

適正使用ガイド

潰瘍性大腸炎※版

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



ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤 薬価基準収載

ジセレカ錠 200mg
100mg

Jyseleca® Tablets フィルゴチニブマレイン酸塩錠

劇薬 処方箋医薬品[※] 注意一医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

<効能共通>

1.1 本剤投与により、結核、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もしくは悪化等が報告されており、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った症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象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、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2、15.1.4-15.1.6 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、日和見感染症等の致命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現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5 参照]

1.2.2 結核

肺外結核(結核性髄膜炎)を含む結核が報告されている。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X線検査に加え、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、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

<関節リウマチ>

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。

<潰瘍性大腸炎>

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬(ステロイド、免疫抑制剤等)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潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状が悪化するおそれがある。][1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5 参照]

2.3 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。][1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]

2.4 末期腎不全患者[7.1、9.2.1、16.6.1 参照]

2.5 重度の肝機能障害を有する患者[9.3.1、11.1.4、16.6.2 参照]

2.6 好中球数が1000/mm³未満の患者[8.6、9.1.9、11.1.3 参照]

2.7 リンパ球数が500/mm³未満の患者[8.6、9.1.10、11.1.3 参照]

2.8 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者[8.6、9.1.11、11.1.3 参照]

2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

投与 開始前

適正な投与患者の選択・・・6～11ページ

- 警告
- 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意
- 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 特定の背景を有する患者に関する注意
- 注意を要するその他の患者
- 併用注意(併用に注意すること)

患者へのインフォームドコンセント・・・11ページ

投与開始前に行う問診・検査・・・12～16ページ

適合

不適合

他の治療をご検討ください

投与 開始時

ジセレカの投与・・・17ページ

- 用法及び用量に関連する注意

投与中

副作用のモニタリング・・・18～54ページ

- 専門医との連携
- 患者への注意事項
- 注意を要する事象とその対策



I. はじめに	4
II. ジセレカの作用機序	5
III. 投与開始前の確認事項	6
1. 警告	6
2. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意	6
3. 禁忌(次の患者には投与しないこと)	6
4. 特定の背景を有する患者に関する注意	7
5. 注意を要するその他の患者	10
6. 併用注意(併用に注意すること)	11
7. インフォームドコンセント	11
8. 投与開始前に行う問診・検査	12
IV. 投与開始時の確認事項	17
1. 用法及び用量に関連する注意	17
V. 投与中の確認事項	18
1. 専門医との連携	18
2. 患者への注意事項	18
3. 注意を要する事象とその対策	19
①重篤な感染症	19
②帯状疱疹	23
③静脈血栓塞栓症	25
④消化管穿孔	27
⑤肝機能障害	28
⑥間質性肺炎	32
⑦好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少	33
⑧B型肝炎ウイルスの再活性化	43
⑨悪性腫瘍	44
⑩心血管系事象	46
⑪横紋筋融解症、ミオパチー	50
⑫低リン血症	53
VI. 安全性情報	55
1. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 (寛解導入試験、コホートA:生物学的製剤未治療)	55
2. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 (寛解導入試験、コホートB:生物学的製剤既治療)	56
3. ベースライン時の免疫調節剤又は全身性ステロイド剤併用有無別の 有害事象の概要(寛解導入試験)	58
4. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象(寛解維持試験)	59
5. 寛解維持試験ベースライン時の免疫調節剤又は全身性ステロイド剤併用有無別の 有害事象の概要(寛解維持試験)	61
6. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象(長期継続投与試験)	62
VII. 参考	66
1. 試験概要	66

1. はじめに

この適正使用ガイドは、潰瘍性大腸炎の治療において、ジセレカ（一般名：フィルゴチニブマレイン酸塩）を適正にご使用いただくために、用法及び用量、投与前の注意、注意を要する事象等について解説したものです。

ジセレカは、ギリアド・サイエンシズ社（米国）とGalapagos NV社（ベルギー）により共同開発された「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」及び「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）」に対するヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤です。JAKは、自然免疫応答及び獲得免疫応答に關与する複数のサイトカイン、成長因子、及びケモカイン受容体の下流のシグナル伝達の重要なメディエーターです。本剤はJAKを阻害することで、炎症性サイトカイン等の作用を広範に抑制することが期待されます。

ジセレカの使用に際しましては、最新の添付文書及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。

※関節リウマチ患者に対するジセレカの使用につきましては、別冊（関節リウマチ版の適正使用ガイド）をご参照ください。



II. ジセレカの作用機序

フィルゴチニブは、JAKに対する選択的なアデノシン三リン酸(ATP)競合的阻害剤です^{1,2,3)}。

JAKは、サイトカイン又は成長因子-受容体相互作用から生じるシグナルを細胞膜に伝達し、造血、サイトカインシグナル伝達、及び免疫細胞機能の細胞プロセスに影響を及ぼす細胞内酵素です。シグナル伝達経路内で、JAKは遺伝子発現を含む細胞内活性を調節するシグナル伝達兼転写活性化因子(STAT)をリン酸化し、活性化します。フィルゴチニブはJAKを選択的に阻害しSTATのリン酸化と活性化を阻害することによってシグナル伝達経路を調節します⁴⁾。

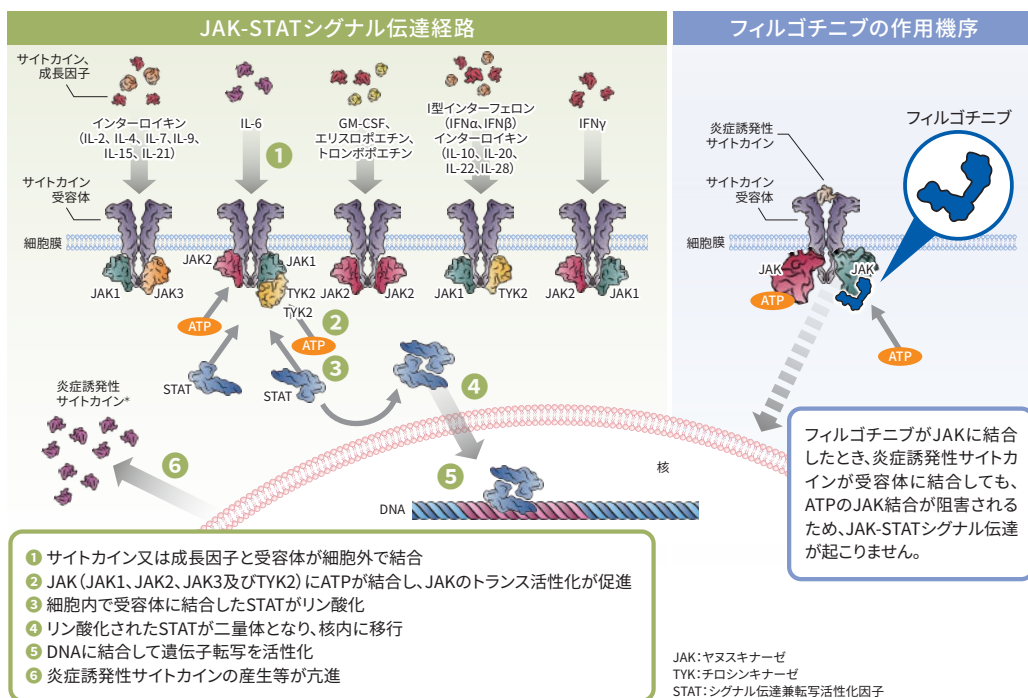
ヒト及びげっ歯類の全血を用いたアッセイにおけるSTATのリン酸化等に対するフィルゴチニブ及びその主要代謝物(GS- 829845)のIC₅₀は以下の表のとおりでした²⁾。

● ヒト全血におけるSTATのリン酸化等に対するフィルゴチニブ及びGS- 829845の阻害活性²⁾

刺激	検討された反応	関与するJAK	IC ₅₀ (nmol/L)	
			フィルゴチニブ	GS-829845
IL-6	STAT1リン酸化	JAK1	629~1,180	11,850~11,917
IL-2	STAT5リン酸化	JAK1/JAK3	1,789	19,626
IFN α	STAT1リン酸化	JAK1/TYK2	506~1,127	15,423
IL-6	STAT3リン酸化	JAK1/JAK2/TYK2	2,632~3,410	28,860
IL-2	IFN γ 産生	JAK1/JAK3	316	実施なし
GM-CSF	STAT5リン酸化	JAK2	17,453	> 100,000
TPO	STAT3リン酸化	JAK2	7,118	実施なし

刺激条件は以下のとおり：IL-6(10、30又は750ng/mL)、IL-2(4又は10ng/mL)、IFN α (5ng/mL又は1,000U/mL)、GM-CSF(20pg/mL)、TPO：トロンボポエチン(30ng/mL)

● JAK-STATシグナル伝達経路の概略^{5,6)}とフィルゴチニブの作用機序



*：IFN α / β / γ 、IL-2,4,6,7,9,10,15,20,21,22,28

文献5),6)より改変、作図

1)社内資料：非臨床薬理 - *In vitro* 生化学アッセイ [30, 31, 94, 95, 109, 0163]
 2)社内資料：非臨床薬理 - 全血アッセイ
 3)社内資料：非臨床薬理 - 細胞アッセイ

4)Banerjee S, *et al.* *Drugs*. 77 : 521-546, 2017
 5)O'Shea JJ, *et al.* *Annu Rev Med*. 66 : 311-28, 2015
 6)Rawlings JS, *et al.* *J Cell Sci*. 117(Pt 8) : 1281-3, 2004

III. 投与開始前の確認事項

1. 警告

1. 警告(抜粋)

<効能共通>

1.1 本剤投与により、結核、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もしくは悪化等が報告されており、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った症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象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、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2、15.1.4-15.1.6参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

肺炎、敗血症、日和見感染症等の致命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現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5参照]

1.2.2 結核

肺外結核(結核性髄膜炎)を含む結核が報告されている。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X線検査に加え、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、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

<潰瘍性大腸炎>

1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬(ステロイド、免疫抑制剤等)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潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果(抜粋)

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

5. 効能又は効果に関連する注意(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

5.2 過去の治療において、少なくとも1剤の既存治療薬(ステロイド、免疫抑制剤等)による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

5.3 本剤は生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験において、主要評価項目である投与10週時に寛解を達成した被験者の割合で、プラセボ群との有意差が認められていないことから、「17. 臨床成績」の項の内容を十分理解した上で、適応患者を選択すること。[17.1.4参照]

3. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状が悪化するおそれがある。][1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5参照]

2.3 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。][1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

2.4 末期腎不全患者[7.1、9.2.1、16.6.1参照]

2.5 重度の肝機能障害を有する患者[9.3.1、11.1.4、16.6.2参照]

2.6 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.6、9.1.9、11.1.3参照]

2.7 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.6、9.1.10、11.1.3参照]

2.8 ヘモグロビン値が $8\text{g}/\text{dL}$ 未満の患者[8.6、9.1.11、11.1.3参照]

2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]



4. 特定の背景を有する患者に関する注意

対象	解説及び注意事項
● 感染症(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者	<ul style="list-style-type: none">・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ります。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してください。・本剤投与中に発熱、倦怠感等がみられた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者にご指導ください。・<u>本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症から回復し、病態がコントロールできるようになるまで投与を中止してください。</u>
● 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)又は結核感染が疑われる患者	<ul style="list-style-type: none">・結核の既感染者では、本剤投与により結核を活動化させる可能性があります。・<u>本剤の投与前に、結核に関する問診、胸部X線検査に加え、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実施してください。また、適宜、胸部CT検査等により結核感染の有無を確認してください。</u>・<u>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ご相談ください。</u>以下のいずれかに該当する患者には、原則として本剤の投与前に適切な抗結核薬を投与してください。<ol style="list-style-type: none">1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致する、又は推定される陰影を有する患者2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者3)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4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者・本剤投与中も<u>胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行い、結核の発現には十分に注意してください。</u>・持続する咳、発熱等の結核を疑う症状が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者にご指導ください。 <p>⇒結核スクリーニング検査については14ページをご参照ください</p>
● 易感染性の状態にある患者	<ul style="list-style-type: none">・易感染性の状態にある患者では、本剤の免疫反応を減弱する作用により、感染症を発現するリスクが増加する可能性があります。・本剤の投与に際しては十分な観察を行い、<u>感染症の発現や増悪に注意してください。</u> <p>⇒重篤な感染症については19ページをご参照ください</p>
● 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)	<ul style="list-style-type: none">・<u>本剤の投与前に、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。</u>本剤投与によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。・<u>B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者では、肝機能検査値やHBV DNAを定期的に確認し、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。</u>HBV DNAが検出された場合は肝臓専門医にご相談ください。 <p>⇒B型肝炎ウイルス検査については15ページをご参照ください ⇒B型肝炎ウイルスの再活性化については43ページをご参照ください</p>
● C型肝炎患者	<ul style="list-style-type: none">・活動性C型肝炎患者は臨床試験では除外されています。
● 腸管憩室のある患者	<ul style="list-style-type: none">・腸管憩室のある患者では、本剤の投与により消化管穿孔が現れることがあります。・<u>本剤投与中に異常が認められた場合には、投与を中止し、腹部X線検査、腹部CT検査等を実施するなど、十分に観察し、適切な処置を行ってください。</u> <p>⇒消化管穿孔については27ページをご参照ください</p>

III. 投与開始前の確認事項

対象	解説及び注意事項
<p>● 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者では、本剤の投与により肺塞栓症及び深部静脈血栓症が現れることがあります。 ・ 本剤の投与に際しては十分な観察を行い、慎重に投与してください。 ・ <u>本剤投与中に異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。</u> <p>⇒静脈血栓塞栓症については25ページをご参照ください</p>
<p>● 間質性肺炎の既往歴のある患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺炎の既往歴のある患者では、本剤の投与により間質性肺炎が現れることがあります。 ・ 本剤の投与開始後は<u>定期的</u>に問診を行い、間質性肺炎の発現に注意してください。 ・ <u>本剤投与中に異常が認められた場合には、胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止してください。また、ニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定値等)を考慮に入れ、適切な処置を行ってください。</u> <p>⇒間質性肺炎については32ページをご参照ください</p>
<p>● 好中球減少のある患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の投与により好中球数が更に減少することがあります。 ・ 好中球減少により、感染症を発現するリスクが増加する恐れがあります。 ・ <u>本剤の投与前に好中球数を測定するとともに、投与開始後は定期的に血液検査を行い、好中球数を確認してください。</u> ・ <u>好中球数が1,000/mm³未満の場合は、本剤を投与しないでください。</u> ・ <u>本剤投与開始後、好中球数が1,000/mm³未満になった場合には、1,000/mm³以上となるまで本剤の投与を中断してください。</u> <p>⇒好中球数減少については33ページをご参照ください</p>
<p>● リンパ球減少のある患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の投与によりリンパ球数が更に減少することがあります。 ・ リンパ球減少により、感染症を発現するリスクが増加する恐れがあります。 ・ <u>本剤の投与前にリンパ球数を測定するとともに、投与開始後は定期的に血液検査を行い、リンパ球数を確認してください。</u> ・ <u>リンパ球数が500/mm³未満の場合は、本剤を投与しないでください。</u> ・ <u>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断してください。</u> <p>⇒リンパ球数減少については33ページをご参照ください</p>
<p>● ヘモグロビン値減少のある患者</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の投与によりヘモグロビン値が更に減少することがあります。 ・ <u>本剤の投与前にヘモグロビン値を測定するとともに、投与開始後は定期的に血液検査を行い、ヘモグロビン値を確認してください。</u> ・ <u>ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合は、本剤を投与しないでください。</u> ・ <u>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、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断してください。</u> <p>⇒ヘモグロビン値減少については33ページをご参照ください</p>



対象	解説及び注意事項
● 腎機能障害患者	<ul style="list-style-type: none">・ <u>末期腎不全患者(eGFR < 15mL/min/1.73m²)は臨床試験で除外されています。本剤を投与しないでください。</u>・ <u>重度の腎機能障害患者(15 ≤ eGFR < 30mL/min/1.73m²)では、本剤投与の適否を慎重に検討したうえで、100mgを1日1回投与してください。</u>また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意してください。・ <u>中等度の腎機能障害患者(30 ≤ eGFR < 60mL/min/1.73m²)では、100mgを1日1回投与してください。</u> <p>⇒用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については17ページをご参照ください</p>
● 肝機能障害患者	<ul style="list-style-type: none">・ 本剤の投与によりトランスアミナーゼ値が上昇することがあります。・ <u>本剤の投与前にトランスアミナーゼ値を測定するとともに、投与開始後は十分に観察してください。</u>・ 重度の肝機能障害(Child-Pugh分類 C*)のある患者は臨床試験では除外されています。<u>重度の肝機能障害のある患者には本剤を投与しないでください。</u> <p>*Child-Pugh分類 C：肝障害度の評価方法であるChild-Pugh分類を用い、脳症、腹水、血清ビリルビン値(mg/dL)、血清アルブミン値(g/dL)、プロトロンビン活性値(%)の5項目につき、それぞれ障害の程度で点数をつけ、合計が10～15点のものを重度(Child-Pugh分類 C)とする。</p> <p>⇒肝機能障害については28ページをご参照ください</p>
● 生殖能を有する者	<ul style="list-style-type: none">・ 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも<u>1月経周期は適切な避妊を行うようご指導ください。</u>・ 生殖可能な男性には、本剤の投与による<u>精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性について説明したうえで、投与を開始してください。</u> <p>[動物実験(ラット、イヌ)の結果]</p> <ul style="list-style-type: none">・ ラットではヒトにジセレカ200mgを1日1回投与したときの約7.3倍の曝露量(AUC)で精子形成障害及び受胎能の低下が認められ、イヌではヒトにジセレカ200mgを1日1回投与したときの約5.1倍の曝露量(AUC)で精子形成障害が認められました。 <p>⇒患者への注意事項については18ページをご参照ください</p>
● 妊婦	<ul style="list-style-type: none">・ <u>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でください。</u> <p>[動物実験(ラット、ウサギ)の結果]</p> <ul style="list-style-type: none">・ ラット及びウサギでは、ヒトにジセレカ200mgを1日1回投与したときと同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性(内臓及び骨格奇形)が認められました。
● 授乳婦	<ul style="list-style-type: none">・ <u>本剤投与中の授乳は控えるようご指導ください。</u>ヒト母乳中への移行は不明ですが、動物実験では授乳中の仔ラットの血漿中に、乳汁由来と考えられるフィルゴチニブが検出されています。
● 小児等	<p>小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していません。<u>小児等への投与は行わないでください。</u></p>
● 高齢者	<p>一般に高齢者では生理機能が低下しています。<u>患者の状態を十分観察しながら、用量に留意して慎重に投与してください。</u></p>

