

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.5

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. はじめに	p4
II. 特定使用成績調査(全例調査)の中間結果報告	p5
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	p5
2. 特定使用成績調査(全例調査)について(中間結果報告)	p7
(1)登録症例全例の患者背景	p7
● 症例構成	p7
● 患者背景	p8
(2)安全性解析対象症例	p9
1. 本剤の処方状況、前治療/併用薬並びに既往歴/合併症	p9
● MTX適合状況	p9
● 初回1日投与量	p9
● 年齢別初回1日投与量	p9
● 肝機能別初回1日投与量	p10
● 腎機能別初回1日投与量	p10
● 投与開始時MTX投与量	p11
● 過去に使用した前治療薬	p11
● 本剤投与開始前の前治療(RA治療)	p12
● 本剤投与開始後の併用薬(RA治療)	p13
● 24週時点における投与状況	p14
● 高齢者・非高齢者別24週時点における投与状況	p14
● 腎機能の程度別24週時点における投与状況	p14
● 24週時点での中止理由	p15
● 本剤投与継続率	p15
● 本剤投与例における主な既往歴	p16
● 本剤投与例における主な合併症	p16

2. 副作用の発現状況	p17
● 副作用発現状況	p17
● 死亡症例の患者背景	p17
● 死亡症例一覧	p18
● 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍の発現状況	p24
● 悪性腫瘍発現症例一覧	p24
● 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍の発現時期別の状況	p26
● 重要な特定されたリスク：重篤な感染症の発現状況	p27
● 重要な特定されたリスク：带状疱疹の発現状況	p27
● 带状疱疹ワクチンの初回接種時期	p28
● 特別な有害事象：静脈血栓塞栓症の発現状況	p28
● 心血管・脳血管系副作用発現状況	p28
● MTX条件別の副作用発現状況	p29
● 副作用一覧	p30
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	p33
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	p38
参考資料3 スマイラフ®錠50mg、100mg特定使用成績調査 (全例調査)概要	p40

I. はじめに

ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤「スマイラフ[®]錠50mg・100mg (一般名：ペフィシ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。2022年3月25日時点で、2,988例が登録され、1,675例の調査票を収集しました。

本冊子は、2022年3月25日時点の登録症例2,988例の症例登録時の情報、並びに24週時の調査票が回収された安全性解析対象症例1,668例のうち本剤の製造販売後臨床試験(RAJ2)からの移行症例を除いた新規登録症例1,567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¹⁾。本剤の適正使用にお役立ていただければ幸甚です。

1)スマイラフ錠 特定使用成績調査 [Protocol No. SMR001] 中間解析 解析図表 (DIR220021)

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 2022年3月25日時点で2,988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へご使用いただきますとともに、電子化された添付文書及びスマイラフ錠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。
(⇒p33 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)
- ③ 本剤の投与前に結核スクリーニングの実施をお願いします。
- ④ 本剤の投与前にB型/C型肝炎スクリーニングの実施をお願いします。本剤投与時には、日本リウマチ学会作成の「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」及び日本肝臓学会作成の「B型肝炎治療ガイドライン」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。
(⇒p38 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)

●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⁾。登録症例2,988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**1,524例(51.0%)**でした²⁾。

日本リウマチ学会作成のガイドでは、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⁾。

(⇒p33 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)

悪性腫瘍の既往と合併について

安全性解析対象症例(製造販売後臨床試験RAJ2を含む)1,668例において、悪性腫瘍の既往歴を有する症例は **117例(7.0%)**でした²⁾。また、悪性腫瘍合併8例[乳癌3例(0.2%)、子宮頸部癌、結腸癌、直腸癌、小細胞肺癌及び前立腺癌各1例(0.1%)]に本剤が使用されていました²⁾。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⁾。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⁾。

日本リウマチ学会作成のガイドでは、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⁾。

(⇒p33 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)

高齢者への投与について

登録症例2,988例において、65歳以上の高齢者は2,056例(68.8%)でした²⁾。

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³⁾。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⁾。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⁾。(⇒p33 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)

●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。

登録症例2,988例において、投与前の結核検査を実施したのは2,733例(91.5%)でした²⁾。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、結核感染の有無を確認してください¹⁾。

●B型/C型肝炎スクリーニングの実施をお願いします。

登録症例2,988例において、本剤投与開始前に検査を実施したのは、B型肝炎については2,773例(92.8%)、C型肝炎については2,617例(87.6%)でした²⁾。

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³⁾。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³⁾。

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徴候や症状の発現に注意してください³⁾。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。(⇒p38 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有無を確認してください。

<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：2022年3月15日)
- 2)スマイラフ錠 特定使用成績調査 [Protocol No. SMR001] 中間解析 解析図表(DIR220021)
- 3)スマイラフ®錠電子添文 2021年10月改訂(第2版)
- 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：2022年3月15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4版)」2022年6月, P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html(2022年8月参照)

2. 特定使用成績調査(全例調査)について(中間結果報告)¹⁾

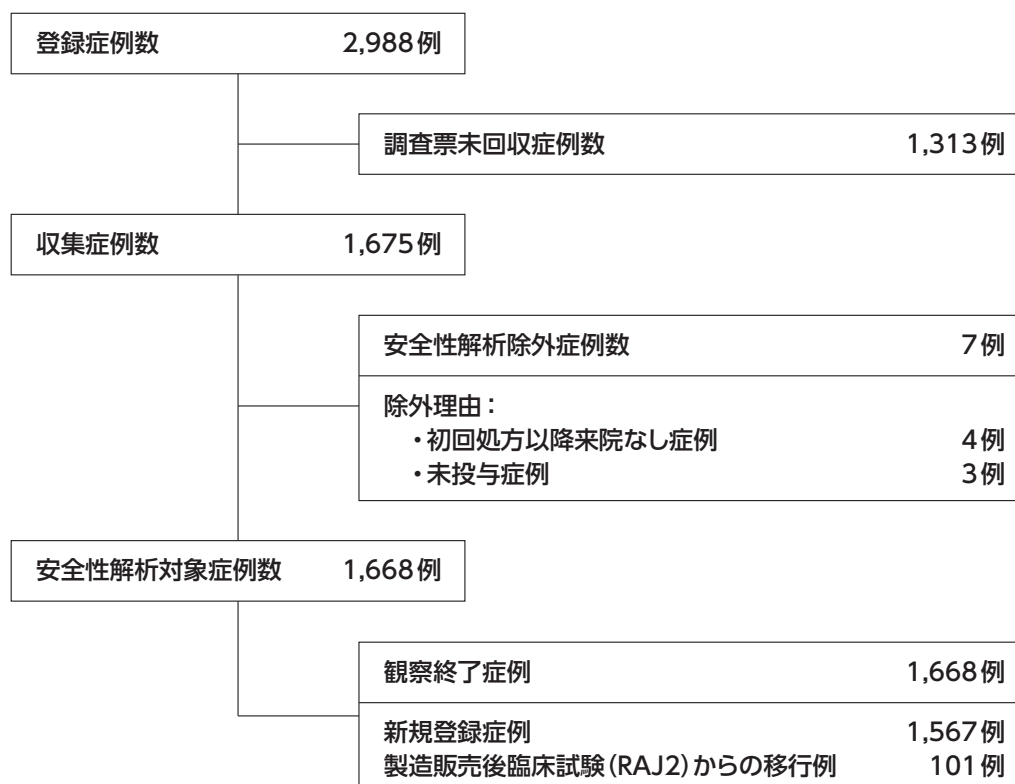
2022年3月25日時点で本剤の特定使用成績調査(全例調査)に登録された2,988例の患者背景について集計した結果を以下に報告します。

(1) 登録症例全例の患者背景

●症例構成

登録症例2,988例の症例構成は以下の通りでした(図1)。

図1 症例構成



*MTXの適合条件：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

今回は、ペフィシチニブ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(RAJ2)からの移行例101例を除く1,567例を安全性解析対象症例数とし、解析を行いました。

1)スマイラフ錠 特定使用成績調査 [Protocol No. SMR001] 中間解析 解析図表(DIR220021)

●患者背景

登録症例2,988例の患者背景は以下の通りでした(表1)。

表1 患者背景

項目		登録症例(%)		項目		登録症例(%)		
対象症例		2,988 -		本剤投与開始時の腎機能		無 1,980 (66.3)		
性別	男	603 (20.2)		有		1,003 (33.6)		
	女	2,385 (79.8)		軽度障害		564 (18.9)		
年齢(歳)	N	2,988		中等度障害		337 (11.3)		
	mean±SD	68.8±13.27		高度障害		102 (3.4)		
	(min ~max)	(6 ~100)		不明		5 (0.2)		
	median	71.0		本剤投与開始時点でのMTXの投与		無 1,767 (59.1)		
	Q1、Q3	61.0、79.0		有		1,203 (40.3)		
	65歳未満	932 (31.2)		投与量*2		8mg/週 340 (28.3)		
	65歳以上	2,056 (68.8)		6mg/週		268 (22.3)		
RAの機能障害度分類(1991年改訂基準)*1	70歳以上80歳未満	1,046 (35.0)		10mg/週		188 (15.6)		
	80歳以上90歳未満	614 (20.5)		12mg/週		156 (13.0)		
	90歳以上	36 (1.2)		4mg/週		137 (11.4)		
	Class I	420 (14.1)		16mg/週		41 (3.4)		
	Class II	1,854 (62.2)		2mg/週		31 (2.6)		
RAの病期・進行度の分類*1	Class III	608 (20.4)		14mg/週		22 (1.8)		
	Class IV	98 (3.3)		5mg/週		4 (0.3)		
	Stage I	604 (20.3)		12.5mg/週		4 (0.3)		
	Stage II	984 (33.0)		7.5mg/週		3 (0.2)		
	Stage III	745 (25.0)		2.5mg/週		1 (0.1)		
RAの罹病期間(年)*1	Stage IV	647 (21.7)		3mg/週		1 (0.1)		
	N	2,526		7mg/週		1 (0.1)		
	mean±SD	11.6±10.78		9mg/週		1 (0.1)		
	(min ~max)	(0 ~92)		11mg/週		1 (0.1)		
	median	9.0		15mg/週		1 (0.1)		
	Q1、Q3	3.4、16.2		投与量不明		3 (0.2)		
	6ヵ月未満	110 (3.7)		不明		18 (0.6)		
	6ヵ月以上2年未満	304 (10.2)		過去に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		無 1,229 (41.1)		
	2年以上5年未満	411 (13.8)		有		1,524 (51.0)		
	5年以上10年未満	525 (17.6)		不明		235 (7.9)		
投与前検査実施の有無	10年以上20年未満	691 (23.2)		生物学的製剤の投与歴の有無		無 1,026 (34.3)		
	20年以上	485 (16.3)		有		1,933 (64.7)		
	不明	454 (15.2)		不明		29 (1.0)		
	結核検査	実施	2,733 (91.5)		ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤の投与歴の有無(本剤を除く)		無 2,038 (68.2)	
		未実施	255 (8.5)		有		936 (31.3)	
	B型肝炎検査	実施	2,773 (92.8)		不明		14 (0.5)	
		未実施	215 (7.2)		本剤の製造販売後臨床試験(015K-CL- RAJ2)からの移行		該当 130 (4.4)	
C型肝炎検査	実施	2,617 (87.6)		非該当		2,858 (95.6)		
	未実施	371 (12.4)						
本剤投与開始時の肝機能	無	2,743 (91.8)						
	有	241 (8.1)						
	軽度障害	239 (8.0)						
	中等度障害	2 (0.1)						
	高度障害	0 (0.0)						
不明	4 (0.1)							

