

2018 年度 薬物治療塾 D コース後期 第 2,3 回目勉強会要旨

開催日時:2019 年 6 月 30 日(日)、2019 年 7 月 28 日(日) 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:ゼルヤンツ錠(トファシチニブクエン酸塩) ※潰瘍性大腸炎について検討

主な検討資料:医薬品インタビューフォーム(2018 年 10 月改訂 第 10 版)、審査報告書(平成 25 年 2 月 28 日)、
申請資料概要

論文名:Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis
N Engl J Med 2017;376:1723-36.

PK 特徴づけシート

医薬品名:トファシチニブクエン酸塩(ゼルヤンツ錠 5mg)

参照資料: ①IF(2018 年 10 月改訂 第 10 版) ②審査報告書(平成 25 年 2 月 28 日)、③申請資料概要

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m²を標準的値として、/kg、/m²のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	0.74	①p87 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。
Ae(%)	27%	②p36(5.3.3.3.2 :A33921006 試験)表 7 本薬 10mg 単回投与 CLcr 正常:CLR113mL/min CLR/GLtot=113/412.3=0.27
CLtot(mL/min)	412.3mL/min	②p31 絶対的バイオアベイラビリティ(5.3.1.1.1:A3921077 試験) 表 4 外国人健康成人に本薬 10mg を経口投与又は静脈投与したときの薬物動態パラメータ より 静脈投与時の CL=412.3mL/min
Vd(Vss)(L)	87.08	②p31 絶対的バイオアベイラビリティ(5.3.1.1.1:A3921077 試験) 表 4 外国人健康成人に本薬 10mg を経口投与又は静脈投与したときの薬物動態パラメータ より 静脈投与時の Vss=87.08L
fuP	0.61	①p87 血漿蛋白結合率(in vitro、ヒト) ヒト血漿を用いた in vitro 試験において、トファシチニブの血漿蛋白結合率は 39%であった。
B/P	1.2	① P88 血球中への移行:血球分配試験(in vitro 、ヒト)トファシチニブの血漿中濃度に対する血液中濃度の比は、濃度 1 μ M(312 ng/mL)において 1.2 であり、トファシチニブは赤血球画分と血漿画分の間で比較的均等に分布することが示された。

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	0.27<0.3	<0.3	肝代謝型
Vd'	87.08/1.2=72.6	>50	細胞内分布型

EH'	$(412.3 \times 0.73 / 1.2) / 1600 = 0.16$	<0.3	消失能依存型
ER'	$(412.3 \times 0.27 / 1.2) / 1200 = 0.08$	<0.3	消失能依存型
fuP	0.61	0.2~1.0	Binding insensitive

* :B/P、もしくは B/P=0.5 で補正を行った場合は各パラメータに「'」をつけて記載

* * :各パラメータの計算は信頼性の最も高い値が算出できる方法で検討を行う。

注 1) fuB の変化率と fuP の変化率は同一となるため、以下、薬物の全血液中非結合形分率 fuB の特徴づけは fuP の値に基づいて行う。

注 2) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

【各パラメータの決定因子】

パラメータ	総濃度薬物濃度	パラメータ	非結合形薬物濃度
	決定因子		決定因子
Vd	$VT \cdot (fuB / fuT)$	Vdf	VT / fuT
CLtot	$fuB \cdot CLintH$ # $fuB \cdot (CLintH + CLintR)$	CLtotf	$CLintH$ # $CLintH + CLintR$
CLpo	$fuB \cdot CLintH / Fa$ # $fuB \cdot (CLintH + CLintR) / Fa$	CLpof	$CLintH / Fa$ # $(CLintH + CLintR) / Fa$
AUC	$D / (fuB \cdot CLintH)$ # $D / \{fuB \cdot (CLintH + CLintR)\}$	AUCf	$D / CLintH$ # $D / (CLintH + CLintR)$
AUCpo	$Fa \cdot D / (fuB \cdot CLintH)$ # $Fa \cdot D / \{fuB \cdot (CLintH + CLintR)\}$	AUCpof	$Fa \cdot D / CLintH$ # $Fa \cdot D / (CLintH + CLintR)$
CBssave	$(Fa \cdot D / \tau) / (fuB \cdot CLintH)$ # $(Fa \cdot D / \tau) / \{fuB \cdot (CLintH + CLintR)\}$	CBssavef	$(Fa \cdot D / \tau) / CLintH$ # $(Fa \cdot D / \tau) / (CLintH + CLintR)$
t1/2	$0.693 \cdot (VT / fuT) / CLintH$ # $0.693 \cdot (VT / fuT) / (CLintH + CLintR)$		

#臓器機能障害時

【各パラメータの変動因子による変化】

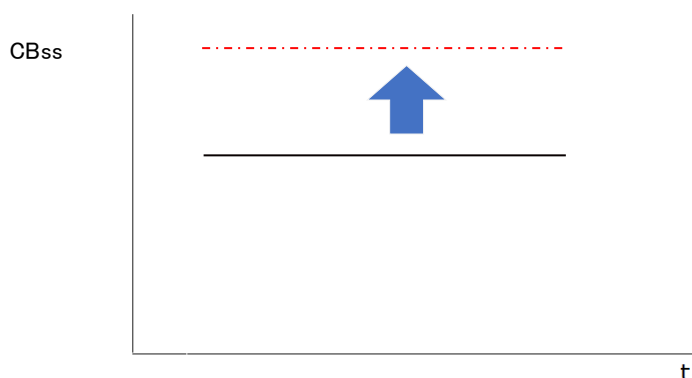
※ binding insensitive の薬剤のため、fuB の寄与は小さい

パラメータ	総濃度・非結合形薬物濃度
	変動因子の影響* (変化を↓、↑、↔で記載)
	ClintH ↓
Vd	↔
CLtot	↓
CLpo	↓
AUC	↑
AUCpo	↑
CBssave	↑
t1/2	↑

* 決定因子に応じて変動因子や変化の方向については変えていくこと

【薬物動態のグラフ】

CLintH の低下



【蓄積率】

投与間隔 $\tau = 12\text{h}$

$kel = CL_{tot}/V_d$ or $t_{1/2}$ の値を使用して算出

$kel = 412.3\text{mL}/\text{min}/87.08\text{L} = 24.738/87.08 = 0.28$

$t_{1/2} = 0.693/0.28 = 2.44$

$\tau = n \cdot t_{1/2}$ より $n = 4.92$

蓄積係数 $= 1/[1 - (1/2)^n] = 1.03$

・上記の結果と、実データとの比較について検討を行う

- ① P80 反復投与(日本人健康成人)24) 日本人健康被験者 6 例に本剤を 5 日間 15mg 1 日 2 回空腹時反復経口投与したとき、反復投与開始後 24 時間以内に定常状態に到達し、累積係数(単回投与時の AUC₀₋₁₂ に対する反復投与 5 日目の AUC₀₋₁₂ の比)は 1.15 であった。

15mg 単回及び 15mg BID を 5 日間反復経口投与したときの PK パラメータ

		単回投与	反復投与
		1 日目 ^{a)} (N=6)	8 日目 ^{a)} (N=6)
C_{max} (ng/mL)	幾何平均値	141	136
	%CV	34	32
AUC_{τ} ^{b)} (ng·h/mL)	幾何平均値	387	445
	%CV	32	25
t_{max} (hr)	中央値	0.75	0.75
	範囲	0.50-1.00	0.50-1.00
$t_{1/2}$ (hr)	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

N: 被験者数、%CV: 変動係数 (%), -: 該当せず

a) 投与スケジュール: 1 日目 単回投与、2~3 日目 休業期間、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 AUC_τ/1 日目の AUC_τ

⇒ 実データと相違なし

【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4~5) × t_{1/2}= (4~5) × 2.44=9.76~12.2

・上記結果と、実データとの比較について検討を行う

⇒ 上述①を参照

実データと相違なし

【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

<肝機能低下患者での薬物動態>

① IF P82 (外国人データ、A3921015 試験)

肝機能障害者及び肝機能正常者に単回投与したときの薬物動態パラメータ

薬物パラメータ ^{a)}		肝機能障害別の投与群例数		
		正常 (N=6)	軽度 (N=6)	中等度 (N=6)
C _{max} (ng/mL)	幾何平均値	60.5	60.1	89.9
	(標準偏差)	(14.2)	(17.0)	(30.6)
	幾何平均の比 ^{b)}	-	99.39	148.75
	比の90% CI	-	75.01、131.70	112.26、197.11
AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	幾何平均値	355	366	584
	(標準偏差)	(82.6)	(55.9)	(280)
	幾何平均の比 ^{b)}	-	103.15	164.57
	比の90% CI	-	78.31、135.85	124.95、216.75
t _{max} (hr)	中央値	3.0	2.5	0.8
	(範囲)	(1.0-6.0)	(0.5-4.0)	(0.5-2.0)
t _{1/2} (hr)	算術平均値	4.09	4.37	5.41
	(標準偏差)	(0.94)	(0.41)	(1.08)