III. 投与開始前の確認事項

5. 注意を要するその他の患者

対象	解説及び注意事項
● ヘルペスウイルスの既感染者	<ul style="list-style-type: none">ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化(带状疱疹等)が報告されています。<u>带状疱疹の徴候や症状の発現が認められた場合には、本剤の投与を中断して適切な処置を行ってください。</u>带状疱疹の予防や症状軽減のために、ワクチンの活用もご検討ください。皮膚の発疹や痛み等の症状が現れた場合には早期に受診するよう患者にご指導ください。 <p>⇒带状疱疹については23ページをご参照ください</p>
● ワクチン接種予定者	<ul style="list-style-type: none">感染症の発現リスクを否定できないため、<u>本剤投与開始直前及び投与中の生ワクチン*</u>の接種は行わないでください。
● 悪性腫瘍の既往歴のある患者	<ul style="list-style-type: none">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ます。本剤との因果関係は確認されていませんが、<u>悪性腫瘍の発現には注意してください。</u> <p>⇒悪性腫瘍については44ページをご参照ください</p>
● 脂質異常症を有する患者	<ul style="list-style-type: none">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認められることがあります。<u>本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認してください。</u>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してください。 <p>⇒脂質代謝異常については46ページをご参照ください</p>

*水痘、麻疹、風しん、BCG、ムンプス等



6. 併用注意(併用に注意すること)

現時点では本剤との併用に注意すべき薬剤はありません。

7. インフォームドコンセント

本剤で治療される患者及びそのご家族に対しては、事前に本剤投与のベネフィットとリスクを十分に説明してご理解いただき、治療について同意を得てから投与を開始してください。

本剤投与のベネフィットがリスクを上回る場合に投与してください。

患者とご家族の同意取得にあたっては、以下を参考にご説明ください。

- ジセレカは潰瘍性大腸炎(既存治療で効果不十分な中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法)の治療薬です。
- ジセレカはJAK活性を阻害し、潰瘍性大腸炎の症状を軽減します。
- ジセレカは、潰瘍性大腸炎を完治させる薬剤ではありません。
- すべての潰瘍性大腸炎患者に効果があらわれるわけではありません。
- ジセレカはJAK活性を阻害することから、結核を含む感染症を悪化又は顕在化させる可能性があります。
- 投与後に重篤な感染症、带状疱疹等の副作用が発現する可能性があります(⇒19、23ページ)。感染が疑われる症状がみられた場合は速やかに主治医、看護師又は薬剤師にご相談ください。
- ジセレカとの関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現が報告されています。
- 妊娠可能な女性では、ジセレカ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必要があります。
- 生殖可能な男性では、ジセレカの投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性があります。

III. 投与開始前の確認事項

8. 投与開始前に行う問診・検査

● 投薬前チェックリスト

以下の項目を確認のうえ、本剤の投与を開始してください。

本剤の適応の確認			
本剤の使用目的	潰瘍性大腸炎 <input type="checkbox"/>	その他 <input type="checkbox"/>	他の治療法をご検討ください。 ※関節リウマチ患者に投与する場合は、関節リウマチ版の適正使用ガイドをご参照ください。
潰瘍性大腸炎の治療歴	治療歴あり <input type="checkbox"/>	治療歴なし <input type="checkbox"/>	本剤の効能又は効果は「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)」です。本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬(ステロイド、免疫抑制剤等)による治療をご検討ください。
患者情報・既往歴の確認			
本剤の成分に対する過敏症の既往歴	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
年 齢	成人 (65歳未満) <input type="checkbox"/>	高齢者 (65歳以上) <input type="checkbox"/>	一般に高齢者では生理機能が低下しています。患者の状態を十分観察しながら、用量に留意して慎重に投与してください。
		小児 <input type="checkbox"/>	小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していません。小児等への投与は行わないでください。
感染症の合併	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	本剤の投与開始前にベネフィットとリスクを考慮し、慎重に投与してください。本剤投与中は患者の状態を十分観察してください。重篤な感染症(敗血症、結核、肺炎等)を有する患者への本剤の投与は禁忌です。 ⇒6ページ
授 乳	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	本剤投与中の授乳は行わないでください。
妊婦または妊娠している可能性	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
血液検査結果の確認			
好中球減少 (1,000/mm ³ 未満)	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
リンパ球減少 (500/mm ³ 未満)	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	
ヘモグロビン値減少 (8g/dL未満)	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	



腎機能の確認			
腎機能 eGFR値 (mL/min/1.73m ²)	eGFR ≥ 60 (正常又は軽度) <input type="checkbox"/>		200mgを1日1回投与してください。 (患者の状態に応じて100mgを1日1回)
	30 ≤ eGFR < 60 (中等度) <input type="checkbox"/>		100mgを1日1回投与してください。 ※重度の腎機能障害患者では投与の適否 を慎重に判断してください。
	15 ≤ eGFR < 30 (重度) <input type="checkbox"/>		
	eGFR < 15 (末期腎不全) <input type="checkbox"/>		本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
肝機能の確認			
重度の肝機能障害 (Child-Pugh分類 C)	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
結核感染の確認			
活動性結核	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
胸部画像検査による 陳旧性結核所見	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	必要に応じて本剤の投与開始前に 抗結核薬を投与してください。 ⇒14ページ
結核の治療歴 (肺外結核を含む)	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	
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	陰性又は +1、2 <input type="checkbox"/>	陽性又は +3 <input type="checkbox"/>	
結核患者との濃厚接触歴	無 <input type="checkbox"/>	有 <input type="checkbox"/>	
B型肝炎の確認			
HBs抗原	陰性 <input type="checkbox"/>	陽性 <input type="checkbox"/>	肝臓専門医に相談し、適切に対応してくだ さい。⇒15ページ
HBc抗体/HBs抗体	陰性 <input type="checkbox"/>	陽性 <input type="checkbox"/>	本剤の投与開始前にHBV DNA定量検査を 実施してください。20 IU/mL(1.3 LogIU/ mL)以上の場合は肝臓専門医に相談し、適 切に対応してください。⇒15ページ

III. 投与開始前の確認事項

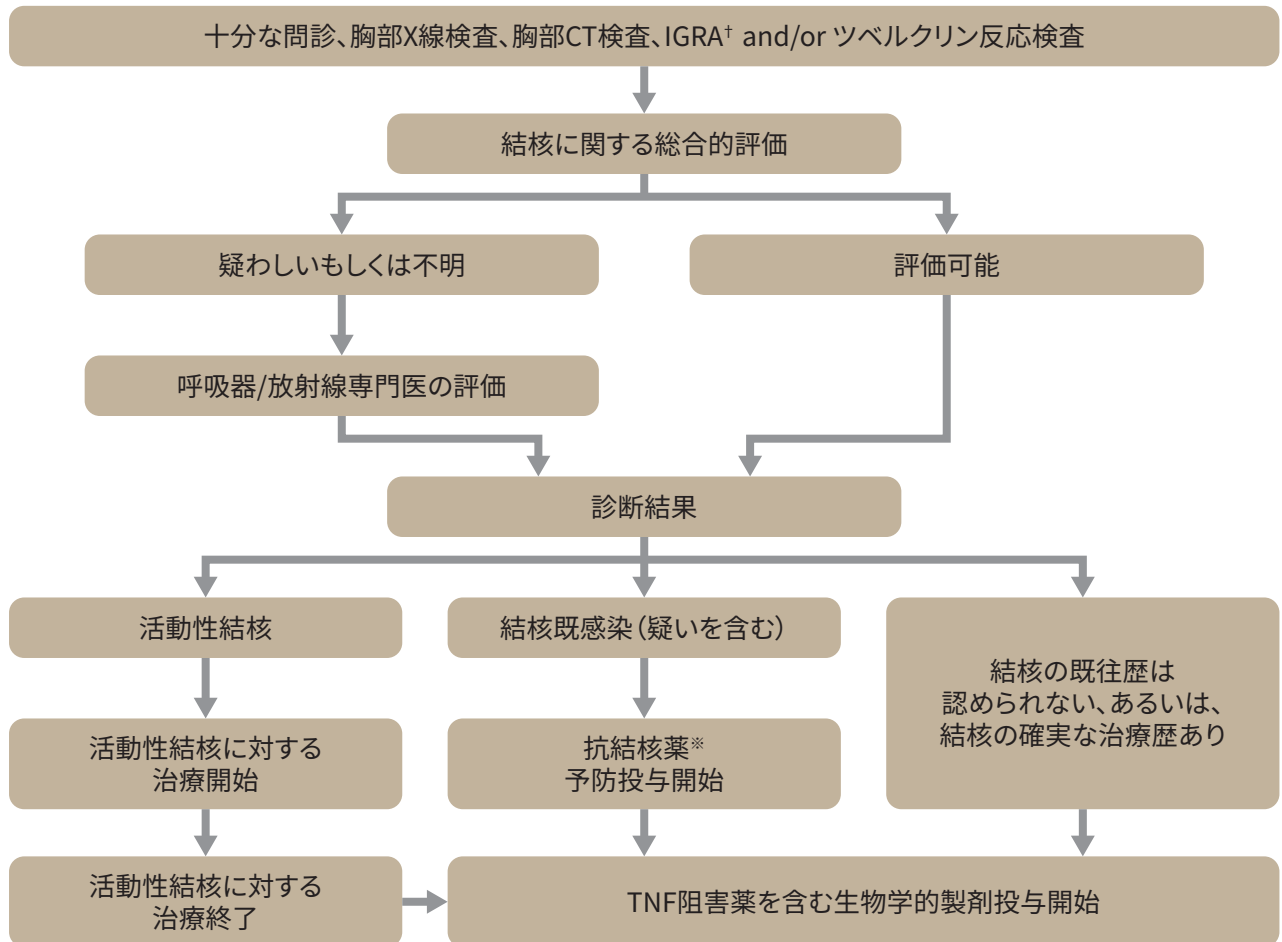
<結核スクリーニング検査>

本剤の投与開始前に結核スクリーニング検査を実施してください。

結核の活動性が明らかになった場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先して行ってください。

結核が否定できた場合又は十分な結核治療歴があると判断できた場合は本剤を投与できますが、本剤投与中の綿密な経過観察が必要です。

● 生物学的製剤投与時の結核予防対策 参考



※TNF阻害薬投与に先立つ3週間、抗結核薬(INH等)の投与を行い、以後も計6~9カ月間並行して投与。

†インターフェロンγ遊離試験

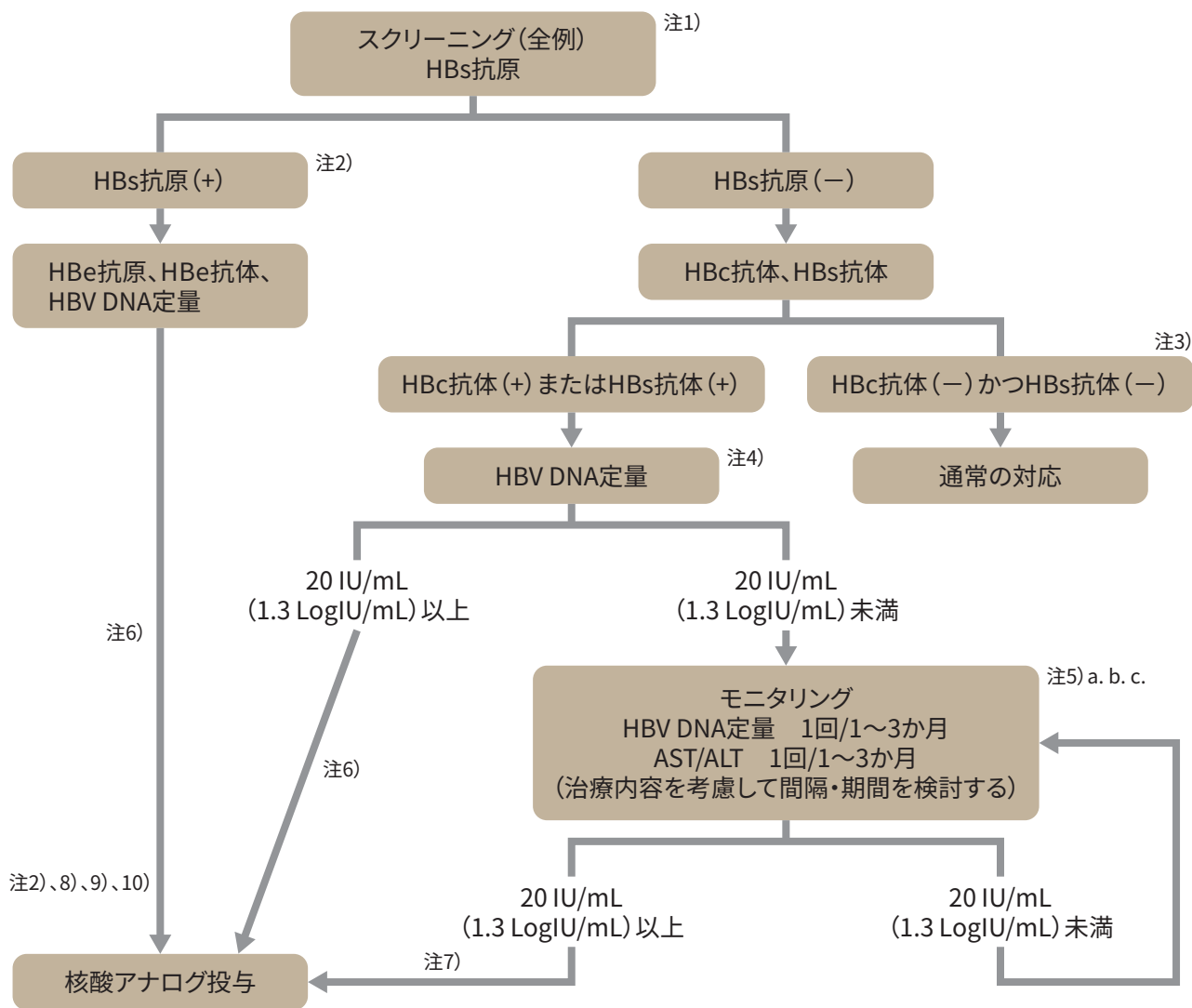
日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版作成委員会：炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版 日本呼吸器学会, 2020



< B型肝炎ウイルス検査 >

本剤の投与開始前に下図に従ってスクリーニングを実施し、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者では、肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行ってください。HBV DNAが検出された場合は肝臓専門医に相談し、適切な処置を行ってください。

● 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン 参考



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

III. 投与開始前の確認事項

- 注1) 免疫抑制・化学療法前に、HBVキャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。HBs抗原、HBc抗体およびHBs抗体を測定し、HBs抗原が陽性のキャリアか、HBs抗原が陰性でHBs抗体、HBc抗体のいずれか、あるいは両者が陽性の既往感染かを判断する。HBs抗原・HBc抗体およびHBs抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs抗体単独陽性(HBs抗原陰性かつHBc抗体陰性)例においても、HBV再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。また、すべての症例において核酸アナログの投与開始ならびに終了にあたって肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注3) 初回化学療法開始時にHBc抗体、HBs抗体未測定の前治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。
- 注4) 既往感染者の場合は、リアルタイムPCR法によりHBV DNAをスクリーニングする。
- 注5) a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(土ステロイド)、フルダラビンをを用いる化学療法および造血幹細胞移植：既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
- b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合：頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1〜3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
- c. 副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法：HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定(感度0.005 IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度2.1 log U/mL)で代用することは可能である。
- 注6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する(20 IU/mL未満陽性の場合、別のポイントでの再検査を推奨する)。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性(低値陽性)あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。
- 注8) 核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。
- 注9) 下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
- ①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。
- ②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、(1)免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。(2)この継続期間中にALT(GPT)が正常化していること(ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く)。(3)この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。(4)HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。
- 注10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月, P.98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b (2022年10月参照)

IV. 投与開始時の確認事項



1. 用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

<効能共通>

7.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mgを1日1回経口投与する。

[2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR : mL/min/1.73m ²)	投与量
正常又は軽度	eGFR ≥ 60	200mgを1日1回 (患者の状態に応じて100mgを1日1回)
中等度	30 ≤ eGFR < 60	100mgを1日1回
重度(※)	15 ≤ eGFR < 30	100mgを1日1回
末期腎不全	eGFR < 15	投与しないこと

※投与の適否を慎重に判断すること。

<潰瘍性大腸炎>

7.3 本剤の投与開始後10週を目安として効果の有無を判断し、臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、他の治療法への切り替えを考慮すること。

7.4 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TNFα阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物製剤や他のJAK阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
[8.1参照]

