目次

2.7.4　臨床的安全性 15
2.7.4.1　医薬品への曝露 15
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 15
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験 15
2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いたデータ 18
2.7.4.1.1.3　安全性評価に用いた方法 19
2.7.4.1.1.3.1　有害事象 19
2.7.4.1.1.3.2　その他の安全性評価項目 22
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.2.1　安全性の評価例数 22
2.7.4.1.2.2　治験薬投与期間 23
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
2.7.4.1.3.1　患者背景 26
2.7.4.1.3.2　対象疾患の罹病期間及び治療歴 28
2.7.4.2　有害事象 30
2.7.4.2.1　有害事象の解析 30
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 34
2.7.4.2.1.2　死亡 45
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象 47
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 58
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 67
2.7.4.2.1.5.1　重篤な感染症 67
2.7.4.2.1.5.2　その他の感染症 73
2.7.4.2.1.5.3　悪性腫瘍 83
2.7.4.2.1.5.4　悪性リンパ腫 91
2.7.4.2.1.5.5　脂質異常症 93
2.7.4.2.1.5.6　心・脳血管系の有害事象 102
2.7.4.2.1.5.7　高血圧 104
2.7.4.2.1.5.8　QT 間隔に関連する有害事象 106

2.7.4.2.1.5.9 胃腸障害 113
2.7.4.2.1.5.10 消化管穿孔 117
2.7.4.2.1.5.11 貧血 118
2.7.4.2.1.5.12 好中球減少症及びリンパ球減少症 122
2.7.4.2.1.5.13 血小板減少症 128
2.7.4.2.1.5.14 肝機能障害 129
2.7.4.2.1.5.15 腎機能障害 134
2.7.4.2.1.5.16 筋障害 137
2.7.4.2.1.5.17 間質性肺疾患 140
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 142
2.7.4.3 臨床検査値の評価 143
2.7.4.3.1.1 注目すべき検査項目 143
2.7.4.3.1.1.1 ヘモグロビン 143
2.7.4.3.1.1.2 好中球 147
2.7.4.3.1.1.3 リンパ球 152
2.7.4.3.1.1.4 リンパ球サブセット 158
2.7.4.3.1.1.5 血小板 161
2.7.4.3.1.1.6 血清クレアチニン 165
2.7.4.3.1.1.7 クレアチンホスホキナーゼ 168
2.7.4.3.1.1.8 脂質パラメータ 173
2.7.4.3.1.1.9 肝機能パラメータ 184
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 196
2.7.4.4.1 バイタルサイン 196
2.7.4.4.2 体重 196
2.7.4.4.3 心電図 196
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 197
2.7.4.5.1 内因性要因 197
2.7.4.5.2 外因性要因 198
2.7.4.5.3 薬物相互作用 199
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 199
2.7.4.5.5 過量投与 199

2.7.4.5.6　薬物乱用.....199
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象.....199
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....199
2.7.4.6　市販後データ.....199
2.7.4.7　参考文献.....200
2.7.4.8　付録.....202

表

表 2.7.4-1　臨床的安全性の評価に用いた臨床試験（評価資料）.....16
表 2.7.4-2　臨床的安全性の評価に用いた海外臨床試験（参考資料）.....17
表 2.7.4-3　臨床的安全性の評価に用いたその他の臨床試験.....17
表 2.7.4-4　臨床的安全性の評価に用いた併合データセット.....18
表 2.7.4-5　注目すべき有害事象のグループ化の定義.....21
表 2.7.4-6　併合解析集団及び継続投与試験［CL-RAJ2］の安全性解析対象集団（SAF）.....23
表 2.7.4-7　治験薬投与期間：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....24
表 2.7.4-8　治験薬投与期間：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....24
表 2.7.4-9　治験薬投与期間：第 2/3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....25
表 2.7.4-10　併合解析集団及び継続投与試験［CL-RAJ2］の曝露量（SAF）.....26
表 2.7.4-11　患者背景：第 3 相試験併合（SAF）.....27
表 2.7.4-12　患者背景：第 2/3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....28
表 2.7.4-13　対象疾患の罹病期間及び治療歴：第 3 相試験併合（SAF）.....29
表 2.7.4-14　対象疾患の罹病期間及び治療歴：第 2/3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....30
表 2.7.4-15　有害事象の発現状況：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....31
表 2.7.4-16　有害事象の発現状況：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....32
表 2.7.4-17　有害事象の発現状況：第 3 相試験併合（12～28 週）（SAF）.....33
表 2.7.4-18　有害事象の発現状況：第 3 相試験併合（28～52 週）（SAF）.....33
表 2.7.4-19　有害事象の発現状況：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....34
表 2.7.4-20　いずれかの投与で 2%以上の患者にみられた有害事象：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....36
表 2.7.4-21　いずれかの投与で 2%以上の患者にみられた有害事象：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....38
表 2.7.4-22　いずれかの投与で 2%以上の患者にみられた有害事象：第 3 相試験併合（12～28 週）（SAF）.....39

表 2.7.4-23 いずれかの投与で 2%以上の患者にみられた有害事象：第 3 相試験併合（28～52 週）（SAF）.....41
表 2.7.4-24 2%以上の患者にみられた有害事象：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....44
表 2.7.4-25 死亡例の一覧：第 2/3 相試験併合（SAF）.....46
表 2.7.4-26 死亡例の一覧：第 2/3 相試験併合（試験終了後の死亡）（SAF）.....46
表 2.7.4-27 死亡例の一覧：海外臨床試験（参考資料）（SAF）.....47
表 2.7.4-28 重篤な有害事象：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....48
表 2.7.4-29 重篤な有害事象：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....50
表 2.7.4-30 重篤な有害事象：第 3 相試験併合（12～28 週）（SAF）.....51
表 2.7.4-31 重篤な有害事象：第 3 相試験併合（28～52 週）（SAF）.....52
表 2.7.4-32 重篤な有害事象：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....54
表 2.7.4-33 重篤な有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）.....57
表 2.7.4-34 中止に至った有害事象：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....59
表 2.7.4-35 中止に至った有害事象：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....61
表 2.7.4-36 中止に至った有害事象：第 3 相試験併合（12～28 週）（SAF）.....62
表 2.7.4-37 中止に至った有害事象：第 3 相試験併合（28～52 週）（SAF）.....63
表 2.7.4-38 中止に至った有害事象：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....65
表 2.7.4-39 中止に至った有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）.....67
表 2.7.4-40 重篤な感染症の曝露量あたりの発現率（SAF）.....69
表 2.7.4-41 重篤な感染症の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....69
表 2.7.4-42 重篤な感染症の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....70
表 2.7.4-43 ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）.....74
表 2.7.4-44 ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の一覧（SAF）.....74
表 2.7.4-45 帯状疱疹関連事象の曝露量あたりの発現率（SAF）.....76
表 2.7.4-46 帯状疱疹関連事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....76
表 2.7.4-47 帯状疱疹関連事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....77
表 2.7.4-48 重篤な帯状疱疹関連事象の一覧（ペフィシチニブ投与例）（SAF）.....77
表 2.7.4-49 ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）.....82
表 2.7.4-50 ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）に関連する有害事象の一覧（SAF）.....82
表 2.7.4-51 ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）の定義外の関連事象の一覧（SAF）.....83
表 2.7.4-52 悪性腫瘍（NMSC を除く）の曝露量あたりの発現率（SAF）.....85
表 2.7.4-53 悪性腫瘍（NMSC を除く）の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....85
表 2.7.4-54 悪性腫瘍（NMSC を含む）の一覧（試験期間中の発現）（SAF）.....86
表 2.7.4-55 悪性腫瘍（NMSC を含む）の一覧（試験終了後の発現）（SAF）.....87

表 2.7.4-56　悪性リンパ腫の一覧（試験期間中の発現）（SAF） 92
表 2.7.4-57　悪性リンパ腫の一覧（試験終了後の発現）（SAF） 92
表 2.7.4-58　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（SAF） 93
表 2.7.4-59　脂質異常症に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）
.....94
表 2.7.4-60　脂質異常症に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）
.....94
表 2.7.4-61　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のサブグループ解
析（SAF） 95
表 2.7.4-62　スタチン投与によるコントロール達成割合：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び
第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 101
表 2.7.4-63　心・脳血管系の有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF） 102
表 2.7.4-64　心・脳血管系の有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF） 103
表 2.7.4-65　心・脳血管系の有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF） 103
表 2.7.4-66　心・脳血管系の有害事象の曝露量あたりの発現率のサブグループ解析（SAF）
.....104
表 2.7.4-67　高血圧に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF） 105
表 2.7.4-68　高血圧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
（SAF） 106
表 2.7.4-69　QT 間隔に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF） 107
表 2.7.4-70　QT 間隔に関連する有害事象の一覧（ペフィシチニブ投与例）（SAF） 108
表 2.7.4-71　QT 間隔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
（SAF） 109
表 2.7.4-72　治験薬投与前後の QT 間隔：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］
（SAF） 110
表 2.7.4-73　QT 間隔の最小値の分布（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相
試験［CL-RAJ4］（SAF） 111
表 2.7.4-74　QT 間隔の最大値の分布（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相
試験［CL-RAJ4］（SAF） 111
表 2.7.4-75　QT 間隔のベースラインからの最大変化量（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］
及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 112
表 2.7.4-76　QTcB 及び QTcF で 60 msec を超える短縮がみられた患者の心電図パラ
メータ（SAF） 112
表 2.7.4-77　胃腸障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF） 113
表 2.7.4-78　胃腸障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF） 114
表 2.7.4-79　胃腸障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF） .114

表 2.7.4-80　胃腸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（SAF）.....116
表 2.7.4-81　消化管穿孔に関連する有害事象の一覧（SAF）.....118
表 2.7.4-82　貧血に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）.....119
表 2.7.4-83　貧血に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....119
表 2.7.4-84　貧血に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....119
表 2.7.4-85　貧血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（SAF）.....121
表 2.7.4-86　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（SAF）.....123
表 2.7.4-87　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内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....123
表 2.7.4-88　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内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....124
表 2.7.4-89　好中球数及びリンパ球数（最低値）と感染症発現：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....124
表 2.7.4-90　好中球数及びリンパ球数（最低値）と感染症発現：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....125
表 2.7.4-91　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のサブグループ解析（SAF）.....126
表 2.7.4-92　血小板減少症に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）.....128
表 2.7.4-93　血小板減少症に関連する有害事象の一覧（ペフィシチニブ投与例）（SAF）.128
表 2.7.4-94　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（SAF）.....129
表 2.7.4-95　肝機能障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....130
表 2.7.4-96　肝機能障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....131
表 2.7.4-97　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（SAF）.....132
表 2.7.4-98　腎機能障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）.....134
表 2.7.4-99　腎機能障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）.....134
表 2.7.4-100　腎機能障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）.....135
表 2.7.4-101　腎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（SAF）.....136
表 2.7.4-102　筋障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）.....138

表 2.7.4-103　筋障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF） 139
表 2.7.4-104　筋障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF） ...139
表 2.7.4-105　筋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（SAF） 140
表 2.7.4-106　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（SAF） 141
表 2.7.4-107　間質性肺疾患に関連する有害事象の一覧（ペフィシチニブ投与例）（SAF） 142
表 2.7.4-108　ヘモグロビンの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF） 144
表 2.7.4-109　ヘモグロビンの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF） 144
表 2.7.4-110　ヘモグロビンで基準値下限を下回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 145
表 2.7.4-111　ヘモグロビンで基準値下限を下回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 145
表 2.7.4-112　ヘモグロビン（最低値）のカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 146
表 2.7.4-113　ヘモグロビン（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 146
表 2.7.4-114　ヘモグロビン（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 147
表 2.7.4-115　好中球数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF） 148
表 2.7.4-116　好中球数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF） 148
表 2.7.4-117　好中球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF） 149
表 2.7.4-118　好中球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 150
表 2.7.4-119　好中球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF） 150
表 2.7.4-120　好中球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 151
表 2.7.4-121　好中球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 151

表 2.7.4-122　好中球数（最低値）のカテゴリー分類（0～12 週）: 第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 152
表 2.7.4-123　好中球数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）: 第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 152
表 2.7.4-124　好中球数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）: 継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 152
表 2.7.4-125　リンパ球数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF） 153
表 2.7.4-126　リンパ球数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF） 154
表 2.7.4-127　リンパ球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）: 第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF） 154
表 2.7.4-128　リンパ球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）: 第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 155
表 2.7.4-129　リンパ球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）: 第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF） 156
表 2.7.4-130　リンパ球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）: 第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 156
表 2.7.4-131　リンパ球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）: 継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 157
表 2.7.4-132　リンパ球数（最低値）のカテゴリー分類（0～12 週）: 第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 157
表 2.7.4-133　リンパ球数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）: 第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 158
表 2.7.4-134　リンパ球数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）: 継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 158
表 2.7.4-135　リンパ球サブセット（CD3 陽性 T 細胞）の推移：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 159
表 2.7.4-136　リンパ球サブセット（CD4 陽性 T 細胞）の推移：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 159
表 2.7.4-137　リンパ球サブセット（CD8 陽性 T 細胞）の推移：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 160
表 2.7.4-138　リンパ球サブセット（CD19 陽性 B 細胞）の推移：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 160

表 2.7.4-139　リンパ球サブセット（CD16 or CD56 陽性 NK 細胞）の推移：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....161
表 2.7.4-140　血小板数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）.....162
表 2.7.4-141　血小板数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）.....163
表 2.7.4-142　血小板数で基準値下限を下回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....163
表 2.7.4-143　血小板数で基準値下限を下回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....164
表 2.7.4-144　血小板数（最低値）のカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....164
表 2.7.4-145　血小板数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....164
表 2.7.4-146　血小板数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....165
表 2.7.4-147　血清クレアチニンの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）.....166
表 2.7.4-148　血清クレアチニンの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）.....166
表 2.7.4-149　血清クレアチニンで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....167
表 2.7.4-150　血清クレアチニンで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....167
表 2.7.4-151　血清クレアチニン（最高値）のカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....168
表 2.7.4-152　血清クレアチニン（最高値）のカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....168
表 2.7.4-153　血清クレアチニン（最高値）のカテゴリー分類（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....168
表 2.7.4-154　クレアチンホスホキナーゼの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）.....170

