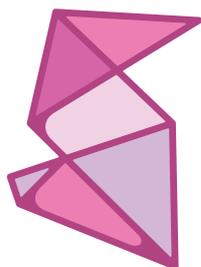


適正使用ガイド


 ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤(ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠) 薬価基準収載

スマイラフ[®]錠

 50mg
100mg

 劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)

 Smyraf[®]

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。[電子添文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。[電子添文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。[電子添文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。

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。][電子添文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。][電子添文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[電子添文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[電子添文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[電子添文8.6、9.1.6、11.1.2参照]

2.6 ヘモグロビン値が $8\text{g}/\text{dL}$ 未満の患者[電子添文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[電子添文9.5参照]

はじめに

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します^{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、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³⁾、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ます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ました。メトトレキサートの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、関節破壊の抑制も認められるようになりました。一方、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⁵⁾、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ます。その一つがRAに關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)阻害剤です⁶⁾。

JAK阻害剤としては、トファシチニブが2012年に米国にて「メトトレキサート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ます。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ます。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、メトトレキサート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ます⁷⁾。

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阻害剤です。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の病因に關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ました。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治療に關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、製造販売承認されました。

本適正使用ガイドは、本剤を適正に使用していただくため、投与開始前、投与開始時及び投与中の確認事項、注意すべき事象とその対策等についてまとめたものです。日常のご診療や患者指導にお役立ていただければ幸いです。

1) 中島 敦夫:内科 2009;103(4):655-659

2) O'Dell JR:N Engl J Med 2004;350(25):2591-2602

3) 三浦 靖史:理学療法ジャーナル 2012;46(9):857-863

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

5) Alzabin S et al.:Ann Rheum Dis 2012;71(10):1741-1748

6) 山岡 邦宏:日本臨床免疫学会会誌 2012;35(2):112-117

7) Smolen JS et al.:Ann Rheum Dis 2017;76(6):960-977

治療フローチャート

投与開始前の確認事項

投与患者の選択 ▶ 5~10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
- ・特定の背景を有する患者に関する注意
- ・その他の注意が必要な患者



患者又はその家族への説明・同意取得 ▶ 11ページ



投与開始前の問診・検査の実施 ▶ 11~17ページ



適合

投与開始時の確認事項

用法及び用量／用法及び用量に関連する注意 ▶ 18~20ページ

相互作用 ▶ 21~23ページ

専門医との連携 ▶ 24ページ

投与中の確認事項

患者状態の把握 ▶ 25~28ページ

注意すべき事象とその対策 ▶ 29~68ページ

目次

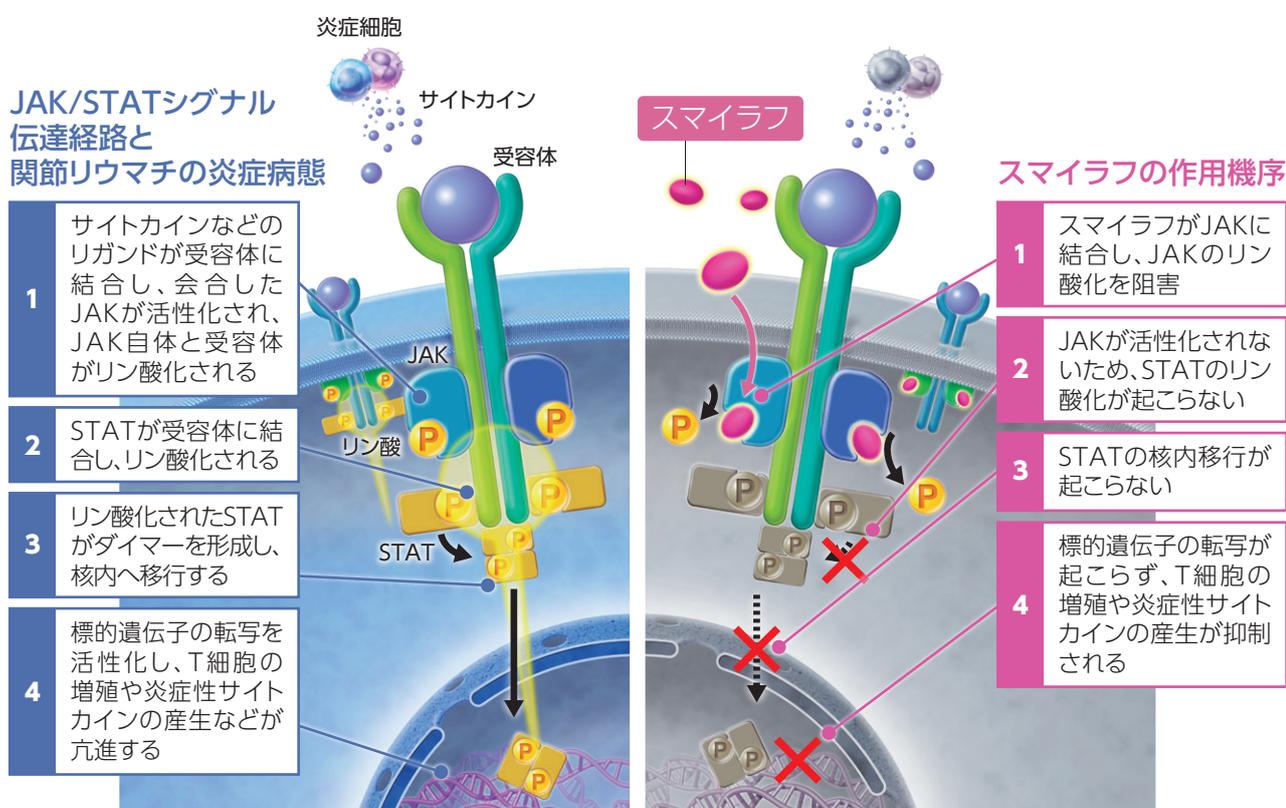
はじめに	1	投与中の確認事項	25
治療フローチャート	2	患者状態の把握	
スマイラフの作用機序	4	特に注意すべき症状	
投与開始前の確認事項	5	検査項目	
警告		その他の注意事項	
効能又は効果		妊娠、授乳に関する注意事項	
効能又は効果に関連する注意		注意すべき事象とその対策	
禁忌(次の患者には投与しないこと)		1. 重篤な感染症(結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)	
特定の背景を有する患者に関する注意		2. 带状疱疹	
その他の注意が必要な患者		3. 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少	
患者又はその家族への説明・同意取得		4. 消化管穿孔	
投与開始前に行う問診・検査		5. 間質性肺炎	
投与開始時の確認事項	18	6. B型肝炎ウイルスの再活性化	
用法及び用量		7. 肝機能障害	
用法及び用量に関連する注意		8. 静脈血栓塞栓症	
肝機能障害の程度がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響		9. 悪性腫瘍	
腎機能障害の程度がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響		10. 心血管系事象	
高齢者への投与		11. 横紋筋融解症、ミオパチー	
用量別の副作用:第Ⅲ相試験併合解析(全期間)		安全性(副作用一覧)	69
空腹時投与及び食後投与の薬物動態		副作用発現状況	
相互作用		副作用発現一覧	
ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響		第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析	
併用薬の薬物動態に及ぼすペフィシチニブの影響		第Ⅲ相試験併合解析(全期間)	
専門医との連携			

スマイラフの作用機序

関節リウマチの炎症病態において炎症性サイトカインは重要な役割を担っています。炎症性サイトカインが細胞表面上の固有の受容体に結合すると、受容体に恒常的に結合しているJAKが活性化し、サイトカイン受容体をリン酸化することにより、シグナル伝達を開始します。リン酸化されたサイトカイン受容体にはシグナル伝達兼転写活性化因子(STAT)に対応する結合部位が生じ、JAKによってリン酸化されたSTATはダイマーを形成し核内へ移行することで、サイトカインに関連する標的遺伝子の転写制御を行います。

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 等の関節リウマチの病因に関わる炎症性サイトカインの産生を抑制します。

JAK/STATシグナル伝達経路⁸⁾とスマイラフの作用機序



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

投与開始前の確認事項

警告

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、致命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。[電子添文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症に注意すること。[電子添文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。[電子添文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。

本剤は、重篤な副作用の発現などに対する定期的な検査や、急速に発現する可能性のある副作用に迅速に対応可能な医療施設及び医師が使用してください。

また、感染症専門医、呼吸器専門医、放射線専門医等と適切な連携を行い、重篤な感染症及び結核の発症に十分注意した上で本剤を使用してください。

⇒専門医との連携については24ページを参照してください。

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)

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。

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 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。][電子添文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。][電子添文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[電子添文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/mm³未満の患者[電子添文8.6、9.1.5、11.1.2参照]
- 2.5 リンパ球数が500/mm³未満の患者[電子添文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[電子添文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[電子添文9.5参照]

- 2.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリー(JAK1、JAK2、JAK3、TYK2)を阻害するため、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすおそれがあります。本剤投与による増悪のおそれがあるため、本剤を投与しないでください。
- 2.2 本剤投与により患者の症状を悪化させるおそれがあるため、活動性結核と診断された場合には、本剤を投与しないでください。
- 2.3 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、副作用が強くあらわれるおそれがあるため、重度の肝機能障害を有する患者には、本剤を投与しないでください。
- 2.4 本剤投与により好中球減少が更に悪化するおそれがあるため、好中球数が500/mm³未満の患者には本剤を投与しないでください。
- 2.5 本剤投与によりリンパ球減少が更に悪化するおそれがあるため、リンパ球数が500/mm³未満の患者には本剤を投与しないでください。
- 2.6 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者には本剤を投与しないでください。
- 2.7 過敏症状が出現する可能性があるため、本剤の成分に対して過敏症のある場合は、本剤を投与しないでください。
- 2.8 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。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倍でした。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ます。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倍でした。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してください。

投与開始前の確認事項

特定の背景を有する患者に関する注意

対象	解説
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	本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリー(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2)を阻害するため、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすおそれがあります。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。 <u>本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、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してください。</u> ⇒ <u>重篤な感染症については30ページを参照してください。</u> また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、 <u>速やかに主治医に相談するよう指導してください。</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)及び結核感染が疑われる患者	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ことから、本剤投与中の結核の発現に注意してください。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、 <u>本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び検査を行い、結核感染の有無を確認してください。</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は、 <u>結核の診療経験がある医師に相談し、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与してください。</u> ⇒ <u>結核スクリーニング検査については14ページを参照してください。</u> また、 <u>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してください。</u> なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないでください。
易感染性の状態にある患者	本剤投与により、感染症を発現するリスクが増加します。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> 本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、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してください。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してください。 ⇒ <u>重篤な感染症については30ページを参照してください。</u>
腸管憩室のある患者	リウマチ患者において腸管憩室の存在に伴う憩室炎の合併は消化管穿孔の強いリスク因子であることが報告されています。本剤投与により、 <u>消化管穿孔があらわれるおそれがあります。</u> 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、適切な処置を行ってください。 ⇒ <u>消化管穿孔については49ページを参照してください。</u>

はじめに

治療フローチャート

スマイルアップの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

対象	解説
好中球減少、リンパ球減少のある患者	<p>本剤投与により、好中球減少、リンパ球減少が更に悪化するおそれがあります。本剤投与開始前及び投与中は、<u>定期的に血液検査を行ってください</u>。好中球数が500/mm³未満の場合には本剤を投与しないでください。また、好中球数が1000/mm³未満の場合には、本剤の投与を開始しないことが望ましく、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、1000/mm³を超えるまで本剤の投与を中断してください。リンパ球数が500/mm³未満の場合には本剤を投与しないでください。また、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以上になるまで本剤の投与を中止してください。</p> <p>⇒好中球減少、リンパ球減少については36ページを参照してください。</p>
ヘモグロビン減少のある患者	<p>本剤投与により、ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがあります。本剤投与開始前及び投与中は、<u>定期的に血液検査を行ってください</u>。ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合には本剤を投与しないでください。また、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してください。</p> <p>⇒ヘモグロビン減少については44ページを参照してください。</p>
間質性肺炎の既往歴のある患者	<p>本剤投与により、間質性肺炎があらわれるおそれがあります。本剤投与中は、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<u>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)</u>を考慮に入れ適切な処置を行ってください。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意してください。</p> <p>⇒間質性肺炎については50ページを参照してください。</p>
静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者	<p>静脈血栓塞栓症のリスク因子として、高齢、肥満、静脈血栓塞栓症・手術・外傷・下肢ギプス包帯固定等の既往歴などが報告されています⁹⁾。<u>これらのリスク因子を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行いながら、慎重に投与してください</u>。下肢の色調変化・疼痛・腫脹、突然の呼吸困難、胸痛等、静脈血栓塞栓症を疑う症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。</p> <p>⇒静脈血栓塞栓症については56ページを参照してください。</p>
先天性QT短縮症候群の患者	<p><u>本剤投与により、QT間隔が短縮するおそれがあります</u>。先天性QT短縮症候群の患者に対しては、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してください。</p>

投与開始前の確認事項

対象	解説
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)	<p>生物学的製剤やJAK阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 (HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性) において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。<u>本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。</u>また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、<u>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</u>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> <p>なお、本剤投与時には、日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン」を参考にするとともに、<u>肝臓専門医に相談の上、適切な処置を行ってください。</u></p> <p>⇒B型肝炎ウイルス検査については15ページを参照してください。</p>
肝機能障害患者	<p>本剤投与により、副作用が強くあらわれるおそれがあります。重度の肝機能障害を有する患者には本剤を投与しないでください。</p> <p><u>中等度の肝機能障害を有する患者に投与する場合は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤投与の必要性を慎重に検討した上で、本剤50mgを1日1回投与してください。</u>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してください。</p> <p>本剤投与中は、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、適切な処置を行ってください。また、肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には注意してください。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ます。</p> <p>⇒肝機能障害については52ページを参照してください。</p>
生殖能を有する者	<p>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してください。</p>
妊婦	<p>動物実験において催奇形性及び胚・胎児致死作用が報告されているため、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。</p>
授乳婦	<p>本剤投与中は授乳しないことが望ましいです。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ます。</p>
小児等	<p>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ため、安全性は確立していません。</p>
高齢者	<p>高齢者において、重篤な感染症の発現率の上昇が認められています。一般に、<u>高齢者では生理機能が低下している</u>ので用量に留意して、患者の状態を観察しながら<u>慎重に投与してください。</u></p> <p>⇒高齢者への本剤の投与については19ページを参照してください。</p>

9) 日本循環器学会:肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)

その他の注意が必要な患者

対象	解説
ヘルペスウイルスの既感染者	<p>本剤投与により、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)が報告されています。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してください。<u>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ってください。</u></p> <p>⇒帯状疱疹については34ページを参照してください。</p>
悪性腫瘍の既往のある患者	<p>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。<u>悪性腫瘍の発現に注意してください。</u></p> <p>⇒悪性腫瘍については57ページを参照してください。</p>
生ワクチン接種予定者	<p>感染症発現のリスクを否定できないため、<u>本剤投与中の生ワクチン接種は行わないでください。</u></p>

投与開始前の確認事項

患者又はその家族への説明・同意取得

患者に本剤のリスク及びベネフィットをご理解いただき、本剤による治療について同意を得るために、以下の点を説明してください。

- ・本剤はリウマチを完治させる薬剤ではなく、すべての患者で効果が得られるわけではありません。
- ・本剤投与により、肺炎、敗血症、結核、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の可能性があります。
- ・本剤投与後に副作用を疑う次のような症状が認められる場合は速やかに受診し、主治医に相談してください。
 - －持続性の咳、発熱、倦怠感・結核、肺炎、敗血症等
 - －痛みを伴う発疹や水疱・带状疱疹（ヘルペスウイルスの再活性化）
- ・本剤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。
- ・妊娠可能な女性は、本剤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ってください。家族も含め今後の妊娠の計画や治療についてご理解いただき、妊娠を希望する場合は、あらかじめ主治医に相談してください。

また、服用患者向け冊子「スマイラフを服用される患者さんにご家族へ」のほか、スマイラフを服用される患者説明用資材を複数ご用意しています。患者又はご家族の方への説明にあたって、ご活用ください。

投与開始前に行う問診・検査

本剤の投与に際し、適正使用の推進と患者の安全性確保のために、以下の項目に注意しながら、患者の状態を投与開始前に確認してください。

問診

診断名	<input type="checkbox"/> 関節リウマチ	<input type="checkbox"/> その他	他の治療法を検討してください。
治療歴	<input type="checkbox"/> 既存治療（抗リウマチ薬）を行っても効果不十分	<input type="checkbox"/> 未治療	本剤による治療の前に他の抗リウマチ薬による適切な治療を行ってください。本剤は既存治療で効果不十分な場合に投与してください。
年齢	()歳	<input type="checkbox"/> 65歳以上	一般に、高齢者では生理機能が低下しているため用量に留意して、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
		<input type="checkbox"/> 小児	小児への使用経験はなく安全性は確立していません。
合併症・既往症	本剤の成分に対する過敏症の既往歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 本剤の投与は禁忌です。
	感染症の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。 重篤な感染症（敗血症など）を有する患者に対しては、本剤の投与は禁忌です。

合併症・既往症	易感染性の状態	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。
	腸管憩室の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。
	間質性肺炎の既往歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。
	静脈血栓塞栓症の既往歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。
	悪性腫瘍の既往歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。
	肝機能障害の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有 (軽度)	患者の状態を十分に観察し、慎重に投与してください。
			<input type="checkbox"/> 有 (中等度)	本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、 <u>本剤投与の必要性を慎重に検討した上で、本剤50mgを1日1回投与してください。</u> なお、十分な治療反応が得られない場合は、 <u>本剤の投与継続の必要性を検討してください。</u> → <u>中等度肝機能障害患者に対する本剤の投与については18ページを参照してください。</u>
<input type="checkbox"/> 有 (重度)			本剤の投与は禁忌です。	
先天性QT短縮症候群の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	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、本剤を投与してください。	
生ワクチンの接種予定		<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤投与中の生ワクチンの接種は行わないでください。
妊婦・授乳婦	妊娠	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。
			<input type="checkbox"/> 不明 (可能性あり)	
	授乳中	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤投与中は授乳しないことが望ましいです。
結核	活動性結核	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。
	結核の既往歴・治療歴(肺外結核を含む)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	結核の診療経験がある医師に相談し、原則として本剤投与開始前に適切な抗結核薬を投与してください。
	結核患者との濃厚接触歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	結核の発現に十分注意し、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないでください。
併用薬剤	生物学的製剤、他のJAK阻害剤	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤と生物学的製剤や、他のJAK阻害剤等の強力な免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないでください。