*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。

*2：割合は本剤投与開始時点でのMTXの投与が有の例数を分母として算出する。

(2) 安全性解析対象症例

安全性解析対象症例のうち本剤の製造販売後臨床試験(RAJ2)からの移行症例を除いた新規登録症例1,567例を対象に解析を行いました。

1. 本剤の処方状況、前治療/併用薬並びに既往歴/合併症

●MTX適合状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例のうち775例がMTX使用条件*適合症例でした(表2)。

表2 MTX適合状況

項目	収集症例(%)	
対象症例	1,567	-
MTX使用条件適合症例	775	(49.5)
MTX使用条件非適合症例	664	(42.4)
MTX使用条件不明症例	128	(8.2)

*MTXの適合条件：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

●初回1日投与量

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における本剤の初回1日投与量は150mgが851例(54.3%)、100mgが588例(37.5%)、50mgが128例(8.2%)でした(表3)。

表3 初回1日投与量

項目	収集症例(%)	
対象症例	1,567	-
150mg	851	(54.3)
100mg	588	(37.5)
50mg	128	(8.2)
その他	0	(0.0)

●年齢別初回1日投与量

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における、年齢別にみた本剤の初回1日投与量は以下の通りでした(表4)。

表4 年齢別初回1日投与量

項目	収集症例(%)	本剤投与開始時の処方用量(1日投与量)						
		150mg症例(%)	100mg症例(%)	50mg症例(%)				
対象症例	1,567	-	851	-	588	-	128	-
年齢 (歳)	65歳未満	501 (32.0)	358 (42.1)	112 (19.0)	31 (24.2)			
	65歳以上	1,066 (68.0)	493 (57.9)	476 (81.0)	97 (75.8)			
	70歳以上80歳未満	550 (35.1)	265 (31.1)	239 (40.6)	46 (35.9)			
	80歳以上90歳未満	304 (19.4)	100 (11.8)	170 (28.9)	34 (26.6)			
	90歳以上	20 (1.3)	3 (0.4)	14 (2.4)	3 (2.3)			

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。

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。

●肝機能別初回1日投与量

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における本剤投与開始時の肝機能は正常1,448例(92.4%)、軽度障害117例(7.5%)、中等度障害1例(0.1%)でした(表5)。

表5 肝機能別初回1日投与量

項目		収集症例(%)	本剤投与開始時の処方用量(1日投与量)			
			150mg症例(%)	100mg症例(%)	50mg症例(%)	
対象症例		1,567 -	851 -	588 -	128 -	
本剤投与開始時の肝機能	無	1,448 (92.4)	777 (91.3)	556 (94.6)	115 (89.8)	
	有	118 (7.5)	73 (8.6)	32 (5.4)	13 (10.2)	
	軽度障害	117 (7.5)	73 (8.6)	32 (5.4)	12 (9.4)	
	中等度障害	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.8)	
	高度障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	不明	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	

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。[電子添文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。[電子添文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。[電子添文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。[電子添文2.3、7.1、8.8、10.2、11.1.4、16.6.2、17.1.1-17.1.3参照]

●腎機能別初回1日投与量

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における本剤投与開始時の腎機能は正常1,054例(67.3%)、軽度障害274例(17.5%)、中等度障害172例(11.0%)、高度障害66例(4.2%)でした(表6)。

表6 腎機能別初回1日投与量

項目		収集症例(%)	本剤投与開始時の処方用量(1日投与量)			
			150mg症例(%)	100mg症例(%)	50mg症例(%)	
対象症例		1,567 -	851 -	588 -	128 -	
本剤投与開始時の腎機能	無	1,054 (67.3)	616 (72.4)	352 (59.9)	86 (67.2)	
	有	512 (32.7)	234 (27.5)	236 (40.1)	42 (32.8)	
	軽度障害	274 (17.5)	134 (15.7)	117 (19.9)	23 (18.0)	
	中等度障害	172 (11.0)	76 (8.9)	82 (13.9)	14 (10.9)	
	高度障害	66 (4.2)	24 (2.8)	37 (6.3)	5 (3.9)	
	不明	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	

スマイラフ®錠の電子化された添付文書には、腎機能障害の程度による用法及び用量ならびに関連する注意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。

●投与開始時MTX投与量

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例において、本剤投与開始時点でMTXが投与されている症例は605例(38.6%)でした。本剤投与開始時点でのMTXの投与量の詳細は以下の通りでした(表7)。

表7 投与開始時MTX投与量

項目		収集症例(%)	
対象症例		1,567	-
無		952	(60.8)
有		605	(38.6)
投与量*	8mg/週	179	(29.6)
	6mg/週	131	(21.7)
	10mg/週	101	(16.7)
	12mg/週	79	(13.1)
	4mg/週	68	(11.2)
	2mg/週	18	(3.0)
	16mg/週	16	(2.6)
	14mg/週	9	(1.5)
	5mg/週	2	(0.3)
	7.5mg/週	1	(0.2)
	15mg/週	1	(0.2)
不明		10	(0.6)

*：割合は本剤投与開始時点でのMTXの投与が有の例数を分母として算出する。

●過去に使用した前治療薬

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例において、前治療の経験を有する症例は1,277例(81.5%)でした。前治療の詳細は以下の通りでした(表8)。

表8 過去に使用した前治療薬

項目		症例数(%)		
対象症例		1,567	-	
無		280	(17.9)	
有		1,277	(81.5)	
詳細*	生物学的製剤	1剤	471 (30.1)	
		2剤	252 (16.1)	
		3剤以上	324 (20.7)	
		合計	1,047 (66.8)	
	JAK阻害剤	1剤	373 (23.8)	
		2剤	120 (7.7)	
		3剤以上	3 (0.2)	
		合計	496 (31.7)	
	生物学的製剤とJAK阻害剤		380	(24.3)
	生物学的製剤・JAK阻害剤以外の薬剤		340	(21.7)
不明		10	(0.6)	

*：多重回答を含む。

●本剤投与開始前の前治療(RA治療)

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における本剤投与開始前の前治療(RA治療)の詳細は以下の通りでした(表9)。

表9 本剤投与開始前の前治療(RA治療)

項目		症例数(%)	項目		症例数(%)	
対象症例		1,567 -	前治療の有無	詳細*(多重回答)	免疫抑制剤 81 (6.3)	
前治療の有無	無	280 (17.9)			タクロリムス水和物	72 (5.6)
	有	1,277 (81.5)			ミゾリビン	6 (0.5)
	不明	10 (0.6)			レフルノミド	3 (0.2)
詳細*(多重回答)	生物学的製剤	1,047 (82.0)			アザチオプリン	1 (0.1)
	トシリズマブ(遺伝子組換え)	468 (36.6)			NSAIDs	37 (2.9)
	アバタセプト(遺伝子組換え)	425 (33.3)			セレコキシブ	13 (1.0)
	ゴリムマブ(遺伝子組換え)	330 (25.8)			ロキソプロフェンナトリウム水和物	13 (1.0)
	エタネルセプト(遺伝子組換え)	316 (24.7)			エトドラク	3 (0.2)
	セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え)	206 (16.1)			ジクロフェナクナトリウム	3 (0.2)
	アダリムマブ(遺伝子組換え)	172 (13.5)			ケトプロフェン	1 (0.1)
	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	161 (12.6)			ザルトプロフェン	1 (0.1)
	サリルマブ(遺伝子組換え)	136 (10.6)			フェルビナク	1 (0.1)
	エタネルセプト(遺伝子組換え) [後続1]	7 (0.5)			フルルビプロフェン	1 (0.1)
	インフリキシマブ(遺伝子組換え) [後続1]	4 (0.3)			メロキシカム	1 (0.1)
	生物学的製剤(治験薬)	2 (0.2)			MTX	121 (9.5)
	イキセキズマブ(遺伝子組換え)	1 (0.1)			メトトレキサート	121 (9.5)
	生物学的製剤	1 (0.1)			タクロリムス	72 (5.6)
	JAK阻害剤	496 (38.8)			タクロリムス水和物	72 (5.6)
	パリシチニブ	328 (25.7)			その他RA治療薬	9 (0.7)
	トファシチニブクエン酸塩	280 (21.9)			アセトアミノフェン	5 (0.4)
	ウパダシチニブ水和物	14 (1.1)			トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	2 (0.2)
	csDMARD	260 (20.4)			トラマドール塩酸塩	1 (0.1)
	メトトレキサート	121 (9.5)			ミロガバリンベシル酸塩	1 (0.1)
	タクロリムス水和物	72 (5.6)			リドカイン	1 (0.1)
	イグラチモド	49 (3.8)			大防風湯	1 (0.1)
	サラゾスルファピリジン	48 (3.8)				
	ブシラミン	25 (2.0)				
	ミゾリビン	6 (0.5)				
	レフルノミド	3 (0.2)				
	金チオリンゴ酸ナトリウム	2 (0.2)				
	アザチオプリン	1 (0.1)				
	オーラノフィン	1 (0.1)				
	ステロイド	93 (7.3)				
	プレドニゾン	74 (5.8)				
	メチルプレドニゾン	9 (0.7)				
	デキサメタゾンパルミチン酸エステル	7 (0.5)				
	プレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	2 (0.2)				
	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	2 (0.2)				
	デキサメタゾンリン酸エステルナトリウム	1 (0.1)				
	トリアムシノロンアセトニド	1 (0.1)				
	ベタメタゾン	1 (0.1)				
	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	1 (0.1)				
	メチルプレドニゾン酢酸エステル	1 (0.1)				

