

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[®]

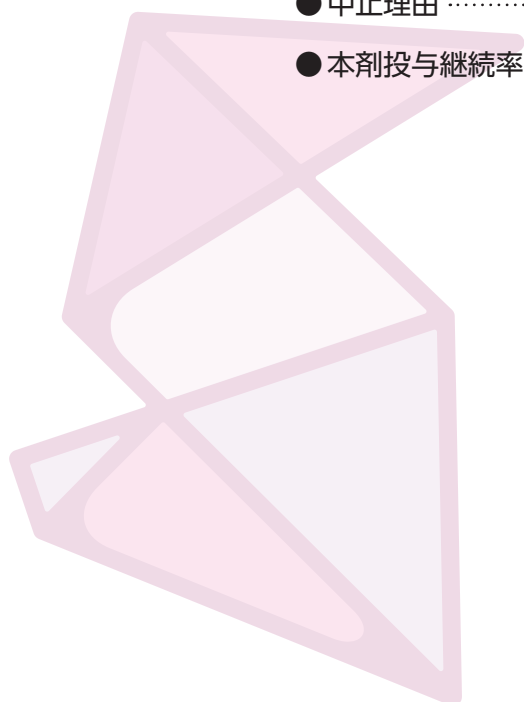
スマイラフ[®]錠 適正使用情報 vol.7

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	p7
●症例構成	p7
(2)安全性解析対象症例	p8
1. 患者背景及び本剤の処方状況	p8
●患者背景	p8
●過去に使用した前治療薬	p9
●本剤投与開始前の前治療(RA治療)	p10
●本剤投与開始後の併用薬(RA治療)	p11
●本剤投与例における主な既往歴	p12
●本剤投与例における主な合併症	p12
●投与開始時MTX投与量	p13
●年齢別1日投与量	p14
●肝機能の程度別1日投与量	p15
●腎機能の程度別1日投与量	p16
●中止理由	p17
●本剤投与継続率	p17



2. 副作用の発現状況	p18
● 副作用発現状況	p18
● 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍の発現状況	p20
● 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍の発現時期別の状況	p21
● 重要な特定されたリスク：重篤な感染症の発現状況	p22
● 重要な特定されたリスク：帯状疱疹の発現状況	p23
● 重要な特定されたリスク：静脈血栓塞栓症の発現状況	p24
● 心血管・脳血管系副作用の発現状況	p24
● 投与量別の副作用発現割合	p25
● 年齢別の副作用発現割合	p25
● 肝機能の程度別の副作用発現割合	p26
● 腎機能の程度別の副作用発現割合	p26
● MTX使用条件別の副作用発現割合	p27
● 死亡症例一覧	p28
● 悪性腫瘍発現症例一覧	p38
● 副作用一覧	p42
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	p46
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	p51
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	p53

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。

本冊子は、2023年3月25日時点で、調査票が回収された安全性解析対象症例(製造販売後臨床試験RAJ2からの移行例126例を含む)2,849例の安全性情報及び患者背景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甚です。

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 2023年3月25日時点で3,768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。
(⇒p46 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。
(⇒p51 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⁾。安全性解析対象症例2,849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**1,436例(50.4%)**でした。

本ガイドでは、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⁾。

(⇒p46 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2,849例において、悪性腫瘍の既往歴を有する症例は**200例(7.0%)**でした。また、悪性腫瘍の合併例も認められています。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⁾。

(⇒p46 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

安全性解析対象症例2,849例において、65歳以上の症例は1,959例(68.8%)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⁾。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²⁾。(⇒p46 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)

●本剤の投与量について確認をお願いします。

安全性解析対象症例2,849例において、本剤投与開始時点での1日投与量が50mgである症例は222例(うち、中等度肝機能障害であった患者は2例)でした。

本剤の承認された用法及び用量は、「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。」です²⁾。また、電子添文の用法及び用量に関連する注意には、「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50mgを1日1回投与すること。なお、十分な治療反応が認められない場合は、本剤の投与継続の必要性を検討すること。」と記載されています²⁾。

本剤の1日投与量が50mgで承認されているのは、中等度肝機能障害を有する患者です。本剤を投与する際に、1日投与量の確認をお願いします。

●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。

安全性解析対象症例2,849例において、投与前の結核検査を実施したのは2,614例(91.8%)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、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。

安全性解析対象症例2,849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2,635例(92.5%)、C型肝炎については2,480例(87.0%)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²⁾。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徴候や症状の発現に注意してください²⁾。本剤投与時には、日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン」³⁾を参考のうえ、適切にご対応ください。(⇒p51 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に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(2022年10月23日改訂版)
https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_pegicitinib/(最終アクセス日：2023年9月11日)
- 2) スマイラフ®錠電子添文 2023年8月改訂(第3版)
- 3) 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(23年9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)

2023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3,768例の症例構成、安全性解析対象症例2,849例の患者背景、156週までの調査票全固定症例における本剤の処方状況及び副作用の発現状況について報告します。

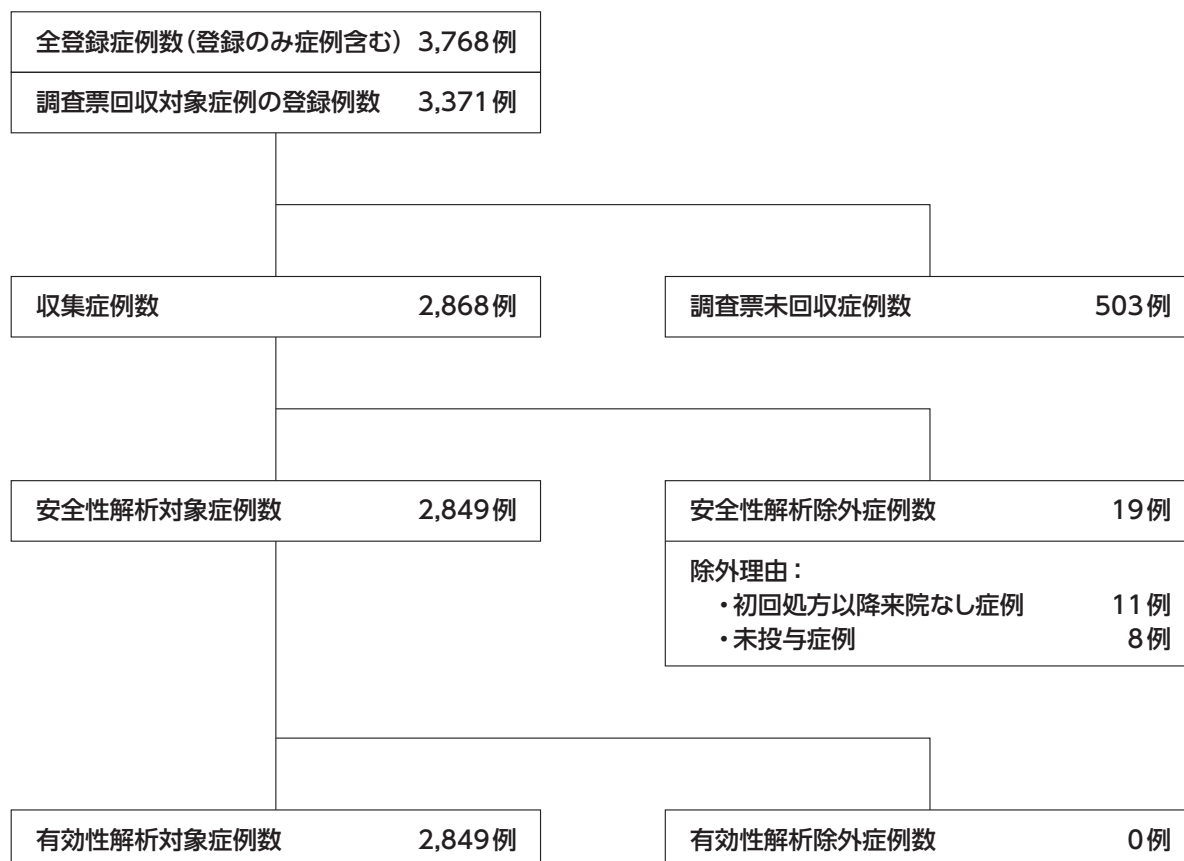
(1) 登録症例全例

● 症例構成

登録症例3,768例の症例構成は以下の通りでした(図1)。

安全性解析対象症例2,849例のうち、24週調査票固定症例は2,849例、52週調査票固定症例は2,249例、104週調査票固定症例は1,222例、156週調査票固定症例は243例でした。

図1 症例構成



(2) 安全性解析対象症例

1. 患者背景及び本剤の処方状況

●患者背景

安全性解析対象症例の2,849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		収集症例(%)		
対象症例		2,849	-	
性別	男	590	(20.7)	
	女	2,259	(79.3)	
年齢(歳)	N	2,849		
	mean±SD	68.8±13.22		
	65歳未満	890	(31.2)	
	65歳以上	1,959	(68.8)	
	70歳以上80歳未満	992	(34.8)	
	80歳以上90歳未満	583	(20.5)	
RAの機能障害度分類 (1991年改訂基準)*	90歳以上	34	(1.2)	
	Class I	402	(14.1)	
	Class II	1,763	(62.1)	
	Class III	581	(20.5)	
RAの病期・進行度の分類*	Class IV	95	(3.3)	
	Stage I	583	(20.5)	
	Stage II	935	(32.9)	
	Stage III	706	(24.9)	
RAの罹病期間(年)*	Stage IV	617	(21.7)	
	N	2,408		
	mean±SD	11.7±10.75		
	6カ月未満	100	(3.5)	
	6カ月以上2年未満	292	(10.3)	
	2年以上5年未満	398	(14.0)	
	5年以上10年未満	496	(17.5)	
10年以上20年未満	662	(23.3)		
20年以上	460	(16.2)		
	不明	433	(15.2)	
投与前検査実施の有無	結核検査	実施	2,614	(91.8)
		未実施	235	(8.2)
	B型肝炎検査	実施	2,635	(92.5)
		未実施	214	(7.5)
	C型肝炎検査	実施	2,480	(87.0)
		未実施	369	(13.0)
本剤投与開始時の肝機能	無	2,621	(92.0)	
	有	軽度障害	219	(7.7)
		中等度障害	3	(0.1)
		高度障害	0	(0.0)
		不明	6	(0.2)

*: 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した。

●過去に使用した前治療薬

安全性解析対象症例の2,849例において、前治療を有する症例は2,800例(98.3%)でした。前治療の詳細は以下の通りでした(表2)。

表2 過去に使用した前治療薬

項目			症例数(%)		
対象症例			2,849	-	
前治療の有無	無		13	(0.5)	
	有		2,800	(98.3)	
	詳細*	生物学的製剤	合計	1,820	(63.9)
			1剤	881	(30.9)
			2剤	408	(14.3)
			3剤以上	531	(18.6)
	JAK阻害剤	合計	914	(32.1)	
		1剤	681	(23.9)	
		2剤	224	(7.9)	
		3剤以上	9	(0.3)	
生物学的製剤とJAK阻害剤		690	(24.2)		
生物学的製剤・JAK阻害剤以外の薬剤		2,508	(88.0)		
不明		36	(1.3)		

*：割合は安全性解析対象症例2,849例を分母として算出した。

●本剤投与開始前の前治療(RA治療)*

安全性解析対象症例の2,849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3)。

表3 本剤投与開始前の前治療(RA治療)

項目		症例数(%)	
対象症例		2,849	-
前治療の有無	無	13	(0.46)
	有	2,800	(98.28)
詳細* (多重回答)	生物学的製剤	1,820	(63.88)
	トシリズマブ	769	(26.99)
	アバタセプト	723	(25.38)
	エタネルセプト	568	(19.94)
	ゴリムマブ	566	(19.87)
	セルトリズマブ ペゴル	298	(10.46)
	アダリムマブ	293	(10.28)
	インフリキシマブ	280	(9.83)
	サリルマブ	239	(8.39)
	デノスマブ	10	(0.35)
	生物学的製剤(治験薬)	6	(0.21)
	生物学的製剤(薬剤名不明)	3	(0.11)
	イキセキズマブ	1	(0.04)
	JAK阻害剤	914	(32.08)
	バリシチニブ	592	(20.78)
	トファシチニブクエン酸塩	505	(17.73)
	ウパダシチニブ水和物	38	(1.33)
	フィルゴチニブマレイン酸塩	16	(0.56)
	JAK阻害剤(治験薬)	4	(0.14)
	JAK阻害剤(薬剤名不明)	1	(0.04)
csDMARD(MTX, タクロリムス以外)	938	(32.92)	
ステロイド	1,178	(41.35)	
MTX	1,272	(44.65)	
タクロリムス	328	(11.51)	
NSAIDs	1,112	(39.03)	
その他RA治療薬	204	(7.16)	
不明		36	(1.26)

