

日本標準商品分類番号

873999

2026年3月改訂（第11版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

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

スマイラフ[®]錠50mgスマイラフ[®]錠100mgSmyraf[®] Tablets 50mg・100mg

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	スマイラフ錠 50mg : 1錠中にペフィシチニブ臭化水素酸塩 62.4mg (ペフィシチニブとして 50mg)を含有する。 スマイラフ錠 100mg : 1錠中にペフィシチニブ臭化水素酸塩 124.8mg (ペフィシチニブとして 100mg)を含有する。
一般名	和名 : ペフィシチニブ臭化水素酸塩 (JAN) 洋名 : Peficitinib Hydrobromide (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2019年3月26日 薬価基準収載年月日 : 2019年5月22日 販売開始年月日 : 2019年7月10日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : アステラス製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2023年8月改訂の電子化された添付文書(電子添文)の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

スマイラフ錠



(01)14987233106088

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	51
1. 開発の経緯.....	1	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	51
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 薬理作用.....	51
3. 製品の製剤学的特性.....	3	VII. 薬物動態に関する項目	54
4. 適正使用に関して周知すべき特性.....	3	1. 血中濃度の推移.....	54
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ.....	57
6. RMPの概要.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	57
II. 名称に関する項目	5	4. 吸収.....	57
1. 販売名.....	5	5. 分布.....	58
2. 一般名.....	5	6. 代謝.....	60
3. 構造式又は示性式.....	5	7. 排泄.....	61
4. 分子式及び分子量.....	5	8. トランスポーターに関する情報.....	62
5. 化学名（命名法）又は本質.....	5	9. 透析等による除去率.....	62
6. 慣用名、別名、略号、記号番号.....	5	10. 特定の背景を有する患者.....	62
III. 有効成分に関する項目	6	11. その他.....	63
1. 物理化学的性質.....	6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	64
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	6	1. 警告内容とその理由.....	64
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	7	2. 禁忌内容とその理由.....	65
IV. 製剤に関する項目	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由.....	65
1. 剤形.....	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	65
2. 製剤の組成.....	8	5. 重要な基本的注意とその理由.....	66
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	67
4. 力価.....	9	7. 相互作用.....	69
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	9	8. 副作用.....	70
6. 製剤の各種条件下における安定性.....	9	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	83
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	10. 過量投与.....	83
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）.....	10	11. 適用上の注意.....	83
9. 溶出性.....	10	12. その他の注意.....	84
10. 容器・包装.....	10	IX. 非臨床試験に関する項目	86
11. 別途提供される資材類.....	10	1. 薬理試験.....	86
12. その他.....	10	2. 毒性試験.....	88
V. 治療に関する項目	11	X. 管理的事項に関する項目	93
1. 効能又は効果.....	11	1. 規制区分.....	93
2. 効能又は効果に関連する注意.....	11	2. 有効期間.....	93
3. 用法及び用量.....	11	3. 包装状態での貯法.....	93
4. 用法及び用量に関連する注意.....	11	4. 取扱い上の注意.....	93
5. 臨床成績.....	12	5. 患者向け資材.....	93
		6. 同一成分・同効薬.....	93
		7. 国際誕生年月日.....	93

目次

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	93
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	93
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	93
11.	再審査期間	93
12.	投薬期間制限に関する情報	94
13.	各種コード	94
14.	保険給付上の注意	94
X I .	文献	95
1.	引用文献	95
2.	その他の参考文献	97
X II .	参考資料	98
1.	主な外国での発売状況	98
2.	海外における臨床支援情報	98
X III .	備考	99
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	99
2.	その他の関連資料	99

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

関節リウマチ(RA)は、関節滑膜の破壊を特徴とする慢性、全身性の炎症性自己免疫疾患であり、不可逆的な骨破壊を引き起こし、疼痛のみならず、機能障害により日常生活の障害、そして生活の質の低下をもたらす^{1,2)}。日本における RA の有病率は約 0.3%~0.5%と推定されており、女性が男性の約 5 倍と多く³⁾、発症のピークは 40~50 歳の働き盛りの女性であることから、家族を含めての精神的、社会的問題、併せて国家の経済的損失も大きな問題となっている⁴⁾。

RA の治療は、古くは非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)と副腎皮質ステロイドによる疼痛と炎症のコントロールを中心として、そこに疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)が組み合わされてきた。メトトレキサート(MTX)の RA への適応及び腫瘍壊死因子(TNF)阻害剤をはじめとした生物学的製剤の登場により、RA の治療は飛躍的に向上し、関節破壊の抑制効果も認められるようになった。国内においても、MTX が RA 治療の第一選択薬として定着し、生物学的製剤の併用により、臨床的寛解・構造的寛解を治療目標とした Treat-to-Target が治療戦略として実践されるようになった。しかし、これらの治療薬を組み合わせても、寛解を完全に達成できる患者は 20%~25%程度に過ぎない⁵⁾。また、生物学的製剤は注射製剤であり患者への侵襲があること、治療期間中に抗薬物抗体の生成などにより効果が消失する患者が認められることから、生物学的製剤に劣らない有効性を持ち、経口投与可能な抗リウマチ薬の開発が行われている。その一つが RA に関与する炎症性サイトカインのシグナル伝達経路を標的とするヤヌスキナーゼ(Janus Kinase : JAK)阻害剤である^{6,7)}。

JAK 阻害剤としては、トファシチニブが 2012 年に米国にて「MTX が十分に奏効しない、若しくは忍容性のない中等度及び重度の RA 患者」を適応として承認され、2013 年には日本で「既存治療で効果不十分な RA」に対して製造販売承認を取得している。2 剤目であるバリシチニブも日本において 2017 年に製造販売承認を取得している。2016 年、欧州リウマチ学会(EULAR)にて改訂された抗リウマチ薬による RA 治療推奨においても、MTX が十分に奏効しないかつ予後不良因子がある場合、JAK 阻害剤は RA 治療の選択肢の一つとして推奨されている⁸⁾。しかし、これだけ治療選択肢が増加している状況にもかかわらず、未だ低疾患活動性や臨床的寛解を達成できない患者が数多く存在することから、更なる治療選択肢の開発が期待されている。

スマイラフ錠(以下本剤、一般名:ペフィシチニブ臭化水素酸塩)はアステラス製薬株式会社が創製した JAK 阻害剤である。本剤は JAK1、JAK2、JAK3 及びチロシンキナーゼ 2(TYK2)のいずれの JAK ファミリーにも阻害活性を有し、インターロイキン(IL)-2 をはじめとする各種サイトカインのシグナル伝達を阻害し、T 細胞の増殖やインターフェロン(IFN)- γ 、TNF- α 等の RA の病因に関わる炎症性サイトカインの産生を抑制するもので、RA 患者における有効性が期待できると考えられた。国内における臨床試験が 2009 年から開始され、その結果、本剤の RA 治療に関する有効性及び安全性が確認されたことから、「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)」を効能又は効果とし、2019 年 3 月、製造販売承認された。

2. 製品の治療学的特性

(1)JAK ファミリーは、免疫・炎症反応及び造血等に関与するサイトカインや成長因子の受容体の細胞内領域に会合しており、受容体下流の細胞内シグナル伝達において重要な役割を担っている。ペフィシチニブは、JAK ファミリーの各酵素、JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 を阻害する JAK 阻害剤であり、IL-2 をはじめとする各種サイトカインのシグナル伝達を阻害し、T 細胞の増殖や IFN- γ 、TNF- α 等の RA の病因に関わる炎症性サイトカインの産生を抑制する。

(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2)ペフィシチニブは、JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 を阻害し、その 50%阻害濃度(Concentration associated with 50% inhibition : IC₅₀)値は 3.92、5.01、0.71 及び 4.79nmol/L であった。

(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績 1)」の項参照)

(3)ラットアジュバント誘発関節炎モデルを用いた試験において、ペフィシチニブは、関節炎発症前及び発症後のいずれからの投与においても、足蹠浮腫及び骨破壊を抑制した。

(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績 5)」の項参照)

(4)本剤は、1 日 1 回経口投与する薬剤である。

(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

I. 概要に関する項目

- (5)本剤の効能又は効果は「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)」であり、「過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。」を効能又は効果に関連する注意としている。
(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
- (6)ペフィシチニブの腎排泄率は、12.5%~16.8%であった。
(「VII. 7. 排泄」の項参照)
- (7)MTXを含むDMARDで効果不十分なRA患者を対象に、DMARD併用下、若しくは非併用下でペフィシチニブ(以下、本剤)100mg、150mgの有効性を検証した第Ⅲ相試験[CL-RAJ3]では、1日1回12週間経口投与したときの12週時における米国リウマチ学会(ACR)20改善率は、プラセボ群30.7%、本剤100mg群57.7%、本剤150mg群74.5%であり、プラセボ群との比較において、いずれの本剤投与群でも有意な改善が認められた(いずれも $P<0.001$ 、Waldのカイ二乗検定)。投与12週時までの副作用は、本剤100mg群では31.7%(33/104例)、本剤150mg群では37.3%(38/102例)、プラセボ群では28.7%(29/101例)であり、重篤な副作用は、本剤100mg群では1.9%(2/104例)、本剤150mg群では1.0%(1/102例)、プラセボ群では3.0%(3/101例)であった。主な副作用は、本剤100mg群では鼻咽頭炎4.8%(5/104例)、本剤150mg群では鼻咽頭炎7.8%(8/102例)であった。
MTXで効果不十分なRA患者を対象に、MTX併用下で本剤100mg、150mgの有効性を検証した第Ⅲ相試験[CL-RAJ4]では、1日1回12週間経口投与したときの、12週時におけるACR20改善率は、プラセボ群21.8%、本剤100mg群58.6%、本剤150mg群64.4%であり、本剤100mg群及び本剤150mg群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも $P<0.001$ 、Fisher's exact検定)。投与12週時までの副作用は、本剤100mg群では32.8%(57/174例)、本剤150mg群では46.0%(80/174例)、プラセボ群では27.6%(47/170例)であり、重篤な副作用は、本剤100mg群では1.7%(3/174例)、本剤150mg群では1.7%(3/174例)、プラセボ群では1.2%(2/170例)であった。主な副作用は、本剤100mg群では鼻咽頭炎6.3%(11/174例)、本剤150mg群では鼻咽頭炎6.9%(12/174例)であった。
(「V. 5. (4)1)有効性検証試験」の項参照)
- (8)第Ⅲ相試験[CL-RAJ3]での12週時の28可動関節数及びCRPに基づく疾患活動性スコア(DAS28-CRP)のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は本剤100mg群及び本剤150mg群でそれぞれ-1.06及び-1.55であり、本剤100mg群及び本剤150mg群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも $P<0.001$ 、共分散分析)。
第Ⅲ相試験[CL-RAJ4]での12週時のDAS28-CRPのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、本剤100mg群及び本剤150mg群でそれぞれ-1.21及び-1.59であり、本剤100mg群及び本剤150mg群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも $P<0.001$ 、共分散分析)。
また、寛解の達成指標であるDAS28-CRP <2.6 を12週時点で達成した患者の割合についても、第Ⅲ相試験[CL-RAJ3]及び第Ⅲ相試験[CL-RAJ4]のいずれの試験においても本剤100mg群及び本剤150mg群ではプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。
(「V. 5. (4)1)有効性検証試験」の項参照)
- (9)関節破壊進行抑制の指標である、modified Total Sharp Score(mTSS)について、第Ⅲ相試験[CL-RAJ4]において、28週時におけるベースラインからのmTSS変化量を比較したところ、プラセボ群3.37に対し、本剤100mg群1.62、本剤150mg群1.03であり、本剤投与群においてプラセボ群と比較して有意な関節破壊の進行抑制効果が認められた(いずれも $P<0.001$ 、共分散分析)。mTSSの2つのコンポーネントである骨びらんスコア及び関節裂隙狭小化スコアについても同様に本剤投与群とプラセボ群との間に統計学的有意差が認められた。
(「V. 5. (4)1)有効性検証試験③」の項参照)

I. 概要に関する項目

(10)第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3] での 12 週時の健康評価質問票を用いた機能障害指数(HAQ-DI)のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ-0.34 及び-0.40 であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも $P < 0.001$ 、共分散分析)。

第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] での 12 週時の HAQ-DI のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ-0.27 及び-0.39 であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも $P < 0.001$ 、共分散分析)。

(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」の項参照)

(11)52 週時までの第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3] 及び第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] での ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率の推移の比較では、いずれの試験でも、本剤 100mg 群と本剤 150mg 群の改善率は 12 週以降も上昇する傾向が認められ、52 週までの効果の持続が確認された。

継続投与試験 [CL-RAJ2] での治験薬投与期間の中央値(最小値、最大値)は後期第Ⅱ相試験 [CL-RAJ1] から移行した患者では 51.06 カ月(0.5 カ月、70.7 カ月)、第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3] 及び第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] から移行した患者ではそれぞれ 18.43 カ月(0.9 カ月、32.1 カ月)及び 15.34 カ月(0.1 カ月、33.1 カ月)であった。データカットオフ時までの継続投与試験 [CL-RAJ2] での ACR20 改善率、ACR50 改善率及び ACR70 改善率の推移は、いずれも試験期間中に低下する傾向はみられず、長期投与期間中の効果の持続が確認された。副作用、重篤な副作用は 69.5%(586/843 例)、9.0%(76/843 例)であった。主な副作用は、鼻咽頭炎 24.4%(206/843 例)、帯状疱疹 11.5%(97/843 例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加 5.5%(46/843 例)、気管支炎 5.3%(45/843 例)、インフルエンザ 5.2%(44/843 例)及び上気道感染 5.1%(43/843 例)であった。

(データカットオフ：2018 年 5 月 31 日)

(「V. 5. (4)1 有効性検証試験」及び「V. 5. (4)2 安全性試験」の項参照)

(12)後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相臨床試験 2 試験及び継続投与試験の 4 試験の安全性併合解析において、本剤が投与された患者 1052 例中 810 例(77.0%)において副作用が認められた。主な副作用は、上咽頭炎 296 例(28.1%)、帯状疱疹 136 例(12.9%)、血中クレアチンホスホキナーゼ(CK)増加 98 例(9.3%)等であった。

(承認時：2019 年 3 月)

なお、重大な副作用として、「感染症」「好中球減少症、リンパ球減少症、ヘモグロビン減少」「消化管穿孔」「肝機能障害、黄疸」「間質性肺炎」「静脈血栓塞栓症」が報告されている。

(「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料：適正使用ガイド(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照) ・患者向け資料：スマイラフを服用される患者さんとご家族へ(「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMP の概要」の項参照)
2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少 重篤な感染症(結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む) 帯状疱疹 消化管穿孔 間質性肺炎 B型肝炎ウイルスの再活性化 肝機能障害 静脈血栓塞栓症	悪性腫瘍 心血管系事象 横紋筋融解症、ミオパチー	なし
有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・ 特定使用成績調査 ・ 製造販売後データベース調査〔重篤な感染症〕 ・ 製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕
有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・ 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 ・ 患者向け資材(スマイラフを服用される患者さんご家族へ)の作成と提供 ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 ・ 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表

(令和6年4月26日提出)

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

スマイラフ錠 50mg、スマイラフ錠 100mg

(2) 洋名

Smyraf Tablets 50mg、Smyraf Tablets 100mg

(3) 名称の由来

「Smile」と「Rheumatoid Arthritis」と「Life」を用いた造語に由来している。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ペフィシチニブ臭化水素酸塩 (JAN)

(2) 洋名（命名法）

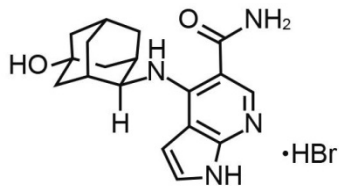
Peficitinib Hydrobromide (JAN)

peficitinib (INN)

(3) ステム (stem)

JAK 阻害剤：-citinib

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₁₈H₂₂N₄O₂・HBr

分子量：407.30

5. 化学名（命名法）又は本質

4-{{[(1*R*,2*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-5-Hydroxyadamantan-2-yl]amino}-1*H*-pyrrolo[2,3-*b*]pyridine-5-carboxamide monohydrobromide (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：ASP015K hydrobromide、AS1940150-BR、JKT-201A

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～帯黄白色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

水にやや溶けにくく、エタノール(99.5)に溶けにくい。

(3) 吸湿性

吸湿性を示さない。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 318°C(分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa：5.74

(6) 分配係数

ペフィシチニブの分配比(37°C、1-オクタノール/水)

pH	Log D
1.07	-0.29
3.07	-0.38
4.92	1.32
6.93	2.27
9.07	2.36
10.88	2.37

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C、60%RH	二重ポリエチレン袋/ ポリエチレンチューブ/ ポリエチレンドラム	36 箇月	規格内
加速試験	40°C、75%RH	二重ポリエチレン袋/ ポリエチレンチューブ/ ポリエチレンドラム	6 箇月	規格内
苛酷試験	温度	60°C なりゆき湿度	褐色ガラス瓶(開放)	規格内
	湿度	40°C、75%RH		規格内
	光	D65 1000lx	シャーレ、 ポリ塩化ビニリデン製 被膜	2 箇月

測定項目：性状、確認試験(IR、XRPD)、純度試験、水分、微生物限度試験(長期保存試験のみ)、定量

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

- (1)紫外可視吸光度測定法
- (2)赤外吸収スペクトル測定法(臭化カリウム錠剤法)
- (3)粉末 X 線回折測定法
- (4)臭化物の定性反応(1)

定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量		
			表	裏	側面
スマイラフ錠 50mg	フィルムコー ティング錠	黄色			
			直径	厚さ	重量
			約 7.6mm	約 3.5mm	約 0.17g
スマイラフ錠 100mg	フィルムコー ティング錠	淡赤色			
			直径	厚さ	重量
			約 9.1mm	約 4.8mm	約 0.34g

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加物について記載した。添加剤は以下のとおり。

	有効成分(1錠中)	添加剤
スマイラフ錠 50mg	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 62.4mg (ペフィシチニブとして 50mg)	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄
スマイラフ錠 100mg	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 124.8mg (ペフィシチニブとして 100mg)	D-マンニトール、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、フマル酸ステアリルナトリウム、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、マクロゴール、酸化チタン、タルク、三二酸化鉄

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

ICHQ3B(R2)ガイドラインで規定されている構造決定の閾値を超える類縁物質は、製剤の製造時及び安定性試験において認められていない。

6. 製剤の各種条件下における安定性

<スマイラフ錠 50mg>

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C、60%RH (暗所)	PTP+アルミ袋 (乾燥剤)	48 箇月	規格内
加速試験		40°C、75%RH (暗所)		6 箇月	規格内
無包装の 安定性試験	温度	50°C(暗所)	ガラス瓶開放	3 箇月	規格内
	温度・ 湿度	40°C、75%RH (暗所)	シャーレ開放	3 箇月	規格内であった。また、使用上問題と ならない程度の硬度の低下が認めら れた。
苛酷試験	光	25°C D65(1000lx)	シャーレ	50 日	規格内

<スマイラフ錠 100mg>

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		25°C、60%RH (暗所)	PTP+アルミ袋 (乾燥剤)	48 箇月	規格内
加速試験		40°C、75%RH (暗所)		6 箇月	規格内
無包装の 安定性試験	温度	50°C(暗所)	ガラス瓶開放	3 箇月	規格内
	温度・ 湿度	40°C、75%RH (暗所)	シャーレ開放	3 箇月	規格内であった。また、使用上問題と ならない程度の硬度の低下が認めら れた。
苛酷試験	光	25°C D65(1000lx)	シャーレ	50 日	規格内

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、定量、微生物限度(長期保存試験のみ)、硬度(無包装の安定性試験及び苛酷試験のみ)

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

方法：日局一般試験法(パドル法)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

＜スマイラフ錠 50mg＞

14 錠(7 錠×2、乾燥剤入り)

＜スマイラフ錠 100mg＞

14 錠(7 錠×2、乾燥剤入り)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

〔PTP 包装〕

PTP：表－ポリ塩化ビニル 裏－アルミニウム

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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)

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。

(解説)

関節リウマチを適応とする本剤の承認申請にあたり実施した第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3] の対象患者であるDMARD で効果不十分な患者、及び第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] の対象患者であるMTX で効果不十分な患者に本剤を投与して、有効性及び安全性の検証を行った。これらの患者を対象として本剤を使用すべきと考え、効能又は効果に示した「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」をより具体的に説明するために設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(解説)

食事の影響を検討した臨床生物薬剤学試験において、ペフィシチニブは空腹時投与に比べ食後投与では曝露量が増加する傾向が示されている。なお、ペフィシチニブの主たる有効性・安全性を検討した試験は食後投与で実施され、ペフィシチニブの用法はこれらの試験に基づき「食後に経口投与する」と設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

後期第Ⅱ相試験 [CL-RAJ1]、第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3]、第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] 及び継続投与試験の成績を踏まえ、本剤100mg若しくは150mgの投与により、十分な臨床症状の改善や低疾患活動性の達成、関節破壊の進行抑制効果が得られると考えられることから、用法及び用量の設定を行った。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

7.1 肝機能障害患者試験 [CL-PK10] において、軽度(8例)、中等度(8例)の肝機能障害患者及び肝機能正常被験者(8例)に本剤150mgを単回経口投与したとき、軽度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べC_{max}は3.9%、AUC_{inf}は18.5%高かったとの結果が得られた。中等度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べC_{max}は82.4%、AUC_{inf}は92.3%高かったとの結果であった。これらの結果を踏まえ、中等度肝機能障害患者については本剤50mg1日1回を慎重に投与する必要があることから設定した。

7.2 本剤は免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するため、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤との併用投与による感染症の発現や増悪のおそれから設定した。

V. 治療に関する項目

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

地域	試験の種類	試験名 (試験番号)	対象	目的	試験デザイン 投与期間・投与例数	用法及び用量
日本	第 I 相試験	食事の影響試験 [CL-PK12] ⁹⁾	健康成人	薬物動態 安全性	無作為化、非盲検、 2期クロスオーバー 単回投与：18例	ペフィシチニブ製剤*(150mg錠) 1錠を空腹時及び食後に経口投与
	第 I 相試験	生物学的 同等性試験 [CL-PK27]	健康成人	薬物動態 安全性	無作為化、非盲検、 2期クロスオーバー 単回投与：40例	ペフィシチニブ第III相試験用製剤 (150mg錠)1錠及びペフィシチニブ 製剤*(150mg錠)1錠を空腹時に経 口投与
	第 I 相試験	単回・反復投与 試験 [CL-HV03] ¹⁰⁾	健康成人	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 用量漸増 単回投与：48例 反復投与 7日間：24例	単回投与：日本人及び白人男性にペ フィシチニブ 20、60、200mg 又はプ ラセボを空腹時に経口投与 反復投与：日本人男性にペフィシ チニブ 10、30、100mg 又はプラセ ボを1日2回食後に経口投与 なお、7日間の投与期間のうち、1 ～6日目は1日2回投与、7日目は 朝のみ投与
	第 I 相試験	肝機能障害 患者試験 [CL-PK10] ¹¹⁾	肝機能 障害患者	薬物動態 安全性	非盲検、並行群間 単回投与：24例	ペフィシチニブ 150mg を空腹時に 経口投与
	第 I 相試験	腎機能障害 患者試験 [CL-PK11] ¹²⁾	腎機能 障害患者	薬物動態 安全性	非盲検、並行群間 単回投与：31例	ペフィシチニブ 150mg を空腹時に 経口投与
	第 I 相試験	DDI 試験 (メトホルミン) [CL-PK20] ¹³⁾	健康成人	薬物動態 安全性	非盲検、単一順序 11日間：24例	1及び10日目にメトホルミン 750mg を食後に単回経口投与 3及び5～11日目にペフィシチニブ 150mg を1日1回食後に経口投与
	第 II 相試験	後期第 II 相試験 [CL-RAJ1] ^{14,15)}	RA 患者	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間 12週間：281例	ペフィシチニブ 25、50、100、150mg 又はプラセボを1日1回朝食後に 経口投与
	第 III 相試験	第 III 相試験 [CL-RAJ4] ¹⁶⁾	RA 患者	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間 52週間：519例	MTX との併用下でペフィシチニブ 100、150mg 又はプラセボを1日1 回朝食後に経口投与。プラセボ群 では12週時(効果不十分の場合)又 は28週時にペフィシチニブ 100 又 は 150mg に切り替え
日本・アジア	第 III 相試験	国際共同 第 III 相試験 [CL-RAJ3] ¹⁷⁾	RA 患者	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 実薬参照、並行群間 52週間：507例 (日本人：415例)	ペフィシチニブ 100、150mg 又はプ ラセボを1日1回朝食後に経口投 与。プラセボ群では12週時にペ フィシチニブ 100 又は 150mg に切 り替え 参照群ではエタネルセプト 50mg を週1回皮下投与

V. 治療に関する項目

地域	試験の種類	試験名 (試験番号)	対象	目的	試験デザイン 投与期間・投与例数	用法及び用量
日本・アジア	長期継続投与試験	国際共同継続投与試験 [CL-RAJ2] ^{18,19)}	RA 患者	有効性 安全性 薬力学	非盲検、継続投与承認取得まで継続可能：843 例 (日本人：806 例) (データカットオフ時点)	第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3] 及び第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] からの移行者の場合、ペフィシチニブ 100mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与 後期第Ⅱ相試験 [CL-RAJ1] からの移行者の場合、ペフィシチニブ 50mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与 なお、全ての患者について、安全性に問題がなく、効果が不十分な場合はペフィシチニブ 100 又は 150mg に増量可能とし、NCI-CTCAE グレード分類で Grade2 以上の有害事象が発現した場合等に治験責任医師等の判断で 100 又は 150mg から 50mg に減量可能(再増量及び再減量も可能)
海外	第Ⅰ相試験	海外相対バイオアベイラビリティ(rBA)試験 [CL-PK18]	健康成人	薬物動態 安全性	無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー 単回投与：30 例	3 種類のペフィシチニブ後期第Ⅱ相試験用製剤(5、10 及び 30mg 錠)を空腹時に経口投与
	第Ⅰ相試験	海外 rBA 試験 [CL-PK19]	健康成人	薬物動態 安全性	無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー 単回投与：24 例	ペフィシチニブ前期第Ⅱ相試験用製剤(25mg 錠)6 錠を食後に経口投与 ペフィシチニブ後期第Ⅱ相試験用製剤(30mg 錠)5 錠を空腹時及び食後に経口投与
	第Ⅰ相試験	海外単回投与試験 [CL-HV01]	健康成人	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増 単回投与：72 例	健康成人男性にペフィシチニブ 3、10、30、60、120、200、300mg 又はプラセボを空腹時に経口投与。さらに、120mg 投与例では、1 週間以上のウォッシュアウト後にペフィシチニブ 120mg を食後に経口投与 健康成人女性に 30、200mg 又はプラセボを空腹時に経口投与
	第Ⅰ相試験	海外反復投与試験 [CL-HV02]	健康成人	安全性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増 14 日間：48 例	健康成人男性にペフィシチニブ 30、100、200mg 又はプラセボ(1 日 2 回)を食後に経口投与 健康成人女性にペフィシチニブ 100mg 又はプラセボ(1 日 2 回)を食後に経口投与 なお、14 日間の投与期間のうち、1～13 日目は 1 日 2 回投与、14 日目は朝のみ投与
	第Ⅰ相試験	海外高用量単回投与試験 [CL-HV07]	健康成人	安全性 薬物動態	無作為化、単盲検、プラセボ対照、用量漸増 単回投与：16 例	ペフィシチニブ 150、450mg 又はプラセボを食後に経口投与

V. 治療に関する項目

地域	試験の種類	試験名 (試験番号)	対象	目的	試験デザイン 投与期間・投与例数	用法及び用量
海外	第 I 相試験	海外マスバランス試験 [CL-PK03] ²⁰⁾	健康成人	薬物動態 安全性	非盲検 単回投与：6 例	¹⁴ C- ペフィシチニブ 液剤 100mg/100 μ Ci(curie)を食後に経口投与
	第 I 相試験	海外薬物相互作用(DDI)試験 (ベラパミル) [CL-PK04] ²¹⁾	健康成人	薬物動態 安全性	非盲検、単一順序 14 日間：24 例	1 及び 12 日目にペフィシチニブ 150mg を食後に単回経口投与 5～14 日目にベラパミル塩酸塩 80mg を 1 日 3 回食後に経口投与
	第 I 相試験	海外 DDI 試験 (ミダゾラム) [CL-PK05] ²²⁾	健康成人	薬物動態 安全性	無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー 26 日間：30 例	1、7 及び 26 日目にミダゾラム 3mg を食後に単回経口投与 3～7 日目にペフィシチニブ 60 又は 100mg を 1 日 2 回食後に経口投与 22～26 日目にペフィシチニブ 100 又は 60mg を 1 日 2 回食後に経口投与
	第 I 相試験	海外 DDI 試験 (MTX) [CL-PK13] ²³⁾	RA 患者	薬物動態 安全性	非盲検、単一順序 9 日間：15 例	1 及び 8 日目にメトトレキサート (MTX)15～25mg を食後に単回経口投与 3～8 日目にペフィシチニブ 100mg を 1 日 2 回食後に経口投与、9 日目は朝のみペフィシチニブ 100mg を経口投与
	第 I 相試験	海外 DDI 試験 (ロスバスタチン) [CL-PK26] ²⁴⁾	健康成人	薬物動態 安全性	非盲検、単一順序 13 日間：24 例	1 及び 10 日目にロスバスタチン 10mg を食後に単回経口投与 5～13 日目にペフィシチニブ 150mg を 1 日 1 回食後に経口投与
	第 I 相試験	海外 Thorough QT/QTc(TQT) 試験 [CL-QT01] ²⁵⁾	健康成人	薬力学 薬物動態 安全性	無作為化、二重盲検、 プラセボ・実薬対照、 4 期クロスオーバー 単回投与：56 例	ペフィシチニブ 150、450mg、プラセボ又はモキシフロキサシン 400mg を食後に経口投与

<参考資料>

地域	試験の種類	試験名 (試験番号)	対象	目的	試験デザイン 投与期間・投与例数	用法及び用量
海外	第 I 相試験	海外 rBA 試験 [CL-PK09]	健康成人	薬物動態 安全性	無作為化、非盲検、 3 期クロスオーバー 単回投与：36 例	ペフィシチニブ後期第 II 相試験用製剤(30mg 錠)5 錠を空腹時に経口投与 ペフィシチニブ製剤* (150mg 錠)1 錠を空腹時及び食後に経口投与
	第 I 相試験	海外 rBA 試験 [ARA1001]	健康成人	薬物動態 安全性	無作為化、非盲検、 2 期クロスオーバー 単回投与：20 例	ペフィシチニブ後期第 II 相試験用製剤(30mg 錠)5 錠及びペフィシチニブ製剤*(150mg 錠)1 錠を食後に経口投与
	第 I 相試験	海外 DDI 試験 (ミコフェノール酸モフェチル) [CL-PK01] ²⁶⁾	健康成人	薬物動態 安全性	非盲検、単一順序 12 日間：24 例	1 及び 10 日目にミコフェノール酸モフェチル 1000mg を食後に単回経口投与 6～12 日目にペフィシチニブ 100mg を 1 日 2 回食後に経口投与
海	第 I 相	海外 DDI 試験	健康成人	薬物動態	非盲検、単一順序	1 及び 10 日目にタクロリムス 5mg

V. 治療に関する項目

地域	試験の種類	試験名 (試験番号)	対象	目的	試験デザイン 投与期間・投与例数	用法及び用量
	試験	(タクロリムス) [CL-PK02] ²⁷⁾		安全性	12 日間：24 例	を食後に単回経口投与 6～12 日目にペフィシチニブ 100mg を 1 日 2 回食後に経口投与
	第 I 相 試験	海外 DDI 試験 (タクロリムス) [CL-PK16]	健康成人	薬物動態 安全性	パート 1：無作為 化、非盲検、2 期ク ロスオーバー 32 日間：28 例 パート 2：非盲検、 単一順序 12 日間：12 例	パート 1： 1、10 及び 30 日目にタクロリムス 5mg を食後に単回経口投与 6～12 日目にペフィシチニブ 60 又は 100mg を 1 日 2 回食後に経 口投与 26～32 日目にペフィシチニブ 100 又は 60mg を 1 日 2 回食後に経口 投与 パート 2： 1 及び 10 日目にタクロリムス 1mg を単回静脈内投与 6～12 日目にペフィシチニブ 100mg を 1 日 2 回食後に経口投与
	第 II 相 試験	海外後期第 II 相試験 [CL-RA21]	RA 患者	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間 12 週間：378 例	MTX との併用下でペフィシチニブ 25、50、100、150mg 又はプラ セボを 1 日 1 回食後に経口投与
	第 II 相 試験	海外後期第 II 相試験 [CL-RA22]	RA 患者	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間 12 週間：289 例	ペフィシチニブ 25、50、100、 150mg 又はプラセボを 1 日 1 回食 後に経口投与
	第 II 相 試験	海外継続投与 試験 [CL-RA25]	RA 患者	有効性 安全性	非盲検、継続投与 104 週間：611 例	ペフィシチニブ 100mg を 1 日 1 回食後に経口投与 有害事象又は臨床検査値異常が 認められた場合はペフィシチニブ 50mg に減量可能とし、回復後 は 100mg へ増量可能
	第 II 相 試験	海外乾癬前期 第 II 相試験 [CL-PS01]	尋常性乾 癬患者	有効性 安全性 薬物動態 薬力学	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 用量漸増 6 週間：124 例	ペフィシチニブ 10、25、60、 100mg(1 日 2 回)、50mg(1 日 1 回) 又はプラセボを食後に経口投与
	第 II 相 試験	海外潰瘍性大 腸炎(UC)後期 第 II 相試験 [UCO2001]	UC 患者	有効性 安全性 薬物動態	無作為化、二重盲 検、プラセボ対照、 並行群間 32 週間：219 例	ペフィシチニブ 25、75、150mg(1 日 1 回)、75mg(1 日 2 回)又はプラ セボを食後に経口投与 プラセボ群のうち 8 週時に臨床的 改善が得られなかった患者では ペフィシチニブ 150mg(1 日 1 回) に切り替え