*: 割合は前治療歴ありの1,277例を分母として算出した。

前治療の定義: 「生物学的製剤、JAK阻害剤(本剤を除く)」は全ての前治療薬、「csDMARD、ステロイド、免疫抑制剤」は本剤投与開始3カ月(12週)前から、「NSAIDs、その他のRA治療薬」は本剤投与開始28日前からを収集期間とした。

●本剤投与開始後の併用薬(RA治療)

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例において、併用薬を有する症例は1,480例(94.4%)でした。併用薬の詳細は以下の通りでした(表10)。

表10 本剤投与開始後の併用薬(RA治療)

項目		症例数(%)		項目		症例数(%)	
対象症例		1,567	-	併用薬*1の有無	詳細(多重回答)		
併用薬*1の有無	無	87	(5.6)			免疫抑制剤	149 (10.1)
	有	1,480	(94.4)			タクロリムス水和物	124 (8.4)
	不明	0	0.0			ミゾリビン	15 (1.0)
詳細(多重回答)	生物学的製剤	102	(6.9)			レフルノミド	13 (0.9)
	デノスマブ(遺伝子組換え)	77	(5.2)			アザチオプリン	1 (0.1)
	アバタセプト(遺伝子組換え)	7	(0.5)			シクロスポリン	1 (0.1)
	トシリズマブ(遺伝子組換え)	7	(0.5)			NSAIDs	653 (44.1)
	エタネルセプト(遺伝子組換え)	5	(0.3)			ロキソプロフェンナトリウム水和物	272 (18.4)
	サリルマブ(遺伝子組換え)	4	(0.3)			セレコキシブ	264 (17.8)
	アダリムマブ(遺伝子組換え)	3	(0.2)			ジクロフェナクナトリウム	70 (4.7)
	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	1	(0.1)			ケトプロフェン	64 (4.3)
	ゴリムマブ(遺伝子組換え)	1	(0.1)			エトドラク	26 (1.8)
	JAK阻害剤	20	(1.4)			フェルピナク	14 (0.9)
	パリシチニブ	13	(0.9)			インドメタシン	8 (0.5)
	トファシチニブクエン酸塩	6	(0.4)			メロキシカム	8 (0.5)
	ウパダシチニブ水和物	1	(0.1)			エスフルルビプロフェン・ハッカ油	6 (0.4)
	csDMARD	939	(63.4)			ザルトプロフェン	6 (0.4)
	メトレキサート	595	(40.2)			ロルノキシカム	6 (0.4)
	サラゾスルファピリジン	228	(15.4)			フルルビプロフェン	5 (0.3)
	イグラチモド	203	(13.7)			スリンダク	2 (0.1)
	タクロリムス水和物	124	(8.4)			ナプロキセン	2 (0.1)
	ブシラミン	55	(3.7)			アンピロキシカム	1 (0.1)
	ミゾリビン	15	(1.0)			MTX	595 (40.2)
	レフルノミド	13	(0.9)			メトレキサート	595 (40.2)
	金チオリンゴ酸ナトリウム	2	(0.1)			タクロリムス	124 (8.4)
	アザチオプリン	1	(0.1)			タクロリムス水和物	124 (8.4)
	オーラノフィン	1	(0.1)			その他RA治療薬	284 (19.2)
	シクロスポリン	1	(0.1)			アセトアミノフェン	128 (8.6)
	ステロイド	695	(47.0)			トラマドール塩酸塩・アセトアミノフェン配合剤	61 (4.1)
	プレドニゾロン	648	(43.8)			プレガバリン	47 (3.2)
	メチルプレドニゾロン	25	(1.7)			デュロキセチン塩酸塩	38 (2.6)
	デキサメタゾンパルミチン酸エステル	19	(1.3)			ミロガバリンベシル酸塩	23 (1.6)
	ヒドロコルチゾン	16	(1.1)			トラマドール塩酸塩	22 (1.5)
	トリアムシノロンアセトニド	3	(0.2)			ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液	12 (0.8)
	ベタメタゾン	3	(0.2)			ブプレニルフィン	7 (0.5)
	メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	3	(0.2)			エペリゾン塩酸塩	5 (0.3)
	プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	2	(0.1)			芍薬甘草湯	5 (0.3)
	ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	2	(0.1)			アミトリプチリン塩酸塩	2 (0.1)
	デキサメタゾン	1	(0.1)			副腎エクス・ヘパリン類似物質配合剤	2 (0.1)
	ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム	1	(0.1)			パップ剤(4-12)	1 (0.1)
	ベタメタゾン酢酸エステル・ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム	1	(0.1)			ピラゾロン系解熱鎮痛消炎配合剤(4)	1 (0.1)
	メチルプレドニゾロン酢酸エステル	1	(0.1)			フェンタニルクエン酸塩	1 (0.1)
						大防風湯	1 (0.1)
						防己黃耆湯	1 (0.1)

※1：併用薬：

本剤投与開始日以降(同日含む)に投与を終了しているか、本調査中投与を継続していると報告された本剤以外の薬剤を、併用薬として定義しています。

併用薬の投与開始日は問わず、本剤投与終了日以降(本剤投与終了日を含む)に開始したものは除外し、本剤の休薬期間にのみ投与している薬剤も含まれています。また、重複集計しています。

RA治療以外の目的で使用された薬剤も含まれています。併用期間が不明確であるものの、併用された可能性がある薬剤も含まれています。

7. 用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

7.2 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。[電子添文1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

●24週時点における投与状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における、初回1日投与量別の24週までの用量変更の状況は以下の通りでした(表11)。

表11 24週時点における投与状況

項目		症例数(%)	
対象症例		1,567	
初回1日投与量(mg/日)	(初回)用量変更状況(mg/日)		
150mg	150mg(変更なし)	778	(49.6)
	100mg(減量)	60	(3.8)
	50mg(減量)	4	(0.3)
100mg	150mg(増量)	178	(11.4)
	100mg(変更なし)	402	(25.7)
	50mg(減量)	10	(0.6)
50mg	150mg(増量)	5	(0.3)
	100mg(増量)	24	(1.5)
	50mg(変更なし)	71	(4.5)
その他	-	35	(2.2)

●高齢者・非高齢者別24週時点における投与状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における、高齢者(65歳以上)・非高齢者(65歳未満)別にみた初回1日投与量別の24週までの用量変更の状況は以下の通りでした(表12)。

表12 高齢者・非高齢者別24週時点における投与状況

		高齢者(65歳以上)		非高齢者(65歳未満)	
		症例数(%)		症例数(%)	
対象症例		1,066		501	
初回1日投与量(mg/日)	(初回)用量変更状況(mg/日)				
150mg	150mg(変更なし)	436	(40.9)	342	(68.3)
	100mg(減量)	43	(4.0)	17	(3.4)
	50mg(減量)	3	(0.3)	1	(0.2)
100mg	150mg(増量)	142	(13.3)	36	(7.2)
	100mg(変更なし)	333	(31.2)	69	(13.8)
	50mg(減量)	8	(0.8)	2	(0.4)
50mg	150mg(増量)	4	(0.4)	1	(0.2)
	100mg(増量)	18	(1.7)	6	(1.2)
	50mg(変更なし)	51	(4.8)	20	(4.0)
その他	-	28	(2.6)	7	(1.4)

●腎機能の程度別24週時点における投与状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における、腎機能の程度別にみた初回1日投与量別の24週までの用量変更の状況は以下の通りでした(表13)。

表13 腎機能の程度別24週時点における投与状況

		本剤投与開始時の腎機能の程度別							
		正常		軽度障害		中程度障害		高度障害	
		症例数(%)		症例数(%)		症例数(%)		症例数(%)	
対象症例		1,029		279		185		73	
初回1日投与量(mg/日)	(初回)用量変更状況(mg/日)								
150mg	150mg(変更なし)	564	(54.8)	125	(44.8)	67	(36.2)	21	(28.8)
	100mg(減量)	39	(3.8)	12	(4.3)	7	(3.8)	2	(2.7)
	50mg(減量)	4	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
100mg	150mg(増量)	101	(9.8)	35	(12.5)	31	(16.8)	11	(15.1)
	100mg(変更なし)	230	(22.4)	80	(28.7)	62	(33.5)	30	(41.1)
	50mg(減量)	3	(0.3)	4	(1.4)	2	(1.1)	1	(1.4)
50mg	150mg(増量)	4	(0.4)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
	100mg(増量)	13	(1.3)	2	(0.7)	6	(3.2)	3	(4.1)
	50mg(変更なし)	41	(4.0)	17	(6.1)	9	(4.9)	4	(5.5)
その他	-	30	(2.9)	4	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)

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。

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。

スマイラフ®錠の電子化された添付文書には、腎機能障害の程度による用法及び用量ならびに関連する注意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。

●24週時点での中止理由

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例において、24週以前に中止した症例は589例(37.6%)でした。中止した理由は以下の通りでした(表14)。