表 2.7.4-155　クレアチンホスホキナーゼの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF） 170
表 2.7.4-156　クレアチンホスホキナーゼで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 171
表 2.7.4-157　クレアチンホスホキナーゼで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 171
表 2.7.4-158　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 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 172
表 2.7.4-159　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 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 172
表 2.7.4-160　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）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 172
表 2.7.4-161　LDL コレステロールの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF） 174
表 2.7.4-162　LDL コレステロールの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF） 174
表 2.7.4-163　LDL コレステロールで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 175
表 2.7.4-164　LDL コレステロールで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 175
表 2.7.4-165　LDL コレステロール（最高値）のカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 176
表 2.7.4-166　LDL コレステロール（最高値）のカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 177
表 2.7.4-167　LDL コレステロール（最高値）のカテゴリー分類（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 177
表 2.7.4-168　HDL コレステロールの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF） 178
表 2.7.4-169　HDL コレステロールの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF） 178
表 2.7.4-170　HDL コレステロールで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 179

表 2.7.4-171　HDL コレステロールで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....179
表 2.7.4-172　LDL/HDL 比の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）.....180
表 2.7.4-173　LDL/HDL 比の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）.....181
表 2.7.4-174　トリグリセリドの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）.....182
表 2.7.4-175　トリグリセリドの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）.....182
表 2.7.4-176　トリグリセリドで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....183
表 2.7.4-177　トリグリセリドで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....183
表 2.7.4-178　ALT の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）.....185
表 2.7.4-179　ALT の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）.....185
表 2.7.4-180　AST の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）.....186
表 2.7.4-181　AST の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）.....186
表 2.7.4-182　ALT で基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....187
表 2.7.4-183　AST で基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....187
表 2.7.4-184　ALT で基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....188
表 2.7.4-185　AST で基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）.....188
表 2.7.4-186　ALT の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF）.....189

表 2.7.4-187　ALT の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 189
表 2.7.4-188　AST の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF） 190
表 2.7.4-189　AST の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 191
表 2.7.4-190　ALT の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF） 191
表 2.7.4-191　ALT の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 192
表 2.7.4-192　ALT の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 192
表 2.7.4-193　AST の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF） 193
表 2.7.4-194　AST の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 193
表 2.7.4-195　AST の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 194
表 2.7.4-196　ALT，AST 及び総ビリルビンのカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 194
表 2.7.4-197　ALT，AST 及び総ビリルビンのカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF） 195
表 2.7.4-198　ALT，AST 及び総ビリルビンのカテゴリー分類（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF） 196
表 2.7.4-199　有害事象発現割合の内因性要因によるサブグループ解析（SAF） 197
表 2.7.4-200　有害事象発現割合の外因性要因によるサブグループ解析（SAF） 198

図

図 2.7.4-1　重篤な感染症の発現時期別の発現率（SAF） 70
図 2.7.4-2　重篤な感染症の曝露量あたりの発現率のサブグループ解析（SAF） 72
図 2.7.4-3　帯状疱疹関連事象の発現時期別の発現率（SAF） 78
図 2.7.4-4　帯状疱疹関連事象の曝露量あたりの発現率のサブグループ解析（SAF） 80
図 2.7.4-5　悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現時期別の発現率（SAF） 88
図 2.7.4-6　悪性腫瘍（NMSC を除く）の曝露量あたりの発現率のサブグループ解析（SAF） 90
図 2.7.4-7　脂質パラメータの平均値（SD）の推移：第 3 相試験併合（全期間）（SAF） 97

図 2.7.4-8　スタチン投与開始前後の脂質パラメータの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）.....99
図 2.7.4-9　胃腸障害に関連する有害事象の発現時期別の発現率（SAF）.....115

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CD	Cluster of differentiation
DDI	薬物相互作用
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬
eGFR	推定糸球体濾過量
HDL	高比重リポタンパク
HLT	高位語
IFN	インターフェロン
IL	インターロイキン
JAK	ヤヌスキナーゼ
LDL	低比重リポタンパク
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MMF	ミコフェノール酸モフェチル
MTX	メトトレキサート
NCI-CTCAE	米国国立癌研究所の有害事象共通用語基準
NK	ナチュラルキラー
NMSC	非黒色腫皮膚癌
NSAIDs	非ステロイド性抗炎症薬
PT	基本語
QTcB	Bazett 法の補正式を用いて算出した QT 間隔
QTcF	Fridericia 法の補正式を用いて算出した QT 間隔
rBA	相対バイオアベイラビリティ
SAF	安全性解析対象集団
SD	標準偏差
SIR	標準化罹患比
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
TNF	腫瘍壊死因子
TQT	Thorough QT/QTc
TYK	チロシンキナーゼ
UC	潰瘍性大腸炎
ULN	基準値上限

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

ペフィシチニブ（以下，本剤）の臨床的安全性は，関節リウマチ患者を対象として実施した 4 試験を中心に評価した。その内訳は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］，継続投与試験［CL-RAJ2］とした（表 2.7.4-1）。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］の 3 試験に参加した患者は，規定の検査及び評価を完了したのち，患者本人の希望があり治験責任医師又は治験分担医師（以下，治験責任医師等）が必要あるいは適切と判断した場合，継続投与試験［CL-RAJ2］に移行して治験薬投与を継続した。継続投与試験［CL-RAJ2］は本申請の時点で継続中であるが，2018 年 5 月 31 日をカットオフ日として，そこまでに得られた安全性成績を評価対象とした。また，必要に応じて関節リウマチ患者を対象とした海外試験の 3 試験（海外後期第 2 相試験［CL-RA21］，海外後期第 2 相試験［CL-RA22］及び海外継続投与試験［CL-RA25］）も含めて評価した（表 2.7.4-2）。なお，臨床的安全性の評価に用いたその他の臨床試験を表 2.7.4-3 に示した。

表 2.7.4-1　臨床的安全性の評価に用いた臨床試験（評価資料）

試験名 ［試験番号］	試験デザイン	用法・用量	投与期間	投与患者数	実施地域	添付資料番号
後期第 2 相試験 ［CL-RAJ1］	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	ペフィシチニブ 25, 50, 100, 150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与	12 週間	281	日本	5.3.5.1-1
第 3 相試験 ［CL-RAJ3］	無作為化，二重盲検，プラセボ対照, 実薬参照，並行群間	ペフィシチニブ 100, 150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与。プラセボ群では 12 週時にペフィシチニブ 100 又は 150 mg に切り替え 参照群ではエタネルセプト 50 mg を週 1 回皮下投与	52 週間	507	日本 韓国 台湾	5.3.5.1-2
第 3 相試験 ［CL-RAJ4］	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	メトトレキサート（MTX）との併用下でペフィシチニブ 100，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食後に経口投与。プラセボ群では 12 週時（効果不十分の場合）又は 28 週時にペフィシチニブ 100 又は 150 mg に切り替え	52 週間	519	日本	5.3.5.1-3
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	非盲検，継続投与	第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］からの移行者の場合，ペフィシチニブ 100 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与 後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行者の場合，ペフィシチニブ 50 mg を 1 日 1 回朝食後に経口投与 なお，全ての患者について，安全性に問題がなく，効果が不十分な場合はペフィシチニブ 100 又は 150 mg に増量可能とし，NCI-CTCAE グレード分類で Grade 2 以上の有害事象が発現した場合等に治験責任医師等の判断で 100 又は 150 mg から 50 mg に減量可能（再増量及び再減量も可能）	承認取得まで継続可能	843（2018 年 5 月 31 日カットオフ時）	日本 韓国 台湾	5.3.5.2-1 5.3.5.2-1.1

表 2.7.4-2　臨床的安全性の評価に用いた海外臨床試験（参考資料）

試験名［試験番号］	試験デザイン	用法・用量	投与期間	投与患者数	実施地域	添付資料番号
海外後期第 2 相試験［CL-RA21］	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	MTX との併用下でペフィシチニブ 25，50，100，150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与	12 週間	378	海外	5.3.5.1-4
海外後期第 2 相試験［CL-RA22］	無作為化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間	ペフィシチニブ 25, 50, 100, 150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回食後に経口投与	12 週間	289	海外	5.3.5.1-5
海外継続投与試験［CL-RA25］	非盲検，継続投与	ペフィシチニブ 100 mg を 1 日 1 回食後に経口投与 有害事象又は臨床検査値異常が認められた場合はペフィシチニブ 50 mg に減量可能とし，回復後は 100 mg へ増量可能	104 週間	611	海外	5.3.5.2-2

表 2.7.4-3　臨床的安全性の評価に用いたその他の臨床試験

実施地域	対象被験者	試験名［試験番号］	添付資料番号	評価資料・参考資料の別
国内	健康成人	単回・反復投与試験［CL-HV03］	5.3.3.1-3	評価資料
		食事の影響試験［CL-PK12］	5.3.1.1-1	評価資料
		DDI 試験（メトホルミン）［CL-PK20］	5.3.3.4-4	評価資料
		生物学的同等性試験［CL-PK27］	5.3.1.2-1	評価資料
	特別な集団	肝機能障害患者試験［CL-PK10］	5.3.3.3-2	評価資料
		腎機能障害患者試験［CL-PK11］	5.3.3.3-1	評価資料
海外	健康成人	海外単回投与試験［CL-HV01］	5.3.3.1-1	評価資料
		海外反復投与試験［CL-HV02］	5.3.3.1-2	評価資料
		海外高用量単回投与試験［CL-HV07］	5.3.3.1-4	評価資料
		海外マスバランス試験［CL-PK03］	5.3.3.1-5	評価資料
		海外 DDI 試験（MMF）［CL-PK01］	5.3.3.4-6	参考資料
		海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK02］	5.3.3.4-7	参考資料
		海外 DDI 試験（ベラパミル）［CL-PK04］	5.3.3.4-1	評価資料
		海外 DDI 試験（ミダゾラム）［CL-PK05］	5.3.3.4-2	評価資料
		海外 DDI 試験（タクロリムス）［CL-PK16］	5.3.3.4-8	参考資料
		海外 DDI 試験（ロスバスタチン）［CL-PK26］	5.3.3.4-3	評価資料
		海外 rBA 試験［CL-PK09］	5.3.1.2-4	参考資料
		海外 rBA 試験［CL-PK18］	5.3.1.2-2	評価資料
		海外 rBA 試験［CL-PK19］	5.3.1.2-3	評価資料
		海外 rBA 試験［ARA1001］	5.3.1.2-5	参考資料
		海外 TQT 試験［CL-QT01］	5.3.4.1-1	評価資料
	関節リウマチ患者	海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］	5.3.3.4-5	評価資料
	尋常性乾癬患者	海外乾癬前期第 2 相試験［CL-PS01］	5.3.5.4-1	参考資料
	潰瘍性大腸炎患者	海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］	5.3.5.4-2	参考資料

2.7.4.1.1.2　安全性評価に用いたデータ

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た。併合データセットは以下に示す第 3 相試験併合及び第 2/3 相試験併合の 2 種類を主に用い，また海外で実施された関節リウマチ患者を対象とした試験の併合解析集団を参考として用いた。それぞれの併合データセットに用いた試験の構成を表 2.7.4-4 に示した。

主要な併合データセット

第 3 相試験併合：プラセボ対照並行群間比較試験（52 週間投与）の第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 2 試験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た。本剤 100 mg 群と本剤 150 mg 群を合わせた集計を「ペフィシチニブ（100 mg + 150 mg）」と表示し，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「ペフィシチニブ合計」と表示した。

第 2/3 相試験併合：本剤投与例について，上記第 3 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 2 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た。

参考とした併合データセット

第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験含む）：上記第 2/3 相試験併合に，海外で実施されたプラセボ対照用量設定試験（12 週間投与）の 2 試験（海外後期第 2 相試験［CL-RA21］及び海外後期第 2 相試験［CL-RA22］）及び海外継続投与試験［CL-RA25］の 3 試験を追加し，合計 7 試験を併合したデータセット。また，海外の 3 試験のみを併合したデータセットとして海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）も設定した。重篤な感染症，悪性腫瘍及び帯状疱疹等の曝露量あたりの発現率の検討のために設定した。

表 2.7.4-4　臨床的安全性の評価に用いた併合データセット

試験名［試験番号］	評価資料・参考資料の別	第 3 相試験併合	第 2/3 相試験併合	第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験含む）	海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）
第 3 相試験［CL-RAJ3］	評価資料	○	○	○	
第 3 相試験［CL-RAJ4］	評価資料	○	○	○	
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］	評価資料		○	○	
継続投与試験［CL-RAJ2］	評価資料		○	○	
海外後期第 2 相試験［CL-RA21］	参考資料			○	○
海外後期第 2 相試験［CL-RA22］	参考資料			○	○
海外継続投与試験［CL-RA25］	参考資料			○	○

2.7.4.1.1.3　安全性評価に用いた方法

2.7.4.1.1.3.1　有害事象

1. 有害事象の定義

治験薬又は参照薬を投与された被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。また，検査所見（例えば，臨床検査項目，バイタルサイン，心電図データ，身体所見）で認められた異常は，以下の条件に合致する場合に，有害事象と定義した。

- 臨床的徴候や臨床症状を引き起こしている場合
- 積極的な治療を要する場合
- 治験薬又は参照薬投与の休薬，中断又は中止を要する場合
- 治験責任医師等が，身体所見や検査値の異常に臨床的な問題があると判断した場合