注)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。」である。

*本ペフィシチニブ製剤(150mg 錠)は、生物学的同等性試験 [CL-PK27] において、第 III 相試験用製剤(150mg 錠)との生物学的同等性が確認されているフィルムコーティング錠である。また、本ペフィシチニブ製剤(150mg 錠)と申請製剤(50mg 錠及び 100mg 錠)は、*in vitro* 溶出試験で生物学的同等性が確認されている。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（単回・反復投与試験、CL-HV03 試験）¹⁰⁾

非高齢健康成人男性(日本人及び白人)を対象に、本剤を単回及び反復投与(日本人のみ)したときの安全性及び忍容性を検討した。単回投与パートでは、日本人健康成人男性 24 例(20～38 歳)及び白人健康成人男性 24 例(23～40 歳)に本剤(20、60、200mg)あるいはプラセボを空腹時に単回経口投与した。反復投与パートでは、日本人健康成人男性 24 例(20～40 歳)に本剤(10、30、100mg)あるいはプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与した。

単回投与及び反復投与のいずれも、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。副作用は、単回投与では、日本人の本剤 20mg 群で血中カリウム増加、白人の本剤 60mg 群で下痢が各 1 例(16.7%)に認められた。反復投与では、好中球数減少が本剤 100mg 1 日 2 回投与群で 3 例(50.0%)に認められ、白血球数増加は本剤 10mg 1 日 2 回投与群及び本剤 30mg 1 日 2 回投与群で各 1 例(16.7%)に認められた。アラニンアミノトランスフェラーゼ増加は本剤 10mg 1 日 2 回投与群及び本剤 100mg 1 日 2 回投与群で各 1 例(16.7%)にみられた。この結果、非高齢健康成人に本剤を空腹時単回投与(20、60 及び 200mg)及び食後反復投与(10、30 及び 100mg を 1 日 2 回)したとき、安全性に大きな問題は認められなかった。

注)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。」である。

2) QT/QTc 評価試験（海外 TQT 試験、CL-QT01 試験、外国人データ）²⁵⁾

健康成人 56 例(19～53 歳)に、本剤 150mg、450mg、プラセボ、あるいはモキシフロキサシン(陽性対照)400mg を各時期に食後に単回経口投与した。QTcF のベースラインからの平均変化量について、本剤とプラセボとの差の両側 90%信頼区間の上限はいずれの測定時点でも 10msec 未満であり、QTcF の延長は認められなかった。一方、本剤とプラセボとの差の最大値は本剤 150mg で-12.0msec(投与後 2 時間)、本剤 450mg で-14.7msec(投与後 4 時間)であり、本剤 150mg 及び本剤 450mg の単回投与により QTcF の短縮がみられた。

注)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。」である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 後期第Ⅱ相試験 [CL-RAJ1] 14, 15, 28, 29)

目的	日本人の中等度及び重度の RA 患者を対象に、本剤(25mg、50mg、100mg、150mg)又はプラセボを、1日1回12週間経口投与したときの有効性及び安全性について、用量反応性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、用量設定
対象	中等度及び重度の RA 患者 281 例(FAS)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> スクリーニングの6か月以上前に、ACRの1987年分類基準によってRAと診断された外来患者 スクリーニング時にRAに対する以下の治療薬が投与されていないか、いる場合には、治験薬投与開始の28日以上前から一定の用法及び用量で投与されている患者： 非ステロイド性抗炎症薬、経口モルヒネ(1日30mg以下)、アセトアミノフェン、経口副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン換算で1日10mg以下) スクリーニング時の疾患活動性が以下の全ての基準を満たす患者： <ul style="list-style-type: none"> ○調査対象68関節中、6関節以上に疼痛(圧痛)を有する ○調査対象66関節中、6関節以上に腫脹を有する ○C反応性蛋白(CRP)が0.5mg/dLを超える、又は赤血球沈降速度(ESR)が28mm/h以上である スクリーニング時にRAの機能障害度分類(1991年改訂基準)でClass I、II又はIIIに分類される患者 <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 治験薬投与開始前、以下の期間においてbiologic DMARD(RA治療を目的とした生物学的製剤)の投与を受けた患者 エタネルセプト(治験薬投与開始前28日以内)、アダリムマブ、ゴリムマブ、インフリキシマブ、トシリズマブ(治験薬投与開始前60日以内)、アバタセプト(治験薬投与開始前90日以内)、リツキシマブ(治験薬投与開始前180日以内) 治験薬投与開始前28日以内に、以下のnon-biologic DMARD、RA治療目的に使用されるその他の薬剤の投与を受けた患者 メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、金製剤、D-ペニシラミン、レフルノミド、ロベンザリット、アクタリット、タクロリムス、ミゾリピン、ブシラミン、シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン、ミノマイシン
試験方法	4週間以内のスクリーニング期間の後、本剤25mg投与群、50mg投与群、100mg投与群、150mg投与群あるいはプラセボ投与群のいずれかに均等に患者を割り付け、治験薬投与期間として12週間、1日1回朝食後に経口投与した。また、治験薬投与終了後4週の時点で後観察を実施した。
評価項目	<p><有効性></p> <p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 12週時におけるACR20改善率 <p>主な副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> 12週時におけるACR50改善率 12週時におけるACR70改善率 ACR20改善率、ACR50改善率、ACR70改善率のベースラインから1、2、4、8週時までの推移 DAS28*1-CRPスコアのベースラインから12週時までの変化量 DAS28-CRPスコアのベースラインから1、2、4、8週時までの推移 DAS28-ESRスコアのベースラインから12週時までの変化量 DAS28-CRP寛解を達成した患者の割合 CRP及びESRのベースラインから12週時までの変化量 HAQ-DI*2のベースラインから12週時までの変化量 <p style="text-align: right;">等</p> <p>*1：DAS(Disease Activity Score：疾患活動性スコア)28スコアは、調査対象の28関節における疼痛(圧痛)関節数(TJC)、腫脹関節数(SJC)を評価したもので、さらにCRP(測定値をmg/L単位に換算)又はESR(mm/h)、患者による疾患活動性の全般的評価(SGA、100mmVAS)の結果を用い、DAS28-CRPスコア又はDAS28-ESRスコアを以下の式で算出した³⁰⁻³³⁾。</p>

V. 治療に関する項目

	<p>【CRP を用いる場合】 $DAS28=0.56\sqrt{(TJC)+0.28\sqrt{(SJC)+0.36\ln(CRP+1)+0.014\times SGA+0.96}$</p> <p>【ESR を用いる場合】 $DAS28=0.56\sqrt{(TJC)+0.28\sqrt{(SJC)+0.70\ln ESR+0.014\times SGA}$</p> <p>なお、DAS28 スコアが 2.6 未満の場合、DAS28 寛解とした。</p> <p>*2 : HAQ-DI は、慢性疾患患者の身体的要素としての機能障害の程度を評価する指標であり、調査票を用い患者が自身の症状を評価した。8 カテゴリにそれぞれ 2~3 の質問項目があり、「何の困難もない」(0 点)から「できない」(3 点)で回答した。各カテゴリの最高点をそのカテゴリの点数とし、8 カテゴリの点数の平均値を HAQ-DI スコアとした^{34,35)}。</p> <p><薬物動態> 各来院時における血漿中ペフィシチニブ及びその代謝物濃度</p> <p><安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン(体温、脈拍数、坐位血圧)、12 誘導心電図</p>
--	--

等

[試験結果]

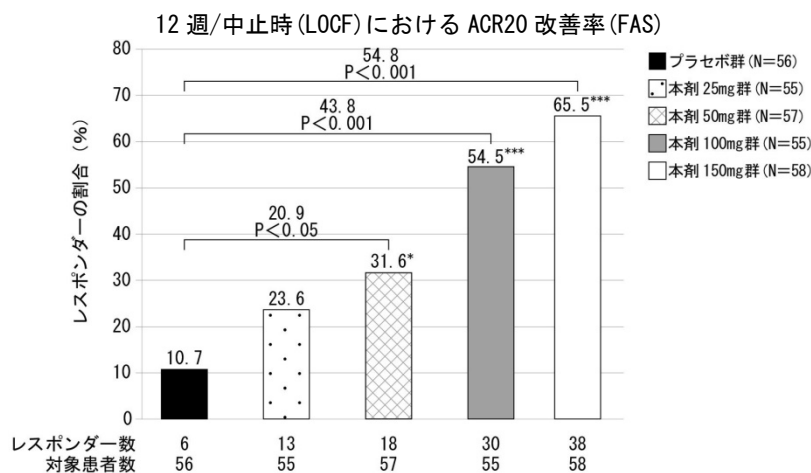
<有効性>

主要評価項目

- ・ 12 週時における ACR20 改善率

12 週/中止時(LOCF)における ACR20 改善率は、プラセボ群 10.7%、本剤 25mg 群 23.6%、50mg 群 31.6%、100mg 群 54.5%及び 150mg 群 65.5%であった。プラセボ群との差は、25mg 群 12.9%、50mg 群 20.9%、100mg 群 43.8%及び 150mg 群 54.8%であり、50mg 群(P=0.021)、100mg 群(P<0.001)及び 150mg 群(P<0.001)では統計学的に有意な差がみられた(いずれも Fisher's exact 検定)。

ロジスティック回帰モデルを用いた解析では、12 週/中止時における ACR20 改善率に用量反応性が認められた(P<0.001)。感度分析においても、主要な解析と同様の結果が得られた。



LOCF : Last Observation Carried Forward

Fisher's exact 検定を用いてプラセボ群と対比較を行った。多重性の調整には Hochberg の方法を用いた。

* P < 0.05 ; ** P < 0.01 ; *** P < 0.001

V. 治療に関する項目

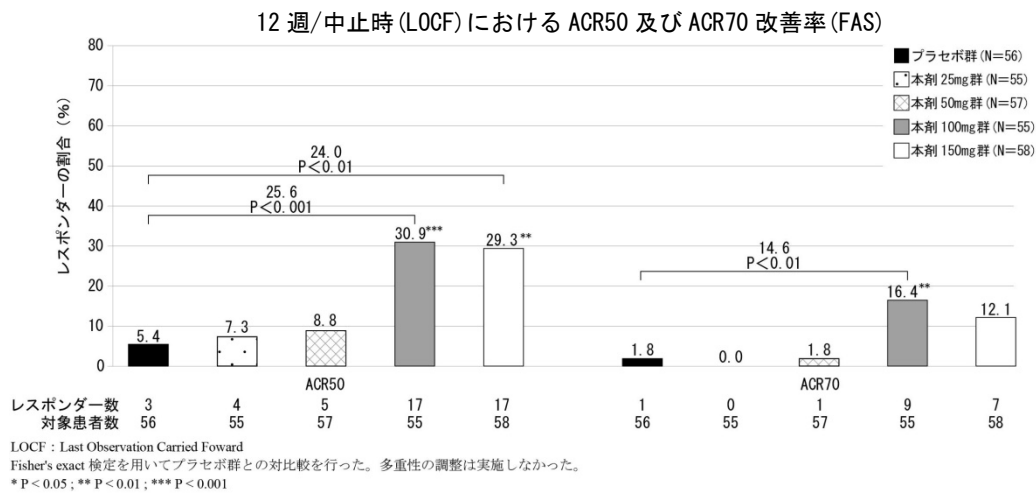
副次評価項目

・ 12 週時における ACR50 改善率

12 週/中止時(LOCF)における ACR50 改善率は、プラセボ群 5.4%、本剤 25mg 群 7.3%、50mg 群 8.8%、100mg 群 30.9%及び 150mg 群 29.3%であった。プラセボ群との差は、25mg 群 1.9%、50mg 群 3.4%、100mg 群 25.6%及び 150mg 群 24.0%であり、100mg 群(P<0.001)及び 150mg 群(P=0.001)では統計学的に有意な差がみられた(いずれも Fisher's exact 検定)。ACR50 改善率は、投与期間に伴って増加し、本剤 100mg 群及び 150mg 群では、その他の群(プラセボ群、本剤 25mg 及び 50mg 群)よりも高かった。

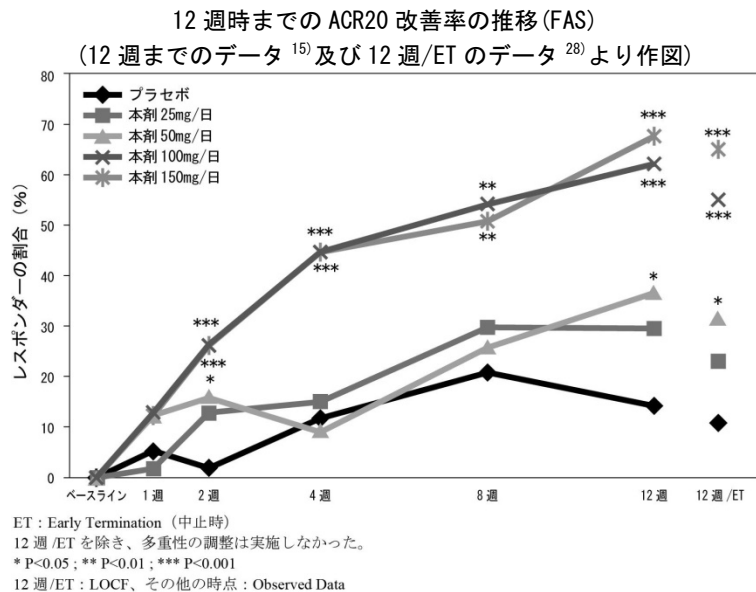
・ 12 週時における ACR70 改善率

12 週/中止時(LOCF)における ACR70 改善率は、プラセボ群 1.8%、本剤 25mg 群 0%、50mg 群 1.8%、100mg 群 16.4%及び 150mg 群 12.1%であった。プラセボ群との差は、25mg 群-1.8%、50mg 群 0%、100mg 群 14.6%及び 150mg 群 10.3%であり、100mg 群(P=0.008)で統計学的に有意な差がみられた(いずれも Fisher's exact 検定)。ACR70 改善率は、投与期間に伴って増加し、本剤 100mg 群及び 150mg 群では、その他の群(プラセボ群、本剤 25mg 及び 50mg 群)よりも高かった。



・ ACR20 改善率のベースラインから 12 週時までの推移

本剤 50mg 群、100mg 群及び 150mg 群で投与 1 週時点から改善例がみられた。本剤 100mg 群及び 150mg 群では、12 週まで徐々に改善率の上昇が認められ、2 週から 12 週にわたって、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善がみられた。



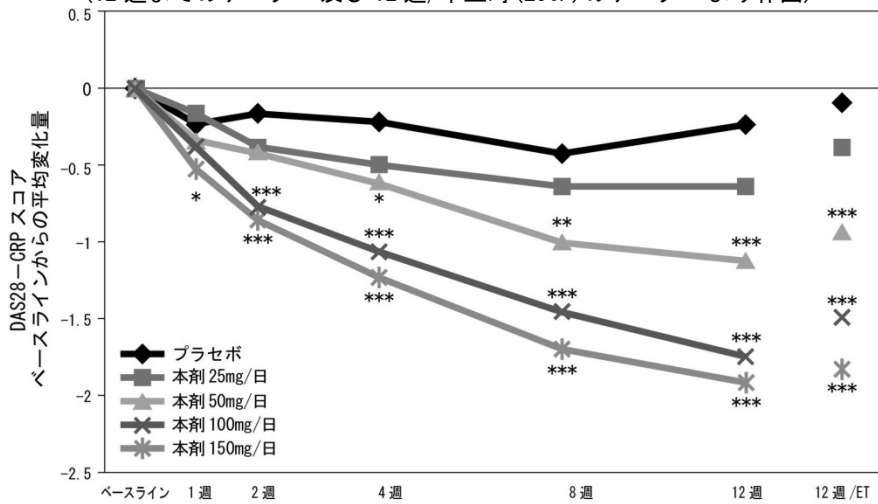
V. 治療に関する項目

・ DAS28-CRP スコアのベースラインから 12 週時までの変化量

12 週/中止時(LOCF)における DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量は、プラセボ群-0.09、本剤 25mg 群-0.40、50mg 群-0.94、100mg 群-1.49 及び 150mg 群-1.82 であった。プラセボ群との差の最小二乗平均値は、本剤 25mg 群-0.29、50mg 群-0.83、100mg 群-1.37 及び 150mg 群-1.69 であり、本剤 50mg 群、100mg 群及び 150mg 群では統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$ 、共分散分析)。DAS28-CRP スコアは、投与期間に伴って減少し、本剤群ではプラセボ群よりもおおむね低かった。本剤 150mg 群は 1 週から、本剤 100mg 群は 2 週から 12 週にわたって、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善がみられた。

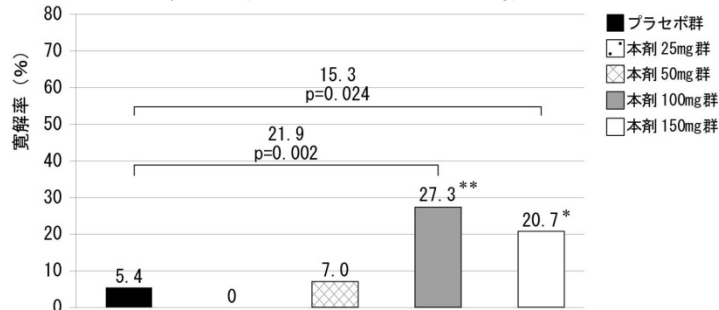
12 週/中止時(LOCF)における DAS28-CRP 寛解率(DAS28-CRP スコア < 2.6 を達成した患者の割合)は、プラセボ群 5.4%、本剤 25mg 群 0%、50mg 群 7.0%、100mg 群 27.3% 及び 150mg 群 20.7% であった。プラセボ群との差は、本剤 25mg 群-5.4%、50mg 群 1.7%、100mg 群 21.9% 及び 150mg 群 15.3% であり、100mg 群($P=0.002$)及び 150mg 群($P=0.024$)では統計学的に有意な差がみられた(いずれも Fisher's exact 検定)。

12 週時までの DAS28-CRP スコアのベースラインからの平均変化量の推移 (FAS)
(12 週までのデータ¹⁵⁾ 及び 12 週/中止時(LOCF)のデータ²⁸⁾ より作図)



ET : Early Termination (中止時)
多重性の調整は実施しなかった。
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$
12 週/ET : LOCF、その他の時点 : Observed Data

12 週/中止時(LOCF)の DAS28-CRP 寛解率 (FAS)



寛解数	3	0	4	15	12
対象患者数	56	55	57	55	58

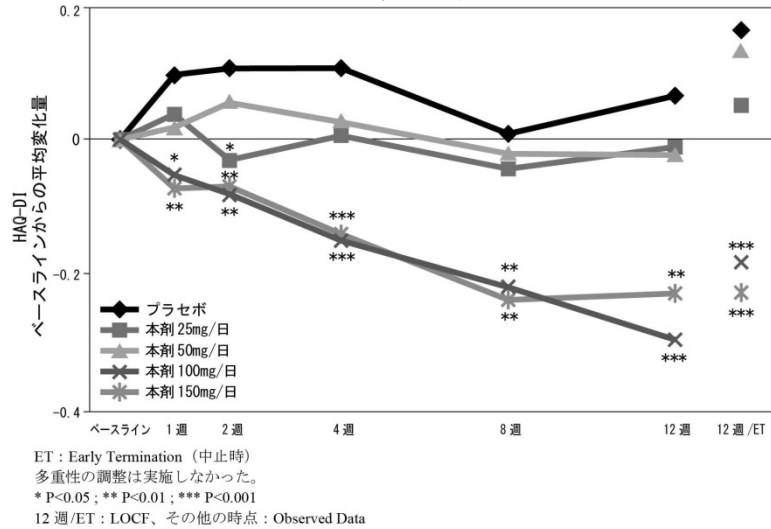
LOCF : Last Observation Carried Forward
Fisher's exact 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。
多重性の調整は実施しなかった。
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

V. 治療に関する項目

・ HAQ-DI のベースラインから 12 週までの変化量

12 週/中止時(LOCF)の HAQ-DI のベースラインからの変化量は、プラセボ群、本剤 25mg 群、50mg 群、100mg 群及び 150mg 群でそれぞれ 0.17、0.14、0.05、-0.19 及び -0.23 であった。プラセボ群との変化量の差は、本剤 25mg 群、50mg 群、100mg 群及び 150mg 群でそれぞれ -0.02、-0.11、-0.34 及び -0.39 であり、本剤 100mg 群及び 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも共分散分析)。本剤 100mg 群及び 150mg 群は、1 週から 12 週にわたって、プラセボ群と比較して統計学的に有意な改善がみられた。

12 週までの HAQ-DI のベースラインからの平均変化量の推移 (FAS)
(12 週までのデータ¹⁵⁾ 及び 12 週/中止時 (LOCF) のデータ²⁸⁾ より作成)



<安全性>

副作用の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高く、プラセボ群で 16 例(28.6%)、本剤 25mg 群で 21 例(38.2%)、50mg 群で 25 例(43.9%)、100mg 群で 16 例(29.1%)、150mg 群で 32 例(55.2%)にみられた。本剤合計群で、プラセボ群よりも 3%以上発現割合が高かった副作用は、鼻咽頭炎(本剤合計群 9.8%、プラセボ群 1.8%)、血中 CK 増加(本剤合計群 4.4%、プラセボ群 0%)であった。鼻咽頭炎の発現割合に、明らかな用量依存性はみられなかった。血中 CK 増加の発現割合は、プラセボ群 0%、本剤 25mg 群 3.6%、50mg 群 0%、100mg 群 1.8%、150mg 群 12.1%であった。治験薬との関連性が否定されなかった全ての鼻咽頭炎及び血中 CK 増加の多くは、Grade1 又は Grade2 であった。

副作用の発現状況 (SAF)

	プラセボ (N=56)	本剤 25mg(N=55)	本剤 50mg(N=57)	本剤 100mg(N=55)	本剤 150mg(N=58)	本剤合計 (N=225)
副作用	16(28.6)	21(38.2)	25(43.9)	16(29.1)	32(55.2)	94(41.8)
重篤な副作用	0	1(1.8)	0	1(1.8)	0	2(0.9)
試験中止に至った副作用	1(1.8)	1(1.8)	2(3.5)	2(3.6)	3(5.2)	8(3.6)

発現例数(割合%)

治験担当医師により治験薬との関連性が「多分(おそらく)関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象を副作用とした。

重篤な副作用は、本剤 25mg 群の 1 例(自然流産)、100mg 群の 1 例(胆嚢炎)にみられた。本剤 25mg 群の 1 例では、62 日目(治験薬の最終投与 6 日後)に自然流産が発現した。本事象は Grade3 で、治験薬との関連性は「多分(おそらく)関連あり」と判断された。85 日目に事象の回復が確認された。本剤 100mg 群の 1 例では、83 日目に胆嚢炎が発現した。本事象は Grade3 で、治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判断された。治験薬の用量は変更されず、事象の転帰は軽快とされた。

V. 治療に関する項目

重篤な副作用一覧

	年齢 性別	副作用 a)	発現日 b) 回復日 b)	程度 (NCI-CTCAE)	治験薬の 処置	転帰	治験薬との 関連性
本剤 25mg 群	42 歳 女性	自然流産	62 日目 85 日目	Grade3	該当なし	回復	多分(おそらく) 関連あり
本剤 100mg 群	67 歳 男性	胆嚢炎	83 日目 試験期間中に回復せず	Grade3	なし	軽快	関連あるかも しれない

a) MedDRA version 11.1 基本語(PT)

b) 治験薬投与開始日を 1 日目とした。

注) 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。」である。

② 第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3、国際共同試験、日本・アジア] ^{17,28)}

目的	DMARD で効果不十分な RA 患者を対象に、DMARD を併用あるいは非併用時の本剤(100mg/日、150mg/日)の有効性について、投与 12 週後の ACR20 改善率を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証する。併せて薬物動態、薬力学及び安全性についても検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、有効性検証試験
対象	DMARD で効果不十分な RA 患者 507 例(FAS) (目標例数 500 例 [本剤及びプラセボ群各群 100 例、参照群 200 例])
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ACR の 1987 年 RA 分類基準又は ACR/欧州リウマチ学会(EULAR)の 2010 年 RA 分類基準によって RA と診断されている患者 ・ RA 治療のために以下の薬剤が投与されていないか、投与されている場合には、ベースラインの 28 日以上前から一定の用法及び用量で投与されている患者：非ステロイド性抗炎症薬(局所作用を目的とする外用剤を除く)、経口モルヒネあるいはこれと同等のオピオイド鎮痛薬(1 日 30mg 以下)、アセトアミノフェン、経口副腎皮質ステロイド(プレドニゾン換算で 1 日 10mg 以下) ・ スクリーニング検査時の疾患活動性が以下の基準をともに満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ○ 調査対象 68 関節中、6 関節以上に疼痛(圧痛)を有する ○ 調査対象 66 関節中、6 関節以上に腫脹を有する ・ スクリーニング検査時の CRP が 0.50mg/dL を超える患者 ・ スクリーニング検査時において、RA の機能障害度分類(1991 年改訂基準)で Class I、II 又は III に分類される患者 ・ スクリーニング開始時の 90 日以上前から使用されている少なくとも 1 剤の DMARD に対して効果不十分(忍容性に問題がある場合も含む)と判定される患者 ・ 以下の DMARD を併用投与する場合は、スクリーニング開始時の 90 日以上前から使用されており、かつスクリーニング開始時の 28 日以上前から治験薬又は参照薬投与期間中、同一用法及び用量を継続可能な患者 <ul style="list-style-type: none"> ○ MTX ○ ヒドロキシクロロキン ○ サラゾスルファピリジン ○ 金製剤 ○ D-ペニシラミン ○ ロベンザリット ○ アクタリット ○ プシラミン ○ イグラチモド <p style="text-align: right;">等</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン前、以下の期間において Biologic DMARD の投与を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> ○アナキンラ(国内未承認)：ベースライン前 28 日以内 ○アダリムマブ、インフリキシマブ：ベースライン前 56 日以内 ○ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル：ベースライン前 70 日以内 ○アバタセプト、トシリズマブ：ベースライン前 84 日以内 ○デノスマブ：ベースライン前 150 日以内 ○リツキシマブ：ベースライン前 180 日以内 ・ エタネルセプトの使用経験がある患者 ・ 過去に 3 剤以上の Biologic DMARD の使用経験があり、いずれも効果不十分と治験担当医師が判断した患者 ・ ベースライン前 28 日以内に、以下の Non biologic DMARD、RA 治療目的に使用されるその他の薬剤の投与を受けた患者。レフルノミドはベースライン前 180 日以内の使用を禁止した。ただし、コレステラミンの 17 日以上投与によりベースラインから 28 日より前にレフルノミドのウォッシュアウトを完了した場合には、ベースライン前 28 日以内の使用を禁止した。ただし、RA 治療目的以外の外用剤は併用可とした。 レフルノミド/タクロリムス/シクロスポリン/シクロホスファミド/アザチオプリン/ ミノサイクリン/ミゾリピン ・ 過去にトファシチニブ及びその他の JAK 阻害剤(治験薬を含む)を投与された患者 <p style="text-align: right;">等</p>
<p>試験方法</p>	<p>4 週間以内のスクリーニング期間の後、本剤 100mg 群、150mg 群、プラセボ群あるいは参照群のいずれかに割り付け比を 1：1：1：2 で患者を無作為に割り付け、治験薬又は参照薬投与期間として 52 週間投与した。本剤 100mg 群、150mg 群、プラセボ群は 1 日 1 回朝食後に経口投与、参照群は 1 週間に 1 回、エタネルセプト 50mg を非盲検下で皮下投与した。プラセボ群の長期投与に対する倫理的な配慮として、12 週来院時にプラセボ投与から本剤 100mg あるいは本剤 150mg に切り替え、以後切り替え後の投与量を継続した。プラセボ群で 12 週以降に投与する本剤の投与量(100mg 又は 150mg)はベースライン時に予め無作為に決定され、盲検下で切り替えた。</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> 主要評価項目 ・ 12 週時における ACR20 改善率 主な副次評価項目 ・ ACR20 改善率 ・ ACR50 改善率 ・ ACR70 改善率 ・ DAS28-CRP 及び DAS28-ESR スコアのベースラインからの変化量 ・ DAS28-CRP、DAS28-ESR 寛解を達成した患者の割合 ・ DAS28-CRP、DAS28-ESR 低活動性を達成した患者の割合 ・ HAQ-DI のベースラインからの変化量</p> <p><薬物動態> 血漿中ペフィシチニブ濃度</p> <p><安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン(体温、脈拍数、坐位血圧)、体重、12誘導心電図、中央判定用心電図、胸部X線検査</p> <p style="text-align: right;">等</p>

V. 治療に関する項目

[試験結果]

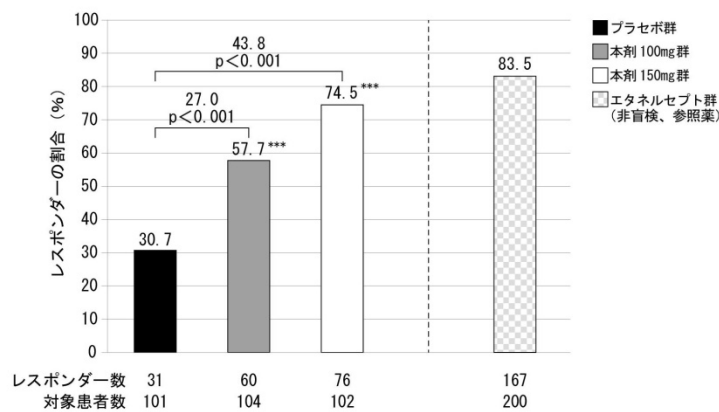
<有効性>

主要評価項目

- ・ 12 週時における ACR20 改善率

12 週/中止時(LOCF)における ACR20 改善率は、プラセボ群で 30.7%、本剤 100mg 群で 57.7%、本剤 150mg 群で 74.5%であった。プラセボ群との差は、本剤 100mg 群で 27.0%、本剤 150mg 群で 43.8%であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群で統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$ 、Wald のカイ二乗検定)。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群の 12 週/中止時(LOCF)における ACR20 改善率は 83.5%であった。

12 週/中止時(LOCF)における ACR20 改善率(FAS)



LOCF : Last Observation Carried Forward

投与群を因子、過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無、治療期間中の DMARD 併用の有無、地域(日本、韓国、台湾)を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。P 値は Wald のカイ 2 乗検定を用いた。多重性を考慮するため閉手順検定を行った。

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

V. 治療に関する項目

副次評価項目

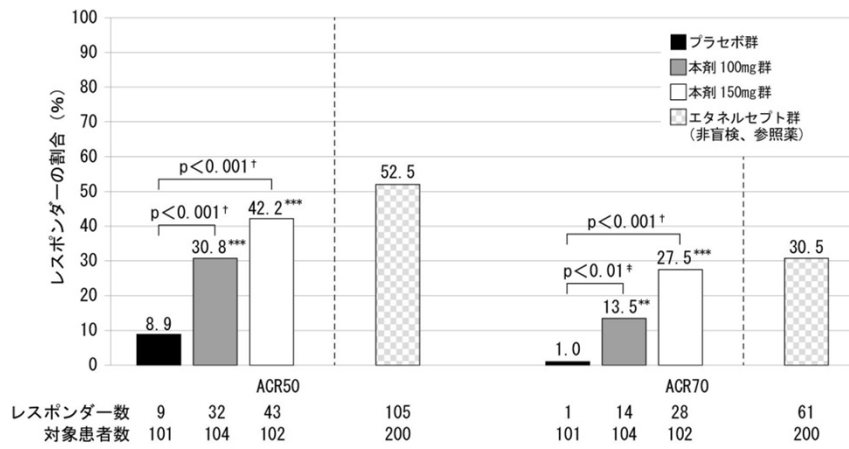
・ 12 週時における ACR50 改善率

12 週/中止時(LOCF)における ACR50 改善率は、プラセボ群で 8.9%、本剤 100mg 群で 30.8%、本剤 150mg 群で 42.2%であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$ 、Wald のカイ二乗検定)。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群の 12 週/中止時(LOCF)における ACR50 改善率は 52.5%であった。

・ 12 週時における ACR70 改善率

12 週/中止時(LOCF)における ACR70 改善率は、プラセボ群で 1.0%、本剤 100mg 群で 13.5%、本剤 150mg 群で 27.5%であり、本剤 150mg 群($P < 0.001$)でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた(Wald のカイ二乗検定)。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群の 12 週/中止時(LOCF)における ACR70 改善率は 30.5%であった。

12 週/中止時(LOCF)における ACR50 改善率及び ACR70 改善率(FAS)



LOCF : Last Observation Carried Forward

†: 投与群を因子、過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無、治験期間中の DMARD 併用の有無、地域(日本、韓国、台湾)を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。P 値は Wald のカイ 2 乗検定を用いた。多重性の調整は実施しなかった。

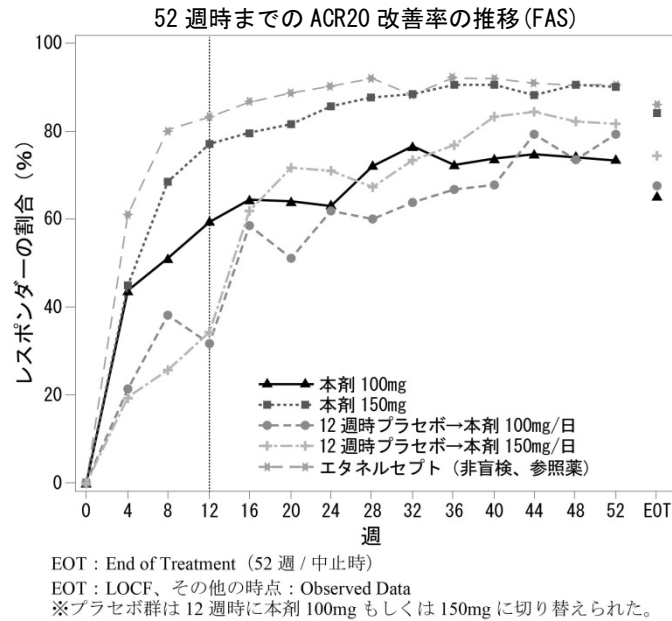
‡: 100mg 群とプラセボ群との比較では、プラセボ群のレスポナーが 1 例であったこと等から本試験で計画したロジスティック回帰モデルではオッズ比及び 95% 信頼区間の推定、P 値の算出はできなかった。なお、投与群のみを説明変数としたロジスティック回帰モデルを用いた追加解析の結果、オッズ比 (95% CI) は、15.56 (2.01, 120.67) P 値 = 0.009 であった。