解説

● 腎機能障害のある患者

腎排泄はフィルゴチニブ及びその主要代謝物(GS-829845)の重要な排泄経路であるため、腎機能障害を有する患者ではクリアランスの低下によりフィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量が増加すると予測されます。腎機能障害を有する被検者の薬物動態に及ぼすフィルゴチニブ及びGS-829845の影響を評価した第Ⅰ相試験では、腎機能が正常な被検者(eGFR ≥ 90mL/min/1.73m²)と比較して、軽度の腎機能障害(eGFR 60 ~ < 90mL/min/1.73m²)のある被検者におけるAUCはフィルゴチニブが1.1倍、GS-829845が1.2倍、中等度の腎機能障害(eGFR 30 ~ < 60mL/min/1.73m²)のある被検者におけるAUCはフィルゴチニブが1.4倍、GS-829845が1.7倍、重度の腎機能障害(eGFR 15 ~ < 30mL/min/1.73m²)のある被検者におけるAUCはフィルゴチニブが1.5倍、GS-829845が2.7倍に増加しました。なお、末期腎不全患者を対象とした臨床試験は実施していません。

以上より、軽度の腎機能障害患者(eGFR ≥ 60mL/min/1.73m²)における用量調節は必要ありません。ただし、腎機能が正常な患者と同様に患者の状態に応じてジセレカの用量を1日1回100mgとしてください。中等度の腎機能障害患者(30mL/min/1.73m² ≤ eGFR < 60mL/min/1.73m²)又は重度の腎機能障害患者(15mL/min/1.73m² ≤ eGFR < 30mL/min/1.73m²)では、ジセレカの用量は1日1回100mgとし、重度の腎機能障害患者では投与の適否を慎重に判断してください。末期腎不全患者(eGFR < 15mL/min/1.73m²)には、本剤を投与しないでください。

V. 投与中の確認事項

1. 専門医との連携

重篤な感染症等の注意を要する事象(⇒19ページ)が発現した場合は、速やかな対処が必要です。患者の症状に合わせて、呼吸器専門医、放射線専門医、感染症専門医、肝臓専門医等の各専門医と連携し、適切な診断及び処置を行ってください。

2. 患者への注意事項

● 妊婦、授乳婦、妊娠可能な女性について

妊婦又は妊娠の可能性、妊娠の希望についてはあらかじめ患者に十分確認し、以下の点を事前にご説明ください。

妊婦及び妊娠している可能性がある	本剤による治療は受けられません。 ⇒妊婦については9ページをご参照ください
妊娠を希望している	主治医にご相談ください。 ⇒生殖能を有する者、妊婦については9ページをご参照ください
授乳中である	授乳は行わないでください。 ⇒授乳婦については9ページをご参照ください
妊娠可能な女性	本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行ってください。 ⇒生殖能を有する者については9ページをご参照ください

● 生殖可能な男性について

生殖可能な男性には、本剤の投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性について説明したうえで、投与を開始してください。

● 特に注意すべき症状

本剤投与後、患者がいつもと違う体調の変化を感じた場合には、速やかに主治医、看護師、薬剤師に連絡するようご指導ください。特に以下のような症状には注意が必要です。

発熱、咳、痰、全身倦怠感など 風邪のような症状が続く	重篤な感染症、結核、好中球減少症でみられる症状です。 ⇒重篤な感染症については19ページをご参照ください ⇒結核については19ページをご参照ください ⇒好中球数減少については33ページをご参照ください
皮疹、痛み、しびれ、掻痒	带状疱疹でみられる症状です。 ⇒带状疱疹については23ページをご参照ください
黄疸、食欲不振、発疹など	肝機能障害でみられる症状です。 ⇒肝機能障害については28ページをご参照ください
顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、 頭重感、動悸、息切れなど	ヘモグロビン値減少でみられる症状です。 ⇒ヘモグロビン値減少については33ページをご参照ください



3. 注意を要する事象とその対策

① 重篤な感染症

対処方法

- 本剤投与中は患者の状態を十分に観察してください。高齢者、既存の肺疾患を有する患者、ステロイド治療を併用している患者等、重篤な感染症発症のリスク因子を有する場合には注意してください。
⇒p.22「生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート」をご参照ください。
- 本剤投与中に感染症が発現した場合は、患者を注意深く観察し、感染症が回復するまでは投与の中断をご検討ください。
- 結核の既感染者(特に結核の既往歴のある患者、胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者)では、定期的な胸部X線検査を実施する等、症状の発現に注意してください。
- 本剤投与中に結核の活動性が確認された場合は本剤の投与を中止し、呼吸器専門医、感染症専門医、放射線専門医等と連携しながら治療を行ってください。
- 呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンの接種をご検討ください。65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種もご検討ください。
⇒「B型肝炎ウイルスの再活性化」についてはp.43をご参照ください。

患者への指導

- 少しでも感染の疑いがあった場合、自己判断で対処せずに速やかに主治医、看護師、薬剤師に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

本剤は、JAKシグナル伝達の阻害を介してサイトカイン受容体シグナル伝達を阻害すると考えられます。JAKは、自然免疫及び獲得免疫に関与する複数のサイトカイン、成長因子及びケモカイン受容体の下流にあるシグナル伝達の重要なメディエーターです。

本剤によるシグナル伝達経路の阻害により急性期反応が抑制されるため、感染症に対する免疫反応が抑制される可能性があります。

発現状況

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験〔SELECTION試験〕(寛解導入試験[†])の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整した重篤な感染症の発現率は、ジセレカ200mg群で2.8/100人年、ジセレカ100mg群で5.0/100人年でした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の重篤な感染症の発現割合は、ジセレカ200mg群で0.6% (3/507例)、ジセレカ100mg群で1.1% (6/562例)でした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群44例、ジセレカ100mg群45例)で重篤な感染症は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

● 寛解導入試験での重篤な感染症の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

	ジセレカ200mg (507例) (曝露量：人年=108.6 ^{※1})		ジセレカ100mg (562例) (曝露量：人年=119.6 ^{※2})		プラセボ (279例) (曝露量：人年=59.0 ^{※3})	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
試験治療下で発現した重篤な感染症	3(0.6)	2.8	6(1.1)	5.0	3(1.1)	5.1
ウイルス性胃腸炎	1(0.2)	0.9	0	0.0	1(0.4)	1.7
敗血症	0	0.0	2(0.4)	1.7	0	0.0
肛門膿瘍	0	0.0	1(0.2)	0.8	0	0.0
虫垂炎	0	0.0	1(0.2)	0.8	0	0.0
カンピロバクター胃腸炎	0	0.0	0	0.0	1(0.4)	1.7
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	1(0.4)	1.7
クロストリジウム・ディフィシル感染	1(0.2)	0.9	0	0.0	0	0.0
デング熱	1(0.2)	0.9	0	0.0	0	0.0
胃腸炎	0	0.0	1(0.2)	0.8	0	0.0
骨髄炎	0	0.0	0	0.0	1(0.4)	1.7
ブドウ球菌感染	0	0.0	1(0.2)	0.8	0	0.0

※1 試験治療下で発現した重篤な感染症の曝露量：108.6人年、
ウイルス性胃腸炎、クロストリジウム・ディフィシル感染、デング熱の曝露量：108.8人年、
敗血症、肛門膿瘍、虫垂炎、カンピロバクター胃腸炎、蜂巣炎、胃腸炎、骨髄炎、ブドウ球菌感染の曝露量：108.9人年

※2 試験治療下で発現した重篤な感染症の曝露量：119.6人年、
ウイルス性胃腸炎、カンピロバクター胃腸炎、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシル感染、デング熱、骨髄炎の曝露量：120.2人年、
敗血症の曝露量：120.0人年、
肛門膿瘍、虫垂炎、胃腸炎、ブドウ球菌感染の曝露量：120.1人年

※3 試験治療下で発現した重篤な感染症の曝露量：59.0人年、
ウイルス性胃腸炎、カンピロバクター胃腸炎、蜂巣炎、骨髄炎の曝露量：59.2人年、
敗血症、肛門膿瘍、虫垂炎、クロストリジウム・ディフィシル感染、デング熱、胃腸炎、ブドウ球菌感染の曝露量：59.3人年

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。



② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整した重篤な感染症の発現率は、ジセレカ200mg群で1.3/100人年、ジセレカ100mg群で2.5/100人年でした。

同寛解維持試験のジセレカ群の重篤な感染症の発現割合は、ジセレカ200mg群で1.0% (2/202例)、ジセレカ100mg群で1.7% (3/179例)でした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群20例、ジセレカ100mg群14例)で重篤な感染症は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験での重篤な感染症の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

	寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
	寛解維持試験： ジセレカ200mg (202例) (曝露量：人年=153.9 ^{※4})		寛解維持試験： プラセボ (99例) (曝露量：人年=55.3)		寛解維持試験： ジセレカ100mg (179例) (曝露量：人年=120.2 ^{※5})		寛解維持試験： プラセボ (91例) (曝露量：人年=52.1 ^{※6})		寛解維持試験： プラセボ (93例) (曝露量：人年=68.9 ^{※7})	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
試験治療下で発現した 重篤な感染症	2(1.0)	1.3	0	0.0	3(1.7)	2.5	2(2.2)	3.8	1(1.1)	1.5
虫垂炎	1(0.5)	0.6	0	0.0	2(1.1)	1.7	0	0.0	0	0.0
急性B型肝炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1(1.1)	1.9	0	0.0
蜂巣炎	0	0.0	0	0.0	1(0.6)	0.8	0	0.0	0	0.0
憩室炎	1(0.5)	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス性胃腸炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1(1.1)	1.9	0	0.0
爪囲炎	0	0.0	0	0.0	1(0.6)	0.8	0	0.0	0	0.0
肺炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1(1.1)	1.5

※4 試験治療下で発現した重篤な感染症、虫垂炎の曝露量：153.9人年、急性B型肝炎、蜂巣炎、憩室炎、ウイルス性胃腸炎、爪囲炎、肺炎の曝露量：154.0人年

※5 試験治療下で発現した重篤な感染症、虫垂炎の曝露量：120.2人年、急性B型肝炎、憩室炎、ウイルス性胃腸炎、肺炎の曝露量：120.4人年、蜂巣炎、爪囲炎の曝露量：120.3人年

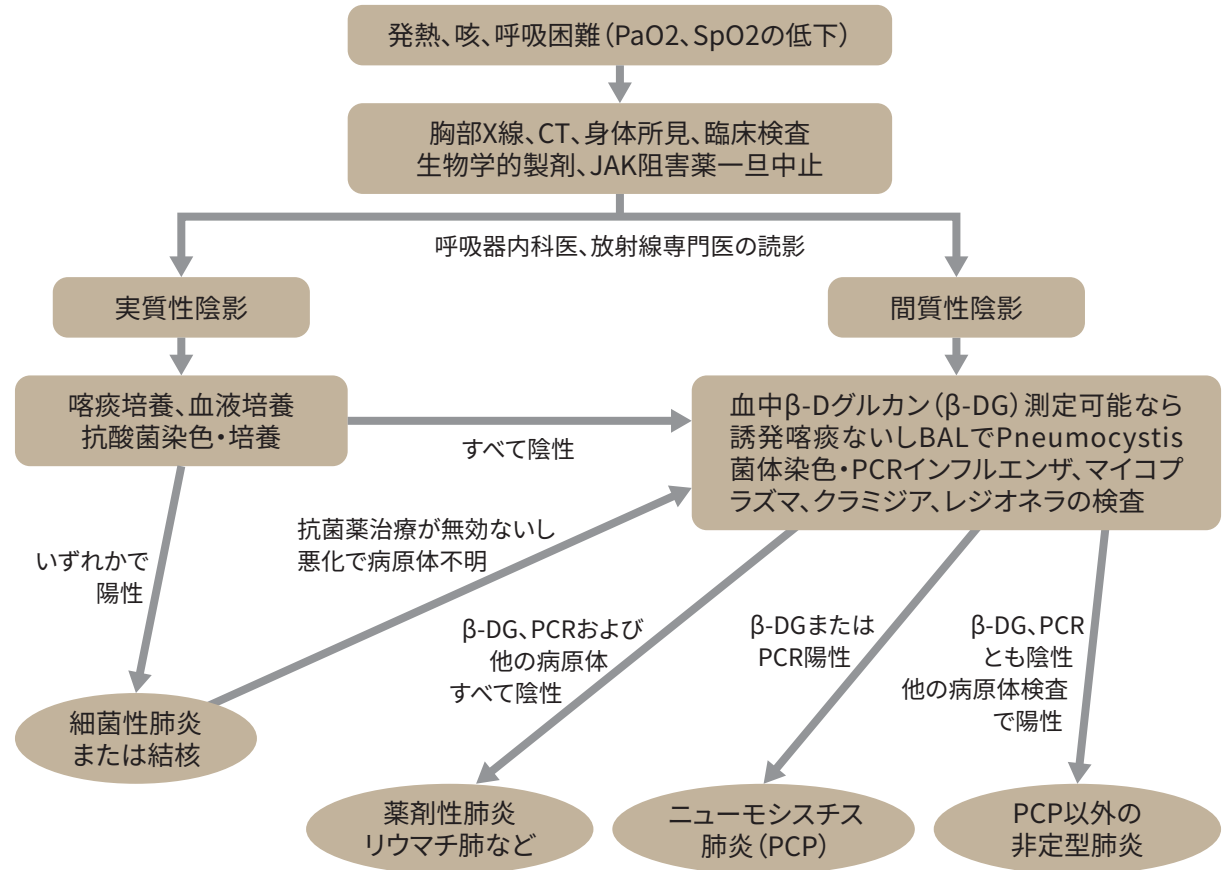
※6 試験治療下で発現した重篤な感染症の曝露量：52.1人年、虫垂炎、蜂巣炎、憩室炎、爪囲炎、肺炎の曝露量：52.3人年、急性B型肝炎、ウイルス性胃腸炎の曝露量：52.2人年

※7 試験治療下で発現した重篤な感染症、肺炎の曝露量：68.9人年、虫垂炎、急性B型肝炎、蜂巣炎、憩室炎、ウイルス性胃腸炎、爪囲炎の曝露量：69.0人年

V. 投与中の確認事項

参考

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



日本リウマチ学会：関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き(2022年10月23日改訂版)
https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf (最終アクセス日：2022年11月11日)



② 带状疱疹

対処方法

- 带状疱疹の徴候や症状(痛みを伴う皮疹や水疱、しびれ、掻痒等)が認められた場合には、本剤の投与を中断し、抗ウイルス薬等の適切な治療を行ってください。
- 带状疱疹の予防や症状軽減のために、ワクチンの活用もご検討ください。
- ただし、本剤投与中又は投与直前の生ワクチン接種は、感染症の発現リスクを否定できないため、行わないでください。

患者への指導

- あらかじめ、患者に带状疱疹の徴候や症状(痛みを伴う皮疹や水疱、しびれ、掻痒等)について説明をしてください。
- 带状疱疹の徴候や症状の発現が認められた場合には、次の受診日を待たず、できるだけ早期に主治医に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

带状疱疹は、宿主の免疫機能の低下によって感覚神経節に潜伏感染している水痘・带状疱疹ウイルスが再活性化することで生じます。ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化が認められた場合には適切な対処が必要です。

発現状況

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験[†])の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整した帯状疱疹の発現率は、ジセレカ200mg群で2.8/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年でした。また、日本人集団における発現率は、ジセレカ200mg群で11.0/100人年、ジセレカ100mg群で0.0/100人年でした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の帯状疱疹の発現割合は、ジセレカ200mg群で0.6% (3/507例)、ジセレカ100mg群で0.2% (1/562例)でした。また、日本人集団のコホートA(生物学的製剤未治療)における発現割合はジセレカ200mg群で6.7% (1/15例)、ジセレカ100mg群で0% (0/16例)でした。なお、日本人集団のコホートB(生物学的製剤既治療：ジセレカ200mg群29例、ジセレカ100mg群29例)で帯状疱疹は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

● 寛解導入試験での帯状疱疹の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

ジセレカ200mg群 (507例) (曝露量：人年=108.4)		ジセレカ100mg群 (562例) (曝露量：人年=120.1)		プラセボ (279例) (曝露量：人年=59.3)	
発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
3(0.6)	2.8	1(0.2)	0.8	0	0.0

② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[‡])のジセレカ群の曝露量で調整した帯状疱疹の発現率は、ジセレカ200mg群で0.6/100人年、ジセレカ100mg群で0.0/100人年でした。また、日本人集団における発現率は、ジセレカ200mg群で6.9/100人年、ジセレカ100mg群で0.0/100人年でした。

同寛解維持試験のジセレカ群の帯状疱疹の発現割合は、ジセレカ200mg群で0.5% (1/202例)、ジセレカ100mg群で0% (0/179例)でした。また、日本人集団における発現割合はジセレカ200mg群で5.0% (1/20例)、ジセレカ100mg群で0% (0/14例)でした。

[‡] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験での帯状疱疹の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
寛解維持試験： ジセレカ200mg (202例) (曝露量：人年=153.9)		寛解維持試験： プラセボ (99例) (曝露量：人年=55.3)		寛解維持試験： ジセレカ100mg (179例) (曝露量：人年=120.4)		寛解維持試験： プラセボ (91例) (曝露量：人年=51.6)		寛解維持試験： プラセボ (93例) (曝露量：人年=69.0)	
発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
1(0.5)	0.6	0	0.0	0	0.0	1(1.1)	1.9	0	0.0

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。



③ 静脈血栓塞栓症

対処方法

- 本剤投与中は患者の状態を十分に観察してください。肥満、深部静脈血栓症や肺塞栓症等の静脈血栓塞栓症の既往歴、手術歴等の静脈血栓塞栓症のリスク因子を有する場合には注意してください。

患者への指導

- 突然の呼吸困難、胸痛等の肺塞栓症の症状や、下肢の腫脹、疼痛、色調変化等の深部静脈血栓症の症状があらわれた場合、速やかに病院に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