2. 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち，治験責任医師等又は治験依頼者によって以下の状態に至ると判断されたものを重篤な有害事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（治験責任医師等又は治験依頼者によって「生命を脅かす」と判断され，被験者が緊急の死の危険にさらされていたもの。死に至ったかもしれない深刻な有害事象は含めない）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの又は通常の生活機能の相当な失調
- 先天異常を来すもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす）
- その他の医学的に重要な事象

3. 有害事象の程度判定基準

治験責任医師等は，有害事象の程度の判定を NCI-CTCAE（日本臨床腫瘍研究グループ［JCOG］）に準じて行い，この基準に規定されていない項目については下記の基準を用いて判定した。

Grade	判定基準
Grade 1（軽度）	軽症；症状がない,又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2（中等度）	中等症；最小限/局所的/非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3（高度）	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない;入院又は入院期間の延長を要する；活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4（生命を脅かす，又は活動不能/動作不能となる）	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5（死亡）	有害事象による死亡

4. 治験薬との関連性判定基準

治験薬との関連性判定は下記の基準で行った。「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを「治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）」と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ・要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ・投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ・再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ・合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

5. 有害事象の解析

有害事象の集計には，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（System Organ Class，SOC）及び基本語（Preferred Term，PT）を用いた。安全性の併合解析ではバージョン 20.1 を用いて有害事象の医師記載用語をコード化した。PT，SOC ともに同一患者において同一事象が 2 回以上発現した場合には 1 例として取り扱った。また，重症度別の解析では，同一患者で重症度が異なる同一の PT が 2 回以上発現した場合は，より重症度の高いカテゴリーで集計した。

6. 注目すべき有害事象のグループ化

併合解析では，注目すべき有害事象として 24 種類の特定の有害事象のカテゴリーを検討した（表 2.7.4-5）。各カテゴリーに該当する有害事象は，MedDRA 標準検索式（SMQ）並びに MedDRA Version 20.1 の SOC，高位語（High Level Term，HLT）及び PT を用いてグループ化した。

なお，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌［NMSC］を除く）については，SMQ の Malignant tumours (Broad) で抽出した悪性腫瘍から，本剤の国内・海外で実施された臨床試験で報告されている NMSC の 3 事象（Carcinoma in situ，Bowen's disease 及び Basal cell carcinoma）を除いた事象として定義した。

表 2.7.4-5　注目すべき有害事象のグループ化の定義

注目すべき有害事象		グループ化の定義	
重篤な感染症[a]		SOC	Infections and infestations のうち重篤な有害事象
結核		HLT	Tuberculous infections
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎		HLT	Pneumocystis infections
		PT	Blood beta-D-glucan
		PT	Blood beta-D-glucan abnormal
		PT	Blood beta-D-glucan increased
帯状疱疹関連事象	帯状疱疹	PT	Herpes zoster
		PT	Ophthalmic herpes zoster
		PT	Herpes zoster cutaneous disseminated
		PT	Herpes zoster infection neurological
		PT	Herpes zoster oticus
		PT	Herpes zoster disseminated
	水痘	PT	Encephalitis post varicella
		PT	Varicella
		PT	Varicella post vaccine
ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）		HLT	Virus identification and serology
悪性腫瘍		SMQ	Malignant tumours (Broad)
NMSC		PT	Carcinoma in situ
		PT	Bowen's disease
		PT	Basal cell carcinoma
悪性腫瘍（NMSC を除く）		SMQ の Malignant tumours (Broad) で抽出した悪性腫瘍から NMSC の 3 事象（Carcinoma in situ，Bowen's disease 及び Basal cell carcinoma）を除いた	
悪性リンパ腫		SMQ	Malignant lymphomas (Broad)
心・脳血管系の有害事象		SMQ	Cardiac failure (Narrow)
		SMQ	Ischaemic heart disease (Narrow)
		SMQ	Ischaemic central nervous system vascular conditions (Narrow)
心血管系の有害事象		SMQ	Cardiac failure (Narrow)
		SMQ	Ischaemic heart disease (Narrow)
脳血管系の有害事象		SMQ	Ischaemic central nervous system vascular conditions (Narrow)
脂質異常症		SMQ	Dyslipidaemia (Broad)
QT 間隔に関連する有害事象		SMQ	Torsade de pointes/QT prolongation (Broad)
		HLT	Ventricular arrhythmias and cardiac arrest
		PT	Atrial fibrillation
		PT	Atrial flutter
		PT	Atrial tachycardia
		PT	Electrocardiogram QT shortened
高血圧		SMQ	Hypertension (Broad)
胃腸障害		SMQ	Gastrointestinal perforation, ulceration, haemorrhage or obstruction (Broad)
消化管穿孔		SMQ	Gastrointestinal perforation (Broad)
貧血		SMQ	Haematopoietic erythropenia (Broad)
好中球減少症及びリンパ球減少症		SMQ	Haematopoietic leukopenia (Broad)
血小板減少症		SMQ	Haematopoietic thrombocytopenia (Broad)
肝機能障害		SMQ	Hepatic disorders (Broad)
腎機能障害		SMQ	Acute renal failure (Broad)
筋障害		SMQ	Rhabdomyolysis/myopathy (Broad)
間質性肺疾患		SMQ	Interstitial lung disease (Broad)

a：重篤な感染症の定義とは別に，静脈内投与による治療が必要な感染症についても集計を行い，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］の総括報告書に結果を示した

7. 臨床検査

治験責任医師等は，臨床検査値のベースラインからの変動を評価し，臨床的に問題があると判定した異常変動を有害事象とした。

2.7.4.1.1.3.2　その他の安全性評価項目

1. バイタルサイン

評価スケジュールに規定した評価日に，収縮期血圧（坐位），拡張期血圧（坐位），脈拍数，体温を安静下で測定した。

2. 体重

評価スケジュールに規定した評価日に体重を測定した。

3. 12 誘導心電図

評価スケジュールに規定した評価日に 12 誘導心電図検査を実施した。治験責任医師等は心電図チャートを確認し，「正常」，「臨床的に重要でない異常」，「臨床的に重要な異常」の 3 段階で判定した。

4. 画像検査

評価スケジュールに規定した評価日に胸部 X 線検査を実施した。治験責任医師等は胸部 X 線画像を確認し，「正常」，「臨床的に重要でない異常」，「臨床的に重要な異常」の 3 段階で判定した。

5. 中央判定用心電図検査

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では，上記の 12 誘導心電図の測定とは別に，服薬後血漿中濃度測定実施の同意が得られた治験実施施設にて，中央判定用心電図として 12 誘導心電図を測定した。参照群の被験者は測定の対象外とした。中央判定用心電図検査は 0 週の治験薬服用前と，4 週又は 8 週のどちらか一方において当日の治験薬服用前と治験薬服用後 2 時間に実施した。なお，中央判定用心電図検査は 4 週又は 8 週のいずれかの服薬後血漿中濃度評価用採血と同日に実施した。第三者機関は送信された心電図データより，心拍数，RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，Fridericia 法の補正式を用いて算出した QT 間隔（QTcF），Bazett 法の補正式を用いて算出した QT 間隔（QTcB）を算出した。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1　安全性の評価例数

本剤の安全性評価に用いた併合解析集団の安全性解析対象集団（SAF）を表 2.7.4-6 に示した。第 3 相試験併合での本剤の投与例は 100 mg 投与の 278 例及び 150 mg 投与の 276 例であり，プラセボから本剤への切り替え例は 238 例であった。また，第 2/3 相試験併合の解析対象集団は 1052 例であった。

表 2.7.4-6　併合解析集団及び継続投与試験［CL-RAJ2］の安全性解析対象集団（SAF）

併合解析集団	投与群		ランダム化の例数	SAF の例数
第 3 相試験併合	プラセボ [a]		272	271
	ペフィシチニブ	100 mg	279	278
		150 mg	276	276
		100 mg + 150 mg	555	554
	エタネルセプト		201	200
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [b]		1053	1052
継続投与試験［CL-RAJ2］	後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行例		-	201
	第 3 相試験［CL-RAJ3］からの移行例		-	225
	第 3 相試験［CL-RAJ4］からの移行例		-	417
	合計		-	843

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］ではプラセボ投与開始 12 週後，第 3 相試験［CL-RAJ4］ではプラセボ投与開始 12 週又は 28 週後にペフィシチニブ投与へ切り替えた

b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.2.1.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.1.2.1.B，Table 2.7.4.1.2.1.C

2.7.4.1.2.2　治験薬投与期間

第 3 相試験併合での全期間（52 週間）の治験薬投与期間を表 2.7.4-7 に示した。本剤の投与期間の平均値（SD）は，100 mg 群及び 150 mg 群に割り付けられた患者でそれぞれ 321.1（95.7）日及び 330.4（89.0）日であり，多くの患者で本剤が約 52 週間投与された。エタネルセプトも同様であった。プラセボについては，12 週後又は 28 週後に本剤へ切り替える試験デザインとしたため，その投与期間の平均値（SD）は 111.2（55.1）日であった。

表 2.7.4-7　治験薬投与期間：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

期間	カテゴリー又は要約統計量	第 3 相試験併合							
		プラセボ[a] (N=271)	ペフィシチニブ[b]			ペフィシチニブ（プラセボからの切り替え含む）[c]			エタネルセプト (N=200)
			100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	100 mg (N=397)	150 mg (N=395)	100 mg + 150 mg (N=792)	
全期間（日）	例数	271	278	276	554	397	395	792	200
	平均値	111.2	321.1	330.4	325.7	293.1	300.9	297.0	332.1
	（SD）	(55.1)	(95.7)	(89.0)	(92.5)	(98.1)	(94.0)	(96.1)	(86.1)
	中央値	84.0	364.0	364.0	364.0	358.0	360.0	359.0	365.0
	最小～最大	1～203	2～371	8～371	2～371	2～371	3～371	2～371	22～374
	1≤　＜85	156 (57.6%)	15 (5.4%)	16 (5.8%)	31 (5.6%)	20 (5.0%)	20 (5.1%)	40 (5.1%)	8 (4.0%)
	85≤　＜197	96 (35.4%)	23 (8.3%)	13 (4.7%)	36 (6.5%)	65 (16.4%)	52 (13.2%)	117 (14.8%)	14 (7.0%)
	197≤　＜281	19 (7.0%)	14 (5.0%)	7 (2.5%)	21 (3.8%)	57 (14.4%)	57 (14.4%)	114 (14.4%)	7 (3.5%)
	281≤　＜365	0	168 (60.4%)	163 (59.1%)	331 (59.7%)	197 (49.6%)	189 (47.8%)	386 (48.7%)	24 (12.0%)
	365≤	0	58 (20.9%)	77 (27.9%)	135 (24.4%)	58 (14.6%)	77 (19.5%)	135 (17.0%)	147 (73.5%)

a：プラセボの投与開始からペフィシチニブ投与切り替え又は中止までのプラセボの投与期間

b：ペフィシチニブのみ投与された患者の投与期間（プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者を含まない）

c：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者ではペフィシチニブ投与切り替え後の投与期間

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.2.3.A

第 3 相試験併合での 12 週までの治験薬投与期間を表 2.7.4-8 に示した。各投与の投与期間の平均値は 79.1～83.6 日の範囲にあり，大きな違いはなかった。

表 2.7.4-8　治験薬投与期間：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

期間	カテゴリー又は要約統計量	第 3 相試験併合				
		プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
			100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
12 週まで（日）	例数	271	278	276	554	200
	平均値（SD）	79.1 (16.4)	80.4 (14.3)	81.4 (12.2)	80.9 (13.3)	83.6 (9.6)
	中央値	84.0	84.0	84.0	84.0	85.0
	最小～最大	1～107	2～91	8～92	2～92	22～98
	1≤　＜29	14 (5.2%)	9 (3.2%)	5 (1.8%)	14 (2.5%)	1 (0.5%)
	29≤　＜57	4 (1.5%)	5 (1.8%)	8 (2.9%)	13 (2.3%)	4 (2.0%)
	57≤　＜85	203 (74.9%)	217 (78.1%)	196 (71.0%)	413 (74.5%)	34 (17.0%)
	85≤	50 (18.5%)	47 (16.9%)	67 (24.3%)	114 (20.6%)	161 (80.5%)

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.2.3.A1

第 2/3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］での治験薬投与期間を表 2.7.4-9 に示した。第 2/3 相試験併合での投与期間の平均値（SD）は 26.067（17.654）カ月であり，最長で 73.40 カ月であった。第 2/3 相試験併合を構成する試験の 1 つである継続投与試験［CL-RAJ2］については，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行例と第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］からの移行例とで投与期間が異なっており，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行例の投与期間の平均値は41.64カ月と約3年半であるのに対し，第3相試験［CL-RAJ3］及び第3相試験［CL-RAJ4］からの移行例ではそれぞれ 17.92 及び 16.16 カ月であった。

表 2.7.4-9　治験薬投与期間：第 2/3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

期間	カテゴリー又は要約統計量	第 2/3 相試験併合 [a] (N=1052)	継続投与試験［CL-RAJ2］(N=843)			
			後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行例 (N=201)	第 3 相試験［CL-RAJ3］からの移行例 (N=225)	第 3 相試験［CL-RAJ4］からの移行例 (N=417)	合計 (N=843)
全期間（月）	例数	1052	201	225	417	843
	平均値（SD）	26.067 (17.654)	41.64 (24.60)	17.92 (7.28)	16.16 (8.01)	22.70 (17.39)
	中央値	24.674	51.06	18.43	15.34	18.20
	最小～最大	0.07～73.40	0.5～70.7	0.9～32.1	0.1～33.1	0.1～70.7
	0 < ≤ 6	150 (14.3%)	17 (8.5%)	17 (7.6%)	32 (7.7%)	66 (7.8%)
	6 < ≤ 12	103 (9.8%)	24 (11.9%)	29 (12.9%)	123 (29.5%)	176 (20.9%)
	12 < ≤ 24	252 (24.0%)	27 (13.4%)	135 (60.0%)	171 (41.0%)	333 (39.5%)
	24 < ≤ 36	314 (29.8%)	15 (7.5%)	44 (19.6%)	91 (21.8%)	150 (17.8%)
	36 < ≤ 48	125 (11.9%)	11 (5.5%)	0	0	11 (1.3%)
	48 < ≤ 60	20 (1.9%)	38 (18.9%)	0	0	38 (4.5%)
	60 <	88 (8.4%)	69 (34.3%)	0	0	69 (8.2%)

a：先行試験（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］）から継続投与試験［CL-RAJ2］を通したペフィシチニブの投与期間