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

V. 治療に関する項目

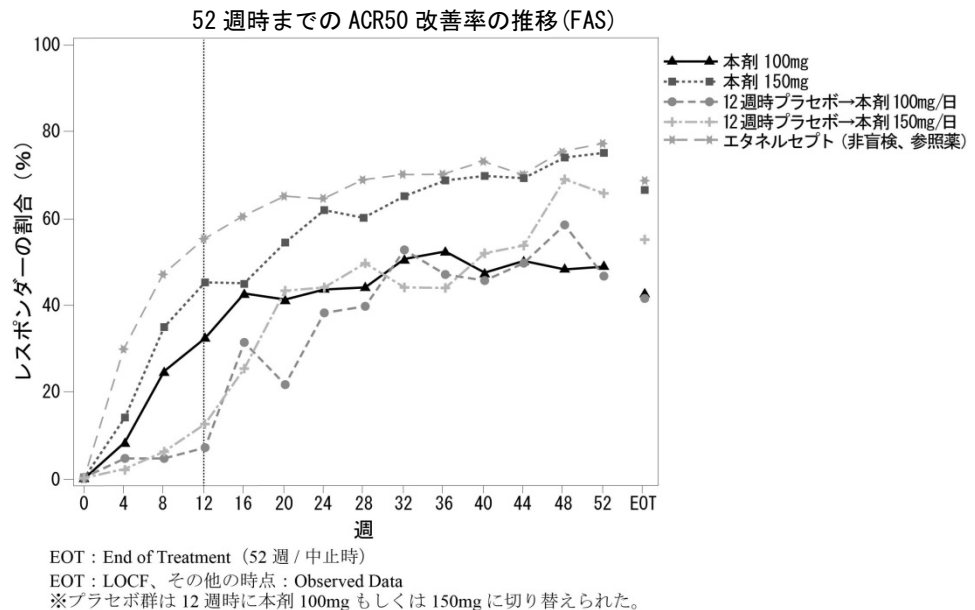
・ 52 週時までの ACR20 改善率

ACR20 改善率は本剤群では 12 週時から 52 週時まで維持された。プラセボ/本剤 100mg 群及びプラセボ/本剤 150mg 群では、ACR20 改善率は 16 週時に改善し、その後は 52 週時まで維持された。52 週時における ACR20 改善率は、本剤 100mg 群で 73.2%、本剤 150mg 群で 90.1%、プラセボ/本剤 100mg 群で 79.4%、プラセボ/本剤 150mg 群で 81.6%であった。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群では、ACR20 改善率は 12 週時から 52 週時まで維持され、52 週時における ACR20 改善率は 90.7%であった。



・ 52 週時までの ACR50 改善率

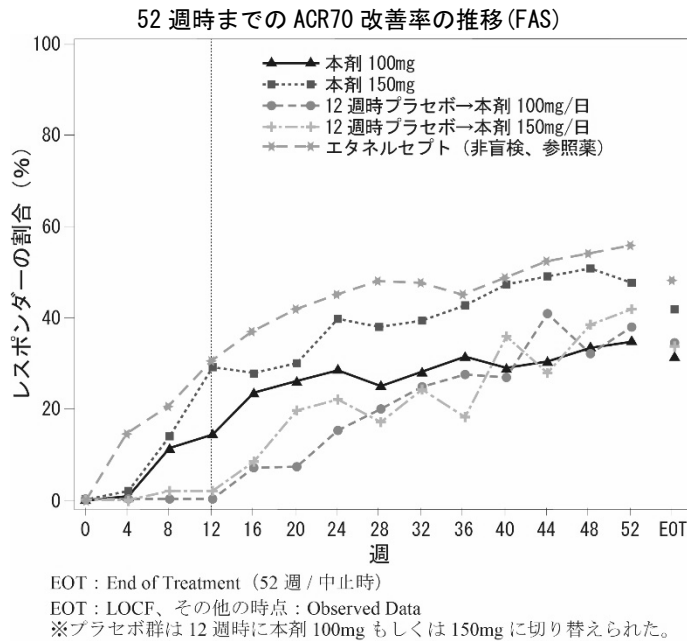
ACR50 改善率は本剤群では 12 週時から 52 週時まで更に改善した。プラセボ/100mg 群及びプラセボ/150mg 群では、ACR50 改善率は 16 週時に改善し、その後は 52 週時まで更に改善した。52 週時における ACR50 改善率は、本剤 100mg 群で 49.3%、本剤 150mg 群で 75.3%、プラセボ/100mg 群で 47.1%、プラセボ/150mg 群で 65.8%であった。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群では、ACR50 改善率は 12 週時から 52 週時まで更に改善し、52 週時における ACR50 改善率は 77.2%であった。



V. 治療に関する項目

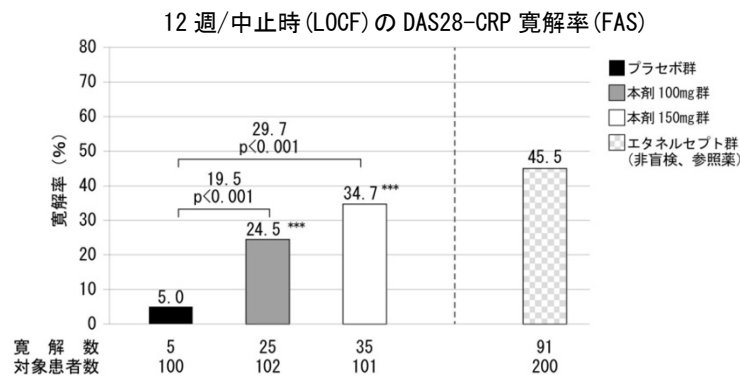
・ 52 週時までの ACR70 改善率

ACR70 改善率は本剤群では 12 週時から 52 週時まで更に改善した。プラセボ/100mg 群及びプラセボ/150mg 群では、ACR70 改善率は 16 週時に改善し、その後は 52 週時まで更に改善した。52 週時における ACR70 改善率は、本剤 100mg 群で 35.2%、本剤 150mg 群で 48.1%、プラセボ/100mg 群で 38.2%、プラセボ/150mg 群で 42.1%であった。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群では、ACR70 改善率は 12 週時から 52 週時まで更に改善し、52 週時における ACR70 改善率は 56.2%であった。



・ DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量及び寛解率

12 週時の DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ-1.06 及び-1.55 であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも $P < 0.001$ 、共分散分析)。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群の 12 週/中止時(LOCF)の DAS28-CRP のベースラインからの変化量は-2.42 であった。12 週/中止時(LOCF)における DAS28-CRP 寛解率(DAS28-CRP スコア < 2.6 を達成した患者の割合)は、プラセボ群で 5.0%、本剤 100mg 群で 24.5%、本剤 150mg 群で 34.7%であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$ 、Wald のカイ二乗検定)。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群の 12 週/中止時(LOCF)における DAS28-CRP 寛解率は 45.5%であった。

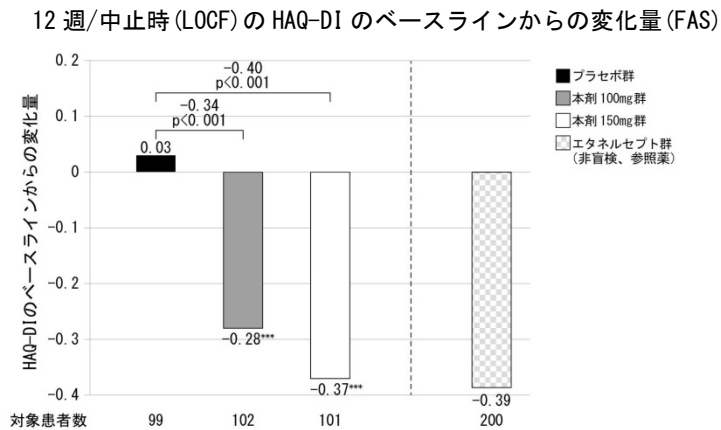


LOCF : Last Observation Carried Forward
 投与群を因子、過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無、治験期間中の DMARD 併用の有無、地域(日本、韓国、台湾)を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いてプラセボ群と対比較を行った。P 値は Wald のカイ二乗検定を用いた。多重性の調整は実施しなかった。
 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

V. 治療に関する項目

・ HAQ-DI のベースラインからの変化量

12 週/中止時(LOCF)の HAQ-DI のベースラインからの変化量は、プラセボ群、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ 0.03、-0.28 及び-0.37 であった。プラセボ群との変化量の差は、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ-0.34 及び-0.40 であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも $P < 0.001$ 、共分散分析)。参照薬として非盲検で投与したエタネルセプト群の 12 週時/中止時(LOCF)の HAQ-DI のベースラインからの変化量は-0.39 であった。



LOCF : Last Observation Carried Forward

投与群を因子、過去に使用した Biologic DMARD-IR の有無、治験期間中の DMARD 併用の有無、地域 (日本、韓国、台湾)、ベースライン値を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

V. 治療に関する項目

投与 12 週後の ACR20、50、70 改善率※ (FAS、LOGF[†])¹⁷⁾

	本剤 100mg 群	本剤 150mg 群	プラセボ群	エタネルセプト群 (参照群)
全体集団				
ACR20 改善率	57.7(60/104)	74.5(76/102)	30.7(31/101)	83.5(167/200)
プラセボ群との差	27.0	43.8		52.8
[95%信頼区間]	[12.9, 41.1]	[30.5, 57.1]		[41.7, 63.9]
オッズ比	3.13	6.59	—	—
[95%信頼区間] ^{a)}	[1.76, 5.58]	[3.56, 12.20]		—
p 値 ^{a)b)}	<0.001	<0.001		
ACR50 改善率	30.8(32/104)	42.2(43/102)	8.9(9/101)	52.5(105/200)
ACR70 改善率	13.5(14/104)	27.5(28/102)	1.0(1/101)	30.5(61/200)
日本人部分集団				
ACR20 改善率	61.2(52/85)	74.7(62/83)	28.9(24/83)	84.8(139/164)
プラセボ群との差	32.3	45.8		55.8
[95%信頼区間]	[16.8, 47.7]	[31.1, 60.5]		[43.7, 67.9]
オッズ比	3.89	7.26	—	—
[95%信頼区間] ^{a)}	[2.04, 7.43]	[3.65, 14.41]		
ACR50 改善率	34.1(29/85)	43.4(36/83)	8.4(7/83)	55.5(91/164)
ACR70 改善率	14.1(12/85)	28.9(24/83)	0(0/83)	33.5(55/164)

% (例数)

† LOGF (Last Observational Carried Forward) : 投与終了時の値が得られていない症例について、最終観察時点での測定値で代用する方法。

a) 地域、過去に使用した生物製剤による治療反応性の有無、cDMARDs 併用の有無及び投与群を説明変数としたロジスティック回帰モデル。

b) 有意水準両側 5%、多重性を考慮するため閉検定手順を用いた。

※以下の 3 項目を全て満たす場合を ACR20%改善例と判定し、3 項目の各基準の変化量を 50%とした場合を ACR50%改善例、70%とした場合を ACR70%改善例と判定した^{29,36)}。

1. 疼痛(圧痛)関節数(68 関節中)がベースラインから 20%以上改善
2. 腫脹関節数(66 関節中)がベースラインから 20%以上改善
3. 以下の 5 項目のうちいずれか 3 項目以上でベースラインから 20%以上改善
 - ・ 患者による疼痛評価(mm)
 - ・ 患者による疾患活動性の全般的評価(mm)
 - ・ 医師による疾患活動性の全般的評価(mm)
 - ・ HAQ-DI
 - ・ CRP(mg/dL)又は ESR(mm/h)

V. 治療に関する項目

<安全性>

・12週時までの副作用の概要

0週時から12週時では、副作用はプラセボ群で29例(28.7%)、本剤100mg群で33例(31.7%)、本剤150mg群で38例(37.3%)にみられた。エタネルセプト群では副作用は75例(37.5%)にみられた。12週時までのプラセボ群又は本剤群で5%以上の患者に発現した副作用は、鼻咽頭炎(プラセボ群3.0%、本剤100mg群4.8%、本剤150mg群7.8%)であった。0週時から12週時では、本剤群で死亡例はなかった。エタネルセプト群で5%以上の患者に発現した副作用は、注射部位反応(12.5%)であった。重篤な副作用はプラセボ群で3例(3.0%)、本剤100mg群で2例(1.9%)、本剤150mg群で1例(1.0%)にみられた。

0週時から12週時までの副作用の発現状況(SAF)

	プラセボ (N=101)	本剤100mg (N=104)	本剤150mg (N=102)	本剤100mg+150mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
副作用	29(28.7)	33(31.7)	38(37.3)	71(34.5)	75(37.5)
重篤な副作用	3(3.0)	2(1.9)	1(1.0)	3(1.5)	4(2.0)
投与中止に至った副作用	1(1.0)	4(3.8)	2(2.0)	6(2.9)	5(2.5)
投与中止に至った重篤な副作用	1(1.0)	1(1.0)	1(1.0)	2(1.0)	2(1.0)

発現例数(割合%)

治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象及び関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。

・全試験期間における副作用の概要

副作用は本剤100mg群で63例(60.6%)、本剤150mg群で63例(61.8%)にみられた。エタネルセプト群では、副作用は122例(61.0%)にみられた。全試験期間で本剤100mg群又は本剤150mg群で5%以上の患者に発現した副作用は、鼻咽頭炎(本剤100mg群14.4%、本剤150mg群13.7%、以下同順)、血中CK増加(7.7%、7.8%)、悪心(5.8%、2.9%)及び気管支炎(5.8%、1.0%)であった。本剤群で死亡例はなかった。重篤な副作用は本剤100mg群で3例(2.9%)、本剤150mg群で3例(2.9%)にみられた。

全試験期間における副作用の発現状況(SAF)

	本剤100mg (N=104)	本剤150mg (N=102)	本剤100mg+150mg (N=206)	エタネルセプト (N=200)
副作用	63(60.6)	63(61.8)	126(61.2)	122(61.0)
重篤な副作用	3(2.9)	3(2.9)	6(2.9)	9(4.5)
投与中止に至った副作用	7(6.7)	4(3.9)	11(5.3)	11(5.5)
投与中止に至った重篤な副作用	3(2.9)	1(1.0)	4(1.9)	4(2.0)

発現例数(割合%)

治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象及び関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。

V. 治療に関する項目

・特に注目すべき有害事象

重篤な感染症と帯状疱疹関連事象(帯状疱疹及び水痘)については、本剤投与群の100人・年あたりの発現率がプラセボ群よりも高い傾向であったが、明らかな用量依存的な上昇は認められなかった。悪性腫瘍は、投与群間での大きな違いはなかった。

特に注目すべき有害事象の100人・年あたりの発現率(全試験期間)(SAF)

有害事象の種類		プラセボ (N=101)	本剤				エタネルセプト (N=200)
			100mg (N=104)	150mg (N=102)	100mg+ 150mg (N=206)	合計† (N=296)	
重篤な 感染症	追跡期間 (人・年)	22.6	88.2	92.1	180.3	245.7	195.5
	発現患者数	0	1	2	3	5	4
	100人・年あたりの 発現率(95%CI)	0.0	1.1(0.2, 8.1)	2.2(0.5, 8.7)	1.7(0.5, 5.2)	2.0(0.8, 4.9)	2.0(0.8, 5.5)
帯状疱疹 関連事象*	追跡期間 (人・年)	22.6	86.8	90.9	177.7	241.2	194.0
	発現患者数	0	5	4	9	14	5
	100人・年あたりの 発現率(95%CI)	0.0	5.8(2.4, 13.8)	4.4(1.7, 11.7)	5.1(2.6, 9.7)	5.8(3.4, 9.8)	2.6(1.1, 6.2)
悪性 腫瘍	追跡期間 (人・年)	22.6	88.1	92.8	180.9	246.4	197.3
	発現患者数	0	2	0	2	3	1
	100人・年あたりの 発現率(95%CI)	0.0	2.3(0.6, 9.1)	0.0	1.1(0.3, 4.4)	1.2(0.4, 3.8)	0.5(0.1, 3.6)

人・年は、発現患者では投与開始から初回発現まで、発現患者以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。

100人・年あたりの発現率は、 $100 \times \text{発現患者数} / \text{追跡期間(人・年)}$ として算出した。

†プラセボから投与を開始し、12週時に本剤へ切り替えた患者の本剤投与中に発現した事象を含む。

*帯状疱疹と水痘を含む有害事象

V. 治療に関する項目

③ 第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] ^{16, 28)}

目的	MTX で効果不十分な日本人 RA 患者を対象に、MTX を併用時の本剤(100mg/日、150mg/日)の有効性について、投与 12 週後の ACR20 改善率及び投与 28 週後の関節破壊抑制効果(mTSS のベースラインからの変化量)を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証する。併せて薬物動態、薬力学及び安全性についても検討する。更に、長期投与(52 週)における有効性及び安全性についても検討する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較
対象	MTX で効果不十分な RA 患者 519 例(目標例数 510 例 [各群 170 例]) (治験実施計画書からの逸脱のため 1 例が全ての解析対象集団から除外され、518 例を FAS とした)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ACR の 1987 年 RA 分類基準又は ACR/EULAR の 2010 年 RA 分類基準によって RA と診断され、ベースライン時点で RA の発症期間が 10 年未満の患者 ・ RA 治療のために以下の薬剤が投与されていないか、投与されている場合には、ベースラインの 28 日以上前から一定の用法及び用量で投与されている患者：非ステロイド性抗炎症薬(局所作用を目的とする外用剤を除く)、経口モルヒネあるいはこれと同等のオピオイド鎮痛薬(1 日 30mg 以下)、アセトアミノフェン、経口副腎皮質ステロイド(プレドニゾン換算で 1 日 10mg 以下) ・ スクリーニング検査時の疾患活動性が以下の基準をともに満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> ○調査対象 68 関節中、6 関節以上に疼痛(圧痛)を有する ○調査対象 66 関節中、6 関節以上に腫脹を有する ・ スクリーニング検査時の CRP が 1.00mg/dL(ラテックス凝集比濁法)以上の患者 ・ スクリーニング開始時の 28 日以上前から治験薬投与期間中、MTX を同一の用法及び用量(16mg/週を上限)で継続投与が可能な患者 ・ スクリーニング検査時に mTSS の評価対象関節に骨びらんが認められ(手足の X 線検査による)、かつスクリーニング検査時において、下記のいずれかを満たす患者。なお、骨びらんの確認についてはベースライン前 90 日以内の X 線結果を利用可能とした。 <ul style="list-style-type: none"> ○抗 CCP 抗体陽性：≥4.5U/mL ○リウマチ因子陽性：>15IU/mL <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン前、以下の期間において Biologic DMARD の投与を受けた患者 <ul style="list-style-type: none"> ○エタネルセプト：ベースライン前 28 日以内 ○アダリムマブ、インフリキシマブ：ベースライン前 56 日以内 ○ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル：ベースライン前 70 日以内 ○アバタセプト、トシリズマブ：ベースライン前 84 日以内 ○デノスマブ：ベースライン前 150 日以内 ○リツキシマブ：ベースライン前 180 日以内 ・ Biologic DMARD の使用経験があり、効果不十分と治験担当医師が判断した患者 ・ ベースライン前 28 日以内に、以下の Non biologic DMARD、RA 治療目的に使用されるその他の薬剤の投与を受けた患者。レフルノミドはベースライン前 180 日以内の使用を禁止した。ただし、コレステラミンの 17 日以上投与によりベースラインから 28 日より前にレフルノミドのウォッシュアウトを完了した場合には、ベースライン前 28 日以内の使用を禁止した。ただし、RA 治療目的以外の外用剤は併用可とした。 サラゾスルファピリジン/ロベンザリット/金製剤/イグラチモド/D-ペニシラミン/ ブシラミン/アクタリット/レフルノミド/タクロリムス/シクロスポリン/ シクロホスファミド/アザチオプリン/ミノサイクリン/ミゾリピン ・ 過去にトファシチニブ及びその他の JAK 阻害剤(治験薬を含む)を投与された患者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	4 週間以内のスクリーニング期間の後、MTX 併用下において本剤 100mg 群、150mg 群あるいはプラセボ群のいずれかに割り付け比を 1 : 1 : 1 で均等に患者を割り付け、治験薬投与期間として 52 週間、1 日 1 回朝食後に経口投与した。 プラセボ群の長期投与に対する倫理的な配慮として、12 週来院時にプラセボ群の効果不十分例 [疼痛(圧痛)関節数及び腫脹関節数がベースライン時と比較し 20%以上改善していない患者] は本剤 100mg あるいは本剤 150mg に切り替え、以後切り替え後の投与量を継続投

V. 治療に関する項目

	与した。28 週時点のプラセボ継続例は本剤 100mg、本剤 150mg のいずれかに切り替え、以後切り替えた後の用量を投与した。プラセボ群で 12 週又は 28 週以降に投与する本剤の投与量(100mg 又は 150mg)はベースライン時に予め無作為に決定され、いずれも盲検下で切り替えた。
評価項目	<p><有効性> 主要評価項目 ・ 12 週時における ACR20 改善率 ・ 28 週時における mTSS のベースラインからの変化量(関節破壊抑制効果)</p> <p>主な副次評価項目 ・ ACR20 改善率 ・ ACR50 改善率 ・ ACR70 改善率 ・ DAS28-CRP、DAS28-ESR 寛解を達成した患者の割合 ・ DAS28-CRP、DAS28-ESR 低活動性を達成した患者の割合 ・ mTSS のベースラインからの変化量 ・ びらんスコアの変化量 ・ 関節裂隙狭小化スコアの変化量 ・ 関節破壊の進展がみられなかった(mTSS の変化量が 0.5 以下)患者の割合 ・ HAQ-DI のベースラインからの変化量</p> <p><薬物動態> 血漿中ペフィシチニブ濃度</p> <p><安全性> 有害事象、臨床検査、バイタルサイン(体温、脈拍数、坐位血圧)、体重、12 誘導心電図、中央判定用心電図、胸部 X 線検査</p> <p style="text-align: right;">等</p> <p style="text-align: right;">等</p>

[試験結果]

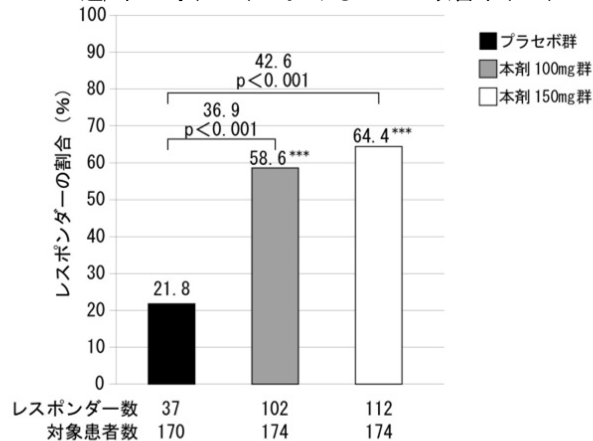
<有効性>

主要評価項目

- ・ 12 週時における ACR20 改善率

12 週/中止時(LOCF)における ACR20 改善率は、プラセボ群で 21.8%、本剤 100mg 群で 58.6%、本剤 150mg 群で 64.4%であった。プラセボ群との差は、本剤 100mg 群で 36.9%、本剤 150mg 群で 42.6%であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群で統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$ 、Fisher's exact 検定)。

12 週/中止時 (LOCF) における ACR20 改善率 (FAS)



LOCF : Last Observation Carried Forward

Fisher's exact 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性を考慮するため閉手順検定を行った。

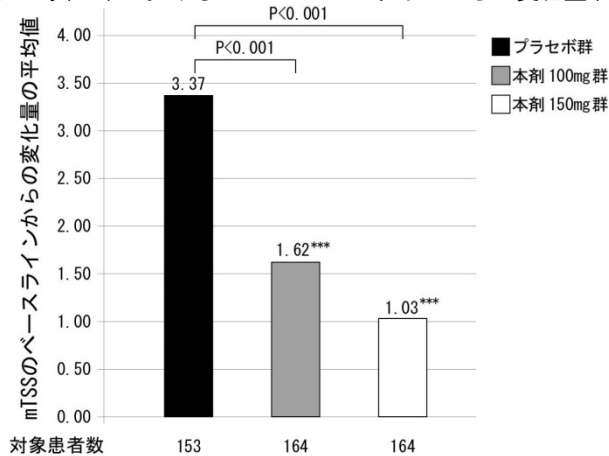
* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

V. 治療に関する項目

・ 28 週時における mTSS のベースラインからの変化量

28 週/中止時(LEP)における mTSS のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 3.37、本剤 100mg 群で 1.62、本剤 150mg 群で 1.03 であった。順位変換したデータに対して共分散分析モデルを用いてプラセボ群との対比較を行った結果、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$)。

28 週/中止時(LEP)における mTSS のベースラインからの変化量(FAS)



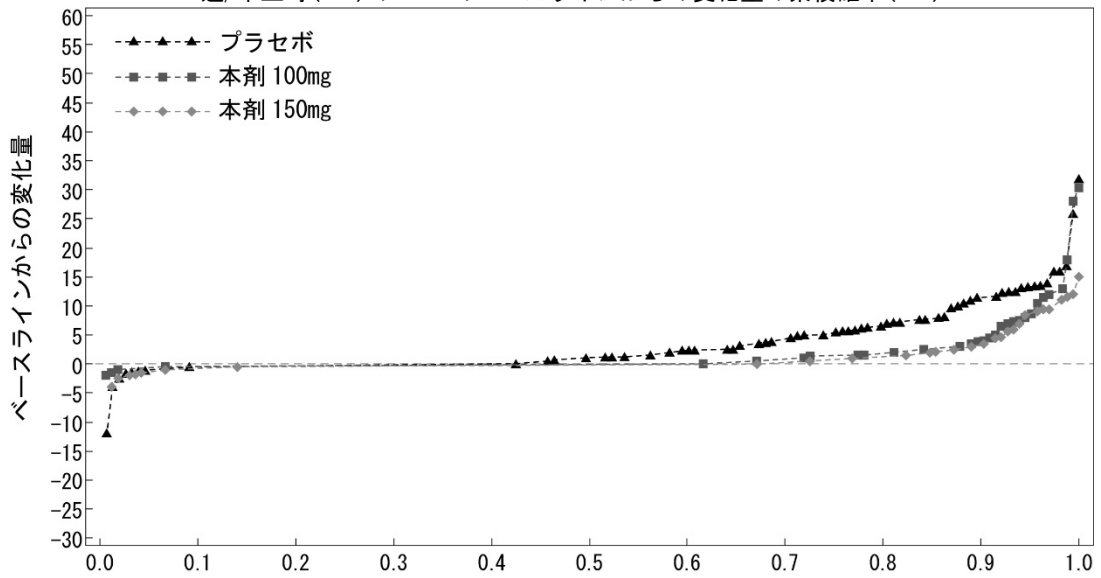
LEP: Linear Extrapolation (線形外挿法)

順位変換したデータに対して投与群を因子、ベースラインの mTSS 値を順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデルを用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性を考慮するため閉手順検定を行った。

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

28 週/中止時(LEP)の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率の図では、本剤 100mg 群と本剤 150mg 群のいずれの投与群でも mTSS が悪化する患者の割合とその程度がプラセボ群に比べ低くなっており、関節破壊の抑制効果が確認された。

28 週/中止時(LEP)の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率(FAS)



LEP: Linear Extrapolation (線形外挿法)

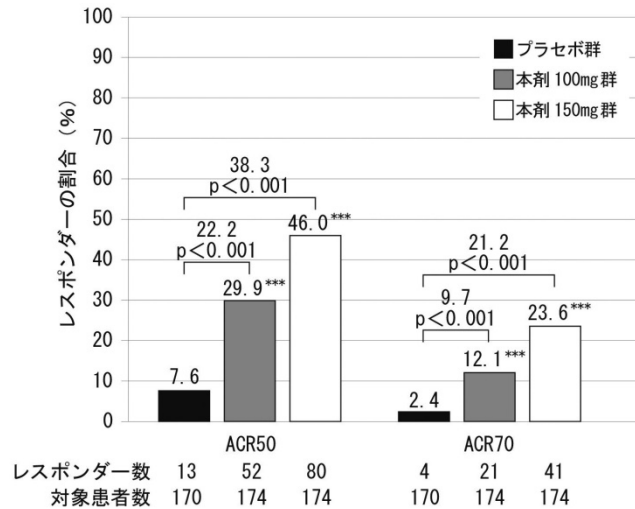
累積確率

V. 治療に関する項目

副次評価項目

- 12 週時における ACR50 改善率
12 週/中止時(LOCF)における ACR50 改善率は、プラセボ群で 7.6%、本剤 100mg 群で 29.9%、本剤 150mg 群で 46.0%であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$ 、Fisher's exact 検定)。
- 12 週時における ACR70 改善率
12 週/中止時(LOCF)における ACR70 改善率は、プラセボ群で 2.4%、本剤 100mg 群で 12.1%、本剤 150mg 群で 23.6%であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$ 、Fisher's exact 検定)。

12 週/中止時 (LOCF) における ACR50 改善率及び ACR70 改善率 (FAS)



LOCF : Last Observation Carried Forward

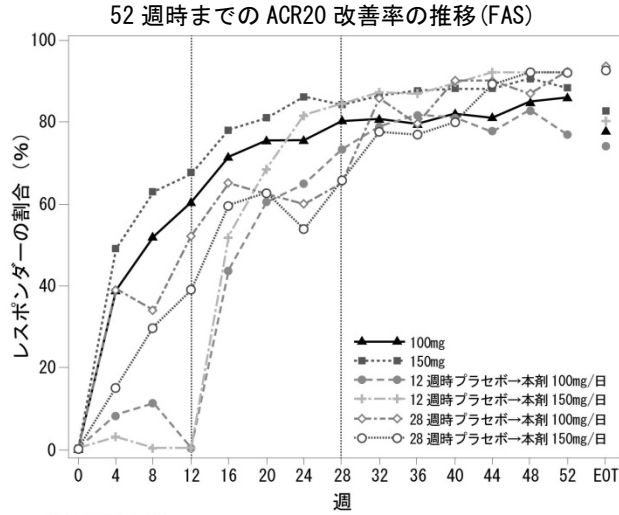
Fisher's exact 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。多重性の調整は実施しなかった。

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

V. 治療に関する項目

・ 52 週時までの ACR20 改善率の推移

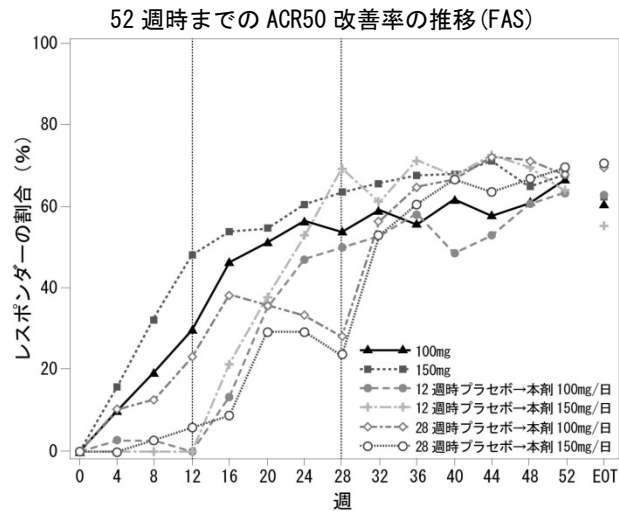
ACR20 改善率は本剤群では、12 週時から 52 週時まで維持された。プラセボ/100mg 群及びプラセボ/150mg 群では、ACR20 改善率は本剤への切り替え後の 16 週時又は 32 週時に改善し、その後は 52 週時まで維持された。52 週時における ACR20 改善率は、本剤 100mg 群で 84.8%、本剤 150mg 群で 87.1%、プラセボ/100mg(12 週時)群で 75.8%、プラセボ/150mg(12 週時)群で 90.9%、プラセボ/100mg(28 週時)群で 91.2%、プラセボ/150mg(28 週時)群で 90.9%であった。



EOT : End of Treatment (52 週 / 中止時)
 EOT : LOCF, その他の時点 : Observed Data
 ※12 週来院時にプラセボ群の効果不十分例 (疼痛 [圧痛] 関節数及び腫脹関節数がベースライン時と比較し 20% 以上改善していない患者) は本剤 100 mg あるいは本剤 150 mg に切り替え、以後切り替え後の投与量を継続投与した。28 週時点のプラセボ継続例は本剤 100 mg、本剤 150 mg のいずれかに切り替え、以後切り替え後の用量を継続投与した。

・ 52 週時までの ACR50 改善率の推移

ACR50 改善率は本剤群では、12 週時から 52 週時まで更に改善した。プラセボ/100mg 群及びプラセボ/150mg 群では、ACR50 改善率は本剤への切り替え後の 16 週時又は 32 週時に改善し、その後は 52 週時まで更に改善した。52 週時における ACR50 改善率は、本剤 100mg 群で 66.9%、本剤 150mg 群で 68.0%、プラセボ/100mg(12 週時)群で 63.6%、プラセボ/150mg(12 週時)群で 63.6%、プラセボ/100mg(28 週時)群で 67.6%、プラセボ/150mg(28 週時)群で 69.7%であった。

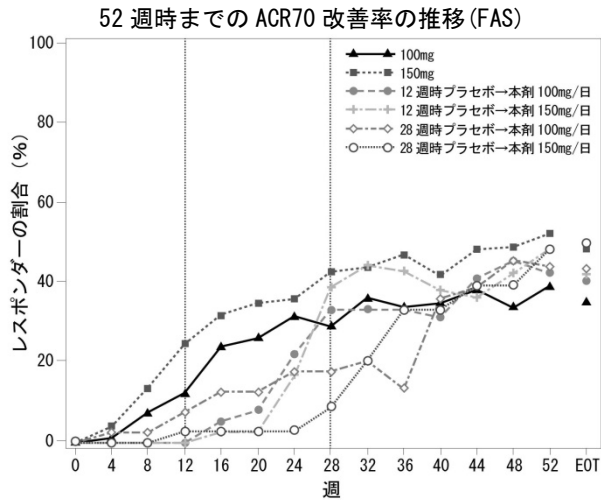


EOT : End of Treatment (52 週 / 中止時)
 EOT : LOCF, その他の時点 : Observed Data
 ※12 週来院時にプラセボ群の効果不十分例 (疼痛 [圧痛] 関節数及び腫脹関節数がベースライン時と比較し 20% 以上改善していない患者) は本剤 100 mg あるいは本剤 150 mg に切り替え、以後切り替え後の投与量を継続投与した。28 週時点のプラセボ継続例は本剤 100 mg、本剤 150 mg のいずれかに切り替え、以後切り替え後の用量を継続投与した。