他のJAK阻害剤において静脈血栓塞栓症のリスクを高めることが知られています。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤の臨床試験においても、静脈血栓塞栓症が認められており、適切な対処が必要です。

発現状況

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験[†])の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整した静脈血栓塞栓症の発現率は、ジセレカ200mg群で0.9/100人年、ジセレカ100mg群で0.0/100人年でした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の静脈血栓塞栓症の発現割合は、ジセレカ200mg群で0.2% (1/507例)、ジセレカ100mg群で0% (0/562例)でした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群44例、ジセレカ100mg群45例)で静脈血栓塞栓症は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

● 寛解導入試験での静脈血栓塞栓症の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

ジセレカ200mg (507例) (曝露量：人年=108.8)		ジセレカ100mg (562例) (曝露量：人年=120.2)		プラセボ (279例) (曝露量：人年=59.3)	
発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
1(0.2)	0.9	0	0.0	0	0.0

V. 投与中の確認事項

② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])では、ジセレカ群において静脈血栓塞栓症を発現した被験者は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験での静脈血栓塞栓症の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
寛解維持試験： ジセレカ200mg (202例) (曝露量：人年=154.0)		寛解維持試験： プラセボ (99例) (曝露量：人年=55.3)		寛解維持試験： ジセレカ100mg (179例) (曝露量：人年=120.4)		寛解維持試験： プラセボ (91例) (曝露量：人年=52.3)		寛解維持試験： プラセボ (93例) (曝露量：人年=68.1)	
発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2(2.2)	2.9



④ 消化管穿孔

対処方法

- 消化管穿孔が疑われる症状(急に出現した持続性の腹痛、激しい腹痛、下血等)が発現した場合は投与を中止し、腹部X線検査や腹部CT検査等を実施し、速やかに適切な処置を行ってください。
- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID、低用量アスピリンを含む)及びグルココルチコイドの使用、並びに腸管憩室は消化管穿孔のリスク因子となるため、これらのリスク因子を有する場合は患者の病態を考慮のうえ、適切に対応してください。

患者への指導

- 腹痛や下血がみられた場合、病院に連絡するよう患者にご指導ください。

発現機序・背景

IL-6阻害薬は、他の治療法と比較し消化管穿孔のリスクが高いことが知られており、JAK阻害剤である本剤はIL-6シグナル伝達の下流を阻害します。

発現状況

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験の安全性解析対象集団(寛解導入試験[†]、寛解維持試験[‡])において、ジセレカ群で消化管穿孔を発現した被験者は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

[‡] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解導入試験での消化管穿孔の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

ジセレカ200mg (507例) (曝露量：人年=108.9)		ジセレカ100mg (562例) (曝露量：人年=120.2)		プラセボ (279例) (曝露量：人年=59.2)	
発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
0	0.0	0	0.0	1(0.4)	1.7

※寛解維持試験では消化管穿孔の報告なし

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

⑤ 肝機能障害

対処方法

- 本剤投与中は、ベースラインのトランスアミナーゼ値(ALT、AST)を測定するとともに、観察を十分に行い、肝機能障害の発現に注意してください。

患者への指導

- 倦怠感、発熱、食欲不振、嘔気、嘔吐、発疹、黄疸等の症状が急にあらわれたり、持続する場合は、主治医に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

発現機序は不明ですが、他のJAK阻害剤で肝機能障害が報告されています。潰瘍性大腸炎患者を対象とした本剤の臨床試験においてもトランスアミナーゼ値の上昇が報告されており、適切な対処が必要です。

発現状況

<ALT上昇>

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験[†])の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上のALT上昇の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.9/100人年、ジセレカ100mg群で0.0/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群のGrade 3以上のALT上昇の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.2% (1/505例)、ジセレカ100mg群で0% (0/555例)であり、Grade 4は認められませんでした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群44例、ジセレカ100mg群45例)でGrade 3以上のALT上昇は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

● 寛解導入試験でのGrade 3以上のALT上昇の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	ジセレカ200mg (505例) (曝露量：人年=108.5)		ジセレカ100mg (555例) (曝露量：人年=119.4)		プラセボ (279例) (曝露量：人年=59.1)	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
Grade 3	1(0.2)	0.9	0	0.0	2(0.7)	3.4
Grade 4	0		0		0	



② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上のALT上昇の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.6/100人年、ジセレカ100mg群で2.5/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解維持試験のジセレカ群のGrade 3以上のALT上昇の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.5% (1/200例)、ジセレカ100mg群で1.7% (3/175例)であり、Grade 4は認められませんでした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群20例、ジセレカ100mg群14例)でGrade 3以上のALT上昇は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験でのGrade 3以上のALT上昇の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
	寛解維持試験： ジセレカ200mg (曝露量：人年=153.9)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=55.3)		寛解維持試験： ジセレカ100mg (曝露量：人年=118.8)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=52.1)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=68.2)	
	発現割合 例数(%) (200例)	発現率 (/100人年) (202例)	発現割合 例数(%) (97例)	発現率 (/100人年) (99例)	発現割合 例数(%) (175例)	発現率 (/100人年) (178例)	発現割合 例数(%) (89例)	発現率 (/100人年) (91例)	発現割合 例数(%) (93例)	発現率 (/100人年) (93例)
Grade 3	1(0.5)	0.6	0	0.0	3(1.7)	2.5	2(2.2)	3.8	1(1.1)	1.5
Grade 4	0		0		0		0		0	

【参考】ALT増加の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ALT	>基準値上限 ~基準値上限 の3.0倍	>基準値上限 の3.0~5.0倍	>基準値上限 の5.0~20.0倍	>基準値上限 の20.0倍	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

<AST上昇>

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験[†])の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上のAST上昇の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.9/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群のGrade 3以上のAST上昇の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.2% (1/505例)、ジセレカ100mg群で0.2% (1/555例)であり、Grade 4は認められませんでした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群44例、ジセレカ100mg群45例)でGrade 3以上のAST上昇は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

V. 投与中の確認事項

● 寛解導入試験でのGrade 3以上のAST上昇の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	ジセレカ200mg (505例) (曝露量：人年=108.5)		ジセレカ100mg (555例) (曝露量：人年=119.4)		プラセボ (279例) (曝露量：人年=59.3)	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
Grade 3	1(0.2)	0.9	1(0.2)	0.8	0	0.0
Grade 4	0		0		0	

② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上のAST上昇の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.6/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解維持試験のジセレカ群のGrade 3以上のAST上昇の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.5% (1/200例)、ジセレカ100mg群で0.6% (1/175例)であり、Grade 4は認められませんでした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群20例、ジセレカ100mg群14例)でGrade 3以上のAST上昇は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験でのGrade 3以上のAST上昇の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
	寛解維持試験： ジセレカ200mg (曝露量：人年=153.9)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=54.8)		寛解維持試験： ジセレカ100mg (曝露量：人年=119.6)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=52.2)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=68.2)	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
Grade 3	1(0.5)	0.6	1(1.0)	1.8	1(0.6)	0.8	1(1.1)	1.9	1(1.1)	1.5
Grade 4	0		0		0		0		0	

【参考】AST増加の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
AST	>基準値上限 ～基準値上限 の3.0倍	>基準値上限 の3.0～5.0倍	>基準値上限 の5.0～20.0倍	>基準値上限 の20.0倍	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

<総ビリルビンの臨床検査値異常(高ビリルビン血症)>

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験[†])の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.0/100人年、ジセレカ100mg群で1.7/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群のGrade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で0% (0/505例)、ジセレカ100mg群で0.4% (2/555例)であ



り、Grade 4は認められませんでした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群44例、ジセレカ100mg群45例)でGrade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

● 寛解導入試験でのGrade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	ジセレカ200mg (505例) (曝露量：人年=108.6)		ジセレカ100mg (555例) (曝露量：人年=119.3)		プラセボ (279例) (曝露量：人年=59.3)	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
Grade 3	0	0.0	2(0.4)	1.7	0	0.0
Grade 4	0		0		0	

② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.7/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解維持試験のジセレカ群のGrade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.5% (1/201例)、ジセレカ100mg群で0.6% (1/175例)であり、Grade 4は認められませんでした。また、日本人集団(ジセレカ200mg群20例、ジセレカ100mg群14例)でGrade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験でのGrade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
	寛解維持試験： ジセレカ200mg (曝露量：人年=153.4)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=55.3)		寛解維持試験： ジセレカ100mg (曝露量：人年=120.2)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=52.3)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=69.0)	
	発現割合 例数(%) (201例)	発現率 (/100人年) (202例)	発現割合 例数(%) (97例)	発現率 (/100人年) (99例)	発現割合 例数(%) (175例)	発現率 (/100人年) (178例)	発現割合 例数(%) (89例)	発現率 (/100人年) (91例)	発現割合 例数(%) (93例)	発現率 (/100人年) (93例)
Grade 3	1(0.5)	0.7	0	0.0	1(0.6)	0.8	0	0.0	0	0.0
Grade 4	0		0		0		0		0	

【参考】ビリルビン増加の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ビリルビン	>基準値上限 ~基準値上限 の1.5倍	>基準値上限 の1.5~3.0倍	>基準値上限 の3.0~10.0倍	>基準値上限 の10.0倍	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

⑥ 間質性肺炎

対処方法

- 間質性肺炎の症状(発熱、咳、呼吸困難等)の発現が認められた場合は、速やかに胸部レントゲン検査、胸部のCT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中断してください。
⇒p.22「生物学的製剤、JAK阻害薬投与中における発熱、咳、呼吸困難に対するフローチャート」をご参照ください。
- 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)も考慮に入れ、適切な処置を行ってください。
- 間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的な問診を行う等注意してください。

患者への指導

- 発熱、咳、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合、速やかに病院に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

一般的に、間質性肺疾患は関節リウマチで最もよく見られる関節外合併症の1つであり、事象発現時には深刻な結果をもたらす可能性があります。関節リウマチ患者を対象とした本剤の臨床試験において間質性肺疾患の発現が報告されていること、類薬や生物学的製剤での発現状況から、潰瘍性大腸炎でも特定されたリスクとして設定されました。

発現状況

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群で間質性肺疾患を発現した被験者は認められませんでした。



⑦好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少

対処方法

- 本剤の投与開始後は定期的に血液検査を実施してください。
- 好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値の減少が認められた場合は、以下の基準を参考に、患者の病態を考慮し適切に対応してください。

	投与開始前	投与開始後
好中球数1,000/mm ³ 未満	投与しないでください	1,000/mm ³ 以上となるまで投与を中断してください
リンパ球数500/mm ³ 未満	投与しないでください	500/mm ³ 以上となるまで投与を中断してください
ヘモグロビン値8g/dL未満	投与しないでください	8g/dL以上となるまで投与を中断してください

- 活動期の潰瘍性大腸炎患者では、消化管出血によりヘモグロビン値が減少する場合がありますので、注意してください。

患者への指導

- 細菌や真菌の感染のリスクが高まるため、感染を疑う症状(発熱、寒気、咽頭痛など)がみられた場合、病院に連絡するよう患者にご指導ください。
- 貧血を疑う症状(顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、頭重感、動悸、息切れなど)がみられた場合、病院に連絡するよう患者にご指導ください。

発現機序・背景

他のJAK阻害剤と同様に、本剤投与により好中球やリンパ球、ヘモグロビン値が一定レベル未満に低下することがあり、感染症や貧血の発現リスクが上昇する可能性があります。

発現状況

<好中球数減少>

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験[†])の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上の好中球数減少の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で2.8/100人年、ジセレカ100mg群で5.1/100人年、Grade 4がジセレカ200mg群で0.0/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年でした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群のGrade 3以上の好中球数減少の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.6% (3/505例)、ジセレカ100mg群で1.1% (6/555例)、Grade 4がジセレカ200mg群で0% (0/505例)、ジセレカ100mg群で0.2% (1/555例)でした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群44例、ジセレカ100mg群45例)でGrade 3以上の好中球数減少は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

● 寛解導入試験でのGrade 3以上の好中球数減少の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	ジセレカ200mg (505例) (曝露量：人年=108.2 ^{※1})		ジセレカ100mg (555例) (曝露量：人年=118.8 ^{※2})		プラセボ (279例) (曝露量：人年=59.1 ^{※3})	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
Grade 3	3(0.6)	2.8	6(1.1)	5.1	2(0.7)	3.4
Grade 4	0	0.0	1(0.2)	0.8	0	0.0

※1 Grade 3：108.2人年、Grade 4：108.6人年

※2 Grade 3：118.8人年、Grade 4：119.3人年

※3 Grade 3：59.1人年、Grade 4：59.3人年

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。



② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第 II b/III 相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整した Grade 3 以上の好中球数減少の発現率は、Grade 3 がジセレカ 200mg 群で 0.0/100 人年、ジセレカ 100mg 群で 2.5/100 人年であり、Grade 4 は認められませんでした。

同寛解維持試験のジセレカ群の Grade 3 以上の好中球数減少の発現割合は、Grade 3 がジセレカ 200mg 群で 0% (0/201 例)、ジセレカ 100mg 群で 1.7% (3/175 例) であり、Grade 4 は認められませんでした。

また、日本人集団(ジセレカ 200mg 群 20 例、ジセレカ 100mg 群 14 例)で Grade 3 以上の好中球数減少は認められませんでした。

† 国際共同第 II b/III 相試験(SELECTION 試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長 47 週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験での Grade 3 以上の好中球数減少の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	寛解導入試験： ジセレカ 200mg				寛解導入試験： ジセレカ 100mg				寛解導入試験： プラセボ	
	寛解維持試験： ジセレカ 200mg (曝露量：人年 = 154.0)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年 = 54.7 ^{※4})		寛解維持試験： ジセレカ 100mg (曝露量：人年 = 118.5 ^{※5})		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年 = 52.0 ^{※6})		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年 = 69.0)	
	発現割合 例数 (%) (201 例)	発現率 (/100 人年) (202 例)	発現割合 例数 (%) (97 例)	発現率 (/100 人年) (99 例)	発現割合 例数 (%) (175 例)	発現率 (/100 人年) (178 例)	発現割合 例数 (%) (89 例)	発現率 (/100 人年) (91 例)	発現割合 例数 (%) (93 例)	発現率 (/100 人年) (93 例)
Grade 3	0	0.0	2(2.1)	3.7	3(1.7)	2.5	1(1.1)	1.9	0	0.0
Grade 4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1(1.1)	1.9	0	0.0

※4 Grade 3：54.7 人年、Grade 4：55.3 人年

※5 Grade 3：118.5 人年、Grade 4：120.2 人年

※6 Grade 3：52.0 人年、Grade 4：51.4 人年

【参考】好中球数減少の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
好中球数 (/mm ³)	< 基準値下限 ~1500	< 1500~1000	< 1000~500	< 500	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>

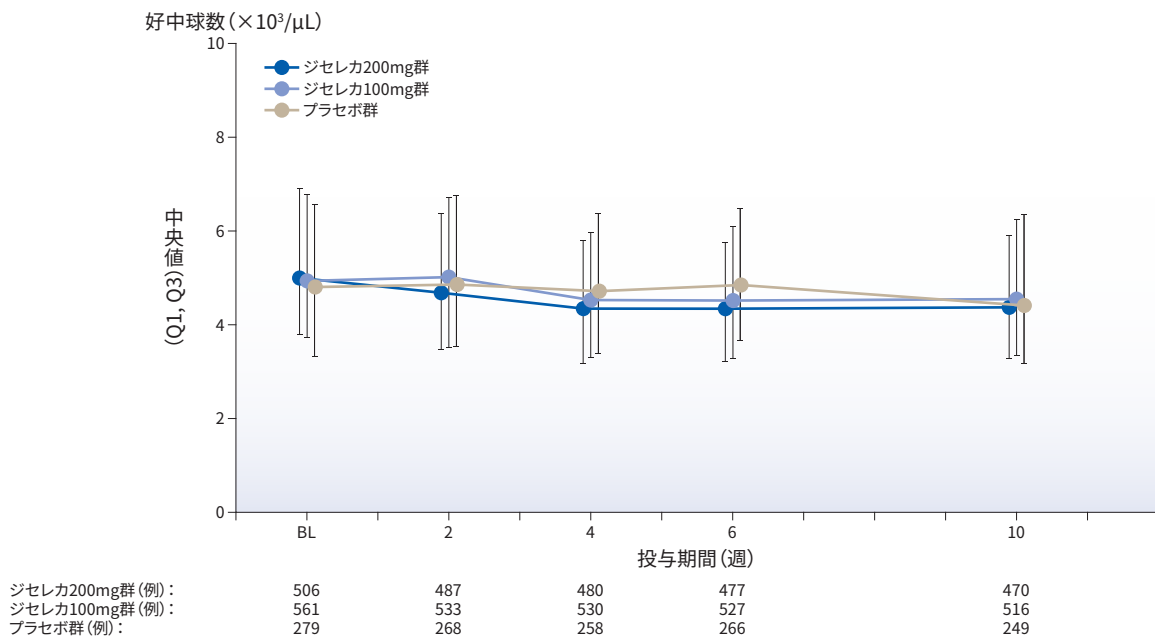
V. 投与中の確認事項

参考

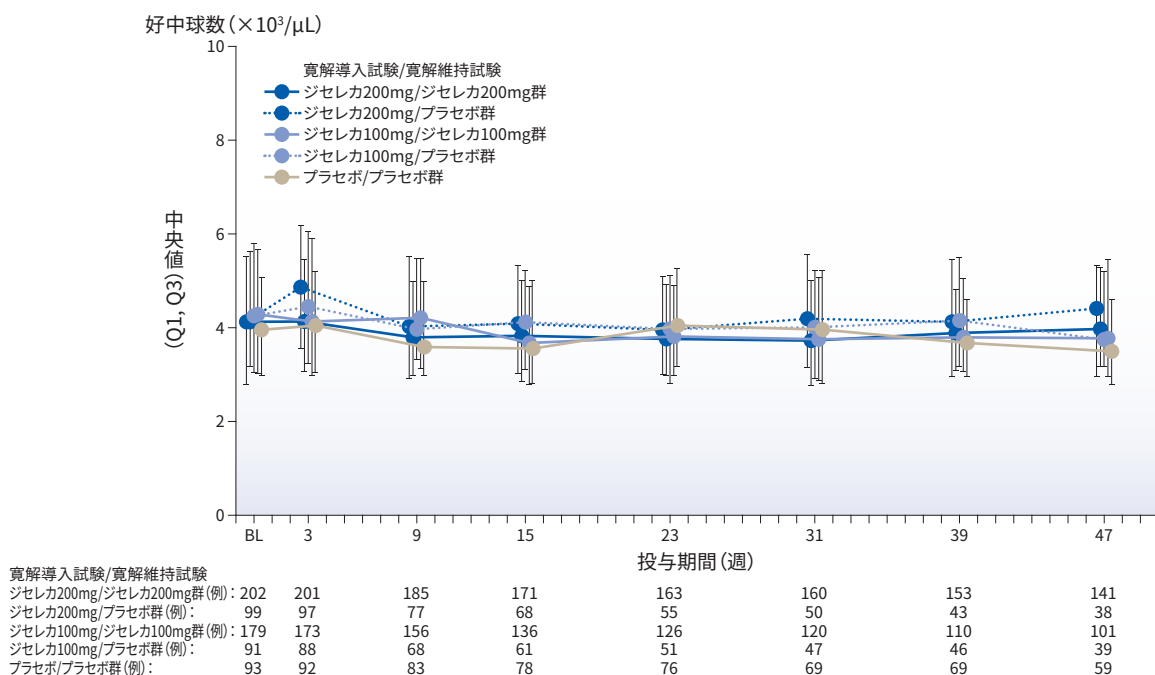
国際共同第II b/III相試験の寛解導入試験において、好中球数の中央値は、ジセレカ200mg群及び100mg群(Week 10時点のベースラインからの変化量の中央値：それぞれ $-0.58 \times 10^3/\mu\text{L}$ 及び $-0.29 \times 10^3/\mu\text{L}$)では、プラセボ群(Week 10時点のベースラインからの変化量の中央値： $-0.12 \times 10^3/\mu\text{L}$)と比較してわずかに減少しました。