%CV: 変動係数(%), CI: 信頼区間

a) C_{max}及びAUC_{0-∞}は幾何平均値(標準偏差)、t_{max}は中央値(範囲)、t_{1/2}は算術平均値(標準偏差)

b) 対照群(肝機能正常群)に対する試験群(軽度及び中等度の肝機能障害群)の比

<実データから推測される肝機能変化に応じた各パラメータの変化率>

binding insensitive であるため fuB の変化は無視できるとして、変化率の推定には加えない。

項目 データがあるもので検討	決定因子	肝機能に応じた変化率			推測される変化 ↓、↑、 ⇔
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
AUCpo	Fa·D/(CL _{intH} +CL _{intR})	366/355=1.03	584/355=1.65	-	⇔↑

<肝機能に応じた実データの変化から推測される変動因子の変化(↓、↑、⇔で評価)>

項目	軽度低下	中等度低下	重度低下
ClintH	⇔	↓	-

<CLR の変化がないと仮定した時の CLH の変化率>

項目	肝機能		予測変化 (↓、↑、↔)
	軽度低下	中等度低下	
①正常時に対する疾患時の全身クリアランスの比 (CLR は変化しないと仮定) (CLH' + CLR) / CLtot	(CLH' + 412.3 * 0.27) / 412.3		
②肝機能変化時の AUC 変化度 (AUC' / AUC)	1.03	1.65	↑
③推定 CLH (① = 1 / ② より CLH' を推定)	289.0	138.6	↓
④ CLH' の変化率 (CLH' / CLH)	289.0 / (412.3 * 0.73) = 0.96	138.6 / (412.3 * 0.73) = 0.45	↓

※上記について実測 CLtot を用いず、比率で検討

$$(CLH' + CLR) / CLtot = (CLH' + 0.27) / 1 \quad \dots \textcircled{1}$$

$$AUC' / AUC \quad \dots \textcircled{2}$$

① = 1 / ② より CLH' を推定

$$\text{軽度: } (CLH' + 0.27) / 1 = 1 / 1.03 \quad CLH' = 0.70$$

$$\text{中等度: } (CLH' + 0.27) / 1 = 1 / 1.65 \quad CLH' = 0.33$$

$$\therefore \text{軽度: } 0.70 / 0.73 = 0.96 \quad \text{中等度: } 0.33 / 0.73 = 0.45$$

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

<潰瘍性大腸炎>

・禁忌 重度の肝機能障害を有する患者

・用法及び用量に関連する注意

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。

・特定の背景を有する患者に関する注意 肝機能障害患者

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。

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。

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。

<考察>

トファシチニブは Binding insensitive であることから、fuB の変動は少ないことが想定されたため、fuB は変動しないものとして肝固有クリアランスの変動について検討した。肝機能障害時に CLR は変化しないと仮定し、CLR を固定して検討したところ、中等度肝機能障害時では肝固有クリアランスは正常時の 0.45 倍と想定された。

肝機能障害時は実データに基づき中等度肝機能障害患者で減量、重度肝機能障害患者では添付文書において禁忌としている点は妥当と考える。

用量設定については「避けるべき」とされるのみであったため、中等度肝機能低下時の投与量について検討した。

肝機能正常時:AUC_{po}、肝機能中等度低下時:AUC_{po}'

$AUC_{po}' / AUC_{po} = 584/355 = 1.65$ (中等度肝機能低下時)の時

$$D' = D/1.65$$

肝機能正常時の投与量を $D = 10 \text{ mg}$ とした場合、中等度肝機能低下時の投与量は次のようになる。

$$D' = 10/1.65 \approx 6 \text{ mg}$$

正常時投与量と肝機能中等度低下時の両者に対応できる用量設定として、5 mg錠 1 規格の設定とすることは、個体間の差等を考慮して妥当と考えられる。

参考: 審査報告書の記載

審査報告書(RAの適応症、平成25年2月28日) p97「特殊集団における用法・用量について」より(一部省略)

申請者)中等度の肝機能障害を有する患者においては肝機能が正常な被験者と比較してAUC_{0-∞}は1.65倍となり、当該患者に本剤5mgを投与したときのAUC_{0-∞}は正常被験者に10mgを投与したときとほぼ同程度と推測されるため、5mgを1日2回を超えて投与しないことと想定していたが、本剤の承認用法・用量に関する機構の見解を踏まえ、1日あたりAUCが5mg1日2回投与時の半分となる、5mg1日1回投与に減量して投与することが適切であるとする。

機構)以上の用法・用量の設定に関する申請者の回答は妥当とする。

審査報告書(RAの適応症、平成25年2月28日)p36「肝機能障害被験者における薬物動態」より

申請者)中等度肝機能障害例においては5mg1日2回を超える投与は避けるべきであり、重度肝機能障害を有する患者では、本剤の全身クリアランスに対する肝代謝の寄与は約70%と大きいため本剤の治験対象から外しており、本剤の投与は推奨されない旨を説明。

<腎機能低下患者における薬物動態>

② 審査報告書 p35 腎機能障害被験者における薬物動態

表7 腎機能障害被験者に本剤10mgを単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL _R (mL/min)
正常 (80 < CL _R)	6	94.2±25.3	268±71.5	0.75 (0.50-1.50)	2.37±0.363	113±16.2
軽度 (50 < CL _R ≤ 80)	6	87.3±23.2	370±109	1.00 (0.50-1.50)	2.83±0.857	84.7±28.7
中等度 (30 ≤ CL _R ≤ 50)	6	104±47.5	396±154	0.75 (0.50-2.00)	2.88±0.653	27.4±15.9
重度 (CL _R < 30)	6	111±28.6	615±214	0.75 (0.50-1.50)	3.77±0.480	19.9±7.52

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)。

<実データから推測される腎機能変化に応じた各パラメータの変化率>

binding insensitive であるため fuB の変化は無視できるとして、変化率の推定には加えない。

項目 データがあるもので 検討	決定因子	腎機能変化に応じた変化率			推測される変化 (↓、↑、⇔)
		軽度/正常	中等度/正常	重度/正常	
CLR	CL _{intR}	84.7/113=0.75	27.4/113=0.24	19.9/113=0.18	↓
AUC _{po}	Fa·D/(CL _{intH} +CL _{intR})	370/268=1.38	396/268=1.48	615/268=2.29	↑

<腎機能に応じた肝機能の変化の予測>

項目	腎機能			予測変化 (↓、↑、↔)
	軽度低下	中等度低下	重度低下	
①(CLH+CLR)/予測正常 CLtot CLR:各腎機能での実データ 予測正常 CLtot:正常 CLR/Ae	(CLH+84.7)/ (113/0.27)	(CLH+27.4)/ (113/0.27)	(CLH+19.9)/ (113/0.27)	↓
②腎機能変化時の AUC 変化度 (各実測 AUC/実測正常 AUC)	1.38	1.48	2.29	↑
③推定 CLH (①=1/②より CLH を推定)	218.6	255.4	162.9	↓

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

<潰瘍性大腸炎>

・用法及び用量に関連する注意

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。

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。

・特定の背景を有する患者に関する注意 腎機能障害患者

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。

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。

<考察>

腎機能障害患者では肝固有クリアランスが低下する場合がある。トファシチニブは肝代謝型薬剤であるが、腎機能障害患者で AUC があがっているのは腎機能低下に伴う CLintR の低下と共に CLintH も低下している可能性が考えられる。

実データからは、軽度腎機能低下時、中等度腎機能低下時の AUC は、ほぼ同等の変化率となっている。肝機能低下時に検討した際と同様に考えると、軽度・中等度・高度腎機能低下時の投与量はそれぞれ、7.3 mg、7.0mg、4.5 mgと計算できる。Ccr30 以下の重度腎機能障害患者では半量に減量する必要があると考える。

参考:

審査報告書(平成 25 年 2 月 28 日)p36 腎機能障被験者における薬物応対

申請者)重度の腎機能障害患者では、本剤の曝露量が増加する可能性があることから、5mg1 日 2 回を超えた用量の投与は避けるべきであることを説明している。また、血液透析患者の AUC(396±158ng・hr/mL)に対して、重度の腎機能障害患者における AUC が高く、全身クリアランスに対する腎クリアランスの影響(約 30%)よりも増加が大きいことについて、要因は不明であるものの、酵素やトランスポーターに及ぼす尿毒症の影響が血液透析によって一部補正された可能性が考えられる旨、説明。

