

ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤(ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠)

薬価基準収載

スマイラフ[®]錠 50mg
100mg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)Smyraf[®]

スマイラフ[®]錠 適正使用情報 vol.3

スマイラフ[®]錠の関節リウマチ患者*における
特定使用成績調査(全例調査)の中間結果報告

* 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)

目次

I. 本冊子のまとめ	p3
II. 特定使用成績調査(全例調査)の中間結果報告	p4
1. 特定使用成績調査(全例調査)においてご注意いただきたいこと	p4
2. スマイラフ®錠50mg、100mg特定使用成績調査(全例調査)概要	p6
3. 特定使用成績調査(全例調査)について(中間報告)	p8
(1)登録全例の患者背景	p8
● 症例構成	p8
● 性別	p9
● 年齢構成	p9
● 感染症スクリーニング検査実施状況	p10
● 過去にメトトレキサート(MTX)8mg/週を超える用量を3ヵ月以上継続投与した 経験の有無	p11
● 生物学的製剤・ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤の投与歴	p11
● 関節リウマチ機能障害度分類/病期分類・進行度分類	p12
● 罹病期間	p13
● 本剤投与開始時のメトトレキサート(MTX)投与量	p13
● 本剤投与開始時の肝機能、腎機能	p14
(2)安全性解析対象症例	p16
1. 本剤の処方状況と合併症	
● 平均1日投与量・初回1日投与量	p16
● 24週までの投与状況	p16
● 腎機能別の初回1日投与量	p17
● 本剤投与例における主な合併症	p18
● 他剤から本剤への切り替え状況	p20
● 24週時点における投与状況及び中止理由と継続率	p21
2. 副作用の発現状況	p22
参考資料1 全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド	p25
参考資料2 免疫抑制・化学療法により発症する B型肝炎対策ガイドライン	p30

I. 本冊子のまとめ

ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤「スマイラフ[®]錠50mg・100mg(一般名:ペフィチニブ臭化水素酸塩)」は2019年3月26日に製造販売承認を取得し2019年7月10日より販売を開始しました。

現在、スマイラフ[®]錠50mg・100mgを投与される関節リウマチの全症例を対象に、安全性及び有効性を確認する目的で、目標症例数3,000例、1例あたりの観察期間を3年間とした特定使用成績調査(全例調査)を実施しております。第4回安全性定期報告の当該調査単位期間満了日である2021年3月25日時点で、1,696例が登録され、374例の調査票を収集しました。安全性・有効性解析除外症例3例を除く371例を安全性解析対象症例としました。

本冊子は、2020年9月26日から2021年3月25日までの調査単位期間満了時点で登録された1,696例における症例登録時の情報、並びに24週時の調査票が回収された371例の安全性解析対象症例における患者背景及び副作用情報をまとめてお知らせするものです。本剤の適正使用にお役立ていただければ幸いです。

II. 特定使用成績調査(全例調査)の中間結果報告

1. 特定使用成績調査(全例調査)においてご注意いただきたいこと

- ①当該調査単位期間満了時点で1,696例が全例調査に登録されました。引き続き、本剤を開始されます全症例に関して速やかな症例登録をお願いいたします。
- ②本剤の使用に際しては、日本リウマチ学会作成の「全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド」(以下、ガイド)に準拠した適切な患者様へご使用いただきますとともに、本剤の添付文書及び適正使用ガイドをご確認いただき、適正使用へのご理解とご協力をお願いいたします。

●対象患者の確認をお願いします。

適切な患者選択について

日本リウマチ学会作成のガイドでは、本剤の対象患者として「過去の治療において、メトトレキサート(MTX)8mg/週を超える用量を3ヵ月以上継続投与してもコントロール不良の関節リウマチ患者」が設定されています¹⁾。当該調査期間中に登録された1,696例において、ガイドに設定された本剤の対象患者に適合する症例は864例(50.9%)でした。

現時点において安全性の観点からMTXを投与できない患者(感染症リスクの高い患者、腎機能障害・間質性肺炎のためMTXを投与できない患者など)は原則として対象としないことが望ましいとされています¹⁾。

(⇒p25 参考資料：全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド)

悪性腫瘍の既往と合併について

日本リウマチ学会作成のガイドでは、注意事項として「悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者は避けることが望ましい」と設定されています¹⁾。当該調査期間中に登録された安全性解析対象371例において、悪性腫瘍の既往歴を有する症例は19例(5.1%)でした。また、悪性腫瘍合併2例[乳癌及び結腸癌各1例(0.4%)]に本剤が使用されていました。個々の症例におけるリスク・ベネフィットを熟慮し、患者に十分説明したうえで、適応を慎重にご判断ください¹⁾。

悪性腫瘍を有していると診断された患者(悪性腫瘍の合併)は、投与禁忌とされています¹⁾。

(⇒p25 参考資料：全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド)

高齢者への投与について

日本リウマチ学会作成のガイドでは、慎重投与として「高齢者」が設定されています¹⁾。当該調査期間中に登録された1,696例において、65歳以上の高齢者は1,131例(66.7%)でした。

本剤を含む国内外の臨床試験や過去のJAK阻害剤を使用した高齢者において、重篤な感染症の発現率の上昇が認められています。一般に、高齢者では生理機能が低下しているため、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与してください²⁾。本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはペフィシチニブとして150mgを1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。」とされています³⁾。

●結核発症予防のために結核スクリーニングの実施をお願いします。

当該調査期間中に登録された1,696例において、結核の投与前検査を実施したのは1,552例(91.5%)でした。国内外の臨床試験や過去のJAK阻害剤使用例で、種々の抗酸菌感染や播種性結核(粟粒結核)が報告されており、結核・非結核性抗酸菌症に注意が必要です¹⁾。

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撮影等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください³⁾。

●肝炎のスクリーニングの実施をお願いします。

当該調査期間中に登録された1,696例において、B型肝炎の投与前検査を実施したのは1,583例(93.3%)、C型肝炎では1,467例(86.5%)でした。

生物学的製剤やJAK阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。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してください²⁾。

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の兆候や症状の発現に注意してください²⁾。本剤投与時には、日本リウマチ学会による「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」⁴⁾及び日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン」⁵⁾を参考のうえ、適切にご対応ください。

(⇒p30 参考資料2：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン)

C型肝炎ウイルス感染者(キャリア)への本剤の投与例は少なく、一定の見解は得られていません。したがって、現時点ではキャリアへの投与は避けるのが望ましいとされています¹⁾。

本剤の投与前にB型/C型肝炎ウイルス感染スクリーニングを実施されなかった患者では、本剤の投与時期にかかわらず適切なB型/C型肝炎ウイルス感染の確認をお願いします。

<引用資料>

- 1) 日本リウマチ学会：全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド(2020年2月1日改訂版)
https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_pecicitinib/(最終アクセス日：2021年8月20日)
- 2) アステラス製薬株式会社：スマイラフ®錠適正使用ガイド
- 3) スマイラフ®錠製品添付文書(第1版)2021年8月改訂
- 4) 日本リウマチ学会：B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言
<https://www.ryumachi-jp.com/information/medical/news140423/>(最終アクセス日：2021年8月20日)
- 5) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第3.4版)」2021年5月, P78-80
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b(2021年8月参照)

2. スマイラフ®錠50mg、100mg特定使用成績調査(全例調査)概要

調査の目的	本剤が投与される関節リウマチ患者全例を対象として、以下の点を含め、本剤の日常診療下での使用実態下における安全性及び有効性を確認する。 ・3年(156週)間における重篤な感染症、悪性腫瘍及び死亡に至った事象等の発現状況を確認する。 ・1年(52週)間における有効性を確認する。
安全性 検討事項	好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、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、消化管穿孔、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症及びミオパチー
対象患者	本剤が投与される全ての関節リウマチ(Rheumatoid arthritis : RA)患者
医療機関 および 医師要件	【医療機関の要件】 重篤な副作用発現等、緊急時の対応が十分可能な医療機関 【医師の要件】 以下のa及びbの要件を満たす医師 a. 以下のいずれかに該当する医師 (1)日本リウマチ学会専門医 (2)日本整形外科学会認定リウマチ医 (3)本剤の治験に参加した医師 (4)過去に抗リウマチ薬の全例調査に参加した医師 (5)その他、上記に準ずる医師要件を満たす医師* *: (1)~(4)のいずれかに該当することを前提とする。 (1)~(4)のいずれにも該当しない場合は、個別に専門性を判断する。 b. メトトレキサート(MTX)及び生物学的製剤やヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤を日常的に使用している医師
登録期間	販売開始から3年間 *登録症例数が目標症例数に到達した後も、必要に応じて適切な情報が入手できるよう症例登録を継続する。登録症例数が目標症例数に到達する見込みが立った時点で、調査票の記入を要さない症例登録への移行の可否について、登録状況、調査票回収状況等の情報を踏まえ、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に相談し、判断する。
調査期間	販売開始から6年6ヵ月間 *登録期間3年間、観察期間3年及び調査票回収期限6ヵ月を含む
目標症例数	3,000例
症例登録	販売開始後に本剤が投与される全てのRA患者を対象とする全例調査方式(中央登録方式)にて実施する。 本剤の投与を予定した時点で、登録に必要な情報を記入し、送付する。投与開始後となる場合は、速やか(投与開始日から14日以内(投与開始日を含む)を目安)に、登録に必要な情報を記入し、送付する。本調査に対する医療機関との契約が本剤投与開始後となる場合は、レトロスペクティブに情報収集を行う。
観察期間	本剤投与開始日より3年(156週)間(1症例あたり) 【本剤投与開始から本剤投与開始後1年(52週)間】 全ての有害事象、副作用及び有効性 【本剤投与開始後1年から本剤投与開始後3年(156週)間】 重篤な感染症及び特別な有害事象* *特別な有害事象:重篤な感染症、悪性腫瘍、死亡に至った事象、B型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、心血管系事象、消化管穿孔、帯状疱疹、肝機能障害、横紋筋融解症、ミオパチー及び静脈血栓塞栓症 本剤を中止した場合、中止日を観察期間終了日とする。ただし、中止した場合であっても、悪性腫瘍及び死亡に至った事象の発現状況は、本剤投与中止又は継続に関わらず、本剤投与開始から3年(156週)間を観察期間とする。 なお、観察期間中に死亡した場合はその時点までを観察期間とする。

有効性評価	DAS28-CRP、DAS28-ESR、SDAI、CDAI
安全性評価	<p>【投与開始から投与1年(52週)までに発現した有害事象】 有害事象の有無、有害事象名、発現日、重篤性、重篤の詳細、本剤の処置、有害事象に対する治療の有無、有害事象に対する治療の詳細、転帰、転帰日、本剤との因果関係、本剤以外の要因を調査する。</p> <p>【投与1年(52週)から投与3年(156週)までに発現した重篤な有害事象及び特別な有害事象】 上記と同様の内容を調査する。</p>