寛解維持試験における、好中球数の中央値の推移は以下のとおりでした。

● 寛解導入試験における好中球数(中央値)の推移(国際共同第II b/III相試験：SELECTION試験、全体集団)



● 寛解維持試験における好中球数(中央値)の推移(国際共同第II b/III相試験：SELECTION試験、全体集団)



Q1：第1四分位、Q3：第3四分位、BL：ベースライン



<リンパ球数減少>

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験[†])の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上のリンパ球数減少の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で11.1/100人年、ジセレカ100mg群で8.4/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。また、日本人集団における発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.0/100人年、ジセレカ100mg群で21.5/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群のGrade 3以上のリンパ球数減少の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で2.2% (11/505例)、ジセレカ100mg群で1.8% (10/555例)であり、Grade 4は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

● 寛解導入試験でのGrade 3以上のリンパ球数減少の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	ジセレカ200mg (505例) (曝露量：人年=107.6)		ジセレカ100mg (555例) (曝露量：人年=118.6)		プラセボ (279例) (曝露量：人年=58.4)	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
Grade 3	11(2.2)	11.1	10(1.8)	8.4	6(2.2)	12.0
Grade 4	0		0		0	

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

V. 投与中の確認事項

② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上のリンパ球数減少の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で3.3/100人年、ジセレカ100mg群で2.5/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。また、日本人集団における発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で14.6/100人年、ジセレカ100mg群で0.0/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解維持試験のジセレカ群のGrade 3以上のリンパ球数減少の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で2.5% (5/201例)、ジセレカ100mg群で1.7% (3/175例)であり、Grade 4は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験でのGrade 3以上のリンパ球数減少の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
	寛解維持試験： ジセレカ200mg (曝露量：人年=152.2)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=55.3)		寛解維持試験： ジセレカ100mg (曝露量：人年=119.8)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=52.2)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=69.0)	
	発現割合 例数(%) (201例)	発現率 (/100人年) (202例)	発現割合 例数(%) (97例)	発現率 (/100人年) (99例)	発現割合 例数(%) (175例)	発現率 (/100人年) (178例)	発現割合 例数(%) (89例)	発現率 (/100人年) (91例)	発現割合 例数(%) (93例)	発現率 (/100人年) (93例)
Grade 3	5(2.5)	3.3	1(1.0)	1.8	3(1.7)	2.5	1(1.1)	3.8	1(1.1)	1.4
Grade 4	0		0		0		0		0	

【参考】リンパ球数減少の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
リンパ球数 (/mm ³)	< 基準値下限 ~800	< 500~800	< 200~500	< 200	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

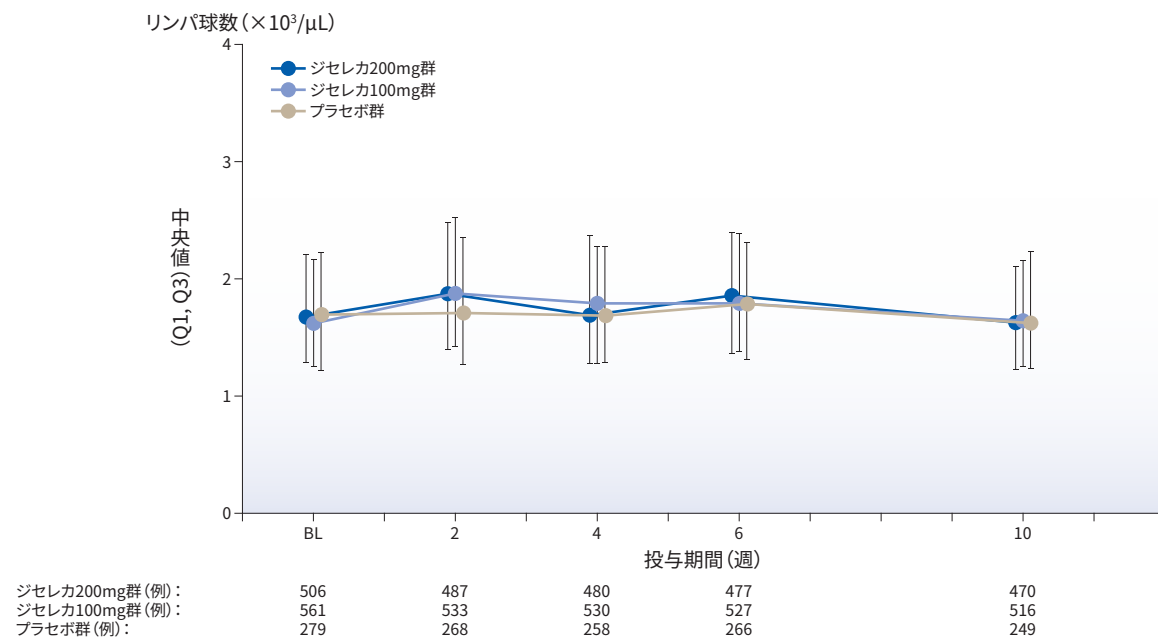
通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。



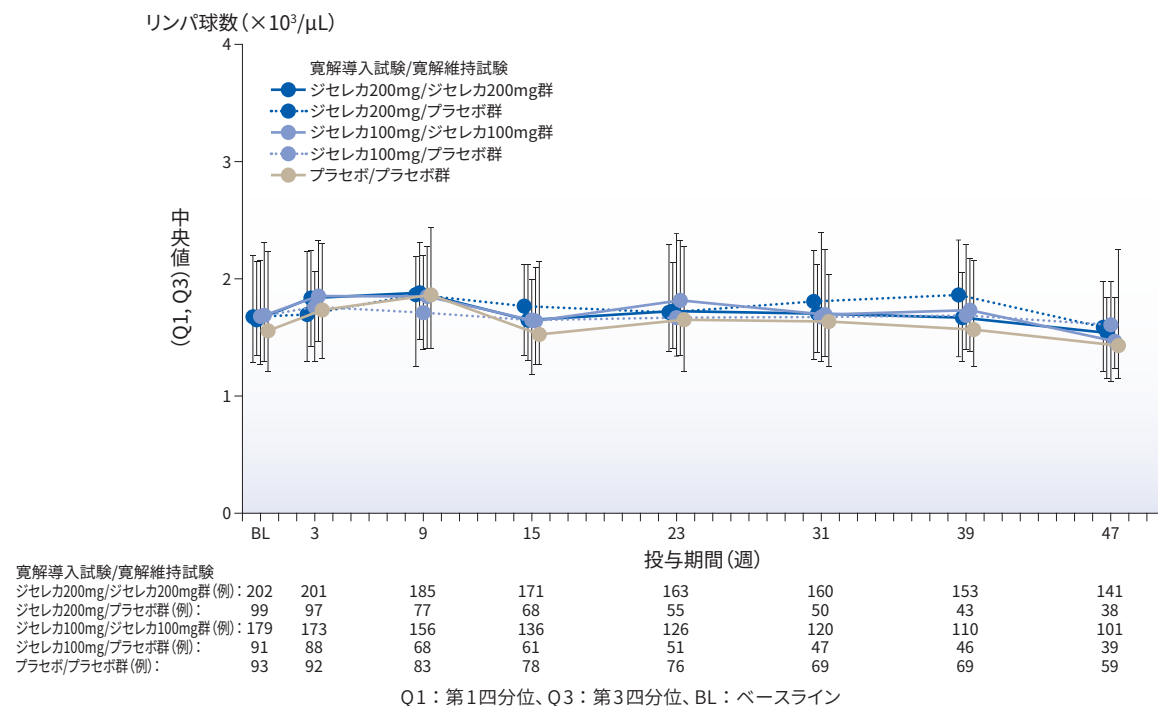
参考

国際共同第II b/III相試験の寛解導入試験及び寛解維持試験における、リンパ球数の中央値の推移は以下のとおりでした。

● 寛解導入試験におけるリンパ球数(中央値)の推移(国際共同第II b/III相試験：SELECTION試験、全体集団)



● 寛解維持試験におけるリンパ球数(中央値)の推移(国際共同第II b/III相試験：SELECTION試験、全体集団)



V. 投与中の確認事項

<ヘモグロビン値減少>

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験[†])の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上のヘモグロビン値減少の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で9.3/100人年、ジセレカ100mg群で8.5/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。また、日本人集団における発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で11.0/100人年、ジセレカ100mg群で10.7/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群のGrade 3以上のヘモグロビン値減少の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で2.0% (10/505例)、ジセレカ100mg群で1.8% (10/555例)であり、Grade 4は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

● 寛解導入試験でのGrade 3以上のヘモグロビン値減少の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	ジセレカ200mg (505例) (曝露量：人年=107.5)		ジセレカ100mg (555例) (曝露量：人年=118.1)		プラセボ (279例) (曝露量：人年=58.6)	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
Grade 3	10(2.0)	9.3	10(1.8)	8.5	8(2.9)	13.7
Grade 4	0		0		0	

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。



② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第 II b/III 相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整した Grade 3 以上のヘモグロビン値減少の発現率は、Grade 3 がジセレカ 200mg 群で 2.0/100 人年、ジセレカ 100mg 群で 0.8/100 人年であり、Grade 4 は認められませんでした。

同寛解維持試験のジセレカ群の Grade 3 以上のヘモグロビン値減少の発現割合は、Grade 3 がジセレカ 200mg 群で 1.5% (3/201 例)、ジセレカ 100mg 群で 0.6% (1/175 例) であり、Grade 4 は認められませんでした。

また、日本人集団(ジセレカ 200mg 群 20 例、ジセレカ 100mg 群 14 例)で Grade 3 以上のヘモグロビン値減少は認められませんでした。

[†] 国際共同第 II b/III 相試験(SELECTION 試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長 47 週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験での Grade 3 以上のヘモグロビン値減少の発現割合及び曝露量で調整した発現率 (全体集団)

重症度	寛解導入試験： ジセレカ 200mg				寛解導入試験： ジセレカ 100mg				寛解導入試験： プラセボ	
	寛解維持試験： ジセレカ 200mg (曝露量：人年=153.0)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=55.3)		寛解維持試験： ジセレカ 100mg (曝露量：人年=120.1)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=51.7)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=69.0)	
	発現割合 例数(%) (201 例)	発現率 (/100 人年) (202 例)	発現割合 例数(%) (97 例)	発現率 (/100 人年) (99 例)	発現割合 例数(%) (175 例)	発現率 (/100 人年) (178 例)	発現割合 例数(%) (89 例)	発現率 (/100 人年) (91 例)	発現割合 例数(%) (93 例)	発現率 (/100 人年) (93 例)
Grade 3	3(1.5)	2.0	1(1.0)	1.8	1(0.6)	0.8	1(1.1)	1.9	0	0.0
Grade 4	0		0		0		0		0	

【参考】ヘモグロビン値減少の判定基準(CTCAE version 4.03)

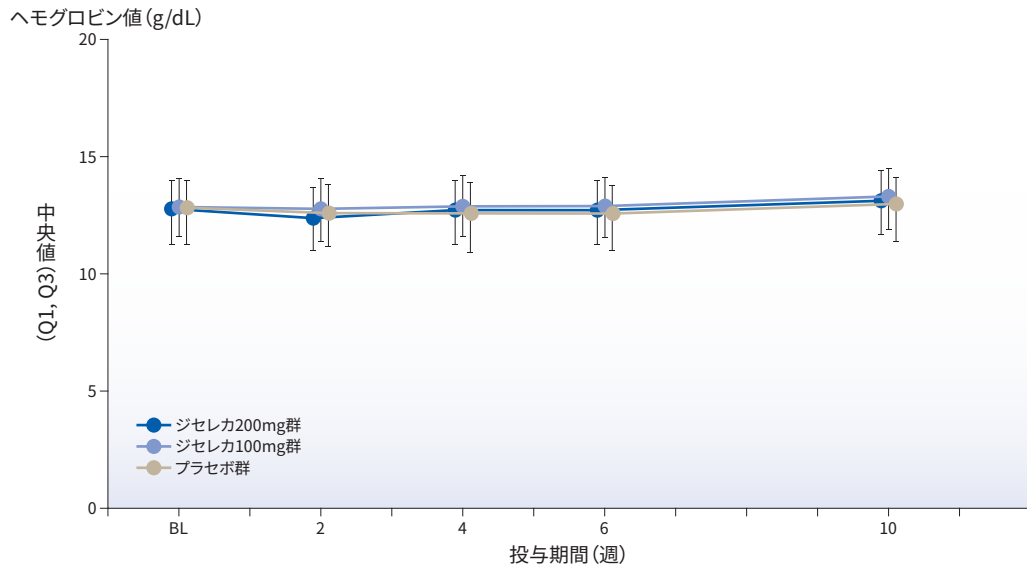
臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ヘモグロビン値 (g/dL)	<基準値下限~ 10.0	<10.0~8.0	<8.0	<6.5	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOG ホームページ <http://www.jcog.jp/>

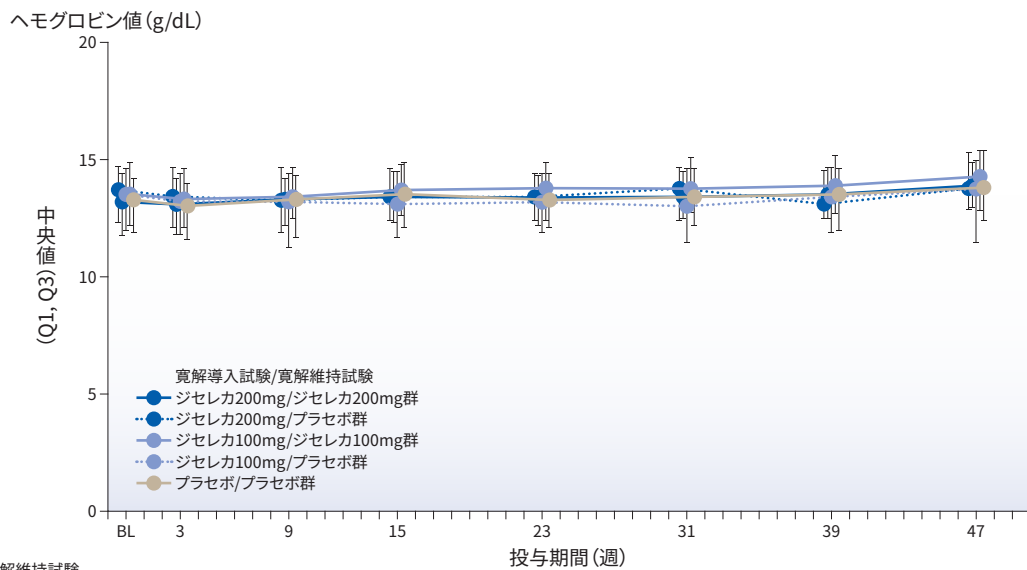
参考

国際共同第II b/III相試験の寛解導入試験及び寛解維持試験における、ヘモグロビン値の中央値の推移は以下のとおりでした。

● 寛解導入試験におけるヘモグロビン値(中央値)の推移(国際共同第II b/III相試験：SELECTION試験、全体集団)



● 寛解維持試験におけるヘモグロビン値(中央値)の推移(国際共同第II b/III相試験：SELECTION試験、全体集団)