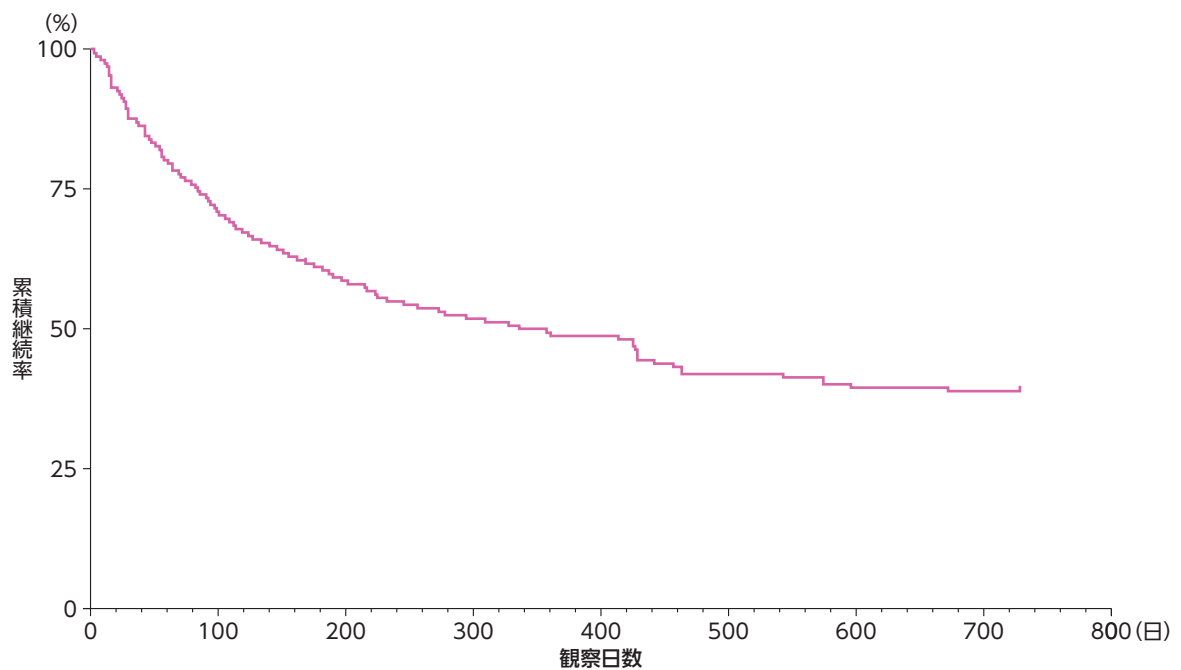
表14 24週時点での中止理由

項目	症例数(%)	
対象症例	1,567	-
有害事象発現	151	(9.6)
効果不十分	367	(23.4)
原疾患の症状悪化	38	(2.4)
原疾患の症状改善	1	(0.1)
患者の希望(有害事象発現除く)	60	(3.8)
その他	17	(1.1)

●本剤投与継続率

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における本剤投与継続率は以下の通りでした(図2)。

図2 本剤投与継続率



		観察日数							
		投与開始時	4週時	12週時	24週時	52週時	104週時	156週時	
全体	累積継続率	100.0	89.0	74.7	61.8	48.8	38.7	-	
	95% 信頼区間	下限値	-	87.4	72.5	59.3	45.9	33.1	-
		上限値	-	90.5	76.8	64.1	51.6	44.2	-
	時点別	非打ち切り例	0	172	396	599	718	730	-
		打ち切り例	0	0	0	402	791	837	-
新規登録症例		1,567	1,416	1,178	970	447	46	-	

●本剤投与例における主な既往歴

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例において、帯状疱疹の既往歴を有する症例は196例(12.5%)、悪性腫瘍の既往歴を有する症例は116例(7.4%)、重篤な感染症の既往歴を有する症例は162例(10.3%)でした。主な既往歴は以下の通りでした(表15)。

表15 本剤投与例における主な既往歴

項目		全例		
対象症例		1,567	-	
帯状疱疹の既往歴	無	970	(61.9)	
	有	196	(12.5)	
	不明	401	(25.6)	
悪性腫瘍の既往歴	無	1,353	(86.3)	
	有	116	(7.4)	
	詳細 (多重回答)	乳癌	32	(27.6)
		胃癌	15	(12.9)
		結腸癌	13	(11.2)
		子宮頸部癌	7	(6.0)
		リンパ腫	7	(6.0)
		膀胱癌	6	(5.2)
		肺の悪性新生物	6	(5.2)
		腎癌	5	(4.3)
		前立腺癌	5	(4.3)
重篤な感染症の既往歴	無	1,328	(84.7)	
	有	162	(10.3)	
	詳細 (多重回答)	肺炎	36	(22.2)
		肺結核	19	(11.7)
		ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	17	(10.5)
		B型肝炎	16	(9.9)
		結核	15	(9.3)
		細菌性肺炎	12	(7.4)
		帯状疱疹	10	(6.2)
		非定型マイコプラズマ感染	7	(4.3)
		潜伏結核	6	(3.7)

●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1,567例において、合併症を有する症例は1,272例(81.2%)でした。100例以上で報告された合併症は以下の通りでした(表16)。

表16 合併症の有無及び100例以上で報告された合併症

項目		全例	
対象症例		1,567	-
無		288	(18.4)
有		1,272	(81.2)
詳細 (多重回答)	骨粗鬆症	502	(39.5)
	高血圧	480	(37.7)
	胃食道逆流性疾患	230	(18.1)
	脂質異常症	155	(12.2)
	糖尿病	144	(11.3)
	慢性腎臓病	140	(11.0)
	高脂血症	127	(10.0)
	間質性肺疾患	120	(9.4)
	便秘	112	(8.8)

*本剤投与開始時に罹患しているすべての疾患を合併症と定義した。

2. 副作用の発現状況※ ※：副作用の集計結果には、24週観察終了症例および52週観察終了症例のデータが含まれる。

●副作用発現状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における副作用の発現は446例(28.46%)で、MTXの条件*の適合・不適合別の副作用等の発現は、適合775例中224例(28.90%)、非適合664例中189例(28.46%)、不明128例中33例(25.78%)でした(表17)。

表17 副作用発現状況

	全体	MTX条件		
		適合	非適合	不明
安全性解析対象症例数	1,567	775	664	128
副作用等の発現症例数	446	224	189	33
副作用等の発現割合	28.46%	28.90%	28.46%	25.78%

*MTXの適合条件：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

●死亡症例の患者背景

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における死亡症例は23例で、65歳以上が87.0%(20/23例)を占めました。死亡症例の患者背景は以下の通りでした(表18)。

表18 死亡症例の患者背景

項目			収集症例(%)	項目			収集症例(%)
対象症例			23	本剤投与開始時の肝機能	無	22 (95.7)	
性別	男		6 (26.1)		有	1 (4.3)	
	女		17 (73.9)		軽度障害	1 (4.3)	
					中等度障害	0 (0.0)	
年齢(歳)	N		23		高度障害	0 (0.0)	
	mean±SD		77.0±12.52		不明	0 (0.0)	
	(min~max)		(42~92)	本剤投与開始時の腎機能	無	11 (47.8)	
	median		80.0		有	12 (52.2)	
	Q1、Q3		72.0、86.0		軽度障害	4 (17.4)	
	70歳以上80歳未満		7 (30.4)		中等度障害	5 (21.7)	
	80歳以上90歳未満		11 (47.8)		高度障害	3 (13.0)	
	90歳以上		1 (4.3)		不明	0 (0.0)	
	65歳未満		3 (13.0)	本剤投与開始時の処方用量(1日投与量)	150mg	7 (30.4)	
	65歳以上		20 (87.0)		100mg	14 (60.9)	
RAの機能障害度分類(1991年改訂基準)*1	Class I		2 (8.7)		50mg	2 (8.7)	
	Class II		12 (52.2)		その他	0 (0.0)	
	Class III		8 (34.8)	使用理由(診断名)	関節リウマチ(RA)	23 (100.0)	
	Class IV		1 (4.3)		その他	0 (0.0)	
RAの病期・進行度の分類*1	Stage I		6 (26.1)	本剤投与開始時点でのMTXの投与	無	19 (82.6)	
	Stage II		4 (17.4)		有	4 (17.4)	
	Stage III		6 (26.1)		投与量*2	8mg/週 2 (50.0)	
	Stage IV		7 (30.4)		6mg/週	1 (25.0)	
RAの罹病期間(年)*1	N(不明を除く)		15		12mg/週	1 (25.0)	
	mean±SD		8.1±10.41		不明	0 (0.0)	
	(min~max)		(0~36)	過去に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	無	9 (39.1)	
	median		2.7		有	9 (39.1)	
	Q1、Q3		1.1、14.0		不明	5 (21.7)	
	6ヵ月未満		2 (8.7)	生物学的製剤の投与歴の有無	無	8 (34.8)	
	6ヵ月以上2年未満		4 (17.4)		有	15 (65.2)	
	2年以上5年未満		3 (13.0)		不明	0 (0.0)	
	5年以上10年未満		1 (4.3)	ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤の投与歴の有無(本剤を除く)	無	16 (69.6)	
	10年以上20年未満		3 (13.0)		有	7 (30.4)	
	20年以上		2 (8.7)		不明	0 (0.0)	
	不明		8 (34.8)				
投与前検査実施の有無	結核検査	実施	21 (91.3)				
		未実施	2 (8.7)				
	B型肝炎検査	実施	21 (91.3)				
		未実施	2 (8.7)				
	C型肝炎検査	実施	17 (73.9)				
		未実施	6 (26.1)				

*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。

*2：割合は本剤投与開始時点でのMTXの投与が有の例数を分母として算出する。

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。

●死亡症例一覧

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における死亡症例23例の詳細は以下の通りでした(表19)。

表19 死亡症例一覧

患者背景		合併症	有害事象名	発現までの 投与期間 (日)	発現から 転帰までの 期間(日)	転帰	重篤性	本剤との 因果関係	
1	性別	女	間質性肺疾患 高血圧 狭心症 脂質異常症 骨粗鬆症 深部静脈血栓症	間質性肺疾患	5	90	回復	重篤である	有
	年齢	80代		リンパ球数減少	21	6	回復	重篤でない	有
	罹病期間(年)	1.9		食欲減退	289	23	回復	重篤でない	無
	RAに対する併用薬	無		脊椎圧迫骨折	322	120	軽快	重篤でない	無
	生物学的製剤の投与歴	有		間質性肺疾患	468	76	本事象による死亡	重篤である	無
	JAK阻害剤の投与歴	無							
	本剤の初回1日投与量(mg)	150							
	過去に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	無							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	無								
2	性別	女	全身性エリテマトーデス 脳梗塞 高窒素血症 透析 冠動脈バイパス	中枢神経系ループス	118	1	本事象による死亡	重篤である	有
	年齢	40代							
	罹病期間(年)	1.5							
	RAに対する併用薬	ヒドロコルチゾン ロキソプロフェンナ トリウム水和物							
	生物学的製剤の投与歴	有							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	50							
	過去に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	無							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	有								
3	性別	男	高血圧	窒息	61	1	本事象による死亡	重篤である	有
	年齢	90代							
	罹病期間(年)	2.7							
	RAに対する併用薬	無		肺性心	61	1	本事象による死亡	重篤である	有
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	無							
	本剤の初回1日投与量(mg)	100		誤嚥性肺炎	61	1	本事象による死亡	重篤である	有
	過去に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	無							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	有								
4	性別	男	不安定狭心症 サイトメガロウイルス性肺炎	急性呼吸不全	4	2	本事象による死亡	重篤である	有
	年齢	80代							
	罹病期間(年)	2.0							
	RAに対する併用薬	プレドニゾン ヒドロコルチゾン セレコキシブ							
	生物学的製剤の投与歴	有							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	150							
	過去に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	有							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	有								