【薬力学に関する検討】

申請資料概要 トファシチニブ潰瘍性大腸炎 2.7.2 臨床薬理試験

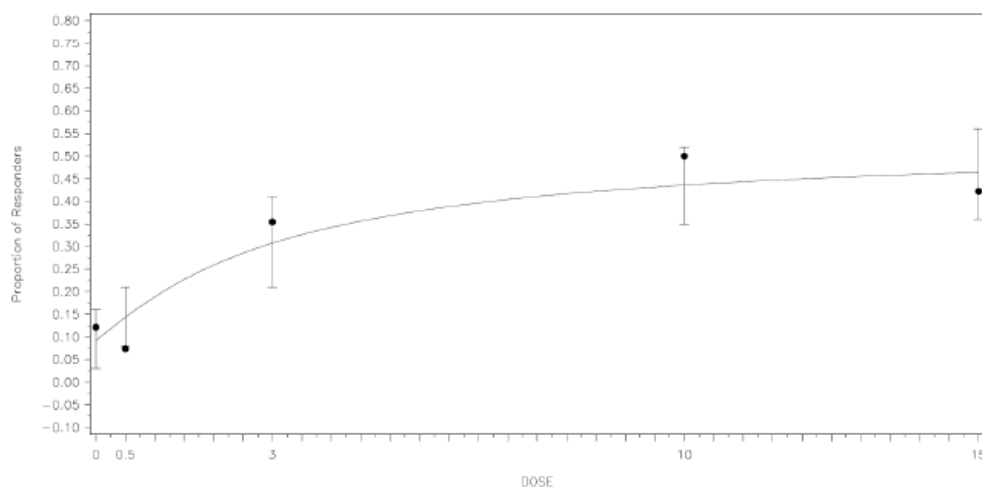
3.4 用量および曝露量反応関係 より抜粋

<第3相寛解導入試験の用量設定>

使用データ: 第2相プラセボ対照試験

臨床的寛解の E_{max} モデルから推定した 3mgBID および 15mgBID 投与時の有効性は、10mgBID 投与時の寛解率と比較して、3mgBID では 37%低く、15mgBID では 8.5%高かった。3mgBID, 10mgBID および 15mgBID 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), 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)。(以下、省略)(臨床薬理試験 P30 も参照)

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、無作為割り付けられた被験者で、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

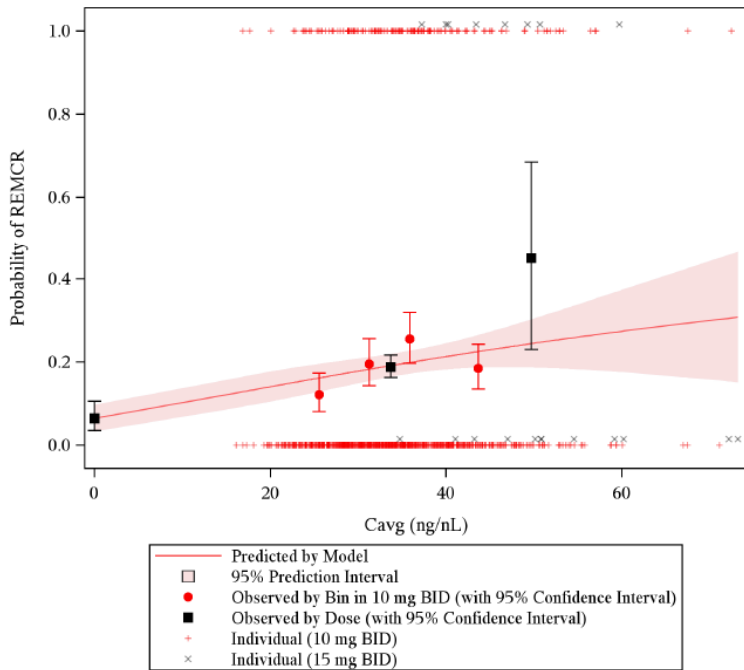
⇒ 上記から、第3相寛解導入試験で評価する用量として10mgBID および 15mgBID を選択しているが、「UC 以外の適応症の審査過程において、用量に関する米国規制当局からのコメントを受け試験開始直後に治験実施計画を改定し15mgBID への組み入れを中止した。この決定には UC 患者において10mgBID から15mgBID に増量したときに期待される効果の増加率がわずかであることも考慮した。」とある。

<寛解導入療法における有効性の E-R 関係の評価>

使用データ: 第3相寛解導入試験の2試験

5mgBID および 10mgBID 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、5mgBID では10mgBID よりも効果が低いと予想された。5mgBID 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。

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。

⇒ 平均血漿中濃度に比例して寛解率は上昇傾向が示されているが、傾きは小さく、本薬増量による疾患の治療改善度は小さいと考えられる。(注: RA での曝露量反応の図も参照)

寛解導入療法としては 5mgBID では効果小さく、10mgBID とすることは妥当

<安全性の E-R 関係> (抜粋) (臨床薬理試験 P52~も参照)

使用データ: UC 患者を対象とした全ての第 2 相および第 3 相試験

帯状疱疹: 発現率は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: 発現率は曝露量の増加と共に上昇する傾向あり。

非黒色腫皮膚がん: 発現率は曝露量の増加と共に上昇する傾向あり。

文献評価シート

論文名 : Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis

N Engl J Med 2017;376:1723-36.

(臨床試験の結果に影響を与えるかの有無に基づき総合評価を判定してください。)

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由など
Introduction		
1. 研究目的の記載があるか。 OCTAVE Induction 1 : 導入療法 1 OCTAVE Induction 2 : 導入療法 2 OCTAVE Sustain : 維持療法	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1724 METHODS 上 6 行 We report~
Introduction の限界点 <ul style="list-style-type: none"> ・従来と異なる作用機序を持つ薬剤であることを述べている。しかし、従来の薬剤と比較する試験としては組まれていない。 ・第 2 相試験で用量依存的に効果がみられているとの記載があり、10mg、15mg を設定したかった意図が取れるが、実際はプロトコル変更が行われている。 ・トファシチニブによる潰瘍性大腸炎の寛解導入(OCTAVE Induction 1 and 2)と維持療法(OCTAVE Sustain)の治療について調査したとあるが、目的は明確には記載されていない。 		

Method		
2. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 OCTAVE Induction 1 144 施設 OCTAVE Induction 2 169 施設 OCTAVE Sustain 297 施設 割り付け比： (OCTAVE Induction 1,2) 4 : 1 = トファシチニブ 10mg 1 日 2 回 : プラセボ 当初 15mg も含めていたが、中断を決定 (OCTAVE Sustain trial) 1:1:1 トファシチニブ 5mg 1 日 2 回、10mg 1 日 2 回、プラセボ	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1724 左下 METHODS TRIAL DESIGN AND OVERSIGHT 2 行目 ~
3. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。 (OCTAVE Induction1、2) 組み入れ基準： <ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上 ・4 ヶ月以上前に潰瘍性大腸炎と診断 ・中等症から重症 (Mayo スコア 6 から 12、直腸出血サブスコア 1 から 3、内視鏡サブスコア 2 または 3) ・経口または静注投与のグルココルチコイド、アザチオプリン、メルカプトプリン、インフリキシマブ、アダリムマブの少なくとも 1 つの治療に対して効果不十分又は忍容性不良 除外基準： <ul style="list-style-type: none"> ・クローン病、直腸～下行結腸に 15cm にかけて限局する直腸炎、劇症型大腸炎の兆候、中毒性巨大結腸、分類不能、顕微鏡的、虚血性、感染性の大腸炎 (OCTAVE Sustain) 組み入れ基準： OCTAVE Induction 1 もしくは OCTAVE Induction 2 が完了し、試験中に臨床反応を示した患者が対象 (補足資料の図 S1 参照)。 臨床反応の定義： 導入試験において、総 Mayo score がベースラインから最低 3 点減少し、かつ最低 30%の減少し、bleeding subscore (直腸出血サブスコア) が最低 1 点の減少もしくはスコアが 0 点または 1 点	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	OCTAVE Induction1、2 P1724 PATIENTS 1 行目～ <ul style="list-style-type: none"> ・中等症～重症であり、過去の治療歴がある患者が対象 ・合併症、腎障害、肝障害の有無等の詳細の設定は本文には記載なし (appendix には eGFR<40mL/min、AST または ALT が正常値の上限の 1.5 倍、WBC<3000/mm³ 等の除外の記載あり) OCTAVE Sustain P1724 PATIENTS 36 行目~(2 段落目)