【観察スケジュール】

査票名	登録票	調査票 1		調査票 2	調査票 3	調査票 4	
	登録時 ¹⁾	投与開始時	投与 4、12、24 週時 (又は 24 週以内の中止時 ²⁾)	投与 52 週時 (又は 24 週 以降 52 週以内の中止時 ²⁾)	投与 104 週時 ²⁾	投与 156 週時 ²⁾	
①登録時における患者背景	○	—	—	—	—	—	
②投与開始時の患者背景	—	○	—	—	—	—	
③本剤の投与状況	—	←————→					
④带状疱疹ワクチンの接種状況(本剤投与開始前を含む)	—	←————→					
⑤関節リウマチ治療薬の投与状況(前治療を含む)	—	←————→			—	—	
⑥関節リウマチに対する併用療法の実施状況(前治療を含む)	—	←————→			—	—	
⑦併用薬(関節リウマチ治療薬を除く)	—	←————→			—	—	
⑧投与前検査	—	○	—	—	—	—	
⑨有効性評価	—	○	○	○	—	—	
⑩臨床検査	—	○	○	○	—	—	
⑪有害事象 ³⁾	—	←————→				—	—
⑫重篤な有害事象及び特別な有害事象 ⁴⁾	—	—	—	—	←————→		

- 1): 本剤の投与を予定した時点で登録すること。投与開始後となる場合は、速やか(本剤投与開始日から14日以内(投与開始日を含む)を目安)に登録すること。本調査の契約締結前に本剤の投与が開始された患者がいる場合は、契約締結後速やかに、契約締結前に本剤が投与された全ての患者を登録する。
- 2): 悪性腫瘍及び死亡に至った事象の発現状況は、本剤投与中止又は継続に関わらず、本剤投与開始から3年(156週)間を観察期間とする。なお、観察期間中に死亡した場合はその時点までを観察期間とする。
- 3): 本剤投与開始から投与1年(52週)(又は52週以内の中止時)までに発現した全ての有害事象の発現状況を調査する。ただし、悪性腫瘍及び死亡に至った事象の発現状況については、本剤投与中止又は継続に関わらず投与3年(156週)まで調査する。
- 4): 本剤投与開始1年(52週)から投与3年(156週)(又は156週以内の中止時)までに発現した重篤な有害事象及び特別な有害事象(重篤な感染症、悪性腫瘍、死亡に至った事象、B型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、心血管系事象、消化管穿孔、带状疱疹、肝機能障害、横紋筋融解症、ミオパチー及び静脈血栓塞栓症)の発現状況を確認する。ただし、悪性腫瘍及び死亡に至った事象の発現状況については、本剤投与中止又は継続に関わらず投与3年(156週)まで調査する。

3. 特定使用成績調査(全例調査)について(中間報告)

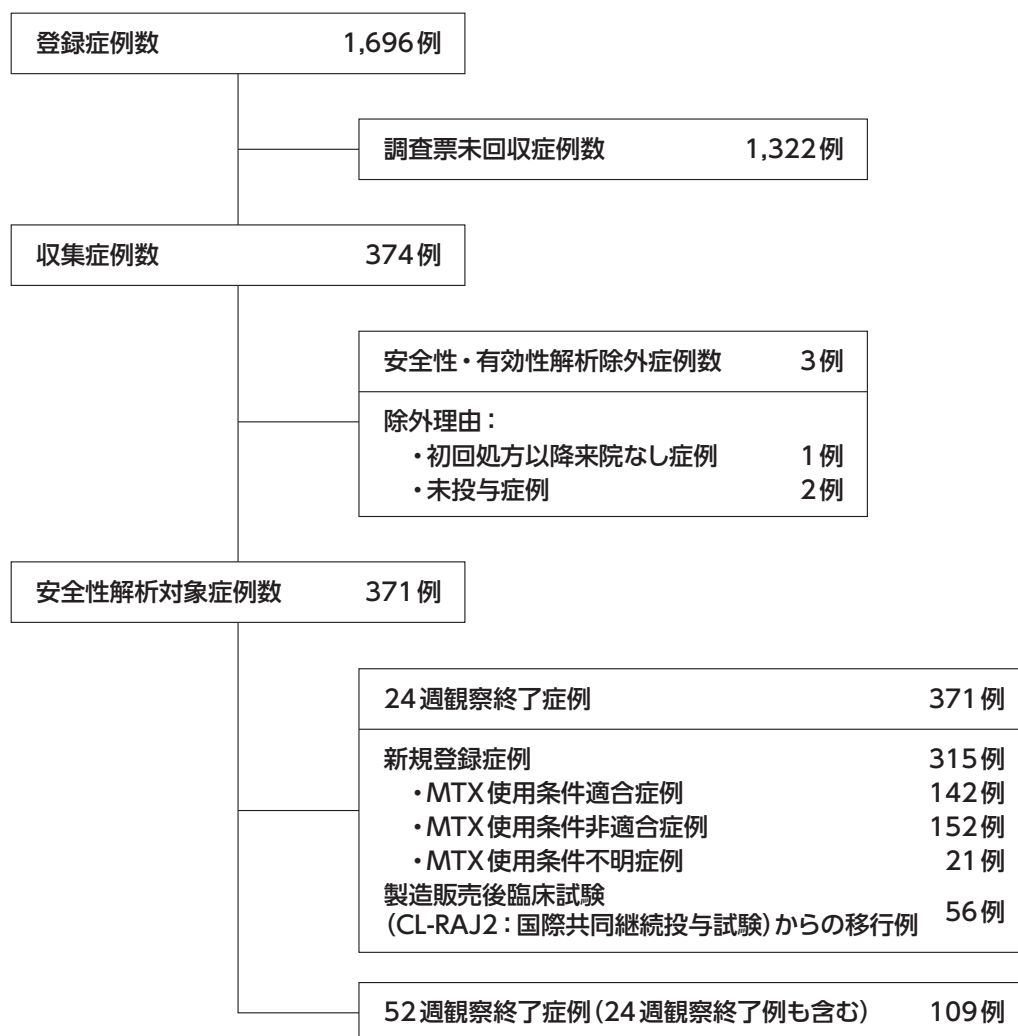
2021年3月25日時点で本剤の特定使用成績調査(全例調査)に登録された1,696例の患者背景について集計した結果を以下に報告します。

(1) 登録全例の患者背景

●症例構成

登録患者1,696例の症例構成は以下の通りでした(図1)。

図1 症例構成



今回は、本剤の新規投与患者について報告するため、製造販売後臨床試験(CL-RAJ2: 国際共同継続投与試験)からの移行例56例を除く新規登録症例315例を安全性解析対象症例数とし、解析を行いました。

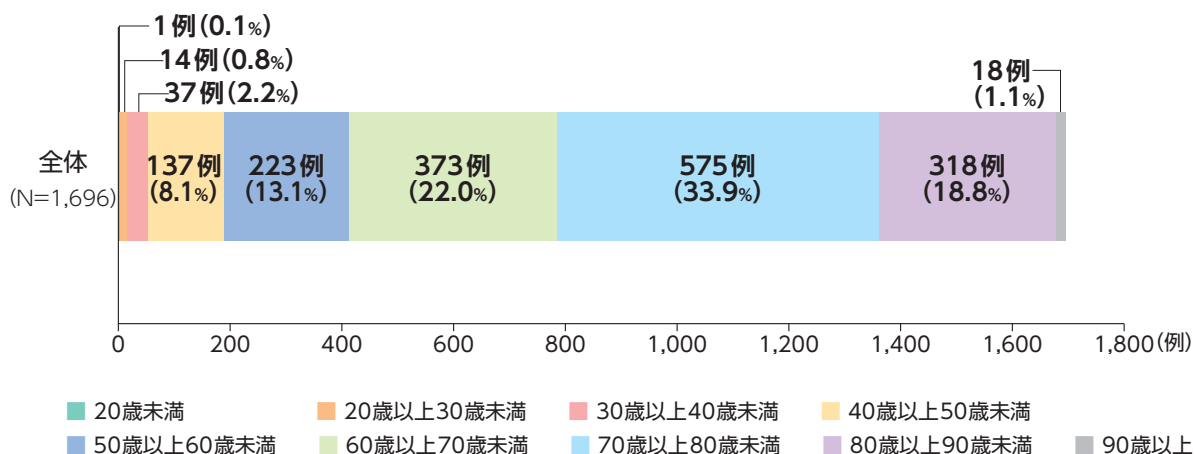
●性別

登録患者1,696例の性別は、女性1,372例(80.9%)、男性324例(19.1%)でした。

●年齢構成(図2、3)

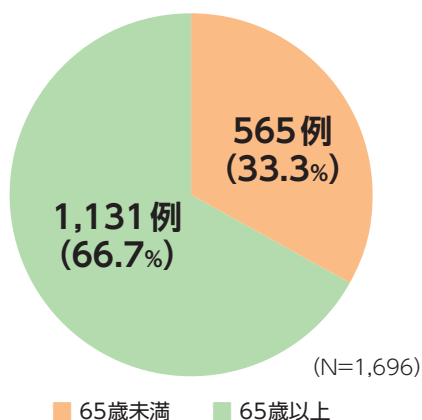
登録患者1,696例の平均年齢は、患者全体では68.1歳(中央値71.0歳)、150mg投与開始予定患者では65.2歳(中央値68.0歳)、100mg投与開始予定患者では72.0歳(中央値74.0歳)でした。最高年齢は100歳、最低年齢は18歳でした。

図2 年齢構成(全体)



登録時の年齢分布をみると、1,696例のうち高齢者(65歳以上)の患者が66.7%を占めていました。高齢者での重篤な有害事象の発現にご注意ください。また、本剤は尿中および糞便中に排泄されますが、一般に高齢者では生理機能が低下している場合が多いため、用量に留意して、状態を観察しながら慎重に投与してください。

図3 年齢構成(65歳未満/以上)



9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)

9.8 高齢者

用量に留意して、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に、生理機能が低下している。また、重篤な感染症の発現率の上昇が認められている。

●感染症スクリーニング検査実施状況(図4、5)

登録患者1,696例中、投与前に感染症スクリーニング検査を実施した症例は、結核では1,552例(91.5%)、B型肝炎では1,583例(93.3%)、C型肝炎では1,467例(86.5%)でした。

本剤の投与前には、確実な検査の実施、または検査結果の確認をお願いいたします。

(⇒詳しくは、p4「全例調査においてご注意いただきたいこと」、p25「参考資料1：全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド」、p30「参考資料2：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」をご参照ください)