*: 本剤投与開始日以前に投与している本剤以外の使用薬剤を前治療薬(RA治療)と定義した。ただし、csDMARD、ステロイド及び免疫抑制剤は本剤投与開始日12週間前、またNSAIDs及びその他RA治療薬は本剤投与開始日28日前からそれぞれ本剤投与開始日まで投与している薬剤とした。

※: 割合は安全性解析対象症例2,849例を分母として算出した。

●本剤投与開始後の併用薬(RA治療)*

安全性解析対象症例の2,849例において、併用薬を有する症例は2,451例(86.0%)でした。併用薬の詳細は以下の通りでした(表4)。

表4 本剤投与開始後の併用薬(RA治療)

項目		症例数(%)	
対象症例		2,849	-
併用薬の有無	無	398	(14.0)
	有	2,451	(86.0)
詳細* (多重回答)	生物学的製剤	57	(2.0)
	トシリズマブ	13	(0.5)
	デノスマブ	12	(0.4)
	アバタセプト	10	(0.4)
	サリルマブ	9	(0.3)
	エタネルセプト	6	(0.2)
	アダリムマブ	4	(0.1)
	ゴリムマブ	4	(0.1)
	インフリキシマブ	1	(0.0)
	JAK阻害剤	21	(0.7)
	パリシチニブ	13	(0.5)
	トファシチニブクエン酸塩	7	(0.2)
	ウパダシチニブ水和物	1	(0.0)
	csDMARD(MTX, タクロリムス以外)	803	(28.2)
	ステロイド	1,189	(41.7)
	MTX	1,134	(39.8)
	タクロリムス	203	(7.1)
NSAIDs	1,138	(39.9)	
その他RA治療薬	235	(8.2)	
不明		0	(0.0)

*: RA治療薬のうち、本剤投与開始日から本剤投与終了日の間に使用された薬剤を併用薬(RA治療)と定義した。ただし、以下のいずれかに該当する場合は併用とみなさないこととした。

- 1) 併用薬の投与終了日が本剤投与開始日以前の場合
- 2) 本剤投与終了日以降に併用薬が投与開始された場合
- 3) 本剤休薬期間中のみ投与があった場合

※: 割合は安全性解析対象症例2,849例を分母として算出した。

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】

●本剤投与例における主な既往歴

安全性解析対象症例の2,849例において、带状疱疹の既往歴を有する症例は351例(12.3%)、悪性腫瘍の既往歴を有する症例は200例(7.0%)、重篤な感染症の既往歴を有する症例は282例(9.9%)でした。既往歴の詳細は以下の通りでした(表5)。

表5 本剤投与例における主な既往歴

項目		全例		
対象症例		2,849	-	
带状疱疹の既往歴	無	1,719	(60.3)	
	有	351	(12.3)	
	不明	779	(27.3)	
悪性腫瘍の既往歴	無	2,465	(86.5)	
	有	200	(7.0)	
	詳細* (多重回答)	乳癌	51	(1.8)
		胃癌	31	(1.1)
		結腸癌	30	(1.1)
		リンパ腫	14	(0.5)
		前立腺癌	12	(0.4)
		子宮頸部癌	11	(0.4)
		肺の悪性新生物	10	(0.4)
	不明	184	(6.5)	
重篤な感染症の既往歴	無	2,420	(84.9)	
	有	282	(9.9)	
	詳細* (多重回答)	肺炎	63	(2.2)
		ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	32	(1.1)
		B型肝炎	31	(1.1)
		結核	31	(1.1)
		肺結核	24	(0.8)
		細菌性肺炎	17	(0.6)
		带状疱疹	15	(0.5)
		潜伏結核	14	(0.5)
不明	147	(5.2)		

*: 全例で10件以上の事象のみ表示した。割合は安全性解析対象症例2,849例を分母として算出した。

●本剤投与例における主な合併症*

安全性解析対象症例の2,849例において、合併症を有する症例は2,304例(80.9%)でした。主な合併症は以下の通りでした(表6)。

表6 合併症の有無及び主な合併症

項目		全例	
対象症例		2,849	-
合併症の有無	無	521	(18.3)
	有	2,304	(80.9)
詳細* (多重回答)	高血圧	878	(30.8)
	骨粗鬆症	877	(30.8)
	胃食道逆流性疾患	359	(12.6)
	脂質異常症	263	(9.2)
	糖尿病	261	(9.2)
	慢性腎臓病	234	(8.2)
	高脂血症	214	(7.5)
	間質性肺疾患	212	(7.4)
	便秘	183	(6.4)
	不眠症	167	(5.9)
	B型肝炎ウイルス検査陽性	163	(5.7)
	高尿酸血症	157	(5.5)
	不明	24	(0.8)

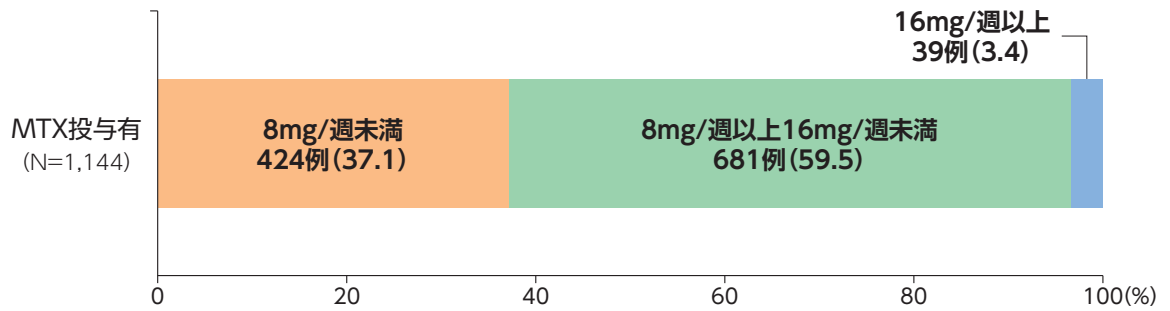
*: 本剤投与開始時に罹患しているすべての疾患を合併症と定義した。

※: 全例で5.0%以上の事象のみ表示した。割合は安全性解析対象症例2,849例を分母として算出した。

●投与開始時MTX投与量

安全性解析対象症例の2,849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1,144例(40.2%)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(図2)。

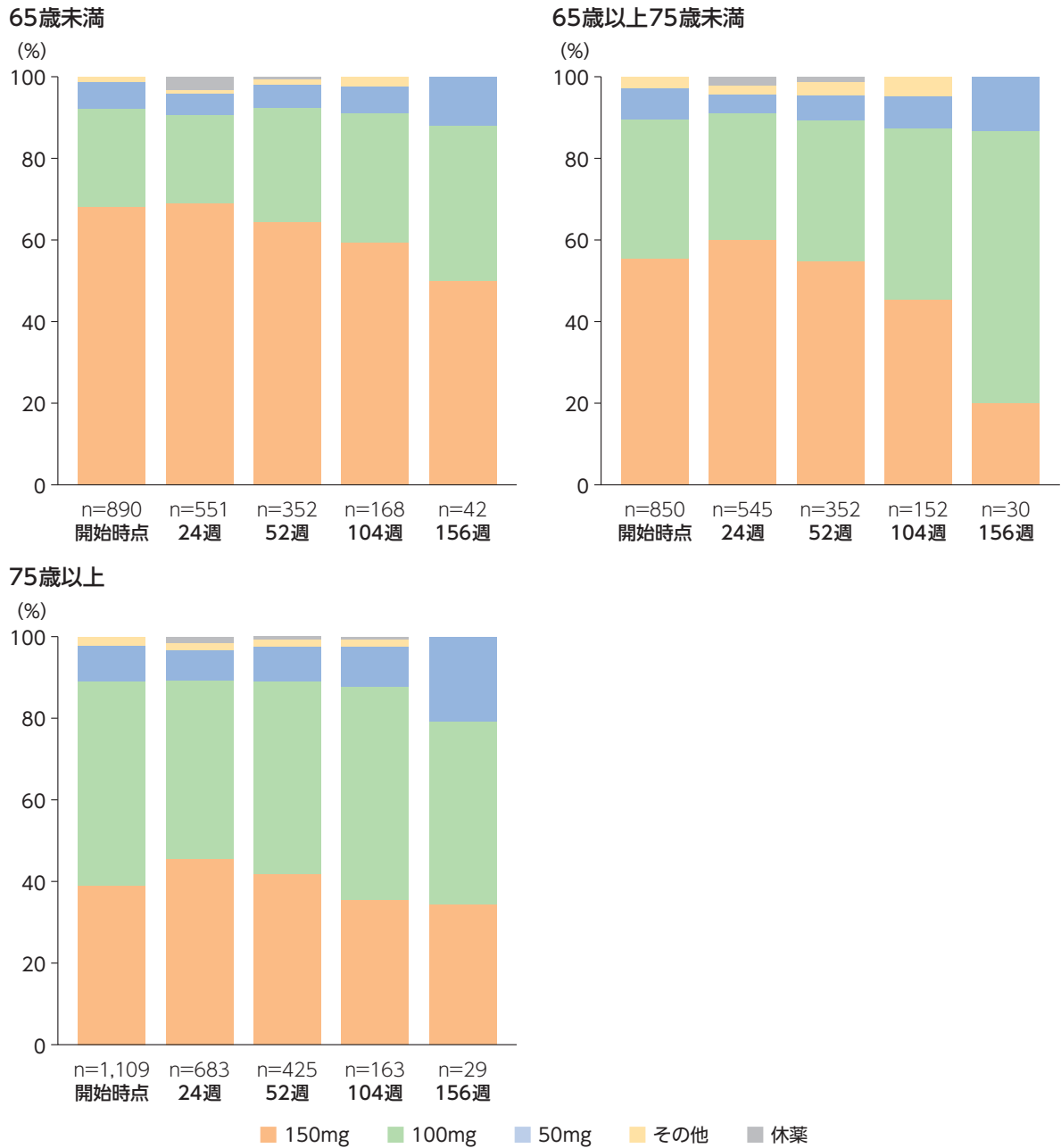
図2 投与開始時MTX投与量



●年齢別1日投与量

安全性解析対象症例の2,849例における観察時点別の本剤1日投与量(年齢別)は以下の通りでした(図3)。

図3 年齢別1日投与量の割合



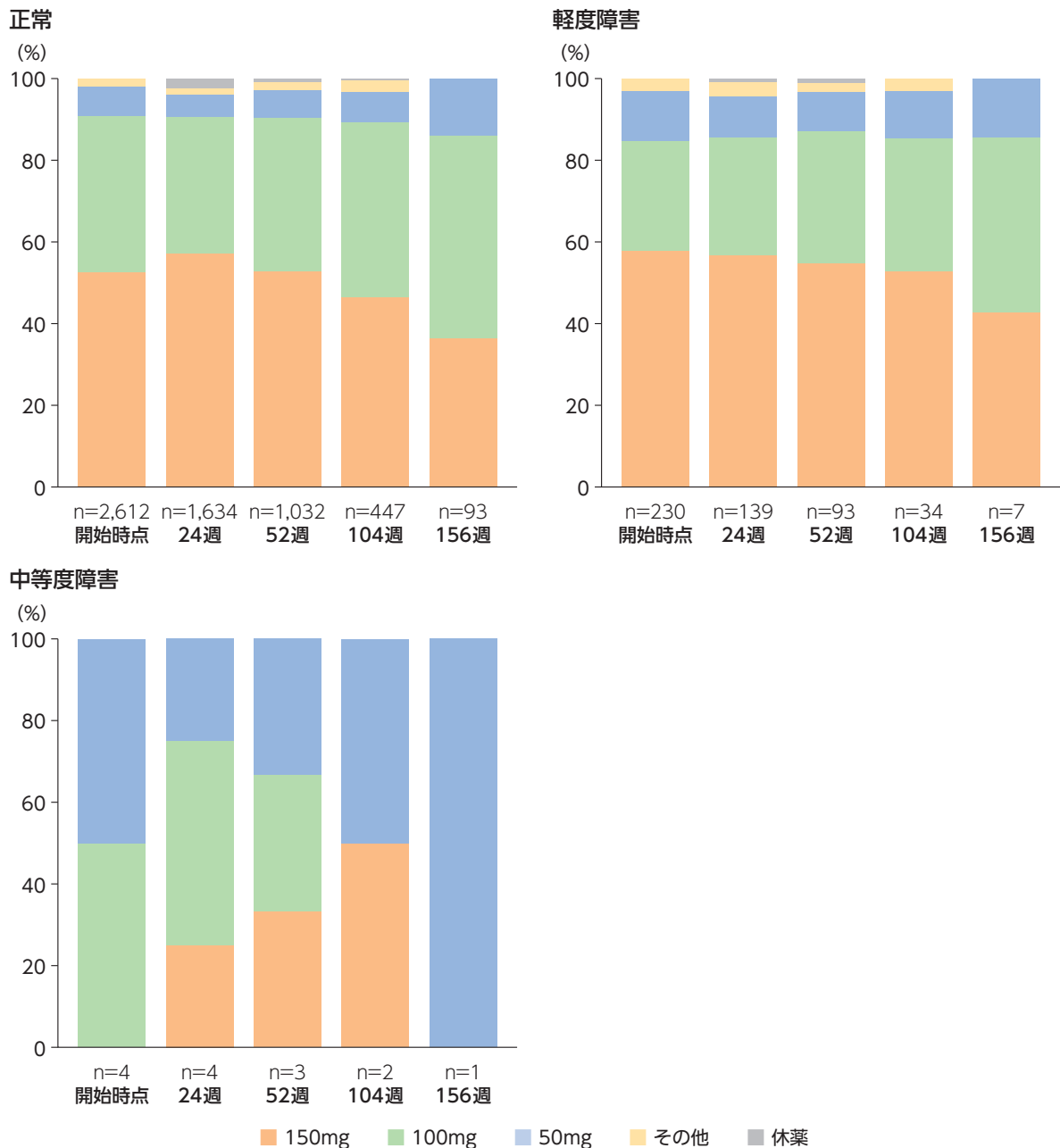
6. 用法及び用量

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。

●肝機能の程度別1日投与量

安全性解析対象症例の2,849例における観察時点別の本剤1日投与量(肝機能障害別)は以下の通りでした(図4)。なお、高度肝機能障害患者への投与はありませんでした。