投与開始前の確認事項

検査項目

結核	胸部レントゲン(CT検査)による結核所見	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤投与開始前に複数の検査を実施し、適切に感染の有無を確認してください。なお、必要に応じて本剤投与開始前に適切な抗結核薬を投与してください。 <u>⇒結核スクリーニング検査については14ページを参照してください。</u>
	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結果	<input type="checkbox"/> 陰性又は+1、+2	<input type="checkbox"/> 陽性又は+3	
B型肝炎	HBs抗原	<input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性	肝臓専門医に相談の上、対応してください。 <u>⇒B型肝炎ウイルス検査については15ページを参照してください。</u>
	HBc抗体	<input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性	
	HBs抗体	<input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性	
血液検査	好中球減少 (500/mm ³ 未満)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。
	好中球減少 (1000/mm ³ 未満)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤を投与しないことが望ましいです。
	リンパ球減少 (500/mm ³ 未満)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。
	ヘモグロビン減少 (8g/dL未満)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。

結核スクリーニング検査

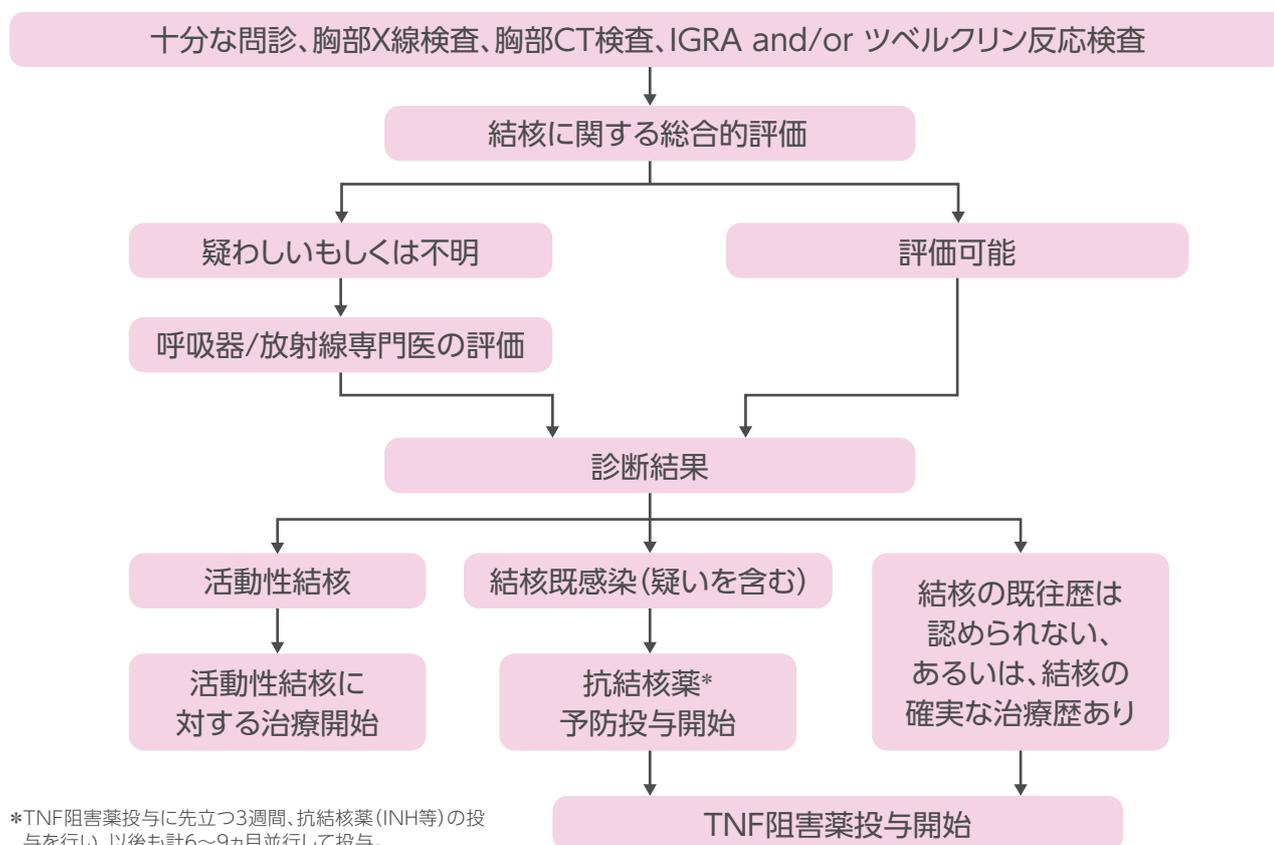
本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン- γ 遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談してください。

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してください。

- 1) 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
- 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

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してください。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないでください。

[参考] 生物学的製剤投与時の結核予防対策¹⁰⁾



10) 日本呼吸器学会 生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会編:生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き http://fa.jrs.or.jp/guidelines/guidance_respiratory-disease.pdf (最終アクセス日:2023年7月4日)

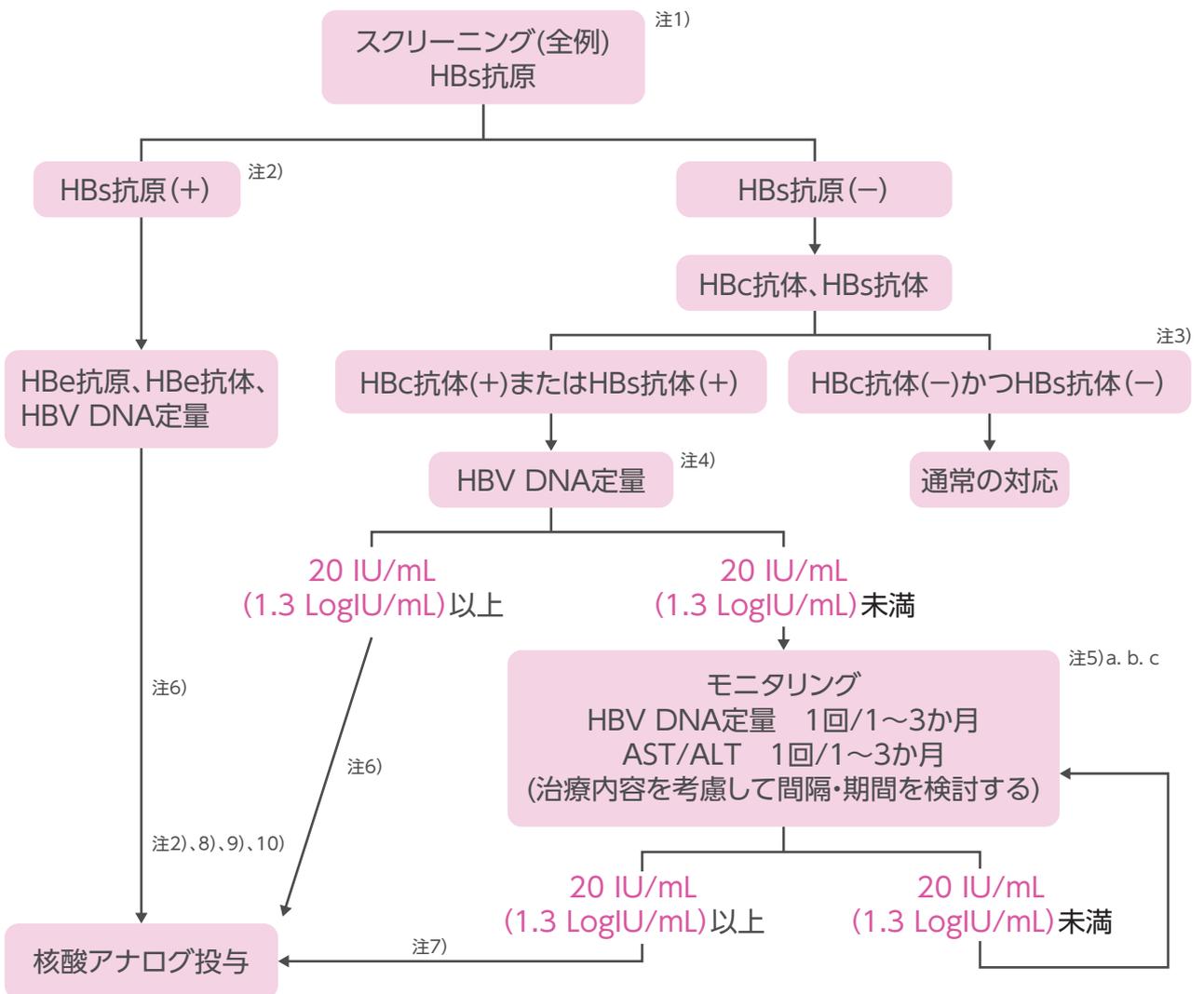
投与開始前の確認事項

B型肝炎ウイルス検査

生物学的製剤やJAK阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。また、B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。

なお、本剤投与時には、日本肝臓学会による「B型肝炎治療ガイドライン」を参考にするとともに、肝臓専門医に相談の上、適切な処置を行ってください。

[参考] 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¹¹⁾



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

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

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

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

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

注5)

- a. リツキシマブ・オビヌツズマブ(±ステロイド)、フルダラビンを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。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。

投与開始前の確認事項

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。

11) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン(第4版)」2022年6月, p98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_b.html(2023年7月参照)

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

投与開始時の確認事項

用法及び用量

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

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。[電子添文2.3、9.3.1-9.3.3、10.2、11.1.4、16.6.2、17.1.1-17.1.3参照]

7.2 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNF阻害剤、IL-6阻害剤、T細胞選択的共刺激調節剤等の生物製剤や、他のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤等の強力な免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。なお、これらの生物製剤及び免疫抑制剤との併用経験はない。[電子添文1.1、1.2.1、2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照]

肝機能障害の程度別の用法及び用量

肝機能障害の程度	用法及び用量
正常・軽度	1日1回 150mg(患者の状態に応じて100mg)
中等度	1日1回 50mg
重度	投与しない(禁忌)

肝機能障害の程度がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響

日本国内の肝機能障害患者を対象に、本剤150mg空腹時単回経口投与時のペフィシチニブ薬物動態への肝機能低下の影響を検討しました[肝機能障害患者試験(CL-PK10)]。肝機能正常被験者に対する軽度肝機能障害患者ならびに中等度肝機能障害患者の C_{max} 、 AUC_{inf} の幾何平均比は以下の通りであり、中等度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べて C_{max} が82.4%、 AUC_{inf} が92.3%それぞれ上昇しました。以上より、中等度肝機能障害患者では、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回投与としてください。なお、重度肝機能障害患者では、本剤の投与は禁忌です。

肝機能障害患者におけるペフィシチニブ薬物動態パラメータ:肝機能障害患者試験(CL-PK10)

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

*:軽度肝機能障害患者:Child-Pugh分類A、スコア5~6 †:中等度肝機能障害患者:Child-Pugh分類B、スコア7~9

肝機能障害患者試験(CL-PK10)

対象:日本国内の肝機能正常被験者ならびに肝機能障害(軽度・中等度)患者24例(各8例)

方法:本剤150mgを空腹時に単回経口投与し、ペフィシチニブ薬物動態への肝機能低下の影響を検討。第I相非盲検並行群間比較試験。

投与開始時の確認事項

腎機能障害の程度がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響

日本国内の腎機能障害患者を対象に、本剤150mg空腹時単回経口投与時のペフィシチニブ薬物動態への腎機能低下の影響を検討しました[腎機能障害患者試験(CL-PK11)]。腎機能正常被験者に対する腎機能障害(軽度・中等度・重度)患者の C_{max} 、 AUC_{inf} の幾何平均比は以下の通りでした。

腎機能障害患者におけるペフィシチニブ薬物動態パラメータ:腎機能障害患者試験(CL-PK11)

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比	90%信頼区間 (下限, 上限)
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

*:軽度腎機能障害患者:推定糸球体濾過量(eGFR) 60~90mL/min/1.73m²未満

†:中等度腎機能障害患者:eGFR 30~60mL/min/1.73m²未満

‡:重度腎機能障害患者:eGFR 15~30mL/min/1.73m²未満

腎機能障害患者試験(CL-PK11)

対象:日本国内の腎機能正常被験者(8例)ならびに腎機能障害(軽度8例・中等度8例・重度7例)患者の計31例

方法:本剤150mgを空腹時に単回経口投与し、ペフィシチニブ薬物動態への腎機能低下の影響を検討。第I相非盲検並行群間比較試験。

高齢者への投与

第II/III相試験(後期第II相試験:CL-RAJ1、第III相試験:CL-RAJ3、CL-RAJ4、継続投与試験:CL-RAJ2)併合解析^{注1}における本剤投与全例*での年齢別の重篤な感染症の発現率を検討しました。重篤な感染症の発現率(95%信頼区間)は、65歳未満の患者集団で1.9(1.4, 2.6)/100人・年、65歳以上の患者集団で4.7(3.1, 7.0)/100人・年と、65歳以上の患者集団で重篤な感染症の発現率の上昇が認められました。

一般に、高齢者では生理機能が低下します。重篤な感染症の発現率の上昇が認められるため、用量に留意して、状態を観察しながら慎重に投与してください。

注1:本剤の臨床的安全性解析では、各試験の安全性データ及び併合した安全性データを用いました。併合解析のデータセット及び試験の概要については、29ページを参照してください。

*: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

本剤投与全例*における年齢別の重篤な感染症の曝露量あたりの発現率(サブグループ解析):第II/III相試験併合解析(安全性解析対象集団)

併合解析集団	サブグループ因子	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II/III相試験併合	65歳未満	1797.4	34	1.9(1.4, 2.6)
	65歳以上	493.4	23	4.7(3.1, 7.0)

*: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

用量別の副作用:第Ⅲ相試験併合解析(全期間)(安全性解析対象集団)

第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4)併合解析(全期間)^{注1}における副作用発現割合は、本剤100mg群で65.1%(181/278例)、150mg群で67.4%(186/276例)でした。

注1:本剤の臨床的安全性解析では、各試験の安全性データ及び併合した安全性データを用いました。併合解析のデータセット及び試験の概要については、29ページを参照してください。

用量別副作用発現割合:第Ⅲ相試験併合解析(全期間)(安全性解析対象集団)

	ペフィシチニブ	
	100mg(n=278)	150mg(n=276)
副作用	181(65.1%)	186(67.4%)
重篤な副作用	13(4.7%)	11(4.0%)
中止に至った副作用	14(5.0%)	15(5.4%)
中止に至った重篤な副作用	7(2.5%)	4(1.4%)

発現例数(割合)

空腹時投与及び食後投与の薬物動態

日本国内の健康成人を対象に、本剤150mg(小型化製剤)単回経口投与時のペフィシチニブ薬物動態に及ぼす食事の影響を検討しました[食事の影響試験(CL-PK12)]。食後投与は空腹時投与と比較して曝露量が増加し、 C_{max} が56.4%、 AUC_{last} が36.8%それぞれ上昇しました。以上より、本剤は食後に投与してください。

薬物動態パラメータの用法間比較:食事の影響試験(CL-PK12)

薬物動態パラメータ	比較	幾何平均比	90%信頼区間(下限, 上限)
C_{max}	食後投与/空腹時投与	1.564	1.388, 1.762
AUC_{last}		1.368	1.227, 1.525

食事の影響試験(CL-PK12)

対象:日本国内の健康成人(18例)

方法:対象を空腹時投与先行群又は食後投与先行群へ各9例ずつ割り当て、本剤150mg(小型化製剤)を空腹時又は食後にクロスオーバーで単回経口投与し、ペフィシチニブ薬物動態への食事の影響を検討。第I相無作為化非盲検2期クロスオーバー試験。

投与開始時の確認事項

相互作用

ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

ベラパミルのペフィシチニブ薬物動態に及ぼす影響を検討しました。ペフィシチニブはP糖蛋白(P-gp)の基質であり(*in vitro*試験)、P-gp阻害剤であるベラパミルの併用によりペフィシチニブのC_{max}が39.2%、AUC_{inf}が26.9%上昇しました。

メトトレキサートのペフィシチニブ薬物動態に及ぼす影響を検討しました。メトトレキサート併用投与下におけるペフィシチニブのC_{max}、AUC_{12h}の幾何平均比は以下の通りでした。

ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響(外国人データ)

併用薬	併用薬投与量	ペフィシチニブ投与量	幾何平均比(90%信頼区間) 併用/単独	
			C _{max}	AUC
ベラパミル (p-gp阻害)	80mg 1日3回	150mg 単回	1.3919 (1.2634, 1.5334)	1.2685* (1.2185, 1.3206)
メトトレキサート	15~25mg 週1回	100mg 1日2回	0.9195 (0.7821, 1.0809)	0.9815† (0.9104, 1.0582)

*:AUC_{inf}
†:AUC_{12h}

海外薬物相互作用試験(CL-PK04)(ベラパミル)(外国人データ)

対象:健康成人(24例)

方法:第1、12日目に本剤150mgを食後に単回経口投与、第5~14日目にベラパミル塩酸塩80mgを1日3回食後に反復経口投与し、ペフィシチニブ薬物動態へのベラパミルの影響を検討。第I相非盲検単一順序試験。

海外薬物相互作用試験(CL-PK13)(メトトレキサート)(外国人データ)

対象:関節リウマチ患者(15例)

方法:第1、8日目にメトトレキサート15~25mgを食後に単回経口投与、第3~8日目に本剤100mgを1日2回食後に反復経口投与、第9日目は朝のみ本剤100mgを食後に経口投与し、ペフィシチニブ薬物動態へのメトトレキサートの影響及びメトトレキサート薬物動態へのペフィシチニブの影響を検討。第I相非盲検単一順序試験。

承認された用法及び用量

通常、成人にはペフィシチニブとして150mgを1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。
用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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

併用薬の薬物動態に及ぼすペフィシチニブの影響

ペフィシチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響を検討しました。ペフィシチニブはCYP3A及びCYP2C8阻害作用を有し(*in vitro*試験)、ペフィシチニブの併用によりCYP3A基質であるミダゾラムのC_{max}が13.3%、AUC_{inf}が37.0%それぞれ増加しました。

そのほか、メトトレキサートをはじめとする併用薬の単独投与に対するC_{max}、AUCの幾何平均比は以下の通りでした。

併用薬の薬物動態に及ぼすペフィシチニブの影響(外国人データを含む)

併用薬	併用薬 投与量	ペフィシチニブ 投与量	幾何平均比(90%信頼区間) 併用/単独	
			C _{max}	AUC
ミダゾラム* (CYP3A基質)	3mg ^{注1} 単回	100mg [†] 1日2回	1.1332 (1.0595, 1.2121)	1.3698 [‡] (1.2837, 1.4616)
ロスバスタチン* (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)
メトトレキサート*	15~25mg ^{注2} 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*、//	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* (CYP3A基質)	5mg ^{注3} 単回	100mg [†] 1日2回	1.5654 (1.4038, 1.7457)	1.6322 [‡] (1.5008, 1.7751)

注1: 経口投与は国内未承認

注2: 国内で承認された最大投与量(1週間単位)は、16mg

注3: 国内で承認された用量は3mg

*: 外国人データ

†: 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

‡: AUC_{inf}

§: AUC_{last}

¶: C_{max}/Dose

#: AUC/Dose

//: 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

投与開始時の確認事項

海外薬物相互作用試験(CL-PK05) (ミダゾラム) (外国人データ)

対象:健康成人(30例)