図4 結核検査実施状況

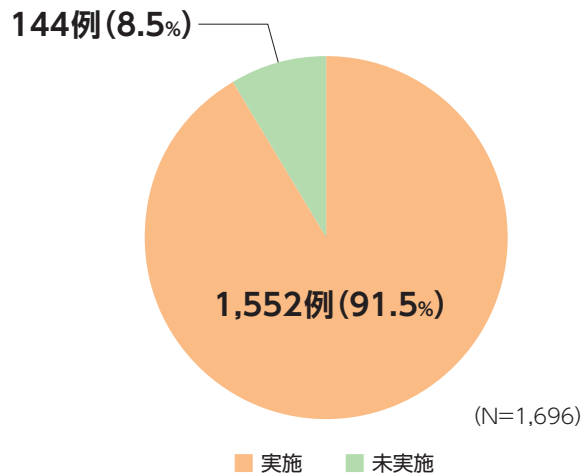
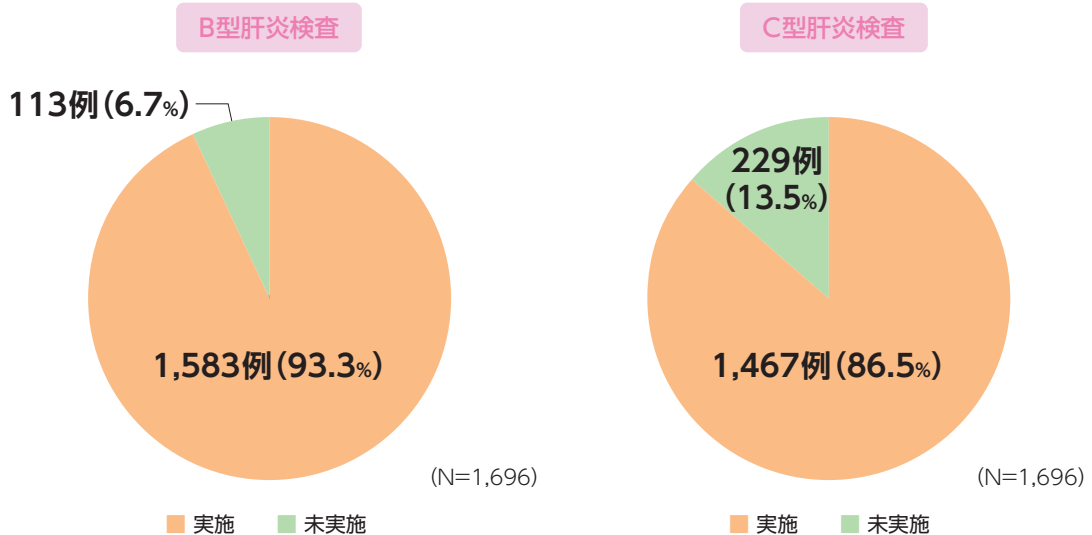


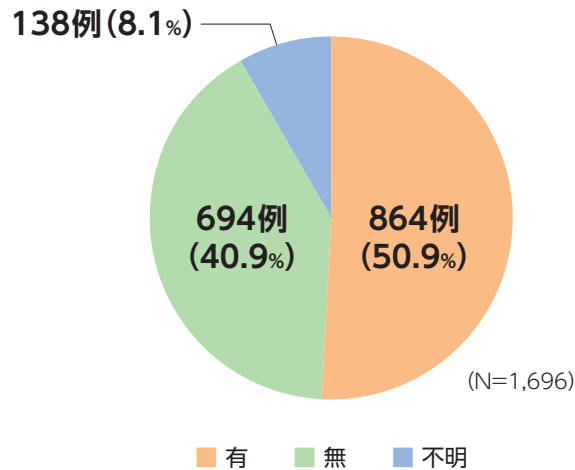
図5 B型/C型肝炎検査実施状況



● 過去にメトトレキサート(MTX)8mg/週を超える用量を3ヵ月以上継続投与した経験の有無(図6)

日本リウマチ学会作成のガイドにおける「過去にMTX8mg/週を超える用量を3ヵ月以上継続投与した経験の有無」について、経験有が864例(50.9%)、無が694例(40.9%)でした。

図6 過去にMTX8mg/週を超える用量を3ヵ月以上継続投与した経験の有無

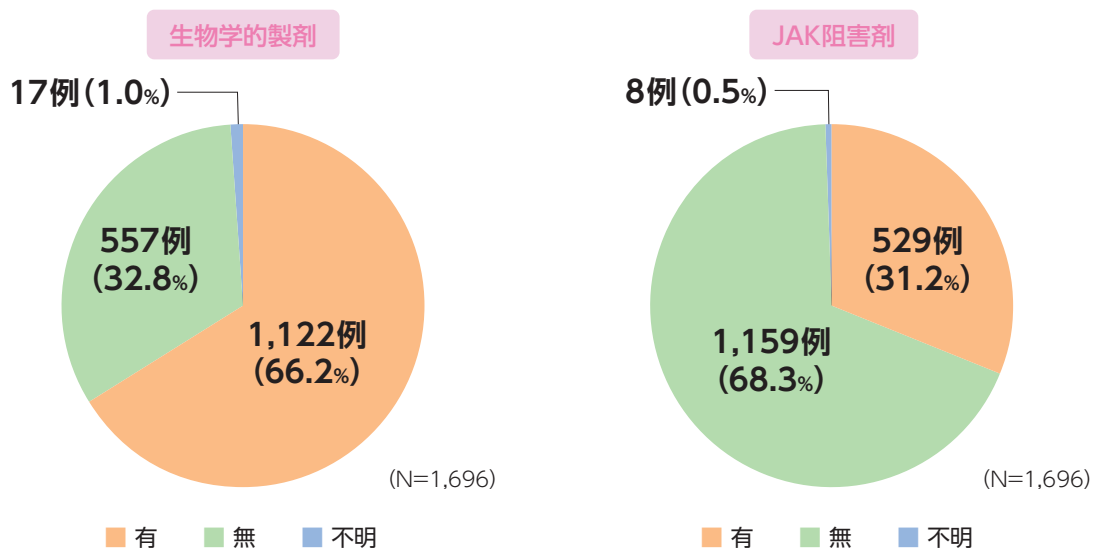


● 生物学的製剤及びヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤の投与歴の有無(図7)

登録患者1,696例において、生物学的製剤の投与歴有が1,122例(66.2%)、無が557例(32.8%)でした。

また、JAK阻害剤(本剤を除く)の投与歴有が529例(31.2%)、無が1,159例(68.3%)でした。

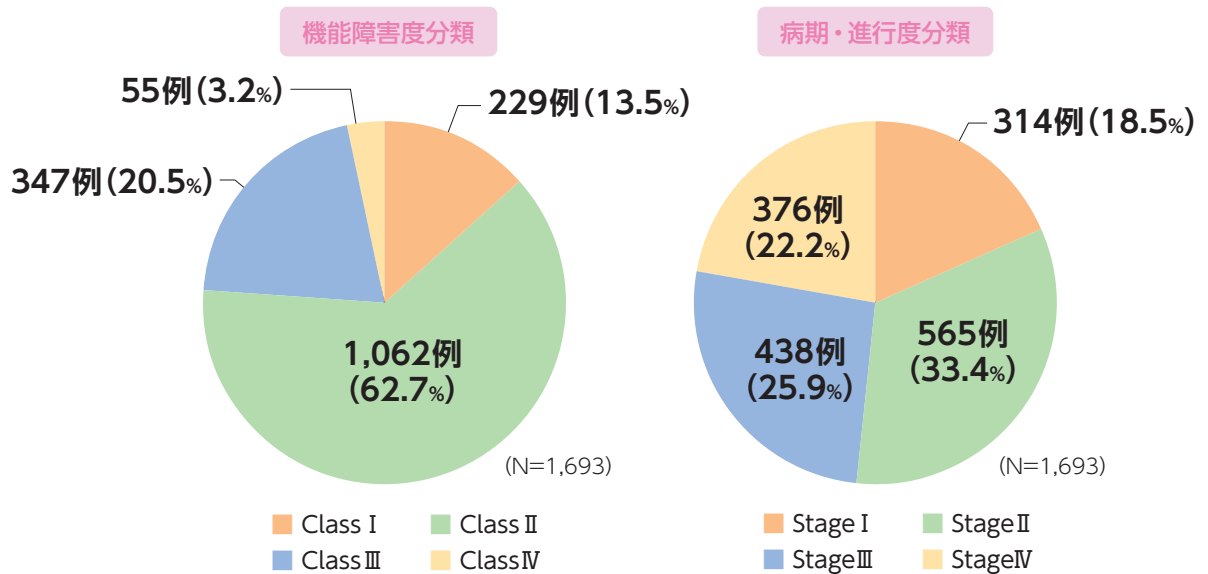
図7 生物学的製剤及びJAK阻害剤の投与歴の有無



●関節リウマチ機能障害度分類/病期分類・進行度分類(図8)

登録患者1,696例のうち本剤の使用理由がその他である3例を除く1,693例で集計を行ったところ、関節リウマチの機能障害度分類(1991年改訂基準)では、ClassI が229例(13.5%)、ClassIIが1,062例(62.7%)、ClassIIIが 347例(20.5%)、ClassIVは55例(3.2%)でした。また、関節リウマチの病期・進行度分類では、StageI が314例(18.5%)、StageIIが 565例(33.4%)、StageIIIが438例(25.9%)、StageIVが376例(22.2%)でした。

図8 関節リウマチ機能障害度分類/病期分類・進行度分類*1

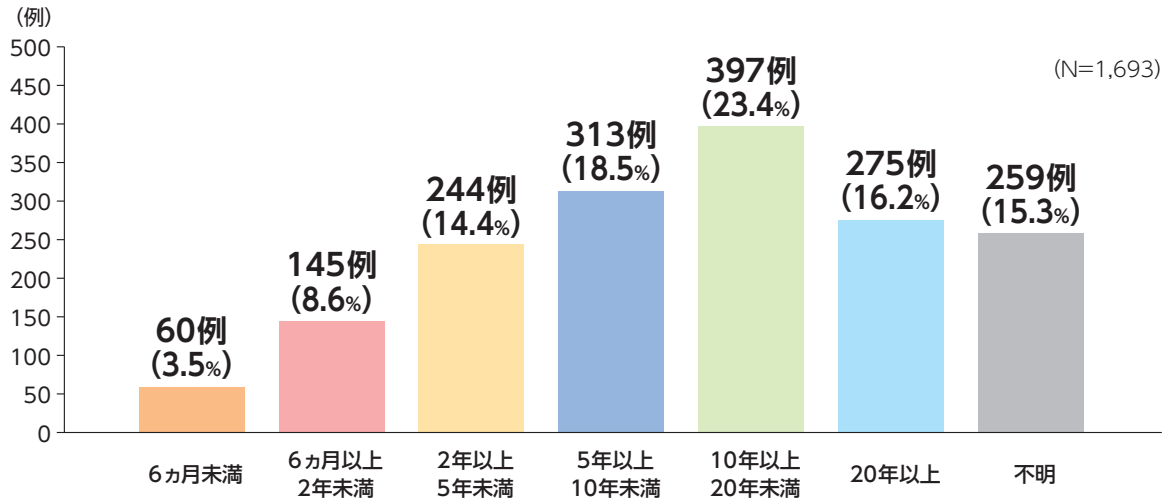


*1 割合は使用理由(診断名)が関節リウマチ(RA)の例数を分母として算出する。

● 罹病期間*1 (図9)