図4 肝機能の程度別1日投与量の割合(不明の3例を除く)



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】

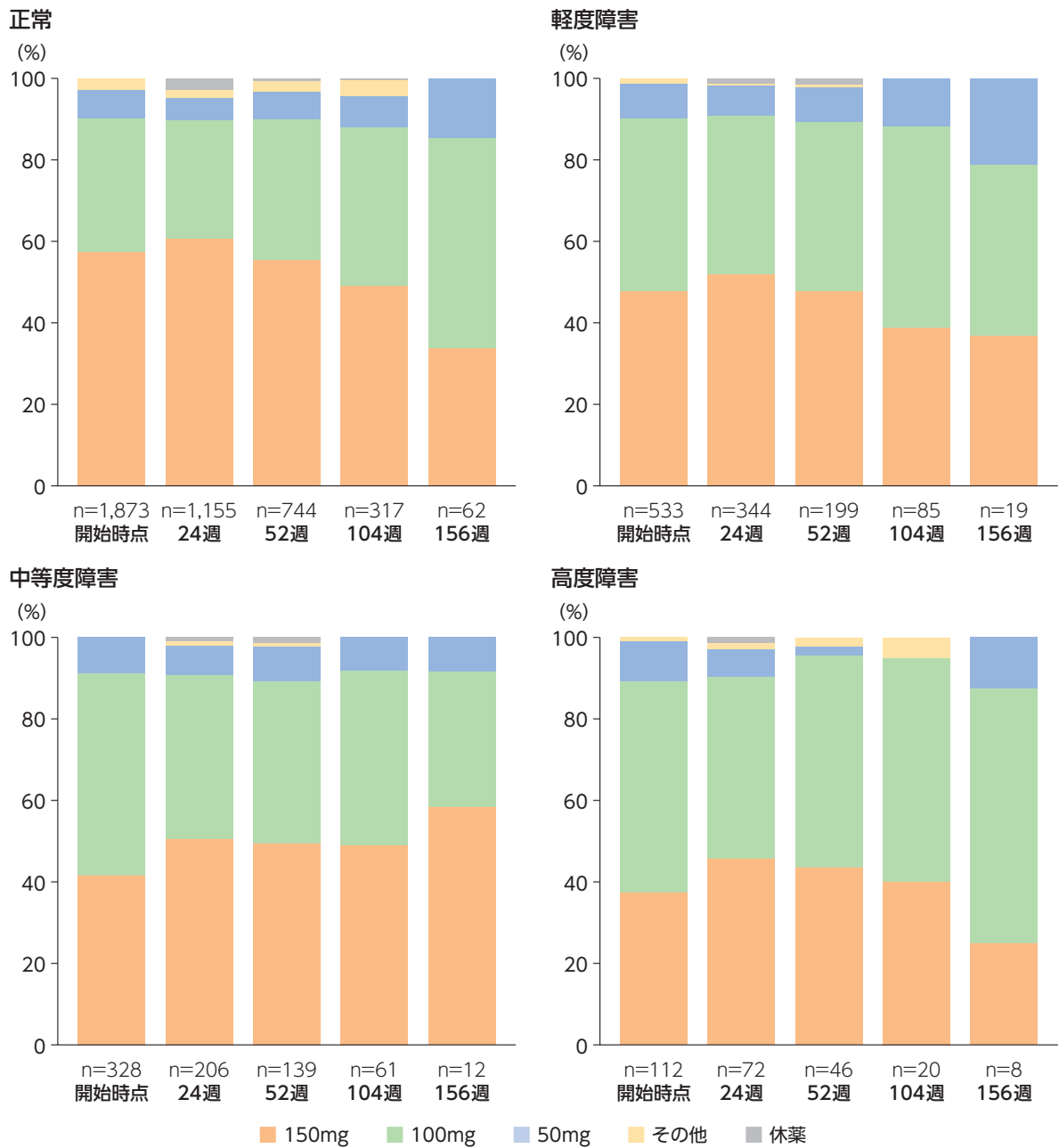
9.3.3 軽度の肝機能障害を有する患者(Child-Pugh分類A)

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】

●腎機能の程度別1日投与量

安全性解析対象症例の2,849例における観察時点別の本剤1日投与量(腎機能別)は以下の通りでした(図5)。

図5 腎機能の程度別1日投与量の割合(不明の3例を除く)



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。

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。

●中止理由

安全性解析対象症例の2,849例において、本剤の投与を中止した症例は1,426例(50.05%)でした。中止した理由は以下の通りでした(表7)。

表7 中止理由

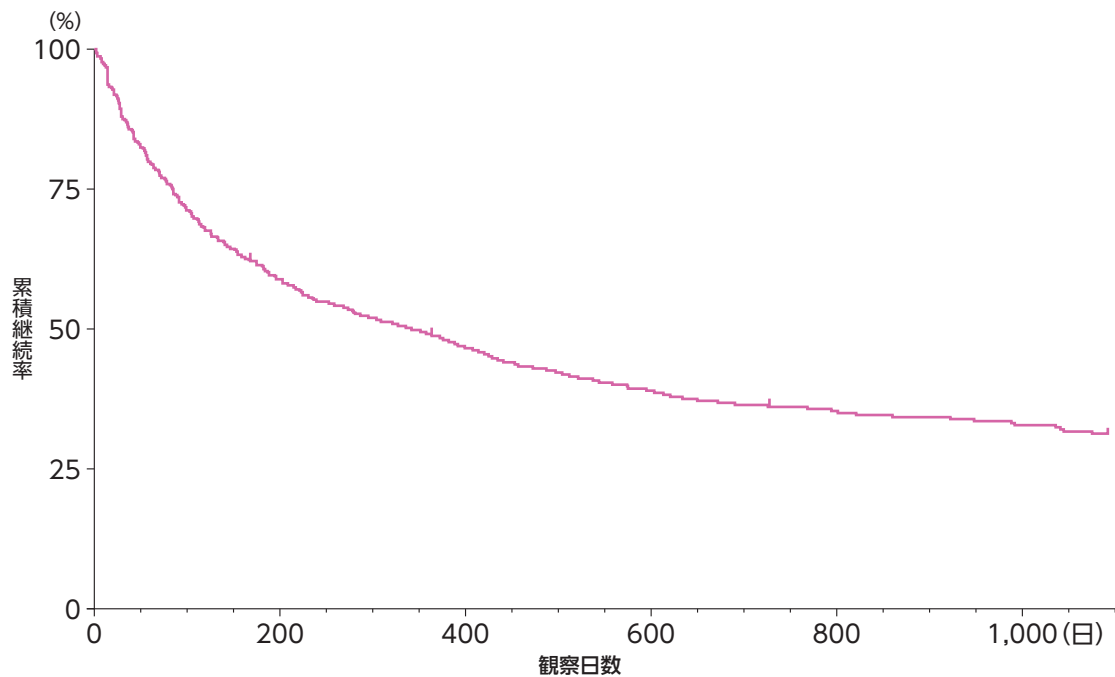
項目		症例数(%)	
対象症例		2,849	-
中止		1,426	(50.05)
中止理由* (多重回答)	有害事象発現	347	(12.18)
	効果不十分	926	(32.50)
	原疾患の症状悪化	91	(3.19)
	原疾患の症状改善	12	(0.42)
	患者の希望(有害事象発現除く)	153	(5.37)
	その他	33	(1.16)

*：割合は安全性解析対象症例2,849例を分母として算出した。

●本剤投与継続率

安全性解析対象症例の2,849例における本剤投与継続率は以下の通りでした(図6)。

図6 本剤投与継続率



		観察日数							
		投与開始時 (1日)	4週時 (28日)	12週時 (84日)	24週時 (168日)	52週時 (364日)	104週時 (728日)	156週時 (1092日)	
全体	累積継続率	100.0	89.3	75.0	62.2	48.8	36.2	31.3	
	95%信頼区間	下限値	-	88.1	73.4	60.4	46.9	34.0	28.3
		上限値	-	90.3	76.6	63.9	50.7	38.4	34.2
リスク集団		2,849	2,578	2,154	1,779	1,129	483	101	

2. 副作用の発現状況

●副作用発現状況

安全性解析対象症例の2,849例における副作用の発現は844例(29.62%)でした。重篤な副作用、死亡に至った副作用、投与中止に至った副作用の発現はそれぞれ197例(6.91%)、41例(1.44%)、342例(12.00%)でした(表8-11)。

表8 副作用発現状況

	副作用等の発現状況	重篤な副作用等の発現状況	死亡に至った副作用等の発現状況	投与中止に至った副作用等の発現状況
安全性解析対象症例	2,849			
発現症例数	844	197	41	342
発現割合	29.62%	6.91%	1.44%	12.00%
発現率(/100人年)	44.85	8.68	-	-

表9 主な重篤な副作用*

副作用等の種類	発現症例数	発現割合
重篤な副作用	197	6.91%
肺炎	15	0.53%
带状疱疹	11	0.39%
尿路感染	7	0.25%
間質性肺疾患	6	0.21%
脊椎圧迫骨折	5	0.18%
腎盂腎炎	4	0.14%
結腸癌	4	0.14%
胃癌	4	0.14%
死亡	4	0.14%
誤嚥性肺炎	3	0.11%
敗血症	3	0.11%
細菌性肺炎	3	0.11%
処置後感染	3	0.11%
貧血	3	0.11%
心不全	3	0.11%
深部静脈血栓症	3	0.11%
関節リウマチ	3	0.11%
リンパ球数減少	3	0.11%

*: 全例で0.1%以上の事象のみ表示した。

表10 死亡に至った副作用*

副作用等の種類	発現症例数	発現割合	副作用等の種類	発現症例数	発現割合
死亡に至った副作用	41	1.44%	リンパ腫	1	0.04%
死亡	4	0.14%	リンパ節転移	1	0.04%
肺炎	3	0.11%	膀胱癌	1	0.04%
誤嚥性肺炎	3	0.11%	皮膚癌	1	0.04%
間質性肺疾患	3	0.11%	遠隔転移を伴う肺癌	1	0.04%
マラスムス	2	0.07%	遠隔転移を伴う乳癌	1	0.04%
くも膜下出血	2	0.07%	肺の悪性新生物	1	0.04%
急性呼吸不全	2	0.07%	糖尿病	1	0.04%
肝膿瘍	1	0.04%	中枢神経系ループス	1	0.04%
敗血症	1	0.04%	心不全	1	0.04%
敗血症性ショック	1	0.04%	急性心不全	1	0.04%
処置後感染	1	0.04%	肺性心	1	0.04%
結腸癌	1	0.04%	心筋梗塞	1	0.04%
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1	0.04%	心障害	1	0.04%
胃癌	1	0.04%	大動脈解離破裂	1	0.04%
再発胃癌	1	0.04%	窒息	1	0.04%
肝新生物	1	0.04%	高炭酸ガス血症	1	0.04%
ホジキン病	1	0.04%	大腸穿孔	1	0.04%
			多臓器機能不全症候群	1	0.04%

*：重複症例あり

表11 主な投与中止に至った副作用*

副作用等の種類	発現症例数	発現割合
投与中止に至った副作用	342	12.00%
悪心	31	1.09%
带状疱疹	24	0.84%
浮動性めまい	21	0.74%
下痢	16	0.56%

*：全例で0.5%以上の事象のみ表示した。

●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2,849例における悪性腫瘍の発現症例(副作用)は37例(1.30%)で、その発現状況の詳細は以下の通りでした(表12)。