V. 治療に関する項目

・ 52 週時までの ACR70 改善率の推移

ACR70 改善率は本剤群では、12 週時から 52 週時まで更に改善した。プラセボ/100mg 群及びプラセボ/150mg 群では、ACR70 改善率は本剤への切り替え後の 16 週時又は 32 週時に改善し、その後は 52 週時まで更に改善した。52 週時における ACR70 改善率は、本剤 100mg 群で 39.3%、本剤 150mg 群で 52.4%、プラセボ/100mg(12 週時)群で 42.4%、プラセボ/150mg(12 週時)群で 48.5%、プラセボ/100mg(28 週時)群で 44.1%、プラセボ/150mg(28 週時)群で 48.5%であった。

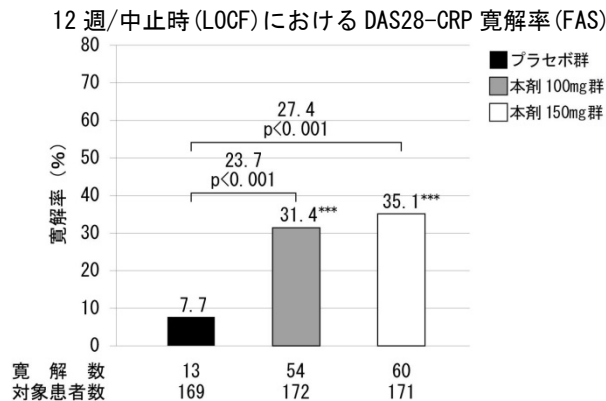


EOT : End of Treatment (52 週 / 中止時)
 EOT : LOCF, その他の時点 : Observed Data
 ※12 週来院時にプラセボ群の効果不十分例 (疼痛 [圧痛] 関節数及び腫脹関節数がベースライン時と比較し 20% 以上改善していない患者) は本剤 100 mg あるいは本剤 150 mg に切り替え、以後切り替え後の投与量を継続投与した。28 週時点のプラセボが継続例は本剤 100 mg、本剤 150 mg のいずれかに切り替え、以後切り替え後の用量を継続投与した。

・ DAS28-CRP スコアのベースラインからの変化量及び寛解率

12 週時の DAS28-CRP のベースラインからの変化量のプラセボ群との差は、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ-1.21 及び-1.59 であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも $P < 0.001$ 、共分散分析)。

12 週/中止時(LOCF)における DAS28-CRP 寛解率(DAS28-CRP スコア < 2.6 を達成した患者の割合)は、プラセボ群で 7.7%、本剤 100mg 群で 31.4%、本剤 150mg 群で 35.1%であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$ 、Fisher's exact 検定)。28 週/中止時(LOCF)における DAS28-CRP 寛解率は、プラセボ群で 11.8%、本剤 100mg 群で 50.0%、本剤 150mg 群で 50.3%であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$ 、Fisher's exact 検定)。



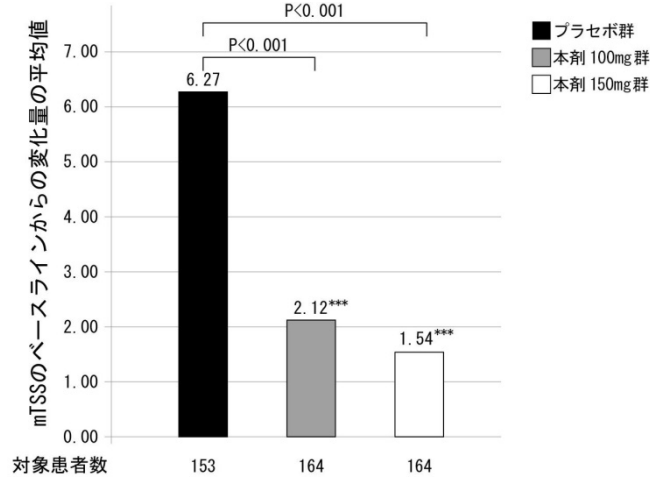
LOCF : Last Observation Carried Forward
 Fisher's exact 検定を用いてプラセボ群との対比較を行った。
 多重性の調整は実施しなかった。
 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

V. 治療に関する項目

・ 52 週時の mTSS のベースラインからの変化量

52 週/中止時(LEP)における mTSS のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 6.27、本剤 100mg 群で 2.12、本剤 150mg 群で 1.54 であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた(いずれも $P < 0.001$ 、共分散分析)。

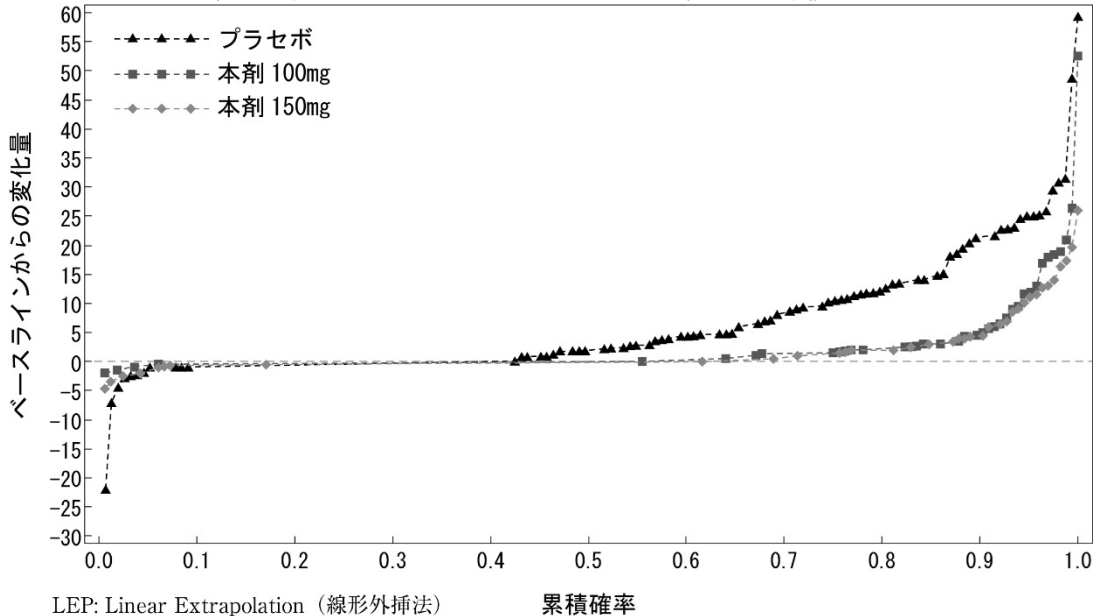
52 週/中止時(LEP)の mTSS のベースラインからの変化量 (FAS)



LEP : Linear Extrapolation (線形外挿法)
 順位変換したデータに対して投与群を因子、ベースラインの mTSS 値を順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデルを用いてプラセボ群との対比較を行った。
 * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

52 週/中止時(LEP)の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率の図では、本剤 100mg 群と本剤 150mg 群のいずれの投与群でも mTSS が悪化する患者の割合と程度がプラセボ群に比べ低くなっており、関節破壊の抑制効果が確認された。

52 週/中止時(LEP)の mTSS のベースラインからの変化量の累積確率 (FAS)



LEP: Linear Extrapolation (線形外挿法)

累積確率

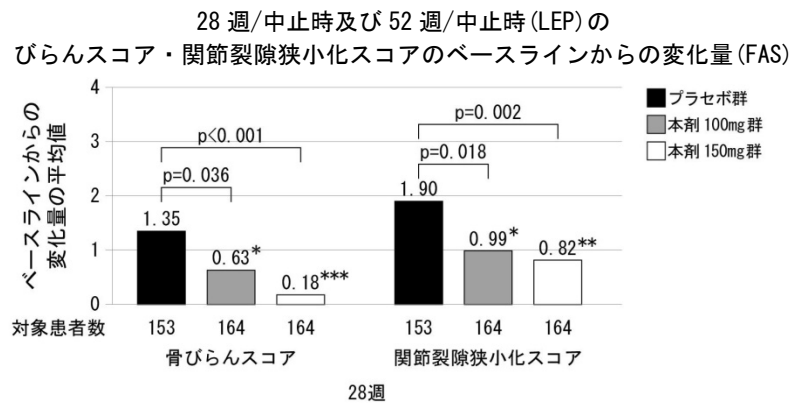
V. 治療に関する項目

・びらんスコアのベースラインからの変化量

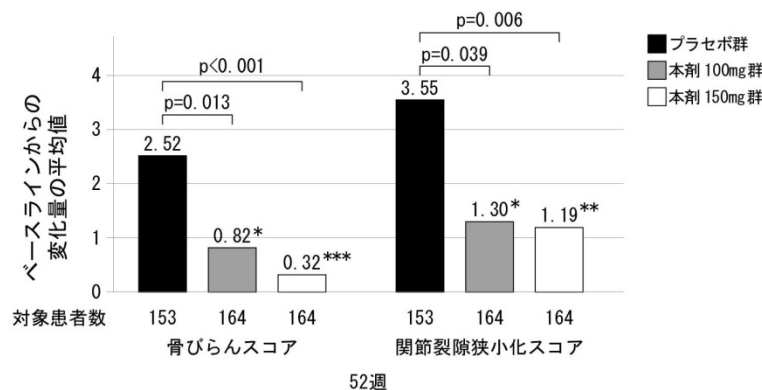
28 週/中止時(LEP)のびらんスコアのベースラインからの変化量(標準偏差)は、プラセボ群、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ 1.35(3.01)、0.63(2.03)及び 0.18(1.10)であり、順位変換したデータに対して投与群を因子、ベースラインのびらんスコアを順位変換したデータを共変量とした共分散分析の結果、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。52 週/中止時(LEP)のびらんスコアのベースラインからの変化量(標準偏差)は、プラセボ群、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ 2.52(5.58)、0.82(3.14)及び 0.32(1.87)であり、28 週時と同様に共分散分析を行った結果、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

・関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量

28 週/中止時(LEP)の関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量(標準偏差)は、プラセボ群、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ 1.90(3.76)、0.99(2.86)及び 0.82(2.39)であり、順位変換したデータに対して投与群を因子、ベースラインの関節裂隙狭小化スコアを順位変換したデータを共変量とした共分散分析の結果、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。同様に 52 週/中止時(LEP)の関節裂隙狭小化スコアのベースラインからの変化量(標準偏差)は、プラセボ群、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ 3.55(7.01)、1.30(3.37)及び 1.19(3.03)であり、28 週時と同様に共分散分析を行った結果、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。



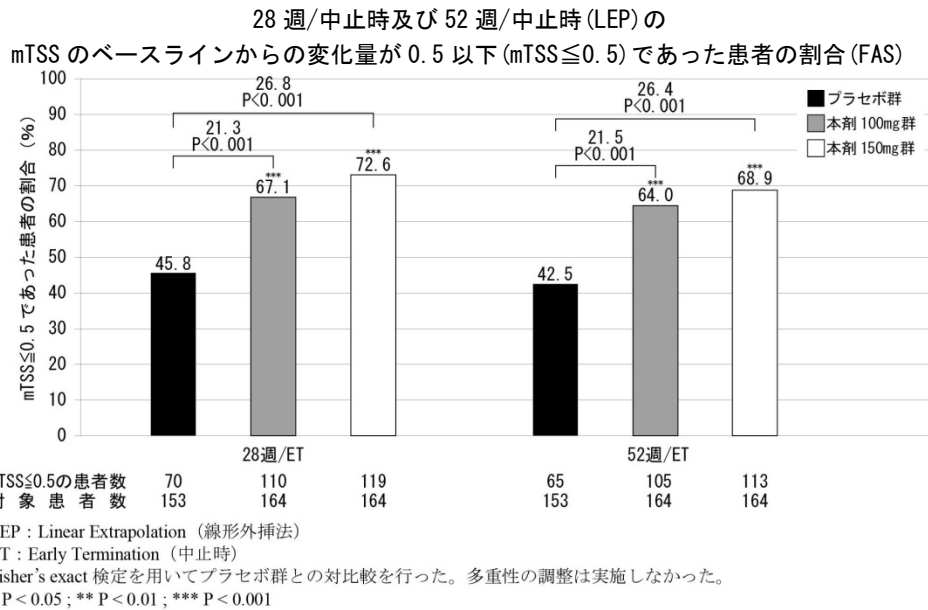
LEP : Linear Extrapolation (線形外挿法)
順位変換したデータに対して投与群を因子、ベースラインのびらんスコア/関節裂隙狭小化スコアを順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデルを用いてプラセボ群との対比較を行った。
* P < 0.05 ; ** P < 0.01 ; *** P < 0.001



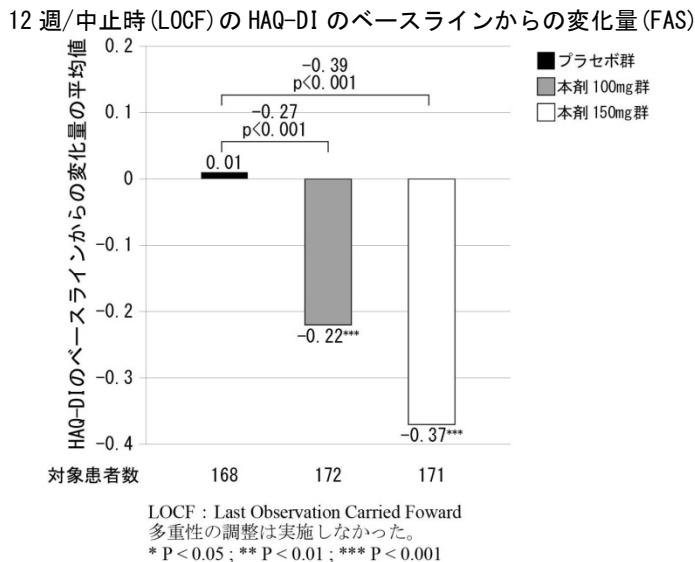
LEP : Linear Extrapolation (線形外挿法)
順位変換したデータに対して投与群を因子、ベースラインのびらんスコア/関節裂隙狭小化スコアを順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデルを用いてプラセボ群との対比較を行った。
* P < 0.05 ; ** P < 0.01 ; *** P < 0.001

V. 治療に関する項目

- mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下(mTSS \leq 0.5)であった患者の割合
 28 週/中止時(LEP)の mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下であった患者の割合は、プラセボ群、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ 45.8%、67.1%及び 72.6%であった。
 プラセボ群との変化量が 0.5 以下であった患者の割合の差は、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ 21.3%及び 26.8%であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも P<0.001、Fisher's exact 検定)。
 同様に 52 週/中止時(LEP)の mTSS のベースラインからの変化量が 0.5 以下であった患者の割合は、プラセボ群、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ 42.5%、64.0%及び 68.9%であった。
 プラセボ群との変化量が 0.5 以下であった患者の割合の差は、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ 21.5%及び 26.4%であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも P<0.001、Fisher's exact 検定)。



- HAQ-DI のベースラインからの変化量
 12 週/中止時(LOCF)の HAQ-DI のベースラインからの変化量は、プラセボ群、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ 0.01、-0.22 及び -0.37 であった。プラセボ群との変化量の差は、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群でそれぞれ -0.27 及び -0.39 であり、本剤 100mg 群及び本剤 150mg 群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた(いずれも P<0.001、共分散分析)。



V. 治療に関する項目

投与 12 週後の ACR20、50、70 改善率 (FAS、LOCF)^{16, 28)}

	本剤100mg群	本剤150mg群	プラセボ群
ACR20改善率	58.6(102/174)	64.4(112/174)	21.8(37/170)
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{a)} p値 ^{b)}	36.9 [26.7, 47.0] <0.001	42.6 [32.6, 52.6] <0.001	—
ACR50改善率	29.9(52/174)	46.0(80/174)	7.6(13/170)
ACR70改善率	12.1(21/174)	23.6(41/174)	2.4(4/170)

% (例数)

a) 二項分布の正規近似(連続性補正)に基づく。

b) 有意水準両側5%、Fisher's exact検定、多重性を考慮するため、閉検定手順を用いた。

投与 28 週後の mTSS のベースラインからの変化量 (FAS、LEP[†])^{16, 28)}

	本剤 100mg 群 (164例)	本剤 150mg 群 (164例)	プラセボ群 (153例)
mTSSの変化量	1.62±4.23	1.03±2.86	3.37±5.46
中央値 (第一四分位点, 第三四分位点)	0.00 (0.00, 1.50)	0.00 (0.00, 1.00)	1.17 (0.00, 5.50)
p値 ^{a)}	<0.001	<0.001	—

平均値±標準偏差

† LEP(線形外挿法、Linear Extrapolation) : 直線外挿による欠測値の補完法。

a) 有意水準両側5%、順位変換したデータに対して投与群を因子、ベースラインのmTSS値を順位変換したデータを共変量とした共分散分析モデル。多重性を考慮するため、閉検定手順を用いた(投与12週後のACR20改善率で100mg群及び150mg群とプラセボ群との対比較において共に統計学的に有意な差が認められた場合に投与28週後のmTSSのベースラインからの変化量に関する各比較が閉検定手順で実施されるとした)。

<安全性>

・ 12 週時までの副作用の概要

副作用はプラセボ群で 47 例(27.6%)、本剤 100mg 群で 57 例(32.8%)、本剤 150mg 群で 80 例(46.0%) にみられた。12 週時までのプラセボ群又は本剤群で 5%以上の患者に発現した副作用は、鼻咽頭炎(プラセボ群 4.1%、本剤 100mg 群 6.3%、本剤 150mg 群 6.9%)であった。12 週時までに本剤群で死亡例はなかった。重篤な副作用はプラセボ群で 2 例(1.2%)、本剤 100mg 群で 3 例(1.7%)、本剤 150mg 群で 3 例(1.7%)にみられた。

0 週時から 12 週時までの副作用の発現状況 (SAF)

	プラセボ (N=170)	本剤 100mg (N=174)	本剤 150mg (N=174)	本剤 100mg+150mg (N=348)
副作用	47(27.6)	57(32.8)	80(46.0)	137(39.4)
重篤な副作用	2(1.2)	3(1.7)	3(1.7)	6(1.7)
投与中止に至った副作用	6(3.5)	3(1.7)	5(2.9)	8(2.3)
投与中止に至った重篤な副作用	2(1.2)	1(0.6)	0	1(0.3)

発現例数(割合%)

治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象及び関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。

V. 治療に関する項目

・全試験期間における副作用の概要

副作用は本剤 100mg 群で 118 例(67.8%)、本剤 150mg 群で 123 例(70.7%)にみられた。全試験期間中、いずれかの群で 5%以上の患者に発現した副作用は、鼻咽頭炎(本剤 100mg 群 17.8%、本剤 150mg 群 17.8%、以下同順)、血中 CK 増加(5.2%、7.5%)、肝機能異常(5.7%、4.6%)、上気道感染(4.0%、6.3%)、帯状疱疹(6.9%、2.9%)、咽頭炎(5.2%、4.0%)、リンパ球数減少(5.2%、2.9%)及び高血圧(2.3%、5.7%)であった。本剤群で死亡例はなかった。重篤な副作用は本剤 100mg 群で 10 例(5.7%)、本剤 150mg 群で 8 例(4.6%)にみられた。

全試験期間における副作用の発現状況 (SAF)

	本剤 100mg (N=174)	本剤 150mg (N=174)	本剤 100mg+150mg (N=348)
副作用	118(67.8)	123(70.7)	241(69.3)
重篤な副作用	10(5.7)	8(4.6)	18(5.2)
投与中止に至った副作用	7(4.0)	11(6.3)	18(5.2)
投与中止に至った重篤な副作用	4(2.3)	3(1.7)	7(2.0)

発現例数(割合%)

治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象及び関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。

・特に注目すべき有害事象

重篤な感染症と帯状疱疹関連事象(帯状疱疹及び水痘)については、本剤投与群の 100 人・年あたりの発現率がプラセボ群よりも高い傾向であったが、明らかな用量依存的な上昇は認められなかった。悪性腫瘍の発現率は投与群間での大きな違いはなかった。

全試験期間の特に注目すべき有害事象の 100 人・年あたりの発現率 (SAF)

有害事象の種類		プラセボ (N=170)	本剤			
			100mg (N=174)	150mg (N=174)	100mg+ 150mg (N=348)	合計† (N=496)
重篤な 感染症	追跡期間(人・年)	62.9	159.5	160.8	320.3	407.8
	発現患者数	0	6	6	12	14
	100 人・年あたりの発現率(95%CI)	0.0(-, -)	3.8(1.7, 8.4)	3.7(1.7, 8.3)	3.7(2.1, 6.6)	3.4(2.0, 5.8)
帯状疱疹 関連事象*	追跡期間(人・年)	62.6	156.2	159.8	316.0	402.9
	発現患者数	2	13	6	19	23
	100 人・年あたりの発現率(95%CI)	3.2(0.8, 12.8)	8.3(4.8, 14.3)	3.8(1.7, 8.4)	6.0(3.8, 9.4)	5.7(3.8, 8.6)
悪性腫瘍	追跡期間(人・年)	62.9	162.2	163.0	325.2	413.2
	発現患者数	1	1	0	1	1
	100 人・年あたりの発現率(95%CI)	1.6(0.2, 11.3)	0.6(0.1, 4.4)	0.0(-, -)	0.3(0.0, 2.2)	0.2(0.0, 1.7)

人・年は、発現患者では投与開始から初回発現まで、発現患者以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。

100 人・年あたりの発現率は、100×発現患者数/追跡期間(人・年)として算出した。

†プラセボから投与を開始し、12 週時又は 28 週時に本剤へ切り替えた患者の本剤投与中に発現した事象を含む。

*帯状疱疹と水痘を含む有害事象

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

継続投与試験 [CL-RAJ2、国際共同試験] ^{18,19)}

目的	後期第Ⅱ相試験 [CL-RAJ1]、第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3] 又は第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] を完了した RA 患者を対象に、本剤を長期投与したときの安全性及び有効性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検
対象	後期第Ⅱ相試験 [CL-RAJ1]、第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3] 又は第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] を完了した RA 患者 843 例(SAF)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 後期第Ⅱ相試験 [CL-RAJ1] の治験薬の服薬を規定どおり完了し、かつ 16 週来院時の検査及び評価を完了した患者 第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3] 又は第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] の治験薬の服薬を規定どおり完了し、かつ 52 週来院時の検査及び評価を完了した患者 ペフィシチニブの継続投与について患者本人より希望があり、かつ治験担当医師が必要あるいは適切と判断した患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 後期第Ⅱ相試験 [CL-RAJ1] の 12 週評価終了時から本試験の治験薬投与開始時までの間に、Biologic DMARD(エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、インフリキシマブ、トシリズマブ、アバタセプト、リツキシマブ)、Non biologic DMARD(メトトレキサート、サラゾスルファピリジン、金製剤、D-ペニシラミン、レフルノミド、ロベンザリット、アクタリット、タクロリムス、ミゾリビン、ブシラミン、イグラチモド、トファシチニブ。ただし、RA 治療目的以外の外用剤は併用可とした)、RA 治療目的に使用されるその他の薬剤(シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン、ミノマイシン等)又は血漿交換療法による治療を受けた患者 第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3] 又は第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] の 52 週評価終了時から本試験の治験薬投与開始時までの間に併用禁止薬又は併用禁止療法による治療を受けた患者
試験方法	<p>第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3] 及び第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] からの移行者の場合、ペフィシチニブ 100mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与とした。</p> <p>後期第Ⅱ相試験 [CL-RAJ1] からの移行者の場合、ペフィシチニブ 50mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与とした。</p> <p>なお、全ての患者について、安全性に問題がなく、効果が不十分な場合はペフィシチニブ 100 又は 150mg に増量可能とし、NCI-CTCAE グレード分類で Grade2 以上の有害事象が発現した場合等に治験責任医師等の判断で 100 又は 150mg から 50mg に減量可能(再増量及び再減量も可能)とした。</p>
評価項目	<p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ACR20 改善率 ACR50 改善率 ACR70 改善率 DAS28-CRP 及び DAS28-ESR スコアのベースライン(先行試験のベースライン)からの変化量 DAS28-CRP スコア < 2.6 を達成した患者の割合 SDAI スコア ≤ 3.3(SDAI 寛解)を達成した患者の割合 HAQ-DI のベースラインからの変化量 <p style="text-align: right;">等</p> <p><安全性></p> <p>有害事象、臨床検査、バイタルサイン(体温、脈拍数、坐位血圧)、体重、12 誘導心電図、胸部 X 線検査</p> <p style="text-align: right;">等</p>

V. 治療に関する項目

〔試験結果〕

<有効性>

継続投与試験〔CL-RAJ2〕での治験薬投与期間の中央値(最小値、最大値)は後期第Ⅱ相試験〔CL-RAJ1〕から移行した患者では51.06カ月(0.5カ月, 70.7カ月)、第Ⅲ相試験〔CL-RAJ3〕及び第Ⅲ相試験〔CL-RAJ4〕から移行した患者ではそれぞれ18.43カ月(0.9カ月, 32.1カ月)及び15.34カ月(0.1カ月, 33.1カ月)であった。データカットオフ時(2018年5月31日)までの継続投与試験〔CL-RAJ2〕でのACR20改善率の推移は、24週時：82.1%、48週時：85.7%、72週時：85.4%であった。また、ACR20改善率、ACR50改善率及びACR70改善率の推移は、いずれも試験期間中に低下する傾向はみられず、長期投与期間中の効果の持続が確認された。HAQ-DI、DAS28-CRP、SDAI等のベースラインからの変化量についても投与期間中の効果の持続が確認された。

<安全性>

副作用は586例(69.5%)にみられた。5%以上の患者に発現した副作用は、鼻咽頭炎24.4%(206/843例)及び帯状疱疹11.5%(97/843例)、血中クレアチンホスホキナーゼ増加5.5%(46/843例)、気管支炎5.3%(45/843例)、インフルエンザ5.2%(44/843例)及び上気道感染5.1%(43/843例)であった(データカットオフ：2018年5月31日)。重篤な副作用は76例(9.0%)にみられた。94日目に1例がびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫のため死亡した。本事象と治験薬との関連性は「たぶん関連あり」と判断された。試験終了後に1例が子宮肉腫のため死亡した。本事象と治験薬との関連性は「関連あるかもしれない」と判断された。臨床検査値異常としては、CKの上昇及びリンパ球数の減少が認められた。バイタルサイン及び心電図所見に注目すべき傾向はみられなかった。

副作用の発現状況(SAF)

	CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
副作用	172(85.6)	148(65.8)	266(63.8)	586(69.5)
重篤な副作用	19(9.5)	27(12.0)	30(7.2)	76(9.0)
投与中止に至った副作用	22(10.9)	12(5.3)	21(5.0)	55(6.5)
投与中止に至った重篤な副作用	9(4.5)	8(3.6)	13(3.1)	30(3.6)
減量に至った副作用	4(2.0)	7(3.1)	5(1.2)	16(1.9)
休薬に至った副作用	63(31.3)	61(27.1)	120(28.8)	244(28.9)

発現例数(割合%)

治験担当医師により治験薬との関連性が「たぶん関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象及び関連性が判定されなかった有害事象を副作用とした。

RAJ2 試験期間中の死亡例一覧

RAJ2 移行前に参加していた試験	発現時用量	年齢/性別 地域	有害事象 ^{a)}	発現日/ 死亡日	転帰	治験薬との関連性
CL-RAJ4	100mg	65歳/男性 日本	びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	72日目/ 94日目	死亡	たぶん関連あり

a)MedDRA version 11.1 基本語(PT)

RAJ2 試験終了後の死亡例一覧

RAJ2 移行前に参加していた試験	発現時用量	年齢/性別 地域	有害事象 ^{a)}	発現日/ 死亡日	転帰	治験薬との関連性
CL-RAJ1	該当なし	65歳/女性 日本	子宮肉腫	347日目/ 485日目	死亡	関連あるかもしれない

a)MedDRA version 20.1 基本語(PT)

V. 治療に関する項目

・特に注目すべき有害事象

重篤な感染症、帯状疱疹関連事象(帯状疱疹及び水痘)及び悪性腫瘍の 100 人・年あたりの発現率(95%信頼区間)は、それぞれ 2.3(1.6, 3.1)、6.8(5.6, 8.3)及び 1.1(0.7, 1.8)であった。

特に注目すべき有害事象の 100 人・年あたりの発現率 (SAF)

有害事象の種類		CL-RAJ1 (N=201)	CL-RAJ3 (N=225)	CL-RAJ4 (N=417)	合計 (N=843)
重篤な感染症	追跡期間(人・年)	699.5	325.0	561.2	1585.8
	発現患者数	8	14	14	36
	100 人・年あたりの発現率(95%CI)	1.1(0.6, 2.3)	4.3(2.6, 7.3)	2.5(1.5, 4.2)	2.3(1.6, 3.1)
帯状疱疹関連事象*	追跡期間(人・年)	634.8	321.2	528.4	1484.4
	発現患者数	31	25	45	101
	100 人・年あたりの発現率(95%CI)	4.9(3.4, 6.9)	7.8(5.3, 11.5)	8.5(6.4, 11.4)	6.8(5.6, 8.3)
悪性腫瘍	追跡期間(人・年)	707.1	339.0	565.9	1612.0
	発現患者数	5	5	8	18
	100 人・年あたりの発現率(95%CI)	0.7(0.3, 1.7)	1.5(0.6, 3.5)	1.4(0.7, 2.8)	1.1(0.7, 1.8)

人・年は、発現患者では投与開始から初回発現まで、発現患者以外では投与開始から後観察までの期間を集計した。

100 人・年あたりの発現率は、 $100 \times \text{発現患者数} / \text{追跡期間(人・年)}$ として算出した。

*帯状疱疹と水痘を含む有害事象

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認時(2019年3月)に次の承認条件が付された。

製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

承認条件に基づき、全例調査を実施する。

V. 治療に関する項目

(7) その他

1) 臨床試験における有害事象〔重篤な感染症、带状疱疹関連事象及び悪性腫瘍〕の発現状況

① 重篤な感染症³⁷⁾

第Ⅲ相試験 2 試験の併合解析〔第Ⅲ相試験併合(全期間)〕において、報告された 100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率(95%信頼区間)は、本剤 100mg で 2.8(1.4, 5.4)、150mg で 3.0(1.6, 5.6)、本剤合計で 2.9(1.9, 4.6)(いずれもプラセボ投与からの切り替えた後の発現を含む)であり、重篤な感染症の発現がなかったプラセボと比べて高かった。

本剤 100mg と 150mg を比べると、第Ⅲ相試験併合(全期間)の人年法による発現率(95%信頼区間)は、本剤 100mg で 2.8(1.3, 5.9)/100 人・年、本剤 150mg で 3.2(1.6, 6.3)/100 人・年(いずれもプラセボ投与からの切り替えた後の発現を含まない)であり、明らかな用量依存的な上昇はみられなかった。エタネルセプトでは 2.0(0.8, 5.5)/100 人・年であった。

また、後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験 2 試験及び継続投与試験の 4 試験の安全性併合解析(第Ⅱ/Ⅲ相試験併合)において、100 人・年あたりの重篤な感染症の発現率(95%信頼区間)は、本剤合計で 2.5(1.9, 3.2)であり、他の RA 治療薬で報告されている日本人集団での重篤な感染症の発現率と同程度であった。

重篤な感染症の内訳について、第Ⅲ相試験併合(全期間)の本剤(100mg+150mg)では肺炎が 0.9%(5/554 例)と最も多く、そのほかに 2 例で認められたものは蜂巣炎、腎盂腎炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎であった。第Ⅱ/Ⅲ相試験併合では肺炎が 12 例と最も多く、そのほかに 2 例以上で認められたものは带状疱疹(8 例)、蜂巣炎、腎盂腎炎(各 3 例)、腹膜炎、咽頭炎、細菌性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎(各 2 例)であった。

第Ⅲ相試験併合(全期間)における人年法による重篤な感染症の発現時期別発現率(95%信頼区間)は、投与開始初期(0< ≤6 カ月)で 2.9(1.6, 5.3)/100 人・年、6< ≤12 カ月で 2.9(1.5, 5.9)/100 人・年と大きな違いはなかった。第Ⅱ/Ⅲ相試験併合では、12< ≤18 カ月が 4.2(2.6, 6.9)/100 人・年とわずかに高かったが、それ以外は 60 カ月まで 0.7~2.8/100 人・年の範囲で推移した。重篤な感染症の発現率は、投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合におけるサブグループ解析の結果から、人年法による重篤な感染症の年齢別発現率(95%信頼区間)は、65 歳未満が 1.9(1.4, 2.6)/100 人・年、65 歳以上が 4.7(3.1, 7.0)/100 人・年であり、65 歳以上で発現率が高かった。なお、65 歳以上で重篤な感染症の発現率が高い傾向は類薬と同様であった。

重篤な感染症の曝露量あたりの発現率(SAF)

併合解析集団	投与群	曝露量 (人・年)	発現例数	100 人・年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
第Ⅲ相試験併合 (全期間)	プラセボ	85.5	0	0.0	
	本剤	100mg ^{a)}	247.7	7	2.8(1.3, 5.9)
		150mg ^{a)}	252.9	8	3.2(1.6, 6.3)
		100mg+150mg ^{a)}	500.6	15	3.0(1.8, 5.0)
	合計 ^{b)}	653.5	19	2.9(1.9, 4.6)	
	エタネルセプト	195.5	4	2.0(0.8, 5.5)	
第Ⅲ相試験併合 (0~12 週)	プラセボ	61.1	0	0.0	
	本剤 ^{a)}	100mg	62.4	3	4.8(1.5, 14.9)
		150mg	63.1	2	3.2(0.8, 12.7)
		100mg+150mg	125.5	5	4.0(1.7, 9.6)
	エタネルセプト	46.4	1	2.2(0.3, 15.3)	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	本剤投与全例 ^{b)}	2290.8	57	2.5(1.9, 3.2)	
海外第Ⅱ相試験併合 (RA21/RA22/RA25) ^{c)}	本剤投与全例 ^{b)}	1104.8	19	1.7(1.1, 2.7)	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合 (海外第Ⅱ相試験含む) ^{c)}	本剤投与全例 ^{b)}	3395.6	76	2.2(1.8, 2.8)	