登録患者1,696例のうち本剤の使用理由がその他である3例を除く1,693例のうち罹病期間につき情報の入手が可能であった1,434例において集計を行ったところ、罹病期間は平均11.8年(中央値9年)でした。

図9 関節リウマチの罹病期間

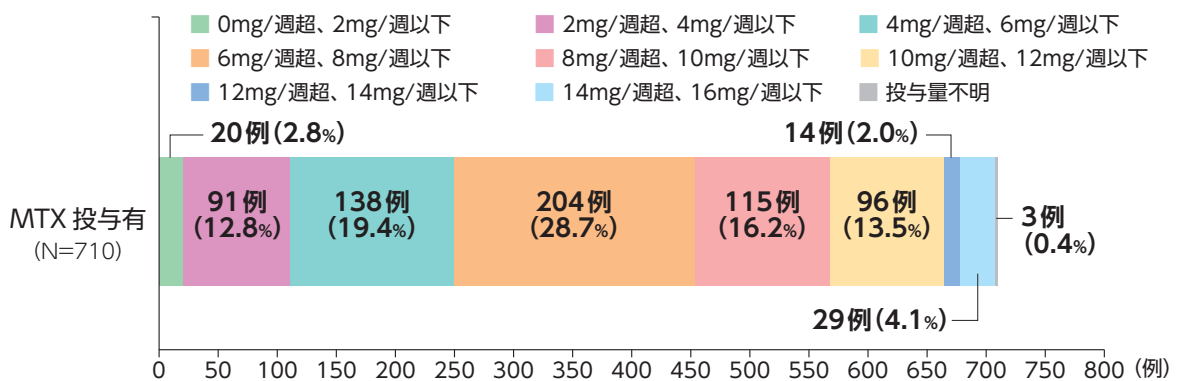


*1 割合は使用理由(診断名)が関節リウマチ(RA)の例数を分母として算出する。

● 本剤投与開始時のメトトレキサート(MTX)投与量

登録患者1,696例のうち、本剤投与開始時にMTXの投与有は710例(41.9%)、無は972例(57.3%)、不明は14例(0.8%)でした。また、本剤投与開始時におけるMTX投与量は8mg/週が202例(28.5%)と最も多く、次いで6mg/週が136例(19.2%)、10mg/週が114例(16.1%)でした(図10)。

図10 本剤投与開始時のMTX投与量

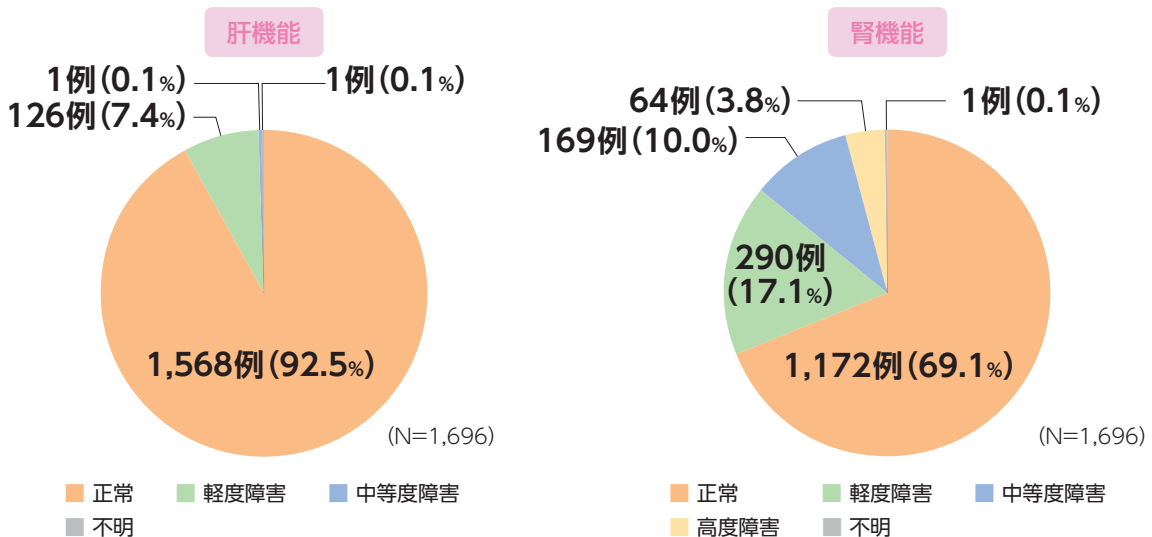


● 本剤投与開始時の肝機能、腎機能(図11)

登録患者1,696例の本剤投与開始時の肝機能は、正常1,568例(92.5%)、軽度障害126例(7.5%)、中等度障害1例(0.1%)、不明1例(0.1%)でした。

本剤投与開始時の腎機能は正常1,172例(69.1%)、軽度障害290例(17.1%)、中等度障害169例(10.0%)、高度障害64例(3.8%)、不明1例(0.1%)でした。

図11 本剤投与開始時の肝機能、腎機能



※肝・腎機能障害の程度は、グレード分類(p15、〈参考〉)を目安に、他の臨床検査値や臨床症状等を考慮し、担当医師により総合的に判断されたものです。

6. 用法及び用量
 通常、成人にはペフィシチニブとして150mgを1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)
 7.1 中等度の肝機能障害を有する患者に投与する場合には、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤投与の必要性を慎重に検討した上で、本剤50mg1日1回投与とすること。なお、十分な治療反応が得られない場合は、本剤の投与継続の必要性を検討すること。[2.3、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2、17.1.1 - 17.1.3参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)
 9.3 肝機能障害患者
 9.3.1 重度の肝機能障害を有する患者
 投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.3、7.1、8.8、10.2、11.1.4、16.6.2参照]
 9.3.2 中等度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類B)
 血中濃度が高くなり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.3、7.1、8.8、10.2、11.1.4、16.6.2、17.1.1-17.1.3参照]
 9.3.3 軽度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類A)
 副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.3、7.1、8.8、10.2、11.1.4、16.6.2、17.1.1-17.1.3参照]

スマイラフ®錠製品添付文書の「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」には、腎機能障害患者についての記載はありませんが、臨床投与経験は限られているため、腎機能障害患者への投与にはご注意ください。

〈参考〉投与開始時の肝機能障害・腎機能障害のグレード分類

肝機能障害のグレード分類

障害の程度	軽度障害	中等度障害	高度障害
総ビリルビン (mg/dL)	1.6以上～3.0未満	3.0以上～10未満	10以上
AST (GOT)・ALT (GPT) (IU/L)	50以上～100未満	100以上～500未満	500以上

Child-Pugh 分類	1 点	2 点	3 点
脳症	ない	軽度 (I、II)	時々昏睡 (III～)
腹水	ない	少量 (1～3L)	中等量 (3L～)
血清ビリルビン値 (mg/dL)	2.0 未満	2.0～3.0	3.0 超
血清アルブミン値 (g/dL)	3.5 超	2.8～3.5	2.8 未満
プロトロンビン活性値 (%)	70 超	40～70	40 未満

合計 (点)		
分類 A (軽度障害)	分類 B (中等度障害)	分類 C (高度障害)
5～6	7～9	10～15

腎機能障害のグレード分類

障害の程度	軽度障害	中等度障害	高度障害
血清クレアチニン (mg/dL)	1×Nを超え2未満	2以上～4未満	4以上
eGFR (mL/min/1.73m ²)	45以上～60未満	30以上～45未満	30未満

N: 施設正常値上限

(2) 安全性解析対象症例

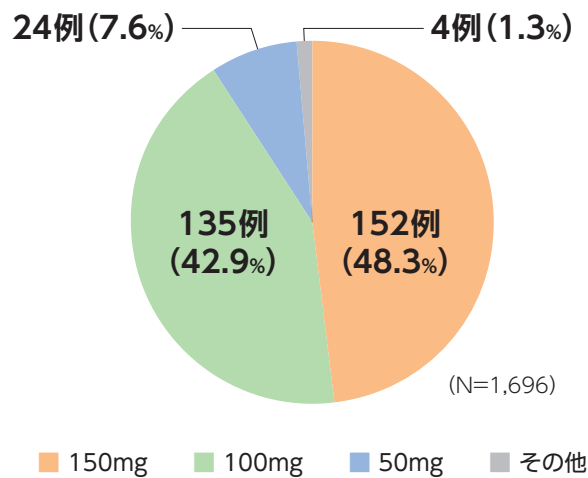
安全性解析対象症例371例のうちCL-RAJ2試験(国際共同継続投与試験)からの移行症例56例を除く新規登録症例315例を対象に解析を行いました。

1. 本剤の処方状況と合併症

●平均1日投与量・初回1日投与量

安全性解析対象症例の新規登録症例315例における本剤の平均1日投与量は124.6mg(中央値139.9mg)でした。初回1日投与量は150mgが152例(48.3%)、100mgが135例(42.9%)、50mgが24例(7.6%)でした(図12)。

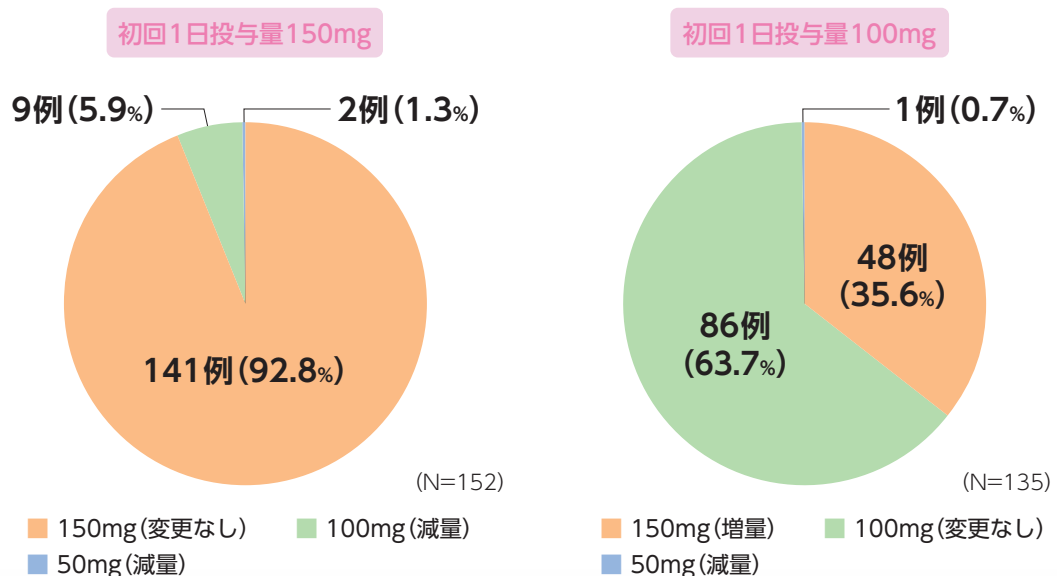
図12 初回1日投与量



●24週までの投与状況(図13)