方法:対象を本剤60mg1日2回先行投与群又は100mg1日2回先行投与群に割り当て、第1、7、26日目にミダゾラム3mgを食後に単回投与、第3～7日目及び第22～26日目に本剤60mg又は100mgを1日2回食後にクロスオーバーで反復経口投与し、ミダゾラム薬物動態へのペフィシチニブの影響を検討。第I相無作為化非盲検2期クロスオーバー試験。

海外薬物相互作用試験(CL-PK26) (ロスバスタチン) (外国人データ)

対象:健康成人(24例)

方法:第1、10日目にロスバスタチン10mgを食後に単回経口投与、第5～13日目に本剤150mgを1日1回食後に反復経口投与し、ロスバスタチン薬物動態へのペフィシチニブの影響を検討。第I相非盲検単一順序試験。

薬物相互作用試験(CL-PK20) (メトホルミン)

対象:日本国内の健康成人(24例)

方法:第1、10日目にメトホルミン750mgを食後に単回経口投与、第3日目に本剤150mgを食後に単回経口投与、第5～11日目に本剤150mgを1日1回反復経口投与し、メトホルミン薬物動態へのペフィシチニブの影響を検討。第I相非盲検単一順序試験。

海外薬物相互作用試験(CL-PK01) (ミコフェノール酸モフェチル) (外国人データ)

対象:健康成人(24例)

方法:第1、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、第6～12日目に本剤100mgを1日2回食後に反復経口投与し、ミコフェノール酸モフェチル薬物動態へのペフィシチニブの影響を検討。第I相非盲検単一順序試験。

海外薬物相互作用試験(CL-PK02) (タクロリムス) (外国人データ)

対象:健康成人(24例)

方法:第1、10日目にタクロリムス5mgを食後に単回経口投与、第6～12日目に本剤100mgを1日2回食後に反復経口投与し、タクロリムス薬物動態へのペフィシチニブの影響を検討。第I相非盲検単一順序試験。

承認された用法及び用量

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

用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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

専門医との連携

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ます。緊急時の対応について感染症専門医等と適切な連携を行い、重篤な感染症に十分注意した上で本剤を投与してください。
- ・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ります。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検査を行い、結核感染の有無を確認してください。
⇒結核スクリーニング検査については14ページを参照してください。
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呼吸器専門医等と適切な連携を行い、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与してください。
- ・B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者
生物学的製剤やJAK阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。肝臓専門医と適切な連携を行い、適切な処置を行ってください。
⇒B型肝炎ウイルス検査については15ページを参照してください。

投与中の確認事項

患者状態の把握

特に注意すべき症状

本剤による副作用の重篤化を防ぐために、患者の状態の変化には十分注意してください。また、自覚症状が発現した際には、速やかに主治医に相談するよう説明してください。

- ・ 重篤な感染症(結核、肺炎、敗血症等)、好中球減少・リンパ球減少
ー発熱、咳、のどの痛み、寒気などの症状が続く、など
- ・ 帯状疱疹
ー痛みを伴う発疹や水疱、しびれ、など
- ・ 消化管穿孔
ー激しい腹痛、腹痛が続く、など
- ・ ヘモグロビン減少
ー息切れ、めまい、など
- ・ 肝機能障害
ー倦怠感、食欲不振、発熱、黄疸、など
- ・ 間質性肺炎
ー発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状
- ・ 静脈血栓塞栓症
ーふくらはぎの色の变化・痛み・腫れ、急な息苦しさ、胸の痛み、など
- ・ 横紋筋融解症、ミオパチー
ー手足や全身の筋肉痛、しびれ、尿の色が赤褐色になる、など

検査項目

本剤投与中は、適切な検査と処置を実施してください。

■胸部画像検査(レントゲン検査、CT検査)

結核の既往歴のある患者及び結核感染が疑われる患者は、胸部レントゲン検査を定期的に行うなど、結核の発現に十分注意してください。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないでください。**活動性結核に対しては、本剤投与は禁忌です。**

結核のほか、間質性肺炎の発現に注意してください。

■血球数(好中球、リンパ球、ヘモグロビン値)

定期的に好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値を確認してください。

好中球数:好中球数が継続して500~1000/mm³の場合は、1000/mm³を超えるまで本剤の投与を中断してください。また、**好中球数が500/mm³未満では、本剤投与は禁忌です。**

リンパ球数:リンパ球数が500/mm³未満になった場合は、500/mm³以上になるまで本剤の投与を中止してください。**リンパ球数が500/mm³未満では、本剤投与は禁忌です。**

ヘモグロビン値:8g/dL未満になった場合は、正常化するまで本剤の投与を中止してください。**ヘモグロビン値8g/dL未満では、本剤投与は禁忌です。**

■脂質検査

定期的に脂質検査値を確認してください。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。

■肝機能検査

トランスアミナーゼ(AST、ALT)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、適切な処置を行ってください。

■B型肝炎ウイルス検査

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に対しては、本剤投与後、肝機能(AST、ALT)検査値や肝炎ウイルスマーカー(HBV DNA定量)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。

- ・ HBV DNA定量検査、AST、ALTの測定を1~3ヵ月に1回実施してください。
- ・ HBV DNAが20 IU/mL(1.3 LogIU/mL)以上になった場合は肝臓専門医に相談してください。

■クレアチンホスホキナーゼ

血中クレアチンホスホキナーゼの値を確認し、筋障害の発現に注意してください。

その他の注意事項

■ 静脈血栓塞栓症

静脈血栓塞栓症のリスク因子として、高齢、肥満、静脈血栓塞栓症・手術・外傷・下肢ギプス包帯固定等の既往歴などが報告されています⁹⁾。これらのリスク因子を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行いながら、慎重に投与してください。

下肢の色調変化・疼痛・腫脹、突然の呼吸困難、胸痛等、静脈血栓塞栓症を疑う症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

9) 日本循環器学会: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)

■ 悪性腫瘍

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。本剤投与中は悪性腫瘍の徴候に注意し、必要に応じて画像検査及び血液検査等を行ってください。

他剤の市販後臨床試験結果

本剤の類薬であるトファシチニブクエン酸塩について、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海外臨床試験の結果が報告されています。主要評価項目である主要な悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率における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%信頼区間上限が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ませんでした。

■ 心血管系事象

虚血性心疾患の発現に注意してください。虚血性心疾患のリスク因子として脂質異常症が知られており、本剤投与中に脂質検査値異常が報告されています。本剤投与中は定期的に脂質検査値を確認し、脂質検査値異常の発現に注意してください。

他剤の市販後臨床試験結果

本剤の類薬であるトファシチニブクエン酸塩について、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海外臨床試験の結果が報告されています。主要評価項目である主要な心血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events: MA CE)の発現率における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%信頼区間上限が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ませんでした。

■ 横紋筋融解症、ミオパチー

本剤投与中に、筋障害に関連する有害事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が報告されています。本剤投与中は、血中クレアチンホスホキナーゼの値を確認し、筋障害の発現に注意してください。

妊娠、授乳に関する注意事項

■妊婦

妊娠又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌です。

また、妊娠可能な女性に本剤を投与する場合は、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してください。

ご家族も含め今後の妊娠の計画や治療についてご理解いただき、妊娠を希望される場合は、あらかじめ主治医に相談するよう指導してください。

■授乳

本剤投与中は授乳しないことが望ましいです。

注意すべき事象とその対策

本剤の臨床的安全性は、以下のリウマチ患者を対象に実施した4試験を中心に評価し、安全性解析では、各試験の安全性データ及び併合した安全性データを用いました。併合データセットは、以下の第Ⅲ相試験併合及び第Ⅱ/Ⅲ相試験併合を主に用いました。

<主要な併合データセット>

第Ⅲ相試験併合: プラセボ対照並行群間比較試験(52週間投与)の2つの第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4)を併合したデータセット。安全性評価の主たる併合データセットとしました。本剤100mg群と150mg群を合わせた集計を「100mg+150mg」とし、さらにプラセボ群でプラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後のデータを加えた集計を「合計」としました。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合: 本剤投与例について、上記第Ⅲ相試験併合に加え、プラセボ対照用量設定試験(12週間投与)の後期第Ⅱ相試験(CL-RAJ1)及び継続投与試験(CL-RAJ2)の計4試験を併合したデータセット。プラセボ群でプラセボから本剤投与へ切り替えた後のデータを含む本剤投与例全体の集計を示しました。

後期第Ⅱ相試験(CL-RAJ1)

対象: 20歳以上75歳以下の日本国内の中等度及び重度の関節リウマチ患者(281例)

方法: 本剤25、50、100、150mg又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与し、本剤の有効性・安全性・薬物動態・薬力学を検討。後期第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験。

第Ⅲ相試験(CL-RAJ3) (海外データを含む)

対象: DMARDで効果不十分な20歳以上の関節リウマチ患者(509例)

方法: DMARDを併用あるいは非併用下にて、本剤100、150mg又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与し、プラセボ群では12週時に本剤100mg又は150mgに切り替え、本剤の有効性・安全性・薬物動態・薬力学を検討。また、非盲検下でエタネルセプト50mgを週1回皮下投与した症例を参照群として設置し、個別の参照データとして取り扱った。第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験。

第Ⅲ相試験(CL-RAJ4)

対象: 発症期間が10年未満かつメトトレキサートで効果不十分な20歳以上の日本国内の関節リウマチ患者(519例)

方法: メトトレキサート併用下にて、本剤100mg、150mg又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与し、プラセボ群では12週時(効果不十分の場合)又は28週時に本剤100mg又は150mgに切り替え、本剤の有効性・安全性・薬物動態・薬力学を検討。第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験。

継続投与試験(CL-RAJ2) (海外データを含む)

対象: CL-RAJ1、CL-RAJ3、CL-RAJ4を完了した関節リウマチ患者(843例; データカットオフ 2018年5月31日)

方法: 第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4)からの移行者の場合、本剤100mgを1日1回朝食後に経口投与し、後期第Ⅱ相試験(CL-RAJ1)からの移行者の場合、本剤50mgを1日1回朝食後に経口投与し、本剤の有効性・安全性・薬力学を検討。なお、安全性に問題が無く、効果不十分な場合は本剤150mgまでの増量を可能とし、また、有害事象が発現するなどした場合は、治験担当医師の判断で本剤100mg又は150mgから50mgへの減量を可能とした。非盲検継続投与試験。

承認された用法及び用量

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

用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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

1. 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)

■注意事項

- ・本剤は免疫抑制作用を有する薬剤であることから、結核、带状疱疹、肺炎(ニューモシスチス肺炎等を含む)、敗血症、日和見感染症等の重篤な感染症があらわ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、感染症の発現や増悪に注意してください。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、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してください。
- ・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てください。
- ・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では、結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意してください。
- ・高齢者では重篤な感染症の発現率の上昇が認められています。一般に、高齢者では生理機能が低下しているので用量に留意して、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
- ・呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンは可能な限り接種し、65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種も積極的に考慮してください。

■発現状況

<有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における重篤な感染症の発現率(95%信頼区間)は、本剤100mgで2.8(1.3, 5.9)/100人・年、150mgで3.2(1.6, 6.3)/100人・年、本剤合計*で2.9(1.9, 4.6)/100人・年でした。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は、2.5(1.9, 3.2)/100人・年でした。時期別の発現率は、60ヵ月まで0.7~4.2/100人・年の範囲で推移しました。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析において主な患者背景、前治療薬及び併用薬によるサブグループ解析を行ったところ、本剤投与全例*における年齢別の発現率は65歳以上の患者集団で4.7(3.1, 7.0)/100人・年、65歳未満の患者集団で1.9(1.4, 2.6)/100人・年でした。

*: 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

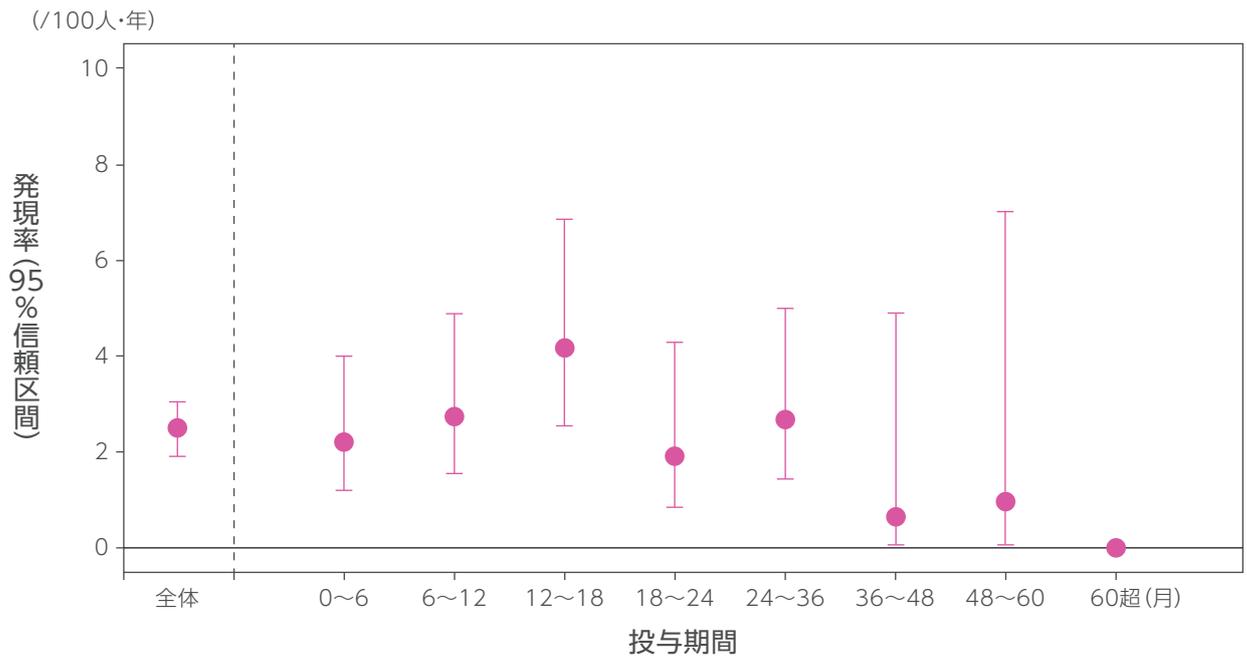
投与中の確認事項

重篤な感染症の曝露量あたりの発現率:併合解析(安全性解析対象集団)

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	
	ペフィシチニブ	100mg	247.7	7	2.8(1.3, 5.9)
		150mg	252.9	8	3.2(1.6, 6.3)
		合計*	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Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2290.8	57	2.5(1.9, 3.2)	

*: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
 **:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

重篤な感染症の発現時期別の発現率:第Ⅱ/Ⅲ相試験併合*解析(安全性解析対象集団)



	全体	0~6	6~12	12~18	18~24	24~36	36~48	48~60	60超(月)
曝露量(人・年)	2290.8	492.8	432.4	380.8	310.7	371.0	144.4	101.0	57.9
発現例数	57	11	12	16	6	10	1	1	0
発現率(/100人・年)	2.5	2.2	2.8	4.2	1.9	2.7	0.7	1.0	0.0
95%信頼区間	1.9, 3.2	1.2, 4.0	1.6, 4.9	2.6, 6.9	0.9, 4.3	1.5, 5.0	0.1, 4.9	0.1, 7.0	-, -

*:本剤投与全例(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)

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

<重篤な感染症の内訳>

第Ⅲ相試験における本剤投与例のうち、肺炎が100mgで278例中3例(1.1%)、150mgで276例中2例(0.7%)と最も多く認められました。このほか、蜂巣炎が150mgで2例(0.7%)、腎盂腎炎、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が100mg、150mgで各1例(各0.4%)認められました。なお、本剤の臨床試験においては、活動性の結核の既往を有する、若しくは合併する患者を対象から除外しており、その結果、結核の発現は認められませんでした。

重篤な感染症の内訳:第Ⅲ相試験併合解析(全期間)(安全性解析対象集団)

	ペフィシチニブ		エタネルセプト (n=200)
	100mg(n=278)	150mg(n=276)	
重篤な感染症	7(2.5%)	8(2.9%)	4(2.0%)
肺炎	3(1.1%)	2(0.7%)	2(1.0%)
蜂巣炎	0	2(0.7%)	0
腎盂腎炎	1(0.4%)	1(0.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1(0.4%)	1(0.4%)	0
帯状疱疹	1(0.4%)	0	0
咽頭炎	0	1(0.4%)	0
肺炎球菌性肺炎	1(0.4%)	0	0
クリプトコッカス性肺炎	0	1(0.4%)	0
咽頭扁桃炎	0	0	1(0.5%)
感染性腸炎	0	0	1(0.5%)

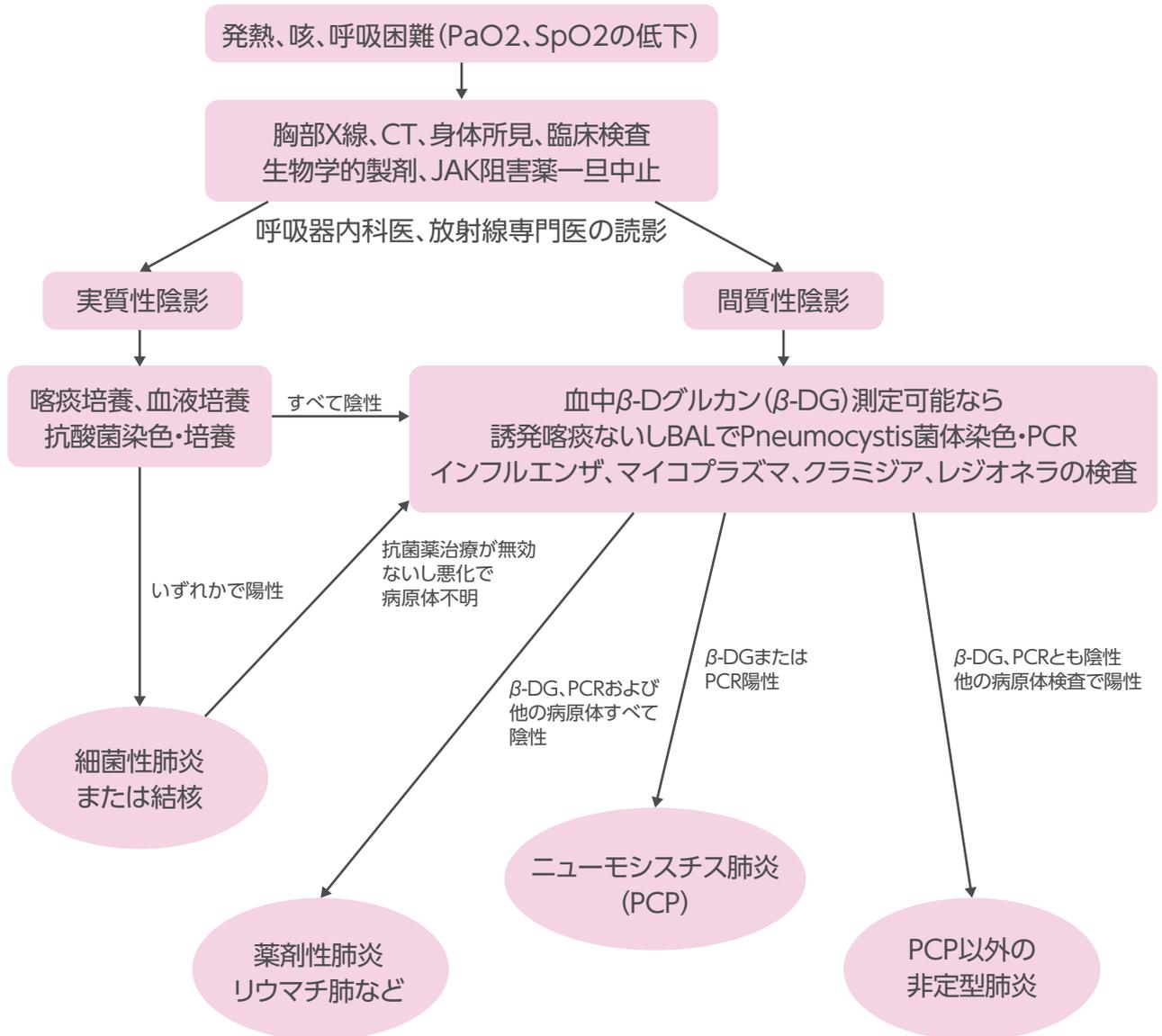
MedDRA ver. 20.1

発現例数(割合)