表12 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍の発現状況

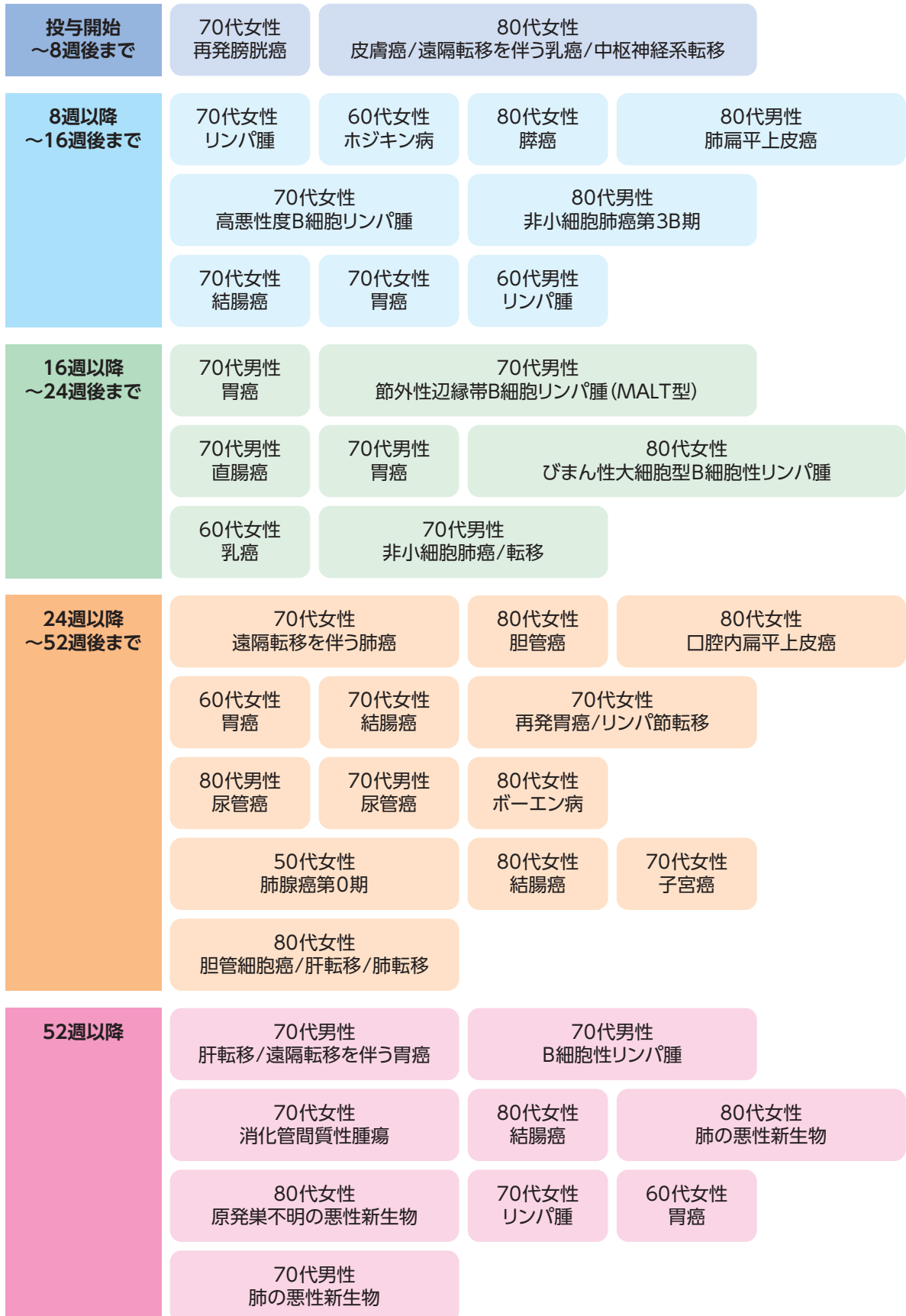
副作用等の種類	発現症例数	発現割合	観察人年	発現率(/100人年)	人年法に基づく95%信頼区間
悪性腫瘍	37	1.30%	2,336.48	1.58	1.07-2.09
胆管癌	1	0.04%	2,335.29	0.04	0.00-0.13
再発膀胱癌	1	0.04%	2,334.92	0.04	0.00-0.13
ボーエン病	1	0.04%	2,335.43	0.04	0.00-0.13
乳癌	1	0.04%	2,335.78	0.04	0.00-0.13
胆管細胞癌	1	0.04%	2,335.26	0.04	0.00-0.13
結腸癌	4	0.14%	2,336.47	0.17	0.00-0.34
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
胃癌	4	0.14%	2,336.21	0.17	0.00-0.34
再発胃癌	1	0.04%	2,335.61	0.04	0.00-0.13
ホジキン病	1	0.04%	2,335.53	0.04	0.00-0.13
肺腺癌第0期	1	0.04%	2,336.14	0.04	0.00-0.13
リンパ腫	3	0.11%	2,335.61	0.13	0.00-0.27
肝転移	2	0.07%	2,336.01	0.09	0.00-0.20
肺転移	1	0.04%	2,335.26	0.04	0.00-0.13
リンパ節転移	1	0.04%	2,335.61	0.04	0.00-0.13
非小細胞肺癌第3B期	1	0.04%	2,335.81	0.04	0.00-0.13
膀胱癌	1	0.04%	2,335.70	0.04	0.00-0.13
直腸癌	1	0.04%	2,335.46	0.04	0.00-0.13
皮膚癌	1	0.04%	2,335.63	0.04	0.00-0.13
肺扁平上皮癌	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
口腔内扁平上皮癌	1	0.04%	2,335.61	0.04	0.00-0.13
尿管癌	2	0.07%	2,335.52	0.09	0.00-0.20
子宮癌	1	0.04%	2,335.60	0.04	0.00-0.13
遠隔転移を伴う肺癌	1	0.04%	2,336.17	0.04	0.00-0.13
消化管間質性腫瘍	1	0.04%	2,334.72	0.04	0.00-0.13
遠隔転移を伴う乳癌	1	0.04%	2,335.63	0.04	0.00-0.13
肺の悪性新生物	2	0.07%	2,336.23	0.09	0.00-0.20
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫(MALT型)	1	0.04%	2,335.59	0.04	0.00-0.13
遠隔転移を伴う胃癌	1	0.04%	2,336.39	0.04	0.00-0.13
原発巣不明の悪性新生物	1	0.04%	2,335.62	0.04	0.00-0.13
高悪性度B細胞リンパ腫	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13

MedDRA/J Version(25.1)

●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(有害事象)40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7)。

図7 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍の発現時期別の状況



●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2,849例における重篤な感染症の発現症例(副作用)は76例(2.67%)で、その発現状況の詳細は以下の通りでした(表13)。

表13 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	観察人年	発現率(/100人年)	人年法に基づく95%信頼区間
重篤な感染症	76	2.67%	2,307.01	3.29	2.55-4.03
菌血症	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
細菌性心膜炎	1	0.04%	2,335.13	0.04	0.00-0.13
蜂巣炎	2	0.07%	2,335.64	0.09	0.00-0.20
膀胱炎	1	0.04%	2,335.49	0.04	0.00-0.13
胃腸炎	2	0.07%	2,335.49	0.09	0.00-0.20
带状疱疹	11	0.39%	2,329.48	0.47	0.19-0.75
肝膿瘍	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
肺膿瘍	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
細菌性髄膜炎	2	0.07%	2,335.42	0.09	0.00-0.20
病原体耐性	1	0.04%	2,335.53	0.04	0.00-0.13
肺炎	15	0.53%	2,327.36	0.64	0.32-0.97
誤嚥性肺炎	3	0.11%	2,335.90	0.13	0.00-0.27
大腸菌性肺炎	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
マイコプラズマ性肺炎	1	0.04%	2,335.50	0.04	0.00-0.13
術後創感染	1	0.04%	2,335.18	0.04	0.00-0.13
腎盂腎炎	4	0.14%	2,334.78	0.17	0.00-0.34
急性腎盂腎炎	1	0.04%	2,335.61	0.04	0.00-0.13
化膿性筋炎	1	0.04%	2,335.43	0.04	0.00-0.13
敗血症	3	0.11%	2,334.32	0.13	0.00-0.27
敗血症性ショック	2	0.07%	2,335.59	0.09	0.00-0.20
尿路感染	7	0.25%	2,332.29	0.30	0.08-0.52
尿路性敗血症	1	0.04%	2,335.62	0.04	0.00-0.13
四肢膿瘍	1	0.04%	2,335.56	0.04	0.00-0.13
ウイルス性筋炎	1	0.04%	2,335.51	0.04	0.00-0.13
頸部膿瘍	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
気腫性膀胱炎	1	0.04%	2,335.70	0.04	0.00-0.13
関節膿瘍	1	0.04%	2,335.51	0.04	0.00-0.13
椎間板炎	2	0.07%	2,335.55	0.09	0.00-0.20
細菌性肺炎	3	0.11%	2,332.68	0.13	0.00-0.27
感染性滑液包炎	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
レンサ球菌感染	2	0.07%	2,335.13	0.09	0.00-0.20
ウイルス性腸炎	1	0.04%	2,333.89	0.04	0.00-0.13
医療機器関連感染	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
細菌性扁桃炎	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
処置後感染	3	0.11%	2,334.22	0.13	0.00-0.27
硬膜下膿瘍	1	0.04%	2,335.70	0.04	0.00-0.13
COVID-19	1	0.04%	2,336.82	0.04	0.00-0.13
COVID-19肺炎	1	0.04%	2,333.92	0.04	0.00-0.13

MedDRA/J Version(25.1)

●重要な特定されたリスク：帯状疱疹の発現状況

安全性解析対象症例の2,849例における帯状疱疹の発現症例(副作用)は98例(3.44%)で、その発現状況の詳細は以下の通りでした(表14-16)。

表14 重要な特定されたリスク：帯状疱疹の発現状況

副作用等の種類	発現症例数	発現割合	観察人年	発現率(/100人年)	人年法に基づく95%信頼区間
帯状疱疹	98	3.44%	2,276.62	4.30	3.45-5.16
帯状疱疹	97	3.40%	2,276.64	4.26	3.41-5.11
水痘	1	0.04%	2,335.62	0.04	0.00-0.13

MedDRA/J Version(25.1)

表15 既往歴の有無別の帯状疱疹の発現状況

	帯状疱疹の既往歴		
	有	無	不明
安全性解析対象症例数	351	1,719	779
帯状疱疹(副作用等)の発現症例数	24	48	25
帯状疱疹(副作用等)の発現割合	6.84%	2.79%	3.21%

表16 ワクチン接種の有無別の帯状疱疹の発現状況

	帯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	197	2,163	489
帯状疱疹(副作用等)の発現症例数	3	72	22
帯状疱疹(副作用等)の発現割合	1.52%	3.33%	4.50%

●重要な特定されたリスク：静脈血栓塞栓症の発現状況*

安全性解析対象症例の2,849例における静脈血栓塞栓症の発現症例(副作用)は11例(0.39%)で、その発現状況の詳細は以下の通りでした(表17)。

表17 重要な特定されたリスク：静脈血栓塞栓症の発現状況

副作用等の種類	発現症例数	発現割合	観察人年	発現率(/100人年)	人年法に基づく95%信頼区間
静脈血栓塞栓症	11	0.39%	2,333.23	0.47	0.19-0.75
脳梗塞	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
播種性血管内凝固	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
心筋梗塞	2	0.07%	2,335.45	0.09	0.00-0.20
肺塞栓症	2	0.07%	2,335.52	0.09	0.00-0.20
深部静脈血栓症	5	0.18%	2,335.50	0.21	0.03-0.40
ラクナ梗塞	1	0.04%	2,333.82	0.04	0.00-0.13
塞栓性脳梗塞	1	0.04%	2,335.39	0.04	0.00-0.13

MedDRA/J Version(25.1)

*：集計時点では特別な有害事象としていましたが、2023年10月20日のRMP改訂に伴い重要な特定されたリスクに分類されました。

●心血管・脳血管系副作用の発現状況

安全性解析対象症例の2,849例における心血管・脳血管系副作用の発現症例(副作用)は17例(0.60%)で、その発現状況の詳細は以下の通りでした(表18)。

表18 心血管・脳血管系副作用の発現状況

副作用等の種類	発現症例数	発現割合	観察人年	発現率(/100人年)	人年法に基づく95%信頼区間
心血管・脳血管系事象	17	0.60%	2,329.83	0.73	0.38-1.08
心不全	8	0.28%	2,333.68	0.34	0.11-0.58
心不全	3	0.11%	2,335.14	0.13	0.00-0.27
急性心不全	2	0.07%	2,334.70	0.09	0.00-0.20
慢性心不全	1	0.04%	2,335.11	0.04	0.00-0.13
うっ血性心不全	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
肺性心	1	0.04%	2,335.66	0.04	0.00-0.13
虚血性心疾患	5	0.18%	2,333.87	0.21	0.03-0.40
不安定狭心症	1	0.04%	2,334.22	0.04	0.00-0.13
心筋梗塞	2	0.07%	2,335.45	0.09	0.00-0.20
心筋虚血	1	0.04%	2,335.49	0.04	0.00-0.13
プリンツメタル狭心症	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
中枢神経系出血および脳血管性疾患	5	0.18%	2,333.57	0.21	0.03-0.40
脳梗塞	1	0.04%	2,335.64	0.04	0.00-0.13
くも膜下出血	2	0.07%	2,335.64	0.09	0.00-0.20
ラクナ梗塞	1	0.04%	2,333.82	0.04	0.00-0.13
塞栓性脳梗塞	1	0.04%	2,335.39	0.04	0.00-0.13
出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害	0	0.00%	2,335.64	0.00	0.00-0.00