Source：CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.1.2.3.B，Table 2.7.4.1.2.3.C

併合解析集団及び継続投与試験［CL-RAJ2］での治験薬曝露量を表 2.7.4-10 に示した。第 3 相試験併合での曝露量は，本剤（100 mg + 150 mg）で 506.3 人・年であり，プラセボからの切り替え例を含めると 660.0 人・年であった。プラセボでは 85.5 人・年，エタネルセプトでは 197.3 人・年であった。また，第 2/3 相試験併合での曝露量は 2336.3 人・年であった。

表 2.7.4-10　併合解析集団及び継続投与試験［CL-RAJ2］の曝露量（SAF）

併合解析集団	投与群		治験薬の曝露量 （人・年）
第 3 相試験併合	プラセボ [a]		85.5
	ペフィシチニブ [b]	100 mg	250.5
		150 mg	255.7
		100 mg + 150 mg	506.3
	ペフィシチニブ（プラセボからの切り替え含む）[c]	100 mg	326.6
		150 mg	333.3
		100 mg + 150 mg	660.0
	エタネルセプト		197.3
第 2/3 相試験併合 [d]	ペフィシチニブ投与全例 [c]		2336.3
継続投与試験［CL-RAJ2］[e]	後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行例		707.8
	第 3 相試験［CL-RAJ3］からの移行例		340.2
	第 3 相試験［CL-RAJ4］からの移行例		567.4
	合計		1615.3

a：プラセボの投与開始からペフィシチニブ投与切り替え又は中止までのプラセボの曝露量

b：ペフィシチニブのみ投与された患者の曝露量（プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者を含まない）

c：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者ではペフィシチニブ投与切り替え後の曝露量

d：先行試験（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］）から継続投与試験［CL-RAJ2］を通したペフィシチニブの曝露量

e：継続投与試験［CL-RAJ2］でのペフィシチニブ投与開始からの集計

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.2.4.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.1.2.4.B，Table 2.7.4.1.2.4.C

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　患者背景

第 3 相試験併合の対象とした患者の患者背景を表 2.7.4-11 に示した。いずれの背景因子についても，各投与で大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］の対象とした患者の患者背景を表 2.7.4-12 に示した。

表 2.7.4-11　患者背景：第 3 相試験併合（SAF）

患者背景	カテゴリー又は要約統計量	第 3 相試験併合				
		プラセボ [a] (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
			100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
性別	男性	77 (28.4%)	83 (29.9%)	73 (26.4%)	156 (28.2%)	62 (31.0%)
	女性	194 (71.6%)	195 (70.1%)	203 (73.6%)	398 (71.8%)	138 (69.0%)
年齢（歳）	例数 平均値（SD） 中央値 最小～最大	271 55.7 (11.9) 57.0 20～80	278 56.8 (11.5) 58.0 22～86	276 55.8 (12.0) 57.0 22～83	554 56.3 (11.8) 58.0 22～86	200 55.5 (11.6) 58.0 24～82
	< 65	196 (72.3%)	199 (71.6%)	206 (74.6%)	405 (73.1%)	154 (77.0%)
	65 ≤	75 (27.7%)	79 (28.4%)	70 (25.4%)	149 (26.9%)	46 (23.0%)
体重（kg）	例数 平均値（SD） 中央値 最小～最大	271 58.77 (13.17) 57.10 32.0～117.4	278 58.33 (12.37) 56.30 35.7～107.0	275 58.01 (12.06) 57.30 33.8～97.7	553 58.17 (12.21) 56.70 33.8～107.0	200 58.29 (12.34) 56.60 35.4～109.4
	≤ 40.0	7 (2.6%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	16 (2.9%)	8 (4.0%)
	40.0 < ≤ 60.0	155 (57.2%)	167 (60.1%)	163 (59.3%)	330 (59.7%)	119 (59.5%)
	60.0 < ≤ 80.0	93 (34.3%)	87 (31.3%)	89 (32.4%)	176 (31.8%)	66 (33.0%)
	80.0 <	16 (5.9%)	17 (6.1%)	14 (5.1%)	31 (5.6%)	7 (3.5%)
	不明	0	0	1	1	0
実施地域	日本	253 (93.4%)	259 (93.2%)	257 (93.1%)	516 (93.1%)	164 (82.0%)
	韓国	10 (3.7%)	11 (4.0%)	11 (4.0%)	22 (4.0%)	22 (11.0%)
	台湾	8 (3.0%)	8 (2.9%)	8 (2.9%)	16 (2.9%)	14 (7.0%)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.3.1.A

表 2.7.4-12　患者背景：第 2/3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

患者背景	カテゴリー又は要約統計量	第 2/3 相試験併合[a] (N=1052)	継続投与試験［CL-RAJ2］[a] (N=843)			
			後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行例 (N=201)	第 3 相試験［CL-RAJ3］からの移行例 (N=225)	第 3 相試験［CL-RAJ4］からの移行例 (N=417)	合計 (N=843)
性別	男性	274 (26.0%)	43 (21.4%)	61 (27.1%)	120 (28.8%)	224 (26.6%)
	女性	778 (74.0%)	158 (78.6%)	164 (72.9%)	297 (71.2%)	619 (73.4%)
年齢（歳）	例数 平均値（SD） 中央値 最小～最大	1052 55.2 (11.8) 56.0 20～86	201 52.7 (11.3) 53.0 23～75	225 55.3 (12.7) 57.0 23～83	417 57.3 (11.4) 59.0 21～84	843 55.7 (11.9) 57.0 21～84
	< 65	799 (76.0%)	168 (83.6%)	160 (71.1%)	295 (70.7%)	623 (73.9%)
	65 ≤	253 (24.0%)	33 (16.4%)	65 (28.9%)	122 (29.3%)	220 (26.1%)
体重（kg）	例数 平均値（SD） 中央値 最小～最大	1051 58.10 (12.37) 56.30 29.9～117.4	201 57.29 (12.02) 55.10 31.5～108.0	225 61.18 (12.57) 59.20 30.9～98.3	417 60.21 (13.34) 58.00 36.0～118.0	843 59.77 (12.90) 57.70 30.9～118.0
	≤ 40.0	31 (2.9%)	5 (2.5%)	6 (2.7%)	8 (1.9%)	19 (2.3%)
	40.0 < ≤ 60.0	629 (59.8%)	131 (65.2%)	120 (53.3%)	236 (56.6%)	487 (57.8%)
	60.0 < ≤ 80.0	336 (32.0%)	55 (27.4%)	81 (36.0%)	140 (33.6%)	276 (32.7%)
	80.0 <	55 (5.2%)	10 (5.0%)	18 (8.0%)	33 (7.9%)	61 (7.2%)
	不明	1	0	0	0	0
実施地域	日本	997 (94.8%)	201 (100.0%)	188 (83.6%)	417 (100.0%)	806 (95.6%)
	韓国	31 (2.9%)	0	19 (8.4%)	0	19 (2.3%)
	台湾	24 (2.3%)	0	18 (8.0%)	0	18 (2.1%)

a：継続投与試験［CL-RAJ2］の患者については，先行試験開始時のデータを集計した
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.3.1.C，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.1.3.1.B

2.7.4.1.3.2　対象疾患の罹病期間及び治療歴

第 3 相試験併合の対象とした患者について，関節リウマチの罹病期間及び DMARD 等の治療状況を表 2.7.4-13 に示した。試験開始前に Biologic DMARD が使用された患者の割合は，各投与で 14.5%～19.0%の範囲にあった。試験開始時に MTX が併用された患者の割合は，プラセボ及びペフィシチニブでは 83.8%～85.5%の範囲にあった。エタネルセプトでは MTX 併用を必須とした第 3 相試験［CL-RAJ4］では投与群の設定がなかったため 58.5%と低かった。試験開始時の MTX 用量の平均値は各投与で 10.12～11.12 mg/週の範囲にあった。ステロイドはいずれの投与でも試験開始時に約半数の患者で併用され，その用量は多くの患者で 5 mg/日以下であった。

第 2/3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］の対象とした患者の関節リウマチの罹病期間及び DMARD 等の治療状況を表 2.7.4-14 に示した。第 2/3 相試験併合では，試験開始前に Biologic DMARD が使用された患者の割合は 20.2%であった。試験開始時に MTX が併用された患者の割合は 63.9%であり，試験開始時の MTX 用量の平均値は 10.24 mg/週であった。ステロイドは試験開始時に約半数の患者で併用され，その用量は多くの患者で 5 mg/日以下であった。

表 2.7.4-13　対象疾患の罹病期間及び治療歴：第 3 相試験併合（SAF）

患者背景	カテゴリー又は要約統計量	第 3 相試験併合				
		プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
			100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
関節リウマチの罹病期間（年）	例数 平均値（SD） 中央値 最小～最大	271 5.29 (4.80) 3.94 0.4～34.9	278 6.04 (5.36) 4.79 0.4～31.7	276 6.60 (6.27) 5.12 0.4～46.9	554 6.32 (5.83) 4.95 0.4～46.9	200 9.17 (8.00) 6.85 0.4～46.1
	< 1	37 (13.7%)	33 (11.9%)	34 (12.3%)	67 (12.1%)	16 (8.0%)
	1 < ≤ 5	113 (41.7%)	108 (38.8%)	103 (37.3%)	211 (38.1%)	57 (28.5%)
	5 < < 10	89 (32.8%)	99 (35.6%)	87 (31.5%)	186 (33.6%)	60 (30.0%)
	≥ 10	32 (11.8%)	38 (13.7%)	52 (18.8%)	90 (16.2%)	67 (33.5%)
Biologic DMARD の使用（前治療）	あり	49 (18.1%)	47 (16.9%)	40 (14.5%)	87 (15.7%)	38 (19.0%)
	なし	222 (81.9%)	231 (83.1%)	236 (85.5%)	467 (84.3%)	162 (81.0%)
併用 DMARD の種類（開始時）	MTX	227 (83.8%)	237 (85.3%)	236 (85.5%)	473 (85.4%)	117 (58.5%)
	MTX 以外の DMARD のみ	30 (11.1%)	28 (10.1%)	27 (9.8%)	55 (9.9%)	59 (29.5%)
	併用なし	14 (5.2%)	13 (4.7%)	13 (4.7%)	26 (4.7%)	24 (12.0%)
併用 MTX の用量（開始時）（mg/週）	併用例数 平均値（SD） 中央値 最小～最大	226 10.17 (3.35) 10.00 2.0～20.0	235 10.41 (2.86) 10.00 4.0～20.0	234 10.12 (2.93) 10.00 2.0～16.0	469 10.26 (2.89) 10.00 2.0～20.0	117 11.12 (3.78) 12.00 2.0～20.0
	併用なし	45 (16.6%)	43 (15.5%)	42 (15.2%)	85 (15.3%)	83 (41.5%)
	0 < ≤ 8	107 (39.5%)	76 (27.3%)	92 (33.3%)	168 (30.3%)	41 (20.5%)
	8 < ≤ 12	73 (26.9%)	118 (42.4%)	104 (37.7%)	222 (40.1%)	31 (15.5%)
	> 12	46 (17.0%)	41 (14.7%)	38 (13.8%)	79 (14.3%)	45 (22.5%)
ステロイドの併用（開始時）	なし	130 (48.0%)	134 (48.2%)	135 (48.9%)	269 (48.6%)	111 (55.5%)
	あり	141 (52.0%)	144 (51.8%)	141 (51.1%)	285 (51.4%)	89 (44.5%)
併用ステロイドの用量（開始時）	併用なし	130 (48.0%)	134 (48.2%)	135 (48.9%)	269 (48.6%)	111 (55.5%)
	0 < ≤ 5 mg/日	118 (43.5%)	116 (41.7%)	109 (39.5%)	225 (40.6%)	68 (34.0%)
	> 5 mg/日	23 (8.5%)	28 (10.1%)	32 (11.6%)	60 (10.8%)	21 (10.5%)

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.3.1.A，Table 2.7.4.1.3.2.A

表 2.7.4-14　対象疾患の罹病期間及び治療歴：第 2/3 相試験併合及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