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではありません

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¹²⁾



12) 日本リウマチ学会:全例市販後調査のためのペフィシチニブ適正使用ガイド(2022年10月23日改訂版)
https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_pecicitinib/ (最終アクセス日:2023年7月4日)
https://www.ryumachi-jp.com/info/pecicitinib_c.pdf (最終アクセス日:2023年7月4日)

はじめに

治療フローチャート

スマイルアップの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

2. 带状疱疹

■注意事項

- 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。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してください。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ってください。
- あらかじめ患者に带状疱疹の主な初期症状を説明し、症状が認められた場合は速やかに受診するよう指導してください。

■発現状況

<有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における带状疱疹関連事象(带状疱疹及び水痘を含む)の発現率(95%信頼区間)は、本剤100mgで7.4(4.7, 11.8)/100人・年、150mgで4.0(2.1, 7.4)/100人・年、本剤合計*で5.7(4.2, 7.9)/100人・年でした。第Ⅲ相試験における本剤投与例のうち、带状疱疹が100mgで278例中17例(6.1%)、150mgで276例中10例(3.6%)、水痘が100mgで1例(0.4%)認められました。第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は、6.5(5.5, 7.7)/100人・年でした。なお、白人を中心に構成された海外第Ⅱ相試験併合解析(CL-RA21/CL-RA22/CL-RA25)の本剤投与全例*における発現率(95%信頼区間)は1.4(0.9, 2.4)/100人・年でした。また、時期別の発現率は、60ヵ月まで3.7~8.7/100人・年の範囲で推移しました。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析において主な患者背景、前治療薬及び併用薬によるサブグループ解析を行ったところ、本剤投与全例*における年齢別の発現率は65歳以上の患者集団で11.2(8.5, 14.7)/100人・年、65歳未満の患者集団で5.3(4.3, 6.5)/100人・年でした。

*: 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

海外後期第Ⅱ相試験(CL-RA21)(海外データ)

対象: メトトレキサートで効果不十分な18歳以上の関節リウマチ患者(379例)

方法: メトトレキサート併用下で本剤25、50、100、150mg又はプラセボを1日1回食後に経口投与し、本剤の有効性・安全性・薬物動態・薬力学を検討。後期第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験。

海外後期第Ⅱ相試験(CL-RA22)(海外データ)

対象: DMARDで効果不十分な18歳以上の関節リウマチ患者(289例)

方法: 本剤25、50、100、150mg又はプラセボを1日1回食後に経口投与し、本剤の有効性・安全性・薬物動態・薬力学を検討。後期第Ⅱ相無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験。

海外継続投与試験(CL-RA25)(海外データ)

対象: CL-RA21、CL-RA22を完了した関節リウマチ患者(611例)

方法: 本剤100mgを1日1回食後に経口投与し、本剤の有効性・安全性を検討。第Ⅱ相非盲検継続投与試験。なお、事前に規定した有害事象又は臨床検査異常発現時には、本剤50mgへの減量を可能とした。

承認された用法及び用量

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

用法及び用量に関連する注意(一部抜粋)

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

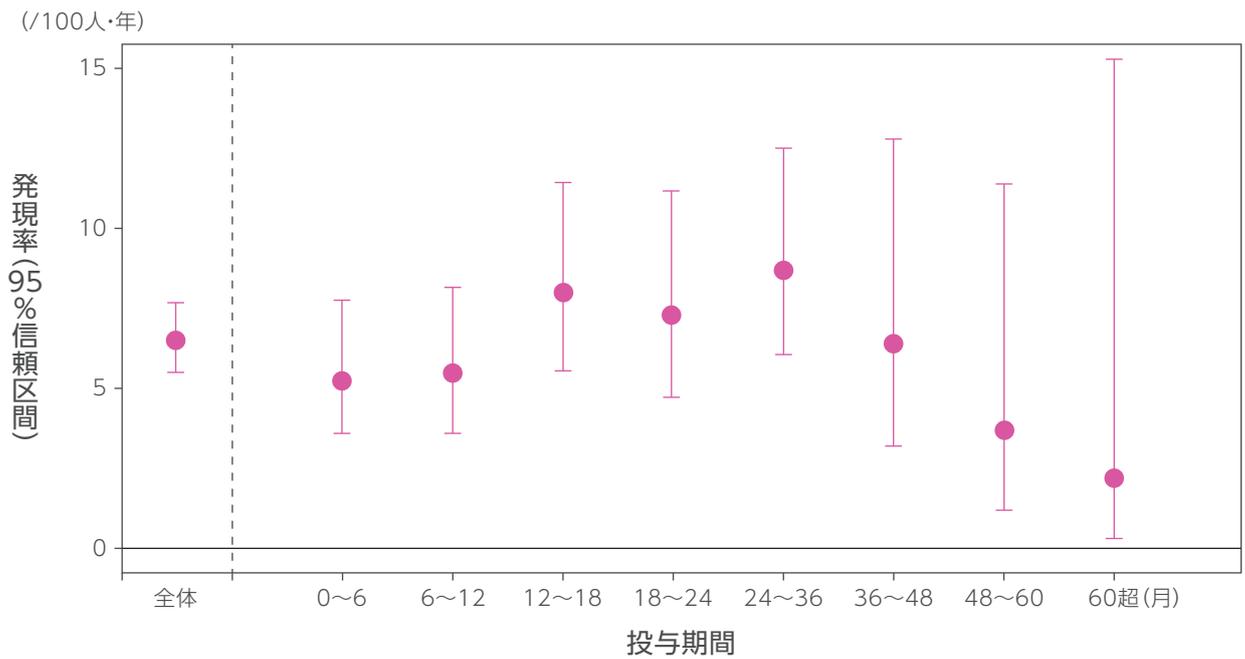
投与中の確認事項

带状疱疹関連事象の曝露量あたりの発現率:併合解析(安全性解析対象集団)

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)	
	ペフィシチニブ	100mg	243.0	18	7.4(4.7, 11.8)
		150mg	250.6	10	4.0(2.1, 7.4)
		合計*	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Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2145.9	140	6.5(5.5, 7.7)	

*: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
 **:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

带状疱疹関連事象の発現時期別の発現率:第Ⅱ/Ⅲ相試験併合*解析(安全性解析対象集団)



曝露量(人・年)	2145.9	489.9	421.7	362.9	287.2	332.4	124.2	81.3	46.3
発現例数	140	26	23	29	21	29	8	3	1
発現率(/100人・年)	6.5	5.3	5.5	8.0	7.3	8.7	6.4	3.7	2.2
95%信頼区間	5.5, 7.7	3.6, 7.8	3.6, 8.2	5.6, 11.5	4.8, 11.2	6.1, 12.6	3.2, 12.9	1.2, 11.4	0.3, 15.3

*:本剤投与全例(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)

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

3. 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少

好中球減少、リンパ球減少

■注意事項

・本剤投与中は定期的に血液検査を行い、以下の基準を参考に、適切に対応してください。

●好中球数

<投与開始前>

好中球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の場合は投与しない。

好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の場合は投与しないことが望ましい。

<投与開始後>

好中球数が継続して $500\sim 1000/\text{mm}^3$ の場合は、 $1000/\text{mm}^3$ を超えるまで投与を中断。

●リンパ球数

<投与開始前>

リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の場合は投与しない。

<投与開始後>

リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満になった場合には、 $500/\text{mm}^3$ 以上になるまで投与を中止。

■発現状況

<有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における好中球減少症及びリンパ球減少症に関連する有害事象の発現率(95%信頼区間)は、本剤100mgで8.3(5.3, 12.9)/100人・年、150mgで5.2(3.0, 8.9)/100人・年、本剤合計*で6.4(4.7, 8.7)/100人・年でした。第Ⅲ相試験における本剤投与例のうち、リンパ球数減少が100mgで278例中13例(4.7%)、150mgで276例中8例(2.9%)と最も多く認められました。

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)において主な患者背景及び併用薬によるサブグループ解析を行ったところ、本剤合計*におけるメトトレキサート併用の有無別の発現率はメトトレキサート併用ありの患者集団で7.4(5.4, 10.1)/100人・年、併用なしの患者集団で1.0(0.1, 6.9)/100人・年でした。また、本剤合計*におけるメトトレキサートの用量別の発現率は、1週間あたり12mg超の患者集団で1.0(0.1, 7.4)/100人・年、8mg超12mg以下の患者集団で8.6(5.5, 13.3)/100人・年、0mg超8mg以下の患者集団で9.1(5.8, 14.2)/100人・年でした。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は、3.7(3.0, 4.6)/100人・年でした。

*: 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

投与中の確認事項

好中球減少症及びリンパ球減少症に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率: 併合解析(安全性解析対象集団)

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	84.6	4	4.7(1.8, 12.6)	
	ペフィシチニブ	100mg	241.2	20	8.3(5.3, 12.9)
		150mg	250.3	13	5.2(3.0, 8.9)
		合計*	642.2	41	6.4(4.7, 8.7)
	エタネルセプト	194.2	6	3.1(1.4, 6.9)	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2240.2	84	3.7(3.0, 4.6)	

*: 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
 **: 本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

<好中球数と感染症の発現>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)において、好中球数を最低値別に分け、感染症発現との関連性を検討しました。好中球数におけるカテゴリー*別の感染症発現割合は以下の通りでした。

*: OMERACT(Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)基準を参考に好中球数減少の程度を分類

好中球数(最低値)と感染症発現:第Ⅲ相試験併合解析(全期間)(安全性解析対象集団)

感染症の 分類	好中球数(最低値)	ペフィシチニブ		エタネルセプト (n=200)
		100mg(n=278)	150mg(n=276)	
感染症及び 寄生虫症 (SOC*)	1500~2000/ μ L未満	6/13(46.2%)	2/13(15.4%)	14/30(46.7%)
	500~1500/ μ L未満	0/2	1/1(100.0%)	5/12(41.7%)
	500/ μ L未満	—	—	—
	上記以外	158/263(60.1%)	160/262(61.1%)	93/158(58.9%)
重篤な 感染症†	1500~2000/ μ L未満	0/17	1/22(4.5%)	2/35(5.7%)
	500~1500/ μ L未満	0/5	2/2(100.0%)	0/20
	500/ μ L未満	—	—	—
	上記以外	7/256(2.7%)	5/252(2.0%)	2/145(1.4%)

発現例数/該当例数(割合)
 *: System Organ Class;器官別大分類
 †: 感染症及び寄生虫症(SOC)のうち重篤な有害事象
 **: 本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

投与中の確認事項

<好中球数減少程度別の患者割合>

好中球数の減少の程度をカテゴリー別に分け患者割合を検討しました。その結果、第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3、CL-RAJ4) 及び継続投与試験 (CL-RAJ2) のいずれにおいても好中球数が500/ μ L未滿に減少した患者は認められませんでした。

好中球数(最低値)のカテゴリー*分類(0~12週): 第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3、CL-RAJ4) (安全性解析対象集団)

投与群	プラセボ	ペフィシチニブ		エタネルセプト	
		100mg	150mg		
第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3)					
カテゴリー	1500~2000/ μ L未滿	0/100	1/102(1.0%)	3/101(3.0%)	29/200(14.5%)
	500~1500/ μ L未滿	0/100	1/102(1.0%)	0/101	9/200(4.5%)
	500/ μ L未滿	0/100	0/102	0/101	0/200
第Ⅲ相試験 (CL-RAJ4)					
カテゴリー	1500~2000/ μ L未滿	5/169(3.0%)	2/172(1.2%)	2/171(1.2%)	—
	500~1500/ μ L未滿	0/169	0/172	0/171	—
	500/ μ L未滿	0/169	0/172	0/171	—

該当例数/評価例数(割合)

*:OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) 基準を参考に好中球数減少の程度を分類

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではありません

好中球数(最低値)のカテゴリー*分類(全期間): 第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3、CL-RAJ4) (安全性解析対象集団)

投与群	プラセボ	ペフィシチニブ		エタネルセプト
		100mg	150mg	
第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3)				
カテゴリー	1500~2000/ μ L未滿	6/104(5.8%)	14/102(13.7%)	35/200(17.5%)
	500~1500/ μ L未滿	4/104(3.8%)	0/102	20/200(10.0%)
	500/ μ L未滿	0/104	0/102	0/200
第Ⅲ相試験 (CL-RAJ4)				
カテゴリー	1500~2000/ μ L未滿	12/174(6.9%)	8/173(4.6%)	—
	500~1500/ μ L未滿	1/174(0.6%)	3/173(1.7%)	—
	500/ μ L未滿	0/174	0/173	—

該当例数/評価例数(割合)

*:OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) 基準を参考に好中球数減少の程度を分類

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではありません

<リンパ球数と感染症の発現>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)において、リンパ球数を最低値別に分け、感染症発現との関連性を検討しました。リンパ球数におけるカテゴリー*別の感染症発現割合は以下の通りでした。

*:OMERACT(Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)基準を参考にリンパ球数減少の程度を分類

リンパ球数(最低値)と感染症発現:第Ⅲ相試験併合解析(全期間)(安全性解析対象集団)

感染症の分類	リンパ球数(最低値)	ペフィシチニブ		エタネルセプト (n=200)
		100mg (n=278)	150mg (n=276)	
感染症及び 寄生虫症 (SOC*)	1500~2000/ μ L未満	30/42(71.4%)	33/47(70.2%)	18/43(41.9%)
	500~1500/ μ L未満	121/218(55.5%)	117/210(55.7%)	83/140(59.3%)
	500/ μ L未満	3/6(50.0%)	2/4(50.0%)	—
	上記以外	10/12(83.3%)	11/15(73.3%)	11/17(64.7%)
重篤な 感染症†	1500~2000/ μ L未満	0/25	2/27(7.4%)	1/37(2.7%)
	500~1500/ μ L未満	6/242(2.5%)	6/236(2.5%)	3/151(2.0%)
	500/ μ L未満	1/8(12.5%)	0/7	—
	上記以外	0/3	0/6	0/12

発現例数/該当例数(割合)

*:System Organ Class;器官別大分類

†:感染症及び寄生虫症(SOC)のうち重篤な有害事象

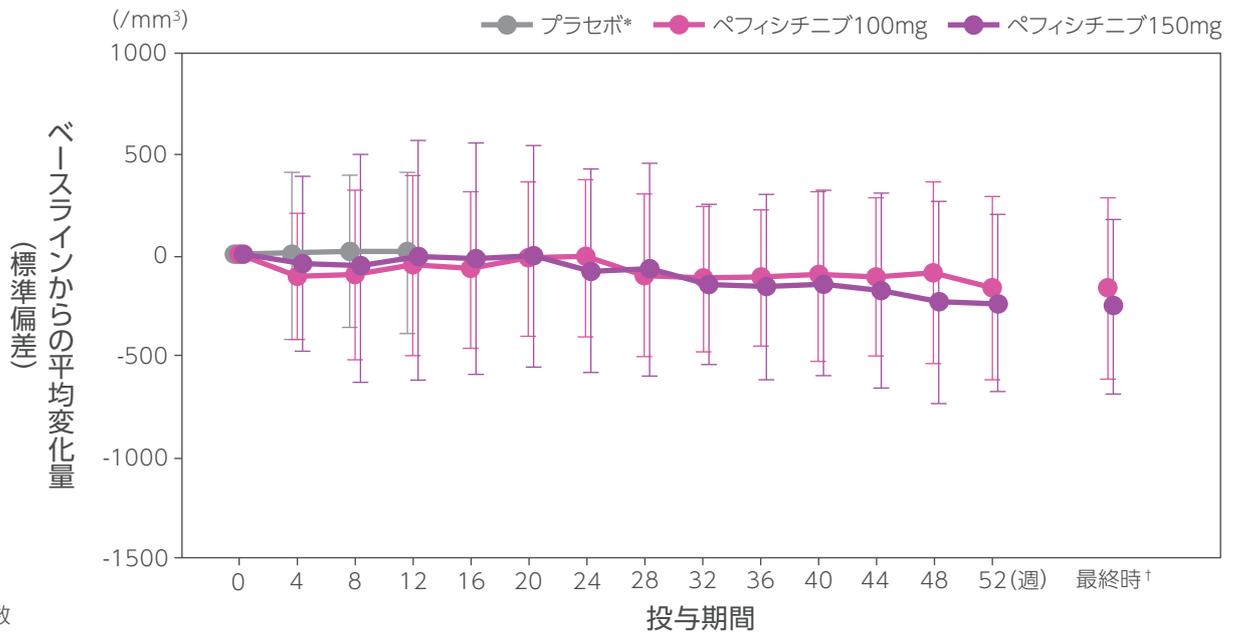
※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

投与中の確認事項

<リンパ球数の推移>

リンパ球数の実測値ならびにベースライン値からの変化量について検討しました。その結果、本剤投与後、リンパ球数(平均値)は以下の通りに推移しました。

リンパ球数の推移:第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)(全期間)(安全性解析対象集団)