MedDRA/J Version(25.1)

●投与量別の副作用発現割合

安全性解析対象症例の2,849例における、投与量別にみた副作用発現割合は以下の通りでした(表19)。

表19 投与量別の副作用発現割合

	本剤の1日最大投与量		
	150mg	100mg	50mg
安全性解析対象症例数	1,849	816	130
副作用等の発現症例数	550	247	42
副作用等の発現割合	29.75%	30.27%	32.31%

●年齢別の副作用発現割合

安全性解析対象症例の2,849例における、年齢別にみた副作用発現割合は以下の通りでした(表20)。

表20 年齢別の副作用発現割合

	年齢別		
	65歳未満	65歳以上75歳未満	75歳以上
安全性解析対象症例数	890	850	1,109
副作用等の発現症例数	249	259	336
副作用等の発現割合	27.98%	30.47%	30.30%

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。

●肝機能の程度別の副作用発現割合

安全性解析対象症例の2,849例における、本剤開始時の肝機能の程度別にみた副作用発現割合は以下の通りでした(表21)。

表21 肝機能の程度別副作用発現割合

	本剤投与開始時の肝機能の程度別			
	正常	軽度障害	中等度障害	高度障害
安全性解析対象症例数	2,612	230	4	0
副作用等の発現症例数	771	72	1	0
副作用等の発現割合	29.52%	31.30%	25.00%	-

●腎機能の程度別の副作用発現割合

安全性解析対象症例の2,849例における、本剤開始時の腎機能の程度別にみた副作用発現割合は以下の通りでした(表22)。

表22 腎機能の程度別副作用発現割合

	本剤投与開始時の腎機能の程度別			
	正常	軽度障害	中等度障害	高度障害
安全性解析対象症例数	1,873	533	328	112
副作用等の発現症例数	519	157	122	46
副作用等の発現割合	27.71%	29.46%	37.20%	41.07%

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】

●MTX使用条件別の副作用発現割合

安全性解析対象症例の2,849例におけるMTX使用条件*別の副作用発現症例は適合患者1,436例中430例(29.94%)、不適合患者1,184例中351例(29.65%)、MTX使用条件が不明な患者229例中63例(27.51%)でした。MTX使用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23)。

表23 MTX使用条件別の副作用発現割合

	MTX使用条件*					
	適合		不適合		不明	
安全性解析対象症例数	1,436		1,184		229	
副作用等の発現症例数	430		351		63	
副作用等の発現割合	29.94%		29.65%		27.51%	
副作用等の種類	発現症例数	発現割合	発現症例数	発現割合	発現症例数	発現割合
感染症および寄生虫症	121	8.43%	102	8.61%	19	8.30%
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)	13	0.91%	27	2.28%	3	1.31%
血液およびリンパ系障害	26	1.81%	17	1.44%	2	0.87%
免疫系障害	2	0.14%	1	0.08%	0	0.00%
内分泌障害	1	0.07%	3	0.25%	0	0.00%
代謝および栄養障害	24	1.67%	15	1.27%	3	1.31%
精神障害	0	0.00%	3	0.25%	1	0.44%
神経系障害	27	1.88%	27	2.28%	9	3.93%
眼障害	1	0.07%	2	0.17%	0	0.00%
耳および迷路障害	3	0.21%	2	0.17%	0	0.00%
心臓障害	13	0.91%	10	0.84%	2	0.87%
血管障害	9	0.63%	4	0.34%	1	0.44%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	1.18%	23	1.94%	4	1.75%
胃腸障害	69	4.81%	65	5.49%	15	6.55%
肝胆道系障害	34	2.37%	19	1.60%	3	1.31%
皮膚および皮下組織障害	21	1.46%	16	1.35%	5	2.18%
筋骨格系および結合組織障害	19	1.32%	18	1.52%	4	1.75%
腎および尿路障害	17	1.18%	16	1.35%	3	1.31%
生殖系および乳房障害	1	0.07%	2	0.17%	0	0.00%
一般・全身障害および投与部位の状態	28	1.95%	27	2.28%	2	0.87%
臨床検査	132	9.19%	64	5.41%	11	4.80%
傷害、中毒および処置合併症	7	0.49%	10	0.84%	0	0.00%

MedDRA/J Version(25.1)

*MTX使用条件：過去の治療で、メトトレキサート(MTX)8mg/週を超える用量を3カ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を、ペフィシチニブにおけるMTXの適合症例とした。

●死亡症例一覧

安全性解析対象症例の2,849例における死亡症例は58例で、その詳細は以下の通りでした(表24)。

表24 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	本剤との因果関係	
1	性別	女	シエーグレン症候群 高血圧 骨粗鬆症 変形性脊椎症 便秘 慢性胃炎	そう痒症	5	24	回復	可能性小
	年齢	80代		発疹	11	18	回復	可能性小
	罹患期間(年)	4.0		多汗症	42	238	回復	否定できる
	RAに対する併用薬	プレドニゾン ロキソプロフェンナトリウム水和物		筋炎	613		軽快	可能性小
	生物学的製剤の投与歴	有		敗血症	720	5	本事象による死亡	評価不能
	本剤の初回1日投与量(mg)	150		脊椎圧迫骨折	267		不明	否定できる
2	性別	女	間質性肺疾患 狭心症 高血圧 骨粗鬆症 脂質異常症 深部静脈血栓症	間質性肺疾患	5	90	回復	可能性小
	年齢	80代		リンパ球数減少	21	6	回復	可能性大
	罹患期間(年)	1.9		間質性肺疾患	468	76	本事象による死亡	否定できる
	RAに対する併用薬	—						
	生物学的製剤の投与歴	無						
3	性別	女	冠動脈バイパス 高窒素血症 全身性エリテマトーデス 透析 脳梗塞	中枢神経系ループス	118	1	本事象による死亡	評価不能
	年齢	40代						
	罹患期間(年)	1.5						
	RAに対する併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物 ヒドロコルチゾン						
	生物学的製剤の投与歴	無						
4	性別	男	高血圧	窒息	61	1	本事象による死亡	可能性小
	年齢	90代						
	罹患期間(年)	2.7						
	RAに対する併用薬	—						
	生物学的製剤の投与歴	有						
5	性別	男	サイトメガロウイルス性肺炎 不安定狭心症	急性呼吸不全	4	2	本事象による死亡	評価不能
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	2.0						
	RAに対する併用薬	セレコキシブ ヒドロコルチゾン プレドニゾン						
	生物学的製剤の投与歴	無						
6	性別	男	間質性肺疾患 糖尿病	間質性肺疾患	213	8	本事象による死亡	可能性小
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	0.3						
	RAに対する併用薬	ヒドロコルチゾン タクロリムス水和物 パリシチニブ						
	生物学的製剤の投与歴	無						
本剤の初回1日投与量(mg)	150							

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	本剤との因果関係	
7	性別	男	非小細胞肺癌 プリントメタル狭心症 高血圧 非小細胞肺癌	141	30	本事象による死亡	否定できる	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	0.2		転移	141	30	本事象による死亡	否定できる
	RAに対する併用薬	プレガバリン プレドニゾン メチルプレドニゾン						
	生物学的製剤の投与歴	無						
本剤の初回1日投与量(mg)	50							
8	性別	男	高血圧 肺線維症	123	15	回復	可能性大	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	14.0		B細胞性リンパ腫	719	201	本事象による死亡	否定できる
	RAに対する併用薬	ケトプロフェン サラゾスルファピリジン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
9	性別	女	間質性肺疾患 結核菌群検査陽性 高血圧 骨粗鬆症 背部痛 慢性閉塞性肺疾患	9	18	回復	可能性小	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	15.0		頭位性回転性めまい	27	7	回復	否定できる
	RAに対する併用薬	アセトアミノフェン プレドニゾン ケトプロフェン タクロリムス水和物						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	150	遠隔転移を伴う肺癌	342	244	本事象による死亡	可能性小		
10	性別	男	ヘモグロビン減少 間質性肺疾患 憩室炎 高血圧 骨粗鬆症 糖尿病 排尿困難	96	81	回復	可能性小	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	14.4		細菌性肺炎	244	7	本事象による死亡	否定できる
	RAに対する併用薬	プレドニゾン ケトプロフェン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
11	性別	女	骨粗鬆症	83	123	本事象による死亡	可能性大	
	年齢	60代						
	罹患期間(年)	12.4						
	RAに対する併用薬	イグランチモド ピラミン						
生物学的製剤の投与歴	無							
12	性別	女	甲状腺機能低下症 腰部脊柱管狭窄症 骨粗鬆症	49	74	回復	評価不能	
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	-		大腸穿孔	635	9	本事象による死亡	評価不能
	RAに対する併用薬	プレドニゾン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	150							

*：転帰が「回復」、「回復したが後遺症あり」、「本事象による死亡」に至っていない場合は、未記載

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	本剤との因果関係	
13	性別	女	骨粗鬆症 糖尿病	77	1	本事象による死亡	評価不能	
	年齢	80代						
	罹患期間(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	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
14	性別	女	B型肝炎ウイルス検査陽性 間質性肺疾患 高血圧 高脂血症 高尿酸血症 変形性関節症 慢性腎臓病	706	12	本事象による死亡	否定できる	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	—						
	RAに対する併用薬	トラマドール 塩酸塩・ アセトアミノフェン配合剤 プレドニゾン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
15	性別	女	B型肝炎ウイルス検査陽性 間質性肺疾患 骨粗鬆症	163	33	本事象による死亡	評価不能	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	—						
	RAに対する併用薬	プレドニゾン サラズルファピリジン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
16	性別	男	レヴィ小体型認知症	854	1	本事象による死亡	否定できる	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	14.6						
	RAに対する併用薬	無						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
17	性別	女	無	死亡	75	1	本事象による死亡	評価不能
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	14.0		貧血	22	—	未回復	可能性小
	RAに対する併用薬	エトドラク プレドニゾン メトレキサート						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	150	リンパ球数減少	22	—	未回復	可能性小		
18	性別	男	胃食道逆流性疾患 高尿酸血症	513	1	本事象による死亡	評価不能	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	—						
	RAに対する併用薬	メトレキサート イグラチモド						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	150							

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	本剤との 因果関係	
19	性別	男	腎障害 糖尿病	肺炎	164	14	回復	可能性大
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	7.0						
	RAに対する併用薬	プレドニゾン		心筋梗塞	991	25	本事象による死亡	可能性小
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						
20	性別	女	骨粗鬆症 腎障害	肺炎	45	4	本事象による死亡	可能性小
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	-						
	RAに対する併用薬	トラマドール塩酸塩 プレドニゾン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	50						
21	性別	女	骨粗鬆症	下痢	154	9	回復	可能性大
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	3.0						
	RAに対する併用薬	プレドニゾン		結腸癌	709	225	本事象による死亡	可能性小
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						
22	性別	女	甲状腺機能低下症 骨粗鬆症 腎結石症	尿路感染	92	22	回復	可能性小
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	4.7						
	RAに対する併用薬	エトドラク		リンパ球数減少	169	323	回復	可能性小
	生物学的製剤の投与歴	無						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						
23	性別	女	胃食道逆流性疾患	肺炎	201	19	本事象による死亡	可能性大
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	0.9						
	RAに対する併用薬	エトドラク プレドニゾン メトレキサート サラゾスルファピリジン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						
24	性別	女	高血圧 骨粗鬆症 認知症	マラスムス	547	33	本事象による死亡	評価不能
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	10.3						
	RAに対する併用薬	セレコキシブ						
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						

*：転帰が「回復」、「回復したが後遺症あり」、「本事象による死亡」に至っていない場合は、未記載

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	本剤との 因果関係	
25	性別	女	無	マラスムス	256	12	本事象による死亡	評価不能
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	13.2						
	RAに対する併用薬	無						
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						
26	性別	女	無	くも膜下出血	546	3	本事象による死亡	可能性小
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	1.6						
	RAに対する併用薬	プレドニゾロン						
	生物学的製剤の投与歴	無						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						
27	性別	女	高血圧 高脂血症 慢性腎臓病	腎盂腎炎	99	27	回復	可能性小
	年齢	80代		急性心不全	287	1	本事象による死亡	否定できる
	罹患期間(年)	—		心肺停止	287	1	本事象による死亡	否定できる
	RAに対する併用薬	無		マラスムス	287	1	本事象による死亡	否定できる
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						
28	性別	女	間質性肺疾患 狭心症 出血性膀胱炎	間質性肺疾患	12	57	本事象による死亡	評価不能
	年齢	70代		多臓器機能不全症候群	27	42	本事象による死亡	評価不能
	罹患期間(年)	14.3						
	RAに対する併用薬	プレドニゾロン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	150						
29	性別	女	無	肺炎	655	7	本事象による死亡	否定できる
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	22.0						
	RAに対する併用薬	アセトアミノフェン プレドニゾロン タクロリムス水和物						
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	150						
30	性別	女	無	再発胃癌	184	540	本事象による死亡	評価不能
	年齢	70代		リンパ節転移	184	540	本事象による死亡	評価不能
	罹患期間(年)	0.3						
	RAに対する併用薬	アセトアミノフェン プレドニゾロン						
	生物学的製剤の投与歴	無						
	本剤の初回1日投与量(mg)	150						