Q1：第1四分位、Q3：第3四分位、BL：ベースライン



⑧ B型肝炎ウイルスの再活性化

対処方法

- 本剤投与前のスクリーニングと、投与中のモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。
⇒p.15「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」をご参照ください。
- B型肝炎の徴候や症状があらわれた場合には、肝臓専門医と連携して治療を行ってください。

発現機序・背景

B型肝炎ウイルスキャリア、又は既往感染のある関節リウマチ患者に、生物学的製剤が投与された際に、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。関節リウマチ患者を対象とした本剤の臨床試験の併合集団において、ベースライン時にHBc抗体又はHBs抗体陽性であった被験者にB型肝炎ウイルスの再活性化が認められていることから、潰瘍性大腸炎でも重要な特定されたリスクとして設定されました。

発現状況

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験の安全性解析対象集団において、B型肝炎ウイルスの再活性化は認められませんでした。

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

⑨ 悪性腫瘍

対処方法

- 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現を認めた場合は、各診療科の専門医と相談のうえ、治療方針を決定してください。

患者への指導

- 本剤との因果関係は明らかではありませんが、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ますので、患者に十分説明した上で本剤を投与してください。

発現機序・背景

本剤との因果関係は明らかではありませんが、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ます。

参考 (添付文書「15.1 臨床使用に基づく情報」より)

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悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率について、トファシニブクエン酸塩のTNF阻害剤群に対するハザード比(95%信頼区間)は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ます。

発現状況

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験⁺)の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整した悪性腫瘍〔非黒色腫皮膚癌(NMSC)を除く〕の発現率は、ジセレカ200mg群で0.9/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年でした。また、日本人集団における発現率は、ジセレカ200mg群で0.0/100人年、ジセレカ100mg群で10.5/100人年でした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の悪性腫瘍の発現割合は、ジセレカ200mg群で0.2% (1/507例)、ジセレカ100mg群で0.2% (1/562例)でした。また、日本人集団のコホートA(生物学的製剤未治療)における発現割合はジセレカ200mg群で0% (0/15例)、ジセレカ100mg群で6.3% (1/16例)でした。なお、日本人集団のコホートB(生物学的製剤既治療：ジセレカ200mg群29例、ジセレカ100mg群29例)で悪性腫瘍は認められませんでした。

⁺ 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価



● 寛解導入試験での悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌(NMSC)を除く)の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

ジセレカ200mg (507例) (曝露量：人年=108.7)		ジセレカ100mg (562例) (曝露量：人年=120.2)		プラセボ (279例) (曝露量：人年=59.3)	
発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
1(0.2)	0.9	1(0.2)	0.8	0	0.0

② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整した悪性腫瘍の発現率は、ジセレカ200mg群で0.6/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年でした。また、日本人集団における発現率は、ジセレカ200mg群で0.0/100人年、ジセレカ100mg群で10.8/100人年でした。同寛解維持試験のジセレカ群の悪性腫瘍の発現割合は、ジセレカ200mg群で0.5%(1/202例)、ジセレカ100mg群で0.6%(1/179例)でした。また、日本人集団における発現割合はジセレカ200mg群で0%(0/20例)、ジセレカ100mg群で7.1%(1/14例)でした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験での悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌(NMSC)を除く)の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

寛解導入試験： ジセレカ200mg		寛解導入試験： ジセレカ100mg		寛解導入試験： プラセボ					
寛解維持試験： ジセレカ200mg (202例) (曝露量：人年=153.9)		寛解維持試験： プラセボ (99例) (曝露量：人年=55.3)		寛解維持試験： ジセレカ100mg (179例) (曝露量：人年=120.3)		寛解維持試験： プラセボ (91例) (曝露量：人年=52.3)		寛解維持試験： プラセボ (93例) (曝露量：人年=69.0)	
発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
1(0.5)	0.6	0	0.0	1(0.6)	0.8	0	0.0	0	0.0

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

⑩ 心血管系事象

対処方法

- 本剤投与中は定期的に脂質検査値を確認し、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してください。脂質異常症は虚血性心疾患のリスク因子の1つです。
- 本剤投与中は脂質検査値のモニタリングを十分に行う等、心血管系事象の発現に注意してください。

患者への指導

- 本剤との因果関係は明らかではありませんが、心血管系疾患の発現が報告されていますので、患者に十分説明のうえ、本剤を投与してください。

発現機序・背景

脂質上昇と心血管系事象の発現との関連性は不明ですが、臨床試験の本剤投与群においてHDL及びLDLの増加が認められていることから、重要な潜在的リスクとして心血管系事象が設定されました。

参考 (添付文書「15.1 臨床使用に基づく情報」より)

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)の発現率について、トファシチニブクエン酸塩のTNF阻害剤群に対するハザード比(95%信頼区間)は1.33(0.91、1.94)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ます。

発現状況

<心血管イベント>

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験の安全性解析対象集団において、寛解導入試験[†]のジセレカ群で主要心血管イベント(MACE)を発現した被験者は認められませんでした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。



● 寛解導入試験でのMACEの発現例数及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

ジセレカ200mg (507例) (曝露量：人年=108.9)		ジセレカ100mg (562例) (曝露量：人年=120.2)		プラセボ (279例) (曝露量：人年=59.2)	
発現例数	発現率 (/100人年)	発現例数	発現率 (/100人年)	発現例数	発現率 (/100人年)
0	0.0	0	0.0	1	1.7

② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整したMACEの発現率は、ジセレカ200mg群で1.3/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年でした。

同寛解維持試験のジセレカ群のMACEの発現例数は、ジセレカ200mg群で2/202例、ジセレカ100mg群で1/179例でした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験でのMACEの発現例数及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

寛解導入試験： ジセレカ200mg		寛解導入試験： ジセレカ100mg		寛解導入試験： プラセボ	
寛解維持試験： ジセレカ200mg (202例) (曝露量：人年=154.0)	寛解維持試験： プラセボ (99例) (曝露量：人年=55.3)	寛解維持試験： ジセレカ100mg (179例) (曝露量：人年=120.3)	寛解維持試験： プラセボ (91例) (曝露量：人年=52.3)	寛解維持試験： プラセボ (93例) (曝露量：人年=68.9)	
発現例数	発現率 (/100人年)	発現例数	発現率 (/100人年)	発現例数	発現率 (/100人年)
2	1.3	0	0.0	1	0.8
				0	0.0
				1	1.5

<脂質代謝異常>

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験の安全性解析対象集団において、寛解導入試験[†]ではいずれの投与群でも、Grade 3以上の総コレステロール増加は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上の総コレステロール増加の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.7/100人年、ジセレカ100mg群で0.0/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解維持試験のジセレカ群のGrade 3以上の総コレステロール増加の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.5% (1/190例)、ジセレカ100mg群で0% (0/151例)であり、Grade 4は認められませんでした。また、日本人集団(ジセレカ200mg群20例、ジセレカ100mg群14例)でGrade 3以上の総コレステロール増加は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

V. 投与中の確認事項

● 寛解維持試験でのGrade 3以上の総コレステロール増加の発現割合及び曝露量で調整した発現率 (全体集団)

重症度	寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
	寛解維持試験： ジセレカ200mg (曝露量：人年=151.6)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=53.9)		寛解維持試験： ジセレカ100mg (曝露量：人年=117.0)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=51.0)		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=68.3)	
	発現割合 例数(%) (190例)	発現率 (/100人年) (192例)	発現割合 例数(%) (83例)	発現率 (/100人年) (86例)	発現割合 例数(%) (151例)	発現率 (/100人年) (157例)	発現割合 例数(%) (77例)	発現率 (/100人年) (80例)	発現割合 例数(%) (86例)	発現率 (/100人年) (87例)
Grade 3	1(0.5)	0.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Grade 4	0		0		0		0		0	

【参考】コレステロール増加の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
コレステロール (mg/dL)	>基準値上限 ~300	>300~400	>400~500	>500	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

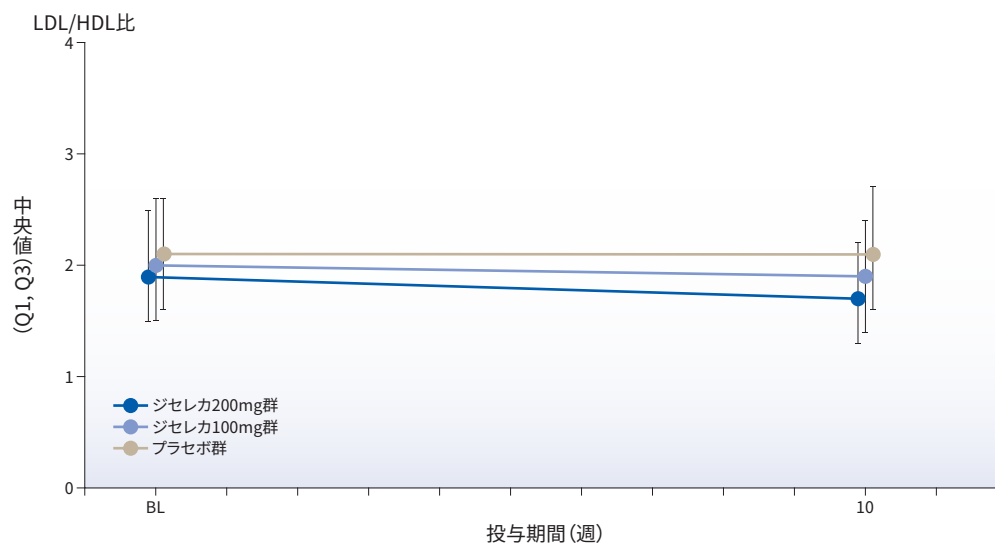
通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。



参考

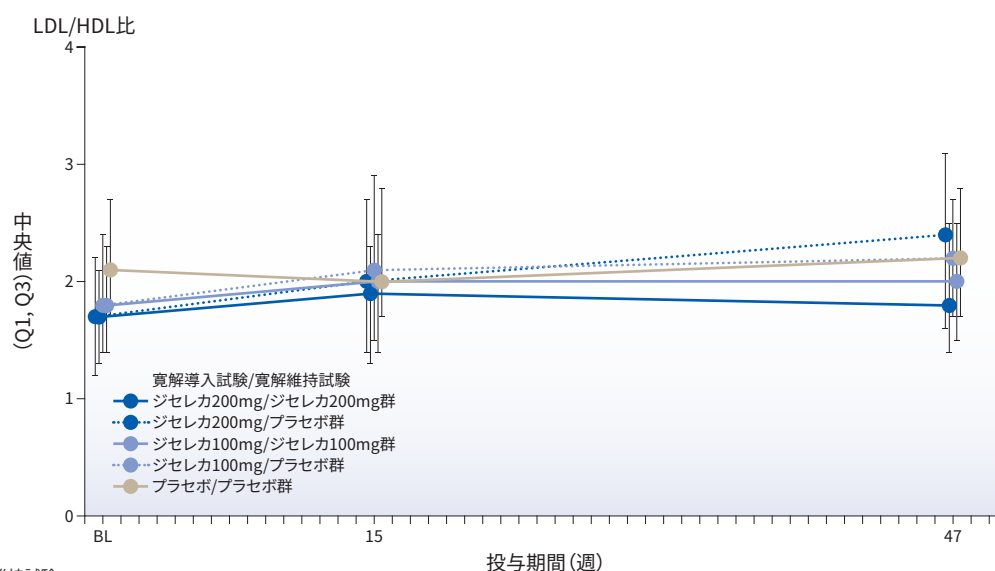
国際共同第II b/III相試験の寛解導入試験及び寛解維持試験における、空腹時LDL/HDLコレステロール比の中央値の推移は以下のとおりでした。

● 寛解導入試験における空腹時LDL/HDL比(中央値)の推移(国際共同第II b/III相試験：SELECTION試験、全体集団)



ジセレカ200mg群 (例) :	400	438
ジセレカ100mg群 (例) :	462	474
プラセボ群 (例) :	227	240

● 寛解維持試験における空腹時LDL/HDL比(中央値)の推移(国際共同第II b/III相試験：SELECTION試験、全体集団)



寛解導入試験/寛解維持試験			
ジセレカ200mg/ジセレカ200mg群 (例) :	188	152	142
ジセレカ200mg/プラセボ群 (例) :	96	60	39
ジセレカ100mg/ジセレカ100mg群 (例) :	164	112	95
ジセレカ100mg/プラセボ群 (例) :	81	53	40
プラセボ/プラセボ群 (例) :	89	67	58

Q1 : 第1四分位、Q3 : 第3四分位、BL : ベースライン

①横紋筋融解症、ミオパチー

対処方法

- 本剤投与中に、筋障害に関連するクレアチンホスホキナーゼ(CPK)値の増加が現れることがあるので、CPK増加を認めた場合には観察を行い、適切な処置を行ってください。

患者への指導

- 手足や全身の筋肉痛、しびれ、尿の色が赤褐色になるなどの症状があらわれた場合、病院に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

他のJAK阻害剤と同様に、本剤の臨床試験においてCPK増加が報告されています。

発現状況

<CPK増加>

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験⁺)の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上のCPK増加の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で1.8/100人年、ジセレカ100mg群で2.5/100人年、Grade 4がジセレカ200mg群で4.6/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年でした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群のGrade 3以上のCPK増加の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で0.4% (2/505例)、ジセレカ100mg群で0.5% (3/555例)、Grade 4がジセレカ200mg群で1.0% (5/505例)、ジセレカ100mg群で0.2% (1/555例)でした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群44例、ジセレカ100mg群45例)でGrade 3以上のCPK増加は認められませんでした。

⁺ 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

● 寛解導入試験でのGrade 3以上のCPK増加の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	ジセレカ200mg(505例) (曝露量：人年=108.4 ^{*1})		ジセレカ100mg(555例) (曝露量：人年=119.0 ^{*2})		プラセボ(279例) (曝露量：人年=59.3)	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
Grade 3	2(0.4)	1.8	3(0.5)	2.5	0	0.0
Grade 4	5(1.0)	4.6	1(0.2)	0.8	0	0.0

※1 Grade 3：108.4人年、Grade 4：107.8人年

※2 Grade 3：119.0人年、Grade 4：119.3人年

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。



② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上のCPK増加の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で3.3/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年、Grade 4がジセレカ200mg群で2.0/100人年、ジセレカ100mg群で0.8/100人年でした。

同寛解維持試験のジセレカ群のGrade 3以上のCPK増加の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で2.5% (5/200例)、ジセレカ100mg群で0.6% (1/175例)、Grade 4がジセレカ200mg群で1.5% (3/200例)、ジセレカ100mg群で0.6% (1/175例)でした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群20例、ジセレカ100mg群14例)でGrade 3以上のCPK増加は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験でのGrade 3以上のCPK増加の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
	寛解維持試験： ジセレカ200mg (曝露量：人年=151.8 ^{※3})		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=55.2 ^{※4})		寛解維持試験： ジセレカ100mg (曝露量：人年=119.9 ^{※5})		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=51.4 ^{※6})		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=69.0 ^{※7})	
	発現割合 例数(%) (200例)	発現率 (/100人年) (202例)	発現割合 例数(%) (97例)	発現率 (/100人年) (99例)	発現割合 例数(%) (175例)	発現率 (/100人年) (178例)	発現割合 例数(%) (89例)	発現率 (/100人年) (91例)	発現割合 例数(%) (93例)	発現率 (/100人年) (93例)
Grade 3	5(2.5)	3.3	1(1.0)	1.8	1(0.6)	0.8	1(1.1)	1.9	0	0.0
Grade 4	3(1.5)	2.0	1(1.0)	1.8	1(0.6)	0.8	0	0.0	1(1.1)	1.5

※3 Grade 3：151.8人年、Grade 4：152.4人年

※4 Grade 3：55.2人年、Grade 4：54.8人年

※5 Grade 3：119.9人年、Grade 4：119.4人年

※6 Grade 3：51.4人年、Grade 4：52.3人年

※7 Grade 3：69.0人年、Grade 4：68.7人年

【参考】CPK増加の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
CPK	>基準値上限 ~基準値上限 の2.5倍	>基準値上限 の2.5倍~5倍	>基準値上限 の5倍~10倍	>基準値上限 の10倍	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

<横紋筋融解症>

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験の安全性解析対象集団(寛解導入試験[†]、寛解維持試験[‡])において、ジセレカ群で横紋筋融解症を発現した被験者は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

‡ 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験での横紋筋融解症の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
寛解維持試験： ジセレカ200mg(202例) (曝露量：人年=154.0)		寛解維持試験： プラセボ(99例) (曝露量：人年=55.3)		寛解維持試験： ジセレカ100mg(179例) (曝露量：人年=120.4)		寛解維持試験： プラセボ(91例) (曝露量：人年=52.3)		寛解維持試験： プラセボ(93例) (曝露量：人年=68.4)	
発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1(1.1)	1.5