患者背景	カテゴリー又は要約統計量	第 2/3 相試験併合 [a] (N=1052)	継続投与試験［CL-RAJ2］[a] (N=843)			
			後期第 2 相試験［CL-RAJ1］からの移行例 (N=201)	第 3 相試験［CL-RAJ3］からの移行例 (N=225)	第 3 相試験［CL-RAJ4］からの移行例 (N=417)	合計 (N=843)
関節リウマチの罹病期間（年）	例数 平均値（SD） 中央値 最小～最大	1052 6.36 (5.82) 4.86 0.4～46.9	201 7.30 (6.09) 5.28 0.5～35.8	225 8.71 (7.24) 7.04 0.4～34.9	417 4.26 (2.97) 3.53 0.4～10.1	843 6.17 (5.56) 4.73 0.4～35.8
	＜1	110 (10.5%)	12 (6.0%)	20 (8.9%)	61 (14.6%)	93 (11.0%)
	1＜　≤5	425 (40.4%)	82 (40.8%)	67 (29.8%)	197 (47.2%)	346 (41.0%)
	5＜　＜10	330 (31.4%)	54 (26.9%)	52 (23.1%)	156 (37.4%)	262 (31.1%)
	≥10	187 (17.8%)	53 (26.4%)	86 (38.2%)	3 (0.7%)	142 (16.8%)
Biologic DMARD の使用（前治療）	あり	212 (20.2%)	59 (29.4%)	31 (13.8%)	79 (18.9%)	169 (20.0%)
	なし	840 (79.8%)	142 (70.6%)	194 (86.2%)	338 (81.1%)	674 (80.0%)
併用 DMARD の種類（開始時）	MTX	672 (63.9%)	0	136 (60.4%)	413 (99.0%)	549 (65.1%)
	MTX 以外の DMARD のみ	84 (8.0%)	0	60 (26.7%)	0	60 (7.1%)
	併用なし	296 (28.1%)	201 (100.0%)	29 (12.9%)	4 (1.0%)	234 (27.8%)
併用 MTX の用量（開始時）（mg/週）	併用例数 平均値（SD） 中央値 最小～最大	667 10.24 (3.05) 10.00 2.0～20.0	-	132 10.67 (3.44) 10.00 2.0～20.0	405 9.50 (3.07) 9.00 2.0～16.0	537 9.79 (3.20) 10.00 2.0～20.0
	併用なし	385 (36.6%)	201 (100.0%)	93 (41.3%)	12 (2.9%)	306 (36.3%)
	0＜　≤8	263 (25.0%)	0	40 (17.8%)	202 (48.4%)	242 (28.7%)
	8＜　≤12	283 (26.9%)	0	59 (26.2%)	157 (37.6%)	216 (25.6%)
	＞12	121 (11.5%)	0	33 (14.7%)	46 (11.0%)	79 (9.4%)
併用ステロイドの用量（開始時）	併用なし	498 (47.3%)	87 (43.3%)	130 (57.8%)	215 (51.6%)	432 (51.2%)
	0＜　≤5 mg/日	446 (42.4%)	91 (45.3%)	83 (36.9%)	167 (40.0%)	341 (40.5%)
	＞5 mg/日	108 (10.3%)	23 (11.4%)	12 (5.3%)	35 (8.4%)	70 (8.3%)

a：継続投与試験［CL-RAJ2］の患者については，先行試験開始時のデータを集計した
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.3.1.C，Table 2.7.4.1.3.2.C，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.1.3.1.B，Table 2.7.4.1.3.2.B

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

第 3 相試験併合の有害事象について，全期間（52 週間）に加え，プラセボから本剤への切り替え時期をもとに 0～12 週，12～28 週，28～52 週の時期別も集計した。本項では，全期間（52 週間）及び本剤とプラセボとの比較が可能な 0～12 週の時期別を中心に提示した。また，長期投与の有害事象について継続投与試験［CL-RAJ2］の結果も提示した。

第 3 相試験併合（全期間）での有害事象の発現状況を表 2.7.4-15 に示した。有害事象の発現割合は本剤 100 mg で 88.5%（246/278 例），本剤 150 mg で 87.7%（242/276 例）であり，両者に大きな違いはなかった。また，エタネルセプトでは 89.0%（178/200 例）であった。副作用の発現割合も同様であった。重篤な有害事象の発現割合は本剤 100 mg で 9.4%（26/278 例），本剤 150 mg で 7.6%（21/276 例）であり，エタネルセプトで 9.0%（18/200 例）であった。中止に至った有害事象の発現割合は本剤 100 mg で 9.4%（26/278 例），本剤 150 mg で 6.5%（18/276 例）であり，エタネルセプトで 6.5%（13/200 例）であった。NCI-CTCAE の基準で Grade 3 以上と判定された有害事象の発現割合は本剤 100 mg で 15.5%（43/278 例），本剤 150 mg で 18.5%（51/276 例）であり，エタネルセプトで 14.5%（29/200 例）であった。

表 2.7.4-15　有害事象の発現状況：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

	ペフィシチニブ [c]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
有害事象	246 (88.5%)	242 (87.7%)	488 (88.1%)	178 (89.0%)
副作用 [a]	181 (65.1%)	186 (67.4%)	367 (66.2%)	122 (61.0%)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	26 (9.4%)	21 (7.6%)	47 (8.5%)	18 (9.0%)
重篤な副作用 [a]	13 (4.7%)	11 (4.0%)	24 (4.3%)	9 (4.5%)
高度（Grade 3）以上の有害事象 [b]	43 (15.5%)	51 (18.5%)	94 (17.0%)	29 (14.5%)
中止に至った有害事象	26 (9.4%)	18 (6.5%)	44 (7.9%)	13 (6.5%)
中止に至った副作用 [a]	14 (5.0%)	15 (5.4%)	29 (5.2%)	11 (5.5%)
中止に至った重篤な有害事象	12 (4.3%)	6 (2.2%)	18 (3.2%)	5 (2.5%)
中止に至った重篤な副作用 [a]	7 (2.5%)	4 (1.4%)	11 (2.0%)	4 (2.0%)

発現例数（割合%）

a：治験責任医師等により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした

b：NCI-CTCAE の grade 3 = severe or medically significant, grade 4 = life threatening, grade 5 = death related to AE

c：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.1.1.P.A

第 3 相試験併合（0～12 週）の有害事象の発現状況を表 2.7.4-16 に示した。有害事象の発現割合は本剤 100 mg で 53.2%（148/278 例），本剤 150 mg で 57.6%（159/276 例）であり，両者に大きな違いはなく，プラセボの 50.9%（138/271 例）とも大きな違いはなかった。また，エタネルセプトでは 59.5%（119/200 例）であった。副作用の発現割合も同様であった。重篤な有害事象の発現割合は本剤 100 mg で 2.9%（8/278 例），本剤 150 mg で 1.8%（5/276 例）であり，プラセボで 3.0%（8/271 例）及びエタネルセプトで 2.0%（4/200 例）であった。中止に至った有害事象の発現割合は本剤 100 mg で 4.0%（11/278 例），本剤 150 mg で 2.9%（8/276 例）であり，プラセボで 4.1%（11/271 例）及びエタネルセプトで 2.5%（5/200 例）であった。NCI-CTCAE の基準で Grade 3 以上と判定された有害事象の発現割合は本剤 100 mg で 5.4%（15/278 例），本剤 150 mg で 6.9%（19/276 例）

であり，プラセボで 5.9%（16/271 例）及びエタネルセプトで 3.0%（6/200 例）であった。第 3 相試験併合（12～28 週）の有害事象の発現状況については，プラセボからの切り替え例も含めて各投与で大きな違いはなかった（表 2.7.4-17）。第 3 相試験併合（28～52 週）の有害事象の発現状況についても，プラセボからの切り替え例も含めて各投与で大きな違いはなかったが，28 週時にプラセボから本剤 100 mg の投与に切り替えた 1 例で自殺既遂による死亡がみられた（表 2.7.4-18）。

表 2.7.4-16　有害事象の発現状況：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
有害事象	138 (50.9%)	148 (53.2%)	159 (57.6%)	307 (55.4%)	119 (59.5%)
副作用 [a]	76 (28.0%)	90 (32.4%)	118 (42.8%)	208 (37.5%)	75 (37.5%)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	8 (3.0%)	8 (2.9%)	5 (1.8%)	13 (2.3%)	4 (2.0%)
重篤な副作用 [a]	5 (1.8%)	5 (1.8%)	4 (1.4%)	9 (1.6%)	4 (2.0%)
高度（Grade 3）以上の有害事象 [b]	16 (5.9%)	15 (5.4%)	19 (6.9%)	34 (6.1%)	6 (3.0%)
中止に至った有害事象	11 (4.1%)	11 (4.0%)	8 (2.9%)	19 (3.4%)	5 (2.5%)
中止に至った副作用 [a]	7 (2.6%)	7 (2.5%)	7 (2.5%)	14 (2.5%)	5 (2.5%)
中止に至った重篤な有害事象	5 (1.8%)	3 (1.1%)	2 (0.7%)	5 (0.9%)	2 (1.0%)
中止に至った重篤な副作用 [a]	3 (1.1%)	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)	2 (1.0%)

発現例数（割合%）

a：治験責任医師等により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした

b：NCI-CTCAE の grade 3 = severe or medically significant, grade 4 = life threatening, grade 5 = death related to AE

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.1.1.P.A1

表 2.7.4-17　有害事象の発現状況：第 3 相試験併合（12～28 週）（SAF）

	プラセボ (N=82)	ペフィシチニブ					エタネルセプト (N=191)
		100 mg (N=263)	150 mg (N=258)	100 mg + 150 mg (N=521)	プラセボから切り替え（12 週）		
					100 mg (N=80)	150 mg (N=85)	
有害事象	50 (61.0%)	158 (60.1%)	158 (61.2%)	316 (60.7%)	53 (66.3%)	54 (63.5%)	118 (61.8%)
副作用 [a]	27 (32.9%)	99 (37.6%)	103 (39.9%)	202 (38.8%)	35 (43.8%)	30 (35.3%)	61 (31.9%)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (2.4%)	7 (2.7%)	6 (2.3%)	13 (2.5%)	1 (1.3%)	2 (2.4%)	5 (2.6%)
重篤な副作用 [a]	2 (2.4%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)	0	0	2 (1.0%)
高度（Grade 3）以上の有害事象 [b]	5 (6.1%)	12 (4.6%)	13 (5.0%)	25 (4.8%)	2 (2.5%)	5 (5.9%)	12 (6.3%)
中止に至った有害事象	4 (4.9%)	8 (3.0%)	2 (0.8%)	10 (1.9%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	5 (2.6%)
中止に至った副作用 [a]	3 (3.7%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	7 (1.3%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	4 (2.1%)
中止に至った重篤な有害事象	2 (2.4%)	4 (1.5%)	0	4 (0.8%)	0	0	1 (0.5%)
中止に至った重篤な副作用 [a]	2 (2.4%)	3 (1.1%)	0	3 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

a：治験責任医師等により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした

b：NCI-CTCAE の grade 3 = severe or medically significant, grade 4 = life threatening, grade 5 = death related to AE

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.1.1.P.A2

表 2.7.4-18　有害事象の発現状況：第 3 相試験併合（28～52 週）（SAF）

	ペフィシチニブ							エタネルセプト (N=176)
	100 mg (N=239)	150 mg (N=247)	100 mg + 150 mg (N=486)	プラセボから切り替え（12 週）		プラセボから切り替え（28 週）		
				100 mg (N=77)	150 mg (N=81)	100 mg (N=39)	150 mg (N=34)	
有害事象	170 (71.1%)	173 (70.0%)	343 (70.6%)	55 (71.4%)	58 (71.6%)	25 (64.1%)	26 (76.5%)	117 (66.5%)
副作用 [a]	105 (43.9%)	109 (44.1%)	214 (44.0%)	33 (42.9%)	36 (44.4%)	17 (43.6%)	17 (50.0%)	57 (32.4%)
死亡	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	0
重篤な有害事象	13 (5.4%)	11 (4.5%)	24 (4.9%)	5 (6.5%)	4 (4.9%)	1 (2.6%)	1 (2.9%)	9 (5.1%)
重篤な副作用 [a]	5 (2.1%)	6 (2.4%)	11 (2.3%)	4 (5.2%)	3 (3.7%)	0	1 (2.9%)	3 (1.7%)
高度（Grade 3）以上の有害事象 [b]	19 (7.9%)	24 (9.7%)	43 (8.8%)	4 (5.2%)	11 (13.6%)	2 (5.1%)	2 (5.9%)	14 (8.0%)
中止に至った有害事象	7 (2.9%)	8 (3.2%)	15 (3.1%)	4 (5.2%)	5 (6.2%)	2 (5.1%)	0	3 (1.7%)
中止に至った副作用 [a]	2 (0.8%)	6 (2.4%)	8 (1.6%)	3 (3.9%)	5 (6.2%)	1 (2.6%)	0	2 (1.1%)
中止に至った重篤な有害事象	5 (2.1%)	4 (1.6%)	9 (1.9%)	2 (2.6%)	2 (2.5%)	1 (2.6%)	0	2 (1.1%)
中止に至った重篤な副作用 [a]	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)	2 (2.6%)	2 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)

発現例数（割合%）

a：治験責任医師等により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした

b：NCI-CTCAE の grade 3 = severe or medically significant, grade 4 = life threatening, grade 5 = death related to AE

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.1.1.P.A3

継続投与試験［CL-RAJ2］での有害事象の発現状況を表 2.7.4-19 に示した。有害事象の発現割合は 89.8%（757/843 例）であった。副作用の発現割合は 69.5%（586/843 例）であった。死亡は 1 例に認められ，重篤な有害事象の発現割合は 16.4%（138/843 例）であり，中止に至った有害事象の発現割合は 10.3%（87/843 例）であった。NCI-CTCAE の基準で Grade 3 以上と判定された有害事象の発現割合は 22.4%（189/843 例）であった。治験薬の減量に至った有害事象の発現割合は 1.9%（16/843 例）であり，治験薬の休薬又は中断に至った有害事象の発現割合は 35.0%（295/843 例）であった。

表 2.7.4-19　有害事象の発現状況：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

	ペフィシチニブ (N=843)
有害事象	757 (89.8%)
副作用 [a]	586 (69.5%)
死亡	1 (0.1%)
重篤な有害事象	138 (16.4%)
重篤な副作用 [a]	76 (9.0%)
高度（Grade 3）以上の有害事象 [b]	189 (22.4%)
中止に至った有害事象	87 (10.3%)
中止に至った副作用 [a]	55 (6.5%)
中止に至った重篤な有害事象	50 (5.9%)
中止に至った重篤な副作用 [a]	30 (3.6%)
治験薬の減量に至った有害事象	16 (1.9%)
治験薬の減量に至った副作用 [a]	16 (1.9%)
治験薬の休薬又は中断に至った有害事象	295 (35.0%)
治験薬の休薬又は中断に至った副作用 [a]	244 (28.9%)