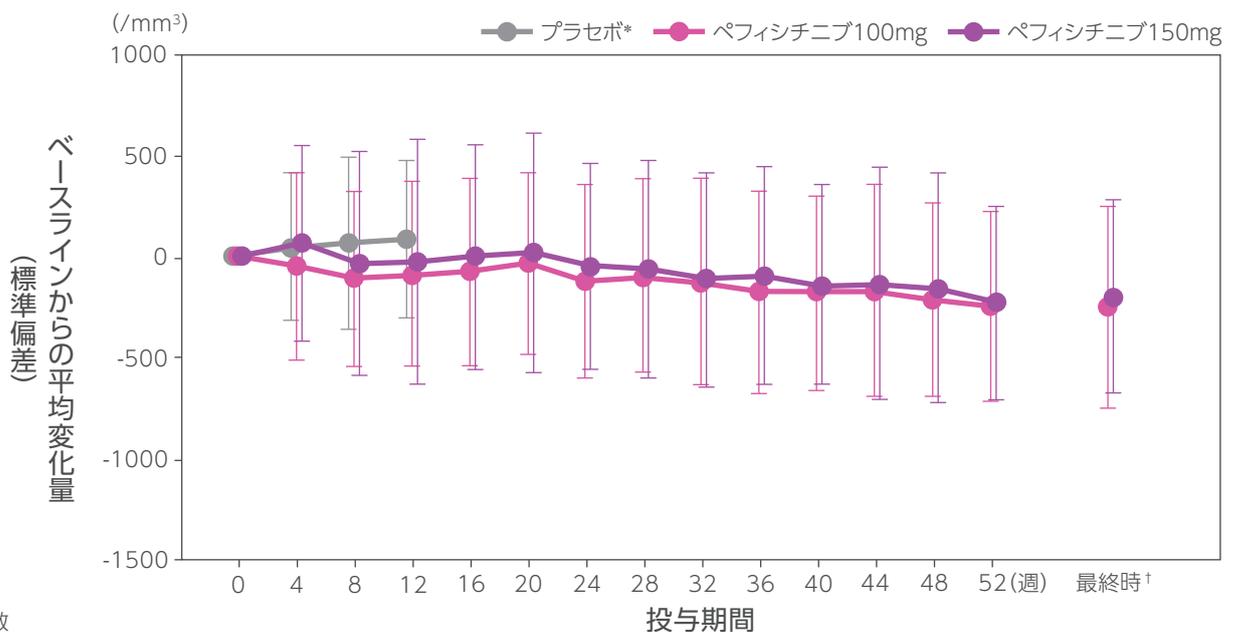
例数

プラセボ*	101	96	91	89															
ペフィシチニブ100mg	104	98	96	96	93	92	87	83	81	79	75	75	75	71					102
ペフィシチニブ150mg	102	100	99	92	93	92	89	89	86	86	86	85	84	81					101

*:プラセボ群に割り付けられた患者全体の推移

†:52週又は中止時

リンパ球数の推移:第Ⅲ相試験(CL-RAJ4)(全期間)(安全性解析対象集団)



例数

プラセボ*	170	165	162	158															
ペフィシチニブ100mg	174	170	168	168	166	164	161	158	157	153	152	149	148	145					172
ペフィシチニブ150mg	174	170	166	166	165	163	161	159	155	155	152	153	151	147					171

*:プラセボ群に割り付けられた患者全体の推移

†:52週又は中止時

<リンパ球数減少程度別の患者割合>

リンパ球数の減少の程度をカテゴリー別に分け患者割合を検討しました。その結果、リンパ球数が500/ μ L未満に減少した患者の割合は、第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、全期間)における100mgで1.9%(2/104例)、150mgで1.0%(1/102例)、第Ⅲ相試験(CL-RAJ4、全期間)における100mgで4.0%(7/174例)、150mgで3.5%(6/173例)でした。また、継続投与試験(CL-RAJ2、全期間)では4.0%(34/842例)でした。

リンパ球数(最低値)のカテゴリー分類(0~12週): 第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4)(安全性解析対象集団)

投与群	プラセボ	ペフィシチニブ		エタネルセプト	
		100mg	150mg		
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)					
カテゴリー1*	200~500/ μ L未満	0/100	2/102 (2.0%)	0/101	0/200
	200/ μ L未満	0/100	0/102	0/101	0/200
カテゴリー2†	1500~2000/ μ L未満	24/100 (24.0%)	26/102 (25.5%)	24/101 (23.8%)	62/200 (31.0%)
	500~1500/ μ L未満	68/100 (68.0%)	68/102 (66.7%)	64/101 (63.4%)	106/200 (53.0%)
	500/ μ L未満	0/100	2/102 (2.0%)	0/101	0/200
第Ⅲ相試験(CL-RAJ4)					
カテゴリー1*	200~500/ μ L未満	1/169 (0.6%)	2/172 (1.2%)	2/171 (1.2%)	—
	200/ μ L未満	0/169	0/172	0/171	—
カテゴリー2†	1500~2000/ μ L未満	42/169 (24.9%)	31/172 (18.0%)	36/171 (21.1%)	—
	500~1500/ μ L未満	106/169 (62.7%)	128/172 (74.4%)	114/171 (66.7%)	—
	500/ μ L未満	1/169 (0.6%)	2/172 (1.2%)	2/171 (1.2%)	—

該当例数/評価例数(割合)

*:NCI-CTCAEの一部のGradeを参考にリンパ球数減少の程度を分類

†:OMERACT(Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)基準を参考にリンパ球数減少の程度を分類

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

投与中の確認事項

リンパ球数(最低値)のカテゴリー分類(全期間):

第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4) (安全性解析対象集団)

投与群		ペフィシチニブ		エタネルセプト
		100mg	150mg	
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)				
カテゴリー1*	200~500/ μ L未満	2/104 (1.9%)	1/102 (1.0%)	0/200
	200/ μ L未満	0/104	0/102	0/200
カテゴリー2†	1500~2000/ μ L未満	16/104 (15.4%)	13/102 (12.7%)	45/200 (22.5%)
	500~1500/ μ L未満	84/104 (80.8%)	87/102 (85.3%)	141/200 (70.5%)
	500/ μ L未満	2/104 (1.9%)	1/102 (1.0%)	0/200
第Ⅲ相試験(CL-RAJ4)				
カテゴリー1*	200~500/ μ L未満	7/174 (4.0%)	6/173 (3.5%)	—
	200/ μ L未満	0/174	0/173	—
カテゴリー2†	1500~2000/ μ L未満	10/174 (5.7%)	11/173 (6.4%)	—
	500~1500/ μ L未満	154/174 (88.5%)	150/173 (86.7%)	—
	500/ μ L未満	7/174 (4.0%)	6/173 (3.5%)	—

該当例数/評価例数(割合)

*:NCI-CTCAEの一部のGradeを参考にリンパ球数減少の程度を分類

†:OMERACT(Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)基準を参考にリンパ球数減少の程度を分類

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

ヘモグロビン減少

■注意事項

・本剤投与中は定期的に血液検査を行い、以下の基準を参考に、適切に対応してください。

●ヘモグロビン値

<投与開始前>

ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合は投与しない。

<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、正常化するまで投与を中止。

■発現状況

<有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における貧血に関連する有害事象の発現率(95%信頼区間)は、本剤100mgで2.0(0.8, 4.8)/100人・年、150mgで1.6(0.6, 4.2)/100人・年、本剤合計*で1.7(0.9, 3.0)/100人・年でした。第Ⅲ相試験における本剤投与例のうち、貧血が100mgで278例中5例(1.8%)、150mgで276例中3例(1.1%)、ヘモグロビン減少が150mgで1例(0.4%)認められました。

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)において主な患者背景、前治療薬及び併用薬によるサブグループ解析を行ったところ、本剤合計*における性別ごとの発現率は、女性の患者集団で2.1(1.1, 3.9)/100人・年、男性の患者集団で0.5(0.1, 3.9)/100人・年でした。また、本剤合計*におけるステロイドの用量別の発現率は、1日あたり5mg超の患者集団で4.5(1.4, 13.8)/100人・年、0mg超5mg以下の患者集団で1.1(0.4, 3.5)/100人・年でした。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は、1.1(0.8, 1.7)/100人・年でした。

*: 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

貧血に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率:併合解析(安全性解析対象集団)

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	85.3	2	2.3(0.6, 9.4)	
	ペフィシチニブ	100mg	248.4	5	2.0(0.8, 4.8)
		150mg	254.0	4	1.6(0.6, 4.2)
		合計*	655.6	11	1.7(0.9, 3.0)
	エタネルセプト	194.0	5	2.6(1.1, 6.2)	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2303.6	26	1.1(0.8, 1.7)	

*: 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

※: 本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

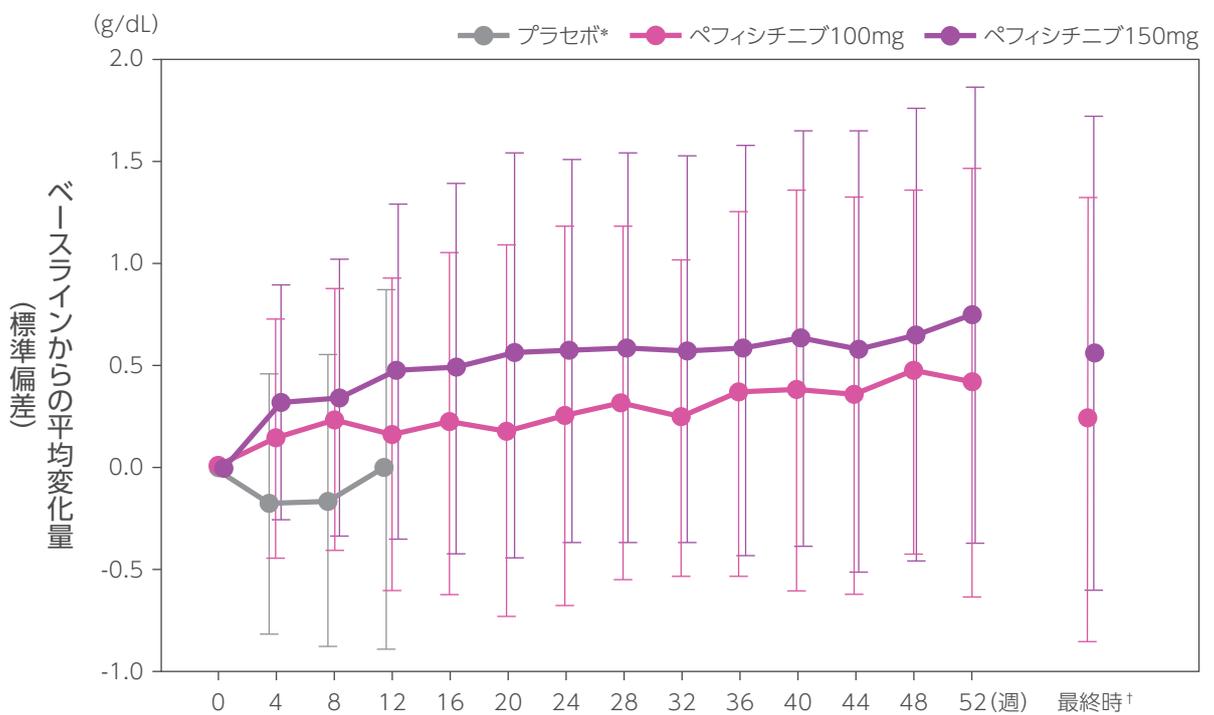
投与中の確認事項

<ヘモグロビン値の推移>

第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4)におけるヘモグロビンの実測値ならびにベースライン値からの変化量について検討しました。その結果、本剤投与後、ヘモグロビン値(平均値)は以下の通りに推移しました。

また、貧血に関連する有害事象が認められていることから、ヘモグロビン減少について検討したところ、実測値8.0g/dL未満又はベースラインからの変化量が2g/dL超減少した患者の割合は、第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4、全期間)の100mgで0.6~4.8%、150mgで1.7~4.6%、継続投与試験(CL-RAJ2、全期間)で1.1~5.7%でした。

ヘモグロビン値の推移:第Ⅲ相試験(CL-RAJ3) (安全性解析対象集団)



例数	投与期間														
	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52(週)	最終時†
プラセボ*	101	96	91	89											
ペフィシチニブ100mg	104	98	96	96	93	92	87	83	81	79	75	75	75	71	102
ペフィシチニブ150mg	102	100	99	92	93	92	89	89	86	86	86	85	84	81	101

*:プラセボ群に割り付けられた患者全体の推移
†:52週又は中止時

投与中の確認事項

ヘモグロビン(最低値)のカテゴリー分類(0~12週):
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4) (安全性解析対象集団)

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ		エタネルセプト
			100mg	150mg	
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)					
カテゴリー1*	8.0~10.0g/dL未満	15/100 (15.0%)	8/102 (7.8%)	3/101 (3.0%)	12/200 (6.0%)
	8.0g/dL未満	0/100	0/102	1/101 (1.0%)	0/200
カテゴリー2†	ベースライン値からの減少: 1g/dL超~2g/dL	14/100 (14.0%)	4/102 (3.9%)	2/101 (2.0%)	9/200 (4.5%)
	ベースライン値からの減少: 2g/dL超	1/100 (1.0%)	2/102 (2.0%)	0/101	1/200 (0.5%)
第Ⅲ相試験(CL-RAJ4)					
カテゴリー1*	8.0~10.0g/dL未満	13/169 (7.7%)	10/172 (5.8%)	6/171 (3.5%)	—
	8.0g/dL未満	1/169 (0.6%)	0/172	1/171 (0.6%)	—
カテゴリー2†	ベースライン値からの減少: 1g/dL超~2g/dL	20/169 (11.8%)	5/172 (2.9%)	8/171 (4.7%)	—
	ベースライン値からの減少: 2g/dL超	1/169 (0.6%)	1/172 (0.6%)	0/171	—

該当例数/評価例数(割合)

*: NCI-CTCAEの一部のGradeを参考にヘモグロビン値の減少の程度を分類

†: OMERACT(Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)基準を参考にヘモグロビン値の減少の程度を分類

※: 本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

ヘモグロビン(最低値)のカテゴリー分類(全期間):
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4) (安全性解析対象集団)

投与群		ペフィシチニブ		エタネルセプト
		100mg	150mg	
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)				
カテゴリー1*	8.0~10.0g/dL未満	13/104 (12.5%)	4/102 (3.9%)	20/200 (10.0%)
	8.0g/dL未満	2/104 (1.9%)	2/102 (2.0%)	0/200
カテゴリー2†	ベースライン値からの減少: 1g/dL超~2g/dL	16/104 (15.4%)	13/102 (12.7%)	31/200 (15.5%)
	ベースライン値からの減少: 2g/dL超	5/104 (4.8%)	3/102 (2.9%)	5/200 (2.5%)
第Ⅲ相試験(CL-RAJ4)				
カテゴリー1*	8.0~10.0g/dL未満	17/174 (9.8%)	8/173 (4.6%)	—
	8.0g/dL未満	1/174 (0.6%)	3/173 (1.7%)	—
カテゴリー2†	ベースライン値からの減少: 1g/dL超~2g/dL	24/174 (13.8%)	28/173 (16.2%)	—
	ベースライン値からの減少: 2g/dL超	5/174 (2.9%)	8/173 (4.6%)	—

該当例数/評価例数(割合)

*:NCI-CTCAEの一部のGradeを参考にヘモグロビン値の減少の程度を分類

†:OMERACT(Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials)基準を参考にヘモグロビン値の減少の程度を分類

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

4. 消化管穿孔

■注意事項

- ・ 激しい腹痛や、持続性の腹痛等の症状が認められ、消化管穿孔が疑われる場合には、主治医に連絡するよう指導してください。
- ・ 本剤投与中に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、適切な処置を行ってください。
- ・ リウマチ患者において腸管憩室の存在に伴う憩室炎の合併は消化管穿孔の強いリスク因子であることが報告されています¹³⁾。腸管憩室を有する患者に本剤を投与する場合は、慎重に行ってください。
- ・ 消化管穿孔のリスク因子であるステロイド又はNSAIDs¹³⁾を使用している患者に本剤を投与する場合も、慎重に行ってください。

13)Curtis JR et al.:Arthritis Rheum 2011;63(2):346-351

■発現状況

<有害事象>

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での消化管穿孔に関連する有害事象の発現率(95%信頼区間)は、0.2(0.1, 0.5)/100人・年でした。

本剤が投与された症例のうち、継続投与試験(CL-RAJ2)の3例に消化管穿孔に関連する有害事象(消化管穿孔、十二指腸穿孔、大腸穿孔及び腹膜炎が各1例)の発現が認められました。いずれの患者も治験参加前からNSAIDsを長期間服用し、また、十二指腸穿孔発現例と大腸穿孔及び腹膜炎発現例はステロイドも併用していました。

*: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

5. 間質性肺炎

■注意事項

- ・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、定期的に関診を行うなど、注意してください。

■発現状況

<有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における間質性肺疾患に関連する有害事象の発現率(95%信頼区間)は、本剤合計*で0.5(0.1, 1.4)/100人・年でした。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は、0.3(0.1, 0.6)/100人・年でした。

*: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

間質性肺疾患に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率:併合解析(安全性解析対象集団)

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	85.3	2	2.3(0.6, 9.4)	
	ペフィシチニブ	100mg	250.4	1	0.4(0.1, 2.8)
		150mg	255.7	0	0.0
		合計*	659.7	3	0.5(0.1, 1.4)
	エタネルセプト	196.7	4	2.0(0.8, 5.4)	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2335.3	7	0.3(0.1, 0.6)	

*: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

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

投与中の確認事項

6. B型肝炎ウイルスの再活性化

■注意事項

- ・生物学的製剤やJAK阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。
- ・B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。

■発現状況

<有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)におけるウイルス再活性化(带状疱疹を除く)に関連する有害事象の発現率(95%信頼区間)は、本剤合計*で0.3(0.1, 1.2)/100人・年でした。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は、0.1(0.0, 0.4)/100人・年でした。

なお、ウイルス再活性化(带状疱疹を除く)に関連する有害事象は、MedDRA Version 20.1の高位語(HLT) Virus identification and serologyを用いてグループ化して抽出しました。

本剤投与例においてウイルス再活性化(带状疱疹を除く)に関連する有害事象は、第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)においてB型肝炎DNA増加及びC型肝炎抗体陽性が各1例、継続投与試験(CL-RAJ2)においてA型インフルエンザウイルス検査が1例認められました。また継続投与試験(CL-RAJ2)において、定義(HLTのVirus identification and serology)した抽出法以外のB型肝炎再活性化が1例認められました[†]。

*: 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

†: 本臨床試験では再活性化リスクの高い層は除外

ウイルス再活性化(带状疱疹を除く)に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率: 併合解析(安全性解析対象集団)

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	85.4	1	1.2(0.2, 8.3)	
	ペフィシチニブ	100mg	250.5	0	0.0
		150mg	255.7	0	0.0
		合計*	659.7	2	0.3(0.1, 1.2)
	エタネルセプト	197.3	0	0.0	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2334.7	3	0.1(0.0, 0.4)	

*: 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

※: 本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

7. 肝機能障害

■注意事項

- ・本剤投与中に肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与開始後は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、適切な処置を行ってください。
- ・本剤とメトトレキサート併用投与により、肝機能障害の発現率上昇が認められています。肝機能障害を起こす可能性のある薬剤との併用時には観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。
- ・倦怠感、発熱などの全身症状、食欲不振、嘔気、嘔吐などの消化器症状、発疹、黄疸などの皮膚症状が認められた場合には、主治医に連絡するよう、指導してください。