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現は含まない。

b) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

c) 第Ⅱ/Ⅲ相試験併合(海外第Ⅱ相試験含む)：第Ⅱ/Ⅲ相試験併合に、海外で実施されたプラセボ対照用量設定試験(12 週間投与)の 2 試験(海外後期第Ⅱ相試験〔CL-RA21〕及び海外後期第Ⅱ相試験〔CL-RA22〕)及び海外継続投与試験〔CL-RA25〕の 3 試験を追加し、合計 7 試験を併合したデータセット。また、海外の 3 試験のみを併合したデータセットとして海外第Ⅱ相試験併合(RA21/RA22/RA25)も設定した。

V. 治療に関する項目

重篤な感染症の内訳：第Ⅲ相試験併合(全期間)(SAF)

MedDRA ver 20.1 基本語(PT)	本剤 ^{a)}			エタネルセプト (N=200)
	100mg (N=278)	150mg (N=276)	100mg+ 150mg (N=554)	
重篤な感染症	7(2.5%)	8(2.9%)	15(2.7%)	4(2.0%)
肺炎	3(1.1%)	2(0.7%)	5(0.9%)	2(1.0%)
蜂巣炎	0	2(0.7%)	2(0.4%)	0
腎盂腎炎	1(0.4%)	1(0.4%)	2(0.4%)	0
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1(0.4%)	1(0.4%)	2(0.4%)	0
帯状疱疹	1(0.4%)	0	1(0.2%)	0
咽頭炎	0	1(0.4%)	1(0.2%)	0
肺炎球菌性肺炎	1(0.4%)	0	1(0.2%)	0
クリプトコッカス性肺炎	0	1(0.4%)	1(0.2%)	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	1(0.5%)
感染性腸炎	0	0	0	1(0.5%)

発現例数(割合%)

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現は含まない。

V. 治療に関する項目

② 帯状疱疹関連事象³⁸⁾

帯状疱疹関連事象は、帯状疱疹と水痘を含む有害事象として定義した。第Ⅲ相試験併合(全期間)の人年法による発現率(95%信頼区間)は本剤合計で 5.7(4.2, 7.9)/100 人・年(プラセボ投与からの切り替えた後の発現を含む)であり、プラセボの 2.3(0.6, 9.4)/100 人・年及びエタネルセプトの 2.6(1.1, 6.2)/100 人・年と比べ高い傾向がみられた。

本剤 100mg と 150mg を比べると、本剤 100mg で 7.4(4.7, 11.8)/100 人・年、本剤 150mg で 4.0(2.1, 7.4)/100 人・年(いずれもプラセボ投与からの切り替えた後の発現を含まない)であり、用量依存的な上昇はみられなかった。

帯状疱疹関連事象の内訳について、第Ⅲ相試験併合(全期間)では本剤(100mg+150mg)で帯状疱疹が 4.9%(27/554 例)に発現し、水痘は 1 例(0.2%)のみの発現であった。第Ⅲ相試験併合(0~12 週)では、本剤(100mg+150mg)で帯状疱疹が 1.1%(6/554 例)に発現した。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合での帯状疱疹関連事象の人年法による発現率(95%信頼区間)は 6.5(5.5, 7.7)/100 人・年であり、白人を中心に構成された海外第Ⅱ相試験併合(RA21/RA22/RA25)の 1.4(0.9, 2.4)/100 人・年よりも高かった。このように日本人集団(又はアジア人)で発現率が高いという結果は類薬と同様であった。第Ⅲ相試験併合(全期間)における人年法による帯状疱疹関連事象の発現時期別発現率(95%信頼区間)は、投与開始初期(0 < ≤6 カ月)で 5.9(3.9, 8.9)/100 人・年、6 < ≤12 カ月で 5.6(3.4, 9.3)/100 人・年と大きな違いはなかった。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合では、60 カ月まで 3.7~8.7/100 人・年の範囲で推移した。帯状疱疹関連事象の発現率は、投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。

帯状疱疹関連事象の曝露量あたりの発現率 (SAF)

併合解析集団	投与群	曝露量 (人・年)	発現例数	100 人・年あたりの 発現率 (95%信頼区間)	
第Ⅲ相試験併合 (全期間)	プラセボ	85.2	2	2.3(0.6, 9.4)	
	本剤	100mg ^{a)}	243.0	18	7.4(4.7, 11.8)
		150mg ^{a)}	250.6	10	4.0(2.1, 7.4)
		100mg+150mg ^{a)}	493.7	28	5.7(3.9, 8.2)
		合計 ^{b)}	644.1	37	5.7(4.2, 7.9)
エタネルセプト	194.0	5	2.6(1.1, 6.2)		
第Ⅲ相試験併合 (0~12 週)	プラセボ	61.1	0	0.0	
	本剤 ^{a)}	100mg	62.5	3	4.8(1.5, 14.9)
		150mg	63.2	3	4.7(1.5, 14.7)
		100mg+150mg	125.8	6	4.8(2.1, 10.6)
エタネルセプト	46.2	2	4.3(1.1, 17.3)		
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	本剤投与全例 ^{b)}	2145.9	140	6.5(5.5, 7.7)	
海外第Ⅱ相試験併合 (RA21/RA22/RA25) ^{c)}	本剤投与全例 ^{b)}	1105.5	16	1.4(0.9, 2.4)	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合 (海外第Ⅱ相試験含む) ^{c)}	本剤投与全例 ^{b)}	3251.3	156	4.8(4.1, 5.6)	

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現は含まない。

b) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

c) 第Ⅱ/Ⅲ相試験併合(海外第Ⅱ相試験含む)：第Ⅱ/Ⅲ相試験併合に、海外で実施されたプラセボ対照用量設定試験(12 週間投与)の 2 試験(海外後期第Ⅱ相試験 [CL-RA21] 及び海外後期第Ⅱ相試験 [CL-RA22])及び海外継続投与試験 [CL-RA25] の 3 試験を追加し、合計 7 試験を併合したデータセット。また、海外の 3 試験のみを併合したデータセットとして海外第Ⅱ相試験併合(RA21/RA22/RA25)も設定した。

V. 治療に関する項目

③ 悪性腫瘍³⁹⁾

第Ⅲ相試験 2 試験の併合解析において、報告された 100 人・年あたりの悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌、以下 NMSC を除く)の発現率(95%信頼区間)は、本剤 100mg で 1.2(0.5, 3.3)、150mg で 0.0、本剤合計で 0.6(0.2, 1.6)であった。後期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験 2 試験及び継続投与試験の 4 試験の安全性併合解析において、報告された 100 人・年あたりの悪性腫瘍(NMSC を除く)の発現率(95%信頼区間)は、本剤合計で 0.9(0.6, 1.3)であった。(いずれもプラセボ投与から切り替えた後の発現を含む)

データカットオフ時点(2018 年 5 月 31 日)において、計 22 件の悪性腫瘍(うち 2 例は NMSC)が報告されている。また、第Ⅲ相試験併合(全期間)の人年法による発現率(95%信頼区間)は、100mg で 1.2(0.4, 3.7)/100 人・年、150mg で 0.0/100 人・年(いずれもプラセボ投与からの切り替えた後の発現を含まない)、本剤合計で 0.6(0.2, 1.6)/100 人・年(プラセボ投与からの切り替えた後の発現を含む)であり、プラセボの 1.2(0.2, 8.3)/100 人・年、エタネルセプトの 0.5(0.1, 3.6)/100 人・年と大きな違いはなかった。第Ⅱ/Ⅲ相試験併合において、報告された 100 人・年あたりの悪性腫瘍(NMSC を除く)の発現率(95%信頼区間)は、本剤合計で 0.9(0.6, 1.3)であり、他の RA 治療薬において海外や国内外で報告されている悪性腫瘍(NMSC を除く)の発現率と大きな差はなかった。

第Ⅲ相試験併合(全期間)での悪性腫瘍(NMSC を除く)の内訳は、本剤(100mg+150mg)では胃腺癌、結腸癌及び小細胞肺癌が各 1 例(0.2%)に発現した。第Ⅱ/Ⅲ相試験併合の試験期間中に認められた悪性腫瘍(NMSC を含む)は、本剤投与例の 22 例に発現したが、発現した悪性腫瘍の癌腫に大きな偏りはみられなかった。

NMSC の発現は継続投与試験 [CL-RAJ2] の 2 例(上皮内癌、ボーエン病)であった。なお、試験終了後に本剤投与例の 2 例で悪性腫瘍(子宮肉腫、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫)の発現がみられた。悪性腫瘍(NMSC を除く)の時期別の人年法による発現率(95%信頼区間)については、第Ⅲ相試験併合(全期間)では、投与開始初期(0 < ≤6 カ月)で 0.8(0.3, 2.5)/100 人・年、6 < ≤12 カ月で 0.4(0.1, 2.6)/100 人・年と大きな違いはなかった。第Ⅱ/Ⅲ相試験併合では、48 < ≤60 カ月が 2.0(0.5, 7.9)/100 人・年とわずかに高かったが、それ以外は 48 カ月まで 0.0~1.3/100 人・年の範囲で推移した。悪性腫瘍(NMSC を除く)の発現率は、投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。

悪性腫瘍(NMSC を除く)の曝露量あたりの発現率(SAF)

併合解析集団	投与群	曝露量 (人・年)	発現例数	100 人・年あたりの発現率 (95%信頼区間)	
第Ⅲ相試験併合 (全期間)	プラセボ	85.5	1	1.2(0.2, 8.3)	
	本剤	100mg ^{a)}	250.4	3	1.2(0.4, 3.7)
		150mg ^{a)}	255.7	0	0.0
		100mg+150mg ^{a)}	506.1	3	0.6(0.2, 1.8)
		合計 ^{b)}	659.7	4	0.6(0.2, 1.6)
エタネルセプト	197.3	1	0.5(0.1, 3.6)		
第Ⅲ相試験併合 (0~12 週)	プラセボ	61.1	0	0.0	
	本剤 ^{a)}	100mg	62.8	0	0.0
		150mg	63.4	0	0.0
		100mg+150mg	126.2	0	0.0
	エタネルセプト	46.4	0	0.0	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	本剤投与全例 ^{b)}	2332.8	20	0.9(0.6, 1.3)	
海外第Ⅱ相試験併合 (RA21/RA22/RA25) ^{c)}	本剤投与全例 ^{b)}	1116.2	4	0.4(0.1, 1.0)	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合 (海外第Ⅱ相試験含む) ^{c)}	本剤投与全例 ^{b)}	3449.1	24	0.7(0.5, 1.0)	

a) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現は含まない。

b) プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む。

c) 第Ⅱ/Ⅲ相試験併合(海外第Ⅱ相試験含む)：第Ⅱ/Ⅲ相試験併合に、海外で実施されたプラセボ対照用量設定試験(12 週間投与)の 2 試験(海外後期第Ⅱ相試験 [CL-RA21] 及び海外後期第Ⅱ相試験 [CL-RA22])及び海外継続投与試験 [CL-RA25] の 3 試験を追加し、合計 7 試験を併合したデータセット。また、海外の 3 試験のみを併合したデータセットとして海外第Ⅱ相試験併合(RA21/RA22/RA25)も設定した。

V. 治療に関する項目

投与期間別の悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率

投与期間	評価例数、曝露期間	%(例数)	発現率(/100人・年) (95%信頼区間)
全体	1052 例、2332.8 人・年	1.9%(20)	0.9(0.6, 1.3)
0~6 カ月	1052 例、494.6 人・年	0.4%(4)	0.8(0.3, 2.2)
6~12 カ月	918 例、437.3 人・年	0.4%(4)	0.9(0.3, 2.4)
12~18 カ月	826 例、388.2 人・年	0.5%(4)	1.0(0.4, 2.7)
18~24 カ月	724 例、319.4 人・年	0.6%(4)	1.3(0.5, 3.3)
24~36 カ月	555 例、384.3 人・年	0.4%(2)	0.5(0.1, 2.1)
36~48 カ月	237 例、149.0 人・年	0.0%(0)	0.0
48~60 カ月	110 例、101.7 人・年	1.8%(2)	2.0(0.5, 7.9)
60 カ月~	90 例、58.4 人・年	0.0%(0)	0.0

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

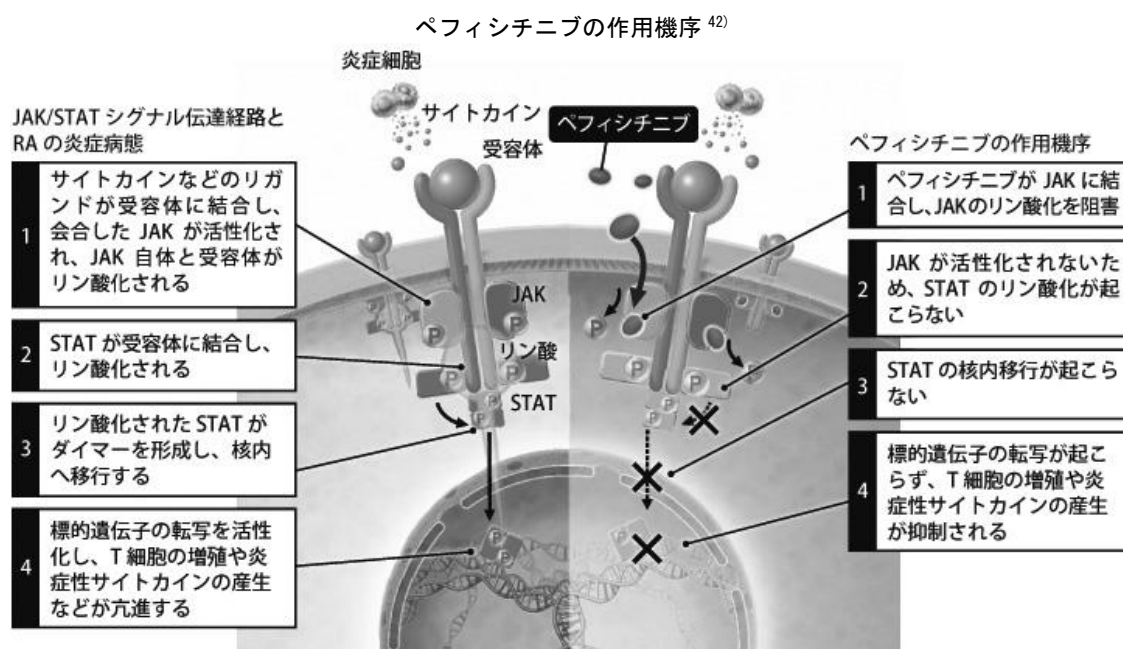
JAK 阻害剤

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序⁴⁰⁾

JAK ファミリーは、免疫・炎症反応及び造血等に関与するサイトカインや成長因子の受容体の細胞内領域に会合しており、受容体下流の細胞内シグナル伝達において重要な役割を担っている。シグナル伝達に介在する JAK は受容体によって異なっており、IL-2 受容体のシグナル伝達には JAK1 及び JAK3 が、また、エリスロポエチン受容体のシグナル伝達には JAK2 が介在する⁴¹⁾。ペフィシチニブは、JAK ファミリーの各酵素、JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 を阻害する JAK 阻害剤であり、IL-2 をはじめとする各種サイトカインのシグナル伝達を阻害し、T 細胞の増殖や IFN- γ 、TNF- α 等の RA の病因に関わる炎症性サイトカインの産生を抑制する。



[Yamaoka K, et al. : Genome Biol 2004 ; 5(12) : 253, Epub Nov 30 より改変]

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) JAK ファミリーに対する阻害活性 (*in vitro*)^{43, 44)}

ペフィシチニブ臭化水素酸塩(以下本薬)は、JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 を阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 3.92、5.01、0.71 及び 4.79nmol/L であった。

本薬の主要代謝物である M2 は、JAK1、JAK2、JAK3 及び TYK2 を阻害し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 101、14.0、0.655 及び 43.1nmol/L であった。一方、その他代謝物 M1 及び M4 は、これら JAK ファミリーに対して明確な阻害活性を示さず、その IC₅₀ 値はそれぞれ 500 及び 1000nmol/L を上回っていた。

2) サイトカイン産生に対する作用 (*in vitro*)⁴⁵⁾

本薬は、ヒト末梢血単核球(PBMC)における IL-2 刺激による IL-13、顆粒球単球コロニー刺激因子(GM-CSF)、IFN- γ 及び TNF- α の産生を抑制し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 2.43、2.11、0.203 及び 15.7nmol/L であった。

さらに本薬は、ヒト PBMC における抗 CD3 抗体及び抗 CD28 抗体刺激による IL-4、IL-5、IL-13、GM-CSF、IFN- γ 及び TNF- α の産生を抑制し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 25.0、10.9、173、469、79.0 及び 136nmol/L であった。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 末梢血 T 細胞の増殖に対する作用 (*in vitro*)⁴⁶⁾

本薬は、IL-2 刺激によるヒト、カンクイザル及びラットの T 細胞増殖を抑制し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 18.2、39.9 及び 10.2nmol/L であった。また、ヒトの T 細胞増殖に対して代謝物 M1、M2、M4 は、いずれも 1000nmol/L までの濃度範囲で明確な抑制作用を示さなかった。

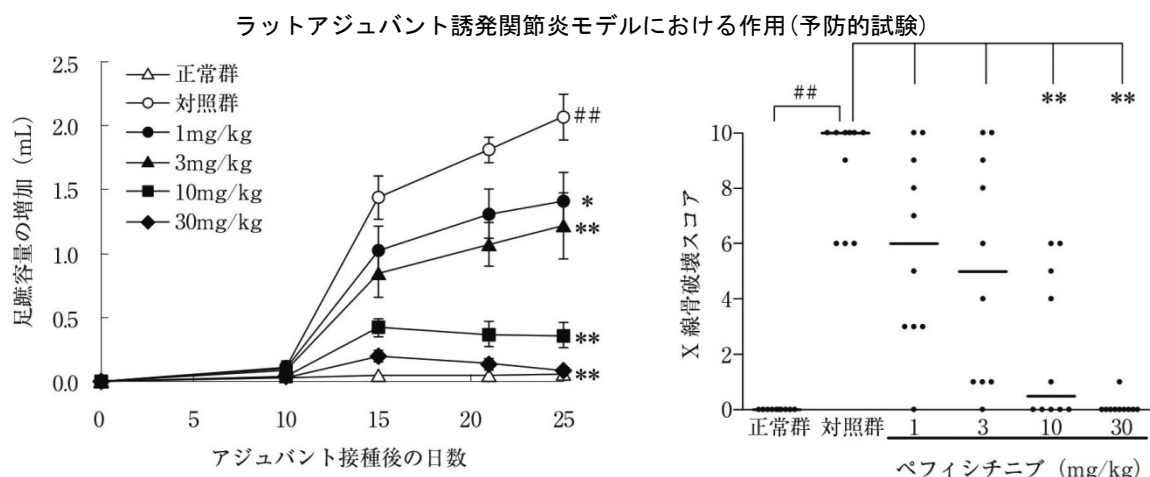
4) サイトカインシグナル伝達に対する作用 (*in vitro*)⁴⁷⁾

ヒト T 細胞(CD4 陽性あるいは CD8 陽性)での IL-6、IFN- α 2b、IL-2 及び IL-4 刺激による細胞内シグナル伝達の指標であるシグナル伝達兼転写活性化因子(STAT)1、STAT5 及び STAT6 のリン酸化に対し、本薬は、CD4 陽性 T 細胞では、それぞれ IC₅₀ 値 49.6、23.4、34.5、71.5nmol/L で、CD8 陽性 T 細胞では、それぞれ IC₅₀ 値 33.5、25.4、49.7、137nmol/L で抑制した。また本薬は、ヒト CD14 陽性単球での IL-4 及び IL-13 刺激による STAT6 のリン酸化に対し、IC₅₀ 値 83.0 及び 65.0nmol/L で抑制した。

5) 関節炎モデルに対する作用^{48, 49)}

① ラットアジュバント誘発関節炎における作用 (予防的試験、*in vivo*)

アジュバント接種日からペフィシチニブとして 0 [溶媒]、1、3、10 又は 30mg/kg を 1 日 1 回、24 日間の反復経口投与により、いずれの用量群においても、溶媒投与群に対して足蹠浮腫形成が抑制され、50%有効用量(Dose associated with a 50% decrease in activity : ED₅₀)値は 2.7mg/kg(95%信頼区間 : 1.5, 4.2mg/kg)であった。また、左後肢の骨破壊を X 線写真により評価した結果、10 及び 30mg/kg 投与群において、骨破壊スコアが有意に抑制された。



アジュバント接種日から本薬を 1 日 1 回、24 日間経口投与した(各群 n=10)。

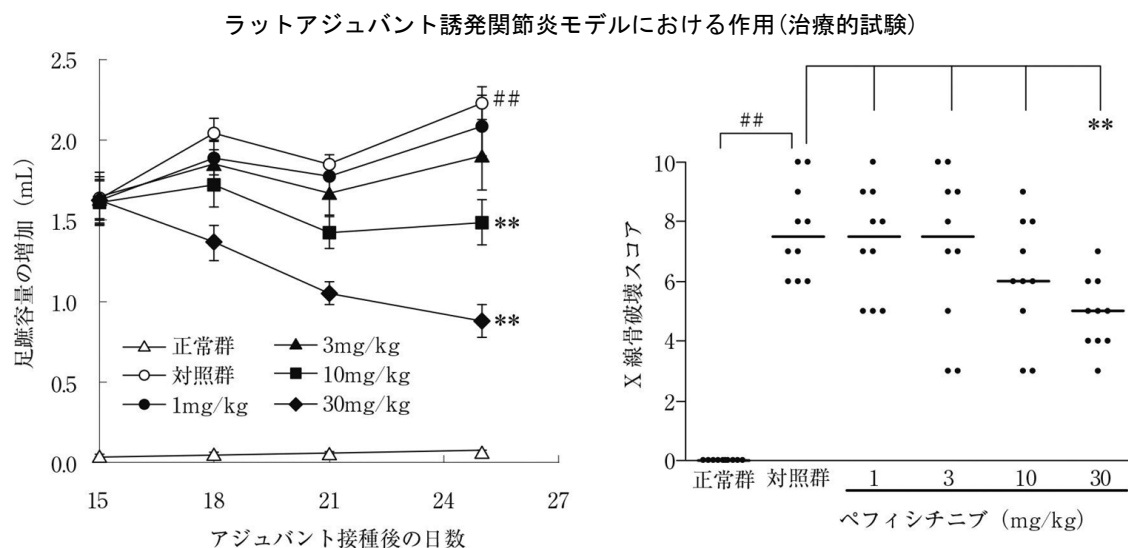
左図 : 各群の足蹠容積の経時変化。各プロットは、平均値±標準誤差を表す。### : P<0.01(25 日目における Student-t 検定による正常群との比較)、** : P<0.01、* : P<0.05(25 日目における Dunnett 多重比較法による対照群との比較)

右図 : 25 日目における左後肢骨破壊の解析。X 線像 5 項目(踵骨の破壊、足根骨の破壊、足根骨間関節及び足根骨と距骨との間の関節の破壊、中足骨の破壊、脛骨遠位端の破壊)について、スコア(0 : 不変、1 : 中等度の変化、2 : 重度の変化)を取得し、その和を各個体の骨破壊スコアとしてプロットした。横棒は中央値を表す。### : P<0.01(Wilcoxon 順位和検定による正常群との比較)、** : P<0.01(Steel 多重比較法による対照群との比較)

VI. 薬効薬理に関する項目

② ラットアジュバント誘発関節炎における作用（治療的試験、*in vivo*）

足蹠浮腫形成後からペフィシチニブとして0〔溶媒〕、1、3、10又は30mg/kgを1日1回、10日間の反復経口投与により、10及び30mg/kgのペフィシチニブ投与群において、溶媒投与群に対して足蹠浮腫の改善がみとめられ、ED₃₀は5.6mg/kg(95%信頼区間：3.4, 9.3mg/kg)であった。また、左後肢の骨破壊をX線写真により評価した結果、30mg/kg投与群において骨破壊スコアが有意に抑制された。



アジュバント接種後15日目より、本薬を1日1回、10日間経口投与した(各群n=10)。

左図：各群の足蹠容積の経時変化。各プロットは、平均値±標準誤差を表す。##：P<0.01(25日目におけるStudent-t検定による正常群との比較)、**：P<0.01(25日目におけるDunnett多重比較法による対照群との比較)

右図：25日目における左後肢骨破壊の解析。X線像5項目(踵骨の破壊、足根骨の破壊、足根骨間関節及び足根骨と距骨との間の関節の破壊、中足骨の破壊、脛骨遠位端の破壊)について、スコア(0：不変、1：中等度の変化、2：重度の変化)を取得し、その和を各個体の骨破壊スコアとしてプロットした。横棒は中央値を表す。##：P<0.01(Wilcoxon順位和検定による正常群との比較)、**：P<0.01(Steel多重比較法による対照群との比較)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与(健康成人)¹⁰⁾

日本人健康成人(各群 6 例)に本剤 20mg、60mg 及び 200mg を空腹時単回経口投与したときのペフィシチニブの血漿中濃度は、投与後 1~2 時間でピークに達し、消失半減期は 3.7~7.5 時間であった。

単回投与時の血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax(ng/mL)	Tmax(h)	Tmax(h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)
20mg	6	76.87±24.19	1.4±0.8	1.0(1.0~3.0)	3.7±0.7	259.50±42.91
60mg	6	241.13±74.74	1.3±0.3	1.3(1.0~1.5)	4.0±1.0	782.78±158.56
200mg	6	648.73±55.48	1.8±0.4	2.0(1.0~2.0)	7.5±4.9	2524.88±234.45

a)中央値(範囲)

(平均値±標準偏差)

注)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。」である。

2) 反復投与(健康成人)¹³⁾

日本人健康成人 24 例に本剤 150mg を 1 日 1 回朝食後に 5 日間反復経口投与したとき、反復投与開始 3 日目には定常状態に達していると考えられた。単回投与時に対する反復投与 5 日目の Cmax 及び AUC_{24h} の比は 1.181 及び 1.218 であり、本剤を 1 日 1 回反復投与時のペフィシチニブの蓄積性は約 1.2 倍であった。

血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ(単回投与との比較)

	例数	Cmax(ng/mL)	Tmax(h) ^{a)}	AUC _{24h} (ng・h/mL)	Rac*(Cmax)	Rac*(AUC)
単回投与	24	532.3±155.4	3.0(1.5~4.0)	2185±531.7	—	—
反復投与	24	613.2±167.9	3.0(1.5~4.0)	2643±590.4	1.181±0.2443	1.218±0.1124

a)中央値(範囲)

(平均値±標準偏差)

*Racは(Cmax あるいは AUC)の蓄積比を示す。

(3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響⁹⁾

日本人非高齢健康成人男性(18例)に、空腹時あるいは食後に、本剤 150mg を単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した。空腹時投与に比べ、食後投与で AUClast 及び Cmax がそれぞれ 36.8% 及び 56.4%増加した。

血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	空腹時投与	食後投与
例数	18	17
AUClast(ng・h/mL)	1645±506.5	2217±441.9
Cmax(ng/mL)	447.6±138.7	698.5±213.2

(平均値±標準偏差)

空腹時投与及び食後投与の薬物動態の比較(PKAS)

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比(90%信頼区間)
AUClast(ng・h/mL)	食後投与/空腹時投与	1.368(1.227, 1.525)
Cmax(ng/mL)	食後投与/空腹時投与	1.564(1.388, 1.762)

2) 併用薬の影響

① 併用他剤から受ける影響

i) ベラパミル(健康成人、外国人データ)²¹⁾

本剤 150mg(単回経口投与)と P 糖蛋白阻害剤であるベラパミル 80mg(1日3回経口投与)を併用したときの、本剤の血漿中未変化体の AUCinf 及び AUClast の幾何平均比(90%信頼区間)は、それぞれ 1.2685(1.2185, 1.3206)及び 1.2657(1.2153, 1.3182)であった。Cmax の幾何平均比(90%信頼区間)は 1.3919(1.2634, 1.5334)であった。ベラパミル併用投与の血漿中未変化体の AUCinf、AUClast 及び Cmax は本剤単独投与と比べてそれぞれ 26.9%、26.6%及び 39.2%増加した。

ベラパミルによる血漿中未変化体の薬物動態への影響

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比(90%信頼区間)
AUCinf(ng・h/mL)	本剤+ベラパミル併用/本剤単独	1.2685(1.2185, 1.3206)
AUClast(ng・h/mL)	本剤+ベラパミル併用/本剤単独	1.2657(1.2153, 1.3182)
Cmax(ng/mL)	本剤+ベラパミル併用/本剤単独	1.3919(1.2634, 1.5334)

ii) MTX (外国人データ)²³⁾

本剤 100mg(1日2回経口投与)と MTX(1日15~25mg、単回経口投与)を併用したときの、本剤単独投与に対する MTX 併用投与の本剤の血漿中未変化体の AUCtau, ss の幾何平均比(90%信頼区間)は 0.9815(0.9104, 1.0582)であった。Cmax, ss の幾何平均比(90%信頼区間)は、0.9195(0.7821, 1.0809)であった。

MTX による本剤の血漿中未変化体の薬物動態への影響

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比(90%信頼区間)
AUCtau, ss(ng・h/mL)	本剤+MTX 併用/本剤単独	0.9815(0.9104, 1.0582)
Cmax, ss(ng/mL)	本剤+MTX 併用/本剤単独	0.9195(0.7821, 1.0809)

注)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。」である。

VII. 薬物動態に関する項目

② 各種薬剤に与える影響

i) ミダゾラム (外国人データ)²²⁾

ペフィシチニブはCYP3A阻害作用を有しており⁵⁰⁾、本剤100mg(1日2回経口投与)とCYP3A基質であるミダゾラム(3mg、単回経口投与)を併用したときの血漿中ミダゾラムのAUC_{inf}の幾何平均比(90%信頼区間)は、1.3698(1.2837, 1.4616)であり、血漿中ミダゾラムのAUC_{inf}は単独投与と比べて37.0%増加した。C_{max}の幾何平均比(90%信頼区間)は1.1332(1.0595, 1.2121)であり、血漿中ミダゾラムのC_{max}は単独投与と比べて13.3%増加した。

注)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。」である。

ii) その他の薬剤^{51, 52)}

RA領域の標準薬であるMTXの曝露量に影響を与えないことが確認された(外国人データ)。さらに、本剤はOrganic anion transporting polypeptide(OATP)1B1、Breast cancer resistance protein(BCRP)、Organic cation transporter (OCT)1に対し阻害作用を有する可能性が考えられたが、それらの基質と考えられる薬剤との薬物相互作用試験の結果は以下のとおりであり、臨床問題となるものではないと考えられた。

本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響^{13, 22-24, 26, 27, 52-54)}

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	幾何平均比(90%信頼区間) 併用/単独	
			C _{max} or C _{max} /Dose	AUC or AUC/Dose
ミダゾラム ^{a)} (CYP3A基質)	3mg ^{b)} 単回	100mg ^{c)} 1日2回	1.1332 (1.0595, 1.2121)	1.3698 [‡] (1.2837, 1.4616)
ロスバスタチン ^{a)} (OATP1B1基質)	10mg 単回	150mg 1日1回	1.1484 (1.00741, 1.30922)	1.1826 [§] (1.00386, 1.39313)
メトホルミン (OCT1、MATE1基質)	750mg 単回	150mg 1日1回	0.830 (0.786, 0.876)	0.826 [‡] (0.784, 0.870)
MTX ^{a)} (RA治療薬)	15~25mg ^{d)} 週1回	100mg 1日2回	0.9226 [¶] (0.8301, 1.0254)	1.0251 ^{‡, #} (0.9287, 1.1315)
ミコフェノール酸 モフェチル ^{a, e)}	1000mg 単回	100mg 1日2回	0.9457 (0.8003, 1.1175)	1.0248 [‡] (0.9619, 1.0917)
タクロリムス ^{a)} (CYP3A基質)	5mg ^{f)} 単回	100mg ^{c)} 1日2回	1.5654 (1.4038, 1.7457)	1.6322 [‡] (1.5008, 1.7751)

a)外国人データ

b)経口投与は国内未承認

c)複数条件で検討しているが、もっとも影響が大きかった試験条件・結果を代表として記載

d)国内で承認された最大投与量(1週間単位)は、16mg

e)活性代謝物であるミコフェノール酸としての薬物動態を評価

f)国内で承認された用量は3mg

‡ : AUC_{inf}

§ : AUC_{clast}

¶ : C_{max}/Dose

: AUC/Dose

注)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。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

<参考>

母集団薬物動態解析結果(日本人及び外国人)より推定された1次吸収速度定数は、5.83/hであった⁵⁵⁾。

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

<参考>

母集団薬物動態解析結果(日本人及び外国人)より推定されたCL/Fは、91.7L/hであった⁵⁵⁾。

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

0次及び1次吸収が連続して生じることを仮定した2-コンパートメントモデル⁵⁵⁾

(2) パラメータ変動要因

母集団薬物動態解析の結果、ベースラインのeGFR及びリンパ球数が経ロクリアランス(CL/F)に対する有意な共変量として最終モデルに組み込まれた。これら選択された共変量のCL/Fへの影響は、推定されたCL/Fの個体間変動%(25.7%)と同程度であった⁵⁵⁾。

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>

白色ラットに ^{14}C -ペフィシチニブ臭化水素酸塩 3mg/kg を単回経口投与したところ、最も低い放射能濃度を示したのは脳であった。また、有色ラットに ^{14}C -ペフィシチニブ臭化水素酸塩の 3mg/kg を単回経口投与したとき、大脳では放射能は検出されなかった⁵⁶⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