発現例数（割合%）

a：治験責任医師等により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された有害事象を副作用とした

b：NCI-CTCAE の grade 3 = severe or medically significant, grade 4 = life threatening, grade 5 = death related to AE

Source：CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.1.1.P.B

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

第 3 相試験併合（全期間）のいずれかの投与（本剤 100 mg，150 mg，100 mg + 150 mg 又はエタネルセプト）で 2%以上の患者にみられた有害事象を表 2.7.4-20 に示した。本剤投与で最も多く発現した有害事象は上咽頭炎であった。その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）で 30.5%（169/554 例）であり，エタネルセプトでは 31.0%（62/200 例）であった。次いで発現の多かった有害事象は血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり，その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）で 9.2%

（51/554 例）であった。エタネルセプトでは 2.5%（5/200 例）であった。このほかに，本剤（100 mg + 150 mg）で 5%以上の患者にみられた有害事象は上気道感染 6.3%（35/554 例），肝機能異常 6.1%（34/554 例）及び咽頭炎 6.0%（33/554 例）であった。

表 2.7.4-20　いずれかの投与で 2%以上の患者にみられた有害事象：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
耳および迷路障害	7 (2.5%)	9 (3.3%)	16 (2.9%)	4 (2.0%)
回転性めまい	2 (0.7%)	6 (2.2%)	8 (1.4%)	2 (1.0%)
胃腸障害	80 (28.8%)	88 (31.9%)	168 (30.3%)	43 (21.5%)
悪心	16 (5.8%)	11 (4.0%)	27 (4.9%)	3 (1.5%)
口内炎	10 (3.6%)	14 (5.1%)	24 (4.3%)	7 (3.5%)
齲歯	14 (5.0%)	9 (3.3%)	23 (4.2%)	8 (4.0%)
下痢	8 (2.9%)	11 (4.0%)	19 (3.4%)	5 (2.5%)
便秘	11 (4.0%)	5 (1.8%)	16 (2.9%)	4 (2.0%)
上腹部痛	7 (2.5%)	8 (2.9%)	15 (2.7%)	3 (1.5%)
胃炎	5 (1.8%)	8 (2.9%)	13 (2.3%)	0
胃食道逆流性疾患	5 (1.8%)	6 (2.2%)	11 (2.0%)	2 (1.0%)
嘔吐	5 (1.8%)	6 (2.2%)	11 (2.0%)	1 (0.5%)
腹部不快感	1 (0.4%)	8 (2.9%)	9 (1.6%)	3 (1.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (6.8%)	14 (5.1%)	33 (6.0%)	40 (20.0%)
発熱	3 (1.1%)	6 (2.2%)	9 (1.6%)	2 (1.0%)
注射部位紅斑	0	0	0	6 (3.0%)
注射部位反応	0	0	0	26 (13.0%)
肝胆道系障害	21 (7.6%)	27 (9.8%)	48 (8.7%)	16 (8.0%)
肝機能異常	14 (5.0%)	20 (7.2%)	34 (6.1%)	13 (6.5%)
感染症および寄生虫症	164 (59.0%)	163 (59.1%)	327 (59.0%)	112 (56.0%)
上咽頭炎	82 (29.5%)	87 (31.5%)	169 (30.5%)	62 (31.0%)
上気道感染	16 (5.8%)	19 (6.9%)	35 (6.3%)	6 (3.0%)
咽頭炎	18 (6.5%)	15 (5.4%)	33 (6.0%)	10 (5.0%)
気管支炎	15 (5.4%)	12 (4.3%)	27 (4.9%)	8 (4.0%)
帯状疱疹	17 (6.1%)	10 (3.6%)	27 (4.9%)	5 (2.5%)
インフルエンザ	11 (4.0%)	10 (3.6%)	21 (3.8%)	10 (5.0%)
膀胱炎	10 (3.6%)	10 (3.6%)	20 (3.6%)	6 (3.0%)
胃腸炎	9 (3.2%)	9 (3.3%)	18 (3.2%)	6 (3.0%)
歯周炎	6 (2.2%)	8 (2.9%)	14 (2.5%)	1 (0.5%)
肺炎	8 (2.9%)	5 (1.8%)	13 (2.3%)	4 (2.0%)
足部白癬	6 (2.2%)	5 (1.8%)	11 (2.0%)	1 (0.5%)
結膜炎	3 (1.1%)	7 (2.5%)	10 (1.8%)	2 (1.0%)
歯肉炎	6 (2.2%)	3 (1.1%)	9 (1.6%)	1 (0.5%)
口腔ヘルペス	2 (0.7%)	7 (2.5%)	9 (1.6%)	3 (1.5%)
蜂巣炎	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)	5 (2.5%)
傷害，中毒および処置合併症	38 (13.7%)	27 (9.8%)	65 (11.7%)	21 (10.5%)
挫傷	8 (2.9%)	4 (1.4%)	12 (2.2%)	4 (2.0%)
熱傷	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)	4 (2.0%)
臨床検査	58 (20.9%)	70 (25.4%)	128 (23.1%)	30 (15.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20 (7.2%)	31 (11.2%)	51 (9.2%)	5 (2.5%)
リンパ球数減少	13 (4.7%)	8 (2.9%)	21 (3.8%)	0
血中 β-D-グルカン増加	6 (2.2%)	6 (2.2%)	12 (2.2%)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	7 (2.5%)	9 (1.6%)	3 (1.5%)

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	6 (2.2%)	7 (1.3%)	2 (1.0%)
代謝および栄養障害	22 (7.9%)	27 (9.8%)	49 (8.8%)	15 (7.5%)
脂質異常症	7 (2.5%)	5 (1.8%)	12 (2.2%)	2 (1.0%)
高コレステロール血症	3 (1.1%)	6 (2.2%)	9 (1.6%)	1 (0.5%)
高脂血症	1 (0.4%)	6 (2.2%)	7 (1.3%)	0
高尿酸血症	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)	6 (3.0%)
筋骨格系および結合組織障害	52 (18.7%)	45 (16.3%)	97 (17.5%)	46 (23.0%)
関節リウマチ	14 (5.0%)	11 (4.0%)	25 (4.5%)	10 (5.0%)
背部痛	11 (4.0%)	9 (3.3%)	20 (3.6%)	7 (3.5%)
筋痙縮	7 (2.5%)	5 (1.8%)	12 (2.2%)	4 (2.0%)
骨粗鬆症	3 (1.1%)	4 (1.4%)	7 (1.3%)	4 (2.0%)
神経系障害	22 (7.9%)	37 (13.4%)	59 (10.6%)	21 (10.5%)
頭痛	8 (2.9%)	16 (5.8%)	24 (4.3%)	9 (4.5%)
浮動性めまい	1 (0.4%)	5 (1.8%)	6 (1.1%)	4 (2.0%)
精神障害	6 (2.2%)	4 (1.4%)	10 (1.8%)	6 (3.0%)
不眠症	4 (1.4%)	3 (1.1%)	7 (1.3%)	4 (2.0%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	40 (14.4%)	38 (13.8%)	78 (14.1%)	33 (16.5%)
咳嗽	11 (4.0%)	16 (5.8%)	27 (4.9%)	10 (5.0%)
上気道の炎症	13 (4.7%)	10 (3.6%)	23 (4.2%)	11 (5.5%)
口腔咽頭痛	4 (1.4%)	7 (2.5%)	11 (2.0%)	3 (1.5%)
皮膚および皮下組織障害	36 (12.9%)	31 (11.2%)	67 (12.1%)	53 (26.5%)
湿疹	10 (3.6%)	7 (2.5%)	17 (3.1%)	8 (4.0%)
発疹	5 (1.8%)	5 (1.8%)	10 (1.8%)	4 (2.0%)
皮膚炎	3 (1.1%)	0	3 (0.5%)	4 (2.0%)
紅斑	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	6 (3.0%)
接触皮膚炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	8 (4.0%)
そう痒症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	8 (4.0%)
血管障害	12 (4.3%)	19 (6.9%)	31 (5.6%)	11 (5.5%)
高血圧	10 (3.6%)	16 (5.8%)	26 (4.7%)	10 (5.0%)

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.1.3.P.A

第 3 相試験併合（0～12 週）のいずれかの投与（プラセボ，本剤 100 mg，150 mg，100 mg + 150 mg 又はエタネルセプト）で 2%以上の患者にみられた有害事象を表 2.7.4-21 に示した。本剤投与で最も多く発現した有害事象は上咽頭炎であった。その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）で 11.6%（64/554 例）であり，プラセボでは 7.4%（20/271 例），エタネルセプトでは 8.0%（16/200 例）であった。次いで発現の多かった有害事象は肝機能異常であった。その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）で 3.2%（18/554 例）であり，プラセボでは 2.6%（7/271 例），エタネルセプトでは 5.0%（10/200 例）であった。このほかに本剤（100 mg + 150 mg）で 2%以上の患者にみられた有害事

象の発現割合は，血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.9%（16/554 例），悪心 2.3%（13/554 例），口内炎及び上気道感染 2.2%（12/554 例）であった。第 3 相試験併合（12～28 週）の有害事象では，上咽頭炎が最も多く発現した。その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）で 12.1%（63/521 例）であり，プラセボでは 14.6%（12/82 例），エタネルセプトでは 14.7%（28/191 例）であった（表 2.7.4-22）。第 3 相試験併合（28～52 週）の有害事象でも，上咽頭炎が最も多く発現した。その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）で 17.3%（84/486 例）であり，エタネルセプトでは 18.2%（32/176 例）であった（表 2.7.4-23）。

表 2.7.4-21　いずれかの投与で 2%以上の患者にみられた有害事象：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
胃腸障害	22 (8.1%)	33 (11.9%)	39 (14.1%)	72 (13.0%)	20 (10.0%)
悪心	3 (1.1%)	10 (3.6%)	3 (1.1%)	13 (2.3%)	2 (1.0%)
口内炎	3 (1.1%)	4 (1.4%)	8 (2.9%)	12 (2.2%)	4 (2.0%)
齲歯	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)	3 (0.5%)	4 (2.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (4.1%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	13 (2.3%)	33 (16.5%)
注射部位紅斑	0	0	0	0	6 (3.0%)
注射部位反応	0	0	0	0	25 (12.5%)
肝胆道系障害	11 (4.1%)	6 (2.2%)	15 (5.4%)	21 (3.8%)	10 (5.0%)
肝機能異常	7 (2.6%)	5 (1.8%)	13 (4.7%)	18 (3.2%)	10 (5.0%)
感染症および寄生虫症	49 (18.1%)	67 (24.1%)	72 (26.1%)	139 (25.1%)	35 (17.5%)
上咽頭炎	20 (7.4%)	29 (10.4%)	35 (12.7%)	64 (11.6%)	16 (8.0%)
上気道感染	6 (2.2%)	6 (2.2%)	6 (2.2%)	12 (2.2%)	3 (1.5%)
気管支炎	1 (0.4%)	7 (2.5%)	4 (1.4%)	11 (2.0%)	1 (0.5%)
咽頭炎	7 (2.6%)	4 (1.4%)	7 (2.5%)	11 (2.0%)	4 (2.0%)
臨床検査	20 (7.4%)	29 (10.4%)	26 (9.4%)	55 (9.9%)	10 (5.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	16 (2.9%)	1 (0.5%)
リンパ球数減少	0	7 (2.5%)	3 (1.1%)	10 (1.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	26 (9.6%)	17 (6.1%)	11 (4.0%)	28 (5.1%)	9 (4.5%)
関節リウマチ	18 (6.6%)	7 (2.5%)	4 (1.4%)	11 (2.0%)	3 (1.5%)
神経系障害	8 (3.0%)	5 (1.8%)	13 (4.7%)	18 (3.2%)	4 (2.0%)
頭痛	4 (1.5%)	3 (1.1%)	6 (2.2%)	9 (1.6%)	2 (1.0%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	13 (4.8%)	13 (4.7%)	12 (4.3%)	25 (4.5%)	7 (3.5%)
咳嗽	6 (2.2%)	2 (0.7%)	6 (2.2%)	8 (1.4%)	2 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	11 (4.1%)	9 (3.2%)	9 (3.3%)	18 (3.2%)	21 (10.5%)
そう痒症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	4 (2.0%)
紅斑	1 (0.4%)	0	0	0	4 (2.0%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.1.3.P.A1