<p>4. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。</p> <p>OCTAVE Induction 1,2 割り付け比 4 : 1 = トファシチニブ 10mg 1日2回 : プラセボ 8週間 当初 15mg も含めていたが、中断を決定</p> <p>OCTAVE Sustain trial 1:1:1 トファシチニブ 5mg1日2回、10mg1日2回、プラセボ 52週</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口のアミノサリチル酸と経口グルココルチコイド(プレドニゾン換算で最大 25mg/日)の継続は許可 ・維持試験ではグルココルチコイドの漸減は必須 ・TNF 阻害薬、アザチオプリン、メトトレキサート、メルカプトプリン、の使用は禁止 ・無作為化は遠隔無作為化システムを用いた <p>データ収集</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Mayo score の合計は、寛解導入試験ではベースライン時から 8 週間後、寛解維持試験では 24 週間後と 52 週間後に決定 ・部分的 Mayo スコアは、寛解導入試験では 0、2、4、8 週、寛解維持試験では 4、8、16、24、32、40、52 週で決定 ・炎症性腸疾患質問票のスコアは、寛解導入試験で 0、4、8 週、寛解維持試験で 8、16、24、32、40、52 週で決定。 ・寛解導入試験の 8 週目の有効性データを寛解維持試験のベースラインデータとして使用した ・有害事象、臨床検査結果、及び併用薬はすべての試験を通して記録された ・日和見感染症、癌、および心血管イベントは、外部の判定委員会によって評価された ・用量投与前後の血漿中トファシチニブ濃度は、寛解導入試験で 2 週間および 8 週間、寛解維持試験で 8 週間、24 週間、および 52 週間で最適な方法で測定された 	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>RANDOMIZATION AND TREATMENTS</p> <ul style="list-style-type: none"> ・経口グルココルチコイドは 25mg まで使用可能である点が結果に影響しないか(高用量と捉えるか) ・食事や生活状況の関係については記載がない
<p>5. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p> <p>OCTAVE Induction1、2 主要評価項目：8 週時の寛解 (total Mayo score of ≤2 ,no subscore>1,直腸出血サブスコア 0) 副次評価項目：8 週時の粘膜治癒(Mayo 内視鏡所見スコア≤1)</p> <p>OCTAVE Sustain 主要評価項目：52 週時の寛解 副次評価項目：52 週時の粘膜治癒</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1725 METHODS END POINTS</p> <p>OCTAVE1,2 1 行目～</p> <p>OCTAVE Sustain 7 行目～</p>
<p>6. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1724 METHODS PATIENTS 8 行目～ Scores on the～</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Mayo score をもとに定義されており、海外の試験では統一した指標となっている。 ・ Mayo score は医師による総合評価が含まれており、また、内視鏡所見は目視によるものであるため、主観が入る可能性があるとの意見あり。
<p>7. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p> <p><プロトコールの変更> ・トファシチニブを 15mg の用量で 1 日 2 回投与された群が含まれていた</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>※投与群の割付に関してプロトコール変更あり</p> <p>P1725 : Randomization and Treatments 5～19 行目</p>

<p>が、新しい安全性データや、安全性データの新しい解釈に基づいておらず、慢性関節リウマチを背景としたデータに基づいていたものであった為、プロトコルが修正された</p> <p>15 mg のトファシチニブ群は、OCTAVE1 試験で患者 38 人、および OCTAVE2 試験で患者 18 人が無作為化を受けた後に中止された</p>		<p>・プロトコル変更の理由について、本文中では 15mg では安全性データの解釈についての記載がある。未知の有害事象による決定ではないこと、RA での規制当局からのフィードバックを基にとあるので、RA での適応承認の際に高用量で日和見感染症の発現頻度が高いことから高用量の設定を避ける等、規制当局より忠告があったのか。</p>
<p>8. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。</p> <p>OCTAVE Induction 545 人(トファシチニブ：436 人、プラセボ 109 人) 検出力：90%，α：0.05 プラセボとの差 17.5%(the primary and key secondary end points) プラセボを 15%(主要評価項目)、35%(粘膜治癒)と仮定</p> <p>OCTAVE Sustain 654 人 トファシチニブ 65%、プラセボ 40%と仮定 検出力 90%，α：0.05 プラセボとの差 17.5% プラセボを 30%と仮定</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>STATISTICAL ANALYSIS P1726 2 段落目 (Protocol の記載も参照)</p>
<p>9. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>STATISTICAL ANALYSIS P1726 2 段落目</p> <p>・プラセボとの差を 17.5%とした根拠の記載はなし。</p> <p>・主要評価項目は改善率ではなく寛解率としており、17.5%は妥当か。また、直腸出血スコア 0 が追加されていることから低めの設定となっているか。</p> <p>・プラセボの効果が高く設定されているのはグルココルチコイドをベースで使用しているためか。</p>
<p>10. 中間解析が行われた場合、中止基準についての記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>11. ブラインドについての記載があるか (患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者)。ブラインドの方法を含む。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>EFFICACY AND SAFETY EVALUATIONS 10 行目～</p> <p>・二重盲検試験との記載はあるが、具体的な記載なし。</p> <p>・内視鏡サブスコアの評価は中央で解析しているとの記載はあり。</p>
<p>12. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p> <p>・トファシチニブとプラセボの比較 a stratified Cochran–Mantel–Haenszel chi-square test</p> <p>寛解導入 a fixed-sequence testing procedure 維持 a sequentially rejective, Bonferroni-based, iterative multipletest procedure</p> <p>・Mayo スコアのベースラインからの変化は共分散モデルを使用 ほかは linear mixed-effects model</p> <p>・有効性、安全性とも 15mg 投与のデータは含まないで解析</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>STATISTICAL ANALYSIS P1726 1 段落目</p>

<p>13. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。 資金提供者の役割の記載を含む。</p> <p>資金提供元と利害関係のない研究者が試験をデザインし、データ解析も利害関係のない者が行うことが望ましい。</p> <p>The trials were funded by Pfizer.</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1724 METHODS TRIAL DESIGN AND OVERSIGHT 2 段落目～ ・資金提供、試験のデザイン、データ解析をファイザーが行っている</p>
--	--	--

Method の限界点

- ・中等症～重症であり、過去の治療歴がある患者が対象である。appendix には eGFR<40mL/min、AST または ALT が正常値の上限の 1.5 倍の患者は除外されている記載がある。
- ・4 : 1 の割り付け比にした理由が本文では明確に記載されていない(もともと 15mg が組み込まれていた影響と考えられる)。維持試験の目標症例数、安全性のデータ収集のため、トファシチニブ群の例数を減らせなかったのではないか？
- ・1 回 15mg の投与は安全性データの解釈から試験途中で中断されている。また、15 mg に増量した際の効果の増加率がわずかであったことも申請資料概要に記載あり。
- ・経口グルココルチコイドは 25mg まで使用が可能な点に注意が必要。(ただし、維持試験ではステロイド減量が必須)
- ・資金提供、試験のデザイン、データ解析をファイザーが行っている。
- ・Mayo score は医師による総合評価が含まれており、また、内視鏡所見は目視によるものであるため、主観が入る可能性がある。
- ・本試験では寛解、粘膜治癒の定義を Mayo score をもとに設定しているが、日本のガイドライン、治療指針等では Mayo score では設定されていない。実臨床より厳しめの評価設定になっている可能性もあるか？
- ・試験期間中の食事や生活状況に関する規定の記載は本文中にない。当該疾患から考えると評価に影響するのではないか？

Results		
<p>14. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。 フローチャートの図示を含む</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>OCTAVE Induction Appendix p41 OCTAVE Sustain Appendix P42</p>
<p>15. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。</p> <p>OCTAVE 1 試験 プラセボ 4 名 (3.3%)、トファシチニブ 10mg31 名 (6.5%) →10%未満なので許容範囲</p> <p>OCTAVE2 試験 プラセボ 15 名 (13.4%)、トファシチニブ 10mg32 名 (7.5%) →プラセボは 10%以上</p> <p>OCTAVE Sustain 試験 プラセボ 145 名 (73.2%)、トファチニブ 5 mg 87 名 (43.9%) トファチニブ 10mg70 名 (35.7%) →15%以上、脱落者多い</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>OCTAVE Induction Appendix p41 OCTAVE Sustain Appendix P42 OCTAVE Induction ・反応不十分で脱落した症例に偏りがある (OCTAVE Induction1 プラセボ 1 例、2 ではプラセボ 11 例 →プラセボの脱落例に 10%の差がある)</p> <p>OCTAVE Sustain ・効果不十分による脱落が多い</p> <p>P1733 Table4 Adverse events leading to discontinuation ・各試験の副作用による中止人数記載 ・注釈に潰瘍性大腸炎の悪化が原因で中止となった場合を含むとあるが、中止理由の区別の記載はなし</p>
<p>16. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。</p> <p>2012 年 4 月～2016 年 5 月</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>METHODS RESULT には記載なし</p>
<p>17. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
<p>18. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Result P1726 Patient</p>