患者背景		合併症	有害事象名	発現までの 投与期間 (日)	発現から 転帰までの 期間(日)	転帰	重篤性	本剤との 因果関係
5	性別	男	糖尿病 間質性肺疾患	213	8	本事象に よる死亡	重篤である	有
	年齢	80代						
	罹病期間(年)	0.3						
	RAに対する併用薬	バリシチニブ ヒドロコルチゾン タクロリムス水和物						
	生物学的製剤の投与歴	有						
	JAK阻害剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	150						
	過去に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	無						
	悪性腫瘍の既往歴	不明						
	重篤な感染症の既往歴	無						
6	性別	女	骨粗鬆症 腰部脊柱管狭窄症 甲状腺機能低下症	49	74	回復	重篤である	有
	年齢	80代						
	罹病期間(年)	-						
	RAに対する併用薬	プレドニゾン						
	生物学的製剤の投与歴	無						
	JAK阻害剤の投与歴	有	大腸穿孔	635	9	本事象に よる死亡	重篤である	有
	本剤の初回1日投与量(mg)	150						
	過去に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	無						
	悪性腫瘍の既往歴	有						
	重篤な感染症の既往歴	不明						
7	性別	女	骨粗鬆症 糖尿病	77	1	本事象に よる死亡	重篤である	有
	年齢	80代						
	罹病期間(年)	-						
	RAに対する併用薬	プレドニゾン メチルプレドニゾン コハク酸エステルナ トリウム						
	生物学的製剤の投与歴	無						
	JAK阻害剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						
	過去に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	不明						
	悪性腫瘍の既往歴	不明						
	重篤な感染症の既往歴	不明						
8	性別	女	骨粗鬆症 B型肝炎ウイルス 検査陽性 間質性肺疾患	163	33	本事象に よる死亡	重篤である	有
	年齢	70代						
	罹病期間(年)	-						
	RAに対する併用薬	プレドニゾン サラゾスルファピリ ジン						
	生物学的製剤の投与歴	無						
	JAK阻害剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						
	過去に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	無						
	悪性腫瘍の既往歴	有						
	重篤な感染症の既往歴	無						

患者背景		合併症	有害事象名	発現までの 投与期間 (日)	発現から 転帰までの 期間(日)	転帰	重篤性	本剤との 因果関係	
9	性別	女	貧血	22	29	未回復	重篤でない	有	
	年齢	70代							
	罹病期間(年)	14.0							
	RAに対する併用薬	メトトレキサート プレドニゾン エトドラク	無	リンパ球数減少	22	29	未回復	重篤でない	有
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	150	無	死亡	75	1	本事象に よる死亡	重篤である	有
	過去に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	有							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	無								
10	性別	女	腎障害 骨粗鬆症	肺炎	45	4	本事象に よる死亡	重篤である	有
	年齢	80代							
	罹病期間(年)	-							
	RAに対する併用薬	プレドニゾン トラマドール塩酸塩							
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	50							
	過去に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	不明							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	無								
11	性別	女	胃食道逆流性疾患	肺炎	201	19	本事象に よる死亡	重篤である	有
	年齢	70代							
	罹病期間(年)	0.9							
	RAに対する併用薬	サラゾスルファピリ ジン プレドニゾン メトトレキサート エトドラク							
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	100							
	過去に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	有							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	無								
12	性別	女	無	マラスムス	256	12	本事象に よる死亡	重篤である	有
	年齢	80代							
	罹病期間(年)	13.2							
	RAに対する併用薬	無							
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	100							
	過去に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	有							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	無								

患者背景		合併症	有害事象名	発現までの 投与期間 (日)	発現から 転帰までの 期間(日)	転帰	重篤性	本剤との 因果関係	
13	性別	女	高血圧 慢性腎臓病 高脂血症	腎盂腎炎	99	27	回復	重篤である	有
	年齢	80代							
	罹病期間(年)	-							
	RAに対する併用薬	プレドニゾン							
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	100							
	過去に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	有							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	無								
14	性別	女	脂質異常症 高血圧 2型糖尿病 高尿酸血症 脳梗塞 骨粗鬆症	関節痛	10	15	軽快	重篤でない	無
	年齢	70代							
	罹病期間(年)	36.0							
	RAに対する併用薬	プレドニゾン							
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	無							
	本剤の初回1日投与量(mg)	100							
	過去に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	不明							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	無								
15	性別	男	皮膚筋炎 間質性肺疾患 胸膜炎 サイトメガロウイルス感染 胃潰瘍 不眠症 便秘 中毒性腎症	急性呼吸不全	3	16	本件事象による死亡	重篤である	有
	年齢	40代							
	罹病期間(年)	0.3							
	RAに対する併用薬	ベタメタゾンリン酸 エステルナトリウム シクロスポリン							
	生物学的製剤の投与歴	有							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	150							
	過去に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	無							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	有								
16	性別	男	間質性肺疾患 心臓弁膜疾患 狭心症 身体症状症 胆汁うっ滞	ショック	332	1	本件事象による死亡	重篤である	無
	年齢	70代							
	罹病期間(年)	1.1							
	RAに対する併用薬	サラソスルファピリ ジン イグラチモド プレドニゾン アセトアミノフェン							
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	150							
	過去に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	無							
	悪性腫瘍の既往歴	無							
重篤な感染症の既往歴	無								

患者背景		合併症	有害事象名	発現までの 投与期間 (日)	発現から 転帰までの 期間(日)	転帰	重篤性	本剤との 因果関係	
17	性別	女	悪心	14	-	軽快	重篤でない	有	
	年齢	70代							
	罹病期間(年)	-							
	RAに対する併用薬	メトトレキサート バゼドキシフェン酢 酸塩 エルデカルシトール	糖尿病 高安静脈炎 閉経後骨粗鬆症 肺障害 リンパ球数減少	浮動性めまい	14	-	軽快	重篤でない	有
	生物学的製剤の投与歴	有							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	50							
	過去に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	有							
悪性腫瘍の既往歴	無	大動脈解離破裂	95	5	本事象に よる死亡	重篤である	有		
重篤な感染症の既往歴	無								
18	性別	女性	皮膚癌	24	38	本事象に よる死亡	重篤である	有	
	年齢	80代							
	罹病期間(年)	22.0	骨粗鬆症 胃食道逆流性疾患 慢性膵炎 アルツハイマー型 認知症 腎機能障害	遠隔転移を伴う 乳癌	24	38	本事象に よる死亡	重篤である	有
	RAに対する併用薬	無							
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	無							
	本剤の初回1日投与量(mg)	100							
	過去に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	不明	中枢神経系転移	55	7	本事象に よる死亡	重篤である	無	
悪性腫瘍の既往歴	有								
重篤な感染症の既往歴	無								
19	性別	女	骨粗鬆症	くも膜下出血	5	1	本事象に よる死亡	重篤である	有
	年齢	60代							
	罹病期間(年)	-							
	RAに対する併用薬	メトトレキサート セレコキシブ							
	生物学的製剤の投与歴	有							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	100							
	過去に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	有							
悪性腫瘍の既往歴	無								
重篤な感染症の既往歴	不明								
20	性別	男	高血圧 糖尿病 高尿酸血症 深部静脈血栓症 慢性腎臓病 高脂血症 胃食道逆流性疾患 鉄欠乏性貧血 良性前立腺肥大症	脊椎圧迫骨折	169	94	回復	重篤である	無
	年齢	80代							
	罹病期間(年)	17.0	急性心不全	543	6	本事象に よる死亡	重篤である	有	
	RAに対する併用薬	プレドニゾン							
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	無							
	本剤の初回1日投与量(mg)	100							
	過去に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	有							
悪性腫瘍の既往歴	無								
重篤な感染症の既往歴	無								

患者背景		合併症	有害事象名	発現までの 投与期間 (日)	発現から 転帰までの 期間(日)	転帰	重篤性	本剤との 因果関係	
21	性別	女	無	心不全	109	-	不明	重篤である	有
	年齢	80代							
	罹病期間(年)	5.3							
	RAに対する併用薬	サラゾスルファピリジン プレドニゾン デキサメタゾンパル ミチン酸エステル ブプレノルフィン アセトアミノフェン							
	生物学的製剤の投与歴	無		死亡	146	1	本事象に よる死亡	重篤である	有
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	100							
	過去に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	無							
悪性腫瘍の既往歴	無								
重篤な感染症の既往歴	無								
22	性別	女	高血圧 慢性心不全 甲状腺機能低下症 腎機能障害 B型肝炎ウイルス 検査陽性 浮動性めまい 心房細動 不眠症	COVID-19	62	50	回復	重篤である	無
	年齢	60代		腸炎	156	15	回復	重篤である	有
	罹病期間(年)	3.0		心不全	186	-	未回復	重篤である	有
	RAに対する併用薬	プレドニゾン サラゾスルファピリジン		尿路感染	192	-	未回復	重篤である	有
	生物学的製剤の投与歴	有		心不全	194	18	本事象に よる死亡	重篤である	有
	JAK阻害剤の投与歴	有		高炭酸ガス血症	194	18	本事象に よる死亡	重篤である	有
	本剤の初回1日投与量(mg)	100		感染	204	8	未回復	重篤である	有
	過去に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	不明							
悪性腫瘍の既往歴	無								
重篤な感染症の既往歴	無								
23	性別	女性	骨粗鬆症 胃食道逆流性疾患	胃癌	84	58	本事象に よる死亡	重篤である	有
	年齢	70代							
	罹病期間(年)	-							
	RAに対する併用薬	パリシチニブ アセトアミノフェン							
	生物学的製剤の投与歴	無							
	JAK阻害剤の投与歴	有							
	本剤の初回1日投与量(mg)	100							
	過去に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	有							
悪性腫瘍の既往歴	無								
重篤な感染症の既往歴	無								

●重要な潜在的リスク：悪性腫瘍の発現状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における悪性腫瘍の発現症例は17例(1.08%)でした。悪性腫瘍の発現状況の詳細は以下の通りでした(表20)。