表 2.7.4-22　いずれかの投与で 2%以上の患者にみられた有害事象 : 第 3 相試験併合（12～28 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	プラセボ (N=82)	ペフィシチニブ					エタネルセプト (N=191)
		100 mg (N=263)	150 mg (N=258)	100 mg + 150 mg (N=521)	プラセボから切り替え（12 週）		
					100 mg (N=80)	150 mg (N=85)	
胃腸障害	9 (11.0%)	36 (13.7%)	32 (12.4%)	68 (13.1%)	9 (11.3%)	16 (18.8%)	15 (7.9%)
上腹部痛	2 (2.4%)	4 (1.5%)	3 (1.2%)	7 (1.3%)	0	1 (1.2%)	1 (0.5%)
悪心	1 (1.2%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)	1 (1.3%)	2 (2.4%)	1 (0.5%)
口内炎	1 (1.2%)	4 (1.5%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)	1 (1.3%)	5 (5.9%)	2 (1.0%)
便秘	1 (1.2%)	3 (1.1%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)	3 (3.8%)	1 (1.2%)	1 (0.5%)
胃炎	1 (1.2%)	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)	0	2 (2.4%)	0
嘔吐	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	2 (2.5%)	0	1 (0.5%)
消化不良	1 (1.2%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (1.3%)	2 (2.4%)	1 (0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (3.7%)	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)	2 (2.5%)	3 (3.5%)	18 (9.4%)
注射部位反応	0	0	0	0	0	0	9 (4.7%)
肝胆道系障害	1 (1.2%)	8 (3.0%)	9 (3.5%)	17 (3.3%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	2 (1.0%)
肝機能異常	1 (1.2%)	5 (1.9%)	7 (2.7%)	12 (2.3%)	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	21 (25.6%)	86 (32.7%)	73 (28.3%)	159 (30.5%)	29 (36.3%)	22 (25.9%)	53 (27.7%)
上咽頭炎	12 (14.6%)	33 (12.5%)	30 (11.6%)	63 (12.1%)	13 (16.3%)	6 (7.1%)	28 (14.7%)
咽頭炎	1 (1.2%)	9 (3.4%)	4 (1.6%)	13 (2.5%)	0	3 (3.5%)	2 (1.0%)
上気道感染	1 (1.2%)	4 (1.5%)	8 (3.1%)	12 (2.3%)	3 (3.8%)	2 (2.4%)	3 (1.6%)
気管支炎	2 (2.4%)	6 (2.3%)	4 (1.6%)	10 (1.9%)	2 (2.5%)	3 (3.5%)	2 (1.0%)
帯状疱疹	2 (2.4%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)	9 (1.7%)	2 (2.5%)	1 (1.2%)	2 (1.0%)
胃腸炎	0	3 (1.1%)	4 (1.6%)	7 (1.3%)	3 (3.8%)	0	3 (1.6%)
膀胱炎	0	4 (1.5%)	2 (0.8%)	6 (1.2%)	2 (2.5%)	1 (1.2%)	2 (1.0%)
インフルエンザ	0	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)	2 (2.5%)	1 (1.2%)	3 (1.6%)
歯周炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (2.4%)	1 (0.5%)
傷害，中毒および処置合併症	1 (1.2%)	11 (4.2%)	9 (3.5%)	20 (3.8%)	3 (3.8%)	6 (7.1%)	10 (5.2%)
挫傷	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	2 (2.4%)	1 (0.5%)
熱射病	0	0	0	0	2 (2.5%)	0	0
臨床検査	4 (4.9%)	16 (6.1%)	27 (10.5%)	43 (8.3%)	7 (8.8%)	8 (9.4%)	13 (6.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	5 (1.9%)	11 (4.3%)	16 (3.1%)	1 (1.3%)	2 (2.4%)	2 (1.0%)
リンパ球数減少	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	2 (2.5%)	0	0
白血球数減少	0	0	0	0	0	2 (2.4%)	0
代謝および栄養障害	3 (3.7%)	7 (2.7%)	10 (3.9%)	17 (3.3%)	5 (6.3%)	2 (2.4%)	4 (2.1%)
高脂血症	0	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)	2 (2.5%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	8 (9.8%)	23 (8.7%)	17 (6.6%)	40 (7.7%)	5 (6.3%)	5 (5.9%)	18 (9.4%)
背部痛	3 (3.7%)	7 (2.7%)	2 (0.8%)	9 (1.7%)	1 (1.3%)	2 (2.4%)	3 (1.6%)
関節リウマチ	3 (3.7%)	5 (1.9%)	2 (0.8%)	7 (1.3%)	3 (3.8%)	0	4 (2.1%)
神経系障害	3 (3.7%)	9 (3.4%)	10 (3.9%)	19 (3.6%)	2 (2.5%)	2 (2.4%)	8 (4.2%)
頭痛	1 (1.2%)	3 (1.1%)	7 (2.7%)	10 (1.9%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	3 (1.6%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (2.4%)	16 (6.1%)	11 (4.3%)	27 (5.2%)	3 (3.8%)	4 (4.7%)	11 (5.8%)

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=82)	ペフィシチニブ					エタネルセプト (N=191)
		100 mg (N=263)	150 mg (N=258)	100 mg + 150 mg (N=521)	プラセボから切り替え（12 週）		
					100 mg (N=80)	150 mg (N=85)	
上気道の炎症	0	8 (3.0%)	4 (1.6%)	12 (2.3%)	0	1 (1.2%)	4 (2.1%)
咳嗽	0	4 (1.5%)	5 (1.9%)	9 (1.7%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	4 (2.1%)
口腔咽頭痛	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (2.5%)	1 (1.2%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.7%)	17 (6.5%)	16 (6.2%)	33 (6.3%)	6 (7.5%)	10 (11.8%)	21 (11.0%)
湿疹	0	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)	0	2 (2.4%)	4 (2.1%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.1.3.P.A2

表 2.7.4-23　いずれかの投与で 2%以上の患者にみられた有害事象 : 第 3 相試験併合（28～52 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ペフィシチニブ							エタネルセプト (N=176)
	100 mg (N=239)	150 mg (N=247)	100 mg + 150 mg (N=486)	プラセボから切り替え（12 週）		プラセボから切り替え（28 週）		
				100 mg (N=77)	150 mg (N=81)	100 mg (N=39)	150 mg (N=34)	
血液およびリンパ系障害	7 (2.9%)	7 (2.8%)	14 (2.9%)	0	3 (3.7%)	1 (2.6%)	0	3 (1.7%)
リンパ球減少症	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)	0	0	1 (2.6%)	0	0
貧血	3 (1.3%)	0	3 (0.6%)	0	2 (2.5%)	0	0	0
眼障害	6 (2.5%)	8 (3.2%)	14 (2.9%)	2 (2.6%)	0	0	1 (2.9%)	4 (2.3%)
眼乾燥	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0	0	1 (2.9%)	0
角膜炎	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	0	0
胃腸障害	34 (14.2%)	41 (16.6%)	75 (15.4%)	9 (11.7%)	13 (16.0%)	6 (15.4%)	8 (23.5%)	15 (8.5%)
齲歯	9 (3.8%)	3 (1.2%)	12 (2.5%)	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9%)	3 (1.7%)
悪心	3 (1.3%)	6 (2.4%)	9 (1.9%)	3 (3.9%)	1 (1.2%)	3 (7.7%)	0	1 (0.6%)
便秘	6 (2.5%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)	0	1 (1.2%)	0	0	2 (1.1%)
口内炎	2 (0.8%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)	0	1 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)
下痢	1 (0.4%)	4 (1.6%)	5 (1.0%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	2 (5.9%)	2 (1.1%)
嘔吐	2 (0.8%)	3 (1.2%)	5 (1.0%)	1 (1.3%)	0	0	2 (5.9%)	0
上腹部痛	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)	0	2 (2.5%)	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)
慢性胃炎	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0	1 (1.2%)	1 (2.6%)	0	0
腸炎	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	0	0	0	1 (2.9%)	0
胃潰瘍	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)	1 (1.3%)	0	0	2 (5.9%)	0
血便排泄	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0
鼡径ヘルニア	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (5.0%)	4 (1.6%)	16 (3.3%)	1 (1.3%)	4 (4.9%)	0	1 (2.9%)	7 (4.0%)
発熱	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)	0	3 (3.7%)	0	1 (2.9%)	0
肝胆道系障害	9 (3.8%)	8 (3.2%)	17 (3.5%)	4 (5.2%)	2 (2.5%)	2 (5.1%)	4 (11.8%)	5 (2.8%)
肝機能異常	6 (2.5%)	4 (1.6%)	10 (2.1%)	2 (2.6%)	1 (1.2%)	1 (2.6%)	4 (11.8%)	2 (1.1%)
脂肪肝	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (1.3%)	0	1 (2.6%)	0	2 (1.1%)
感染症および寄生虫症	86 (36.0%)	99 (40.1%)	185 (38.1%)	33 (42.9%)	34 (42.0%)	13 (33.3%)	13 (38.2%)	59 (33.5%)
上咽頭炎	38 (15.9%)	46 (18.6%)	84 (17.3%)	15 (19.5%)	10 (12.3%)	4 (10.3%)	6 (17.6%)	32 (18.2%)
咽頭炎	9 (3.8%)	8 (3.2%)	17 (3.5%)	2 (2.6%)	4 (4.9%)	1 (2.6%)	0	4 (2.3%)
上気道感染	6 (2.5%)	7 (2.8%)	13 (2.7%)	3 (3.9%)	8 (9.9%)	2 (5.1%)	1 (2.9%)	0
帯状疱疹	9 (3.8%)	3 (1.2%)	12 (2.5%)	3 (3.9%)	1 (1.2%)	1 (2.6%)	1 (2.9%)	2 (1.1%)
膀胱炎	5 (2.1%)	6 (2.4%)	11 (2.3%)	1 (1.3%)	3 (3.7%)	0	0	3 (1.7%)
胃腸炎	5 (2.1%)	4 (1.6%)	9 (1.9%)	4 (5.2%)	1 (1.2%)	1 (2.6%)	0	2 (1.1%)
インフルエンザ	5 (2.1%)	4 (1.6%)	9 (1.9%)	2 (2.6%)	1 (1.2%)	2 (5.1%)	0	5 (2.8%)
気管支炎	3 (1.3%)	5 (2.0%)	8 (1.6%)	1 (1.3%)	7 (8.6%)	0	3 (8.8%)	5 (2.8%)
歯周炎	3 (1.3%)	5 (2.0%)	8 (1.6%)	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9%)	0
結膜炎	2 (0.8%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)	0	2 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
肺炎	4 (1.7%)	3 (1.2%)	7 (1.4%)	0	2 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ							エタネルセプト (N=176)
	100 mg (N=239)	150 mg (N=247)	100 mg + 150 mg (N=486)	プラセボから切り替え（12 週）		プラセボから切り替え（28 週）		
				100 mg (N=77)	150 mg (N=81)	100 mg (N=39)	150 mg (N=34)	
口腔ヘルペス	2 (0.8%)	5 (2.0%)	7 (1.4%)	0	0	1 (2.6%)	0	2 (1.1%)
単純ヘルペス	3 (1.3%)	1 (0.4%)	4 (0.8%)	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)
毛包炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9%)	0
副鼻腔炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (2.6%)	0	0
ヘリコバクター感染	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (2.6%)	0	0
口角口唇炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0
慢性副鼻腔炎	0	0	0	0	2 (2.5%)	0	0	0
カンジダ感染	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	0
傷害，中毒および処置合併症	18 (7.5%)	9 (3.6%)	27 (5.6%)	7 (9.1%)	1 (1.2%)	1 (2.6%)	1 (2.9%)	5 (2.8%)
皮膚擦過傷	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (2.9%)	0
骨盤骨折	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	0
臨床検査	26 (10.9%)	34 (13.8%)	60 (12.3%)	7 (9.1%)	13 (16.0%)	4 (10.3%)	3 (8.8%)	13 (7.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9 (3.8%)	12 (4.9%)	21 (4.3%)	5 (6.5%)	5 (6.2%)	2 (5.1%)	3 (8.8%)	2 (1.1%)
リンパ球数減少	4 (1.7%)	6 (2.4%)	10 (2.1%)	0	2 (2.5%)	0	0	0
血中 β-D-グルカン増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.6%)	0	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.6%)	0	0
血中尿酸増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	1 (2.9%)	0
肝酵素上昇	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.6%)	0	0
代謝および栄養障害	6 (2.5%)	11 (4.5%)	17 (3.5%)	4 (5.2%)	3 (3.7%)	2 (5.1%)	5 (14.7%)	10 (5.7%)
高コレステロール血症	2 (0.8%)	2 (0.8%)	4 (0.8%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	1 (2.9%)	0
高尿酸血症	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	1 (1.3%)	0	1 (2.6%)	0	4 (2.3%)
高脂血症	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	1 (1.3%)	0	0	1 (2.9%)	0
糖尿病	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (2.6%)	0	0	0	2 (1.1%)
低ナトリウム血症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (2.6%)	0	0
脂質異常症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	2 (5.9%)	1 (0.6%)
低リン酸血症	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0
筋骨格系および結合組織障害	20 (8.4%)	23 (9.3%)	43 (8.8%)	5 (6.5%)	13 (16.0%)	2 (5.1%)	5 (14.7%)	25 (14.2%)
背部痛	3 (1.3%)	6 (2.4%)	9 (1.9%)	0	1 (1.2%)	0	4 (11.8%)	3 (1.7%)
関節リウマチ	3 (1.3%)	5 (2.0%)	8 (1.6%)	1 (1.3%)	2 (2.5%)	1 (2.6%)	0	4 (2.3%)
筋痙縮	3 (1.3%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)	1 (1.3%)	0	0	0	4 (2.3%)
骨粗鬆症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	1 (1.2%)	1 (2.6%)	0	2 (1.1%)
関節痛	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	2 (2.5%)	0	0	0
筋骨格痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	1 (1.2%)	0	1 (2.9%)	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 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.6%)	0	3 (1.7%)
子宮平滑筋腫	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (2.6%)	0	0