<p>研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。</p> <p>年齢 40 歳 罹病期間 6 年(ただし 0.5-40 と幅が大きい) Total Mayo score 9 Patial Mayo score 6.5 経口グルココルチコイドの使用 47% TNF 阻害薬の前使用 53%</p>		<p>Characteristics 020~027</p> <p>Table 1</p> <p>Appendix の P22 の S2 に OCTAVE 1 試験、の OCTAVE2 試験における対象患者のスクリーニング (治療、抗生剤の使用、血液検査) の情報が記載</p> <p>Appendix の P23 の S3 に OCTAVE Sustain 試験の対象患者のベースライン時でのステロイドの減量基準や投与量に関する記載あり</p>
<p>19. 有効性・安全性の各解析における解析集団 (分母となる数) の記載があるか。</p> <p>割り付け人数 OCTAVE Induction 1 : プラセボ 122 名、10mgBID 476 名、15mg 16 名 OCTAVE Induction 2 : プラセボ 112 名、10mg 429 名、15mg 6 名 OCTAVE Sustain : プラセボ 198 名、10mg 198 名、10mg 196 名</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>METHOD P1726 STATISTICAL ANALYSIS 18 行目~ The efficacy~</p> <p>OCTAVE Induction → FAS(15mg 群は組み込まれていないため)</p> <p>OCTAVE Sustain →ITT</p>
<p>20. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比 (ハザード比) が信頼区間とともに記載されているか。 平均値 (中央値) を記載する際、標準偏差 (レンジ、四分位値) も記載しているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1726 Results Efficacy に文中記載あり Table2</p>
<p>21. 解析で得られる P 値が記載されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1726 Results Efficacy に文中記載あり Table2</p>
<p>22. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P1726 Results Safety Table4 (主に発生率)</p> <p>有害事象の定義や詳細は Appendix</p> <ul style="list-style-type: none"> ・感染症は多い 感染症の具体的な内訳は Appendixp63 以降に記載 OCTAVE Sustain では 10mg 群で帯状疱疹が多い ・脂質異常、CK もトファシニブ群で発現多い。 ・用量依存的に上昇している有害事象もある。
<p>Result の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・寛解導入試験では目標症例数より 69 名多い。検出力は 90%よりさらに上がっている可能性あり。 ・維持試験では再度ランダム化しているため、プラセボ群には約 80%が 8 週間トファシニブを服用していた患者が、トファシニブ群も約 12%がプラセボを投与されて臨床反応が示された患者が含まれている。(結果としては 52 週後の評価であるため大きな影響はないとして良いか?) ・OCTAVE Induction では有意差は得られているものの事前に設定した差が得られていない。 ・維持療法試験で脱落が半数以上あり、効果不十分にて脱落した症例が多かった点に注意が必要。 ・感染症、脂質値上昇、CK 上昇は多い傾向あり。 		
<p>Discussion</p> <p>23. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Discussion01~023</p> <ul style="list-style-type: none"> ・トファシニブ群とプラセボ

		群の統計的な有意差のありなしは述べている。 ・事前に設定した差に関しての記載はなし。 ・臨床的意義は、すべての試験でプラセボより治療効果は良かったというところだけ示しており、用量の使い分け等については示されていない。
24. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・サブグループ解析から前治療で TNF 阻害薬を使っている、TNF 阻害薬で治療に失敗している患者にも効果があったとしている ・脱落例も多いことから、中等症から重症の患者全てに適用可能とは言えないのではないかな。
25. 試験の限界について記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1735 の08~023 ・サイズが少ないことから安全性の評価に限界がある点を述べており、長期安全性プロファイルをさらに明らかにする必要のあるとしている。 ・心血管系イベントを特定するには期間とサイズが足りないとしている
26. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P1735 の024 以降
<p>Discussion の限界点</p> <ul style="list-style-type: none"> ・臨床的意義は、すべての試験でプラセボより治療効果は良かったというところだけ示しているが、用量の使い分け等については示されていない。 ・全般的に得られた効果は小さい印象。特に寛解導入試験では検出したい差が結果で得られていない。維持試験のほうがプラセボとの差は大きくなっていることから、トファシチニブに臨床反応を示す患者にはメリットがあるのかもしれない。一方で、副作用については高用量群で感染症、特に帯状疱疹の発現が高いこと、プラセボに比べて脂質異常の有害事象、CK 上昇など発現頻度が高いことに注意する必要がある。 		

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

OCTAVE Induction 1

<試験結果> 8 週時の寛解 (total Mayo score of ≤ 2 , no subscore >1, 直腸出血サブスコア 0)

	寛解せず	寛解した	
介入群	a 388	b 88	(a + b) 476
対照群	c 112	d 10	(c + d) 122
	(a + c) 500	(b + d) 98	

<結果の評価>

介入群の発生率（寛解しなかった率）： $a/(a+b)=388/476=81.5\%=EER$
 対照群の発生率： $c/(c+d)=112/122=91.8\%=CER$
 RR （相対リスク）= $EER/CER=0.88$
 $RR < 1$ ：介入群の方が効果大 $RR > 1$ ：介入群の方が効果が劣る（害がある）
 RRR （相対リスク減少率）= $1-RR=0.12$
 ARR （絶対リスク減少率）= $CER-EER=0.103$
 NNT （治療必要数）= $1/ARR=10$ （小数点以下を切り上げて整数値で表す）
 ⑨ NNT は必ず追跡期間を併記（追跡期間により結果が変わるため）
 8週間の追跡期間で10人治療すると1人は寛解の効果が期待できる
 $NNT2$ 桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる

OCTAVE Induction 2

<試験結果> 8週時の寛解（total Mayo score of ≤ 2 , no subscore > 1 , 直腸出血サブスコア 0）

	寛解せず	寛解した	
介入群	a 358	b 71	(a + b) 429
対照群	c 108	d 4	(c + d) 112
	(a + c) 466	(b + d) 75	

<結果の評価>

介入群の発生率（寛解しなかった率）： $a/(a+b)=83.4\%=EER$
 対照群の発生率： $c/(c+d)=108/112=96.4\%=CER$
 RR （相対リスク）= $EER/CER=0.865$
 $RR < 1$ ：介入群の方が効果大 $RR > 1$ ：介入群の方が効果が劣る（害がある）
 RRR （相対リスク減少率）= $1-RR=0.135$
 ARR （絶対リスク減少率）= $CER-EER=0.13$
 NNT （治療必要数）= $1/ARR=8$ （小数点以下を切り上げて整数値で表す）
 ⑨ NNT は必ず追跡期間を併記（追跡期間により結果が変わるため）
 8週間の追跡期間で8人治療すると1人は寛解の効果が期待できる
 $NNT2$ 桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる

OCTAVE Sustain

【5mg】

<試験結果> 52週時の寛解

	寛解せず	寛解した	
介入群 5mg	a 130	B 68	(a + b) 198
対照群	c 176	d 22	(c + d) 198
	(a + c) 306	(b + d) 90	

<結果の評価>

介入群の発生率（寛解しなかった率）： $a/(a+b)=130/198=65.5\%=EER$
 対照群の発生率： $c/(c+d)=176/198=88.9\%=CER$
 RR （相対リスク）= $EER/CER=0.737$
 $RR < 1$ ：介入群の方が効果大 $RR > 1$ ：介入群の方が効果が劣る（害がある）
 RRR （相対リスク減少率）= $1-RR=0.263$
 ARR （絶対リスク減少率）= $CER-EER=0.234$
 NNT （治療必要数）= $1/ARR=4$ （小数点以下を切り上げて整数値で表す）
 ⑨ NNT は必ず追跡期間を併記（追跡期間により結果が変わるため）
 寛解導入期に寛解がみられた患者に対して52週間の追跡期間で4人治療すると1人は寛解維持の効果が期待できる
 NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる

【10mg】

<試験結果> 52週時の寛解

	寛解せず	寛解した	
介入群 10mg	a 117	b 80	(a + b) 197
対照群	c 176	d 22	(c + d) 198
	(a + c) 293	(b + d) 170	

<結果の評価>

介入群の発生率（寛解しなかった率）： $a/(a+b)=117/197=59.4\%=EER$
 対照群の発生率： $c/(c+d)=176/198=88.9\%=CER$
 RR （相対リスク）= $EER/CER=0.668$
 $RR < 1$ ：介入群の方が効果大 $RR > 1$ ：介入群の方が効果が劣る（害がある）
 RRR （相対リスク減少率）= $1-RR=0.332$
 ARR （絶対リスク減少率）= $CER-EER=0.295$
 NNT （治療必要数）= $1/ARR=4$ （小数点以下を切り上げて整数値で表す）
 ⑨ NNT は必ず追跡期間を併記（追跡期間により結果が変わるため）
 寛解導入期に寛解がみられた患者に対して52週間の追跡期間で4人治療すると1人は寛解維持の効果が期待できる
 NNT2桁で有用性あり 1桁でかなり効果期待できる