妊娠 14 日目(器官形成期)の雌ラットに ^{14}C -ペフィシチニブ臭化水素酸塩 3mg/kg を単回経口投与したとき、投与後 0.25 時間で胎盤及び胎児ともに最高組織内放射能濃度を示したことから、ペフィシチニブ由来成分は血液－胎盤関門を通過して胎児へ移行することが示された⁵⁷⁾。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中(分娩後 14 日目)の雌ラットに非絶食下で ^{14}C -ペフィシチニブ臭化水素酸塩 3mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中放射能濃度は投与後 1 時間において最高濃度を示し、母体血漿中濃度の約 5 倍であった。乳汁中放射能濃度は投与後 24 時間において定量限界未満まで低下した。また、哺乳児の組織(肝臓、腎臓及び肺)及び胃内乳塊において放射能が検出されたことから、ペフィシチニブ由来成分が乳汁を介して哺乳児の組織に分布したと考えられた⁵⁸⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

白色ラットに¹⁴C-ペフィシチニブ臭化水素酸塩 3mg/kg を 1日1回 21日間反復経口投与したときの組織内放射能濃度⁵⁹⁾

組織	組織内放射線濃度(μg eq./mL 又は μg eq./g)			
	21日目			
	0.25h	24h	72h	168h
血漿	0.125±0.001 (1.00)	ND	ND	0.003±0.002 (1.00)
血液	0.097±0.002 (0.78)	0.003±0.000	ND	0.002±0.002 (0.67)
脳	ND	ND	ND	ND
肺	0.098±0.014 (0.78)	0.003±0.000	0.003±0.000	0.004±0.000 (1.33)
心臓	0.092±0.021 (0.74)	0.001±0.001	0.004±0.005	ND
肝臓	1.238±0.027 (9.90)	0.052±0.036	0.020±0.002	0.015±0.014 (5.00)
腎臓	1.171±0.070 (9.37)	0.014±0.002	0.008±0.001	0.005±0.002 (1.67)
脾臓	0.107±0.009 (0.86)	0.004±0.000	0.004±0.001	0.005±0.002 (1.67)
膵臓	0.114±0.046 (0.91)	ND	ND	ND
大腿筋	0.034±0.006 (0.27)	ND	ND	ND
副腎	0.220±0.025 (1.76)	ND	0.052±0.009	ND
胃	2.798±0.146 (22.38)	0.004±0.002	0.002±0.000	0.002±0.001 (0.67)
小腸	3.639±2.315 (29.11)	0.007±0.001	0.005±0.001	0.010±0.009 (3.33)
大腸	0.290±0.366 (2.32)	0.020±0.009	0.003±0.001	0.006±0.007 (2.00)
皮膚	0.114±0.035 (0.91)	0.022±0.018	0.021±0.006	0.022±0.002 (7.33)
脂肪	0.013±0.011 (0.10)	ND	ND	ND
脳下垂体	0.090±0.079 (0.72)	ND	ND	ND
顎下腺	0.133±0.010 (1.06)	ND	ND	0.003±0.003 (1.00)
胸腺	0.040±0.004 (0.32)	ND	ND	ND
眼球	0.011±0.003 (0.09)	ND	ND	ND
ハーダー腺	0.080±0.002 (0.64)	ND	ND	ND
甲状腺	0.131±0.011 (1.05)	ND	ND	ND
精巣	0.012±0.004 (0.10)	0.002±0.000	0.002±0.001	0.002±0.001 (0.67)
骨髄	0.090±0.007 (0.72)	ND	ND	0.015±0.013 (5.00)
胸部大動脈	0.154±0.030 (1.23)	ND	0.035±0.034	0.094±0.110 (31.33)

3例の平均値±標準偏差、ND：定量限界未満

括弧内は平均血漿中濃度に対する比を表示、血漿中濃度又は組織内濃度がNDの場合は比を算出せず

放射能濃度はペフィシチニブ当量として表示

VII. 薬物動態に関する項目

(6) 血漿蛋白結合率

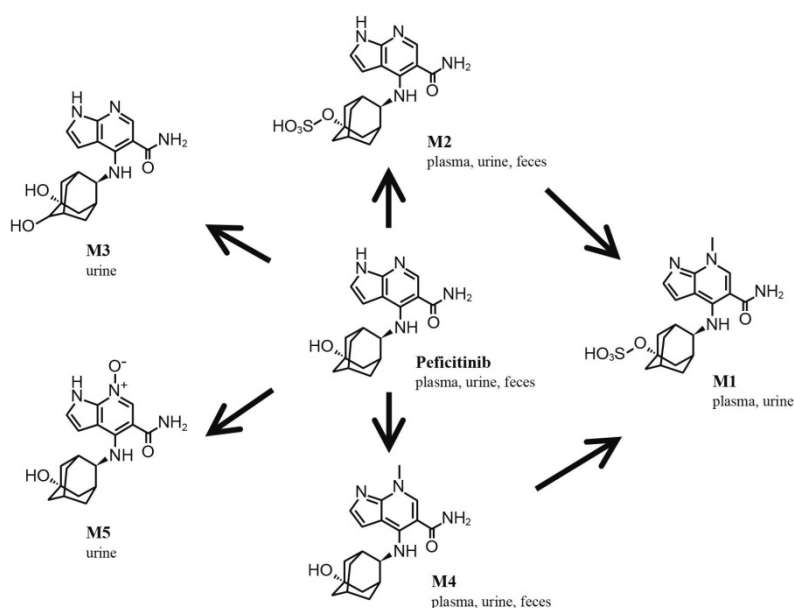
ペフィシチニブの血漿蛋白結合率は72.83%~75.20%であり、主要結合蛋白質はアルブミンであった(*in vitro*)⁶⁰⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ペフィシチニブの代謝物検索及び構造推定を実施した結果、ヒト血漿中代謝物として硫酸抱合並びに *N*-メチル化体である M1、硫酸抱合体である M2、及び *N*-メチル化体である M4 の計 3 種の代謝物の構造が同定された。海外単回投与試験 [CL-HV01]、海外反復投与試験 [CL-HV02] 及び海外マスバランス試験 [CL-PK03] において、本剤投与後の血漿中にはペフィシチニブ及び M2 が主として存在しており、少量ながら M1 及び M4 の存在も確認された⁶¹⁾。

ペフィシチニブのヒトにおける推定代謝経路⁶¹⁾

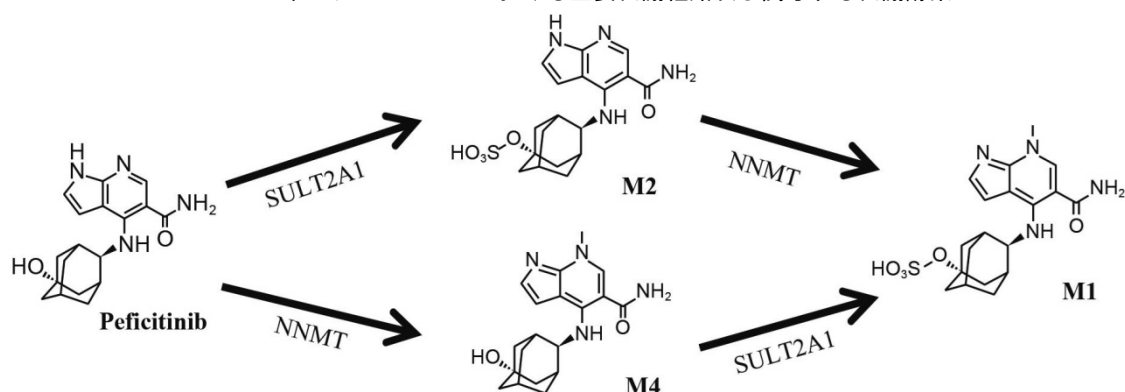


(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率⁶²⁾

1) ヒト肝サイトゾル及びヒト酵素発現系を用いた検討 (*in vitro*)

ペフィシチニブは、硫酸転移酵素(SULT)2A1 及びニコチンアミド *N*-メチル転移酵素(NNMT)により、それぞれ M2 及び M4 へと代謝され、M2 及び M4 は、それぞれ NNMT 及び SULT2A1 により M1 へと代謝されると考えられた。

ペフィシチニブのヒトにおける主要代謝経路及び関与する代謝酵素⁶²⁾



Ⅶ. 薬物動態に関する項目

2) CYP 分子種に対する阻害作用 (*in vitro*)⁵⁰⁾

CYP 分子種に対するペフィシチニブ及び M2 の阻害作用を、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。ペフィシチニブは CYP2C8 及び CYP3A の代謝活性を時間依存的に阻害した。その他の CYP 分子種に対する阻害作用は極めて弱く、CYP2C19(IC₅₀ 値：95.4 μ mol/L)を除き、いずれの IC₅₀ 値も 100 μ mol/L 以上であった。

また、M2 は、CYP2C8 に対して時間依存的な阻害を示したが、阻害の程度は弱く、30 分間のプレインキュベーション後の IC₅₀ 値は 80.0 μ mol/L であった。M2 によるその他の CYP 分子種に対する阻害作用は極めて弱く、いずれの IC₅₀ 値も 100 μ mol/L 以上であった。

3) CYP 分子種に対する誘導作用 (*in vitro*)⁶³⁾

CYP 分子種に対するペフィシチニブの誘導作用について、ヒト初代培養肝細胞を用いて検討した。10 μ mol/L のペフィシチニブを処理した肝細胞において、各 CYP 分子種の酵素活性及び messenger RNA(mRNA)発現量は、CYP1A2 を除き、コントロール群に対して 2 倍未満であった。そこで、ペフィシチニブ(添加濃度 0.01~22.3 μ mol/L)による CYP1A2 の誘導を、ヒト凍結肝細胞を用いて追加検討した。ペフィシチニブ濃度が 1.7 μ mol/L 以上の濃度では、CYP1A2 の mRNA 発現量はコントロール群の 2 倍以上であったが、検討した全ての濃度において、発現増加は陽性対照である β -ナフトフラボン及びオメプラゾール(ともに添加濃度 50 μ mol/L)の 13%以下であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率⁴⁶⁾

IL-2 刺激による T 細胞増殖に対するペフィシチニブ代謝物の作用の検討(*in vitro*)において、いずれの代謝物も、1000nmol/L までの濃度範囲で明確な T 細胞増殖抑制作用を示さなかった。このことから、代謝物 M1、M2 及び M4 の薬理作用は非常に弱く、本剤投与後の生体中での活性本体はペフィシチニブであると考えられる。(「Ⅵ. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績 3)」の項参照)

7. 排泄

(1) 排泄部位、経路及び排泄率

海外マスバランス試験 [CL-PK03] において、非高齢健康成人(6 例)に ¹⁴C-ペフィシチニブ 100mg を単回経口投与したとき、投与後 120 時間までに大部分(93.2%)の放射能が尿及び糞中に排泄された。投与後 216 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率は、それぞれ 36.8%及び 56.6%(合計 93.4%)であった。尿中にはペフィシチニブ及び M2 が主として存在しており、少量ながら M1 及び M4 の存在も確認された。一方、糞中にはペフィシチニブ以外では M4 の存在量が多く、M2 も存在が確認されたが、M1 は検出されなかった(外国人データ)^{20,64)}。

また、単回・反復投与試験 [CL-HV03] において、日本人非高齢健康成人(各 6 例)に本剤 20、60、200mg を単回経口投与したとき、ペフィシチニブの尿中排泄率は 12.5%~16.8%であった¹⁰⁾。

注)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。」である。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

8. トランスポーターに関する情報

In vitro 試験⁶⁵⁻⁷⁴⁾

P-糖蛋白(P-gp)、乳癌耐性蛋白(BCRP)、多剤耐性関連蛋白(MRP)2、MRP4、多剤・毒素排出輸送体(MATE)1、MATE2-K、有機アニオン輸送ポリペプチド(OATP)1B1、OATP1B3、有機アニオン輸送体(OAT)1、OAT3、有機カチオン輸送体(OCT)1 及び OCT2 に対するペフィシチニブ及び M2 の基質性を、トランスポーター発現細胞または膜ベシクルを用いて検討した。その結果、ペフィシチニブは P-gp の基質であり、M2 は BCRP、MRP4、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 の基質であると考えられた。

また、上記のトランスポーターに対するペフィシチニブ及び M2 の阻害作用について、トランスポーター発現細胞または膜ベシクルを用いて検討した。その結果、ペフィシチニブは BCRP、MATE1、MATE2-K、OATP1B1、OAT3、OCT1 及び OCT2 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 13.5、10.0、20.8、19.2、5.01、0.247 及び 71.4 μ mol/L であった。M2 については、BCRP、MRP4、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 32.1、30.4、11.5、84.4、75.6 及び 4.55 μ mol/L であった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者¹²⁾

日本人の腎機能正常被験者 [推定糸球体濾過量(eGFR)90mL/min/1.73m² 以上] 8 例、軽度腎機能障害患者 (eGFR60mL/min/1.73m² 以上 90mL/min/1.73m² 未満)8 例、中等度腎機能障害患者 (eGFR30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満)8 例及び重度腎機能障害患者 (eGFR15mL/min/1.73m² 以上 30mL/min/1.73m² 未満)7 例に本剤 150mg を空腹時に単回経口投与したとき、軽度腎機能障害患者では腎機能正常被験者に比べ C_{max} は 10.4%、AUC_{inf} は 12.7%低かった。中等度腎機能障害患者では腎機能正常被験者に比べ C_{max} は 21.7%、AUC_{inf} は 16.9%低かった。重度腎機能障害患者では腎機能正常被験者に比べ C_{max} は 21.7%低く、AUC_{inf} は 8.7%高かった。ペフィシチニブの曝露量は、腎機能正常被験者に本剤を投与したときと顕著な差は認められなかった。

腎機能正常被験者又は腎機能障害患者に本剤(150mg)を空腹時に単回投与したときの
ペフィシチニブ薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	腎機能正常被験者	軽度腎機能障害患者	中等度腎機能障害患者	重度腎機能障害患者
例数	8	8	8	7
C _{max} (ng/mL)	426.4±156.8	376.7±119.6	342.1±134.9	387.2±260.4
AUC _{inf} (ng・h/mL)	1595±360.2	1419±385.0	1427±562.7	1933±984.6 ^{a)}

a)n=6

(平均値±標準偏差)

腎機能正常被験者又は腎機能障害患者に本剤投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比(90%信頼区間)
C _{max}	軽度腎機能障害患者/ 腎機能正常被験者	0.896(0.595, 1.349)
AUC _{inf}		0.873(0.610, 1.250)
C _{max}	中等度腎機能障害患者/ 腎機能正常被験者	0.783(0.520, 1.179)
AUC _{inf}		0.831(0.581, 1.190)
C _{max}	重度腎機能障害患者/ 腎機能正常被験者	0.783(0.513, 1.197)
AUC _{inf}		1.087(0.738, 1.602)

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 肝機能障害患者¹¹⁾

日本人の肝機能正常被験者 8 例、軽度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 ClassA に相当、スコア 5~6)8 例、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 ClassB に相当、スコア 7~9)8 例に本剤(150mg)を空腹時に単回経口投与した。軽度肝機能障害患者に本剤を投与したときのペフィシチニブの曝露量は、軽度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べ Cmax は 3.9%、AUCinf は 18.5% 高かった。肝機能正常被験者に本剤を投与したときと顕著な差は認められなかった。一方、中等度肝機能障害患者に本剤を投与したときのペフィシチニブの曝露量は、肝機能正常被験者に本剤を投与したときと比較して、Cmax が 82.4%、AUCinf が 92.3% 上昇した。

肝機能正常被験者又は肝機能障害患者に本剤(150mg)を空腹時に単回投与したときのペフィシチニブ薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	肝機能正常被験者	軽度肝機能障害患者	中等度肝機能障害患者
例数	8	8	8
Cmax(ng/mL)	350.4±129.1	371.6±146.5	673.8±331.6
AUCinf(ng・h/mL)	1149±231.1 ^{a)}	1435±525.1	2332±895.6

a)n=7

(平均値±標準偏差)

肝機能正常被験者又は肝機能障害患者に本剤投与時のペフィシチニブ薬物動態パラメータの比較

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比(90%信頼区間)
Cmax	軽度肝機能障害患者/ 肝機能正常被験者	1.039(0.705, 1.531)
AUCinf	軽度肝機能障害患者/ 肝機能正常被験者	1.185(0.857, 1.638)
Cmax	中等度肝機能障害患者/ 肝機能正常被験者	1.824(1.238, 2.686)
AUCinf	中等度肝機能障害患者/ 肝機能正常被験者	1.923(1.391, 2.658)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現若しくは悪化等が報告され、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.1、2.2、7.2、8.1-8.5、8.9、9.1.1-9.1.3、9.1.10、11.1.1、15.1.1-15.1.3 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[1.1、2.1、7.2、8.1、8.9、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1 参照]

1.2.2 結核

播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、脳髄膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核があらわれる可能性がある。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。また、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核があらわれる可能性がある。[1.1、2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

1.3 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。

(解説)

1.1 臨床試験において、肺炎、敗血症、ウイルス感染等の重篤な感染症や、悪性腫瘍の発現が報告されていること、また、これらの副作用は致死的な経過をたどることがあるため、緊急時の適切な対応がとれるよう設定した。

1.2 臨床試験において感染症による死亡例は報告されていないが、敗血症、肺炎、真菌感染症を含む致死的な転帰に至る可能性のある感染症等が報告されていることから、注意喚起のために設定した。また、結核については、臨床試験においては活動性の結核の既往を有する、もしくは合併する患者を除外したため発現は認められていないが、類薬での発現状況を踏まえ、本剤投与後の発現の可能性が否定できないこと、また本剤投与により結核の既感染者では症状が顕在化及び悪化するおそれがあり、十分なスクリーニング検査を行う必要性について考慮すべきであることから設定した。

1.3 効能又は効果として設定した「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)」に基づき、本剤による治療は、少なくとも1剤の抗リウマチ薬を使用するなど、他の治療を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 重篤な感染症(敗血症等)の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2.1、7.2、8.1、8.9、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1 参照]
- 2.2 活動性結核の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 2.3 重度の肝機能障害を有する患者 [7.1、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2 参照]
- 2.4 好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者 [8.6、9.1.5、11.1.2 参照]
- 2.5 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者 [8.6、9.1.6、11.1.2 参照]
- 2.6 ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者 [8.6、9.1.7、11.1.2 参照]
- 2.7 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

- 2.1 臨床試験において、本剤投与による重篤な感染症が報告されている。本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するため、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼし、感染症の発現や増悪のおそれがあることから設定した。
- 2.2 臨床試験においては、本剤投与による活動性結核の報告はないが、本剤投与により活動性結核の患者の症状を悪化させるおそれがあることから設定した。
- 2.3 臨床試験においては、重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与経験がないこと、また肝機能障害患者試験 [CL-PK10] において、中等度肝機能障害患者では血中の曝露量が増加するとの結果が得られており、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。
- 2.4 臨床試験においては、好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者に対する本剤の投与経験はなく、本剤投与によって好中球減少が更に悪化するおそれがあることから設定した。
- 2.5 臨床試験においては、リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者に対する本剤の投与経験はなく、本剤投与によってリンパ球減少が更に悪化するおそれがあることから設定した。
- 2.6 臨床試験においては、ヘモグロビン値が 8g/dL 未満の患者に対する本剤の投与経験はないことから、他の JAK 阻害剤の電子添文を参考に設定した。
- 2.7 本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合は、当該患者に対してアレルギー反応及びアナフィラキシー反応を含む潜在的なリスクをもたらすおそれがあるため、薬物療法の一般原則として設定した。
- 2.8 非臨床試験において催奇形性が認められていることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、免疫反応に関与する JAK ファミリー(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2)を阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすおそれがある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.1、7.2、8.9、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.2.1 参照]
- 8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部 CT 検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。
また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.2、9.1.2、11.1.1 参照]
- 8.3 抗リウマチ生物製剤や JAK 阻害剤による B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B 型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[1.1、9.1.10、11.1.1 参照]
- 8.4 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化(帯状疱疹等)が報告されている。また、重篤な帯状疱疹や播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、11.1.1、15.2.1 参照]
- 8.5 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.2、15.1.3 参照]
- 8.6 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.4-2.6、9.1.5-9.1.7、11.1.2、15.2.1 参照]
- 8.7 総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。临床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。
- 8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4 参照]
- 8.9 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

(解説)

- 8.1 本剤が免疫抑制作用を有することで宿主免疫能に影響を与える可能性があること、また臨床試験で感染症の発現が報告されていることから設定した。
- 8.2 本剤の投与を開始する前に、適切なスクリーニングを行い活動性結核の患者に本剤の投与を避けること、また、陈旧性結核や結核菌感染判定により陽性と判定された患者等に対して抗結核薬の投与を検討すべきであることから設定した。
- 8.3 臨床試験において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていること、また他のリウマチ治療薬においても同様の報告があることから設定した。
- 8.4 臨床試験において、ヘルペスウイルスをはじめとするウイルスの再活性化が報告されている。特にヘルペスウイルスについては、重篤な帯状疱疹や播種性帯状疱疹も報告されていることから注意喚起が必要であると判断し、設定した。
- 8.5 臨床試験において、悪性腫瘍が報告されている。悪性腫瘍の発現が本剤に起因するか明らかではないが、投与に際して注意喚起が必要であると判断し設定した。
- 8.6 本剤投与により好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれるおそれがあることから、本剤投与開始前及び投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認し、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少が認められた際には適切な処置を考慮すべきであることから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 8.7 臨床試験において、LDL コレステロール、HDL コレステロール及びトリグリセリドの上昇等が報告されており、患者の状態に応じて脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すべきであることから設定した。
- 8.8 本剤投与により AST 及び ALT を含むトランスアミナーゼ上昇が報告されており、異常が生じた際に適切な処置を考慮すべきであることから設定した。
- 8.9 本剤は免疫抑制作用を有しており、生ワクチンの投与により感染症を発現するおそれがあることから設定した。なお、臨床試験において患者に生ワクチンを投与した経験はない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者(重篤な感染症を除く)又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.1、7.2、8.1、8.9、9.1.3、11.1.1 参照]

9.1.2 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者)及び結核感染が疑われる患者

(1)結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。 [1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.1 参照]

(2)結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。 [1.1、1.2.2、2.2、8.2、11.1.1 参照]

- ・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
- ・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
- ・インターフェロン- γ 遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
- ・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが増加する。 [1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1 参照]

9.1.4 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。 [11.1.3 参照]

9.1.5 好中球減少のある患者

好中球数が低い患者(1000/mm³未満)については、本剤の投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。 [2.4、8.6、11.1.2 参照]

9.1.6 リンパ球減少のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。 [2.5、8.6、11.1.2 参照]

9.1.7 ヘモグロビン減少のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。 [2.6、8.6、11.1.2 参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的に関診を行うなど、注意すること。間質性肺炎があらわれるおそれがある。 [11.1.5 参照]

9.1.9 先天性 QT 短縮症候群の患者

治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。QT 間隔が短縮するおそれがある。 [17.3.1 参照]

9.1.10 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性)

肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤や 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において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。 [1.1、8.3、11.1.1 参照]

9.1.11 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

[11.1.6 参照]

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(解説)

- 9.1.1 本剤は免疫反応に関与する JAK ファミリーを阻害するため、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼし、感染症の発現や増悪のおそれがあることから設定した。
- 9.1.2 臨床試験においては、本剤投与による活動性結核の報告はないが、本剤投与により結核を活動化させるおそれがあり、注意が必要であることから設定した。
- 9.1.3 本剤の免疫反応を減弱する作用により、感染症の発現リスクが高まることから設定した。
- 9.1.4 国内で実施された臨床試験において消化管穿孔の発現が報告されており、消化管穿孔のリスク因子である腸管憩室を有する患者においては注意が必要であることから設定した。
- 9.1.5、9.1.6、9.1.7 臨床試験において、これらの有害事象の発現が報告されており、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少のある患者では注意が必要であることから設定した。
- 9.1.8 間質性肺炎の既往歴は間質性肺炎の危険因子であること、また、本剤の臨床試験において、まれではあるものの間質性肺炎の発現が報告されており、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に関診を行うなど、注意が必要であることから設定した。
- 9.1.9 海外 TQT 試験 [CL-QT01]、第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3]、第Ⅲ相試験 [CL-RAJ4] において、QT 間隔が短縮する傾向が認められたことから、先天性 QT 短縮症候群患者において、更なる QT 間隔の短縮を避けるために設定した。
- 9.1.10 臨床試験において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていること、また他のリウマチ治療薬においても同様の報告があることから設定した。
- 9.1.11 国内外において、JAK 阻害剤投与後に静脈血栓塞栓症を認めた症例が報告されていること、また、本剤の市販後においても、薬剤との関連性が否定できない症例が確認されていることから設定した。

(2) 腎機能障害患者
設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害を有する患者

投与しないこと。副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.3、7.1、8.8、10.2、11.1.4、16.6.2 参照]

9.3.2 中等度の肝機能障害を有する患者 (Child-Pugh 分類 B)

血中濃度が高くなり、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.3、7.1、8.8、10.2、11.1.4、16.6.2、17.1.1-17.1.3 参照]

9.3.3 軽度の肝機能障害を有する患者 (Child-Pugh 分類 A)

副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.3、7.1、8.8、10.2、11.1.4、16.6.2、17.1.1-17.1.3 参照]

(解説)

- 9.3.1 臨床試験においては、重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与経験がないこと、また肝機能障害患者試験 [CL-PK10] において、中等度肝機能障害患者では血中の曝露量が増加するとの結果が得られており、副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。
- 9.3.2、9.3.3 肝機能障害患者試験 [CL-PK10] において、中等度肝機能障害患者における血中の曝露量が増加するとの結果が得られており、軽度肝機能障害患者においても副作用が強くあらわれるおそれがあることから設定した。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に投与する場合には、投与中及び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指導すること。[9.5 参照]

(解説)

動物実験においてラットで催奇形性、またウサギで胚・胎児致死作用、ラットで胎児の発達への影響、出生児の生存率及び体重への影響が報告されており、妊娠の可能性のある女性は本剤の投与を避けるべきであることから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験ではラットで催奇形性、ウサギで胚・胎児致死作用が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、胚・胎児発生に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ1.2倍及び0.9倍であった。また、ラットで胎児の発達への影響、出生児の生存率、体重への影響及び骨格奇形が報告されている。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は3.6倍、出生前及び出生後の発生に関する安全域は0.7倍であった⁷⁵⁾。[2.8、9.4参照]

(解説)

動物実験においてラットで催奇形性、またウサギで胚・胎児致死作用、ラットで胎児の発達への影響、出生児の生存率及び体重への影響が報告されており、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は本剤の投与を避けるべきであることから設定した⁷⁵⁾。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中への移行及び出生児の発育への影響が報告されている^{58,76)}。

(解説)

ラットで乳汁中への移行及び出生児の発育への影響が報告されており、本剤を投与中は授乳を避けさせる必要があることから設定した^{58,76)}。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に本剤を投与した経験はなく、安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

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。

(解説)

臨床試験において、高齢者(65歳以上)では重篤な感染症の発現率の上昇が認められているため、副作用が認められた場合には適切な対応をとる必要があることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
肝機能障害を起こす可能性のある薬剤 [2.3、7.1、8.8、9.3.1-9.3.3、11.1.4、16.6.2参照]	メトトレキサート併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現率上昇が認められている。	機序は不明である。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹(12.9%)、肺炎(ニューモシスチス肺炎等を含む)(4.7%)、敗血症(0.2%)等の重篤な感染症があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.1、2.2、7.2、8.1-8.4、8.9、9.1.1-9.1.3、9.1.10、15.1.1 参照]

11.1.2 好中球減少症(0.5%)、リンパ球減少症(5.9%)、ヘモグロビン減少(2.7%)

本剤投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査を行うこと。

好中球数：本剤投与開始後、好中球数が継続して 500～1000/mm³である場合は、好中球数が 1000/mm³を超えるまで本剤の投与を中断すること。

リンパ球数：本剤投与開始後、リンパ球数が 500/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで本剤の投与を中止すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、ヘモグロビン値が 8g/dL 未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中止すること。

[2.4-2.6、8.6、9.1.5-9.1.7 参照]

11.1.3 消化管穿孔(0.3%)

異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸

AST(0.6%)、ALT(0.8%)の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸(5.0%)があらわれることがある。[2.3、7.1、8.8、9.3.1-9.3.3、10.2、16.6.2 参照]

11.1.5 間質性肺炎(0.3%)

発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β -D グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8 参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症(頻度不明)

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[9.1.11 参照]

(解説)

11.1.1 第Ⅱ/Ⅲ相/継続投与試験の4試験において、帯状疱疹に関連した副作用として帯状疱疹、耳帯状疱疹、播種性帯状疱疹をあわせて12.9%、肺炎に関連した副作用として肺炎、細菌性肺炎、クリプトコッカス性肺炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、異型肺炎、肺炎球菌性肺炎をあわせて4.7%、敗血症に関連した副作用として敗血症、尿路性敗血症をあわせて0.2%の発現が認められた。

11.1.2 第Ⅱ/Ⅲ相/継続投与試験の4試験において、好中球減少症に関連した副作用として好中球減少症、好中球数減少をあわせて0.5%、リンパ球減少症に関連した副作用としてリンパ球減少症、リンパ球数減少をあわせて5.9%、ヘモグロビン減少に関連した副作用として貧血、鉄欠乏性貧血、ヘモグロビン減少をあわせて2.7%の発現が認められた。本剤投与開始前及び本剤投与開始後は定期的に血液検査を行い、異常が認められた際には適切な処置を考慮すべきであることから設定した。

11.1.3 第Ⅱ/Ⅲ相/継続投与試験の4試験において、消化管穿孔に関連した副作用として消化管穿孔、大腸穿孔をあわせて0.3%の発現が認められた。異常が認められた場合には、本剤の投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うべきであることから設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- 11.1.4 第Ⅱ/Ⅲ相/継続投与試験の4試験において、肝機能障害、黄疸に関連した副作用として肝機能異常、薬物性肝障害、肝障害、肝損傷をあわせて5.0%の発現が認められた。また、AST、ALTの上昇は、第Ⅱ/Ⅲ相/継続投与試験の4試験においてそれぞれ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加として0.6%、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加として0.8%認められた。
- 11.1.5 第Ⅱ/Ⅲ相/継続投与試験の4試験において、間質性肺炎に関連した副作用として間質性肺疾患が0.3%認められた。異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β -D グルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うべきであることから設定した。
- 11.1.6 国内外において、JAK 阻害剤投与後に静脈血栓塞栓症を認めた症例が報告されていること、また、本剤の市販後においても、薬剤との関連性が否定できない症例が確認されていることから設定するとともに、肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある旨を注意喚起した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1~5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫	咽頭炎、上咽頭炎、上気道感染、気管支炎、インフルエンザ、膀胱炎	扁桃炎、副鼻腔炎、胃腸炎、結膜炎、中耳炎、足部白癬、歯周炎、歯肉炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス、尿路感染	
神経系障害		頭痛	
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		上気道の炎症、咳嗽、口腔咽頭痛、喘息	
胃腸障害		悪心、嘔吐、口内炎、齲歯、下痢、便秘、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部不快感	
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、発疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、背部痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、倦怠感	
臨床検査	血中CK増加、脂質増加	白血球数減少、肝機能検査値上昇、血中 β -D グルカン増加、血中コレステロール増加	AST増加、ALT増加、 γ -GTP増加、B型肝炎DNA増加

(解説)

第Ⅱ/Ⅲ相試験4試験併合の解析データを基に、本剤投与群における発現頻度が1%以上(小数点第3位を四捨五入した値)の副作用を記載した。ただし、重大な副作用に記載した副作用あるいは重大な副作用の頻度集計に含めた副作用は除外するとともに、19例(1.8%)において認められた関節リウマチについては原疾患の影響が否定できないことから除外した。また、発現頻度が1%未満(小数点第3位を四捨五入した値)の副作用のうち、肝機能障害及びB型肝炎ウイルスの再活性化に関連した臨床検査の副作用を記載した。

なお、以下のとおり、類似の副作用についてはまとめた上で、合算した発現頻度に基づき記載した。

脂質増加：脂質異常症、高脂血症、高コレステロール血症

肝機能検査値上昇：肝機能検査値上昇、肝機能検査異常、肝酵素上昇

胃炎：胃炎、慢性胃炎

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析（後期第Ⅱ相試験 [CL-RAJ1]、第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3、CL-RAJ4] 及び継続投与試験 [CL-RAJ2] の4試験の併合解析）（承認時：2019年3月）

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析	計
評価対象例数	1052
副作用発現例数(%)	810(77.0)