※寛解導入試験では横紋筋融解症の報告なし

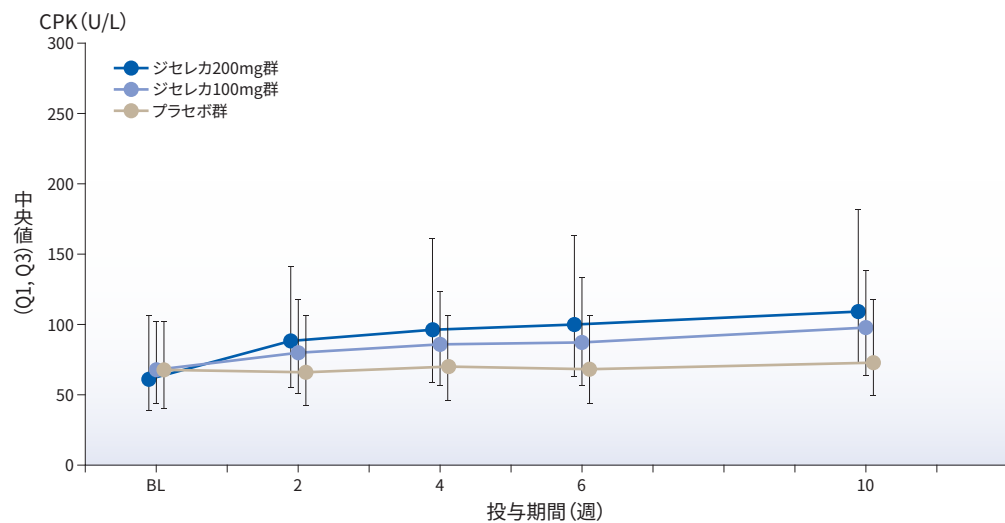
V. 投与中の確認事項

参考

国際共同第II b/III相試験の寛解導入試験において、CPKの中央値は、ジセレカ200mg群及び100mg群(Week 10時点のベースラインからの変化量の中央値：それぞれ38U/L及び26U/L)では、プラセボ群(Week 10時点のベースラインからの変化量の中央値：3U/L)と比較して経時的にわずかに増加しました。

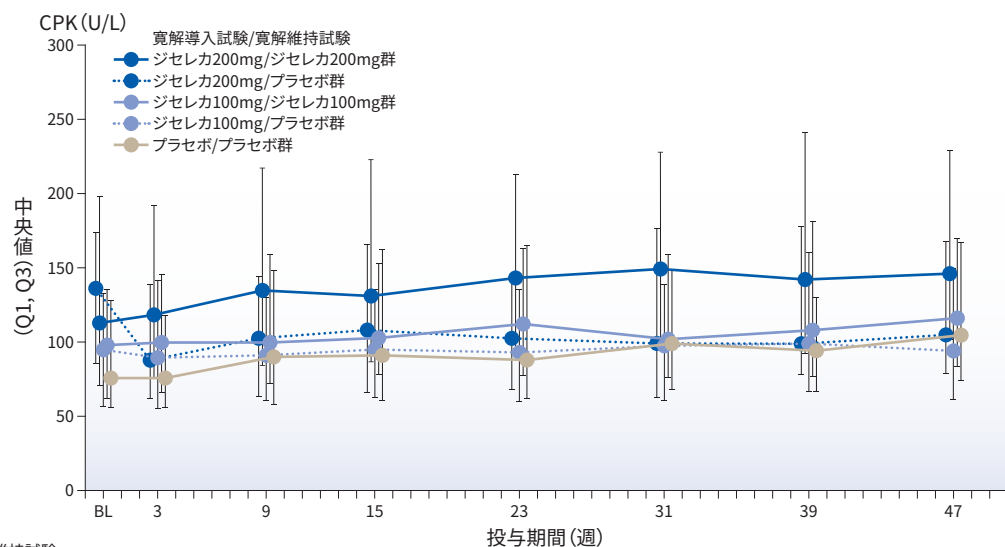
寛解維持試験において、CPKの中央値は、ジセレカ200mg群及び100mg群(Week 47時点での寛解維持試験のベースラインからの変化量の中央値：それぞれ11U/L及び9U/L)では、それぞれのプラセボ切替え群(Week 47時点での寛解維持試験のベースラインからの変化量の中央値：それぞれ-30U/L及び-7U/L)と比較して経時的にわずかに増加しました。

● 寛解導入試験におけるCPK値(中央値)の推移(国際共同第II b/III相試験：SELECTION試験、全体集団)



ジセレカ200mg群(例)：	507	492	493	488	477
ジセレカ100mg群(例)：	562	545	539	533	521
プラセボ群(例)：	279	274	271	268	256

● 寛解維持試験におけるCPK値(中央値)の推移(国際共同第II b/III相試験：SELECTION試験、全体集団)



ジセレカ200mg/ジセレカ200mg群(例)：	202	200	188	175	164	161	155	147
ジセレカ200mg/プラセボ群(例)：	99	97	78	69	56	49	43	41
ジセレカ100mg/ジセレカ100mg群(例)：	179	175	157	136	127	122	110	103
ジセレカ100mg/プラセボ群(例)：	91	88	73	62	52	48	46	41
プラセボ/プラセボ群(例)：	93	92	83	78	76	71	68	60

Q1：第1四分位、Q3：第3四分位、BL：ベースライン



⑫低リン血症

対処方法

- 本剤投与中に、血清リン濃度の臨床検査値異常が報告されていますので、低リン血症を認められた場合には観察を行い、適切な処置を行ってください。

発現機序・背景

機序は不明ですが、本剤の臨床試験において、血清リン濃度の臨床検査値異常が報告されています。

発現状況

① 寛解導入試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解導入試験[†])の安全性解析対象集団において、ジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上の血清リン濃度低下の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で16.9/100人年、ジセレカ100mg群で15.3/100人年、Grade 4がジセレカ200mg群で0.9/100人年、ジセレカ100mg群で1.7/100人年でした。また、日本人集団における発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で22.2/100人年、ジセレカ100mg群で0.0/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解導入試験の安全性解析対象集団において、ジセレカ群のGrade 3以上の血清リン濃度低下の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で3.4% (17/505例)、ジセレカ100mg群で3.1% (17/555例)、Grade 4がジセレカ200mg群で0.2% (1/505例)、ジセレカ100mg群で0.4% (2/555例)でした。

[†] 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)のコホートA寛解導入試験(生物学的製剤未治療の被験者)及びコホートB寛解導入試験(生物学的製剤既治療の被験者)を併合し、ジセレカによる最長11週間の寛解導入療法の安全性を評価

● 寛解導入試験でのGrade 3以上の血清リン濃度低下の発現割合及び曝露量で調整した発現率 (全体集団)

重症度	ジセレカ200mg (505例) (曝露量：人年=106.5 ^{*1})		ジセレカ100mg (555例) (曝露量：人年=117.6 ^{*2})		プラセボ (279例) (曝露量：人年=58.5 ^{*3})	
	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
Grade 3	17(3.4)	16.9	17(3.1)	15.3	6(2.2)	10.3
Grade 4	1(0.2)	0.9	2(0.4)	1.7	0	0.0

※1 Grade 3：106.5人年、Grade 4：108.6人年

※2 Grade 3：117.6人年、Grade 4：119.1人年

※3 Grade 3：58.5人年、Grade 4：59.3人年

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

V. 投与中の確認事項

② 寛解維持試験

潰瘍性大腸炎を対象とした国際共同第II b/III相試験(寛解維持試験[†])のジセレカ群の曝露量で調整したGrade 3以上の血清リン濃度低下の発現率は、Grade 3がジセレカ200mg群で4.0/100人年、ジセレカ100mg群で5.9/100人年であり、Grade 4は認められませんでした。

同寛解維持試験のジセレカ群のGrade 3以上の血清リン濃度低下の発現割合は、Grade 3がジセレカ200mg群で2.5% (5/201例)、ジセレカ100mg群で3.4% (6/175例)であり、Grade 4は認められませんでした。

また、日本人集団(ジセレカ200mg群20例、ジセレカ100mg群14例)でGrade 3以上の血清リン濃度低下は認められませんでした。

† 国際共同第II b/III相試験(SELECTION試験)の寛解維持試験におけるジセレカによる最長47週間の寛解維持療法の安全性を評価

● 寛解維持試験でのGrade 3以上の血清リン濃度低下の発現割合及び曝露量で調整した発現率(全体集団)

重症度	寛解導入試験： ジセレカ200mg				寛解導入試験： ジセレカ100mg				寛解導入試験： プラセボ	
	寛解維持試験： ジセレカ200mg (曝露量：人年=150.8 ^{※4})		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=54.1 ^{※5})		寛解維持試験： ジセレカ100mg (曝露量：人年=118.2 ^{※6})		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=52.0 ^{※7})		寛解維持試験： プラセボ (曝露量：人年=69.0)	
	発現割合 例数(%) (201例)	発現率 (/100人年) (202例)	発現割合 例数(%) (97例)	発現率 (/100人年) (99例)	発現割合 例数(%) (175例)	発現率 (/100人年) (178例)	発現割合 例数(%) (89例)	発現率 (/100人年) (91例)	発現割合 例数(%) (93例)	発現率 (/100人年) (93例)
Grade 3	5(2.5)	4.0	3(3.1)	5.5	6(3.4)	5.9	2(2.2)	3.8	0	0.0
Grade 4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1(1.1)	1.9	0	0.0

※4 Grade 3：150.8人年、Grade 4：154.0人年

※5 Grade 3：54.1人年、Grade 4：55.3人年

※6 Grade 3：118.2人年、Grade 4：120.2人年

※7 Grade 3：52.0人年、Grade 4：52.3人年

【参考】血清リン濃度低下の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低リン酸血症 (mg/dL) [※]	<基準値下限 ~2.5	<2.5~2.0	<2.0~1.0	<1.0	死亡

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ <http://www.jcog.jp/>

※血清リン濃度



VI. 安全性情報

1. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 (寛解導入試験、コホートA：生物学的製剤未治療)

社内資料：SELECTION(2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.1)

国際共同第II b/III相試験の寛解導入試験において、コホートAでジセラカ200mgが投与された被験者245例中24例(9.8%)に治験医師が因果関係ありと判断した有害事象が認められました。

国際共同第II b/III相試験	合計
安全性解析対象集団(寛解導入試験、コホートA)：ジセラカ200mg群例数	245
治験医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数(%)	24(9.8%)

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象(寛解導入試験、コホートA)

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 例数(%)	ジセラカ200mg		
	全体集団(n=245)		日本人集団(n=15)
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
血液およびリンパ系障害	5(2.0)	0	0
貧血	2(0.8)	0	0
リンパ球減少症	1(0.4)	0	0
白血球減少症	2(0.8)	0	0
好中球減少症	2(0.8)	0	0
単球減少症	1(0.4)	0	0
胃腸障害	7(2.9)	0	0
潰瘍性大腸炎	2(0.8)	0	0
便秘	1(0.4)	0	0
消化不良	1(0.4)	0	0
悪心	2(0.8)	0	0
下腹部痛	1(0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.4)	0	0
疲労	1(0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	4(1.6)	0	1(6.7)
咽頭炎	1(0.4)	0	0
带状疱疹	1(0.4)	0	1(6.7)
爪真菌症	1(0.4)	0	0
肺炎	1(0.4)	0	0
代謝および栄養障害	1(0.4)	0	1(6.7)
高コレステロール血症	1(0.4)	0	1(6.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1(0.4)	0	0
皮膚乳頭腫	1(0.4)	0	0
神経系障害	5(2.0)	0	0
頭痛	2(0.8)	0	0
浮動性めまい	1(0.4)	0	0
片頭痛	1(0.4)	0	0
傾眠	1(0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.4)	0	1(6.7)
喉頭不快感	1(0.4)	0	1(6.7)
皮膚および皮下組織障害	4(1.6)	0	1(6.7)
脱毛症	1(0.4)	0	1(6.7)
皮膚乾燥	1(0.4)	0	0
汗腺炎	1(0.4)	0	0
小水疱性皮疹	1(0.4)	0	0

MedDRA Version 22.1

2. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 (寛解導入試験、コホートB：生物学的製剤既治療)

社内資料：SELECTION(2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.1)

国際共同第II b/III相試験の寛解導入試験において、コホートBでジセレカ200mgが投与された被験者262例中62例(23.7%)に治験医師が因果関係ありと判断した有害事象が認められました。

国際共同第II b/III相試験	合計
安全性解析対象集団(寛解導入試験、コホートB)：ジセレカ200mg群例数	262
治験医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数(%)	62(23.7%)

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象(寛解導入試験、コホートB)

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 例数(%)	ジセレカ200mg		
	全体集団(n=262)		日本人集団(n=29)
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
血液およびリンパ系障害	8(3.1)	2(0.8)	0
リンパ球減少症	3(1.1)	1(0.4)	0
好中球減少症	1(0.4)	0	0
貧血	2(0.8)	1(0.4)	0
白血球減少症	2(0.8)	0	0
リンパ節症	1(0.4)	0	0
耳および迷路障害	3(1.1)	0	0
聴力低下	1(0.4)	0	0
耳鳴	1(0.4)	0	0
回転性めまい	1(0.4)	0	0
眼障害	1(0.4)	0	0
高眼圧症	1(0.4)	0	0
胃腸障害	22(8.4)	4(1.5)	2(6.9)
悪心	4(1.5)	0	0
潰瘍性大腸炎	6(2.3)	3(1.1)	1(3.4)
鼓腸	1(0.4)	0	0
腹痛	3(1.1)	0	0
腹部膨満	2(0.8)	0	1(3.4)
下痢	3(1.1)	0	0
消化不良	2(0.8)	0	0
嘔吐	2(0.8)	0	0
空気嚥下	1(0.4)	0	0
便秘	1(0.4)	0	0
大腸出血	1(0.4)	1(0.4)	0
直腸出血	1(0.4)	0	0
吐き戻し	1(0.4)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	9(3.4)	0	0
無力症	3(1.1)	0	0
発熱	2(0.8)	0	0
疲労	3(1.1)	0	0
胸痛	1(0.4)	0	0
感染症および寄生虫症	13(5.0)	1(0.4)	2(6.9)
上咽頭炎	3(1.1)	0	0
せつ	1(0.4)	0	0



治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 例数(%)	ジレカ200mg		
	全体集団(n = 262)		日本人集団(n = 29)
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
ウイルス性胃腸炎	1(0.4)	1(0.4)	0
歯周炎	1(0.4)	0	1(3.4)
咽頭炎	1(0.4)	0	1(3.4)
上気道感染	1(0.4)	0	0
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1(0.4)	0	0
インフルエンザ	1(0.4)	0	0
限局性感染	1(0.4)	0	0
口腔真菌感染	1(0.4)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1(0.4)	0	0
肺炎	1(0.4)	0	0
外陰部腔カンジダ症	1(0.4)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1(0.4)	0	0
挫傷	1(0.4)	0	0
臨床検査	4(1.5)	2(0.8)	0
血中コレステロール増加	1(0.4)	0	0
血中リン減少	1(0.4)	0	0
ヘモグロビン減少	1(0.4)	1(0.4)	0
低比重リポ蛋白増加	1(0.4)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(0.4)	1(0.4)	0
代謝および栄養障害	6(2.3)	1(0.4)	1(3.4)
低リン酸血症	3(1.1)	1(0.4)	0
脂質異常症	1(0.4)	0	1(3.4)
食欲減退	1(0.4)	0	0
高コレステロール血症	1(0.4)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3(1.1)	0	0
関節痛	1(0.4)	0	0
骨痛	1(0.4)	0	0
四肢不快感	1(0.4)	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	1(0.4)	0	0
ボーエン病	1(0.4)	0	0
神経系障害	8(3.1)	0	0
頭痛	7(2.7)	0	0
失神	1(0.4)	0	0
腎および尿路障害	2(0.8)	0	1(3.4)
蛋白尿	1(0.4)	0	1(3.4)
無菌性膿尿	1(0.4)	0	0
生殖系および乳房障害	1(0.4)	0	0
不正子宮出血	1(0.4)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.8)	1(0.4)	0
鼻乾燥	1(0.4)	0	0
肺塞栓症	1(0.4)	1(0.4)	0
皮膚および皮下組織障害	7(2.7)	0	0
脱毛症	3(1.1)	0	0
発疹	2(0.8)	0	0
多汗症	2(0.8)	0	0
白斑	1(0.4)	0	0
血管障害	2(0.8)	0	0
ほてり	1(0.4)	0	0
静脈炎	1(0.4)	0	0

MedDRA Version 22.1

3. ベースライン時の免疫調節剤又は全身性ステロイド剤併用有無別の有害事象の概要(寛解導入試験)

社内資料：医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請-照会事項に対する回答書

国際共同第II b/III相試験の寛解導入試験において、ジセレカ200mgが投与された被験者に認められたベースライン時の免疫調節剤^{*1}又は全身性ステロイド剤併用有無別の有害事象の概要を以下に示します。

ベースライン時の免疫調節剤又は全身性ステロイド剤併用有無別の有害事象の概要(寛解導入試験、コホートA及びコホートBの併合)

例数(%)	ジセレカ200mg			
	免疫調節剤及び全身性ステロイド剤併用(n=48)	免疫調節剤のみ併用(n=87)	全身性ステロイド剤のみ併用(n=148)	併用なし(n=224)
全有害事象	25(52.1)	45(51.7)	85(57.4)	116(51.8)
全副作用	10(20.8)	12(13.8)	28(18.9)	35(15.6)
重篤な有害事象	1(2.1)	0	12(8.1)	9(4.0)
重篤な副作用	0	0	3(2.0)	1(0.4)
投与中止に至った有害事象	2(4.2)	0	10(6.8)	10(4.5)
感染症	11(22.9)	11(12.6)	30(20.3)	40(17.9)
重篤な感染症	0	0	1(0.7)	2(0.9)
死亡	0	0	0	0

※1 アザチオプリン、6-メルカプトプリン^{*2}、メトトレキサート^{*2}

※2 潰瘍性大腸炎に対しては国内未承認



4. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 (寛解維持試験)

社内資料：SELECTION(2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.1)

国際共同第II b/III相試験の寛解維持試験において、ジセレカ200mgが投与された被験者202例中34例(16.8%)に治験医師が因果関係ありと判断した有害事象が認められました。

国際共同第II b/III相試験	合計
安全性解析対象集団(寛解維持試験)：ジセレカ200mg群例数	202
治験医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数(%)	34(16.8%)

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象(寛解維持試験)