審査報告書評価シート

ゼルヤンツ錠 5mg(トファシチニブクエン酸塩)

参考資料： 審査報告書(平成 30 年 4 月 18 日)、添付文書(2019 年 4 月改訂(第 1 版))、
医薬品リスク管理計画書(令和元年 6 月 19 日)

<承認審査の評価>

①審査の概要

1. 有効性

(Mayo スコア及び Mayo スコア に基づく効果判定基準を基にした)8 週時の寛解率(導入試験)と52週時(維持試験)の寛解率

申請者

◇国際共同第Ⅲ相試験に日本人患者を組み入れたことについて

・内因性民族的要因について、本薬の薬物動態は、国内外の健康成人を対象とした臨床試験において、臨床的に問題となる違いは認められないことを初回申請時の審査において確認している(「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日)。また、国内外の UC 患者における本薬の薬物動態についても、臨床上問題となるような大きな差異は認められなかった。

・外因性民族的要因については、UC における医療環境は本邦と欧米で類似している。また、有効性評価の指標とした Mayo スコアは世界的に広く使用されている UC の活動性評価法であり、新薬開発を目的とした臨床試験で用いられてきた実績もあり、Mayo スコアを用いて本薬の有効性評価を行うことは問題ないと考えられる。(P19 7.R.1)

◇活動期

・国際共同第Ⅲ相寛解導入試験(A3921094 試験)及び海外第Ⅲ相寛解導入試験(A3921095 試験)の主要評価項目である「8 週時の寛解率」について、いずれの試験においても本薬 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。(P19 7.R.2.1.1)

・国際共同第Ⅲ相寛解導入試験(A3921094 試験)及び海外第Ⅲ相寛解導入試験(A3921095 試験)の主な副次評価項目である「8 週時の粘膜治癒率」及び「8 週時の臨床反応率」はいずれの評価項目もプラセボ群に比べて本薬 10 mg 群で高い傾向が認められた。(P20 7.R.2.1.2)

・国際共同第Ⅲ相寛解導入試験(A3921094 試験)及び海外第Ⅲ相寛解導入試験(A3921095 試験)の併合解析データにおける主な患者背景別の「8 週時の寛解率」はいずれの部分集団でも本薬10mg群ではプラセボ群と比較して寛解率が高い傾向が認められた。(P217.R.2.1.3)

◇維持期

・国際共同第Ⅲ相寛解維持試験(A3921096 試験)の主要評価項目である「52 週時の寛解率」について、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群いずれもプラセボ群に対する優越性が検証された(7.2.3 参照)。国際共同第Ⅲ相寛解維持試験(A3921096 試験)には、国際共同第Ⅲ相寛解導入試験(A3921094 試験)及び海外第Ⅲ相寛解導入試験(A3921095 試験)のプラセボ群で臨床反応が認められた患者も組み入れられていた。したがって、国際共同第Ⅲ相寛解導入試験(A3921094 試験)及び海外第Ⅲ相寛解導入試験(A3921095試験)の本薬 10mg群で臨床反応が認められ、国際共同第Ⅲ相寛解維持試験(A3921096 試験)に移行した集団(プラセボ群 174例、本薬5mg群176例、10 mg群173例)における「52週時の寛解率」についても検討した。その結果、当該集

団においてもFASと同様に、本薬5mg群及び10mg群いずれもプラセボ群と比較して寛解率が高かった。(P21 7.R.2.2.1)

・国際共同第 III 相寛解維持試験(A3921096 試験)の主な副次評価項目である「52 週時の粘膜治癒率」及び「52 週時の臨床反応率」は、いずれの評価項目も本薬 5 mg 群及び 10 mg 群でプラセボ群と比べて高い傾向が認められた。(P21 7.R.2.2.2)

・国際共同第 III 相寛解維持試験(A3921096 試験)における主な患者背景別の「52 週時の寛解率」は、いずれの部分集団でも本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群と比較して寛解率が高い傾向が認められた。(P23 7.R.2.2.3)

◇有効性評価の指標について

・有効性評価の指標としたMayoスコアは世界的に広く使用されているUCの活動性評価法であり、新薬開発を目的とした臨床試験で用いられてきた実績もあり、Mayoスコアを用いて本薬の有効性評価を行うことは問題ないと考えられる(P19, 7.R.1、国際共同第 III 相試験に日本人患者を組み入れたことについての意見の中で述べている)

機構

◇国際共同第III相試験に日本人患者を組み入れたことについて

UC 患者対象の国際共同第 III 相試験に日本人患者を組み入れたことは差し支えないと考える。(P19)

◇活動期(7.R.2.1.1～7.R.2.1.3 を踏まえた見解)

既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期UC患者における本薬の寛解導入効果は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。ただし、国際共同第 III 相寛解導入試験(A3921094 試験)における日本人UC患者は極めて限られていることから、日本人 UC 患者における有効性については、製造販売後調査で引き続き情報収集する必要がある。(P21)

◇維持期(7.R.2.2.1～7.R.2.2.3を踏まえた見解)

UC患者における本薬の維持効果は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。ただし、国際共同第 III 相寛解維持試験(A3921096 試験)における日本人UC患者は極めて限られていることから、日本人 UC患者における有効性については、製造販売後調査で引き続き情報収集する必要がある。(P23～24)

◇有効性評価の指標について

Mayoスコアについての意見はなし。

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

臨床成績:

<潰瘍性大腸炎>

17.1.9 国際共同試験(寛解導入試験 :A3921094試験)

17.1.10 国際共同試験(寛解維持試験 :A3921096試験)

意見

・活動期、維持期ともに第3相試験の日本人集団についても有効性が期待できるが、国際共同試験の日本人の組み入れ数は全体の1割程度であり、「日本人UC患者は極めて限られていることから、日本人UC患者における有効性については、製造販売後調査で引き続き情報収集する必要がある」と述べている点は妥当。

・国際共同試験への日本人の組み入れについて、外因性民族的要因についてUC における医療環境は本邦と欧米で類似していると述べているが、食事などの生活環境は異なると考えられるため、日本人の情報収集が必要と考えられる。

2. 安全性

重篤な感染症（主に带状疱疹について）

申請者	<ul style="list-style-type: none">・RA患者対象の臨床試験において重篤な日和見感染が認められたこと（「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日）、日和見感染は致命的な経過をたどることがあることから、本薬投与中は日和見感染症の発現に注意するよう添付文書で注意喚起されている。（p29 7.R.3.3.1.1）・RA患者対象の臨床試験において、日本人患者で認められた重篤な日和見感染の多くが重篤な「带状疱疹」であり（「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日）、「播種性带状疱疹」も認められたことから、添付文書の「重要な基本的注意」項で、本薬投与中は带状疱疹等に注意するよう注意喚起している。（p30 7.R.3.3.1.2）
機構	<ul style="list-style-type: none">・UC 患者対象の臨床試験では重篤な感染症及び「带状疱疹」について、現時点では臨床上大きな問題は認められていない。しかしながら、全集団及び日本人集団における感染症の発現割合は、プラセボ群と比較して本薬 5 mg 群及び 10 mg 群で高い傾向が認められたこと、日本人集団で軽度又は中等度であるものの「带状疱疹」が 7 例発現していることから、RA と同様に、UC においても感染症及び「带状疱疹」の発現について、本薬使用時に注意が必要であり、製造販売後調査等において感染症及び带状疱疹の発現状況について引き続き情報収集する必要がある。（p31 7.R.3.3.1.2）
添付文書における記載（該当箇所があれば抽出）	警告： 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。 重要な基本的注意： ・8.5 ヘルペスウイルス等の再活性化（带状疱疹等）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带状疱疹であったこと、播種性带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。
意見	<ul style="list-style-type: none">・带状疱疹及びウイルスの再活性化に関する機構の指摘は妥当と考えられる。・带状疱疹については重要な基本的注意に詳細な説明があり、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带状疱疹とあるが、警告にも带状疱疹に関しての注意喚起があってもよかったのではないかとの意見あり。

ヘモグロビン・好中球・リンパ球減少について

申請者	<p>ヘモグロビン減少及び「貧血」、好中球減少症及び好中球数減少、リンパ球減少の発現状況について、海外第 II 相試験（A3921063 試験）、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）及び海外第 III 相寛解導入試験（A3921095 試験）の併合解析データにおいて、また日本人集団において、認められたがいずれも軽度又は中等度、または認められなかった。（～p32）</p>
機構	<p>機構は、UC 患者を対象とした臨床試験において、「ヘモグロビン・好中球・リンパ球減少」について、臨床上大きな問題が認められていないことを確認した。ただし、現時点までに UC 患者で得られている情報には限りがあることから、製造販売後調査で引き続き情報収集する必要があると考える。</p>