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
血液およびリンパ系障害	53(5.0)	眼瞼紅斑	1(0.1)
リンパ球減少症	18(1.7)	眼出血	1(0.1)
貧血	13(1.2)	緑内障	1(0.1)
鉄欠乏性貧血	13(1.2)	光視症	1(0.1)
白血球減少症	5(0.5)	翼状片	1(0.1)
リンパ節症	3(0.3)	点状角膜炎	1(0.1)
リンパ節炎	2(0.2)	強膜炎	1(0.1)
好中球減少症	2(0.2)	霧視	1(0.1)
汎血球減少症	1(0.1)	硝子体浮遊物	1(0.1)
心臓障害	19(1.8)	眼そう痒症	1(0.1)
動悸	3(0.3)	加齢黄斑変性	1(0.1)
頻脈	3(0.3)	胃腸障害	230(21.9)
心室性期外収縮	3(0.3)	下痢	37(3.5)
不整脈	2(0.2)	悪心	36(3.4)
狭心症	1(0.1)	口内炎	35(3.3)
心房細動	1(0.1)	便秘	24(2.3)
第一度房室ブロック	1(0.1)	胃食道逆流性疾患	20(1.9)
心拡大	1(0.1)	上腹部痛	18(1.7)
冠動脈狭窄	1(0.1)	齧歯	16(1.5)
心膜炎	1(0.1)	腹部不快感	12(1.1)
洞性不整脈	1(0.1)	慢性胃炎	11(1.0)
洞性頻脈	1(0.1)	胃炎	11(1.0)
上室性期外収縮	1(0.1)	嘔吐	10(1.0)
心室性頻脈	1(0.1)	消化不良	9(0.9)
ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	1(0.1)	胃潰瘍	8(0.8)
耳および迷路障害	22(2.1)	歯周病	8(0.8)
回転性めまい	9(0.9)	腹痛	6(0.6)
耳痛	4(0.4)	びらん性胃炎	6(0.6)
耳鳴	4(0.4)	大腸ポリープ	5(0.5)
頭位性回転性めまい	2(0.2)	腸炎	4(0.4)
メニエール病	1(0.1)	下腹部痛	3(0.3)
突発性難聴	1(0.1)	口内乾燥	3(0.3)
耳管狭窄	1(0.1)	十二指腸潰瘍	3(0.3)
眼障害	33(3.1)	舌炎	3(0.3)
眼乾燥	8(0.8)	腹部膨満	2(0.2)
潰瘍性角膜炎	4(0.4)	口唇炎	2(0.2)
白内障	3(0.3)	大腸炎	2(0.2)
アレルギー性結膜炎	3(0.3)	虚血性大腸炎	2(0.2)
角膜炎	3(0.3)	鼓腸	2(0.2)
眼瞼炎	2(0.2)	胃ポリープ	2(0.2)
網膜剥離	2(0.2)	消化管穿孔	2(0.2)
眼瞼痙攣	1(0.1)	歯肉腫脹	2(0.2)
結膜沈着物	1(0.1)	舌痛	2(0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
裂孔ヘルニア	2(0.2)	免疫系障害	4(0.4)
直腸炎	2(0.2)	節足動物刺傷アレルギー	2(0.2)
歯痛	2(0.2)	動物アレルギー	1(0.1)
肛門失禁	2(0.2)	アナフィラキシーショック	1(0.1)
肛門潰瘍	1(0.1)	感染症および寄生虫症	604(57.4)
アフタ性潰瘍	1(0.1)	上咽頭炎	296(28.1)
クローン病	1(0.1)	帯状疱疹	134(12.7)
腸憩室	1(0.1)	上気道感染	72(6.8)
小腸炎	1(0.1)	気管支炎	70(6.7)
出血性胃潰瘍	1(0.1)	咽頭炎	59(5.6)
胃十二指腸潰瘍	1(0.1)	インフルエンザ	55(5.2)
胃腸障害	1(0.1)	膀胱炎	54(5.1)
過敏性腸症候群	1(0.1)	肺炎	39(3.7)
大腸穿孔	1(0.1)	胃腸炎	30(2.9)
口腔内不快感	1(0.1)	口腔ヘルペス	27(2.6)
消化性潰瘍	1(0.1)	歯周炎	24(2.3)
唾液腺結石	1(0.1)	中耳炎	19(1.8)
胃異形成	1(0.1)	副鼻腔炎	18(1.7)
心窩部不快感	1(0.1)	結膜炎	16(1.5)
痔出血	1(0.1)	足部白癬	15(1.4)
口の錯感覚	1(0.1)	歯肉炎	12(1.1)
歯状態不良	1(0.1)	単純ヘルペス	12(1.1)
軟便	1(0.1)	扁桃炎	12(1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	55(5.2)	尿路感染	12(1.1)
発熱	20(1.9)	白癬感染	9(0.9)
倦怠感	10(1.0)	爪囲炎	7(0.7)
末梢性浮腫	8(0.8)	腎盂腎炎	7(0.7)
胸痛	5(0.5)	外陰部腔カンジダ症	7(0.7)
末梢腫脹	4(0.4)	蜂巣炎	6(0.6)
胸部不快感	3(0.3)	爪の皮膚糸状菌症	6(0.6)
浮腫	3(0.3)	毛包炎	5(0.5)
顔面痛	2(0.2)	皮膚感染	5(0.5)
疲労	1(0.1)	ヘリコバクター感染	5(0.5)
高熱	1(0.1)	急性副鼻腔炎	4(0.4)
治癒不良	1(0.1)	口角口唇炎	4(0.4)
インフルエンザ様疾患	1(0.1)	皮膚真菌感染	4(0.4)
粘膜びらん	1(0.1)	ウイルス性胃腸炎	4(0.4)
肝胆道系障害	61(5.8)	鼻炎	4(0.4)
肝機能異常	46(4.4)	慢性副鼻腔炎	3(0.3)
脂肪肝	5(0.5)	陰部ヘルペス	3(0.3)
薬物性肝障害	3(0.3)	食道カンジダ症	3(0.3)
肝障害	2(0.2)	口腔カンジダ症	3(0.3)
肝損傷	2(0.2)	歯冠周囲炎	3(0.3)
胆嚢炎	1(0.1)	膿疱性皮疹	3(0.3)
急性胆嚢炎	1(0.1)	皮下組織膿瘍	3(0.3)
胆石症	1(0.1)	ウイルス感染	3(0.3)
肝嚢胞	1(0.1)	感染性腸炎	3(0.3)
高ビリルビン血症	1(0.1)	細菌性肺炎	3(0.3)
肝胆道系疾患	1(0.1)	気道感染	3(0.3)
		細菌性扁桃炎	3(0.3)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
クリプトコッカス性肺炎	3(0.3)	歯感染	1(0.1)
消化管感染	2(0.2)	カンピロバクター感染	1(0.1)
ヘルペスウイルス感染	2(0.2)	全身性真菌症	1(0.1)
骨髄炎	2(0.2)	皮膚カンジダ	1(0.1)
腹膜炎	2(0.2)	腰筋膿瘍	1(0.1)
急性腎盂腎炎	2(0.2)	B型肝炎再活性化	1(0.1)
歯膿瘍	2(0.2)	細菌感染	1(0.1)
ウイルス性咽頭炎	2(0.2)	感染性関節炎	1(0.1)
レンサ球菌感染	2(0.2)	非定型マイコプラズマ感染	1(0.1)
ウイルス性腸炎	2(0.2)	細菌性気管支炎	1(0.1)
化膿	2(0.2)	細菌性結膜炎	1(0.1)
トリコフィトン感染症	2(0.2)	細菌性角膜炎	1(0.1)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2(0.2)	マイコプラズマ感染	1(0.1)
眼部単純ヘルペス	2(0.2)	軟部組織感染	1(0.1)
異型肺炎	1(0.1)	感染性脊椎炎	1(0.1)
菌血症	1(0.1)	耳帯状疱疹	1(0.1)
バルトリン腺膿瘍	1(0.1)	播種性帯状疱疹	1(0.1)
体部白癬	1(0.1)	細菌性膀胱炎	1(0.1)
乳房膿瘍	1(0.1)	細菌性腸炎	1(0.1)
気管支肺炎アスペルギルス症	1(0.1)	感染性皮膚膿瘍	1(0.1)
子宮頸管炎	1(0.1)	カンジダ感染	1(0.1)
感染性皮膚炎	1(0.1)	傷害、中毒および処置合併症	20(1.9)
憩室炎	1(0.1)	脊椎圧迫骨折	4(0.4)
耳感染	1(0.1)	腱断裂	2(0.2)
ヘルペス性状湿疹	1(0.1)	腰椎骨折	2(0.2)
精巣上体炎	1(0.1)	熱中症	2(0.2)
丹毒	1(0.1)	圧迫骨折	1(0.1)
眼感染	1(0.1)	足骨折	1(0.1)
せつ	1(0.1)	橈骨骨折	1(0.1)
手足口病	1(0.1)	肋骨骨折	1(0.1)
麦粒腫	1(0.1)	くも膜下出血	1(0.1)
感染	1(0.1)	肉離れ	1(0.1)
肝膿瘍	1(0.1)	挫傷	1(0.1)
細菌性髄膜炎	1(0.1)	熱傷	1(0.1)
伝染性軟属腫	1(0.1)	消化管損傷	1(0.1)
外耳炎	1(0.1)	歯牙破折	1(0.1)
急性中耳炎	1(0.1)	骨挫傷	1(0.1)
慢性中耳炎	1(0.1)	臨床検査	249(23.7)
扁桃周囲膿瘍	1(0.1)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	98(9.3)
百日咳	1(0.1)	リンパ球数減少	44(4.2)
肺炎球菌性肺炎	1(0.1)	血中β-D-グルカン増加	17(1.6)
歯髄炎	1(0.1)	白血球数減少	16(1.5)
膿皮症	1(0.1)	肝機能検査値上昇	15(1.4)
敗血症	1(0.1)	肝機能検査異常	12(1.1)
マイコプラズマ性気管支炎	1(0.1)	血中コレステロール増加	10(1.0)
腔感染	1(0.1)	血中クレアチニン増加	9(0.9)
水痘	1(0.1)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8(0.8)
ウイルス性上気道感染	1(0.1)	血中トリグリセリド増加	7(0.7)
外陰部膿瘍	1(0.1)	肝酵素上昇	7(0.7)
尿路性敗血症	1(0.1)	アミラーゼ増加	6(0.6)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6(0.6)	マグネシウム欠乏	1(0.1)
体重増加	6(0.6)	脂質代謝障害	1(0.1)
血圧上昇	4(0.4)	高アミラーゼ血症	1(0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(0.4)	石灰沈着性関節周囲炎	1(0.1)
脂質異常	4(0.4)	筋骨格系および結合組織障害	81(7.7)
脂質増加	4(0.4)	関節リウマチ	19(1.8)
細胞マーカー増加	4(0.4)	背部痛	12(1.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	3(0.3)	筋痙縮	12(1.1)
血中尿酸増加	3(0.3)	筋肉痛	7(0.7)
胸部 X 線異常	3(0.3)	骨粗鬆症	5(0.5)
低比重リポ蛋白増加	3(0.3)	関節炎	3(0.3)
好中球数減少	3(0.3)	側腹部痛	3(0.3)
血小板数減少	3(0.3)	腰部脊柱管狭窄症	3(0.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(0.3)	関節痛	2(0.2)
拡張期血圧上昇	2(0.2)	変形性関節症	2(0.2)
C-反応性蛋白増加	2(0.2)	変形性脊椎症	2(0.2)
糸球体濾過率減少	2(0.2)	滑液嚢腫	2(0.2)
ヘモグロビン減少	2(0.2)	腱鞘炎	2(0.2)
前立腺特異性抗原増加	2(0.2)	筋骨格硬直	2(0.2)
白血球数増加	2(0.2)	骨痛	1(0.1)
尿中蛋白陽性	2(0.2)	滑液包炎	1(0.1)
細菌検査陽性	2(0.2)	筋膜炎	1(0.1)
血中ビリルビン増加	1(0.1)	関節破壊	1(0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1(0.1)	骨壊死	1(0.1)
心電図 QT 延長	1(0.1)	四肢痛	1(0.1)
心電図 T 波逆転	1(0.1)	顎痛	1(0.1)
尿中血陽性	1(0.1)	顎関節症候群	1(0.1)
高比重リポ蛋白増加	1(0.1)	腋窩腫瘍	1(0.1)
尿蛋白	1(0.1)	筋肉疲労	1(0.1)
視野検査異常	1(0.1)	椎間板突出	1(0.1)
体重減少	1(0.1)	足変形	1(0.1)
血中リン減少	1(0.1)	四肢不快感	1(0.1)
血小板数増加	1(0.1)	椎間板障害	1(0.1)
筋酵素上昇	1(0.1)	四肢腫瘍	1(0.1)
血中尿酸異常	1(0.1)	良性、悪性および詳細不明の新生物	33(3.1)
B 型肝炎 DNA 増加	1(0.1)	(嚢胞およびポリープを含む)	
A 型インフルエンザウイルス検査	1(0.1)	皮膚乳頭腫	3(0.3)
代謝および栄養障害	87(8.3)	子宮平滑筋腫	3(0.3)
脂質異常症	23(2.2)	胃腺癌	2(0.2)
高脂血症	20(1.9)	膀胱癌	2(0.2)
高コレステロール血症	17(1.6)	結腸癌	2(0.2)
高尿酸血症	9(0.9)	胃癌	2(0.2)
糖尿病	3(0.3)	結腸腺癌	1(0.1)
高トリグリセリド血症	3(0.3)	骨新生物	1(0.1)
低リン酸血症	3(0.3)	ボーエン病	1(0.1)
高カリウム血症	2(0.2)	乳癌	1(0.1)
低ナトリウム血症	2(0.2)	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1(0.1)
食欲減退	2(0.2)	脂肪腫	1(0.1)
耐糖能障害	1(0.1)	肺腺癌	1(0.1)
低カルシウム血症	1(0.1)	リンパ腫	1(0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1(0.1)	排尿困難	1(0.1)
腎癌	1(0.1)	血尿	1(0.1)
脂漏性角化症	1(0.1)	腎嚢胞	1(0.1)
小細胞肺癌	1(0.1)	腎障害	1(0.1)
大腸腺腫	1(0.1)	尿閉	1(0.1)
肺の悪性新生物	1(0.1)	糖尿病性腎症	1(0.1)
消化器の良性新生物	1(0.1)	生殖系および乳房障害	16(1.5)
リンパ増殖性障害	1(0.1)	性器出血	4(0.4)
上皮内癌	1(0.1)	良性前立腺肥大症	2(0.2)
外陰新生物	1(0.1)	卵巣嚢胞	2(0.2)
骨外性粘液型軟骨肉腫	1(0.1)	前立腺炎	2(0.2)
神経系障害	71(6.7)	萎縮性外陰陰炎	1(0.1)
頭痛	24(2.3)	子宮頸管ポリープ	1(0.1)
浮動性めまい	8(0.8)	月経過多	1(0.1)
ヘルペス後神経痛	6(0.6)	不正子宮出血	1(0.1)
感覚鈍麻	5(0.5)	卵巣機能不全	1(0.1)
坐骨神経痛	5(0.5)	陰部そう痒症	1(0.1)
体位性めまい	3(0.3)	膣分泌物	1(0.1)
味覚異常	2(0.2)	子宮留水症	1(0.1)
顔面麻痺	2(0.2)	呼吸器、胸郭および縦隔障害	138(13.1)
末梢性ニューロパチー	2(0.2)	上気道の炎症	43(4.1)
嗅覚錯誤	2(0.2)	咳嗽	37(3.5)
自律神経失調	1(0.1)	口腔咽頭痛	23(2.2)
手根管症候群	1(0.1)	喘息	10(1.0)
脳出血	1(0.1)	慢性気管支炎	5(0.5)
頸腕症候群	1(0.1)	アレルギー性鼻炎	5(0.5)
本態性振戦	1(0.1)	間質性肺疾患	3(0.3)
頭部不快感	1(0.1)	喉頭痛	3(0.3)
知覚過敏	1(0.1)	鼻漏	3(0.3)
意識消失	1(0.1)	気管支拡張症	2(0.2)
片頭痛	1(0.1)	鼻出血	2(0.2)
不全単麻痺	1(0.1)	湿性咳嗽	2(0.2)
神経系障害	1(0.1)	肺腫瘍	2(0.2)
失神	1(0.1)	器質化肺炎	2(0.2)
緊張性頭痛	1(0.1)	無呼吸発作	1(0.1)
振戦	1(0.1)	発声障害	1(0.1)
胸郭出口症候群	1(0.1)	呼吸困難	1(0.1)
肋間神経痛	1(0.1)	過換気	1(0.1)
ラクナ梗塞	1(0.1)	鼻閉	1(0.1)
末梢神経病変	1(0.1)	鼻閉塞	1(0.1)
妊娠、産褥および周産期の状態	1(0.1)	胸膜石灰化	1(0.1)
自然流産	1(0.1)	リウマチ肺	1(0.1)
精神障害	7(0.7)	肺空洞形成	1(0.1)
不眠症	5(0.5)	鼻部不快感	1(0.1)
不安障害	2(0.2)	アレルギー性咳嗽	1(0.1)
腎および尿路障害	19(1.8)	びまん性汎細気管支炎	1(0.1)
腎機能障害	6(0.6)	喉頭の炎症	1(0.1)
尿路結石	4(0.4)	気管支壁肥厚	1(0.1)
蛋白尿	3(0.3)	皮膚および皮下組織障害	98(9.3)
尿管結石症	2(0.2)	湿疹	18(1.7)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)	副作用の種類	発現例数(%)
発疹	14(1.3)	過角化	1(0.1)
脱毛症	6(0.6)	網状皮斑	1(0.1)
紅斑	5(0.5)	稗粒腫	1(0.1)
そう痒症	4(0.4)	汗疹	1(0.1)
脂漏性皮膚炎	4(0.4)	爪甲鉤弯症	1(0.1)
皮膚潰瘍	4(0.4)	爪甲剥離症	1(0.1)
ざ瘡	3(0.3)	点状出血	1(0.1)
皮膚嚢腫	3(0.3)	斑状皮疹	1(0.1)
アレルギー性皮膚炎	3(0.3)	斑状丘疹状皮疹	1(0.1)
皮膚乾燥	3(0.3)	丘疹性皮疹	1(0.1)
皮膚炎	2(0.2)	そう痒性皮疹	1(0.1)
ざ瘡様皮膚炎	2(0.2)	顔面腫脹	1(0.1)
薬疹	2(0.2)	爪床出血	1(0.1)
嵌入爪	2(0.2)	中毒性皮疹	1(0.1)
乾癬	2(0.2)	過剰肉芽組織	1(0.1)
蕁麻疹	2(0.2)	皮膚腫瘤	1(0.1)
肝斑	1(0.1)	血管障害	50(4.8)
アトピー性皮膚炎	1(0.1)	高血圧	45(4.3)
接触皮膚炎	1(0.1)	大動脈瘤破裂	1(0.1)
異汗性湿疹	1(0.1)	拡張期高血圧	1(0.1)
環状紅斑	1(0.1)	起立性低血圧	1(0.1)
皮下出血	1(0.1)	末梢血管障害	1(0.1)
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1(0.1)	血管炎	1(0.1)
多汗症	1(0.1)		

同一 SOC(System Organ Class ; 器官別大分類)内において複数の異なる PT(Preferred Terms ; 基本語)が報告された症例については、SOC では 1 例として集計

MedDRA ver. 20.1

(データカットオフ日 : 2018 年 5 月 31 日)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

第Ⅲ相試験 [CL-RAJ3、CL-RAJ4] 併合解析(全期間)

副作用の種類	発現例数(%)		
	ペフィシチニブ		
	100mg(n=278)	150mg(n=276)	100mg+150mg (n=554)
血液およびリンパ系障害	8 (2.9)	9 (3.3)	17 (3.1)
リンパ球減少症	4(1.4)	4(1.4)	8(1.4)
貧血	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
リンパ節症	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
鉄欠乏性貧血	0	1(0.4)	1(0.2)
白血球減少症	1(0.4)	0	1(0.2)
好中球減少症	1(0.4)	0	1(0.2)
心臓障害	2 (0.7)	2 (0.7)	4 (0.7)
動悸	1(0.4)	0	1(0.2)
心膜炎	1(0.4)	0	1(0.2)
洞性頻脈	0	1(0.4)	1(0.2)
頻脈	0	1(0.4)	1(0.2)
耳および迷路障害	4 (1.4)	5 (1.8)	9 (1.6)
回転性めまい	2(0.7)	3(1.1)	5(0.9)
耳痛	2(0.7)	0	2(0.4)
耳鳴	0	2(0.7)	2(0.4)
眼障害	4 (1.4)	4 (1.4)	8 (1.4)
潰瘍性角膜炎	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
白内障	1(0.4)	0	1(0.2)
眼乾燥	1(0.4)	0	1(0.2)
角膜炎	1(0.4)	0	1(0.2)
光視症	1(0.4)	0	1(0.2)
翼状片	0	1(0.4)	1(0.2)
硝子体浮遊物	0	1(0.4)	1(0.2)
胃腸障害	44 (15.8)	54 (19.6)	98 (17.7)
口内炎	7(2.5)	12(4.3)	19(3.4)
悪心	10(3.6)	7(2.5)	17(3.1)
下痢	5(1.8)	9(3.3)	14(2.5)
上腹部痛	4(1.4)	4(1.4)	8(1.4)
便秘	6(2.2)	1(0.4)	7(1.3)
胃食道逆流性疾患	3(1.1)	4(1.4)	7(1.3)
齲歯	4(1.4)	2(0.7)	6(1.1)
嘔吐	2(0.7)	4(1.4)	6(1.1)
胃炎	3(1.1)	2(0.7)	5(0.9)
腹部不快感	0	4(1.4)	4(0.7)
慢性胃炎	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
消化不良	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
胃潰瘍	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
歯周病	2(0.7)	1(0.4)	3(0.5)
口唇炎	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
口内乾燥	0	2(0.7)	2(0.4)
腹痛	1(0.4)	0	1(0.2)
下腹部痛	1(0.4)	0	1(0.2)
肛門潰瘍	0	1(0.4)	1(0.2)
アフタ性潰瘍	1(0.4)	0	1(0.2)
十二指腸潰瘍	1(0.4)	0	1(0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)		
	ペフィシチニブ		
	100mg(n=278)	150mg(n=276)	100mg+150mg (n=554)
びらん性胃炎	0	1(0.4)	1(0.2)
胃十二指腸潰瘍	1(0.4)	0	1(0.2)
歯肉腫脹	0	1(0.4)	1(0.2)
舌炎	0	1(0.4)	1(0.2)
過敏性腸症候群	0	1(0.4)	1(0.2)
口腔内不快感	0	1(0.4)	1(0.2)
大腸ポリープ	1(0.4)	0	1(0.2)
口の錯感覚	0	1(0.4)	1(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(2.2)	11(4.0)	17(3.1)
発熱	1(0.4)	5(1.8)	6(1.1)
末梢性浮腫	0	3(1.1)	3(0.5)
倦怠感	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
浮腫	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
末梢腫脹	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
胸部不快感	1(0.4)	0	1(0.2)
顔面痛	1(0.4)	0	1(0.2)
肝胆道系障害	13(4.7)	17(6.2)	30(5.4)
肝機能異常	11(4.0)	12(4.3)	23(4.2)
薬物性肝障害	0	2(0.7)	2(0.4)
急性胆嚢炎	1(0.4)	0	1(0.2)
肝嚢胞	0	1(0.4)	1(0.2)
高ビリルビン血症	0	1(0.4)	1(0.2)
肝胆道系疾患	0	1(0.4)	1(0.2)
肝損傷	1(0.4)	0	1(0.2)
感染症および寄生虫症	115(41.4)	110(39.9)	225(40.6)
上咽頭炎	46(16.5)	45(16.3)	91(16.4)
帯状疱疹	17(6.1)	9(3.3)	26(4.7)
上気道感染	9(3.2)	15(5.4)	24(4.3)
咽頭炎	12(4.3)	10(3.6)	22(4.0)
気管支炎	12(4.3)	8(2.9)	20(3.6)
膀胱炎	7(2.5)	9(3.3)	16(2.9)
肺炎	8(2.9)	5(1.8)	13(2.3)
インフルエンザ	6(2.2)	4(1.4)	10(1.8)
歯周炎	3(1.1)	5(1.8)	8(1.4)
結膜炎	2(0.7)	5(1.8)	7(1.3)
胃腸炎	3(1.1)	4(1.4)	7(1.3)
口腔ヘルペス	1(0.4)	6(2.2)	7(1.3)
歯肉炎	4(1.4)	2(0.7)	6(1.1)
中耳炎	5(1.8)	1(0.4)	6(1.1)
尿路感染	3(1.1)	3(1.1)	6(1.1)
単純ヘルペス	3(1.1)	2(0.7)	5(0.9)
足部白癬	3(1.1)	2(0.7)	5(0.9)
扁桃炎	3(1.1)	1(0.4)	4(0.7)
蜂巣炎	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
爪の皮膚糸状菌症	2(0.7)	1(0.4)	3(0.5)
腎盂腎炎	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
膿疱性皮疹	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)		
	ペフィシチニブ		
	100mg(n=278)	150mg(n=276)	100mg+150mg (n=554)
副鼻腔炎	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
皮膚感染	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
外陰部腔カンジダ症	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
白癬感染	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
クリプトコッカス性肺炎	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
異型肺炎	1(0.4)	0	1(0.2)
バルトリン腺膿瘍	1(0.4)	0	1(0.2)
体部白癬	0	1(0.4)	1(0.2)
感染性皮膚炎	0	1(0.4)	1(0.2)
精巣上体炎	0	1(0.4)	1(0.2)
皮膚真菌感染	0	1(0.4)	1(0.2)
ウイルス性胃腸炎	1(0.4)	0	1(0.2)
消化管感染	0	1(0.4)	1(0.2)
陰部ヘルペス	1(0.4)	0	1(0.2)
手足口病	1(0.4)	0	1(0.2)
ヘルペスウイルス感染	1(0.4)	0	1(0.2)
食道カンジダ症	0	1(0.4)	1(0.2)
口腔カンジダ症	1(0.4)	0	1(0.2)
爪囲炎	0	1(0.4)	1(0.2)
歯冠周囲炎	0	1(0.4)	1(0.2)
肺炎球菌性肺炎	1(0.4)	0	1(0.2)
歯髄炎	0	1(0.4)	1(0.2)
歯膿瘍	1(0.4)	0	1(0.2)
腔感染	0	1(0.4)	1(0.2)
水痘	1(0.4)	0	1(0.2)
全身性真菌症	1(0.4)	0	1(0.2)
感染性関節炎	1(0.4)	0	1(0.2)
ウイルス性腸炎	1(0.4)	0	1(0.2)
マイコバクテリア感染	1(0.4)	0	1(0.2)
気道感染	1(0.4)	0	1(0.2)
細菌性扁桃炎	1(0.4)	0	1(0.2)
トリコフィトン感染症	1(0.4)	0	1(0.2)
眼部単純ヘルペス	1(0.4)	0	1(0.2)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
脊椎圧迫骨折	0	2(0.7)	2(0.4)
肉離れ	1(0.4)	0	1(0.2)
臨床検査	45(16.2)	55(19.9)	100(18.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	17(6.1)	21(7.6)	38(6.9)
リンパ球数減少	13(4.7)	8(2.9)	21(3.8)
血中β-D-グルカン増加	5(1.8)	5(1.8)	10(1.8)
肝機能検査値上昇	4(1.4)	2(0.7)	6(1.1)
肝機能検査異常	0	5(1.8)	5(0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	4(1.4)	4(0.7)
アマラーゼ増加	3(1.1)	1(0.4)	4(0.7)
血中コレステロール増加	2(0.7)	2(0.7)	4(0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	3(1.1)	3(0.5)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)		
	ペフィシチニブ		
	100mg(n=278)	150mg(n=276)	100mg+150mg (n=554)
血中クレアチニン増加	3(1.1)	0	3(0.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
体重増加	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
肝酵素上昇	2(0.7)	1(0.4)	3(0.5)
拡張期血圧上昇	0	2(0.7)	2(0.4)
血圧上昇	0	2(0.7)	2(0.4)
血中尿酸増加	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
脂質異常	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
血小板数減少	0	2(0.7)	2(0.4)
細胞マーカー増加	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
血中ビリルビン増加	1(0.4)	0	1(0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	1(0.4)	1(0.2)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.4)	1(0.2)
胸部 X 線異常	0	1(0.4)	1(0.2)
心電図 QT 延長	1(0.4)	0	1(0.2)
ヘモグロビン減少	0	1(0.4)	1(0.2)
尿蛋白	0	1(0.4)	1(0.2)
白血球数減少	0	1(0.4)	1(0.2)
血中リン減少	0	1(0.4)	1(0.2)
尿中蛋白陽性	0	1(0.4)	1(0.2)
筋酵素上昇	0	1(0.4)	1(0.2)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.4)	0	1(0.2)
代謝および栄養障害	15 (5.4)	19 (6.9)	34 (6.1)
脂質異常症	6(2.2)	5(1.8)	11(2.0)
高脂血症	1(0.4)	5(1.8)	6(1.1)
高コレステロール血症	2(0.7)	3(1.1)	5(0.9)
高尿酸血症	2(0.7)	2(0.7)	4(0.7)
高トリグリセリド血症	0	2(0.7)	2(0.4)
低リン酸血症	2(0.7)	0	2(0.4)
糖尿病	0	1(0.4)	1(0.2)
高カリウム血症	1(0.4)	0	1(0.2)
低カルシウム血症	0	1(0.4)	1(0.2)
低ナトリウム血症	1(0.4)	0	1(0.2)
マグネシウム欠乏	0	1(0.4)	1(0.2)
筋骨格系および結合組織障害	11 (4.0)	13 (4.7)	24 (4.3)
筋痙縮	3(1.1)	1(0.4)	4(0.7)
筋肉痛	3(1.1)	1(0.4)	4(0.7)
関節リウマチ	2(0.7)	2(0.7)	4(0.7)
背部痛	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
骨粗鬆症	0	2(0.7)	2(0.4)
関節痛	0	1(0.4)	1(0.2)
関節炎	0	1(0.4)	1(0.2)
滑液包炎	0	1(0.4)	1(0.2)
筋膜炎	0	1(0.4)	1(0.2)
腰部脊柱管狭窄症	0	1(0.4)	1(0.2)
滑液嚢腫	0	1(0.4)	1(0.2)
腋窩腫瘍	1(0.4)	0	1(0.2)

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)		
	ペフィシチニブ		
	100mg(n=278)	150mg(n=276)	100mg+150mg (n=554)
筋肉疲労	0	1(0.4)	1(0.2)
足変形	1(0.4)	0	1(0.2)
椎間板障害	1(0.4)	0	1(0.2)
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)	2(0.7)	0	2(0.4)
胃腺癌	1(0.4)	0	1(0.2)
小細胞肺癌	1(0.4)	0	1(0.2)
神経系障害	5(1.8)	18(6.5)	23(4.2)
頭痛	1(0.4)	7(2.5)	8(1.4)
浮動性めまい	0	3(1.1)	3(0.5)
手根管症候群	0	1(0.4)	1(0.2)
味覚異常	0	1(0.4)	1(0.2)
感覚鈍麻	0	1(0.4)	1(0.2)
意識消失	0	1(0.4)	1(0.2)
不全単麻痺	1(0.4)	0	1(0.2)
神経系障害	0	1(0.4)	1(0.2)
嗅覚錯誤	0	1(0.4)	1(0.2)
ヘルペス後神経痛	1(0.4)	0	1(0.2)
坐骨神経痛	1(0.4)	0	1(0.2)
振戦	1(0.4)	0	1(0.2)
胸郭出口症候群	0	1(0.4)	1(0.2)
ラクナ梗塞	0	1(0.4)	1(0.2)
精神障害	2(0.7)	2(0.7)	4(0.7)
不眠症	1(0.4)	2(0.7)	3(0.5)
不安障害	1(0.4)	0	1(0.2)
腎および尿路障害	3(1.1)	1(0.4)	4(0.7)
血尿	1(0.4)	0	1(0.2)
蛋白尿	1(0.4)	0	1(0.2)
腎嚢胞	1(0.4)	0	1(0.2)
腎機能障害	0	1(0.4)	1(0.2)
生殖系および乳房障害	2(0.7)	3(1.1)	5(0.9)
性器出血	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
子宮頸管ポリープ	0	1(0.4)	1(0.2)
卵巣機能不全	1(0.4)	0	1(0.2)
前立腺炎	0	1(0.4)	1(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21(7.6)	20(7.2)	41(7.4)
上気道の炎症	10(3.6)	7(2.5)	17(3.1)
咳嗽	7(2.5)	9(3.3)	16(2.9)
口腔咽頭痛	2(0.7)	3(1.1)	5(0.9)
喉頭痛	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
無呼吸発作	1(0.4)	0	1(0.2)
間質性肺疾患	1(0.4)	0	1(0.2)
湿性咳嗽	0	1(0.4)	1(0.2)
アレルギー性鼻炎	0	1(0.4)	1(0.2)
鼻漏	1(0.4)	0	1(0.2)
肺腫瘍	1(0.4)	0	1(0.2)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)		
	ペフィシチニブ		
	100mg(n=278)	150mg(n=276)	100mg+150mg (n=554)
皮膚および皮下組織障害	16 (5.8)	16 (5.8)	32 (5.8)
湿疹	3(1.1)	4(1.4)	7(1.3)
発疹	2(0.7)	4(1.4)	6(1.1)
脱毛症	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
皮膚炎	2(0.7)	0	2(0.4)
薬疹	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
紅斑	1(0.4)	1(0.4)	2(0.4)
ざ瘡	0	1(0.4)	1(0.2)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.4)	0	1(0.2)
アレルギー性皮膚炎	0	1(0.4)	1(0.2)
アトピー性皮膚炎	0	1(0.4)	1(0.2)
接触皮膚炎	0	1(0.4)	1(0.2)
皮膚乾燥	1(0.4)	0	1(0.2)
異汗性湿疹	1(0.4)	0	1(0.2)
汗疹	1(0.4)	0	1(0.2)
乾癬	1(0.4)	0	1(0.2)
丘疹性皮疹	1(0.4)	0	1(0.2)
脂漏性皮膚炎	1(0.4)	0	1(0.2)
中毒性皮疹	0	1(0.4)	1(0.2)
血管障害	7 (2.5)	15 (5.4)	22 (4.0)
高血圧	5(1.8)	14(5.1)	19(3.4)
拡張期高血圧	0	1(0.4)	1(0.2)
起立性低血圧	1(0.4)	0	1(0.2)
血管炎	1(0.4)	0	1(0.2)

同一 SOC(System Organ Class ; 器官別大分類)内において複数の異なる PT(Preferred Terms ; 基本語)が報告された症例については、SOC では1例として集計

MedDRA ver. 20.1

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

一般的留意事項として記載した。本剤は PTP(Press Through Package)包装の仕様となっているので、日薬連第 240 号(平成 8 年 3 月 27 日付)及び第 304 号(平成 8 年 4 月 18 日付)「PTP 誤飲対策について」に従い設定した。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されているので、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう患者に指導すること。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 臨床試験における重篤な感染症の発現率

第3相試験2試験の併合解析において、報告された100人・年あたりの重篤な感染症の発現率(95%信頼区間)は、本剤100mgで2.8(1.4, 5.4)、150mgで3.0(1.6, 5.6)、本剤合計で2.9(1.9, 4.6)であった。また、後期第2相試験、第3相試験2試験及び継続投与試験の4試験の安全性併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率(95%信頼区間)は、本剤合計で2.5(1.9, 3.2)であった。[1.1、1.2.1、2.1、8.1、11.1.1参照]

15.1.2 臨床試験における悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率

第3相試験2試験の併合解析において、報告された100人・年あたりの悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率(95%信頼区間)は、本剤100mgで1.2(0.5, 3.3)、150mgで0.0、本剤合計で0.6(0.2, 1.6)であった。

後期第2相試験、第3相試験2試験及び継続投与試験の4試験の安全性併合解析において、報告された100人・年あたりの悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率(95%信頼区間)は、本剤合計で0.9(0.6, 1.3)であった。

また、投与期間別の発現状況は下記のとおりであった。[1.1、8.5参照]