表20 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍の発現状況

副作用等の種類	発現症例数	発現割合	90%信頼区間	観察人年	発現率(/100人年)
悪性腫瘍	17	(1.08%)	0.69-1.62	868.83	(1.96)
再発膀胱癌	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.71	(0.12)
ボーエン病	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.63	(0.12)
乳癌	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.98	(0.12)
結腸癌	3	(0.19%)	0.05-0.49	869.17	(0.35)
胃癌	2	(0.13%)	0.02-0.40	867.88	(0.23)
膀胱癌	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.90	(0.12)
皮膚癌	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.83	(0.12)
肺扁平上皮癌	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.84	(0.12)
口腔内扁平上皮癌	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.81	(0.12)
尿管癌	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.26	(0.12)
子宮癌	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.80	(0.12)
遠隔転移を伴う乳癌	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.83	(0.12)
肺の悪性新生物	1	(0.06%)	0.00-0.30	868.37	(0.12)
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型)	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.79	(0.12)
高悪性度B細胞リンパ腫	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.84	(0.12)

MedDRA/J Version(24.1)

●悪性腫瘍発現症例一覧

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における悪性腫瘍発現症例17例の詳細は以下の通りでした(表21)。

表21 悪性腫瘍発現症例一覧

患者背景		有害事象名	発現までの投与期間(日)	転帰	本剤との因果関係	本剤以外の要因	本剤の処置	
1	性別	肺の悪性新生物	342	未回復	有	有	有害事象発現前に終了	
	年齢							70代
	過去に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							有
2	性別	膀胱癌	77	本事象による死亡	有	不明	有害事象発現前に終了	
	年齢							80代
	過去に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							不明
3	性別	肺扁平上皮癌	90	未回復	有	有	中止	
	年齢							80代
	過去に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							無
4	性別	結腸癌	99	未回復	有	不明	中止	
	年齢							70代
	過去に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							有

患者背景			有害事象名	発現までの 投与期間(日)	転帰	本剤との 因果関係	本剤以外 の要因	本剤の処置
5	性別	女	結腸癌	709	未回復	有	不明	有害事象発現前に終了
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	無						
6	性別	女	口腔内扁平上皮癌	344	未回復	有	無	中止
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	無						
7	性別	女	結腸癌	330	軽快	有	無	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	無						
8	性別	女	高悪性度B細胞リンパ腫	74	軽快	有	有	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	有						
9	性別	男	節外性辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型)	147	未回復	有	有	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	有						
10	性別	男	尿管癌	-	未回復	有	不明	継続
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	無						
11	性別	女	乳癌	154	回復	有	無	有害事象発現前に終了
	年齢	60代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	有						
12	性別	女	再発膀胱癌	37	回復	有	有	休業
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	無						
13	性別	女	皮膚癌	24	本事象による死亡	有	有	中止
	年齢	80代	遠隔転移を伴う乳癌	24	本事象による死亡	有	有	中止
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	不明						
14	性別	男	胃癌	134	回復	有	無	継続
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	無						
15	性別	女	ポーエン病	285	回復	有	不明	継続
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	無						
16	性別	女	子宮癌	173	回復	有	不明	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	不明						
17	性別	女	胃癌	84	本事象による死亡	有	不明	有害事象発現前に終了
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3か月以上継続投与した経験の有無	有						

悪性腫瘍の既往歴・治療歴を考慮して、個々の症例におけるリスク・ベネフィットを十分に熟慮して本剤の投与を検討ください。

●重要な潜在的リスク：悪性腫瘍の発現時期別の状況

悪性腫瘍の発現症例のうち、発現までの本剤投与期間が不明の1例を除いた16例における悪性腫瘍の発現時期別の状況は以下の通りでした(図3)。

図3 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍の発現時期別の状況

投与開始 ～8週後まで	70代女性 再発膀胱癌	80代女性 皮膚癌/ 遠隔転移を伴う乳癌
8週以降 ～16週後まで	70代女性 胃癌	70代女性 高悪性度B細胞リンパ腫
	70代女性 結腸癌	80代男性 肺扁平上皮癌
	80代女性 膀胱癌	
16週以降 ～24週後まで	70代男性 胃癌	70代男性 節外性辺縁帯B細胞 リンパ腫(MALT型)
	60代女性 乳癌	
24週以降 ～52週後まで	70代女性 肺の悪性新生物	80代女性 口腔内扁平上皮癌
	70代女性 結腸癌	80代女性 ボーエン病
	70代女性 子宮癌	
52週以降 ～104週後まで	80代女性 結腸癌	

●重要な特定されたリスク：重篤な感染症の発現状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における重篤な感染症の発現症例は35例(2.23%)でした。重篤な感染症の発現状況の詳細は以下の通りでした(表22)。

表22 重要な特定されたリスク：重篤な感染症の発現状況

副作用等の種類	発現症例数	発現割合	90%信頼区間	観察人年	発現率(/100人年)
重篤な感染症	35	(2.23%)	1.66-2.95	858.42	(4.08)
蜂巣炎	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.84	(0.12)
胃腸炎	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.68	(0.12)
带状疱疹	4	(0.26%)	0.09-0.58	866.42	(0.46)
感染	1	(0.06%)	0.00-0.30	868.22	(0.12)
肺炎	10	(0.64%)	0.35-1.08	864.53	(1.16)
誤嚥性肺炎	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.86	(0.12)
大腸菌性肺炎	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.84	(0.12)
腎盂腎炎	4	(0.26%)	0.09-0.58	867.37	(0.46)
敗血症	2	(0.13%)	0.02-0.40	867.23	(0.23)
尿路感染	3	(0.19%)	0.05-0.49	868.25	(0.35)
細菌性肺炎	2	(0.13%)	0.02-0.40	865.88	(0.23)
感染性滑液包炎	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.84	(0.12)
レンサ球菌感染	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.85	(0.12)
ウイルス性腸炎	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.09	(0.12)
処置後感染	2	(0.13%)	0.02-0.40	866.90	(0.23)
COVID-19	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.65	(0.12)

MedDRA/J Version(24.1)

●重要な特定されたリスク：带状疱疹の発現状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における带状疱疹の発現症例は45例(2.87%)でした。带状疱疹の発現状況の詳細は以下の通りでした(表23-25)。

表23 重要な特定されたリスク：带状疱疹の発現状況

副作用等の種類	発現症例数	発現割合	90%信頼区間	観察人年	発現率(/100人年)
带状疱疹	45	(2.87%)	2.21-3.67	853.06	(5.28)
带状疱疹	44	(2.81%)	2.16-3.60	853.08	(5.16)
水痘	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.82	(0.12)

MedDRA/J Version(24.1)

表24 既往歴の有無別の带状疱疹の発現状況

	带状疱疹の既往歴		
	有	無	不明
安全性解析対象症例数	196	970	401
带状疱疹(副作用等)の発現症例数	13	20	11
带状疱疹(副作用等)の発現割合	6.63%	2.06%	2.74%

MedDRA/J Version(24.1)

表25 ワクチン接種の有無別の带状疱疹の発現状況

	带状疱疹ワクチンの接種の有無		
	有	無	不明
安全性解析対象症例数	74	1,266	227
带状疱疹(副作用等)の発現症例数	1*	34	9
带状疱疹(副作用等)の発現割合	1.35%	2.69%	3.96%

MedDRA/J Version(24.1)

*：本症例は、本剤投与開始後に带状疱疹を発現し、抗ウイルス治療による寛解後に带状疱疹ワクチンを接種した。ワクチン接種後の带状疱疹の再発現は認められなかった。

●帯状疱疹ワクチンの初回接種時期

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における帯状疱疹ワクチンの初回接種時期は本剤投与開始前が24例(1.5%)、開始時が8例(0.5%)、開始後が40例(2.6%)でした(表26)。

表26 帯状疱疹ワクチンの初回接種時期

項目	症例数(%)	
対象症例	1,567	
本剤投与開始前	24	(1.5)
本剤投与開始時	8	(0.5)
本剤投与開始後	40	(2.6)

帯状疱疹ワクチン接種日不明が2例

●特別な有害事象：静脈血栓塞栓症の発現状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における静脈血栓塞栓症の発現症例は6例(0.38%)でした。静脈血栓塞栓症の発現状況の詳細は以下の通りでした(表27)。

表27 特別な有害事象：静脈血栓塞栓症

副作用等の種類	発現症例数	発現割合	90%信頼区間	観察人年	発現率(/100人年)
特別な有害事象	-				
静脈血栓塞栓症	6	(0.38%)	0.17-0.75	867.75	(0.69)
小脳梗塞	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.97	(0.12)
脳梗塞	1	(0.06%)	0.00-0.30	868.52	(0.12)
肺塞栓症	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.71	(0.12)
深部静脈血栓症	3	(0.19%)	0.05-0.49	867.77	(0.35)
ラクナ梗塞	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.02	(0.12)

MedDRA/J Version(24.1)

●心血管・脳血管系副作用発現状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例における心血管・脳血管系副作用の発現症例は12例(0.77%)でした。心血管・脳血管系副作用の発現状況の詳細は以下の通りでした(表28)。

表28 心血管・脳血管系副作用発現状況

副作用等の種類	発現症例数	発現割合	90%信頼区間	観察人年	発現率(/100人年)
心血管・脳血管系事象	12	(0.77%)	0.44-1.24	866.83	(1.38)
心不全	7	(0.45%)	0.21-0.84	867.28	(0.81)
心不全	3	(0.19%)	0.05-0.49	868.05	(0.35)
急性心不全	2	(0.13%)	0.02-0.40	867.44	(0.23)
慢性心不全	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.46	(0.12)
肺性心	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.86	(0.12)
虚血性心疾患	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.41	(0.12)
不安定狭心症	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.41	(0.12)
中枢神経系出血および脳血管性疾患	4	(0.26%)	0.09-0.58	867.82	(0.46)
小脳梗塞	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.97	(0.12)
脳梗塞	1	(0.06%)	0.00-0.30	868.52	(0.12)
くも膜下出血	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.84	(0.12)
ラクナ梗塞	1	(0.06%)	0.00-0.30	867.02	(0.12)

MedDRA/J Version(24.1)

●MTX条件別の副作用発現状況

安全性解析対象症例の新規登録症例1,567例におけるMTX条件別の副作用発現症例は適合患者775例中224例(28.90%)、非適合患者664例中189例(28.46%)、MTX条件が不明な患者128例中33例(25.78%)でした。MTX条件別の副作用の発現状況の詳細は以下の通りでした(表29)。