初回1日投与量150mgであった152例の24週までの投与状況は、150mg(変更なし)が141例(92.8%)、100mg(減量)が9例(5.9%)でした。また、初回1日投与量100mgであった135例における24週までの投与状況は、150mg(増量)が48例(35.6%)、100mg(変更なし)が86例(63.7%)でした。

図13 24週までの投与状況

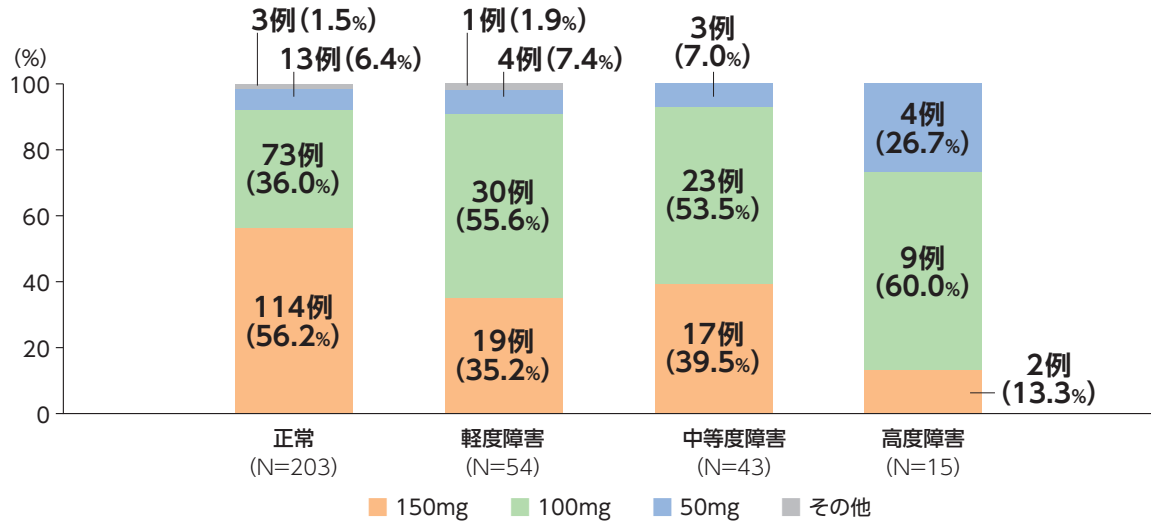


●腎機能別の初回1日投与量(図14)

安全性解析対象症例の新規登録症例315例における平均1日投与量は、腎機能正常の203例では127.9mg(中央値150.0mg)、軽度障害の54例では118.1mg(中央値124.7mg)、中程度障害の43例では123.1mg(中央値123.7mg)、高度障害の15例では107.6mg(中央値100.0mg)でした。

腎機能別の初回1日投与量は、以下の通りでした。

図14 腎機能別の初回1日投与量



スマイラフ®錠製品添付文書の「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」には、腎機能障害患者についての記載はありませんが、臨床投与経験は限られているため、腎機能障害患者への投与にはご注意ください。

●本剤投与例における主な合併症

安全性解析対象症例の新規登録症例315例において、合併症を有する症例は244例(77.5%)でした。主な合併症は以下の通りでした(表1)。

表1 主な合併症

項目		全例(%)	
対象症例		315 -	
合併症の有無	無	71 (22.5)	
	有	244 (77.5)	
項目[詳細(多重回答)]	全例(%)	項目[詳細(多重回答)]	全例(%)
骨粗鬆症	103 (42.2)	全身性エリテマトーデス	3 (1.2)
高血圧	84 (34.4)	不安障害	3 (1.2)
胃食道逆流性疾患	51 (20.9)	ステロイド糖尿病	3 (1.2)
高脂血症	27 (11.1)	関節痛	2 (0.8)
糖尿病	26 (10.7)	心不全	2 (0.8)
便秘	24 (9.8)	脳血管障害	2 (0.8)
間質性肺疾患	23 (9.4)	認知症	2 (0.8)
慢性腎臓病	21 (8.6)	椎骨脱臼	2 (0.8)
脂質異常症	20 (8.2)	ドライアイ	2 (0.8)
高尿酸血症	16 (6.6)	本態性高血圧症	2 (0.8)
慢性胃炎	15 (6.1)	葉酸欠乏	2 (0.8)
不眠症	14 (5.7)	胃潰瘍	2 (0.8)
B型肝炎ウイルス検査陽性	11 (4.5)	緑内障	2 (0.8)
シェーグレン症候群	10 (4.1)	肝機能異常	2 (0.8)
変形性関節症	9 (3.7)	脂肪肝	2 (0.8)
2型糖尿病	9 (3.7)	B型肝炎	2 (0.8)
甲状腺機能低下症	8 (3.3)	低カルシウム血症	2 (0.8)
変形性脊椎症	8 (3.3)	頭蓋内動脈瘤	2 (0.8)
狭心症	7 (2.9)	筋痙縮	2 (0.8)
高コレステロール血症	7 (2.9)	腎結石症	2 (0.8)
鉄欠乏性貧血	7 (2.9)	神経痛	2 (0.8)
腰部脊柱管狭窄症	7 (2.9)	胸膜炎	2 (0.8)
アレルギー性鼻炎	7 (2.9)	肺炎	2 (0.8)
慢性気管支炎	6 (2.5)	強皮症	2 (0.8)
非定型マイコプラズマ感染	6 (2.5)	副鼻腔炎	2 (0.8)
貧血	5 (2.0)	脊椎圧迫骨折	2 (0.8)
脳梗塞	5 (2.0)	口内炎	2 (0.8)
季節性アレルギー	5 (2.0)	緊張性頭痛	2 (0.8)
深部静脈血栓症	5 (2.0)	結核	2 (0.8)
喘息	4 (1.6)	亜鉛欠乏	2 (0.8)
気管支拡張症	4 (1.6)	線維筋痛	2 (0.8)
慢性心不全	4 (1.6)	自己免疫性甲状腺炎	2 (0.8)
末梢性ニューロパチー	4 (1.6)	掌蹠膿疱症	2 (0.8)
腎障害	4 (1.6)	椎間板突出	2 (0.8)
腎機能障害	4 (1.6)	大腸ポリープ	2 (0.8)
原発性胆汁性胆管炎	4 (1.6)	肺腫瘍	2 (0.8)
心房細動	3 (1.2)	B型肝炎再活性化	2 (0.8)
胆石症	3 (1.2)	身体症状症	2 (0.8)
うつ病	3 (1.2)	全身性強皮症	2 (0.8)
肺気腫	3 (1.2)	大球性貧血	1 (0.4)
痛風	3 (1.2)	不安定狭心症	1 (0.4)
疼痛	3 (1.2)	強直性脊椎炎	1 (0.4)

項目〔詳細(多重回答)〕	全例(%)	項目〔詳細(多重回答)〕	全例(%)
大動脈瘤	1 (0.4)	食道カンジダ症	1 (0.4)
無気肺	1 (0.4)	骨壊死	1 (0.4)
自己免疫性肝炎	1 (0.4)	胆管穿孔	1 (0.4)
高窒素血症	1 (0.4)	光線過敏性反応	1 (0.4)
背部痛	1 (0.4)	胸膜肥厚	1 (0.4)
ベーチェット症候群	1 (0.4)	じん肺症	1 (0.4)
乳癌	1 (0.4)	サイトメガロウイルス性肺炎	1 (0.4)
細気管支炎	1 (0.4)	結節性多発動脈炎	1 (0.4)
頸動脈狭窄	1 (0.4)	多発性筋炎	1 (0.4)
手根管症候群	1 (0.4)	痒疹	1 (0.4)
白内障	1 (0.4)	そう痒症	1 (0.4)
蜂巣炎	1 (0.4)	肺塞栓症	1 (0.4)
頸腕症候群	1 (0.4)	肺線維症	1 (0.4)
チェーン・ストークス呼吸	1 (0.4)	肺真菌症	1 (0.4)
胆汁うっ滞	1 (0.4)	腎嚢胞	1 (0.4)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.4)	統合失調症	1 (0.4)
慢性呼吸不全	1 (0.4)	睡眠時無呼吸症候群	1 (0.4)
慢性副鼻腔炎	1 (0.4)	慢性甲状腺炎	1 (0.4)
結腸癌	1 (0.4)	潰瘍	1 (0.4)
冠動脈バイパス	1 (0.4)	蕁麻疹	1 (0.4)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.4)	尿管管間質性腎炎	1 (0.4)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.4)	リウマチ性血管炎	1 (0.4)
下痢	1 (0.4)	腎疾患による浮腫	1 (0.4)
憩室炎	1 (0.4)	ヘリコバクター感染	1 (0.4)
腸憩室	1 (0.4)	食道静脈瘤	1 (0.4)
排尿困難	1 (0.4)	血管性認知症	1 (0.4)
胃腸障害	1 (0.4)	関節形成	1 (0.4)
慢性糸球体腎炎	1 (0.4)	腎性貧血	1 (0.4)
膜性糸球体腎炎	1 (0.4)	甲状腺腫瘍	1 (0.4)
耐糖能障害	1 (0.4)	透析	1 (0.4)
ヘモグロビン減少	1 (0.4)	リンパ増殖性障害	1 (0.4)
痔核	1 (0.4)	心臓弁膜疾患	1 (0.4)
手切断	1 (0.4)	食欲減退	1 (0.4)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.4)	糖尿病性腎症	1 (0.4)
肝硬変	1 (0.4)	節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 (MALT型)	1 (0.4)
B型肝炎抗体陽性	1 (0.4)	動脈閉塞性疾患	1 (0.4)
高カルシウム血症	1 (0.4)	ダニ皮膚炎	1 (0.4)
過角化	1 (0.4)	脊椎すべり症	1 (0.4)
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.4)	処置後甲状腺機能低下症	1 (0.4)
高リン酸塩血症	1 (0.4)	皮膚腫瘍	1 (0.4)
緊張性膀胱	1 (0.4)	レヴィ小体型認知症	1 (0.4)
低ナトリウム血症	1 (0.4)	肺嚢胞	1 (0.4)
ビタミン欠乏症	1 (0.4)	B型肝炎コア抗体陽性	1 (0.4)
損傷	1 (0.4)	薬物性肝障害	1 (0.4)
過敏性腸症候群	1 (0.4)	消化管粘膜下腫瘍	1 (0.4)
肝障害	1 (0.4)	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4)
僧帽弁閉鎖不全症	1 (0.4)	脊柱管狭窄症	1 (0.4)
僧帽弁置換	1 (0.4)	不明	0 (0.0)
腎摘除	1 (0.4)		
ニコチン酸欠乏	1 (0.4)		