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	本剤との因果関係	
31	性別	女	2型糖尿病 高血圧 高尿酸血症 骨粗鬆症 脂質異常症 脳梗塞	関節痛	10	—	軽快	否定できる
	年齢	70代		下痢	62	—	未回復	否定できる
	罹患期間(年)	36.0		血便排泄	62	—	未回復	否定できる
	RAに対する併用薬	プレドニゾン		胃腸出血	185	2	本事象による死亡	否定できる
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	100						
32	性別	女	手根管症候群 慢性心不全	慢性閉塞性肺疾患	390	18	回復	評価不能
	年齢	70代		肺炎	607	28	本事象による死亡	可能性小
	罹患期間(年)	4.1						
	RAに対する併用薬	タクロリムス水和物 サラゾスルファピリジン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
33	性別	男	2型糖尿病 胃食道逆流性疾患 間質性肺疾患 高血圧 心房細動 鉄欠乏性貧血 末梢性ニューロパチー	敗血症性ショック	449	2	本事象による死亡	否定できる
	年齢	60代		高カリウム血症	416	15	回復	否定できる
	罹患期間(年)	8.2						
	RAに対する併用薬	プレドニゾン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	150							
34	性別	男	サイトメガロウイルス感染 胃潰瘍 間質性肺疾患 胸膜炎 中毒性腎症 皮膚筋炎 不眠症 便秘	急性呼吸不全	3	16	本事象による死亡	評価不能
	年齢	40代		胃潰瘍	5	1	回復	評価不能
	罹患期間(年)	0.3		胃潰瘍	13	—	未回復	評価不能
	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		気縦隔症	14	—	未回復	評価不能
	生物学的製剤の投与歴	無						
本剤の初回1日投与量(mg)	150							
35	性別	男	胃食道逆流性疾患 間質性肺疾患 甲状腺機能低下症 高血圧 骨粗鬆症 心筋梗塞 脊柱管狭窄症 糖尿病 便秘	細菌性肺炎	335	8	本事象による死亡	否定できる
	年齢	70代		間質性肺疾患	149	56	回復	可能性小
	罹患期間(年)	6.3						
	RAに対する併用薬	タクロリムス水和物						
	生物学的製剤の投与歴	無						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
36	性別	男	間質性肺疾患 狭心症 心臓弁膜疾患 身体症状症 胆汁うっ滞	ショック	332	1	本事象による死亡	否定できる
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	1.1						
	RAに対する併用薬	アセトアミノフェン プレドニゾン イグランチモド サラゾスルファピリジン						
生物学的製剤の投与歴	有							
本剤の初回1日投与量(mg)	150							

*：転帰が「回復」、「回復したが後遺症あり」、「本事象による死亡」に至っていない場合は、未記載

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	本剤との因果関係	
37	性別	女	無	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	134	48	本事象による死亡	可能性小
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	4.0						
	RAに対する併用薬	無						
	生物学的製剤の投与歴	無						
本剤の初回1日投与量(mg)	150							
38	性別	女	リンパ球数減少 高安静脈炎 糖尿病 肺障害 閉経後骨粗鬆症	大動脈解離破裂	95	5	本事象による死亡	評価不能
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	—						
	RAに対する併用薬	エルデカルシトール メトトレキサート パゼドキシフェン酢酸塩		悪心	14	—	軽快	可能性大
	生物学的製剤の投与歴	無		浮動性めまい	14	—	軽快	可能性大
本剤の初回1日投与量(mg)	50							
39	性別	女	高尿酸血症 胆嚢炎 椎間板炎 糖尿病	胆嚢炎	47	9	回復	評価不能
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	30.0						
	RAに対する併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物 プレドニゾン		リンパ腫	596	84	本事象による死亡	評価不能
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	50							
40	性別	女	アルツハイマー型認知症 胃食道逆流性疾患 骨粗鬆症 腎機能障害 慢性膵炎	皮膚癌	24	38	本事象による死亡	可能性小
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	22.0						
	RAに対する併用薬	無		遠隔転移を伴う乳癌	24	38	本事象による死亡	可能性小
	生物学的製剤の投与歴	有		中枢神経系転移	55	7	本事象による死亡	否定できる
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
41	性別	女	骨粗鬆症	くも膜下出血	5	1	本事象による死亡	評価不能
	年齢	60代						
	罹患期間(年)	—						
	RAに対する併用薬	セレコキシブ メトトレキサート						
	生物学的製剤の投与歴	無						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
42	性別	男	甲状腺機能低下症 糖尿病	間質性肺疾患	512	19	本事象による死亡	否定できる
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	—						
	RAに対する併用薬	プレドニゾン イグラチモド サラゾスルファピリジン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	150							

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	本剤との因果関係	
43	性別	男	胃食道逆流性疾患 高血圧 高脂血症 高尿酸血症 深部静脈血栓症 鉄欠乏性貧血 糖尿病 慢性腎臓病 良性前立腺肥大症	脊椎圧迫骨折	169	94	回復	否定できる
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	17.0		急性心不全	543	6	本事象による死亡	可能性小
	RAに対する併用薬	プレドニゾロン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
44	性別	女	無	心不全	109	-	不明	評価不能
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	5.3		死亡	146	1	本事象による死亡	評価不能
	RAに対する併用薬	アセトアミノフェン ブプレノルフィン デキサメタゾンパルミチン酸エステル プレドニゾロン サラゾスルファピリジン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
45	性別	男	高脂血症 骨粗鬆症 糖尿病 皮膚筋炎	COVID-19肺炎	154	1	本事象による死亡	否定できる
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	21.5		COVID-19	154	1	本事象による死亡	否定できる
	RAに対する併用薬	ジクロフェナクナトリウム						
	生物学的製剤の投与歴	無						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
46	性別	男	脂肪肝 腎結石症 糖尿病	肝膿瘍	97	71	本事象による死亡	可能性小
	年齢	60代						
	罹患期間(年)	4.8		全身性真菌症	73	-	不明	可能性小
	RAに対する併用薬	アセトアミノフェン プレドニゾロン イブuprofen サラゾスルファピリジン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	50							
47	性別	男	狭心症 高血圧 脂質異常症 潜伏結核 慢性心不全 慢性腎臓病 良性前立腺肥大症	急性心不全	20	27	回復	可能性小
	年齢	70代		急性心不全	57	8	回復	否定できる
				脱水	69	5	回復	否定できる
				尿閉	86	7	回復	否定できる
	罹患期間(年)	1.3		胃癌	134	59	回復	可能性小
	RAに対する併用薬	プレドニゾロン サラゾスルファピリジン		横紋筋融解症	315	16	回復	可能性小
				関節膿瘍	315	16	回復	可能性小
				ウイルス性筋炎	315	16	回復	可能性小
	生物学的製剤の投与歴	有		気腫性膀胱炎	384	-	未回復	可能性小
本剤の初回1日投与量(mg)	100	敗血症性ショック	388	5	本事象による死亡	可能性小		
48	性別	男	珪肺症 腰部脊柱管狭窄症 骨粗鬆症 変形性関節症	誤嚥性肺炎	315	2	本事象による死亡	評価不能
	年齢	90代						
	罹患期間(年)	9.4		塞栓性脳梗塞	223	-	軽快	評価不能
	RAに対する併用薬	無						
	生物学的製剤の投与歴	無						
本剤の初回1日投与量(mg)	50							

*：転帰が「回復」、「回復したが後遺症あり」、「本事象による死亡」に至っていない場合は、未記載

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	本剤との因果関係	
49	性別	女	糖尿病	47	1	本事象による死亡	評価不能	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	—	腰部脊柱管狭窄症 糖尿病	心障害	47	1	本事象による死亡	評価不能
	RAに対する併用薬	プレドニゾン メトトレキサート イグラチモド						
	生物学的製剤の投与歴	無						
本剤の初回1日投与量(mg)	150							
50	性別	女	肝機能異常	36	190	回復	可能性小	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	14.0	C-反応性蛋白増加	36	190	回復	否定できる	
	RAに対する併用薬	セレコキシブ プレドニゾン アザチオプリン サラゾスルファピリジン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	150	慢性腎臓病	腎機能障害	36	—	未回復	可能性小	
51	性別	女	肝新生物	127	11	本事象による死亡	可能性大	
	年齢	80代						
	罹患期間(年)	—	高血圧 高尿酸血症 心筋症 心臓弁膜疾患 鉄欠乏性貧血 慢性心不全	113	—	未回復	可能性大	
	RAに対する併用薬	プシラミン サラゾスルファピリジン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	50							
52	性別	女	COVID-19	62	50	回復	否定できる	
	年齢	60代						
	罹患期間(年)	3.0	B型肝炎ウイルス検査陽性 甲状腺機能低下症 高血圧 心房細動 腎機能障害 不眠症 浮動性めまい 慢性心不全	194	18	本事象による死亡	評価不能	
	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						
本剤の初回1日投与量(mg)	100	高炭酸ガス血症	194	18	本事象による死亡	評価不能		
53	性別	女	急性心不全	441	1	本事象による死亡	否定できる	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	3.6	狭心症 甲状腺機能低下症 高血圧 便秘					
	RAに対する併用薬	トラマドール塩酸塩 プレドニゾン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							
54	性別	女	胃癌	84	58	本事象による死亡	評価不能	
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	—	胃食道逆流性疾患 骨粗鬆症					
	RAに対する併用薬	アセトアミノフェン バリシチニブ						
	生物学的製剤の投与歴	有						
本剤の初回1日投与量(mg)	100							

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	本剤との因果関係	
55	性別	女	腎機能障害 免疫性血小板減少症	死亡	450	1	本事象による死亡	評価不能
	年齢	60代						
	罹患期間(年)	0.2						
	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						
	本剤の初回1日投与量(mg)	50						
56	性別	男	間質性肺疾患 骨粗鬆症	誤嚥性肺炎	155	5	本事象による死亡	評価不能
	年齢	80代		リンパ球数減少	66	36	回復	可能性小
	罹患期間(年)	—						
	RAに対する併用薬	無						
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	50						
57	性別	男	サイトメガロウイルス感染 ヘリコバクター性胃炎 気管支肺炎 アスペルギルス症 好中球減少症 高トリグリセリド血症 高血圧 自己免疫性溶血性貧血 免疫性血小板減少症	多臓器機能不全症候群	125	2	本事象による死亡	否定できる
	年齢	10代						
	罹患期間(年)	—						
	RAに対する併用薬	プレドニゾン ミコフェノール酸モフェチル リツキシマブ						
	生物学的製剤の投与歴	無						
	本剤の初回1日投与量(mg)	150						
58	性別	男	高血圧 高尿酸血症 骨粗鬆症 統合失調症 末梢性ニューロパチー	肺の悪性新生物	456	22	本事象による死亡	評価不能
	年齢	70代						
	罹患期間(年)	11.0						
	RAに対する併用薬	ロキソプロフェンナトリウム水和物 プレドニゾン タクロリムス水和物 イグラチモド サラゾスルファピリジン						
	生物学的製剤の投与歴	有						
	本剤の初回1日投与量(mg)	150						

