状

3.1 組成

1錠中：

有効成分 (含量)	トファシチニブクエン酸塩 8.078mg (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8.0mm		厚さ：約4.2mm		

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、ミゾリピン等の強力な免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。なお、本剤とこれらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。[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]

各試験の解析計画

OCTAVE Induction 1&2(1094/1095試験)

主要目的は、寛解導入療法におけるトファシチニブの有効性を検証することであった。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10mg1日2回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10mg1日2回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。実薬群とプラセボ群の主要評価項目を、TNF阻害剤の前治療歴、ベースライン時のステロイド使用状況及び地域に基づき層別したCochran-Mantel Haenszel(CMH) χ^2 検定を用いて投与群間の比較を行った。実薬群とプラセボ群の投与8週目に寛解を達成した被験者の割合の差とその95%信頼区間を正規近似を用いて示した。また、治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析に加えて、TNF阻害剤の使用状況に基づく部分集団及び日本人部分集団*についての解析を実施し、国内承認審査の過程で評価を受けた。

* A3921094試験のみ

OCTAVE Sustain(1096試験)

主要目的は、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ことであった。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、52週の時点でトファシチニブ10mg1日2回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5mg1日2回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5mg1日2回群に関する残りの2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5mg1日2回群に関するこれら3つの仮説がすべて棄却された場合、トファシチニブ10mg1日2回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10mg1日2回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10mg1日2回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10mg1日2回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10mg1日2回群に関するこれら3つの仮説がすべて棄却された場合、52週の時点でトファシチニブ5mg1日2回群とプラセボ群の寛解率に差がないという仮説を有意水準0.05に更新する。そしてトファシチニブ5mg1日2回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。実薬群とプラセボ群の主要評価項目を、寛解導入試験での割り付け治療群及びベースラインでの寛解状況によって層別したCochran-Mantel Haenszel(CMH) χ^2 検定を用いて各実薬群とプラセボ群との投与群間の比較を行った。各実薬群とプラセボ群の52週時に寛解を達成した被験者の割合の差とその95%信頼区間を正規近似を用いて示した。また、24週及び52週におけるMayoスコアのベースラインからの変化量について、投与群、ベースライン時のMayoスコア、来院時、導入試験での割り付け投与群、投与群と来院時の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルで解析した。また、治験実施計画書・統計解析計画書で計画した解析に加えて、TNF阻害剤の使用状況に基づく部分集団及び日本人部分集団についての解析を実施し、国内承認審査の過程で評価を受けた。

OCTAVE Open(1139試験)

主要目的は、トファシチニブの長期投与の安全性及び忍容性を評価することであった。すべての安全性及び有効性データについて記述統計量により要約した。本治験のベースライン時の状態に基づいて、以下の4つのサブグループ別に要約した。

- 1.Mayoスコアの合計が2点以下であり、個々のサブスコアが1点を超えておらず、直腸出血サブスコアが0点である場合として定義される寛解にある被験者
- 2.Mayoスコアが維持試験(A3921096試験)のベースライン値から3点以上上昇し、直腸出血サブスコアが1点以上上昇し、内視鏡サブスコアが1点以上上昇した(その結果、内視鏡サブスコアの絶対値が2点以上となった)場合として定義される治療の不成功(treatment failure)に該当する被験者
- 3.寛解になく、かつ治療の不成功の定義を満たしていない、維持試験(A3921096試験)からのその他のすべての被験者
- 4.導入試験(A3921094試験又はA3921095試験)からの非奏効例

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/mm³未満の患者[8.6、9.1.5、11.1.3参照]

2.6 リンパ球数が500/mm³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]

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、インターフェロナー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。臨床上要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. 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、結核を活性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

・インターフェロナー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 膵管憩室のある患者

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/mm³未満)については、本剤投与を開始しないことが望ましい。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ヶ月周期は、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)、日本人を含む瀧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)、日本人を含む瀧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。[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。

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 <p>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)</p> <p>グレープフルーツ [16. 7. 2参照]</p>	トファン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、トファン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]	トファン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、トファン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πι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	トファン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/mm³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/mm³である場合は、好中球数が1000/mm³を超えるまで本剤の投与を中断すること。

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、呼吸器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ukan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、葡萄球菌性菌血症
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(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^{*)}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ヵ月間投与は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^{*)}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^{*)}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^{*)}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]

●詳細は添付文書をご参照ください。

●警告・禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

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、トファンチニブとして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。

(**瀧瘍性大腸炎**)

15.1.4 日本人及び外国人瀧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。日本人及び外国人瀧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。日本人及び外国人瀧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^{*)}に認められた。非黒色腫皮膚癌は10例報告され、9例はPD1回10mg、1日2回投与群であった。PD1回10mg、1日2回投与群における非黒色腫皮膚癌の発現率はPD1回5mg、1日2回投与群^{*)}より高かった。同様に、Plnd^{*)}(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Plnd1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按比例して増加する傾向はみられなかった。[8. 2 参照]

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]
	Plnd	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]
	Plnd	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]
	Plnd	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]
	Plnd					