■発現状況

<有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における肝機能障害に関連する有害事象の発現率(95%信頼区間)は、本剤100mgで11.4(7.8, 16.7)/100人・年、150mgで18.7(13.9, 25.2)/100人・年、本剤合計*で14.8(12.1, 18.2)/100人・年でした。第Ⅲ相試験における本剤投与例のうち、肝機能異常が100mgで278例中14例(5.0%)、150mgで276例中20例(7.2%)と最も多く、次いでALT増加が100mgで2例(0.7%)、150mgで7例(2.5%)認められました。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は、7.3(6.2, 8.5)/100人・年でした。

*: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

肝機能障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率:併合解析(安全性解析対象集団)

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	82.2	18	21.9(13.8, 34.8)	
	ペフィシチニブ	100mg	236.1	27	11.4(7.8, 16.7)
		150mg	229.8	43	18.7(13.9, 25.2)
		合計*	612.8	91	14.8(12.1, 18.2)
	エタネルセプト	183.9	26	14.1(9.6, 20.8)	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2100.5	153	7.3(6.2, 8.5)	

*: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

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

投与中の確認事項

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)において主な患者背景及び併用薬によるサブグループ解析を行ったところ、本剤合計*での発現率(95%信頼区間)は、体重別では、40.0kg以下の患者集団で0.0/100人・年、40.0kg超60.0kg以下の患者集団で11.6(8.5, 15.6)/100人・年、60.0kg超80.0kg以下の患者集団で17.7(12.7, 24.6)/100人・年、80.0kg超の患者集団で43.4(25.7, 73.3)/100人・年でした。また、メトトレキサート併用の有無別では、併用ありの患者集団で16.4(13.2, 20.3)/100人・年、併用なしの患者集団で6.9(3.3, 14.6)/100人・年でした。さらに、メトトレキサートの用量別では、1週間あたり0mg超8mg以下の患者集団で13.2(9.0, 19.2)/100人・年、8mg超12mg以下の患者集団で15.6(11.2, 21.8)/100人・年、12mg超の患者集団で26.4(17.4, 40.1)/100人・年でした。

*: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

本剤合計*における肝機能障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率のサブグループ解析:第Ⅲ相試験併合解析(全期間)(安全性解析対象集団)

サブグループ因子		曝露量 (人・年)	発現例数	100人・年あたりの 発現率(95%信頼区間)
体重	40.0kg以下	18.4	0	0.0
	40.0kg超~60.0kg	363.4	42	11.6(8.5, 15.6)
	60.0kg超~80.0kg	198.0	35	17.7(12.7, 24.6)
	80.0kg超	32.3	14	43.4(25.7, 73.3)
メトトレキサート併用 (開始時)	併用あり	512.0	84	16.4(13.2, 20.3)
	併用なし	100.8	7	6.9(3.3, 14.6)
メトトレキサート用量 (開始時、1週間あたり)	0mg超~8mg	205.0	27	13.2(9.0, 19.2)
	8mg超~12mg	223.8	35	15.6(11.2, 21.8)
	12mg超	83.3	22	26.4(17.4, 40.1)

*: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

<ALT、AST及び総ビリルビンの変動>

第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4)及び継続投与試験(CL-RAJ2)において、ALT、AST及び総ビリルビンの変動について検討しました。その結果、いずれにおいてもALT及び/又はASTが基準値上限3倍超かつ総ビリルビンが基準値上限2倍超に該当する肝機能異常は認められませんでした。

ALT、AST及び総ビリルビンのカテゴリー分類(0~12週):
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4) (安全性解析対象集団)

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ		エタネルセプト
			100mg	150mg	
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)					
ALT	基準値上限~2倍未満	8/100 (8.0%)	9/102 (8.8%)	21/101 (20.8%)	17/200 (8.5%)
	基準値上限2倍~3倍未満	1/100 (1.0%)	0/102	2/101 (2.0%)	8/200 (4.0%)
	基準値上限3倍以上	2/100 (2.0%)	0/102	1/101 (1.0%)	3/200 (1.5%)
AST	基準値上限~2倍未満	9/100 (9.0%)	13/102 (12.7%)	17/101 (16.8%)	27/200 (13.5%)
	基準値上限2倍~3倍未満	1/100 (1.0%)	2/102 (2.0%)	5/101 (5.0%)	2/200 (1.0%)
	基準値上限3倍以上	1/100 (1.0%)	0/102	0/101	5/200 (2.5%)
総ビリルビン	基準値上限1.5倍超	0/100	0/102	1/101 (1.0%)	1/200 (0.5%)
ALT及び/又はAST基準値上限3倍超又は 総ビリルビン基準値上限2倍超		2/100 (2.0%)	0	1/101 (1.0%)	6/200 (3.0%)
ALT及び/又はAST基準値上限3倍超かつ 総ビリルビン基準値上限2倍超		0	0	0	0
第Ⅲ相試験(CL-RAJ4)					
ALT	基準値上限~2倍未満	12/169 (7.1%)	20/172 (11.6%)	25/171 (14.6%)	—
	基準値上限2倍~3倍未満	5/169 (3.0%)	5/172 (2.9%)	3/171 (1.8%)	—
	基準値上限3倍以上	1/169 (0.6%)	0/172	4/171 (2.3%)	—
AST	基準値上限~2倍未満	21/169 (12.4%)	28/172 (16.3%)	29/171 (17.0%)	—
	基準値上限2倍~3倍未満	2/169 (1.2%)	2/172 (1.2%)	7/171 (4.1%)	—
	基準値上限3倍以上	1/169 (0.6%)	0/172	1/171 (0.6%)	—
総ビリルビン	基準値上限1.5倍超	1/169 (0.6%)	0/172	2/171 (1.2%)	—
ALT及び/又はAST基準値上限3倍超又は 総ビリルビン基準値上限2倍超		1/169 (0.6%)	0	4/171 (2.3%)	—
ALT及び/又はAST基準値上限3倍超かつ 総ビリルビン基準値上限2倍超		0	0	0	—

該当例数/評価例数(割合)
基準値上限:ALT 45U/L、AST 40U/L、総ビリルビン 20.5 μ mol/L
※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

投与中の確認事項

ALT、AST及び総ビリルビンのカテゴリー分類(全期間):
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4) (安全性解析対象集団)

投与群		ペフィシチニブ		エタネルセプト
		100mg	150mg	
第Ⅲ相試験 (CL-RAJ3)				
ALT	基準値上限～2倍未満	16/104 (15.4%)	24/102 (23.5%)	36/200 (18.0%)
	基準値上限2倍～3倍未満	3/104 (2.9%)	6/102 (5.9%)	9/200 (4.5%)
	基準値上限3倍以上	0/104	3/102 (2.9%)	7/200 (3.5%)
AST	基準値上限～2倍未満	24/104 (23.1%)	31/102 (30.4%)	50/200 (25.0%)
	基準値上限2倍～3倍未満	4/104 (3.8%)	8/102 (7.8%)	6/200 (3.0%)
	基準値上限3倍以上	1/104 (1.0%)	1/102 (1.0%)	8/200 (4.0%)
総ビリルビン	基準値上限1.5倍超	3/104 (2.9%)	1/102 (1.0%)	6/200 (3.0%)
ALT及び/又はAST基準値上限3倍超又は総ビリルビン基準値上限2倍超		1/104 (1.0%)	3/102 (2.9%)	12/200 (6.0%)
ALT及び/又はAST基準値上限3倍超かつ総ビリルビン基準値上限2倍超		0	0	0
第Ⅲ相試験 (CL-RAJ4)				
ALT	基準値上限～2倍未満	36/174 (20.7%)	44/173 (25.4%)	—
	基準値上限2倍～3倍未満	5/174 (2.9%)	5/173 (2.9%)	—
	基準値上限3倍以上	3/174 (1.7%)	10/173 (5.8%)	—
AST	基準値上限～2倍未満	51/174 (29.3%)	57/173 (32.9%)	—
	基準値上限2倍～3倍未満	5/174 (2.9%)	10/173 (5.8%)	—
	基準値上限3倍以上	2/174 (1.1%)	6/173 (3.5%)	—
総ビリルビン	基準値上限1.5倍超	1/174 (0.6%)	11/173 (6.4%)	—
ALT及び/又はAST基準値上限3倍超又は総ビリルビン基準値上限2倍超		4/174 (2.3%)	11/173 (6.4%)	—
ALT及び/又はAST基準値上限3倍超かつ総ビリルビン基準値上限2倍超		0	0	—

該当例数/評価例数(割合)

基準値上限:ALT 45U/L、AST 40U/L、総ビリルビン 20.5 μ mol/L

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

8. 静脈血栓塞栓症

■注意事項

- ・肺塞栓症、深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症の発現が報告されています。
- ・静脈血栓塞栓症のリスク因子として、高齢、肥満、静脈血栓塞栓症・手術・外傷・下肢ギプス包帯固定等の既往歴などが報告されています⁹⁾。これらのリスク因子を有する患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行いながら、慎重に投与してください。
- ・下肢の色調変化・疼痛・腫脹、突然の呼吸困難、胸痛等、静脈血栓塞栓症を疑う症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

9)日本循環器学会:肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン(2017年改訂版)

■発現状況

<有害事象>

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合(海外第Ⅱ相試験を含む)において、静脈の塞栓および血栓に関連する有害事象は6例に認められ、発現率(95%信頼区間)は0.2(0.1,0.4)/100人・年でした。

継続投与試験(CL-RAJ2)の最終結果報告の解析では、全期間における発現率(95%信頼区間)は0.1(0.0,0.4)/100人・年でした¹⁴⁾。

2023年7月31日までに市販後において静脈血栓塞栓症(疑い例含む)が12例報告され、そのうち本剤との因果関係が否定できない症例も認められました。

14)Takeuchi T et al.: Rheumatol Ther 2021; 8(1): 425-442

※:本試験は、国際共同継続投与試験[CL-RAJ2]の最終報告である
本試験は、アステラス製薬株式会社の資金提供により実施されました。

9. 悪性腫瘍

■注意事項

- ・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。悪性腫瘍の発現に注意してください。

■発現状況

<有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における悪性腫瘍(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0.6(0.2, 1.6)/100人・年でした。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は、0.9(0.6, 1.3)/100人・年でした。時期別の発現率は、60ヵ月まで0.0~2.0/100人・年の範囲で推移しました。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析において主な患者背景、前治療薬及び併用薬によるサブグループ解析を行ったところ、本剤投与全例*における年齢別の発現率は、65歳以上の患者集団で2.0(1.1, 3.7)/100人・年、65歳未満の患者集団で0.5(0.3, 1.0)/100人・年でした。

*: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

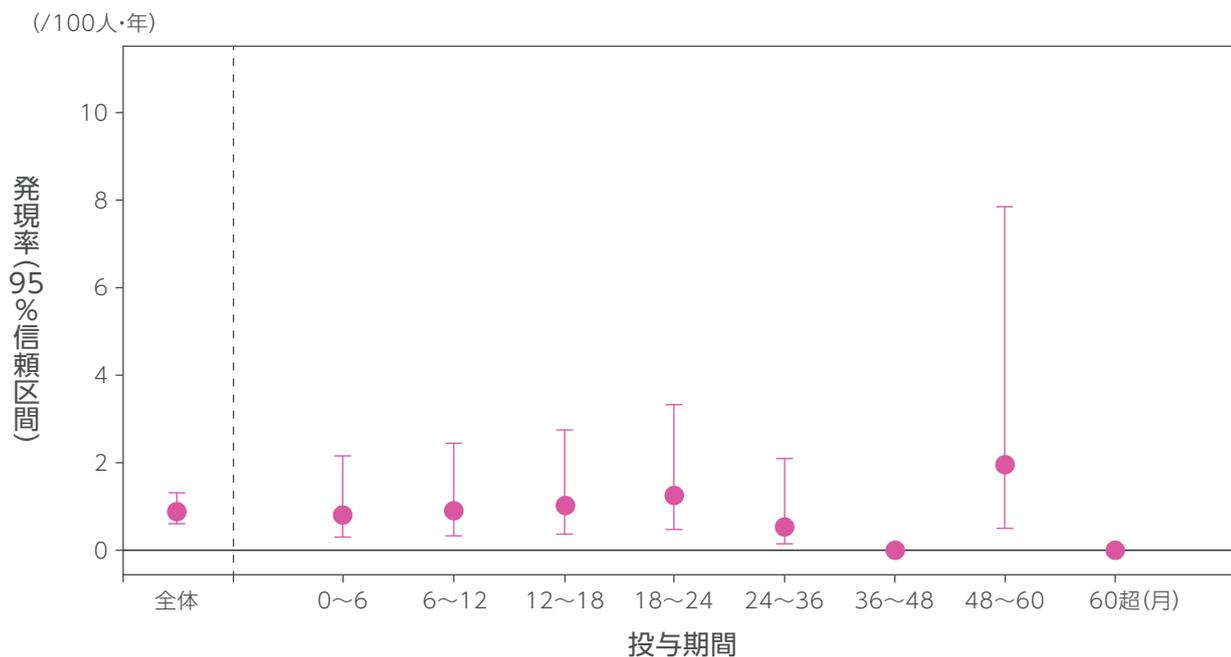
悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の曝露量あたりの発現率: 併合解析(安全性解析対象集団)

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)	
	ペフィシチニブ	100mg	250.4	3	1.2(0.4, 3.7)
		150mg	255.7	0	0.0
		合計*	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Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2332.8	20	0.9(0.6, 1.3)	

*: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

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現時期別の発現率:
第II/III相試験併合*解析(安全性解析対象集団)



曝露量(人・年)	2332.8	494.6	437.3	388.2	319.4	384.3	149.0	101.7	58.4
発現例数	20	4	4	4	4	2	0	2	0
発現率(/100人・年)	0.9	0.8	0.9	1.0	1.3	0.5	0.0	2.0	0.0
95%信頼区間	0.6, 1.3	0.3, 2.2	0.3, 2.4	0.4, 2.7	0.5, 3.3	0.1, 2.1	—, —	0.5, 7.9	—, —

*:本剤投与全例(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)

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

投与中の確認事項

<悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を含む)の内訳>

第Ⅱ/Ⅲ相併合の試験期間中に悪性リンパ腫2例を含む22例に悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を含む)の発現が認められ、このうち、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫を発現した1例は死亡に至りました。

悪性腫瘍の一覧:第Ⅲ相(CL-RAJ3、CL-RAJ4)、継続投与(CL-RAJ2)試験 (安全性解析対象集団)

試験名	投与量*	有害事象(癌種)	発現時期†	
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)	100mg	結腸癌	第140日	
		胃腺癌	第147日	
		乳癌‡	第216日	
第Ⅲ相試験(CL-RAJ4)	100mg	小細胞肺癌	第362日	
継続投与試験(CL-RAJ2)	50mg	腎癌	第203日	
		膀胱癌	第584日	
	100mg	結腸腺癌	第7日	
		乳頭様甲状腺癌	第71日	
		びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	第72日	
		リンパ腫§	第83日	
		胃癌	第103日	
		ボーエン病	第109日	
		胃腺癌	第143日	
		結腸癌	第265日	
		肺の悪性新生物	第302日	
		骨外性粘液型軟骨肉腫	第316日	
		上皮内癌	第1314日	
		胃癌	第1534日	
		150mg	肺腺癌	第72日
			胃癌	第312日
結腸癌	第487日			
膀胱癌	第1598日			

MedDRA ver. 20.1

*:有害事象発現時の投与量

†:各試験の投与開始日を第1日とした

‡:12週時にプラセボから本剤100mgに切り替えた後の発現

§:試験終了後に「メトレキサート関連びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫」に変更(医師報告による)

10. 心血管系事象

■注意事項

- ・本剤投与開始後は、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ります。脂質異常症は虚血性心疾患のリスク因子として知られているため、本剤投与中は、脂質検査値異常の発現に注意してください。
- ・本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認し、臨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。

■発現状況

<有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における心・脳血管系の有害事象の発現率(95%信頼区間)は、本剤100mg、150mgともに0.4(0.1, 2.8)/100人・年、本剤合計*で0.3(0.1, 1.2)/100人・年でした。第Ⅲ相試験における本剤投与例のうち、100mgで脳梗塞が278例中1例(0.4%)、150mgでラクナ梗塞が276例中1例(0.4%)認められました。なお、第Ⅲ相試験併合解析(全期間)において心血管系事象の発現は認められませんでした。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は、0.5(0.3, 0.9)/100人・年でした。

*: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

心・脳血管系の有害事象の曝露量あたりの発現率:併合解析(安全性解析対象集団)

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	85.3	1	1.2(0.2, 8.3)	
	ペフィシチニブ ^a	100mg	249.6	1	0.4(0.1, 2.8)
		150mg	254.8	1	0.4(0.1, 2.8)
		合計*	658.1	2	0.3(0.1, 1.2)
	エタネルセプト	196.1	2	1.0(0.3, 4.1)	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2325.5	11	0.5(0.3, 0.9)	

*: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

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

投与中の確認事項

<脂質異常症に関連する有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における脂質異常症に関連する有害事象の発現率(95%信頼区間)は、本剤100mgで5.8(3.4, 9.7)/100人・年、150mgで9.8(6.6, 14.7)/100人・年、本剤合計*で8.5(6.5, 11.1)/100人・年でした。第Ⅲ相試験における本剤投与例のうち、脂質異常症が100mgで278例中7例(2.5%)、150mgで276例中5例(1.8%)と最も多く認められました。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は、5.6(4.6, 6.7)/100人・年でした。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析において主な患者背景及び併用薬によるサブグループ解析を行ったところ、本剤投与全例*における年齢別の発現率は65歳以上の患者集団で8.3(6.0, 11.5)/100人・年、65歳未満の患者集団で4.8(3.9, 6.0)/100人・年でした。また、第Ⅲ相試験併合解析(全期間)のサブグループ解析では、本剤合計*におけるステロイド併用の有無別の発現率は、ステロイド併用ありの患者集団で10.6(7.6, 14.9)/100人・年、併用なしの患者集団で6.3(4.1, 9.8)/100人・年でした。

*: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

脂質異常症に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率:併合解析(安全性解析対象集団)

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	3	3.5(1.1, 10.9)	
	ペフィシチニブ	100mg	243.0	14	5.8(3.4, 9.7)
		150mg	243.8	24	9.8(6.6, 14.7)
		合計*	634.5	54	8.5(6.5, 11.1)
	エタネルセプト	194.2	5	2.6(1.1, 6.2)	
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2122.6	118	5.6(4.6, 6.7)	