*：転帰が「回復」、「回復したが後遺症あり」、「本事象による死亡」に至っていない場合は、未記載

●悪性腫瘍発現症例一覧

安全性解析対象症例の2,849例における悪性腫瘍発現症例40例の詳細は以下の通りでした(表25)。

表25 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	男	肝転移	435	不明	評価不能	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カ月以上継続投与した経験の有無	無	遠隔転移を伴う胃癌	435	不明	評価不能	不明	有害事象発現前に終了
2	性別	男	非小細胞肺癌	141	本事象による死亡	否定できる	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カ月以上継続投与した経験の有無	不明	転移	141	本事象による死亡	否定できる	有	有害事象発現前に終了
3	性別	男	B細胞性リンパ腫	719	本事象による死亡	否定できる	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カ月以上継続投与した経験の有無	無						
4	性別	女	リンパ腫	65	軽快	可能性小	無	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
5	性別	女	遠隔転移を伴う肺癌	342	本事象による死亡	可能性小	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カ月以上継続投与した経験の有無	有						
6	性別	女	胆管癌	175	未回復	可能性小	有	休薬
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
7	性別	女	ホジキン病	83	本事象による死亡	可能性大	有	中止
	年齢	60代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3カ月以上継続投与した経験の有無	有						
8	性別	女	膀胱癌	77	本事象による死亡	評価不能	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カ月以上継続投与した経験の有無	不明						
9	性別	男	肺扁平上皮癌	90	未回復	可能性小	有	中止
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
10	性別	男	胃癌	126	軽快	可能性小	不明	継続
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を3カ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
11	性別	女	消化管間質性腫瘍	390	回復	評価不能	無	休薬
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	有						
12	性別	男	非小細胞肺癌第3B期	89	未回復	評価不能	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カ月以上継続投与した経験の有無	無						
13	性別	女	結腸癌	99	未回復	評価不能	不明	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	有						
14	性別	女	結腸癌	709	本事象による 死亡	可能性小	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カ月以上継続投与した経験の有無	無						
15	性別	女	肺の悪性新生物	547	不明	評価不能	不明	中止
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
16	性別	女	口腔内扁平上皮癌	344	不明	可能性大	無	中止
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
17	性別	女	胃癌	249	軽快	否定 できる	有	休薬
	年齢	60代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	有						
18	性別	女	結腸癌	330	軽快	可能性小	無	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
19	性別	女	再発胃癌	184	本事象による 死亡	評価不能	有	中止
	年齢	70代	リンパ節転移	184	本事象による 死亡	評価不能	有	中止
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
20	性別	女	高悪性度B細胞リン パ腫	74	回復	可能性大	有	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ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
21	性別	男	リンパ腫	59	回復	可能性小	有	中止
	年齢	60代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	有						
22	性別	男	節外性辺縁帯B細胞 リンパ腫(MALT型)	147	未回復	可能性小	有	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	有						
23	性別	男	尿管癌	169	未回復	可能性小	不明	継続
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
24	性別	女	乳癌	154	回復	可能性小	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カ月以上継続投与した経験の有無	有						
25	性別	男	尿管癌	197	回復	評価不能	有	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
26	性別	女	びまん性大細胞型B 細胞性リンパ腫	134	本事象による 死亡	可能性小	有	中止
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
27	性別	女	再発膀胱癌	37	回復	可能性小	有	休業
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
28	性別	女	原発巣不明の悪性 新生物	365	不明	評価不能	無	中止
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
29	性別	女	リンパ腫	596	本事象による 死亡	評価不能	不明	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	有						
30	性別	女	皮膚癌	24	本事象による 死亡	可能性小	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	可能性小	有	中止
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	不明	中枢神経系転移	55	本事象による 死亡	否定 できる	有	有害事象発現 前に終了

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
31	性別	男	直腸癌	156	軽快	評価不能	不明	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
32	性別	女	胃癌	514	軽快	可能性小	不明	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カ月以上継続投与した経験の有無	無						
33	性別	男	胃癌	134	回復	可能性小	無	継続
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
34	性別	女	ポーエン病	285	回復	可能性小	不明	継続
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
35	性別	女	肺腺癌第0期	353	不明	評価不能	不明	有害事象発現 前に終了
	年齢	50代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	有						
36	性別	女	結腸癌	183	回復	可能性小	不明	休業
	年齢	80代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						
37	性別	女	子宮癌	173	回復	評価不能	不明	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	不明						
38	性別	女	胃癌	84	本事象による 死亡	評価不能	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カ月以上継続投与した経験の有無	有						
39	性別	女	胆管細胞癌	169	不明	評価不能	不明	中止
	年齢	80代	肝転移	169	不明	評価不能	不明	中止
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無	肺転移	169	不明	評価不能	不明	中止
40	性別	男	肺の悪性新生物	456	本事象による 死亡	評価不能	不明	中止
	年齢	70代						
	過去にMTX 8mg/週を超える用量を 3カ月以上継続投与した経験の有無	無						

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。

●副作用一覧

表26 副作用一覧

安全性解析対象症例数	2,849
副作用等の発現症例数	844
副作用等の発現割合	29.62%
副作用等の発現率(/100人年)	44.85

副作用等の種類	発現症例数	発現率(/100人年)
感染症および寄生虫症	242	11.04
菌血症	1	0.04
細菌性心膜炎	1	0.04
感染性水疱	1	0.04
気管支炎	7	0.30
蜂巣炎	6	0.26
膀胱炎	12	0.52
サイトメガロウイルス感染	1	0.04
憩室炎	1	0.04
胃腸炎	5	0.21
陰部ヘルペス	1	0.04
単純ヘルペス	3	0.13
带状疱疹	97	4.26
麦粒腫	1	0.04
感染	1	0.04
肝膿瘍	1	0.04
肺膿瘍	1	0.04
細菌性髄膜炎	2	0.09
上咽頭炎	8	0.34
食道カンジダ症	2	0.09
口腔カンジダ症	1	0.04
中耳炎	1	0.04
慢性中耳炎	1	0.04
耳下腺炎	1	0.04
病原体耐性	1	0.04
咽頭炎	2	0.09
肺炎	27	1.16
誤嚥性肺炎	3	0.13
大腸菌性肺炎	1	0.04
マイコプラズマ性肺炎	2	0.09
術後創感染	1	0.04
腎盂腎炎	6	0.26
急性腎盂腎炎	1	0.04
化膿性筋炎	1	0.04
鼻炎	1	0.04
敗血症	3	0.13
敗血症性ショック	2	0.09
副鼻腔炎	1	0.04
皮下組織膿瘍	1	0.04
扁桃炎	1	0.04
上気道感染	2	0.09
尿路感染	12	0.52
腔感染	1	0.04
水痘	1	0.04
尿路性敗血症	1	0.04
四肢膿瘍	1	0.04
ウイルス性筋炎	1	0.04
全身性真菌症	1	0.04
頸部膿瘍	1	0.04

副作用等の種類	発現症例数	発現率(/100人年)
気腫性膀胱炎	1	0.04
肝感染	1	0.04
B型肝炎再活性化	1	0.04
感染性腸炎	2	0.09
関節膿瘍	2	0.09
椎間板炎	2	0.09
細菌感染	1	0.04
細菌性肺炎	6	0.26
感染性関節炎	1	0.04
感染性滑液包炎	1	0.04
レンサ球菌感染	2	0.09
ウイルス性腸炎	2	0.09
化膿	1	0.04
医療機器関連感染	1	0.04
細菌性扁桃炎	1	0.04
口腔ヘルペス	4	0.17
処置後感染	3	0.13
非定型マイコバクテリア肺炎	2	0.09
硬膜下膿瘍	1	0.04
COVID-19	1	0.04
COVID-19肺炎	1	0.04
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)	43	1.84
卵巣良性腫瘍	1	0.04
胆管癌	1	0.04
再発膀胱癌	1	0.04
ボーエン病	1	0.04
乳癌	1	0.04
胆管細胞癌	1	0.04
結腸癌	4	0.17
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1	0.04
胃癌	4	0.17
再発胃癌	1	0.04
肝新生物	1	0.04
ホジキン病	1	0.04
肺腺癌第0期	1	0.04
リンパ腫	3	0.13
肝転移	2	0.09
肺転移	1	0.04
リンパ節転移	1	0.04
非小細胞肺癌第3B期	1	0.04
膀胱癌	1	0.04
下垂体腫瘍	1	0.04
直腸癌	1	0.04
皮膚癌	1	0.04
皮膚乳頭腫	2	0.09
肺扁平上皮癌	1	0.04
口腔内扁平上皮癌	1	0.04
甲状腺新生物	1	0.04

副作用等の種類	発現症例数	発現率 (/100人年)	副作用等の種類	発現症例数	発現率 (/100人年)
尿管癌	2	0.09	不眠症	1	0.04
子宮癌	1	0.04	神経系障害	63	2.72
遠隔転移を伴う肺癌	1	0.04	脳梗塞	1	0.04
消化管間質性腫瘍	1	0.04	浮動性めまい	25	1.07
遠隔転移を伴う乳癌	1	0.04	味覚不全	1	0.04
肺の悪性新生物	2	0.09	顔面麻痺	1	0.04
節外性辺縁帯B細胞リンパ腫 (MALT型)	1	0.04	頭痛	16	0.69
遠隔転移を伴う胃癌	1	0.04	感覚鈍麻	5	0.21
原発巣不明の悪性新生物	1	0.04	神経痛	1	0.04
高悪性度B細胞リンパ腫	1	0.04	錯感覚	3	0.13
血液およびリンパ系障害	45	1.95	傾眠	1	0.04
貧血	23	0.99	くも膜下出血	2	0.09
播種性血管内凝固	1	0.04	失神	1	0.04
鉄欠乏性貧血	7	0.30	振戦	3	0.13
白血球増加症	1	0.04	三叉神経痛	1	0.04
白血球減少症	1	0.04	血管性頭痛	1	0.04
リンパ節炎	1	0.04	ラクナ梗塞	1	0.04
リンパ球減少症	4	0.17	塞栓性脳梗塞	1	0.04
骨髄抑制	1	0.04	中枢神経系ループス	1	0.04
好中球減少症	3	0.13	味覚障害	2	0.09
汎血球減少症	1	0.04	眼障害	3	0.13
血小板減少症	1	0.04	眼瞼炎	1	0.04
腎性貧血	1	0.04	霧視	1	0.04
血球減少症	1	0.04	視力障害	1	0.04
免疫系障害	3	0.13	マイボーム腺機能不全	1	0.04
アナフィラキシーショック	1	0.04	耳および迷路障害	5	0.21
薬物過敏症	1	0.04	耳痛	1	0.04
サイトカインストーム	1	0.04	耳鳴	2	0.09
内分泌障害	4	0.17	突発性難聴	2	0.09
甲状腺機能亢進症	1	0.04	心臓障害	25	1.07
甲状腺機能低下症	2	0.09	不安定狭心症	1	0.04
無痛性甲状腺炎	1	0.04	心房細動	1	0.04
代謝および栄養障害	42	1.82	心房粗動	1	0.04
脱水	3	0.13	心不全	3	0.13
糖尿病	1	0.04	急性心不全	2	0.09
高コレステロール血症	4	0.17	慢性心不全	1	0.04
高トリグリセリド血症	2	0.09	うっ血性心不全	1	0.04
高尿酸血症	1	0.04	心血管障害	1	0.04
低カリウム血症	2	0.09	肺性心	1	0.04
マラスムス	2	0.09	心筋梗塞	2	0.09
肥満	1	0.04	心筋虚血	1	0.04
亜鉛欠乏	2	0.09	動悸	6	0.26
脂質異常症	13	0.56	プリンツメタル狭心症	1	0.04
食欲減退	9	0.39	頻脈	1	0.04
高脂血症	2	0.09	心障害	1	0.04
精神障害	4	0.17	洞結節機能不全	1	0.04
うつ病	2	0.09	血管障害	14	0.60
摂食障害	1	0.04	大動脈瘤	1	0.04
			潮紅	1	0.04

副作用等の種類	発現症例数	発現率 (/100人年)	副作用等の種類	発現症例数	発現率 (/100人年)
高血圧	4	0.17	大腸穿孔	1	0.04
起立性低血圧	1	0.04	口唇腫脹	1	0.04
深部静脈血栓症	5	0.21	メレナ	1	0.04
ほてり	2	0.09	悪心	45	1.94
大動脈解離破裂	1	0.04	口腔粘膜水疱形成	1	0.04
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44	1.90	急性瞬炎	2	0.09
急性呼吸不全	2	0.09	直腸穿孔	1	0.04
窒息	1	0.04	直腸潰瘍	1	0.04
息詰まり感	1	0.04	口内炎	11	0.47
慢性閉塞性肺疾患	1	0.04	舌潰瘍	1	0.04
咳嗽	4	0.17	上部消化管出血	1	0.04
呼吸困難	1	0.04	嘔吐	10	0.43
高炭酸ガス血症	1	0.04	機械的イレウス	1	0.04
間質性肺疾患	11	0.47	心窩部不快感	1	0.04
肺障害	1	0.04	腸壁気腫症	1	0.04
胸水	1	0.04	根尖肉芽腫	1	0.04
胸膜炎	2	0.09	軟便	2	0.09
気胸	1	0.04	肝胆道系障害	56	2.43
肺塞栓症	2	0.09	胆嚢炎	2	0.09
アレルギー性鼻炎	1	0.04	肝機能異常	46	1.99
鼻漏	1	0.04	肝障害	8	0.34
上気道の炎症	7	0.30	皮膚および皮下組織障害	42	1.81
気縦隔症	1	0.04	脱毛症	5	0.21
アレルギー性気管支炎	1	0.04	血管浮腫	1	0.04
肺腫瘍	1	0.04	水疱	1	0.04
咳喘息	1	0.04	アレルギー性皮膚炎	2	0.09
口腔咽頭不快感	1	0.04	水疱性皮膚炎	1	0.04
口腔咽頭痛	3	0.13	湿疹	3	0.13
肺陰影	2	0.09	紅斑	3	0.13
胃腸障害	149	6.55	多汗症	1	0.04
腹部不快感	7	0.30	ばら色粧糠疹	1	0.04
腹痛	2	0.09	そう痒症	7	0.30
下腹部痛	1	0.04	発疹	11	0.47
上腹部痛	13	0.56	皮膚びらん	1	0.04
口角口唇炎	1	0.04	皮膚潰瘍	2	0.09
口唇炎	1	0.04	うつ滞性皮膚炎	1	0.04
慢性胃炎	1	0.04	蕁麻疹	5	0.21
大腸炎	1	0.04	血管性紫斑病	1	0.04
便秘	7	0.30	筋骨格系および結合組織障害	41	1.77
下痢	30	1.29	関節痛	5	0.21
腸憩室	1	0.04	関節障害	1	0.04
出血性腸憩室	2	0.09	腰部脊柱管狭窄症	1	0.04
腸炎	3	0.13	筋痙縮	3	0.13
胃潰瘍	3	0.13	筋力低下	1	0.04
胃炎	2	0.09	筋肉痛	9	0.39
胃食道逆流性疾患	5	0.21	筋炎	2	0.09
胃腸出血	1	0.04	頸部痛	1	0.04
消化管穿孔	1	0.04	骨壊死	2	0.09
舌炎	1	0.04	骨粗鬆症	1	0.04