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

禁忌:

- 2.5 好中球数が500/mm³未満の患者
- 2.6 リンパ球数が500/mm³未満の患者
- 2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者

重要な基本的注意:

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。

特定の背景を有する患者に関する注意:

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。

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。

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。

意見

UC患者を対象とした臨床試験において大きな問題がみとめられていないことを確認したものの患者が限られているため引き続き情報収集する必要があるとした機構の判断は妥当。

添付文書上では投与しない患者、注意が必要な患者について設定されており、臨床試験でも条件が設定されていたことを考慮すると、添付文書の記載は妥当であり、臨床現場でもこれらの条件を遵守する必要があると考える。

主な心血管系事象について

申請者

・本薬投与により総コレステロール等の血清脂質の上昇が認められたこと(「ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書」平成 25 年 2 月 28 日)から、主要な心血管系事象として、「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による死亡)」、「非致死性心筋梗塞」及び「分類を問わない非致死性脳卒中」に該当する MedDRA PT を抽出し、検討した

・UC 患者対象の臨床試験全試験における「主要な心血管系事象」の発現割合は低く、日本人集団では認められなかったこと、また本薬 5 mg 群と 10 mg 群で発現状況に差は認められなかったことから、安全性上問題ないと考える。(p32~33)

機構

機構は、UC 患者を対象とした臨床試験において、「主要な心血管系事象」について、現時点では臨床上大きな問題が認められていないことを確認した。ただし、現時点までに UC 患者で得られている情報には限りがあることから、製造販売後調査で引き続き情報収集する必要があると考える。(p32)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

重要な基本的注意:

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。临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

意見

・UC患者を対象とした臨床試験において大きな問題がみとめられていないことを確認したものの患者が限られているため引き続き情報収集する必要があるとした機構の判断は妥当。

・添付文書上にはコレステロール値上昇に関しての記載はあり。

悪性腫瘍について

申請者
UC 患者においてRA 患者と比較して悪性腫瘍の発現状況に特段大きな差異は認められなかったことも考慮すると、UC における本薬の使用について現時点で特段問題ないと考える。ただし、RA と同様に、UC において本薬を使用する際にも悪性腫瘍の発現に注意が必要と考える。(p33～34)
機構
UC 患者を対象とした臨床試験において、悪性腫瘍の発現状況に臨床上大きな問題が認められていないことを確認した。ただし、現時点までに UC 患者で得られている情報には限りがあることから、製造販売後に本薬を UC に使用する際には、RA と同様に、悪性腫瘍の発現に十分注意する必要がある。また、UC 患者における本薬使用時の悪性腫瘍の発現状況については、製造販売後も引き続き情報収集し検討する必要がある。(p34)
添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)
重要な基本的注意: 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。
意見
機構の判断は妥当。

3. その他

維持期における用法・用量について

申請者
<ul style="list-style-type: none">・国際共同第 III 相寛解導入試験(A3921094 試験)及び海外第 III 相寛解導入試験(A3921095 試験)の本薬の用法・用量は 10 mg を 1 日 2 回投与であったことから、国際共同第 III 相寛解維持試験(A3921096 試験)の用法・用量は寛解導入療法の用量を超えない範囲とすることが適切と考え、本薬 5 mg 及び 10 mg を 1 日 2 回と設定した。・維持期では本薬が長期にわたり投与されると想定されることから、安全性に配慮し、本薬の通常用量としては 5 mg とすることが適切と考えた・当該患者に国際共同長期投与試験(A3921139 試験)で本薬 10 mg を 1 日 2 回投与した結果、各評価時点の寛解率から、維持期に本薬 5 mg を投与したとき有効性が不十分であった患者に対する本薬 10 mg の有効性が示唆された。また、粘膜治癒率及び臨床反応率についても同様の傾向が認められた。さらに、本薬 5 mg 群と 10 mg 群で安全性に臨床上大きな問題は認められていない。以上より、維持療法中に本薬 5 mg 1 日 2 回投与で効果不十分となった患者に対して本薬 10 mg 1 日 2 回に増量することにより、一定の改善効果が期待できると考えた。(p38～39)・本薬 10 mg 群においては抗 TNF 製剤無効歴の有無によらず全集団とほぼ同様の結果を示したものの、本薬 5 mg 群の抗 TNF 製剤無効歴ありの集団では治療効果が小さい傾向が認められた。したがって、抗 TNF 製剤無効歴を有する難治性の UC 患者 においては本薬 10 mg 1 日 2 回投与の継続を考慮することが適切と考える。(p39)
機構
国際共同第 III 相寛解維持試験(A3921096 試験)において、本薬 5 mg 及び 10 mg 群でプラセボ群に対する優越性が示され(7.R.2.2 参照)、安全性も許容可能であったこと(7.R.3 参照)、有効性が期待できる用量範囲内でより低用量として曝露を減らすことが適切であることから、維持療法における通常の用法・用量とし

て、本薬 5 mg を 1 日 2 回経口投与と設定することは差し支えない。また、維持療法中に本薬 5 mg 1 日 2 回投与で効果が減弱した患者に対して本薬 10 mg を 1 日 2 回投与することができる設定することは差し支えない。さらに、維持療法に係る用法・用量で、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)に対しては、本薬 10 mg を 1 日 2 回投与することができる設定することは差し支えない。(p39)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

用法及び用量:

導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回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。

意見

リウマチの用法用量の承認審査の過程で、「本薬の有害事象は用量依存的に増加することが認められていること、本薬 10 mg については 5 mg と比較して重篤な感染症及び悪性腫瘍の有害事象の発現率が高い傾向が認められたこと、結核及び悪性腫瘍についてはアダリムマブ(遺伝子組換え)群と比較して本薬 10 mg 群で発現割合が高い可能性が否定できないこと等から、米国及び本邦で本薬 10 mg の 1 日 2 回投与を承認することは困難と判断された」とあり、検討が行われているが、その後、UCの承認審査において、臨床試験において特段問題とならなかったことから10mgBIDが承認された経緯があり、専門協議を行っている。添付文書には維持療法で増量する条件が記載されており、記載は適切。しかし、TNF阻害薬無効例等で長期に使用する場合は注意が必要と考える。

4. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

申請者

本薬の治療を行う前に、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)の使用を十分勘案した上で使用する薬剤である。既承認薬と異なる作用機序を有する JAK 阻害薬であることから、既存治療で効果不十分の中等症から重症の UC 患者に対する新たな治療選択肢となり得る。(p35 7.R.4)

機構

本薬は、本薬の治療を行う前に、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)の使用を十分勘案した上で使用する薬剤であると考えられる。(p35 7.R.4)

添付文書における記載(該当箇所があれば抽出)

効能効果:

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

効能又は効果に関連する注意に記載:

5-2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

意見

・申請者、機構の説明は妥当と考えられるが、「少なくとも1剤の既存治療薬の使用を十分勘案」という点では第2選択となり得ることも想定され、臨床現場に判断が委ねられているように捉えられる。実際は、作用機序や副作用の発生状況から、TNF阻害薬の使用においても無効であった場合に使用するなど最終的に選択肢がない場合に使用を検討するのが望ましいと考えられる。

②医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項における評価

1. 重要な特定されたリスク

項目
重篤な感染症(結核, 肺炎, ニューモシスチス肺炎, 敗血症, 日和見感染症を含む), 帯状疱疹, 好中球減少, リンパ球減少, ヘモグロビン減少, 肝機能障害, B 型肝炎ウイルスの再活性化, 消化管穿孔, 間質性肺疾患
評価(企業とPMDAでのやりとりから適切に評価されているかなどを検討)
問題なし。

2. 重要な潜在的リスク

項目
悪性腫瘍, 心血管系事象, 横紋筋融解症, ミオパチー
評価(企業とPMDAでのやりとりから適切に評価されているかなどを検討)
問題なし。

3. 重要な不足情報

項目
なし
評価(企業とPMDAでのやりとりから適切に評価されているかなどを検討)
問題なし。

③ コスト面の評価(既存薬との治療費の比較)

商品名(一般名)	標準治療量	薬価
ゼルヤンツ(トファチニブ)	10 mg/日(維持療法時)	5223 円/日
サラゾピリン(サラゾスルファピリン)	2000~4000 mg/日	(2000 mg/日とした場合) 34.4 円/日(後発品の場合)
ペンタサ(メサラジン<5-ASA>)	1500 mg/日	137.1 円/日(後発品の場合)
アサコール(メサラジン<5-ASA>)	2400 mg/日	207 円/日(後発品の場合)
リアルダ(メサラジン<5-ASA>)	2400 mg/日	1222.8 円/日(後発品の場合)
イムラン(アザチオプリン)	50~100 mg/日	(50 mg/日とした場合) 129.4 円/日
レミケード(インフリキシマブ)	5 mg/kg/回 Wt50kg の場合、250 mg/回	(Wt50kg の場合、250 mg/回とした場合) 125105 円/8 週(BS の場合)
ヒュミラ(アダリムマブ)	40 mg/2 週	62384 円/2 週(シリンジの場合)
シンポニー(ゴリムマブ)	100 mg/4 週	243054 円/4 週(筒の場合)