表29 MTX条件別の副作用発現状況

	MTX条件*		
	適合	非適合	不明
安全性解析対象症例数	775	664	128
副作用等の発現症例数	224	189	33
副作用等の発現割合	28.90%	28.46%	25.78%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数(発現割合)		
感染症および寄生虫症	57(7.35%)	58(8.73%)	10(7.81%)
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)	7(0.90%)	8(1.20%)	3(2.34%)
血液およびリンパ系障害	14(1.81%)	14(2.11%)	2(1.56%)
免疫系障害	2(0.26%)	1(0.15%)	0(0.00%)
内分泌障害	1(0.13%)	2(0.30%)	0(0.00%)
代謝および栄養障害	11(1.42%)	7(1.05%)	2(1.56%)
精神障害	0(0.00%)	3(0.45%)	1(0.78%)
神経系障害	15(1.94%)	10(1.51%)	4(3.13%)
眼障害	1(0.13%)	2(0.30%)	0(0.00%)
耳および迷路障害	2(0.26%)	1(0.15%)	0(0.00%)
心臓障害	7(0.90%)	6(0.90%)	1(0.78%)
血管障害	3(0.39%)	3(0.45%)	1(0.78%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(1.03%)	14(2.11%)	3(2.34%)
胃腸障害	34(4.39%)	33(4.97%)	8(6.25%)
肝胆道系障害	13(1.68%)	10(1.51%)	1(0.78%)
皮膚および皮下組織障害	13(1.68%)	8(1.20%)	3(2.34%)
筋骨格系および結合組織障害	10(1.29%)	9(1.36%)	1(0.78%)
腎および尿路障害	9(1.16%)	8(1.20%)	2(1.56%)
生殖系および乳房障害	1(0.13%)	2(0.30%)	0(0.00%)
一般・全身障害および投与部位の状態	12(1.55%)	16(2.41%)	1(0.78%)
臨床検査	74(9.55%)	35(5.27%)	6(4.69%)
傷害、中毒および処置合併症	5(0.65%)	4(0.60%)	0(0.00%)

MedDRA/J Version(24.1)

*MTXの適合条件：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

●副作用一覧

表30 副作用一覧

安全性解析対象症例数	1,567
副作用等の発現症例数	446
副作用等の発現割合	28.46%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症	125 (7.98%)
感染性水疱	1 (0.06%)
気管支炎	4 (0.26%)
蜂巣炎	5 (0.32%)
膀胱炎	7 (0.45%)
サイトメガロウイルス感染	1 (0.06%)
憩室炎	1 (0.06%)
胃腸炎	2 (0.13%)
単純ヘルペス	2 (0.13%)
带状疱疹	44 (2.81%)
感染	1 (0.06%)
上咽頭炎	3 (0.19%)
食道カンジダ症	2 (0.13%)
中耳炎	1 (0.06%)
慢性中耳炎	1 (0.06%)
耳下腺炎	1 (0.06%)
咽頭炎	3 (0.19%)
肺炎	16 (1.02%)
誤嚥性肺炎	1 (0.06%)
大腸菌性肺炎	1 (0.06%)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.06%)
腎盂腎炎	4 (0.26%)
敗血症	2 (0.13%)
皮下組織膿瘍	1 (0.06%)
上気道感染	2 (0.13%)
尿路感染	9 (0.57%)
腔感染	1 (0.06%)
水痘	1 (0.06%)
感染性腸炎	2 (0.13%)
細菌感染	1 (0.06%)
細菌性肺炎	3 (0.19%)
感染性滑液包炎	1 (0.06%)
レンサ球菌感染	1 (0.06%)
ウイルス性腸炎	2 (0.13%)
化膿	1 (0.06%)
口腔ヘルペス	3 (0.19%)
処置後感染	2 (0.13%)
COVID-19	1 (0.06%)
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)	18 (1.15%)
再発膀胱癌	1 (0.06%)
ポリープ	1 (0.06%)
乳癌	1 (0.06%)
結腸癌	3 (0.19%)
胃癌	2 (0.13%)
膵癌	1 (0.06%)
皮膚癌	1 (0.06%)
皮膚乳頭腫	1 (0.06%)
肺扁平上皮癌	1 (0.06%)
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
口腔内扁平上皮癌	1 (0.06%)
尿管癌	1 (0.06%)
子宮癌	1 (0.06%)
遠隔転移を伴う乳癌	1 (0.06%)
肺の悪性新生物	1 (0.06%)
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 (MALT型)	1 (0.06%)
高悪性度B細胞リンパ腫	1 (0.06%)
血液およびリンパ系障害	30 (1.91%)
貧血	13 (0.83%)
鉄欠乏性貧血	5 (0.32%)
白血球増加症	1 (0.06%)
白血球減少症	1 (0.06%)
リンパ球減少症	3 (0.19%)
好中球減少症	4 (0.26%)
汎血球減少症	1 (0.06%)
血小板減少症	1 (0.06%)
腎性貧血	1 (0.06%)
免疫系障害	3 (0.19%)
アナフィラキシーショック	1 (0.06%)
薬物過敏症	1 (0.06%)
サイトカインストーム	1 (0.06%)
内分泌障害	3 (0.19%)
甲状腺機能低下症	2 (0.13%)
無痛性甲状腺炎	1 (0.06%)
代謝および栄養障害	20 (1.28%)
脱水	2 (0.13%)
高コレステロール血症	3 (0.19%)
高トリグリセリド血症	2 (0.13%)
マラスムス	1 (0.06%)
脂質異常症	9 (0.57%)
食欲減退	2 (0.13%)
高脂血症	1 (0.06%)
精神障害	4 (0.26%)
うつ病	2 (0.13%)
摂食障害	1 (0.06%)
不眠症	1 (0.06%)
神経系障害	29 (1.85%)
小脳梗塞	1 (0.06%)
脳梗塞	1 (0.06%)
浮動性めまい	10 (0.64%)
頭痛	7 (0.45%)
感覚鈍麻	3 (0.19%)
錯感覚	2 (0.13%)
傾眠	1 (0.06%)
くも膜下出血	1 (0.06%)
血管性頭痛	1 (0.06%)
ラクナ梗塞	1 (0.06%)
中枢神経系ループス	1 (0.06%)
味覚障害	1 (0.06%)
眼障害	3 (0.19%)
眼瞼炎	1 (0.06%)
霧視	1 (0.06%)

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)
視力障害	1 (0.06%)	直腸穿孔	1 (0.06%)
マイボーム腺機能不全	1 (0.06%)	口内炎	5 (0.32%)
耳および迷路障害	3 (0.19%)	舌潰瘍	1 (0.06%)
耳鳴	2 (0.13%)	嘔吐	5 (0.32%)
突発性難聴	1 (0.06%)	心窩部不快感	1 (0.06%)
心臓障害	14 (0.89%)	腸壁気腫症	1 (0.06%)
不安定狭心症	1 (0.06%)	根尖肉芽腫	1 (0.06%)
心不全	3 (0.19%)	肝胆道系障害	24 (1.53%)
急性心不全	2 (0.13%)	胆嚢炎	1 (0.06%)
慢性心不全	1 (0.06%)	肝機能異常	20 (1.28%)
心血管障害	1 (0.06%)	肝障害	3 (0.19%)
肺性心	1 (0.06%)	皮膚および皮下組織障害	24 (1.53%)
動悸	4 (0.26%)	脱毛症	3 (0.19%)
頻脈	1 (0.06%)	アレルギー性皮膚炎	2 (0.13%)
血管障害	7 (0.45%)	水疱性皮膚炎	1 (0.06%)
大動脈瘤	1 (0.06%)	湿疹	1 (0.06%)
高血圧	1 (0.06%)	紅斑	1 (0.06%)
深部静脈血栓症	3 (0.19%)	多汗症	1 (0.06%)
ほてり	1 (0.06%)	そう痒症	5 (0.32%)
大動脈解離破裂	1 (0.06%)	発疹	7 (0.45%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (1.60%)	皮膚潰瘍	1 (0.06%)
急性呼吸不全	2 (0.13%)	うつ滞性皮膚炎	1 (0.06%)
窒息	1 (0.06%)	尋麻疹	1 (0.06%)
咳嗽	2 (0.13%)	中毒性皮疹	1 (0.06%)
高炭酸ガス血症	1 (0.06%)	筋骨格系および結合組織障害	20 (1.28%)
間質性肺疾患	8 (0.51%)	関節痛	2 (0.13%)
気胸	1 (0.06%)	ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1 (0.06%)
肺塞栓症	1 (0.06%)	腰部脊柱管狭窄症	1 (0.06%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.06%)	筋力低下	1 (0.06%)
上気道の炎症	5 (0.32%)	筋肉痛	7 (0.45%)
気縦隔症	1 (0.06%)	頸部痛	1 (0.06%)
アレルギー性気管支炎	1 (0.06%)	骨壊死	1 (0.06%)
肺腫瘍	1 (0.06%)	骨粗鬆症性骨折	1 (0.06%)
口腔咽頭不快感	1 (0.06%)	リウマチ性多発筋痛	1 (0.06%)
口腔咽頭痛	1 (0.06%)	横紋筋融解症	1 (0.06%)
胃腸障害	75 (4.79%)	関節リウマチ	3 (0.19%)
腹部不快感	3 (0.19%)	変形性脊椎症	1 (0.06%)
上腹部痛	7 (0.45%)	腎および尿路障害	19 (1.21%)
慢性胃炎	1 (0.06%)	着色尿	1 (0.06%)
大腸炎	1 (0.06%)	腎硬化症	1 (0.06%)
便秘	5 (0.32%)	腎アミロイドーシス	1 (0.06%)
下痢	12 (0.77%)	腎障害	2 (0.13%)
腸憩室	1 (0.06%)	腎機能障害	14 (0.89%)
腸炎	2 (0.13%)	強皮症腎クリーゼ	1 (0.06%)
胃潰瘍	2 (0.13%)	生殖系および乳房障害	3 (0.19%)
胃炎	2 (0.13%)	月経中間期出血	1 (0.06%)
胃食道逆流性疾患	2 (0.13%)	前立腺炎	2 (0.13%)
胃腸出血	1 (0.06%)	一般・全身障害および投与部位の状態	29 (1.85%)
舌炎	1 (0.06%)	胸部不快感	1 (0.06%)
大腸穿孔	1 (0.06%)	悪寒	1 (0.06%)
メレナ	1 (0.06%)	死亡	2 (0.13%)
悪心	24 (1.53%)		
急性膵炎	1 (0.06%)		