投与期間別の悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率

投与期間	評価例数、曝露期間	%(例数)	発現率(/100人・年) (95%信頼区間)
全体	1052例、2332.8人・年	1.9%(20)	0.9(0.6, 1.3)
0~6カ月	1052例、494.6人・年	0.4%(4)	0.8(0.3, 2.2)
6~12カ月	918例、437.3人・年	0.4%(4)	0.9(0.3, 2.4)
12~18カ月	826例、388.2人・年	0.5%(4)	1.0(0.4, 2.7)
18~24カ月	724例、319.4人・年	0.6%(4)	1.3(0.5, 3.3)
24~36カ月	555例、384.3人・年	0.4%(2)	0.5(0.1, 2.1)
36~48カ月	237例、149.0人・年	0.0%(0)	0.0
48~60カ月	110例、101.7人・年	1.8%(2)	2.0(0.5, 7.9)
60カ月~	90例、58.4人・年	0.0%(0)	0.0

15.1.3 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events : MACE)及び悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比(95%信頼区間)はそれぞれ1.33(0.91, 1.94)及び1.48(1.04, 2.09)であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.5参照]

(解説)

15.1.1 「V.5.(7)1) ①重篤な感染症」を参照すること。

15.1.2 「V.5.(7)1) ③悪性腫瘍」を参照すること。

15.1.3 類薬であるトファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要な心血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events : MACE)及び悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率について、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。本剤においても関連性は明らかではないものの心血管系事象及び悪性腫瘍の報告例があり、同様のリスクが懸念されることから設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 本剤は JAK 阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用(日和見感染)がみられた。また、その他に消化管への影響(びらん、潰瘍等)もみられた。[8.1、8.4、8.6 参照]

15.2.2 ラットのがん原性試験(24 カ月間投与)において、良性胸腺腫の発生頻度の上昇が認められた⁷⁷⁾。

(解説)

本剤の非臨床試験結果に基づき記載した。

15.2.1 マウス、ラット及びカニクイザルにおいて反復投与による毒性を評価した。これらの試験では、リンパ球数及び赤血球数の減少等に加え、免疫抑制に起因する二次的な作用(日和見感染)がみられ、ペフィシチニブの薬理作用(JAK 阻害)に関連する免疫系及び造血系への影響がみられた⁷⁸⁾。また、その他に消化管への影響(びらん、潰瘍等)もみられた⁷⁹⁾。

15.2.2 Wistar Hannover ラットに 5、20 及び 50mg/kg/日の投与量で 24 カ月間反復経口投与したがん原性試験において、20mg/kg/日以上群の雌で良性胸腺腫の発生頻度の上昇が認められた。これは本剤の免疫抑制作用により、元来、Wistar 系ラットで比較的高い発生頻度を示す胸腺における潜在的な自然発生腫瘍である良性胸腺腫の発生が助長されたものと考えられた⁷⁷⁾。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁸⁰⁾

1) コアバッテリー試験

被験物質はいずれの試験もペフィシチニブ臭化水素酸塩

評価対象となる組織 (評価項目)	動物種/系統/細胞 (試験方法)	性別及び n/群	投与方法 濃度又は 投与量 [†]	特記すべき所見
中枢神経系 (一般症状及び行動)	SD ラット/ (Irwin の変法)	雄 6	経口 0、10、30、 100mg/kg	100mg/kg まで影響なし
心血管系 (hERG 電流)	hERG チャネル発現 HEK293 細胞(パッチ クランプ法)	5 細胞	<i>In vitro</i> 0、0.1、1、 10 μ mol/L	10 μ mol/L まで明らかな影響なし (10 μ mol/L において 11.7%の抑制傾向が認められたが、統計学的に有意ではなかった)
心血管系 (摘出乳頭筋標本にお ける静止膜電位、活動 電位持続時間、活動電 位振幅及び最大立ち 上がり速度)	モ ル モ ッ ト /Hartley(微小電極法)	5 標本	<i>In vitro</i> 0、0.1、1、 10 μ mol/L	10 μ mol/L まで影響なし
心血管系及び呼吸系 (一般症状、体温、血圧、 心拍数、心電図、血液ガ ス及び血中電解質濃度)	カニクイザル (無麻酔テレメトリー)	雄 4	経口 0、15、30、 60mg/kg	15mg/kg : 影響なし 30mg/kg : 影響なし 60mg/kg : 軟便(投与後 2 時間)、水様便(投与 後 4 時間)及び血中カリウム濃度の減少傾向 (投与後 1~4 時間、統計学的有意差なし)

SD : Sprague Dawley、hERG : ヒト *ether-a-go-go* 関連遺伝子、HEK293 細胞 : ヒト胎児腎細胞由来株化細胞

[†] : 単回投与

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

2) フォローアップ試験

被験物質：ペフィンチニブ臭化水素酸塩、代謝物 M1、M2、M4

評価対象となる組織 (評価項目)	細胞(試験方法)	n/群	投与方法 濃度	特記すべき所見
心血管系 (本薬並びに代謝物 M1、M2 及び M4 : hNav1.5 電流、hCav1.2 電流、hKvLQT1/hminK 電流及び hKv4.3 電流)	hNav1.5 発現 HEK293 細胞、hCav1.2-β2-α2δ 発現 CHO 細胞、 hKvLQT1/hminK 発現 HEK293 細胞、 hKvLQT1/hminK 発現 CHO 細胞 * 及び hKv4.3 発現 HEK293 細胞 (パッチクランプ)	本薬 : 5-13 細胞 代謝物 M1、M2 及び M4 : 5-8 細 胞	<i>In vitro</i> 調製濃度として 0、 0.1、1、10μmol/L(本薬) 0、0.01、0.03、 0.1μmol/L(代謝物 M1) 0、0.1、1、10μmol/L(代 謝物 M2 及び M4)	いずれのチャンネルについ ても、10μmol/L(本薬、代謝 物 M2 及び M4)あるいは 0.1μmol/L(代謝物 M1)まで 影響なし
心血管系 (代謝物 M1、M2 及び M4 : hERG 電流)	hERG チャンネル発現 HEK293 細胞 (パッチクランプ)	5-8 細胞	<i>In vitro</i> 0、0.01、0.03、 0.1μmol/L(代謝物 M1) 0、0.1、1、10μmol/L(代 謝物 M2 及び M4)	10μmol/L(代謝物 M2 及び M4)あるいは 0.1μmol/L(代 謝物 M1)まで影響なし
心血管系 (本薬並びに代謝物 M1、M2 及び M4 : hKir2.1 電流及び hKir6.2/SUR2A 電流)	hKir2.1 発現 HEK293 細 胞及び hKir6.2/SUR2A 発現 HEK293 細胞 (パッチクランプ)	5-8 細胞	<i>In vitro</i> 0、0.01、0.03、 0.1μmol/L(代謝物 M1) 0、0.1、1、10μmol/L(本 薬並びに代謝物 M2 及び M4)	いずれのチャンネルについ ても、10μmol/L(本薬並び に代謝物 M2 及び M4)あ るいは 0.1μmol/L(代謝物 M1)まで影響なし
心血管系 (本薬並びに代謝物 M1、M2 及び M4 : NCX1)	NCX1 発現 HEK293 細 胞 (カルシウム指示薬を 用いた Fluorescence imaging)	8 細胞	<i>In vitro</i> 0.003、0.01、0.03、0.1、 0.3、1、3、10μmol/L ‡	10μmol/L まで影響なし

hNav1.5 : ヒト Nav1.5 ナトリウムチャンネル、hCav1.2 : ヒト Cav1.2 カルシウムチャンネル、hKvLQT1/hminK : ヒト KvLQT1/minK カリウムチャンネル、hKv4.3 : ヒト Kv4.3 カリウムチャンネル、hKir2.1 : ヒト Kir2.1 カリウムチャンネル、hKir6.2/SUR2A : ヒト Kir6.2/SUR2A カリウムチャンネル、NCX1 : 1 型 Na⁺/Ca²⁺交換輸送体、HEK293 細胞 : ヒト胎児腎細胞由来株化細胞、CHO 細胞 : チャイニーズハムスター卵巣由来細胞

‡ : 媒体対照(HEPES [4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid]-buffered physiological saline)及び陽性対照(KB-R7943)に対する相対的な作用強度を評価した。

* : 代謝物 M1、M2、M4 のみ

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(3) その他の薬理試験

1) エリスロポエチン刺激による細胞増殖に対する作用 (*in vitro*)⁸¹⁾

JAK2 依存性反応であるエリスロポエチン刺激によるヒト赤白血病細胞株(TF-1 細胞)の増殖反応に対して、本薬は抑制作用を示し、その IC₅₀ 値は 248nmol/L であった。

2) 各種キナーゼに対する阻害活性 (*in vitro*)⁸²⁾

本薬はリンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ(LCK)、プロテインキナーゼ C α (PKC α)並びにサイクリン依存性キナーゼ 2 及びサイクリン A 複合体(CDK2/CycA)に対して阻害作用を示し、その IC₅₀ 値はそれぞれ 750、680 及び 707nmol/L であった。それら以外の 26 種のタンパク質キナーゼに対する本薬 1000nmol/L の阻害率は、いずれも 50%未満であった。

3) 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)^{83, 84)}

本薬 10 μ mol/L は、各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する結合(54 種類)並びに酵素反応に対する作用(3 種類)のうち、ラット γ アミノ酪酸(Gamma amino butyric acid : GABA)-A 受容体に対してのみ 50%以上の阻害活性を示した。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁸⁵⁾

単回投与毒性試験

動物種	性別	投与経路	投与量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)
SD ラット	雄	経口	500、1000、2000	>2000
	雌			>2000
カニクイザル	雄	経口	500、2000	>2000
	雌			>2000

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験⁷⁸⁾

反復投与毒性試験

動物種	投与期間	投与経路 投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
SD ラット	4 週間	経口 0、3、10、30、 100	10(雌雄)	<u>≧30mg/kg/日</u> ：白血球数及びリンパ球数の減少、胸腺と脾臓の重量減少、胸腺及び腸間膜リンパ節の萎縮、脾臓の髄外造血頻度の低下、胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少、腺胃のびらん及び粘膜表層上皮細胞の巣状性好塩基性化 <u>100mg/kg/日</u> ：下顎リンパ節の萎縮、脾臓のリンパ濾胞萎縮
SD ラット	13 週間	経口 0、1、3、10、100	3(雄) 10(雌)	<u>≧10mg/kg/日</u> ：パイエル板及び腸間膜リンパ節の萎縮、盲腸の粘膜上皮の単細胞壊死 <u>100mg/kg/日</u> ：白血球数及びリンパ球数の減少、胸腺と脾臓の重量減少、胸腺及び下顎リンパ節の萎縮、脾臓の白脾髄の萎縮、うっ血、髄外造血頻度の低下及びヘモジデリン沈着の増加、直腸の粘膜上皮の単細胞壊死及び巣状性の再生、細菌感染
SD ラット	26 週間	経口 0、1、3、10、100	3(雄) 10(雌)	<u>≧3mg/kg/日</u> ：脾臓の白脾髄の萎縮 <u>≧10mg/kg/日</u> ：腸間膜リンパ節の萎縮、脾臓のうっ血 <u>100mg/kg/日</u> ：白血球数及びリンパ球数の減少、脾臓の重量減少、胸腺及び下顎リンパ節の萎縮、脾臓のヘモジデリン沈着の増加、胸骨髄及び大腿骨髄の細胞数減少、細菌感染
カニクイザル	4 週間	経口 0、8、15、30、60	15(雄) 30(雌)	<u>≧30mg/kg/日</u> ：軟便、下痢、胸腺の萎縮、胸骨髄の顆粒球の増加 <u>60mg/kg/日</u> ：嘔吐、赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少、好中球数、白血球数、LDH 及び CK の増加
カニクイザル	13 週間	経口 0、4、8、15、60/30 [†]	8(雄) 4(雌)	<u>≧8mg/kg/日</u> ：盲腸、結腸及び直腸の粘膜固有層の炎症細胞浸潤 <u>≧15mg/kg/日</u> ：好中球数の増加、ヘマトクリット値及び網状赤血球比率の減少 <u>≧60/30mg/kg/日</u> ：瀕死屠殺(雄 1/6 例、雌 3/6 例、摂餌量の減少と消化管障害による衰弱と脱水)、嘔吐、軟便、下痢、リンパ球数、赤血球数、ヘモグロビン濃度の減少、単球数、血小板数、LDH 及び CK の増加、胸腺の萎縮、脾臓及び下顎リンパ節の濾胞萎縮、胃、十二指腸、回腸、盲腸、結腸及び直腸の粘膜固有層の炎症細胞浸潤、びらん、粘膜出血及び/又は上皮の再生
カニクイザル	52 週間	経口 0、2、4、8、15	8(雄) 2(雌)	<u>≧2mg/kg/日</u> ：脾臓の胚中心の萎縮 <u>≧4mg/kg/日</u> ：好中球数の増加、日和見感染(4mg/kg/日のみ) <u>15mg/kg/日</u> ：軟便、下痢、結腸炎、盲腸及び直腸の粘膜固有層の炎症細胞浸潤及び/又は上皮の萎縮

†：60mg/kg/日の投与で雄 1 例と雌 2 例を瀕死屠殺したことから、雄では投与 32 日、雌では投与 29 日から投与量を 30mg/kg/日に減量した。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いる復帰突然変異試験(156~5000 μ g/プレート)において、代謝活性化系(ラット肝 S9)の存在下及び非存在下のいずれの条件においても遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。一方、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験(0.156~180 μ g/mL)では、代謝活性化系の存在下及び非存在下 6 時間処理において、染色体構造異常を持つ細胞及び染色体数的異常を持つ細胞の出現頻度の有意な増加が認められた。しかしながら、SD ラットの肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験(投与量：0、250、500 及び 1000mg/kg/日)において、肝細胞での不定期 DNA 合成の誘発は認められなかった。また、ICR マウスを用いた小核試験(投与量：0、250、500 及び 1000mg/kg)においても、小核誘発性は認められなかった。以上のことから、本薬は生体内で遺伝毒性を示さないと考えられた⁸⁶⁾。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

1) マウス 24 カ月間経口投与がん原性試験⁸⁷⁾

本薬を雌雄各 55 例/群の B6C3F1 マウス(6 週齢)に 10、40 及び 100mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回 24 カ月間反復経口投与した結果、被験物質投与に関連する腫瘍発生を示唆する所見は認められなかった。以上のことから、本薬はマウスに対してがん原性を示さないと判断された。

2) ラット 24 カ月間経口投与がん原性試験⁷⁷⁾

本薬を雌雄各 55 例/群の Wistar Hannover ラット(6 週齢)に 5、20 及び 50mg/kg/日の投与量で 1 日 1 回 24 カ月間反復経口投与した結果、胸腺で良性胸腺腫の発生頻度の上昇が、雌で 20mg/kg/日以上で認められた。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験^{75, 76)}

試験項目	動物種 (n)	投与期間/ 投与量(mg/kg/日)/ 投与経路	結果	無毒性量 (mg/kg/日)
受胎能及び着床までの初期胚発生	SD ラット (1 群雌雄 各 n=20)	雄：交配前 2 週間及び交配期間を含めて剖検の前日まで 雌：交配前 2 週間及び交配期間を経て妊娠 7 日まで 0、10、30、100 経口	一般毒性：一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見に影響を認めず。 生殖機能：性周期、交尾までに要した日数、交尾率、受胎率、黄体数に対する影響を認めず。 <u>100mg/kg/日</u> 初期胚発生：着床後死亡率の増加及び生存胚数の減少。	一般毒性及び生殖機能： 100(雌雄) 初期胚発生に対する無毒性量： 30(雌雄)
胚・胎児発生	SD ラット (1 群雌 n=20)	着床から硬口蓋閉鎖の期間(妊娠 7～17 日) 0、30、100、300 経口	<u>≥30mg/kg/日</u> 胚・胎児：胎児体重の減少。生存胎児数、胚・胎児死亡数、着床後死亡率及び性比に影響を認めず。骨格異常(主には頸椎弓欠損、頸椎欠損、胸椎弓癒合及び肋骨欠損)及び変異(主には頭頂骨、頭頂間骨及び上後頭骨の不完全骨化、頸肋及び波状肋骨)。胸骨分節骨化数の有意な低値。 <u>300mg/kg/日</u> 母動物：一般状態に影響を認めず。 胚・胎児：外表異常(全身性浮腫、爪欠損、小爪、短指、欠指など)の発現率の有意な増加。内臓異常(主には心室中隔膜性部欠損及び鎖骨下動脈起始異常など)及び変異(主には胸腺頸部残留及び左臍動脈など)。	母動物：300 胚・胎児発生： 30 未満
胚・胎児発生	SD ラット (1 群雌 n=19～20) (低用量追加試験)	着床から硬口蓋閉鎖の期間(妊娠 7～17 日) 0、1、3、10 経口	母動物及び胚・胎児への影響なし	胚・胎児発生： 10
胚・胎児発生	NZW ウサギ (1 群雌 n=17～20)	着床から硬口蓋閉鎖の期間(妊娠 6～18 日) 0、1、3、10 経口	<u>10mg/kg/日</u> 母動物：死亡(1 例)、流産(2 例)、外陰部出血(3 例、投与期間後)、摂餌量の減少、胃粘膜に赤色巣(流産の 1 例)。 胚・胎児：胚・胎児死亡数及び着床後死亡率の増加、生存胎児数の減少。胎児体重、性比、胎盤の重量及び外観、胎児の外観、骨格所見、内臓所見、骨化進行度に影響を認めず。	母動物及び胚・胎児発生： 3

IX. 非臨床試験に関する項目

試験項目	動物種 (n)	投与期間/ 投与量(mg/kg/日)/ 投与経路	結果	無毒性量 (mg/kg/日)
出生前及び出生後の発生及び母体の機能	SD ラット (1 群雌 n=18~20)	着床から離乳前日(妊娠 7 日~授乳 20 日) 0、3、10、100 経口	<u>100mg/kg/日</u> 母動物：死亡(1 例、分娩中)。一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見に影響を認めず。 生殖機能：哺育状態に異常なし、出産率、妊娠期間、着床痕数、死産児率、出生児数及び出生率に影響を認めず。 出生児の生存性及び発育：生後 4 日生存率の減少及び体重増加抑制、椎骨及び肋骨における骨格異常(頸椎及び頸椎弓の欠損、肋骨及び胸椎弓の癒合)。 出生児の身体発達、行動及び生殖機能：影響なし	母動物の一般毒性及び生殖機能、出生児の生存性及び発育：10 出生児の身体発達、行動及び生殖機能：100

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 代謝物毒性試験⁸⁸⁾

代謝物 M4 を 100、300 及び 1000mg/kg/日の投与量で雌雄各 10 例/群の SD ラット(7 週齢)に 1 日 1 回 4 週間反復経口投与した。100 及び 300mg/kg/日群では、毒性は認められなかった。1000mg/kg/日群では、雄の全例及び雌 5 例において、内容物増加を伴う盲腸の拡張が認められた。雄では、体重増加量及び摂餌量の減少が投与 1~3 日に認められ、尿 pH の低下及び肝臓重量の僅かな減少が認められた。雌では、AST 及び ALT の僅かな増加が認められたが、投与期間中に認められた全ての変化は、4 週休薬後には消失した。本試験における無毒性量は雌雄とも 300mg/kg/日と結論した。

2) カニクイザルにおけるイムノフェノタイプング試験⁸⁹⁾

本薬を 0、1、3 及び 10mg/kg/日の投与量で各 6 例/群の雄カニクイザルに 1 日 1 回 6 週間反復経口投与した。投与 35 日に、3 及び 10mg/kg/日群で、対照群と比較して、投与前に対するリンパ球数に占める CD3⁺CD16⁺及び CD16⁺細胞(NK 細胞)の細胞数比の低下、10mg/kg/日群では、対照群と比較して、CD3⁺CD16⁺及び CD16⁺細胞数の減少が認められた。投与 41 日においては、3 及び 10mg/kg/日群で、対照群と比較して、投与前に対する CD3⁺CD4⁺(ヘルパー T 細胞)に占める CD28⁺CD95⁻細胞(ナイーブ T 細胞)の細胞数比の低下が認められた。また、10 mg/kg/日群では、対照群と比較して、CD28⁺CD95⁻細胞数の減少が認められた。また、3 及び 10mg/kg/日群でリン酸化 STAT5⁺細胞数/CD3⁺リンパ球数比の低下が認められた。上記の変化は、3 週間の休薬により回復した。雄カニクイザルが本薬の投与によりイムノフェノタイプ及び STAT5 のリン酸化に対して影響を受ける用量は、3 及び 10mg/kg/日であった。

3) 併用毒性試験⁹⁰⁾

SD ラットを用いたタクロリムスとの 4 週間及び 13 週間併用毒性試験において、本薬又はタクロリムス単独投与群で認められた眼毒性、腎毒性、脾毒性、脳と神経毒性、薬理作用による免疫系への影響、あるいはその他の変化は、併用投与により悪化せず、併用投与による新たな毒性も認められなかった。

SD ラットを用いたミコフェノール酸モフェチルとの 4 週間及び 13 週間併用毒性試験において、併用投与による増強作用として、薬理作用による免疫系への影響、貧血性の変化、肝臓の単核細胞浸潤の減少、脾臓の髄外造血頻度の低下、あるいは大腿骨髄及び胸骨髄の細胞数減少について、それらの程度の増強が認められたが、併用投与による新たな毒性は認められなかった。

SD ラットを用いたメトトレキサートとの 4 週間及び 13 週間併用毒性試験において、本薬又はメトトレキサート単独投与群のいずれかに認められた変化は併用投与により悪化することはなかったが、4 週間併用毒性試験では免疫機能の亢進を示唆する腸間膜リンパ節の傍皮質拡大が新たに認められた。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

4) 光毒性試験⁹¹⁾

マウス胎児由来線維芽細胞(Balb/c 3T3 細胞)を用いて、紫外線 A 波照射下及び非照射下において、ペフィシチニブ濃度(3.35~90 μ g/mL)で試験を実施したが、細胞生存率の 50%阻害濃度を算出できなかった。そのため、平均光作用(Mean photo effect : MPE)に基づき判定したところ、MPE は 0.15 未満(実測値 : 0.011)であった。したがって、本薬は、この条件下において Balb/c 3T3 細胞に光毒性誘発性を示さないと結論した。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：スマイラフ錠 50mg、スマイラフ錠 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）
有効成分：ペフィシチニブ臭化水素酸塩
劇薬

2. 有効期間

有効期間：5年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本品はアルミ袋、及びアルミ袋に封入している乾燥剤により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり
くすりのしおり：あり
その他患者向け資料
小冊子「スマイラフを服用される患者さんとご家族へ」（RMP のリスク最小化活動のために作成された資料）
（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参考）

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし
同 効 薬：バリシチニブ、トファシチニブクエン酸塩、ウパダシチニブ水和物等

7. 国際誕生年月日

2019年3月26日(日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
スマイラフ錠 50mg	2019年3月26日	23100AMX00285	2019年5月22日	2019年7月10日
スマイラフ錠 100mg	2019年3月26日	23100AMX00286	2019年5月22日	2019年7月10日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間：2019年3月26日～2027年3月25日

X. 管理的事項に関する項目

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等(平成 18 年厚生労働省告示第 107 号)の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号(平成 20 年 3 月 19 日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT(9 桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
スマイラフ錠 50mg	3999046F1023	3999046F1023	126782201	622678201
スマイラフ錠 100mg	3999046F2020	3999046F2020	126781501	622678101

14. 保険給付上の注意

＜保医発 0521 第 4 号(令和元年 5 月 21 日)より＞

本製剤の効能・効果に関連する使用上の注意において「過去の治療において、メトトレキサートをはじめとする少なくとも 1 剤の抗リウマチ薬等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな症状が残る場合に投与すること。」とされているので、使用に当たっては十分留意すること。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 中島 敦夫：内科 2009；103(4)：655-659 (PRG-24366)
- 2) O'Dell JR：N Engl J Med 2004；350(25)：2591-2602 (PMID: 15201416) (R-07952)
- 3) 三浦 靖史：理学療法ジャーナル 2012；46(9)：857-863 (CIM-00050)
- 4) 厚生労働省研究班編：関節リウマチの診療マニュアル(改訂版)－診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン－2004 日本リウマチ財団 (R-07953)
- 5) Zampeli E et al.：J Autoimmun 2015；65：1-18 (PMID: 26515757) (R-07954)
- 6) Alzabin S et al.：Ann Rheum Dis 2012；71(10)：1741-1748 (PMID: 22550316) (R-07955)
- 7) 山岡邦宏：日本臨床免疫学会会誌 2012；35(2)：112-117 (R-08091)
- 8) Smolen JS et al.：Ann Rheum Dis 2017；76(6)：960-977 (PMID: 28264816) (R-07956)
- 9) 社内報告書：健康成人・食事の影響試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.1) (DIR180415)
- 10) 社内報告書：健康成人・第I相試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.9) (DIR180416)
- 11) 社内報告書：肝機能障害患者試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.15) (DIR180417)
- 12) 社内報告書：腎機能障害患者試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.14) (DIR180418)
- 13) 社内報告書：薬物相互作用試験・メトホルミン(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.17、2.7.2.3.1.2) (DIR180419)
- 14) 社内報告書：関節リウマチ患者・後期第II相試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.23) (DIR180420)
- 15) Takeuchi T et al.：Ann Rheum Dis 2016；75(6)：1057-1064 (PMID: 26672064) (SMR-00010)
- 16) 社内報告書：関節リウマチ患者・第III相試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.25) (DIR180421)
- 17) 社内報告書：関節リウマチ患者・第III相試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.24) (DIR180422)
- 18) 社内報告書：関節リウマチ患者・継続投与試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.28) (DIR180423)
- 19) 社内報告書：継続投与試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.3.2.4) (DIR180469)
- 20) 社内報告書：健康成人・マスバランス試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.11) (DIR180424)
- 21) 社内報告書：薬物相互作用試験・ベラパミル(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.14) (DIR180425)
- 22) 社内報告書：薬物相互作用試験・ミダゾラム(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.15) (DIR180426)
- 23) 社内報告書：薬物相互作用試験・メトトレキサート(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.18) (DIR180427)
- 24) 社内報告書：薬物相互作用試験・ロスバスタチン(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.16) (DIR180428)
- 25) 社内報告書：健康成人・QT/QTc評価試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.22) (DIR180429)
- 26) 社内報告書：薬物相互作用試験・ミコフェノール酸モフェチル(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.19) (DIR180430)
- 27) 社内報告書：薬物相互作用試験・タクロリムス(2019年3月26日承認 CTD2.7.6.20) (DIR180431)
- 28) 社内報告書：全有効性試験の結果の比較検討(2019年3月26日承認 CTD2.7.3.3.2) (DIR180491)
- 29) 社内報告書：有効性評価項目(2019年3月26日承認 CTD2.7.3.1.2.4) (DIR210144)
- 30) Prevoo MLL et al.：Arthritis Rheum 1995；38(1)：44-48 (PMID: 7818570) (R-04126)
- 31) van der Heijde DM et al.：Ann Rheum Dis 1990；49(11)：916-920 (PMID: 2256738) (R-04119)
- 32) Mallya RK et al.：J Rheumatol 1982；9(2)：224-228 (PMID: 7097681) (R-07958)
- 33) Wolfe F：J Rheumatol 1997；24(8)：1477-1485 (PMID: 9263138) (R-07959)
- 34) Fries JF et al.：J Rheumatol 1982；9(5)：789-793 (PMID: 7175852) (R-07960)
- 35) Ramey DR et al.：Arthritis Care & Research 1992；5(3)：119-129 (PMID: 1457486) (R-07957)
- 36) Felson DT et al.：Arthritis Rheum 1995；38(6)：727-735 (PMID: 7779114) (R-04113)
- 37) 社内報告書：臨床試験における重篤な感染症の発現率(2019年3月26日承認 CTD2.7.4.2.1.5.1) (DIR180432)
- 38) 社内報告書：臨床試験におけるその他の感染症の発現率(2019年3月26日承認 CTD2.7.4.2.1.5.2) (DIR180490)
- 39) 社内報告書：臨床試験における悪性腫瘍の発現率(2019年3月26日承認 CTD2.7.4.2.1.5.3) (DIR180433)
- 40) 社内報告書：作用機序(2019年3月26日承認 CTD2.5.1.3.2) (DIR180434)
- 41) Banerjee S et al.：Drugs 2017；77(5)：521-546 (PMID: 28255960) (SMR-00031)
- 42) Yamaoka K, et al.：Genome Biol 2004；5(12)：253, Epub Nov 30 (PMID: 15575979) (R-08092)
- 43) 社内報告書：薬効薬理試験・JAKキナーゼアッセイ(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1) (DIR180435)
- 44) 社内報告書：薬効薬理試験・各種キナーゼアッセイ(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.2.1) (DIR180466)
- 45) 社内報告書：薬効薬理試験・サイトカイン産生(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.2.4) (DIR180436)
- 46) 社内報告書：薬効薬理試験・T細胞増殖(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.2.3) (DIR180437)

X I . 文 献

- 47) 社内報告書：薬効薬理試験・サイトカインシグナル伝達(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.2.5) (DIR180438)
- 48) 社内報告書：薬効薬理試験・ラット関節炎モデル(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.2.6) (DIR180439)
- 49) 社内報告書：薬効薬理試験・ラット関節炎モデル治療的投与(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.2.6) (DIR180440)
- 50) 社内報告書：CYP分子種に対する阻害作用・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.4) (DIR180441)
- 51) 社内報告書：併用他剤に影響を与える可能性(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.3.7.2) (DIR180495)
- 52) 社内報告書：薬物相互作用試験・メトトレキサート(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.2.10) (DIR180496)
- 53) 社内報告書：薬物相互作用試験・ミコフェノール酸モフェチル(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.2.11) (DIR180497)
- 54) 社内報告書：薬物相互作用試験・タクロリムス(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.2.12) (DIR180498)
- 55) 社内報告書：母集団薬物動態解析(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.3.9) (DIR180443)
- 56) 社内報告書：ラット・単回経口投与後の組織内放射能濃度・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.4.5.1) (DIR180445)
- 57) 社内報告書：ラット・胎盤通過性・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.4.5.5) (DIR180500)
- 58) 社内報告書：乳汁中への移行・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.4.5.6) (DIR180446)
- 59) 社内報告書：ラット・反復経口投与後の組織内放射能濃度・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.4.5.3) (DIR180447)
- 60) 社内報告書：ヒト血漿蛋白結合率及び結合蛋白の推定・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.1、2.7.2.3.3) (DIR180444)
- 61) 社内報告書：代謝物の同定及び構造推定・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.21、2.7.2.3.4) (DIR180448)
- 62) 社内報告書：代謝酵素の同定・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.3) (DIR180449)
- 63) 社内報告書：CYP分子種に対する誘導作用・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.5) (DIR180450)
- 64) 社内報告書：排泄(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.3.5) (DIR180501)
- 65) 社内報告書：P-gpに対する基質性の検討・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.6) (DIR180451)
- 66) 社内報告書：BCRPに対する基質性の検討・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.8) (DIR180452)
- 67) 社内報告書：BCRPに対する阻害作用の検討・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.9) (DIR180473)
- 68) 社内報告書：MRP2及びMRP4に対する基質性及び阻害作用の検討・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.10、2.7.2.2.1.11) (DIR180453)
- 69) 社内報告書：MATE1及びMATE2-Kに対する基質性及び阻害作用の検討・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.12、2.7.2.2.1.13) (DIR180454)
- 70) 社内報告書：OATP1B1及びOATP1B3に対する基質性の検討・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.14) (DIR180455)
- 71) 社内報告書：OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用の検討・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.15) (DIR180474)
- 72) 社内報告書：OAT1及びOAT3に対する基質性及び阻害作用の検討・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.16、2.7.2.2.1.17) (DIR180456)
- 73) 社内報告書：OCT1及びOCT2に対する基質性の検討・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.18) (DIR180457)
- 74) 社内報告書：OCT1及びOCT2に対する阻害作用の検討・薬物動態試験(2019年3月26日承認 CTD2.7.2.2.1.19) (DIR180476)
- 75) 社内報告書：ラット、ウサギ・生殖発生毒性試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.6.1～2.6.6.6.5) (DIR180458)
- 76) 社内報告書：ラット・生殖発生毒性試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.6.5) (DIR180459)
- 77) 社内報告書：ラット・がん原性試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.5.6、2.6.6.9.7) (DIR180460)
- 78) 社内報告書：ラット、カンクイザル・反復投与毒性試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.3.1～2.6.6.3.6) (DIR180467)
- 79) 社内報告書：マウス、ラット、カンクイザル・消化管への影響(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.9.4) (DIR180520)
- 80) 社内報告書：安全性薬理試験・コアバッテリー試験、フォローアップ試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.4.1、2.6.2.4.2) (DIR180464)
- 81) 社内報告書：薬効薬理試験・赤白血病細胞増殖(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.3.1) (DIR180461)
- 82) 社内報告書：副次的薬理試験・各種キナーゼアッセイに対する阻害活性(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.3.2) (DIR180462)
- 83) 社内報告書：各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する阻害作用(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.3.3) (DIR180463)
- 84) 社内報告書：副次的薬理試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.2.1.2) (DIR180468)
- 85) 社内報告書：ラット、カンクイザル・単回投与毒性試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.2.1、2.6.6.2.2) (DIR180465)

X I. 文献

- 86) 社内報告書：遺伝毒性試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.1) (DIR180475)
- 87) 社内報告書：マウス・がん原性試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.5.3) (DIR180471)
- 88) 社内報告書：ラット・代謝物毒性試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.8.5) (DIR180481)
- 89) 社内報告書：カニクイザル・免疫フェノタイピング試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.8.6) (DIR180482)
- 90) 社内報告書：ラット・併用毒性試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.1) (DIR180483)
- 91) 社内報告書：Balb/cマウス胎児由来線維芽細胞・光毒性試験(2019年3月26日承認 CTD2.6.6.8.13) (DIR180489)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

台湾で 50mg 錠剤のみ発売されている。(2026 年 1 月現在)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：粉碎

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：経管

2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

- ・【RMP】適正使用ガイド

患者向け資料

- ・【RMP】スマイラフを服用される患者さんご家族へ

医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品情報

スマイラフ錠 50mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/smr/index_smr-50

スマイラフ錠 100mg

https://amn.astellas.jp/di/detail/smr/index_smr-100

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丁目5番1号