サイトカインのシグナル伝達を阻害するという生物学的製剤に近いメカニズムであるが、経口内服である利点がある。1日当たりで換算するとシンポニーの次に薬価は高い。

<評価のまとめ>

- ・ 既存の潰瘍性大腸炎治療薬の中では、JAK ファミリーの阻害薬という新規メカニズムであり、経口投与可能であり侵襲性が低い利点はある。また、潰瘍性大腸炎の発症は、働き盛りの 20 代がピークであり、寛解と再燃を繰り返し、治療が奏功しない場合は薬剤の変更を複数回行う必要があるため、選択肢が増えたことは患者にとって有益であると考えられる。
- ・ 第Ⅲ相試験の寛解導入試験ではプラセボより治療効果が良かったことは示しているが、維持試験ではグルココルチコイドの漸減は必須であるものの経口のアミノサリチル酸と経口グルココルチコイド(プレドニゾン換算で最大 25mg/日)の継続は許可されている点は留意すべきである。
- ・ 用量の使い分け等についての記載はあるものの 10mgBID の長期投与の安全性については症例が少なく、市販後の情報に注意が必要である。
- ・ 肝機能障害患者では重度では禁忌、中等度では半量程度の減量、重度腎機能障害患者でも同様に半量程度の減量が必要。
- ・ 薬価は 5223 円/日(146244 円/4w)と生物学的製剤と比較して高価である。
- ・ 第Ⅲ相試験での日本人症例数が限られている点、他剤との治療効果の差が明確に示されていない点、治療費が高い点から、使用においては患者背景(肝機能や腎機能だけでなく年齢、生活形態、金銭面も含む)に応じ、リスク&ベネフィットを十分検討することや、使用成績調査の結果も踏まえながら有効性及び安全性のデータを今後も検討していく必要があると考えられる。
- ・ 「既存治療で効果不十分である中等度から重度の潰瘍性大腸炎」の適応から、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)の使用を十分勘案した上で使用する薬剤と位置付けられている。経口薬という簡便性から容易に使用される可能性があるが、他剤の効果・副作用も比較検討の上、選択する必要がある。
- ・ なお、2019 年 7 月 26 日付で FDA より高用量において静脈血栓症のリスクの増加に関して安全性情報が出されており、高用量での使用(10mgBID)にあたっては注意が必要である。

ゼルヤンツ パンフレット評価

引用：873999

企業パンフレットの記述において PMDA が作成する審議結果報告書と日本製薬工業協会作成するプロモーションコード（以下、PC）をもとに記載内容を評価する。PC に逸脱する内容があるときには PC の逸脱する項目（番号）についてもあげること。

医療用医薬品 PC 用印刷物および広告等の作成と使用より

- (1) 効能・効果、用法・用量等は承認を受けた範囲を逸脱して記載しない。
- (2) 有効性、安全性については、虚偽、誇大な表現または誤解を招く表示・レイアウト、表現を用いない。とくに「副作用が少ない」等安全性を特徴（特性）のひとつとする場合には、限定条件なしには用いず、その根拠となるデータの要約を付記する。
- (3) 有効性に偏ることなく、副作用等の安全性に関する情報も公平に記載する。
- (4) 他剤との比較は、客観性のあるデータに基づき原則として一般的名称をもって行う。
- (5) 他社および他社品を中傷・誹謗した記載をしない。
- (6) 例外的なデータを取り上げ、それが一般的事実であるかのような印象を与える表現はしない
- (7) 誤解を招いたり、医薬品としての品位を損なうような写真・イラスト等を用いない。
- (8) 品名のみを主体とする広告では、記載事項は名称（販売名）、薬効分類名（製品タイトル）、規制区分、一般的名称、薬価基準収載の有無とし、併せて当該製品に関する資料請求先を明示する。
- (9) プロモーション用印刷物および広告等は、会員会社内に医療用医薬品製品情報概要管理責任者等を中心とする管理体制を確立し、その審査を経たもののみを使用する。

パンフレットの 記載内容（ページ）	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
タイトル、警告、禁忌 (表紙)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 警告と禁忌の表示がある点は問題なし。 ・ 「経口の力 大きな一歩」という部分を強調しており、寛解導入時の効果面を強調しているように捉えられる。
<ul style="list-style-type: none"> ・ OCTAVE Induction1 と OCTAVE Intduction2 の試験概要及び、主要評価項目と副次評価項目について (p1) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 潰瘍性大腸炎ではステロイド併用の影響が治療に大きく影響を与えるため、併用薬（アミノサリチル酸及び経口グルココルチコイド 25 mg まで使用可）に関する記載を入れるべきと考えられる。 ・ 図で OCTAVE Induction1 と OCTAVE Intduction2 の違いがわかりにくい。（図中の OCTAVE Induction1 のところに*日本人症例を含むと追記してもよいのではないか。） ・ (国内データを含む海外データ) という記載について、日本人症例の人数の記載は対象の部分にあるが記載がわかりにくい。日本人に効果があることを示したいように捉えられる。

	<ul style="list-style-type: none"> ・「寛解」の定義の記載がなく、「寛解率」、「粘膜治癒率」、「臨床反応率」の違いがわかりづらい。下記のような説明が必要と考える（添付文書には記載あり）。 <ul style="list-style-type: none"> 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、腸出血サブスコアが 0 点の場合 粘膜治癒：Mayo 内視鏡所見スコア\leq1 臨床反応率：論文の p 1730Table2 に記載があり、Mayo スコアで算出されたものであることはわかるが、基準が不明。 ・主要評価項目と副次評価項目を同一のグラフで表しており、副次評価項目をもって効果があるように捉えられる。 ・試験概要の説明では「割合」、図では「率」となっている。「割合」で統一すべきではないか。
<ul style="list-style-type: none"> ・OCTAVE Induction1 と OCTAVE Intduction2 における直腸出血サブスコアと排便回数サブスコアについて (p2) 	<ul style="list-style-type: none"> ・探索的評価項目を大きく載せている。 ・直腸出血サブスコアと排便回数サブスコアの変化はトファチニブ群でプラセボ群と比べ大きく改善しているように見える（実際数値上では有意差もついている）が、縦軸が 0.2 刻みであり、臨床的に 0.2 程度のサブスコアの差は意味があるものなのか、スコアに関する説明がどこにもないのでわかりづらい。直腸出血サブスコアと排便回数サブスコアの説明は入れるべき。
<ul style="list-style-type: none"> ・TNF α 阻害剤の投与歴の有無別の寛解率と試験の解析について (p3) 	<ul style="list-style-type: none"> ・TNF 阻害剤の前治療歴がある患者では効果が低く、TNF 阻害剤の前治療がない患者に使用することを推奨しているように捉えられる。 ・TNF 阻害剤の前治療歴の有無別にて投与歴ありのトファチニブ群とプラセボの合計人数が OCTAVE Induction1 では 319 名、OCTAVE Intduction2 では 299 名となっており、その下の TNF 阻害剤無効の有無別比較は上記記載の前治療歴のある人数で評価すべきだが、前治療歴のない患者も含まれてしまっている。TNF 阻害剤の前治療の無い患者が TNF 阻害剤無効と判断されているように見える。 ・解析計画の最終行で、「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」とあり、特に TNF 阻害剤の使用のある患者に有効性がみられたような記載となっている。日本人集団の人数の記載がなく、機構が指摘している症例数が限られていることに関しては記載がない。
<ul style="list-style-type: none"> ・安全性について (p4) 	<ul style="list-style-type: none"> ・寛解導入試験の有害事象を羅列しており、わかりづらいレイアウトになっている。 ・帯状疱疹、肺炎に関する記載がない。IF と比べ、内容が薄い。（寛解導入試験の結果を示しているため、維持試験や長期試験の有害事象の記載はないが、安全性情報についての記載が不十分となっている。） ・本剤と因果関係のある有害事象について明記した上で、本剤と因果関係にない有害事象について述べるべきではないか？先に本剤と因果関係にない有害事象に関して述べられているため、本剤において安全性のどこが重要かわかりづらい。

<p>・ゼルヤンツの概要について (p5~p7)</p>	<p>添付文書を抜粋している。パンフレット記載としては問題ないかと考えられる。</p>
------------------------------	---