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合)	
顔面浮腫	1	(0.06%)
異常感	1	(0.06%)
倦怠感	11	(0.70%)
浮腫	1	(0.06%)
末梢性浮腫	3	(0.19%)
発熱	5	(0.32%)
治療効果減弱	1	(0.06%)
口渇	2	(0.13%)
臨床検査	115	(7.34%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(0.19%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.13%)
血中コレステロール増加	1	(0.06%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	40	(2.55%)
血中クレアチニン増加	3	(0.19%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1	(0.06%)
血圧上昇	1	(0.06%)
血中トリグリセリド増加	1	(0.06%)
血中尿素増加	2	(0.13%)
C-反応性蛋白増加	3	(0.19%)
ヘモグロビン減少	1	(0.06%)
肝機能検査異常	1	(0.06%)
低比重リポ蛋白増加	1	(0.06%)
リンパ球数減少	42	(2.68%)
好中球数減少	9	(0.57%)
血小板数減少	2	(0.13%)
白血球数減少	15	(0.96%)
白血球数増加	1	(0.06%)
血小板数増加	1	(0.06%)
好中球百分率減少	1	(0.06%)
リンパ球百分率減少	1	(0.06%)
B型肝炎DNA測定陽性	1	(0.06%)
肝酵素上昇	4	(0.26%)
血中β-D-グルカン陽性	1	(0.06%)
傷害、中毒および処置合併症	9	(0.57%)
足関節部骨折	1	(0.06%)
転倒	3	(0.19%)
腓骨骨折	1	(0.06%)
膝蓋骨骨折	1	(0.06%)
脊椎圧迫骨折	3	(0.19%)
腱断裂	1	(0.06%)
脛骨骨折	1	(0.06%)
尺骨骨折	1	(0.06%)
骨盤骨折	1	(0.06%)

MedDRA/J Version(24.1)

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を行い手術部位感染(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)

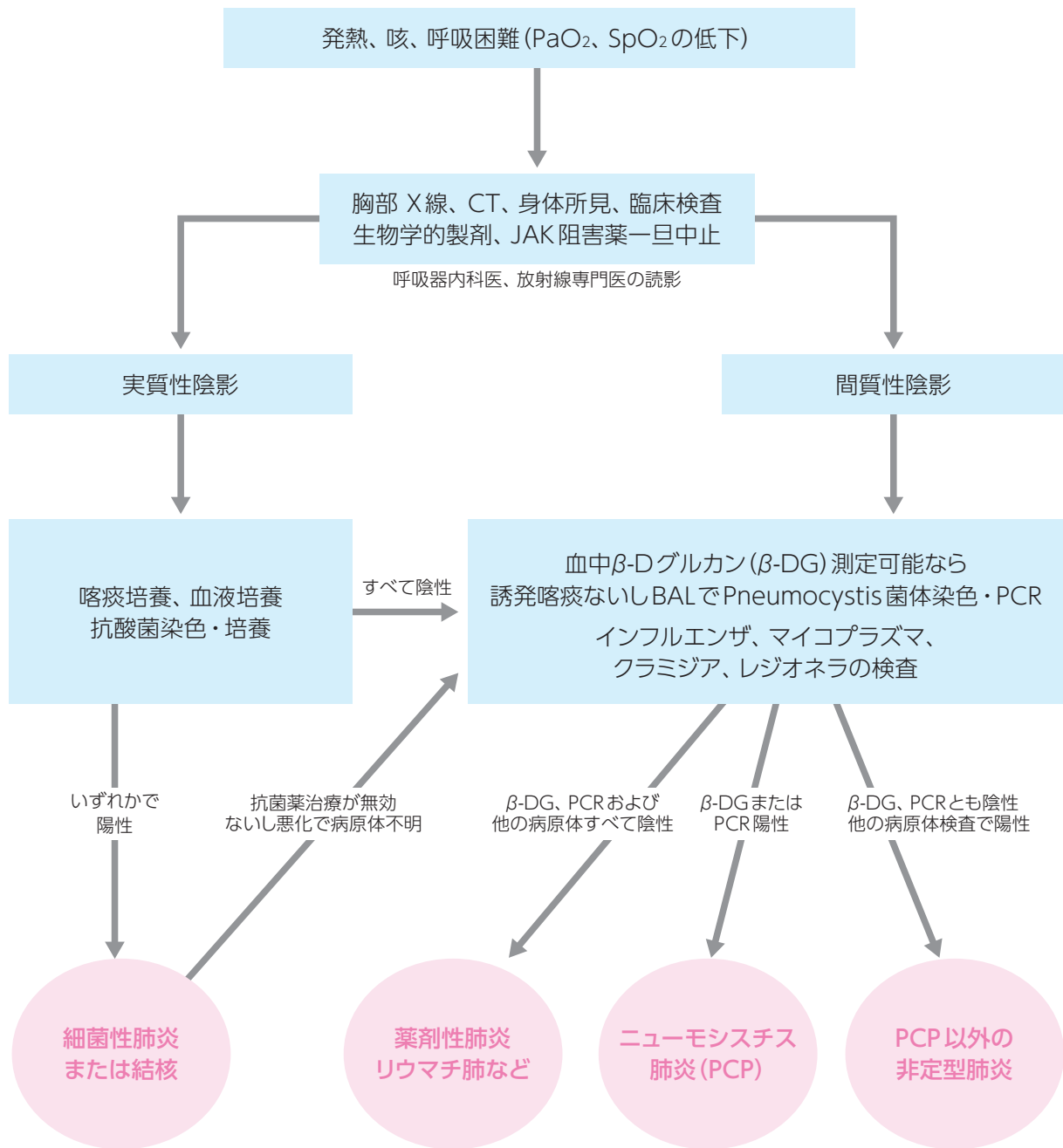
文献

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

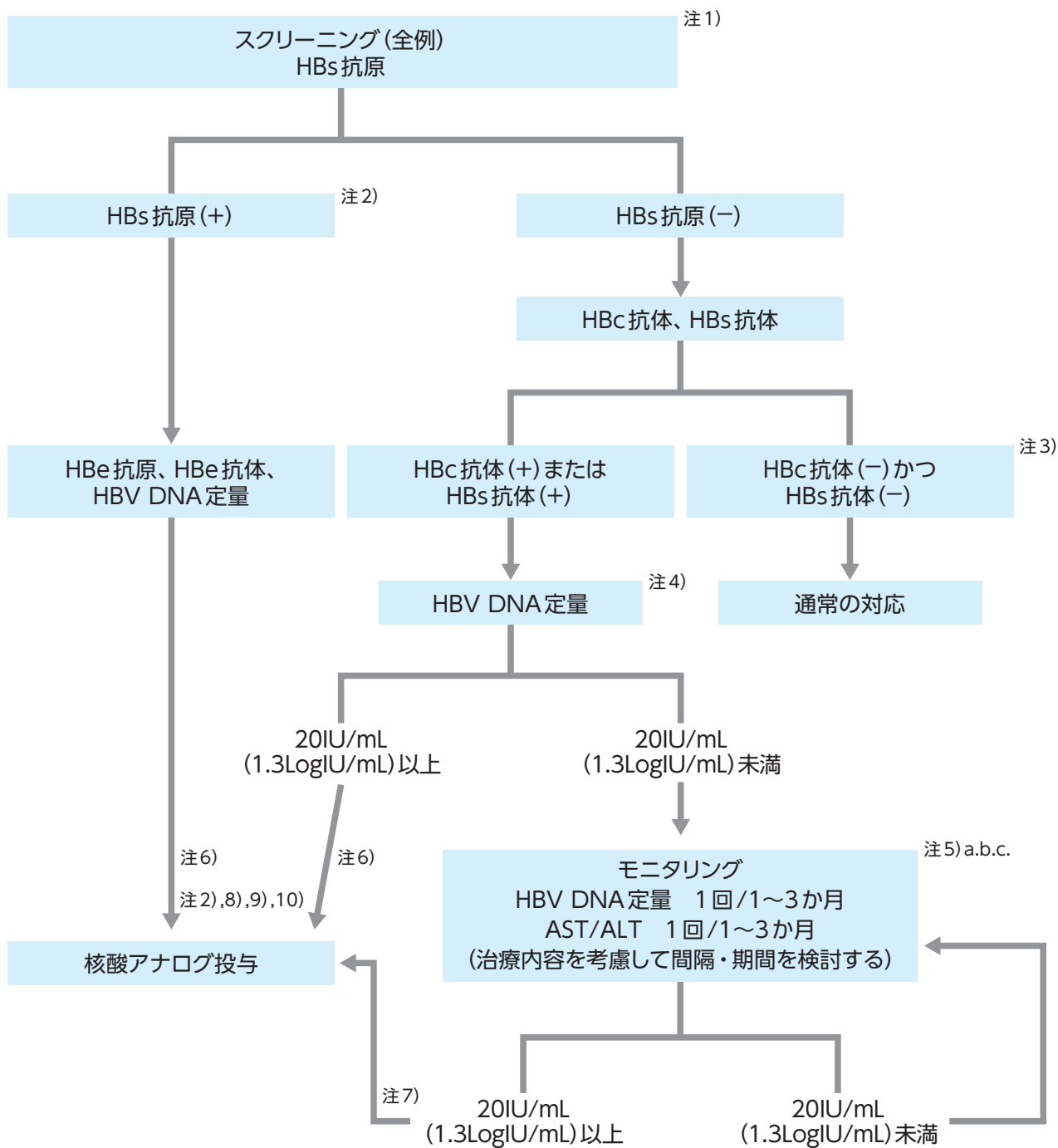
2019年6月 全例市販後調査のためのペフィシチニブ使用ガイドライン初版策定
2020年2月 改訂第2版

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_peficitinib/(最終アクセス日：2022年8月10日)
https://www.ryumachi-jp.com/info/peficitinib_c.pdf(最終アクセス日：2022年8月10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(ヒステロイド)、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、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度0.005IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度2.1logU/mL)で代用することは可能である。

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、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)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、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。

参考資料3

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、ニューモシチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)、带状疱疹、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	<p>【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</p> <p>【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*</p> <p>*: (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。</p> <p>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</p>
登録期間	販売開始から全例調査の承認条件解除まで 登録症例数が目標症例数である3,000例に到達する見込みが立ったことを踏まえ、2022年3月31日までに本剤が投与開始された症例を調査票回収対象とし、2022年4月1日以降に本剤が投与された患者については、調査票の作成・回収を伴わない症例登録を継続する。なお、全例調査に係る承認条件の解除が通知されるまでの間は、症例登録を継続し、必要に応じて調査票を回収し適切な情報が入手できる体制を維持する。
調査期間	販売開始から全例調査の承認条件解除まで
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) <p>【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*</p> <p>*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</p> <p>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。</p>

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帯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、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)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。



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/>

(2022年9月作成) INF-NK

SMR34004Z01