●他剤から本剤への切り替え状況

安全性解析対象症例の新規登録症例315例において、前治療の経験を有する症例は267例(84.8%)でした。他剤から本剤への切り替え状況の詳細は以下の通りでした(表2)。

表2 他剤から本剤への切り替え状況

項目		本剤への切替*	
対象症例		315	-
生物学的製剤の使用状況		229 / 233	(98.3)
生物学的製剤の種類 (多重回答)	トシリズマブ(遺伝子組換え)	105 / 106	(99.1)
	アバタセプト(遺伝子組換え)	96 / 97	(99.0)
	エタネルセプト(遺伝子組換え)	65 / 66	(98.5)
	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)	60 / 60	(100.0)
	ゴリムマブ(遺伝子組換え)	58 / 58	(100.0)
	アダリムマブ(遺伝子組換え)	33 / 33	(100.0)
	サリルマブ(遺伝子組換え)	32 / 33	(97.0)
	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	25 / 25	(100.0)
	プラリア	9 / 9	(100.0)
	シムジア	6 / 6	(100.0)
	エタネルセプトBS[後続1]	4 / 4	(100.0)
	オレンシア	3 / 3	(100.0)
	アクテムラ	2 / 2	(100.0)
	エンブレル	1 / 1	(100.0)
	シンポニー	1 / 1	(100.0)
トルツ	1 / 1	(100.0)	
JAK阻害剤の使用状況		113 / 116	(97.4)
JAK阻害剤の種類 (多重回答)	バリシチニブ	76 / 78	(97.4)
	トファシチニブクエン酸塩	69 / 70	(98.6)
	オルミエント	2 / 2	(100.0)
	リンヴォック	1 / 1	(100.0)
MTXの使用状況		24 / 115	(20.9)
MTXの種類	メトトレキサート	24 / 115	(20.9)
ステロイドの使用状況		16 / 126	(12.7)
ステロイドの種類 (多重回答)	プレドニゾロン	12 / 115	(10.4)
	メチルプレドニゾロン	3 / 5	(60.0)
	コートリル	2 / 4	(50.0)
	デキサメタゾンパルミチン酸エステル	1 / 1	(100.0)
	ケナコルト-A	0 / 1	(0.0)
	ソル・メドロール	0 / 1	(0.0)
	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	0 / 1	(0.0)
	ベタメタゾン	0 / 0	-
	メドロール	0 / 2	(0.0)
	リメタゾン	0 / 3	(0.0)
免疫抑制剤の使用状況		15 / 40	(37.5)
免疫抑制剤の種類 (多重回答)	タクロリムス水和物	14 / 32	(43.8)
	アザチオプリン	1 / 1	(100.0)
	レフルノミド	0 / 2	(0.0)

*割合は、各薬剤で記入された投与開始日が本剤投与開始日より前である、または、投与開始日の欄で「不明」が選択され、「本剤投与開始前に開始」が選択されている各薬剤使用症例の例数を分母として算出した。

●24週時点における投与状況及び中止理由と継続率

安全性解析対象症例の新規登録症例315例において、24週時に本剤を継続中の症例は189例(60.0%)、24週以前に中止した症例は120例(38.1%)でした。中止した理由は以下の通りでした(表3)。

表3 24週時点における投与状況及び中止理由

項目		症例数(%)	
対象症例		315 -	
24週時点での 投与状況	24週時点で継続中	189 (60.0)	
	24週以前に中止	120 (38.1)	
	初回処方以降、24週までに再来院なし	0 (0.0)	
	調査途中から24週までに再来院なし(最終来院日まで投与継続)	2 (0.6)	
	24週までに転院(最終来院日まで投与継続)	4 (1.3)	
中止理由 (多重回答)	有害事象発現	34 (10.8)	
	効果不十分	72 (22.9)	
	原疾患の症状悪化	5 (1.6)	
	原疾患の症状改善	0 (0.0)	
	患者の希望(有害事象発現除く)	11 (3.5)	
	その他	7 (2.2)	
	詳細 (多重回答)	炎症が遷延して貧血が進行した	1 (0.3)
		金銭面で継続困難、中止希望あり、中止した	1 (0.3)
		当初からリンパ球が少ないため減量	1 (0.3)
		当初からリンパ球が少ないため念のため休薬	1 (0.3)
肺炎にて死亡		1 (0.3)	
費用が払えないと		1 (0.3)	
無効		1 (0.3)	
	無効中止	1 (0.3)	

2. 副作用*の発現状況

登録症例1,696例のうち調査票の回収が可能であった371例(安全性解析対象症例)における副作用*の発現は96例(25.88%)でした。副作用及び重篤度別の副作用*の発現状況は以下の通りでした(表4)。なお、副作用*の発現状況は、今後の調査票の回収により変化する可能性があります。

* 本剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

表4 副作用*発現状況

安全性解析対象症例数	製造販売後調査等の状況		
	全体	重篤	非重篤
安全性解析対象症例数	371		
副作用*等の発現症例数	96	18	81
副作用*等の発現割合	25.88%	4.85%	21.83%
副作用*等の種類	副作用*等の種類別発現症例数(発現割合)		
	全体	重篤	非重篤
感染症および寄生虫症	29 (7.82%)	8 (2.16%)	21 (5.66%)
帯状疱疹	9 (2.43%)	1 (0.27%)	8 (2.16%)
肺炎	7 (1.89%)	4 (1.08%)	3 (0.81%)
膀胱炎	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
上咽頭炎	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
腎盂腎炎	2 (0.54%)	2 (0.54%)	0 (0.00%)
口腔ヘルペス	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
気管支炎	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
胃腸炎	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
感染	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
尿路感染	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
腔感染	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
感染性腸炎	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
結腸癌	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
血液およびリンパ系障害	6 (1.62%)	0 (0.00%)	6 (1.62%)
貧血	3 (0.81%)	0 (0.00%)	3 (0.81%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
リンパ球減少症	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
好中球減少症	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
代謝および栄養障害	3 (0.81%)	0 (0.00%)	3 (0.81%)
脂質異常症	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
高トリグリセリド血症	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
神経系障害	4 (1.08%)	1 (0.27%)	3 (0.81%)
浮動性めまい	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
感覚鈍麻	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
錯感覚	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
中枢神経系ループス	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)

* 本剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

MedDRA/J Version (23.1)

副作用*等の種類	副作用*等の種類別発現症例数(発現割合)		
	全体	重篤	非重篤
心臓障害	2 (0.54%)	2 (0.54%)	0 (0.00%)
心不全	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
肺性心	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
血管障害	2 (0.54%)	2 (0.54%)	0 (0.00%)
大動脈瘤	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
深部静脈血栓症	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (1.89%)	3 (0.81%)	4 (1.08%)
上気道の炎症	3 (0.81%)	0 (0.00%)	3 (0.81%)
急性呼吸不全	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
窒息	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
間質性肺疾患	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
誤嚥性肺炎	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
咳喘息	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
胃腸障害	12 (3.23%)	1 (0.27%)	11 (2.96%)
上腹部痛	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
便秘	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
下痢	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
悪心	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
出血性腸憩室	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
胃炎	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
舌炎	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
口内炎	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
舌潰瘍	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
肝胆道系障害	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
肝機能異常	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
肝障害	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
皮膚および皮下組織障害	5 (1.35%)	0 (0.00%)	5 (1.35%)
発疹	3 (0.81%)	0 (0.00%)	3 (0.81%)
そう痒症	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
皮膚潰瘍	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
筋肉痛	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (1.89%)	1 (0.27%)	6 (1.62%)
倦怠感	3 (0.81%)	0 (0.00%)	3 (0.81%)
死亡	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
顔面浮腫	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
浮腫	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
口渇	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)

* 本剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

MedDRA/J Version (23.1)

副作用*等の種類	副作用*等の種類別発現症例数(発現割合)		
	全体	重篤	非重篤
臨床検査	33 (8.89%)	0 (0.00%)	33 (8.89%)
リンパ球数減少	19 (5.12%)	0 (0.00%)	19 (5.12%)
白血球数減少	6 (1.62%)	0 (0.00%)	6 (1.62%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (1.35%)	0 (0.00%)	5 (1.35%)
好中球数減少	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
肝酵素上昇	2 (0.54%)	0 (0.00%)	2 (0.54%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
血小板数減少	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
血小板数増加	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
好中球百分率減少	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
リンパ球百分率減少	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
B型肝炎DNA測定陽性	1 (0.27%)	0 (0.00%)	1 (0.27%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)
腱断裂	1 (0.27%)	1 (0.27%)	0 (0.00%)

* 本剤との因果関係が否定できない有害事象を副作用とした。

MedDRA/J Version (23.1)

参考資料1

全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド (2020年2月1日改訂版)

ペフィシチニブはヤヌスキナーゼファミリー（JAK1/JAK2/JAK3/TYK2）を阻害するJAK阻害薬であり、複数のサイトカインシグナルの伝達抑制による免疫抑制作用により抗リウマチ作用を示す薬剤である¹⁾。2019年3月に本邦でRAの適応が承認された。

【ガイドの目的】

ペフィシチニブは、関節リウマチ患者の臨床症状の改善・関節破壊進行の抑制・身体機能の改善が臨床試験により証明された薬剤であるが、投与中に重篤な有害事象を合併することがある¹⁻³⁾。本指針は国内外で実施された臨床試験の結果を基に、市販後調査におけるペフィシチニブ投与にあたって、その適応や、有害事象の予防・早期発見・治療のための注意点を示し、薬剤の適正使用を促すことを目的とした。本ガイドは、現時点における臨床試験の成績に基づき作成されたものである。今後、市販後臨床試験調査の成績を反映した[実地臨床における適正使用のためのガイド]を策定する予定である。

【対象患者】

1. 過去の治療において、メトトレキサート (MTX) 8mg/週を超える用量を3ヶ月以上継続投与してもコントロール不良の関節リウマチ患者。

現時点において安全性の観点からMTXを投与できない患者(感染症リスクの高い患者、腎機能障害・間質性肺炎のためMTXを投与できない患者など)は原則として対象としないことが望ましい。