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 例数(%)	寛解導入試験：ジセレカ200mg、寛解維持試験：ジセレカ200mg		
	全体集団(n=202)		日本人集団(n=20)
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
血液およびリンパ系障害	4(2.0)	0	0
好中球減少症	4(2.0)	0	0
白血球減少症	1(0.5)	0	0
耳および迷路障害	1(0.5)	0	0
回転性めまい	1(0.5)	0	0
胃腸障害	7(3.5)	0	1(5.0)
潰瘍性大腸炎	4(2.0)	0	0
便秘	1(0.5)	0	1(5.0)
肛門の炎症	1(0.5)	0	0
胃食道逆流性疾患	1(0.5)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1(0.5)	0	0
末梢性浮腫	1(0.5)	0	0
肝胆道系障害	1(0.5)	0	1(5.0)
脂肪肝	1(0.5)	0	1(5.0)
感染症および寄生虫症	11(5.4)	1(0.5)	2(10.0)
上咽頭炎	2(1.0)	0	0
咽頭炎	1(0.5)	0	0
上気道感染	2(1.0)	0	0
帯状疱疹	1(0.5)	0	1(5.0)
乳頭腫ウイルス感染	1(0.5)	0	0
爪囲炎	1(0.5)	0	0
歯周炎	1(0.5)	0	1(5.0)
クロストリジウム・デフィシル感染	1(0.5)	1(0.5)	0
インフルエンザ	1(0.5)	0	0
扁桃炎	1(0.5)	0	0
歯膿瘍	1(0.5)	0	0
臨床検査	6(3.0)	1(0.5)	0
血中コレステロール増加	2(1.0)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2(1.0)	1(0.5)	0
体重増加	1(0.5)	0	0
ヘモグロビン減少	1(0.5)	0	0
代謝および栄養障害	3(1.5)	0	1(5.0)
高リン酸塩血症	1(0.5)	0	1(5.0)
脂質異常症	1(0.5)	0	0
低リン酸血症	1(0.5)	0	0

VI. 安全性情報

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 例数(%)	寛解導入試験：ジセレカ200mg、寛解維持試験：ジセレカ200mg		
	全体集団(n=202)		日本人集団(n=20)
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
筋骨格系および結合組織障害	4(2.0)	0	0
関節痛	1(0.5)	0	0
関節炎	1(0.5)	0	0
腓脛部痛	1(0.5)	0	0
頸部痛	1(0.5)	0	0
神経系障害	1(0.5)	0	1(5.0)
異常感覚	1(0.5)	0	1(5.0)
味覚不全	1(0.5)	0	1(5.0)
神経痛	1(0.5)	0	1(5.0)
精神障害	1(0.5)	0	0
睡眠障害	1(0.5)	0	0
生殖系および乳房障害	2(1.0)	0	0
勃起不全	1(0.5)	0	0
乳頭痛	1(0.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1(0.5)	0	0
咳嗽	1(0.5)	0	0
口腔咽頭痛	1(0.5)	0	0
皮膚および皮下組織障害	3(1.5)	0	0
脱毛症	1(0.5)	0	0
光線過敏性反応	1(0.5)	0	0
斑状丘疹状皮疹	1(0.5)	0	0
血管障害	1(0.5)	0	0
高血圧	1(0.5)	0	0

MedDRA Version 22.1



5. 寛解維持試験ベースライン時の免疫調節剤又は全身性ステロイド剤併用有無別の有害事象の概要 (寛解維持試験)

社内資料：医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請-照会事項に対する回答書

国際共同第II b/III相試験の寛解維持試験において、ジセレカ200mgが投与された被験者に認められた寛解維持試験ベースライン時の免疫調節剤^{※1}又は全身性ステロイド剤併用有無別の有害事象の概要を以下に示します。

寛解維持試験ベースライン時の免疫調節剤又は全身性ステロイド剤併用有無別の有害事象の概要 (寛解維持試験)

例数(%)	寛解導入試験：ジセレカ200mg、寛解維持試験：ジセレカ200mg			
	免疫調節剤及び全身性ステロイド剤併用 (n=19)	免疫調節剤のみ併用 (n=35)	全身性ステロイド剤のみ併用 (n=61)	併用なし (n=87)
全有害事象	13(68.4)	21(60.0)	47(77.0)	53(60.9)
全副作用	3(15.8)	3(8.6)	12(19.7)	16(18.4)
重篤な有害事象	1(5.3)	3(8.6)	3(4.9)	2(2.3)
重篤な副作用	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1(5.3)	2(5.7)	2(3.3)	3(3.4)
感染症	5(26.3)	8(22.9)	26(42.6)	32(36.8)
重篤な感染症	0	1(2.9)	0	1(1.1)
死亡	0	1(2.9)	1(1.6)	0

※1 アザチオプリン、6-メルカプトプリン^{※2}、メトトレキサート^{※2}

※2 潰瘍性大腸炎に対しては国内未承認

6. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 (長期継続投与試験)

社内資料：SELECTION LTE(2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.2)

国際共同第II b/III相試験の長期継続投与試験において、ジセレカ200mgが投与された被験者871例中171例(19.6%)に治験医師が因果関係ありと判断した有害事象が認められました。

国際共同第III相長期継続投与試験	合計
安全性解析対象集団(長期継続投与試験)：ジセレカ200mg群例数	871
治験医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数(%)	171(19.6%)

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象(長期継続投与試験)

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 例数(%)	ジセレカ200mg		
	全体集団(n=871)		日本人集団(n=86)
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
血液およびリンパ系障害	15(1.7)	3(0.3)	1(1.2)
リンパ球減少症	7(0.8)	1(0.1)	0
白血球減少症	4(0.5)	0	0
好中球減少症	2(0.2)	1(0.1)	0
貧血	2(0.2)	0	0
発熱性好中球減少症	1(0.1)	1(0.1)	1(1.2)
小球性貧血	1(0.1)	0	0
血小板増加症	1(0.1)	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2(0.2)	0	0
陰嚢水腫	2(0.2)	0	0
耳および迷路障害	1(0.1)	0	0
耳痛	1(0.1)	0	0
眼障害	4(0.5)	0	0
眼瞼炎	1(0.1)	0	0
眼の炎症	1(0.1)	0	0
眼瞼嚢胞	1(0.1)	0	0
眼瞼腫脹	1(0.1)	0	0
胃腸障害	46(5.3)	4(0.5)	4(4.7)
潰瘍性大腸炎	15(1.7)	3(0.3)	2(2.3)
悪心	10(1.1)	0	2(2.3)
上腹部痛	3(0.3)	0	1(1.2)
腹痛	3(0.3)	0	0
便秘	3(0.3)	0	0
下痢	1(0.1)	0	0
鼓腸	3(0.3)	0	0
腹部膨満	2(0.2)	0	0
胃食道逆流性疾患	2(0.2)	0	0
痔瘻	1(0.1)	1(0.1)	0
肛門そう痒症	1(0.1)	0	0
大腸炎	1(0.1)	0	0
便意切迫	1(0.1)	0	0
齲歯	1(0.1)	0	0
口内乾燥	1(0.1)	0	0
排便回数増加	1(0.1)	0	0



治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 例数(%)	ジセレカ200mg		
	全体集団(n = 871)		日本人集団(n = 86)
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
血便排泄	1(0.1)	0	0
直腸出血	1(0.1)	0	0
直腸ポリープ	1(0.1)	0	0
歯痛	1(0.1)	0	0
嘔吐	1(0.1)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11(1.3)	1(0.1)	0
発熱	4(0.5)	1(0.1)	0
無力症	4(0.5)	0	0
疲労	1(0.1)	0	0
治癒不良	1(0.1)	0	0
インフルエンザ様疾患	1(0.1)	0	0
肝胆道系障害	2(0.2)	0	0
胆汁うっ滞	1(0.1)	0	0
脂肪性肝炎	1(0.1)	0	0
感染症および寄生虫症	86(9.9)	9(1.0)	11(12.8)
帯状疱疹	12(1.4)	1(0.1)	4(4.7)
上咽頭炎	12(1.4)	0	2(2.3)
咽頭炎	6(0.7)	0	2(2.3)
尿路感染	6(0.7)	0	0
口腔ヘルペス	5(0.6)	0	0
上気道感染	5(0.6)	0	0
胃腸炎	3(0.3)	0	1(1.2)
インフルエンザ	2(0.2)	0	0
副鼻腔炎	3(0.3)	0	0
気管支炎	3(0.3)	0	0
結膜炎	3(0.3)	0	0
肺炎	3(0.3)	3(0.3)	0
鼻炎	3(0.3)	0	0
皮膚感染	3(0.3)	0	0
肛門膿瘍	2(0.2)	0	0
クロストリジウム・デフィシル大腸炎	1(0.1)	0	1(1.2)
サイトメガロウイルス性小腸炎	1(0.1)	0	1(1.2)
サイトメガロウイルス感染	1(0.1)	0	0
憩室炎	1(0.1)	1(0.1)	1(1.2)
耳感染	2(0.2)	0	0
せつ	1(0.1)	0	1(1.2)
麦粒腫	2(0.2)	0	0
潜伏結核	1(0.1)	0	0
爪真菌症	2(0.2)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1(0.1)	0	0
気道感染	1(0.1)	0	1(1.2)
歯膿瘍	2(0.2)	0	0
肛門直腸ヒト乳頭腫ウイルス感染	1(0.1)	0	0
細菌性気管炎	1(0.1)	0	0
感染性滑液包炎	1(0.1)	1(0.1)	0
蜂巣炎	1(0.1)	1(0.1)	0
クロストリジウム・デフィシル感染	1(0.1)	0	0
眼感染	1(0.1)	0	0
消化管内細菌過剰増殖	1(0.1)	0	0
陰部単純ヘルペス	1(0.1)	0	0
歯肉炎	1(0.1)	0	0

VI. 安全性情報

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 例数(%)	ジゼレカ200mg		
	全体集団(n = 871)		日本人集団(n = 86)
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
E型肝炎	1(0.1)	0	0
単純ヘルペス	1(0.1)	0	0
感染性胸水	1(0.1)	1(0.1)	0
下気道感染	1(0.1)	0	0
肺膿瘍	1(0.1)	1(0.1)	0
眼部単純ヘルペス	1(0.1)	0	0
爪囲炎	1(0.1)	0	0
扁桃周囲膿瘍	1(0.1)	1(0.1)	0
細菌性咽頭炎	1(0.1)	0	0
急性腎盂腎炎	1(0.1)	1(0.1)	0
膿疱性皮疹	1(0.1)	0	0
腎膿瘍	1(0.1)	1(0.1)	0
敗血症性肺塞栓症	1(0.1)	1(0.1)	0
細菌性副鼻腔炎	1(0.1)	0	0
扁桃炎	1(0.1)	0	0
歯感染	1(0.1)	0	0
気管炎	1(0.1)	0	0
外陰部腔カンジダ症	1(0.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1(0.1)	0	0
皮膚裂傷	1(0.1)	0	0
臨床検査	21(2.4)	1(0.1)	3(3.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4(0.5)	0	0
好中球数減少	2(0.2)	0	2(2.3)
白血球数減少	2(0.2)	0	2(2.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.1)	1(0.1)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.1)	1(0.1)	0
リンパ球数減少	1(0.1)	0	1(1.2)
評価不能の検査	2(0.2)	0	0
体重増加	2(0.2)	0	0
血中ビリルビン増加	1(0.1)	0	0
血中リン増加	1(0.1)	0	0
クロストリジウム検査陽性	1(0.1)	0	0
腎クレアチニン・クリアランス増加	1(0.1)	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.1)	0	0
高比重リポ蛋白増加	1(0.1)	0	0
肝機能検査異常	1(0.1)	0	0
低比重リポ蛋白増加	1(0.1)	0	0
結核菌群検査陽性	1(0.1)	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(0.1)	0	0
代謝および栄養障害	16(1.8)	4(0.5)	0
低リン酸血症	10(1.1)	4(0.5)	0
高コレステロール血症	3(0.3)	0	0
高脂血症	2(0.2)	0	0
食欲減退	1(0.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7(0.8)	0	0
関節痛	5(0.6)	0	0
関節障害	1(0.1)	0	0
関節腫脹	1(0.1)	0	0
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)	4(0.5)	1(0.1)	0
基底細胞癌	2(0.2)	0	0
結腸癌	1(0.1)	1(0.1)	0
皮膚乳頭腫	1(0.1)	0	0



治験医師が因果関係ありと判断した有害事象 例数(%)	ジセレカ200mg		
	全体集団(n=871)		日本人集団(n=86)
	全Grade	Grade 3以上	全Grade
神経系障害	10(1.1)	0	1(1.2)
頭痛	6(0.7)	0	1(1.2)
片頭痛	2(0.2)	0	0
灼熱感	1(0.1)	0	0
浮動性めまい	1(0.1)	0	0
知覚過敏	1(0.1)	0	0
神経痛	1(0.1)	0	0
錯感覚	1(0.1)	0	0
感覚障害	1(0.1)	0	0
精神障害	1(0.1)	0	0
不安	1(0.1)	0	0
腎および尿路障害	3(0.3)	0	1(1.2)
緊張性膀胱	1(0.1)	0	1(1.2)
黄疸尿	1(0.1)	0	0
排尿困難	1(0.1)	0	0
血尿	1(0.1)	0	0
生殖系および乳房障害	1(0.1)	0	0
勃起不全	1(0.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(0.8)	0	3(3.5)
咳嗽	3(0.3)	0	1(1.2)
上気道の炎症	2(0.2)	0	2(2.3)
口腔咽頭不快感	1(0.1)	0	1(1.2)
呼吸困難	1(0.1)	0	0
鼻出血	1(0.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	23(2.6)	0	1(1.2)
ざ瘡	4(0.5)	0	0
脱毛症	3(0.3)	0	0
発疹	2(0.2)	0	0
皮膚囊腫	1(0.1)	0	1(1.2)
皮膚乾燥	2(0.2)	0	0
点状出血	2(0.2)	0	0
斑状皮疹	2(0.2)	0	0
皮膚亀裂	1(0.1)	0	0
皮膚病変	2(0.2)	0	0
ざ瘡様皮膚炎	1(0.1)	0	0
湿疹	1(0.1)	0	0
固定疹	1(0.1)	0	0
白斑	1(0.1)	0	0
神経皮膚炎	1(0.1)	0	0
そう痒症	1(0.1)	0	0
血管障害	5(0.6)	0	1(1.2)
高血圧	3(0.3)	0	1(1.2)
血腫	1(0.1)	0	0
表在性血栓性静脈炎	1(0.1)	0	0

MedDRA Version 22.1

VII. 参考

1. 試験概要

◆国際共同第II b/III相試験(GS-US-418-3898試験：SELECTION試験)

社内資料：SELECTION(2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.1)

国際共同第II b/III相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、統合第II b/III相試験。中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者に対する寛解導入療法及び維持療法における本剤の有効性及び安全性を評価した。

<寛解導入試験：Day 1～Week 11>

寛解導入試験では、コホートA(生物学的製剤に未治療の被験者659例)、コホートB(生物学的製剤に既治療の被験者689例)の被験者をフィルゴチニブ200mg群、フィルゴチニブ100mg群又はプラセボ群のいずれかに2:2:1の比率でランダム割り付けした。

<寛解維持試験：Week 11～Week 58>

寛解導入試験を完了し、Week 10時点で内視鏡所見／直腸出血／排便回数(EBS)寛解又はMayoスコア(MCS)改善のいずれかを達成した被験者664例は、以下のとおり再ランダム割り付けされ、寛解維持試験に移行した。

- ・寛解導入試験でフィルゴチニブ200mgを投与された被験者：フィルゴチニブ200mgの投与継続又はプラセボへの切替えのいずれかに2:1の比率でランダム割り付け
- ・寛解導入試験でフィルゴチニブ100mgを投与された被験者：フィルゴチニブ100mgの投与継続又はプラセボへの切替えのいずれかに2:1の比率でランダム割り付け
- ・寛解導入試験でプラセボを投与された被験者：プラセボの投与を継続

◆国際共同第III相長期継続投与試験(GS-US-418-3899：SELECTION LTE試験)

社内資料：SELECTION LTE(2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.2)

SELECTION試験の長期継続投与試験。SELECTION試験を完了した被験者、又は治験実施計画書に規定された有効性に関する中止基準により当該主試験を中止した被験者1,161例は、進行中のSELECTION LTE試験の適格被験者として登録され、これら被験者を対象にフィルゴチニブ長期投与時の安全性が評価された。

SELECTION試験で寛解維持試験のWeek 58の来院を完了した被験者については、SELECTION LTE試験に移行後、盲検下での治験薬の投与継続を可能とした。寛解導入試験のWeek 10時点でEBS寛解又はMCS改善のいずれも達成しなかった被験者、又は寛解維持試験で原疾患増悪の基準に合致した被験者については、SELECTION試験の盲検下での治療を中止し、SELECTION LTE試験において非盲検下でのフィルゴチニブ200mgの投与を可能とした。カットオフ日：2020年2月28日。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品情報検索ページ」

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>にてご確認ください。

6. 用法及び用量(抜粋)

<潰瘍性大腸炎>

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、維持療法では、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。



製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

〒100-6616 東京都千代田区丸の内1-9-2
グラントウキョウサウスタワー 16階
<http://www.gilead.co.jp/>

文献請求先及び問い合わせ先

メディカルサポートセンター

フリーダイヤル: **0120-506-295**
9:00-17:30 (土日祝日及び会社休日を除く)

販売元

エーザイ株式会社

東京都文京区小石川4-6-10
<https://www.eisai.co.jp>

文献請求先及び問い合わせ先

hhcホットライン

フリーダイヤル **0120-419-497**
9~18時 (土、日、祝日 9~17時)

プロモーション提携

EAファーマ株式会社

東京都中央区入船二丁目1番1号