副作用等の種類	発現症例数	発現率 (/100人年)	副作用等の種類	発現症例数	発現率 (/100人年)
骨粗鬆症性骨折	1	0.04	血圧上昇	3	0.13
四肢痛	1	0.04	血中トリグリセリド増加	1	0.04
リウマチ性多発筋痛	1	0.04	血中尿素増加	4	0.17
横紋筋融解症	2	0.09	C-反応性蛋白増加	4	0.17
関節リウマチ	7	0.30	糸球体濾過率減少	1	0.04
変形性脊椎症	2	0.09	顆粒球数減少	1	0.04
弾発指	1	0.04	ヘモグロビン減少	1	0.04
軟骨石灰化症	1	0.04	低比重リボ蛋白増加	1	0.04
弾発股症候群	1	0.04	リンパ球数異常	1	0.04
腎および尿路障害	36	1.56	リンパ球数減少	68	2.98
尿路結石	1	0.04	好中球数減少	13	0.56
着色尿	1	0.04	血小板数減少	6	0.26
腎結石症	2	0.09	白血球数減少	30	1.30
頻尿	1	0.04	白血球数増加	2	0.09
腎アミロイドーシス	1	0.04	血小板数増加	1	0.04
腎障害	3	0.13	血中β-D-グルカン増加	1	0.04
腎機能障害	25	1.08	好中球百分率減少	1	0.04
強皮症腎クリーゼ	1	0.04	リンパ球百分率減少	1	0.04
慢性腎臓病	1	0.04	尿中蛋白陽性	1	0.04
腎静脈圧迫	1	0.04	トランスアミナーゼ上昇	2	0.09
生殖系および乳房障害	3	0.13	B型肝炎DNA測定陽性	1	0.04
月経中間期出血	1	0.04	肝酵素上昇	8	0.34
前立腺炎	2	0.09	インターロイキン2受容体増加	1	0.04
一般・全身障害および投与部位の状態	57	2.46	肝機能検査値上昇	5	0.21
胸部不快感	3	0.13	血中β-D-グルカン陽性	2	0.09
胸痛	1	0.04	傷害、中毒および処置合併症	17	0.73
悪寒	1	0.04	足関節部骨折	1	0.04
状態悪化	1	0.04	転倒	4	0.17
死亡	4	0.17	大腿骨骨折	1	0.04
顔面浮腫	1	0.04	腓骨骨折	1	0.04
異常感	2	0.09	頭部損傷	1	0.04
倦怠感	21	0.90	膝蓋骨骨折	1	0.04
浮腫	2	0.09	脊椎圧迫骨折	7	0.30
末梢性浮腫	3	0.13	腱断裂	1	0.04
発熱	14	0.60	脛骨骨折	1	0.04
腫脹	1	0.04	尺骨骨折	1	0.04
治療効果減弱	2	0.09	挫傷	1	0.04
口渇	2	0.09	骨盤骨折	1	0.04
多臓器機能不全症候群	1	0.04	熱中症	1	0.04
臨床検査	207	9.47			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5	0.21			
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5	0.21			
血中コレステロール増加	1	0.04			
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	68	2.98			
血中クレアチニン増加	5	0.21			
血中乳酸脱水素酵素増加	2	0.09			

MedDRA/J Version(25.1)

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 (2022年10月23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。

【使用ガイドの目的】

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⁾。本ガイド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手引き]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」を参考に対処する。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対処を行う。

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。

50歳以上の患者に対しては带状疱疹予防のための不活化ワクチンである乾燥組換え带状疱疹ワクチン(シングリックス®筋注用)が使用可能であるが、リウマチ性疾患患者における安全性のエビデンスは十分ではないため、当該患者のリスクベネフィットに鑑みて使用を考慮すること。

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. ガイドは保険診療の規則とは必ずしも一致しえ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、**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
(2022.10.23)

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

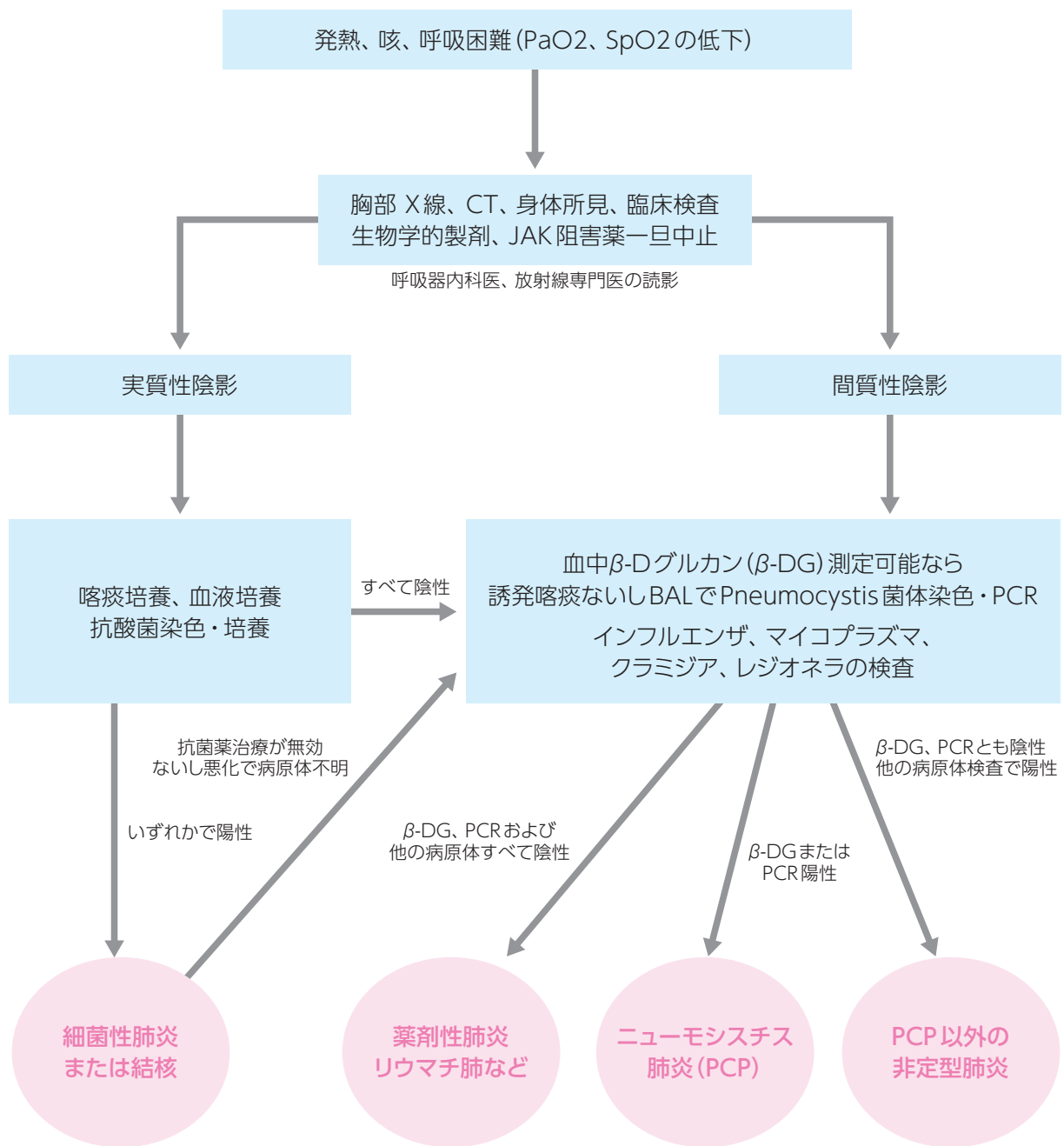
更新記録

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初版策定

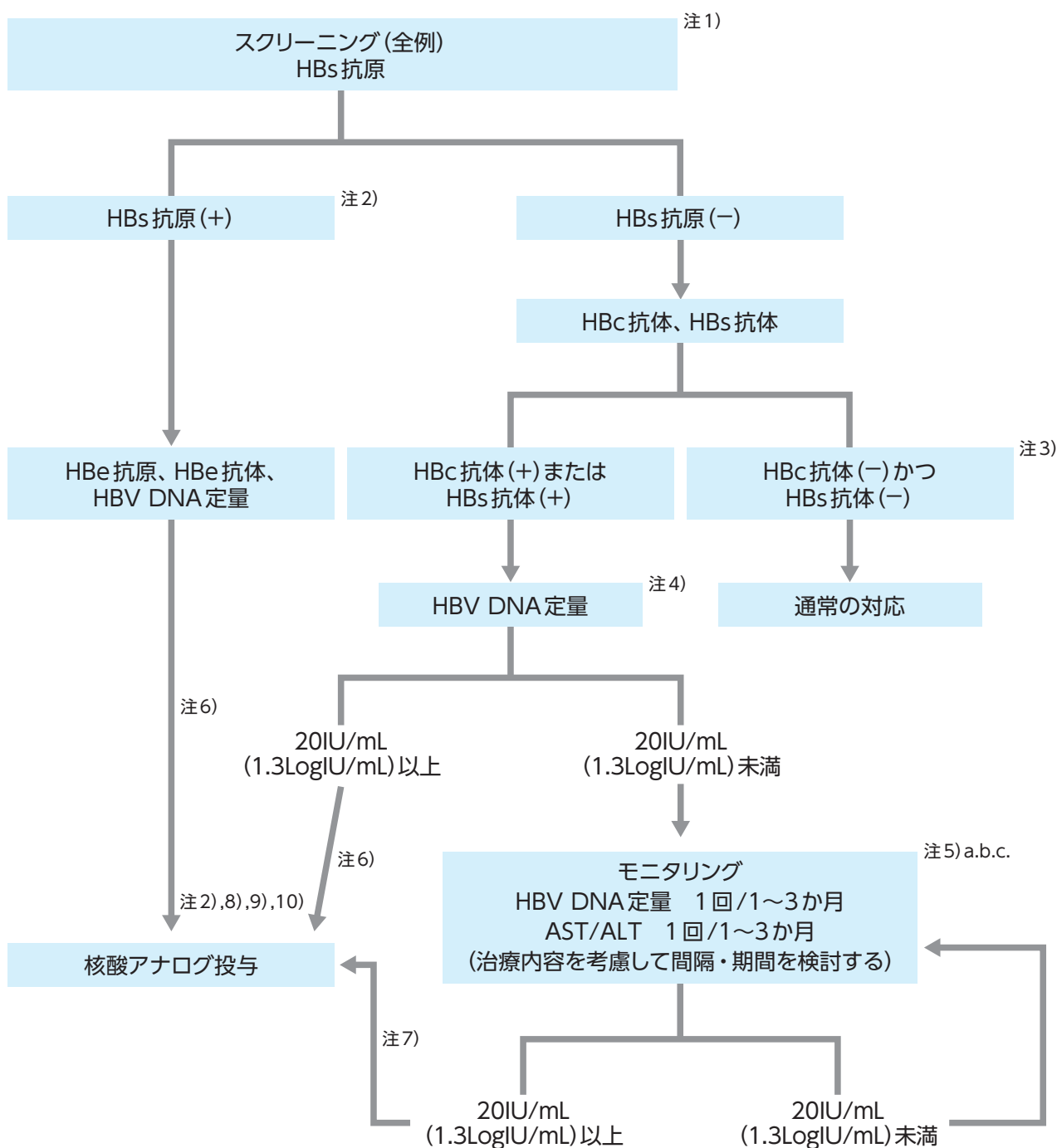
2020年2月 改訂第2版

2022年10月 改訂第3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



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(2022年10月23日改訂版)
https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_peficitinib/(最終アクセス日: 2023年9月11日)
https://www.ryumachi-jp.com/info/peficitinib_c.pdf(最終アクセス日: 2023年9月11日)



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/>



(01)14987233106088

専用アプリ「添文ナビ」でGS1コードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧出来ます。

(2023年11月作成) INF-NK

SMR34006Z01