- ・ 疼痛関節6関節以上
- ・ 腫脹関節6関節以上
- ・ CRP2.0mg/dl以上あるいはESR28mm/hr以上

上記3項目を満たさなくても患者において

- ・ DAS28-ESR、SDAI、CDAIでModerate activity以上のいずれかを認める場合も使用を考慮する。

2. さらに、日和見感染に対する安全性を配慮して以下の3項目を満たすことが強く推奨される。

- ・ 末梢血白血球4000/mm³以上
- ・ 末梢血リンパ球1000/mm³以上
- ・ 血中β-D-グルカン陰性

【用法・用量】

通常、成人にはペフィシチニブとして150mgを1日1回食後に経口投与する。

なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

(1) 中等度の肝機能障害を有する患者 (Child-Pugh分類クラスB) に投与する場合には、血中濃度が高くなり、副作用が強くなるおそれがある。これらの患者に投与する場合は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤投与の必要性を慎重に検討した上で、本剤50mg1日1回投与とすること。なお、十分な治療反応が得られない場合は、本剤の投与継続の必要性を検討すること。

(2) 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、他のヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤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、これらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。

【投与禁忌】

- ・ 重篤な感染症 (敗血症など) の患者
- ・ 活動性結核の患者
- ・ 重度の肝機能障害を有する患者
- ・ 好中球数が500/mm³未満の患者
- ・ リンパ球数が500/mm³未満の患者
- ・ ヘモグロビン値が8g/dl未満の患者
- ・ 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- ・ 妊婦または妊娠している可能性のある婦人、授乳婦
- ・ 悪性腫瘍を有していると診断された患者

【慎重投与：次の患者には慎重に投与すること】

- ・感染症の患者又は感染症が疑われる患者
- ・結核既感染の患者
- ・易感染性の状態にある患者
- ・高齢者
- ・腸管憩室のある患者
- ・好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者
- ・中等度、軽度の肝機能障害を有する患者
- ・腎機能障害を有する患者
- ・間質性肺炎の既往歴のある患者
- ・先天性QT短縮症候群の患者

【注意事項】

1. リウマチ専門医等の生物学的製剤治療の経験を十分に有する医師が勤務し、重篤な副作用が出現した際に、緊急かつ十分な対応が可能な施設で投与を行うこと。

2. 感染症

本剤は免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、感染症に対する宿主免疫反応に影響を及ぼす可能性がある。国内外の臨床試験¹⁻³⁾や過去のJAK阻害薬使用例で、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染などによる重篤な感染症および死亡例が報告されている。

本剤の投与に際しては慢性感染症(慢性副鼻腔炎、歯周感染症、痔瘻など)に注意すること、治療中は十分な観察を行い、投与中に重篤な感染症が発現した場合は速やかに本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行い、感染症のコントロールができるまでは再投与しないこと。

また、患者に対し、発熱、倦怠感が出現した場合は、速やかに主治医に相談するよう指導すること。なお、呼吸器感染はその頻度と生命予後への影響から重要であり、副作用対策の観点から以下の項目に注意して投与を行う必要がある。また、本剤投与中に発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、細菌性肺炎・結核・ニューモシスチス肺炎・薬剤性肺障害・原疾患に伴う肺病変などを想定した対処を行う。フローチャートおよび「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き(日本呼吸器学会)」等を参照のこと。

1) 呼吸器感染症

- ・胸部X線撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましい。
- ・サイトカインシグナル伝達を阻害する事によって、CRPなどの炎症マーカーや、発熱、倦怠感といった症状が、感染症合併時に抑制される可能性があるため、特に臨床症候の変化に注意が必要である。
- ・サイトカインを標的とする生物学的製剤の市販後調査で明らかにされた肺炎・重篤感染症危険因子が重複する患者(高齢、肺合併症、副腎皮質ステロイド投与、糖尿病、など)への本剤の使用は、治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ投与する。また、本剤の特徴に関して、家族にも十分注意するよう指導する必要がある。
- ・呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンは可能な限り接種すべきであり、65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種も積極的に考慮すべきである。

2) 結核・非結核性抗酸菌症

- ・国内外の臨床試験¹⁻³⁾や過去のJAK阻害薬使用例で、種々の抗酸菌感染や播種性結核(粟粒結核)が報告されており、結核・非結核性抗酸菌症に注意が必要である。
- ・スクリーニング時には問診・インターフェロン- γ 遊離試験(クオンティフェロン、T-SPOT)またはツベルクリン反応・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、肺結核を始めとする感染症の有無について総合的に判定する。
- ・結核の既感染者、胸部X線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影(胸膜肥厚、索状影、5mm以上の石灰化影)を有する患者、インターフェロン- γ 遊離試験あるいはツベルクリン反応が強陽性の患者は潜在性結核を有する可能性があるため、必要性およびリスクを十分に評価し慎重な検討を行った上で、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には本剤の開始を考慮してもよい。
- ・潜在性結核の可能性が高い患者では、本剤開始3週間前よりイソニアジド(INH)内服(原則として300mg/日、低体重者には5mg/kg/日に調節)を6~9ヶ月行なう。
- ・非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでない。

3) ニューモシスチス肺炎

- ・ニューモシスチス肺炎は、諸外国に比較して本邦関節リウマチ患者での発現頻度が非常に高く、本剤投与中においても報告例が存在する。危険因子(高齢、肺合併症、副腎皮質ステロイド投与、糖尿病、末梢血リンパ球減少など)を複数有する患者ではST合剤などによるニューモシスチス肺炎の発症抑制を考慮する。

4) ヘルペスウイルスを含むウイルス感染症

- ・これまでの臨床試験で、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な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たことから、ヘルペスウイルスなどの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。また、投与開始前に初発症状と早期受診を患者に説明し、重篤化を防止する。特に、带状疱疹の既往のある患者では、治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ、投与することが望ましい。このほか、Epstein-Barrウイルス、サイトメガロウイルスの再活性化なども報告されている。

5) B型肝炎およびB型肝炎ウイルス再活性化

- ・国内外の臨床試験でB型肝炎およびB型肝炎ウイルス(HBV)再活性化が報告されている。HBV感染者(キャリアおよび既往感染者)に対しては、日本リウマチ学会による「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」および日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」を参考に処置する。C型肝炎ウイルス(HCV)感染者(キャリア)への本剤の投与例は少なく、一定の見解は得られていない。したがって、現時点ではキャリアへの投与は避けるのが望ましい。

3. 悪性腫瘍

他のJAK阻害薬では因果関係は明らかでないものの、固形癌、悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患の発現が国内外の臨床試験で報告¹⁻³⁾されている。個々の症例でリスク・ベネフィットを熟慮し、患者に十分説明した上で、適応を慎重に判断すること。悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変(食道、子宮頸部、大腸など)を有する患者への投与は避けることが望ましい。

4. 血液およびリンパ系障害

本剤投与中は、定期的に、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値を測定し、好中球 $1000/\text{mm}^3$ 未満、リンパ球 $500/\text{mm}^3$ 未満、ヘモグロビン $8\text{g}/\text{dl}$ 未満または $2\text{g}/\text{dl}$ 以上の低下を示した場合は、本剤の投与を中止し、原因を精査する。

5. 代謝および栄養障害

本剤投与によってコレステロール値、中性脂肪値等の脂質系の検査項目の上昇が報告されている。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。異常値を認めた場合は、必要に応じて日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患予防ガイドラインなどにのっとり脂質異常症治療薬の投与を行うこと。

6. 肝機能障害

肝機能障害が出現することがあるため、本剤投与中は、定期的にトランスアミナーゼ値を測定するなど慎重に観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行う。

7. 筋肉痛、筋攣縮

CPKの増加や筋攣縮、筋肉痛がみられることがあるので、定期的に血中CPK値を測定するなど、慎重に観察し、異常がみられた場合は適切な処置を行う。

8. 腸管憩室炎

本剤投与中に消化管穿孔を起こした症例の報告がある。憩室炎の既往・合併例には慎重な投与が必要である。なお、消化管穿孔が疑われる症状が認められた場合には、腹部X線検査、CT検査等を実施する。

9. 間質性肺炎

本邦で本剤投与中に間質性肺炎を起こした症例の報告がある。治療開始前に、KL-6値測定、胸部X線検査(必要であればCT検査)等を行い、間質性肺炎の既往・合併、65歳以上の高齢、喫煙歴などのリスク因子を考慮する。投与中の患者で発熱、咳、呼吸困難等の呼吸器症状がみられた場合には、速やかに経皮的酸素濃度測定、KL-6値測定、胸部X線検査(必要であればCT検査)等を実施する。

10. 周術期の管理

本剤投与中の周術期リスク、手術後の創傷治癒、周術期の休薬に関するエビデンスは十分でない。現段階では、周術期には本剤の休薬を含む慎重な対応が必要である。また、CRP、白血球数も参考とするが、局所症状の観察を十分に行い手術部位感染(SSI)の早期発見に努める。その診断においては、休薬による関節リウマチの再燃との鑑別が必要である。手術後は創がほぼ完全に治癒し、SSIの合併がないことを確認した後の再投与が望ましい。

11. 高齢者

国内外の臨床試験¹⁻³⁾や過去のJAK阻害薬を使用した高齢者において、重篤な有害事象が認められている。本剤は尿中および糞便中に排泄されるが、高齢者では肝臓や腎臓の機能が低下している場合が多いので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら、患者の状態に応じて本剤100mgを1日1回など、減量を考慮すること。

12. 不整脈

国内外の臨床試験¹⁻³⁾で、種々の不整脈や心電図上QT短縮が認められている。スクリーニング時には問診および心電図検査を施行し、胸部症状に留意しながら治療を行うこと。

異常を認めた際は、適宜循環器内科にコンサルトを行うことを推奨する。

13. ワクチン接種

带状疱疹(水痘)、麻疹、風疹、おたふくかぜ、BCGなどの生ワクチン接種は、本剤投与中は禁忌である。また、生ワクチン接種は、本剤投与中止後、一定の間隔を空けることが望ましい。接種に際しては併用薬剤や年齢・肝、腎機能障害など患者背景を考慮する必要がある。

14. 妊婦、産婦、授乳婦

ラットで催奇形性、ウサギで胚・胎児致死作用が報告されている。また、ラットで乳汁への移行が報告されているので、妊婦、産婦、授乳婦への投与はしないこと。妊娠可能な婦人には本剤投与中、投与終了後、少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うように指導すること。

15. 結核の無症状病原体保有者への対応

結核の無症状病原体保有者への対応については、厚生労働省健康局結核感染症課長通知(平成19年6月7日健感発第0607001号)を参照すること。(同内容は厚生労働省ホームページ「感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について2 結核」の項<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-02-02.html>に掲載。)すなわち、結核の無症状病原体保有者と診断し、結核医療を必要とすると認められる場合は“潜在性結核感染症”として、感染症法(平成10年法律第114号)第12条第1項の規定による事項を最寄りの保健所に直ちに届出なければならない。