*: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

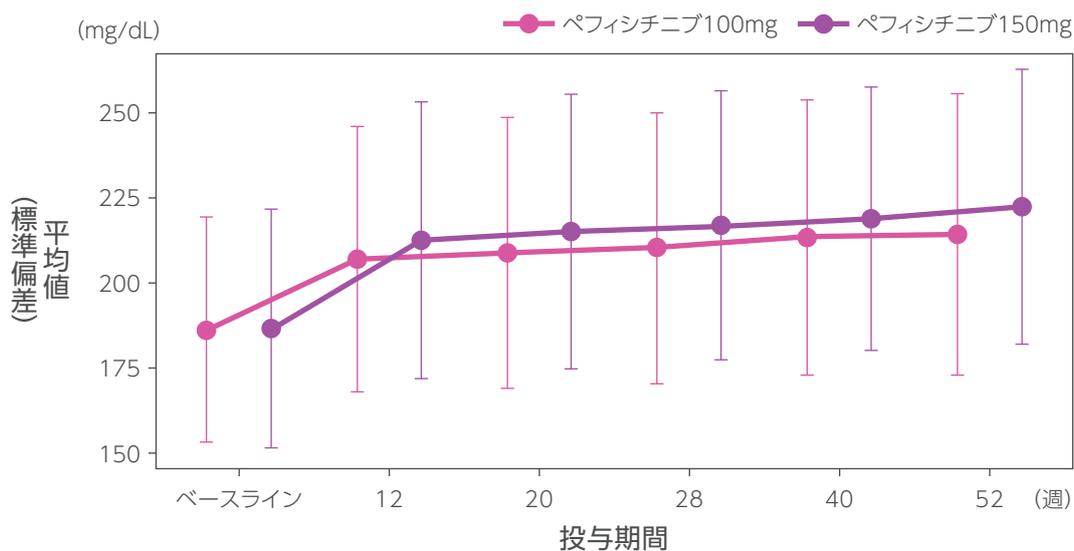
※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

<脂質パラメータの推移>

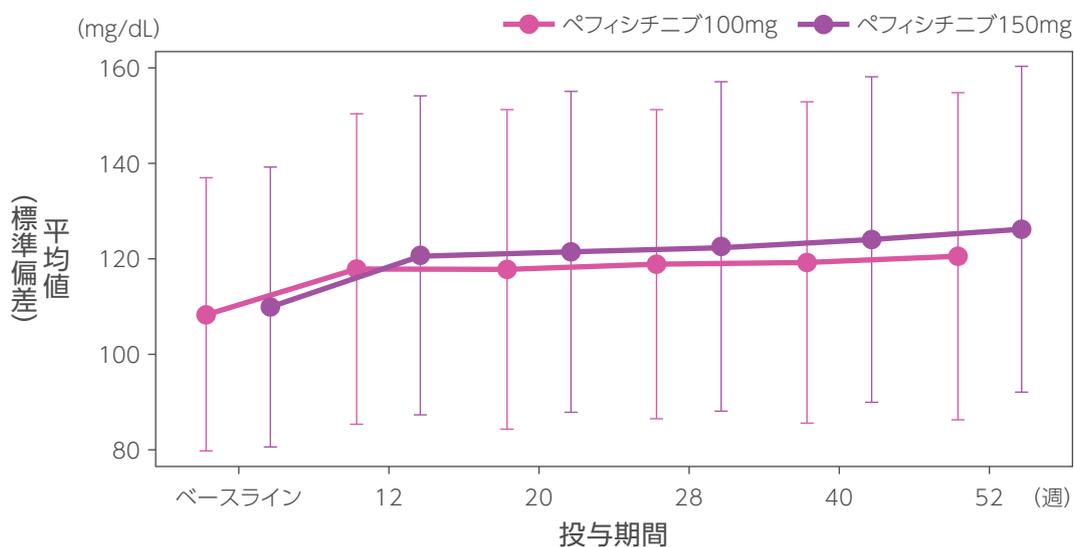
第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における脂質パラメータの平均値の推移を検討しました。各脂質パラメータの平均値の推移は以下の通りでした。

脂質パラメータの平均値の推移:第Ⅲ相試験併合解析(全期間)(安全性解析対象集団)

総コレステロール(基準値:120~219mg/dL)

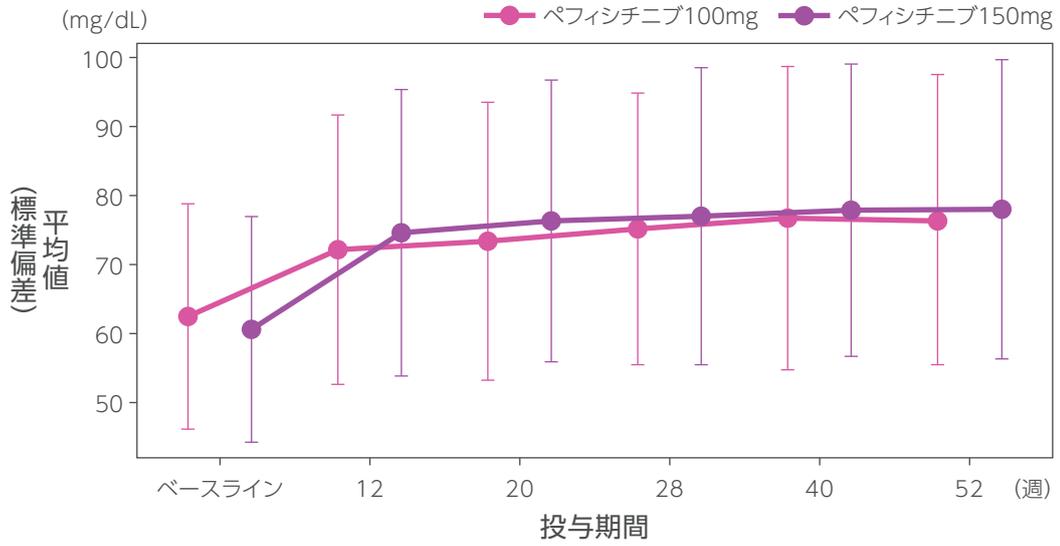


LDLコレステロール(基準値:65~139mg/dL)

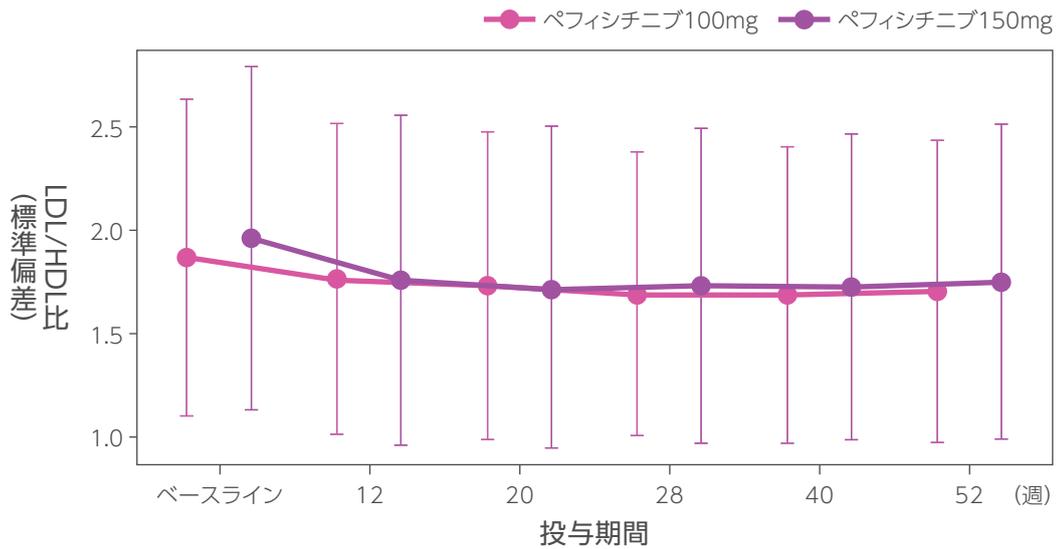


投与中の確認事項

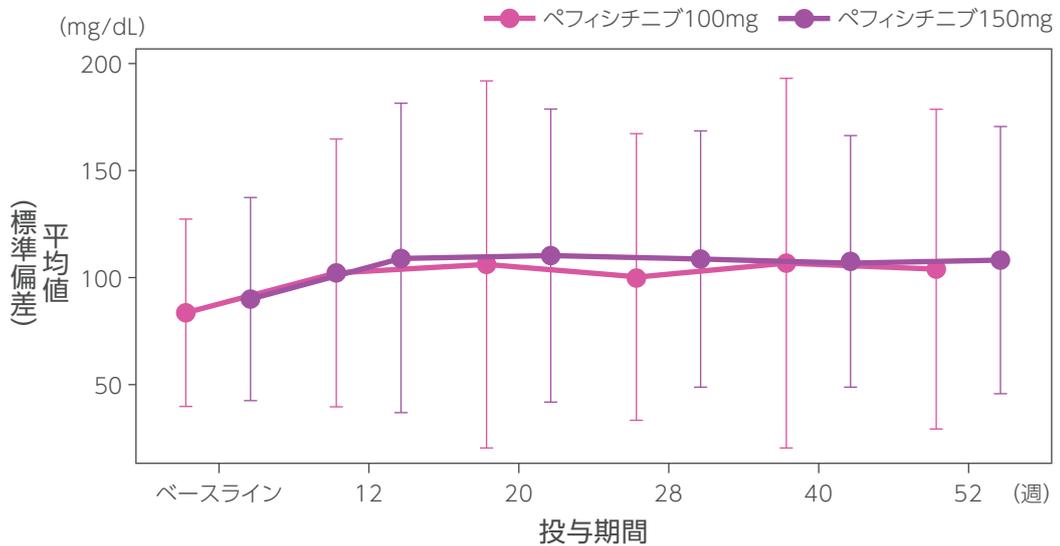
HDLコレステロール(基準値:男性40~85mg/dL、女性40~95mg/dL)



LDL/HDL比



トリグリセリド(基準値:30~149mg/dL)



はじめに
治療フローチャート
スマイラフの作用機序
投与開始前の確認事項
投与開始時の確認事項
投与中の確認事項
安全性(副作用)一覧

<スタチン併用による脂質コントロールの達成割合>

第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4)において、脂質異常症及び脂質異常症に関連する有害事象に対してスタチンが投与された症例(39例)を対象に脂質コントロールの基準を設定し、基準を達成した症例の割合を検討しました。達成割合は64.1～97.4%でした。

スタチン投与による脂質コントロール達成割合:第Ⅲ相試験併合解析(安全性解析対象集団)*

脂質パラメータ	コントロール定義1† (n=39)		コントロール定義2‡ (n=39)	
	達成	非達成	達成	非達成
総コレステロール	30(76.9%)	9(23.1%)	25(64.1%)	14(35.9%)
LDLコレステロール	36(92.3%)	3(7.7%)	32(82.1%)	7(17.9%)
HDLコレステロール	38(97.4%)	1(2.6%)	38(97.4%)	1(2.6%)
トリグリセリド	34(87.2%)	5(12.8%)	26(66.7%)	13(33.3%)

*:第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4)での経過を対象とする

†:スタチン投与後の測定値のうち少なくとも1時点の測定値が次の2つの条件のいずれかを満たす

‡:スタチン投与後の測定値のうち最終時点の測定値が次の2つの条件のいずれかを満たす

条件1:正常上限以下*1

条件2:正常上限以上かつベースライン測定値以下*2

※1:HDLコレステロールでは正常下限以上

※2:HDLコレステロールでは正常下限以下かつベースライン測定値以上

脂質異常症治療薬の使用にあたっては、電子化された添付文書を参照してください。

投与中の確認事項

11. 横紋筋融解症、ミオパチー

■注意事項

- ・本剤投与中に、筋障害に関連する有害事象として、血中クレアチンホスホキナーゼ増加があらわれることがあります。血中クレアチンホスホキナーゼ増加に注意してください。
- ・手足や全身の筋肉痛、しびれ、尿の色が赤褐色になる、などの横紋筋融解症やミオパチーが疑われる症状の発現に注意してください。

■発現状況

<有害事象>

第Ⅲ相試験併合解析(全期間)における筋障害に関連する有害事象の発現率(95%信頼区間)は、本剤100mgで13.1(9.2, 18.7)/100人・年、150mgで15.7(11.4, 21.6)/100人・年、本剤合計*で14.5(11.8, 17.8)/100人・年でした。第Ⅲ相試験における本剤投与例のうち、血中クレアチンホスホキナーゼ増加が100mgで278例中20例(7.2%)、150mgで276例中31例(11.2%)と最も多く認められました。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析における本剤投与全例*での発現率(95%信頼区間)は8.5(7.3, 9.9)/100人・年でした。なお、第Ⅱ/Ⅲ相試験併合を通じて横紋筋融解症及びミオパチーの発現は認められませんでした。

*: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

筋障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率:併合解析(安全性解析対象集団)

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	84.9	2	2.4(0.6, 9.4)	
	ペフィシチニブ	100mg	236.2	31	13.1(9.2, 18.7)
		150mg	236.1	37	15.7(11.4, 21.6)
		合計*	620.3	90	14.5(11.8, 17.8)
エタネルセプト	189.8	14	7.4(4.4, 12.5)		
第Ⅱ/Ⅲ相試験併合	ペフィシチニブ投与全例*	2040.7	174	8.5(7.3, 9.9)	

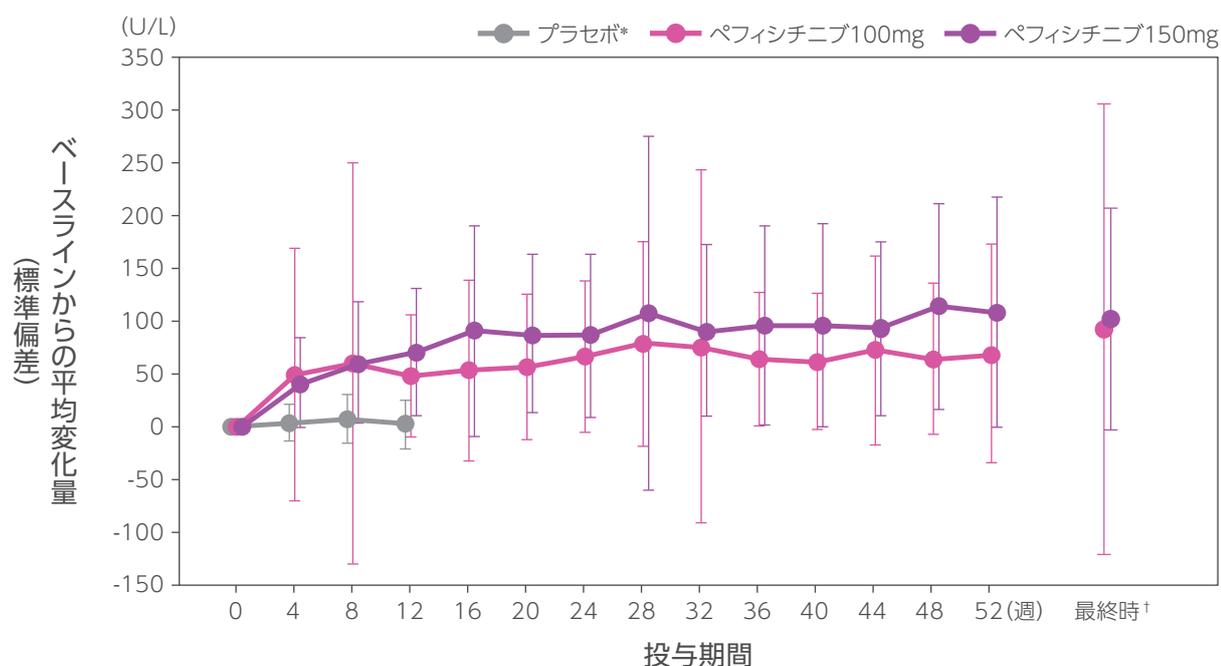
*:プラセボ投与から本剤投与へ切り替えた後の発現を含む

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

<クレアチンホスホキナーゼの推移>

クレアチンホスホキナーゼの実測値ならびにベースライン値からの変化量について検討しました。その結果、本剤投与後、クレアチンホスホキナーゼ(平均値)は以下の通りに推移しました。

クレアチンホスホキナーゼの推移:第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)(安全性解析対象集団)



例数	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	最終時†
プラセボ*	101	96	91	89											
ペフィシチニブ100mg	104	98	96	96	93	92	87	83	81	79	75	75	75	71	102
ペフィシチニブ150mg	102	100	98	92	93	92	89	89	86	86	86	85	84	81	101

*:プラセボ群に割り付けられた患者全体の推移
†:52週又は中止時

<クレアチンホスホキナーゼ上昇程度別の患者割合>

クレアチンホスホキナーゼの上昇の程度をカテゴリー別に分け患者割合を検討しました。その結果、基準値上限の5倍及び10倍を超えた患者の割合は、第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、全期間)における本剤100mgで5倍超10倍以下が2.9%(3/104例)、10倍超が1.0%(1/104例)、150mgで5倍超10倍以下が2.9%(3/102例)、10倍超が2.0%(2/102例)、第Ⅲ相試験(CL-RAJ4、全期間)における本剤100mgで5倍超10倍以下及び10倍超は認められず、150mgで5倍超10倍以下が2.3%(4/173例)、10倍超は認められませんでした。また、継続投与試験(CL-RAJ2、全期間)では、5倍超10倍以下が1.7%(14/842例)、10倍超が0.6%(5/842例)でした。

クレアチンホスホキナーゼ(最高値)のカテゴリー分類(0~12週): 第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4) (安全性解析対象集団)

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ		エタネルセプト
			100mg	150mg	
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)					
カテゴリー	基準値上限2倍超~5倍	1/100(1.0%)	6/102(5.9%)	5/101(5.0%)	1/200(0.5%)
	基準値上限5倍超~10倍	0/100	0/102	0/101	0/200
	基準値上限10倍超	0/100	1/102(1.0%)	0/101	1/200(0.5%)
第Ⅲ相試験(CL-RAJ4)					
カテゴリー	基準値上限2倍超~5倍	1/169(0.6%)	2/172(1.2%)	7/171(4.1%)	—
	基準値上限5倍超~10倍	0/169	0/172	1/171(0.6%)	—
	基準値上限10倍超	0/169	0/172	0/171	—

該当例数/評価例数(割合)

基準値上限:男性 270U/L、女性 150U/L

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

クレアチンホスホキナーゼ(最高値)のカテゴリー分類(全期間): 第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4) (安全性解析対象集団)

投与群		ペフィシチニブ		エタネルセプト
		100mg	150mg	
第Ⅲ相試験(CL-RAJ3)				
カテゴリー	基準値上限2倍超~5倍	12/104(11.5%)	19/102(18.6%)	5/200(2.5%)
	基準値上限5倍超~10倍	3/104(2.9%)	3/102(2.9%)	0/200
	基準値上限10倍超	1/104(1.0%)	2/102(2.0%)	1/200(0.5%)
第Ⅲ相試験(CL-RAJ4)				
カテゴリー	基準値上限2倍超~5倍	18/174(10.3%)	27/173(15.6%)	—
	基準値上限5倍超~10倍	0/174	4/173(2.3%)	—
	基準値上限10倍超	0/174	0/173	—

該当例数/評価例数(割合)

基準値上限:男性 270U/L、女性 150U/L

※:本結果は参照薬と当該薬との比較を示したものではない

安全性(副作用一覽)

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ました。主な副作用は、上咽頭炎296例(28.1%)、帯状疱疹136例(12.9%)*、血中CK増加98例(9.3%)等でした。(承認時)