16. 注意事項

ガイドは保険診療の規則とは必ずしも一致しないため検査や治療については保険診療の規則に留意すること。特に、 β -D-グルカン、インターフェロン γ 遊離試験(クオンティフェロン、T-SPOT)、KL-6、CT、心電図、INH等による潜在性結核感染症治療、ST合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制などの保険適応については注意されたい。潜在性結核感染症の治療については日本結核病学会の潜在性結核感染症治療指針(Kekkaku Vol. 88, No.5:497_512, 2013)を、また、その公費負担の適応については感染症法第37条および厚生労働省健康局結核感染症課長通知(平成19年8月1日健感発第0801001号)を参考に検討すること。ST合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制については、厚生労働省保険局医療課長通知(平成24年2月1日保医発0201第2号)を参考に治療と公費負担の適用について検討すること。

17. 薬剤相互作用

本剤は、CYP3A4阻害作用を有している⁶⁾。CYP3A基質であるタクロリムス(Tac)との併用で、**やむを得ず併用する場合は、Tac濃度が上昇する可能性がある**ので、Tac併用時には、Tac濃度やTacの副作用に注意すること。ミダゾラムなどCYP3A基質となりうる薬剤の併用にも注意すること。

また、本剤はP糖タンパクの基質である⁶⁾。ベラパミルの併用で、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることにも注意すること。

一般社団法人日本リウマチ学会
ガイドライン委員会
RA治療薬ガイドライン小委員会
委員長 川人 豊
(2020.2.1)

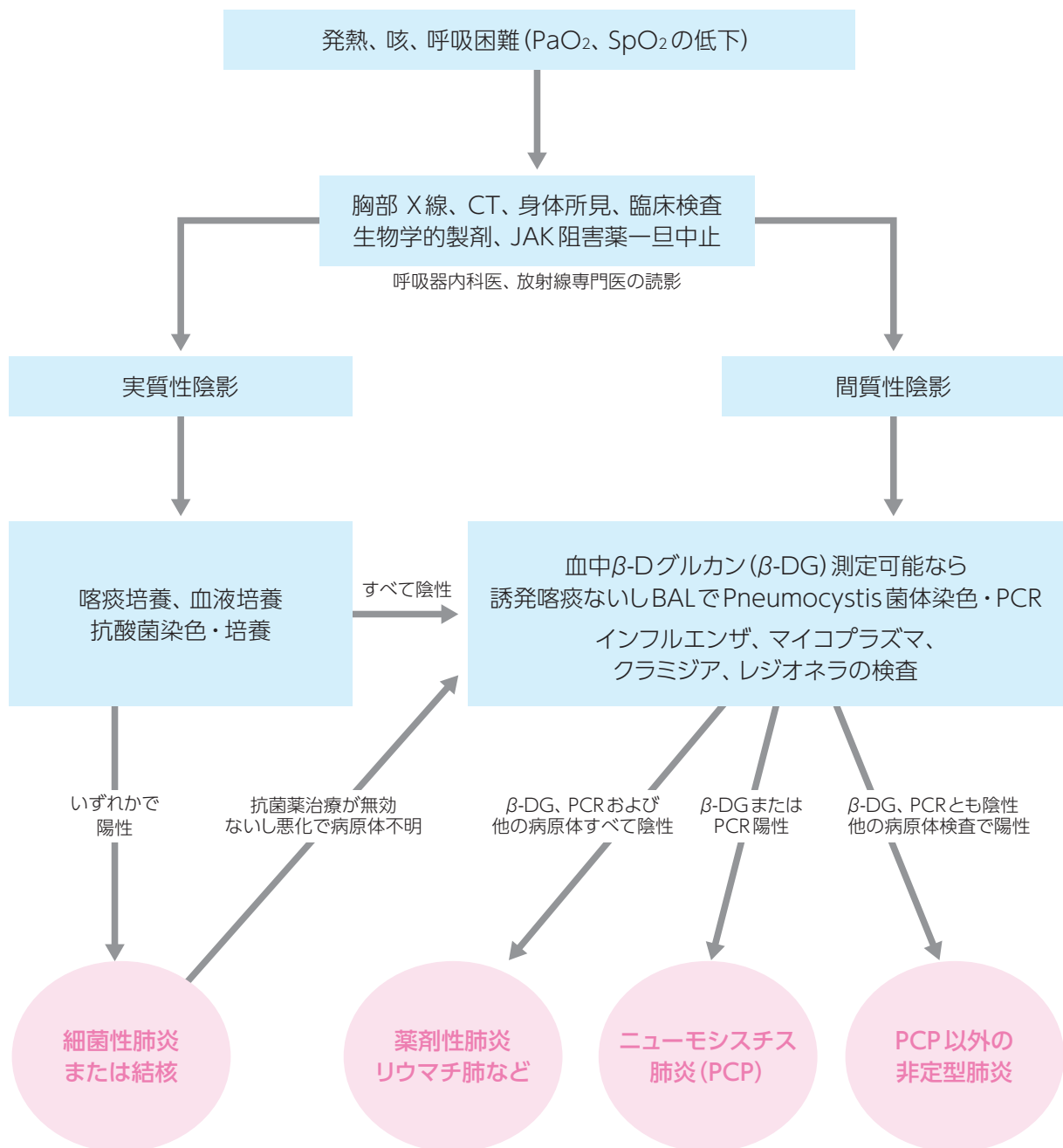
文献

1. Annals of the Rheumatic Diseases 2016 ; 75 : 1057-1064.
2. Arthritis & Rheumatology 2017 ; 69 : 709-719.
3. Arthritis & Rheumatology 2017 ; 69 : 932-942.
4. 医薬品リスク管理計画書. アステラス製薬株式会社 2019
5. 特定使用成績調査 実施計画書. アステラス製薬株式会社 2019
6. 医薬品インタビューフォーム スマイラフ錠. アステラス製薬株式会社 2019

更新記録

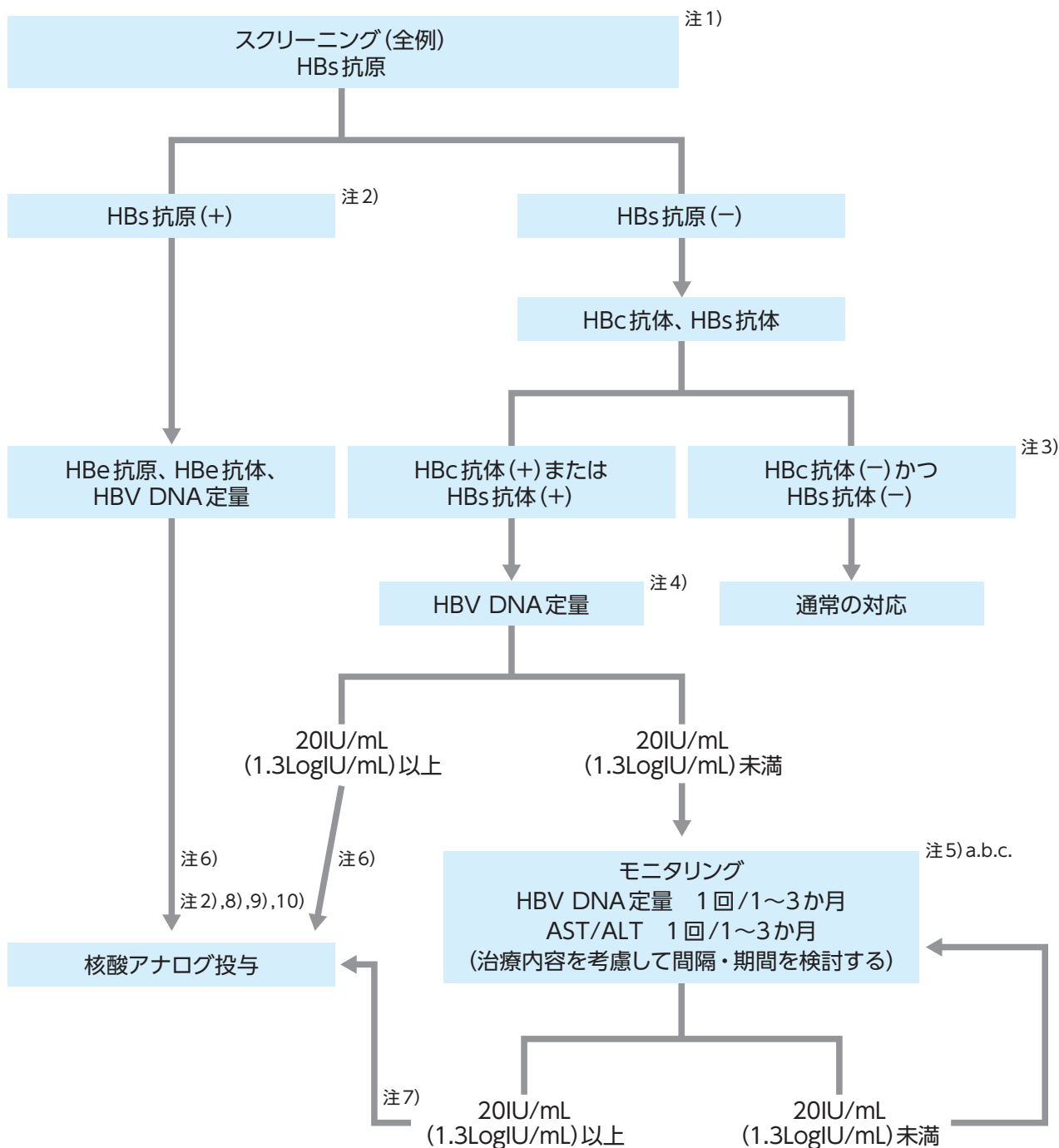
2019年6月 全例市販後調査のためのペフィシチニブ使用ガイドライン初版策定
2020年2月 改訂第2版

生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート



日本リウマチ学会：全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド(2020年2月1日改訂版)
https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_pecicitinib/(最終アクセス日：2021年8月20日)
https://www.ryumachi-jp.com/info/pecicitinib_c.pdf(最終アクセス日：2021年8月20日)

免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン



補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs抗原陽性あるいはHBs抗原陰性例の一部においてHBV再活性化によりB型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、Hbc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、Hbc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・Hbc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHbc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回化学療法開始時にHbc抗体、HBs抗体未測定の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。

注5)

a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(±ステロイド)、フルダラビンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1~3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定(感度0.005IU/mL)で代用することを考慮する。

注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始すること。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20IU/mL(1.3LogIU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20IU/mL未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1IU/mL未満陽性(低値陽性)の場合は、HBV DNAを追加測定して20IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。

①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。

②スクリーニング時にHbc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20IU/mL(1.3LogIU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

5) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第3.4版)」2021年5月, P78-80
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b (2021年8月参照)



製造販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町2-5-1

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター ☎ 0120-189-371
[医薬品情報サイト] <https://amn.astellas.jp/>

(‘21年9月印刷) DMC-NK

SMR34002Z02