*:帯状疱疹(基本語:PT)、眼帯状疱疹(PT)、皮膚播種性帯状疱疹(PT)、神経合併症を伴う帯状疱疹感染(PT)、耳帯状疱疹(PT)、播種性帯状疱疹(PT)と定義してグループ化して集計

副作用発現状況

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)

*:CL-RAJ1試験、CL-RAJ3試験、CL-RAJ4試験、CL-RAJ2試験

副作用発現一覽

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合解析

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)	上室性期外収縮	1(0.1)
リンパ球減少症	18(1.7)	心室性頻脈	1(0.1)
貧血	13(1.2)	ウォルフ・パーキンソン・ホワイ特症候群	1(0.1)
鉄欠乏性貧血	13(1.2)	耳および迷路障害	22(2.1)
白血球減少症	5(0.5)	回転性めまい	9(0.9)
リンパ節症	3(0.3)	耳痛	4(0.4)
リンパ節炎	2(0.2)	耳鳴	4(0.4)
好中球減少症	2(0.2)	頭位性回転性めまい	2(0.2)
汎血球減少症	1(0.1)	メニエール病	1(0.1)
心臓障害	19(1.8)	突発性難聴	1(0.1)
動悸	3(0.3)	耳管狭窄	1(0.1)
頻脈	3(0.3)	眼障害	33(3.1)
心室性期外収縮	3(0.3)	眼乾燥	8(0.8)
不整脈	2(0.2)	潰瘍性角膜炎	4(0.4)
狭心症	1(0.1)	白内障	3(0.3)
心房細動	1(0.1)	アレルギー性結膜炎	3(0.3)
第一度房室ブロック	1(0.1)	角膜炎	3(0.3)
心拡大	1(0.1)	眼瞼炎	2(0.2)
冠動脈狭窄	1(0.1)	網膜剥離	2(0.2)
心膜炎	1(0.1)	眼瞼痙攣	1(0.1)
洞性不整脈	1(0.1)	結膜沈着物	1(0.1)
洞性頻脈	1(0.1)	眼瞼紅斑	1(0.1)

MedDRA ver. 20.1

注:太字は器官別大分類(SOC)、細字は基本語(PT)としてそれぞれ集計

同一SOC内において複数の異なるPTが報告された症例については、SOCでは1例として集計

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
眼出血	1 (0.1)	舌痛	2 (0.2)
緑内障	1 (0.1)	裂孔ヘルニア	2 (0.2)
光視症	1 (0.1)	直腸炎	2 (0.2)
翼状片	1 (0.1)	歯痛	2 (0.2)
点状角膜炎	1 (0.1)	肛門失禁	2 (0.2)
強膜炎	1 (0.1)	肛門潰瘍	1 (0.1)
霧視	1 (0.1)	アフタ性潰瘍	1 (0.1)
硝子体浮遊物	1 (0.1)	クローン病	1 (0.1)
眼そう痒症	1 (0.1)	腸憩室	1 (0.1)
加齢黄斑変性	1 (0.1)	小腸炎	1 (0.1)
胃腸障害	230 (21.9)	出血性胃潰瘍	1 (0.1)
下痢	37 (3.5)	胃十二指腸潰瘍	1 (0.1)
悪心	36 (3.4)	胃腸障害	1 (0.1)
口内炎	35 (3.3)	過敏性腸症候群	1 (0.1)
便秘	24 (2.3)	大腸穿孔	1 (0.1)
胃食道逆流性疾患	20 (1.9)	口腔内不快感	1 (0.1)
上腹部痛	18 (1.7)	消化性潰瘍	1 (0.1)
齲蝕	16 (1.5)	唾液腺結石	1 (0.1)
腹部不快感	12 (1.1)	胃異形成	1 (0.1)
慢性胃炎	11 (1.0)	心窩部不快感	1 (0.1)
胃炎	11 (1.0)	痔出血	1 (0.1)
嘔吐	10 (1.0)	口の錯感覚	1 (0.1)
消化不良	9 (0.9)	歯状態不良	1 (0.1)
胃潰瘍	8 (0.8)	軟便	1 (0.1)
歯周病	8 (0.8)	一般・全身障害および投与部位の状態	55 (5.2)
腹痛	6 (0.6)	発熱	20 (1.9)
びらん性胃炎	6 (0.6)	倦怠感	10 (1.0)
大腸ポリープ	5 (0.5)	末梢性浮腫	8 (0.8)
腸炎	4 (0.4)	胸痛	5 (0.5)
下腹部痛	3 (0.3)	末梢腫脹	4 (0.4)
口内乾燥	3 (0.3)	胸部不快感	3 (0.3)
十二指腸潰瘍	3 (0.3)	浮腫	3 (0.3)
舌炎	3 (0.3)	顔面痛	2 (0.2)
腹部膨満	2 (0.2)	疲労	1 (0.1)
口唇炎	2 (0.2)	高熱	1 (0.1)
大腸炎	2 (0.2)	治癒不良	1 (0.1)
虚血性大腸炎	2 (0.2)	インフルエンザ様疾患	1 (0.1)
鼓腸	2 (0.2)	粘膜びらん	1 (0.1)
胃ポリープ	2 (0.2)	肝胆道系障害	61 (5.8)
消化管穿孔	2 (0.2)	肝機能異常	46 (4.4)
歯肉腫脹	2 (0.2)	脂肪肝	5 (0.5)

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

安全性(副作用一覧)

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
薬物性肝障害	3(0.3)	ヘリコバクター感染	5(0.5)
肝障害	2(0.2)	急性副鼻腔炎	4(0.4)
肝損傷	2(0.2)	口角口唇炎	4(0.4)
胆嚢炎	1(0.1)	皮膚真菌感染	4(0.4)
急性胆嚢炎	1(0.1)	ウイルス性胃腸炎	4(0.4)
胆石症	1(0.1)	鼻炎	4(0.4)
肝嚢胞	1(0.1)	慢性副鼻腔炎	3(0.3)
高ビリルビン血症	1(0.1)	陰部ヘルペス	3(0.3)
肝胆道系疾患	1(0.1)	食道カンジダ症	3(0.3)
免疫系障害	4(0.4)	口腔カンジダ症	3(0.3)
節足動物刺傷アレルギー	2(0.2)	歯冠周囲炎	3(0.3)
動物アレルギー	1(0.1)	膿疱性皮疹	3(0.3)
アナフィラキシーショック	1(0.1)	皮下組織膿瘍	3(0.3)
感染症および寄生虫症	604(57.4)	ウイルス感染	3(0.3)
上咽頭炎	296(28.1)	感染性腸炎	3(0.3)
帯状疱疹	134(12.7)	細菌性肺炎	3(0.3)
上気道感染	72(6.8)	気道感染	3(0.3)
気管支炎	70(6.7)	細菌性扁桃炎	3(0.3)
咽頭炎	59(5.6)	クリプトコッカス性肺炎	3(0.3)
インフルエンザ	55(5.2)	消化管感染	2(0.2)
膀胱炎	54(5.1)	ヘルペスウイルス感染	2(0.2)
肺炎	39(3.7)	骨髓炎	2(0.2)
胃腸炎	30(2.9)	腹膜炎	2(0.2)
口腔ヘルペス	27(2.6)	急性腎盂腎炎	2(0.2)
歯周炎	24(2.3)	歯膿瘍	2(0.2)
中耳炎	19(1.8)	ウイルス性咽頭炎	2(0.2)
副鼻腔炎	18(1.7)	レンサ球菌感染	2(0.2)
結膜炎	16(1.5)	ウイルス性腸炎	2(0.2)
足部白癬	15(1.4)	化膿	2(0.2)
歯肉炎	12(1.1)	トリコフィトン感染症	2(0.2)
単純ヘルペス	12(1.1)	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2(0.2)
扁桃炎	12(1.1)	眼部単純ヘルペス	2(0.2)
尿路感染	12(1.1)	異型肺炎	1(0.1)
白癬感染	9(0.9)	菌血症	1(0.1)
爪囲炎	7(0.7)	バルトリン腺膿瘍	1(0.1)
腎盂腎炎	7(0.7)	体部白癬	1(0.1)
外陰部腔カンジダ症	7(0.7)	乳房膿瘍	1(0.1)
蜂巣炎	6(0.6)	気管支肺アスペルギルス症	1(0.1)
爪の皮膚糸状菌症	6(0.6)	子宮頸管炎	1(0.1)
毛包炎	5(0.5)	感染性皮膚炎	1(0.1)
皮膚感染	5(0.5)	憩室炎	1(0.1)

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用一覧)

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
耳感染	1 (0.1)	感染性脊椎炎	1 (0.1)
ヘルペス性状湿疹	1 (0.1)	耳帯状疱疹	1 (0.1)
精巣上体炎	1 (0.1)	播種性帯状疱疹	1 (0.1)
丹毒	1 (0.1)	細菌性膀胱炎	1 (0.1)
眼感染	1 (0.1)	細菌性腸炎	1 (0.1)
せつ	1 (0.1)	感染性皮膚嚢腫	1 (0.1)
手足口病	1 (0.1)	カンジダ感染	1 (0.1)
麦粒腫	1 (0.1)	傷害、中毒および処置合併症	20 (1.9)
感染	1 (0.1)	脊椎圧迫骨折	4 (0.4)
肝膿瘍	1 (0.1)	腱断裂	2 (0.2)
細菌性髄膜炎	1 (0.1)	腰椎骨折	2 (0.2)
伝染性軟属腫	1 (0.1)	熱中症	2 (0.2)
外耳炎	1 (0.1)	圧迫骨折	1 (0.1)
急性中耳炎	1 (0.1)	足骨折	1 (0.1)
慢性中耳炎	1 (0.1)	橈骨骨折	1 (0.1)
扁桃周囲膿瘍	1 (0.1)	肋骨骨折	1 (0.1)
百日咳	1 (0.1)	くも膜下出血	1 (0.1)
肺炎球菌性肺炎	1 (0.1)	肉離れ	1 (0.1)
歯髄炎	1 (0.1)	挫傷	1 (0.1)
膿皮症	1 (0.1)	熱傷	1 (0.1)
敗血症	1 (0.1)	消化管損傷	1 (0.1)
マイコプラズマ性気管気管支炎	1 (0.1)	歯牙破折	1 (0.1)
腔感染	1 (0.1)	骨挫傷	1 (0.1)
水痘	1 (0.1)	臨床検査	249 (23.7)
ウイルス性上気道感染	1 (0.1)	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	98 (9.3)
外陰部膿瘍	1 (0.1)	リンパ球数減少	44 (4.2)
尿路性敗血症	1 (0.1)	血中β-D-グルカン増加	17 (1.6)
歯感染	1 (0.1)	白血球数減少	16 (1.5)
カンピロバクター感染	1 (0.1)	肝機能検査値上昇	15 (1.4)
全身性真菌症	1 (0.1)	肝機能検査異常	12 (1.1)
皮膚カンジダ	1 (0.1)	血中コレステロール増加	10 (1.0)
腰筋膿瘍	1 (0.1)	血中クレアチニン増加	9 (0.9)
B型肝炎再活性化	1 (0.1)	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.8)
細菌感染	1 (0.1)	血中トリグリセリド増加	7 (0.7)
感染性関節炎	1 (0.1)	肝酵素上昇	7 (0.7)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.1)	アミラーゼ増加	6 (0.6)
細菌性気管支炎	1 (0.1)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	6 (0.6)
細菌性結膜炎	1 (0.1)	体重増加	6 (0.6)
細菌性角膜炎	1 (0.1)	血圧上昇	4 (0.4)
マイコバクテリア感染	1 (0.1)	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4 (0.4)
軟部組織感染	1 (0.1)		

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

安全性(副作用一覧)

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

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用一覧)

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
皮膚乳頭腫	3(0.3)	頭部不快感	1(0.1)
子宮平滑筋腫	3(0.3)	知覚過敏	1(0.1)
胃腺癌	2(0.2)	意識消失	1(0.1)
膀胱癌	2(0.2)	片頭痛	1(0.1)
結腸癌	2(0.2)	不全単麻痺	1(0.1)
胃癌	2(0.2)	神経系障害	1(0.1)
結腸腺癌	1(0.1)	失神	1(0.1)
骨新生物	1(0.1)	緊張性頭痛	1(0.1)
ボーエン病	1(0.1)	振戦	1(0.1)
乳癌	1(0.1)	胸郭出口症候群	1(0.1)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1(0.1)	肋間神経痛	1(0.1)
脂肪腫	1(0.1)	ラクナ梗塞	1(0.1)
肺腺癌	1(0.1)	末梢神経病変	1(0.1)
リンパ腫	1(0.1)	妊娠、産褥および周産期の状態	1(0.1)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1(0.1)	自然流産	1(0.1)
腎癌	1(0.1)	精神障害	7(0.7)
脂漏性角化症	1(0.1)	不眠症	5(0.5)
小細胞肺癌	1(0.1)	不安障害	2(0.2)
大腸腺腫	1(0.1)	腎および尿路障害	19(1.8)
肺の悪性新生物	1(0.1)	腎機能障害	6(0.6)
消化器の良性新生物	1(0.1)	尿路結石	4(0.4)
リンパ増殖性障害	1(0.1)	蛋白尿	3(0.3)
上皮内癌	1(0.1)	尿管結石症	2(0.2)
外陰新生物	1(0.1)	排尿困難	1(0.1)
骨外性粘液型軟骨肉腫	1(0.1)	血尿	1(0.1)
神経系障害	71(6.7)	腎嚢胞	1(0.1)
頭痛	24(2.3)	腎障害	1(0.1)
浮動性めまい	8(0.8)	尿閉	1(0.1)
ヘルペス後神経痛	6(0.6)	糖尿病性腎症	1(0.1)
感覚鈍麻	5(0.5)	生殖系および乳房障害	16(1.5)
坐骨神経痛	5(0.5)	性器出血	4(0.4)
体位性めまい	3(0.3)	良性前立腺肥大症	2(0.2)
味覚異常	2(0.2)	卵巣嚢胞	2(0.2)
顔面麻痺	2(0.2)	前立腺炎	2(0.2)
末梢性ニューロパチー	2(0.2)	萎縮性外陰腔炎	1(0.1)
嗅覚錯誤	2(0.2)	子宮頸管ポリープ	1(0.1)
自律神経失調	1(0.1)	月経過多	1(0.1)
手根管症候群	1(0.1)	不正子宮出血	1(0.1)
脳出血	1(0.1)	卵巣機能不全	1(0.1)
頸腕症候群	1(0.1)	陰部そう痒症	1(0.1)
本態性振戦	1(0.1)	腔分泌物	1(0.1)

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

安全性(副作用一覽)

副作用の種類	発現例数 (%)	副作用の種類	発現例数 (%)
子宮留水症	1 (0.1)	皮膚乾燥	3 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	138 (13.1)	皮膚炎	2 (0.2)
上気道の炎症	43 (4.1)	ざ瘡様皮膚炎	2 (0.2)
咳嗽	37 (3.5)	薬疹	2 (0.2)
口腔咽頭痛	23 (2.2)	嵌入爪	2 (0.2)
喘息	10 (1.0)	乾癬	2 (0.2)
慢性気管支炎	5 (0.5)	蕁麻疹	2 (0.2)
アレルギー性鼻炎	5 (0.5)	肝斑	1 (0.1)
間質性肺疾患	3 (0.3)	アトピー性皮膚炎	1 (0.1)
喉頭痛	3 (0.3)	接触皮膚炎	1 (0.1)
鼻漏	3 (0.3)	異汗性湿疹	1 (0.1)
気管支拡張症	2 (0.2)	環状紅斑	1 (0.1)
鼻出血	2 (0.2)	皮下出血	1 (0.1)
湿性咳嗽	2 (0.2)	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	1 (0.1)
肺腫瘍	2 (0.2)	多汗症	1 (0.1)
器質化肺炎	2 (0.2)	過角化	1 (0.1)
無呼吸発作	1 (0.1)	網状皮斑	1 (0.1)
発声障害	1 (0.1)	稗粒腫	1 (0.1)
呼吸困難	1 (0.1)	汗疹	1 (0.1)
過換気	1 (0.1)	爪甲鉤弯症	1 (0.1)
鼻閉	1 (0.1)	爪甲剥離症	1 (0.1)
鼻閉塞	1 (0.1)	点状出血	1 (0.1)
胸膜石灰化	1 (0.1)	斑状皮疹	1 (0.1)
リウマチ肺	1 (0.1)	斑状丘疹状皮疹	1 (0.1)
肺空洞形成	1 (0.1)	丘疹性皮疹	1 (0.1)
鼻部不快感	1 (0.1)	そう痒性皮疹	1 (0.1)
アレルギー性咳嗽	1 (0.1)	顔面腫脹	1 (0.1)
びまん性汎細気管支炎	1 (0.1)	爪床出血	1 (0.1)
喉頭の炎症	1 (0.1)	中毒性皮疹	1 (0.1)
気管支壁肥厚	1 (0.1)	過剰肉芽組織	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	98 (9.3)	皮膚腫瘍	1 (0.1)
湿疹	18 (1.7)	血管障害	50 (4.8)
発疹	14 (1.3)	高血圧	45 (4.3)
脱毛症	6 (0.6)	大動脈瘤破裂	1 (0.1)
紅斑	5 (0.5)	拡張期高血圧	1 (0.1)
そう痒症	4 (0.4)	起立性低血圧	1 (0.1)
脂漏性皮膚炎	4 (0.4)	末梢血管障害	1 (0.1)
皮膚潰瘍	4 (0.4)	血管炎	1 (0.1)
ざ瘡	3 (0.3)		
皮膚囊腫	3 (0.3)		
アレルギー性皮膚炎	3 (0.3)		

はじめに

治療フローチャート

スマイルアップの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用一覽)

第Ⅲ相試験併合解析(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)

MedDRA ver. 20.1

注:太字は器官別大分類(SOC)、細字は基本語(PT)としてそれぞれ集計

同一SOC内において複数の異なるPTが報告された症例については、SOCでは1例として集計

安全性(副作用一覧)

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)
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)
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)
带状疱疹	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)

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用一覧)

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)
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)
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・イロペチイ肺炎	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)
マイコプラズマ感染	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)

はじめに

治療フローチャート

スマイロフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

安全性(副作用一覧)

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)
アミラーゼ増加	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)
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)

はじめに

治療フローチャート

スマイラフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用一覧)

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)
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)

はじめに

治療フローチャート

スマイロフの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用)一覧

安全性(副作用一覧)

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)
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)
卵巢機能不全	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)
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)

MedDRA ver. 20.1

はじめに

治療フローチャート

スマイルアップの作用機序

投与開始前の確認事項

投与開始時の確認事項

投与中の確認事項

安全性(副作用一覧)

製造販売 **アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2-5-1

【文献請求先及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーションセンター ☎ 0120-189-371

【医薬品情報サイト】 <https://amn.astellas.jp/>

('23年9月作成)DMC-NK

SMR92001Z05



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。

(01)14987233106088