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ							エタネルセプト (N=176)
	100 mg (N=239)	150 mg (N=247)	100 mg + 150 mg (N=486)	プラセボから切り替え（12 週）		プラセボから切り替え（28 週）		
				100 mg (N=77)	150 mg (N=81)	100 mg (N=39)	150 mg (N=34)	
神経系障害	10 (4.2%)	20 (8.1%)	30 (6.2%)	2 (2.6%)	2 (2.5%)	1 (2.6%)	1 (2.9%)	10 (5.7%)
頭痛	2 (0.8%)	6 (2.4%)	8 (1.6%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	0	4 (2.3%)
坐骨神経痛	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (0.6%)
浮動性めまい	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)	0	0	0	1 (2.9%)	1 (0.6%)
精神障害	4 (1.7%)	1 (0.4%)	5 (1.0%)	0	0	1 (2.6%)	0	1 (0.6%)
自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	0
腎および尿路障害	6 (2.5%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	1 (2.6%)	1 (2.9%)	0
腎結石症	3 (1.3%)	0	3 (0.6%)	0	0	0	1 (2.9%)	0
腎機能障害	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	1 (1.3%)	0	1 (2.6%)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	15 (6.3%)	19 (7.7%)	34 (7.0%)	4 (5.2%)	10 (12.3%)	4 (10.3%)	3 (8.8%)	21 (11.9%)
咳嗽	5 (2.1%)	5 (2.0%)	10 (2.1%)	1 (1.3%)	2 (2.5%)	0	0	4 (2.3%)
アレルギー性鼻炎	3 (1.3%)	3 (1.2%)	6 (1.2%)	0	2 (2.5%)	0	0	1 (0.6%)
上気道の炎症	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)	1 (1.3%)	3 (3.7%)	2 (5.1%)	0	5 (2.8%)
口腔咽頭痛	2 (0.8%)	4 (1.6%)	6 (1.2%)	1 (1.3%)	0	1 (2.6%)	1 (2.9%)	1 (0.6%)
喘息	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0	0	0	1 (2.9%)	2 (1.1%)
鼻漏	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	1 (0.6%)
鼻部不快感	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0
皮膚および皮下組織障害	15 (6.3%)	10 (4.0%)	25 (5.1%)	7 (9.1%)	4 (4.9%)	1 (2.6%)	1 (2.9%)	23 (13.1%)
湿疹	6 (2.5%)	2 (0.8%)	8 (1.6%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	0	4 (2.3%)
発疹	3 (1.3%)	0	3 (0.6%)	0	2 (2.5%)	1 (2.6%)	0	2 (1.1%)
接触皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	5 (2.8%)
蕁麻疹	0	0	0	2 (2.6%)	0	0	0	0
血管障害	6 (2.5%)	10 (4.0%)	16 (3.3%)	2 (2.6%)	3 (3.7%)	1 (2.6%)	3 (8.8%)	6 (3.4%)
高血圧	6 (2.5%)	10 (4.0%)	16 (3.3%)	2 (2.6%)	2 (2.5%)	1 (2.6%)	3 (8.8%)	6 (3.4%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.1.3.P.A3

継続投与試験［CL-RAJ2］で 2%以上の患者にみられた有害事象を表 2.7.4-24 に示した。継続投与試験[CL-RAJ2]で最も多く発現した有害事象は上咽頭炎であり，その発現割合は 39.7%（335/843 例）であった。次いで発現の多かった有害事象は関節リウマチであり，その発現割合は 12.5%（105/843 例）であった。このほかに 5%以上の患者にみられた有害事象の発現割合は，帯状疱疹 11.7%（99/843 例），インフルエンザ 9.5%（80/843 例），気管支炎 8.1%（68/843 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加 7.8%（66/843 例），挫傷 7.0%（59/843 例），高血圧 6.8%（57/843 例），咽頭炎 6.6%（56/843 例），齲歯及び上気道感染 6.0%（51/843 例），便秘 5.8%（49/843 例），膀胱炎及び胃腸炎 5.6%（47/843 例）であった。

表 2.7.4-24　2%以上の患者にみられた有害事象：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 　基本語（PT）	ペフィシチニブ (N=843)
血液およびリンパ系障害	**47 (5.6%)**
鉄欠乏性貧血	17 (2.0%)
眼障害	**86 (10.2%)**
白内障	18 (2.1%)
眼乾燥	17 (2.0%)
胃腸障害	**281 (33.3%)**
齲歯	51 (6.0%)
便秘	49 (5.8%)
悪心	32 (3.8%)
下痢	30 (3.6%)
口内炎	25 (3.0%)
胃食道逆流性疾患	23 (2.7%)
慢性胃炎	20 (2.4%)
上腹部痛	19 (2.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**55 (6.5%)**
発熱	17 (2.0%)
肝胆道系障害	**46 (5.5%)**
肝機能異常	28 (3.3%)
感染症および寄生虫症	**566 (67.1%)**
上咽頭炎	335 (39.7%)
帯状疱疹	99 (11.7%)
インフルエンザ	80 (9.5%)
気管支炎	68 (8.1%)
咽頭炎	56 (6.6%)
上気道感染	51 (6.0%)
膀胱炎	47 (5.6%)
胃腸炎	47 (5.6%)
歯周炎	29 (3.4%)
肺炎	25 (3.0%)
口腔ヘルペス	20 (2.4%)
傷害，中毒および処置合併症	**171 (20.3%)**
挫傷	59 (7.0%)
靭帯捻挫	18 (2.1%)
臨床検査	**174 (20.6%)**
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	66 (7.8%)
リンパ球数減少	25 (3.0%)
代謝および栄養障害	**71 (8.4%)**
高脂血症	18 (2.1%)
筋骨格系および結合組織障害	**249 (29.5%)**
関節リウマチ	105 (12.5%)
背部痛	42 (5.0%)
神経系障害	**122 (14.5%)**
頭痛	39 (4.6%)
精神障害	**29 (3.4%)**

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ (N=843)
不眠症	19 (2.3%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	137 (16.3%)
咳嗽	42 (5.0%)
上気道の炎症	31 (3.7%)
口腔咽頭痛	21 (2.5%)
皮膚および皮下組織障害	167 (19.8%)
湿疹	33 (3.9%)
過角化	20 (2.4%)
発疹	18 (2.1%)
血管障害	70 (8.3%)
高血圧	57 (6.8%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.1.3.P.B

2.7.4.2.1.2　死亡

第 2/3 相試験併合の対象である 4 試験において，試験期間中に本剤投与例の 3 例が死亡した。その内訳は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］の本剤 50 mg 投与の 1 例（脳出血），第 3 相試験［CL-RAJ4］の本剤 100 mg 投与の 1 例（自殺既遂）及び継続投与試験［CL-RAJ2］の本剤 100 mg 投与の 1 例（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）であった（表 2.7.4-25）。また，継続投与試験［CL-RAJ2］では，本剤投与中止後に 1 例で子宮肉腫が発現し，死亡に至った（表 2.7.4-26）。本剤との関連性については，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び子宮肉腫ではそれぞれたぶん関連あり及び関連あるかもしれないと判定されたが，脳出血及び自殺既遂では本剤との関連性は否定された。

なお，第 3 相試験［CL-RAJ3］でエタネルセプトが投与された 1 例では甲状腺未分化癌のため試験終了後に死亡に至った（表 2.7.4-26）。

表 2.7.4-25　死亡例の一覧：第 2/3 相試験併合（SAF）

試験名 ［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢 性別 人種	有害事象 （MedDRA PT [b]）	発現日 [c]	死亡日 [c]	治験薬との関連性
後期第 2 相試験 ［CL-RAJ1］	ペフィシチニブ 50 mg	S00409	60 歳 女性 日本人	脳出血	Day 41	Day 41	否定できる
第 3 相試験 ［CL-RAJ4］	ペフィシチニブ 100 mg [d]	B06301	69 歳 男性 日本人	自殺既遂	Day 323	Day 323	否定できる
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B02002	65 歳 男性 日本人	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Day 72	Day 94	たぶん関連あり

a：死亡に至った有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした

d：プラセボからペフィシチニブ 100 mg に切り替え（28 週時）後の発現

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.2.P.C，CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Appendix 13.2.7.3，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.7.3，CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.7.3，Attachment 1

表 2.7.4-26　死亡例の一覧：第 2/3 相試験併合（試験終了後の死亡）（SAF）

試験名 ［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢 性別 人種	有害事象 （MedDRA PT [b]）	発現日 [c]	死亡日 [c]	治験薬との関連性
第 3 相試験 ［CL-RAJ3］	エタネルセプト投与終了後の発現	A06902	46 歳 女性 日本人	甲状腺未分化癌	Day 381	Day 547	関連あるかもしれない
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ投与中止後の発現	S00805	65 歳 女性 日本人	子宮肉腫	Day 347	Day 485	関連あるかもしれない

a：死亡に至った有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Appendix 13.2.7.1，Attachment 1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Attachment 1，CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.6.1

参考資料として提出した海外臨床試験のうち，関節リウマチ患者を対象とした海外継続投与試験［CL-RA25］で 2 例及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］で 1 例の死亡が認められた（表 2.7.4-27）。海外継続投与試験［CL-RA25］で死亡に至った有害事象（交通事故及び心停止）はいずれも本剤との関連性は否定された。また，海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］で死亡に至った有害事象（膵新生物）では，投与薬剤はプラセボであった。

表 2.7.4-27　死亡例の一覧：海外臨床試験（参考資料）（SAF）

試験名 ［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢 性別 人種	有害事象 （MedDRA PT [b]）	発現日 [c]	死亡日 [c]	治験薬との関連性
海外継続投与試験 ［CL-RA25］	ペフィシチニブ 100 mg	322720187	56 歳 男性 白人	交通事故	Day 365	Day 365	否定できる
海外継続投与試験 ［CL-RA25］	ペフィシチニブ 100 mg	323300254	55 歳 女性 白人	心停止	Day 215	Day 215	否定できる
海外 UC 後期第 2 相試験 ［UCO2001］	プラセボ	051	66 歳 男性 白人	膵新生物	Day 117	Day 334	多分なし

a：死亡に至った有害事象発現時の投与薬剤

b：海外継続投与試験［CL-RA25］では ver 14.0，海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］では ver 18.1

c：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした

Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）Appendix 13.2.7.3，UCO2001（5.3.5.4-2）Narratives

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

第 3 相試験併合（全期間）でみられた重篤な有害事象を表 2.7.4-28 に示した。本剤投与で最も多く発現した重篤な有害事象は肺炎及び脊椎圧迫骨折であり，その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）でいずれも 0.9%（5/554 例）であった。肺炎のエタネルセプトでの発現割合は 1.0%（2/200 例）であり，脊椎圧迫骨折はエタネルセプトでの発現はなかった。このほかに，本剤（100 mg + 150 mg）で 2 例以上の患者にみられた重篤な有害事象は蜂巣炎，腎盂腎炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び関節リウマチであり，その発現割合はいずれも 0.4%（2/554 例）であった。

表 2.7.4-28　重篤な有害事象：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
重篤な有害事象	26 (9.4%)	21 (7.6%)	47 (8.5%)	18 (9.0%)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (0.5%)
好酸球増加症候群	0	0	0	1 (0.5%)
心臓障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
心膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
耳および迷路障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
回転性めまい	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
頭位性回転性めまい	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
眼障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
網膜剥離	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
胃腸障害	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0
十二指腸潰瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
胃潰瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
大腸ポリープ	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
倦怠感	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (1.0%)
急性胆嚢炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肝機能異常	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
脂肪肝	0	0	0	1 (0.5%)
免疫系障害	0	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0
アナフィラキシーショック	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
薬物過敏症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
感染症および寄生虫症	7 (2.5%)	8 (2.9%)	15 (2.7%)	4 (2.0%)
肺炎	3 (1.1%)	2 (0.7%)	5 (0.9%)	2 (1.0%)
蜂巣炎	0	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0
腎盂腎炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
帯状疱疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
咽頭炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	1 (0.5%)
感染性腸炎	0	0	0	1 (0.5%)
傷害，中毒および処置合併症	4 (1.4%)	4 (1.4%)	8 (1.4%)	2 (1.0%)
脊椎圧迫骨折	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (0.9%)	0
腕神経叢損傷	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
足骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
橈骨骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
上腕骨骨折	0	0	0	1 (0.5%)
膝蓋骨骨折	0	0	0	1 (0.5%)
臨床検査	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	0
気管支鏡検査	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
肝酵素上昇	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
検査	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
代謝および栄養障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
2 型糖尿病	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.7%)	3 (1.5%)
関節リウマチ	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)	0
変形性関節症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
腱障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.5%)
脊柱管狭窄症	0	0	0	1 (0.5%)
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）	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.7%)	1 (0.5%)
胃腺癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
境界悪性卵巣腫瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
結腸癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
小細胞肺癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
甲状腺未分化癌	0	0	0	1 (0.5%)
神経系障害	0	2 (0.7%)	2 (0.4%)	1 (0.5%)
小脳出血	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
ラクナ梗塞	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
片頭痛	0	0	0	1 (0.5%)
精神障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
躁病	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
腎結石症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
良性前立腺肥大症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)	3 (1.5%)
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
喘息発作重積	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
器質化肺炎	0	0	0	2 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
薬疹	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
外科および内科処置	0	0	0	2 (1.0%)
白内障手術	0	0	0	2 (1.0%)

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.3.P.A

第 3 相試験併合（0～12 週）の重篤な有害事象を表 2.7.4-29 に示した。本剤投与で最も多く発現した重篤な有害事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎であり，その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）で 0.4%（2/554 例）であった。プラセボ及びエタネルセプトではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現はなかった。このほかに本剤（100 mg + 150 mg）でみられた重篤な有害事象

はいずれも 1 例のみであった。第 3 相試験併合（12～28 週）及び第 3 相試験併合（28～52 週）の重篤な有害事象をそれぞれ表 2.7.4-30 及び表 2.7.4-31（死亡例を含む）に示した。

表 2.7.4-29　重篤な有害事象：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
重篤な有害事象	8 (3.0%)	8 (2.9%)	5 (1.8%)	13 (2.3%)	4 (2.0%)
血液およびリンパ系障害	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
発熱性好中球減少症	1 (0.4%)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.4%)	0	0	0	0
好酸球増加症候群	0	0	0	0	1 (0.5%)
耳および迷路障害	1 (0.4%)	0	0	0	0
回転性めまい	1 (0.4%)	0	0	0	0
眼障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
網膜剥離	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
胃腸障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
十二指腸潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
倦怠感	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (0.5%)
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)	5 (0.9%)	1 (0.5%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
帯状疱疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
傷害，中毒および処置合併症	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
足骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
腱断裂	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.7%)	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)	1 (0.5%)
変形性関節症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
関節リウマチ	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (0.5%)
神経系障害	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
ラクナ梗塞	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
腎および尿路障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
腎結石症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.7%)	0	0	0	1 (0.5%)
アレルギー性胞隔炎	1 (0.4%)	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
薬疹	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.3.P.A1

表 2.7.4-30　重篤な有害事象：第 3 相試験併合（12～28 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=82)	ペフィシチニブ					エタネルセプト (N=191)
		100 mg (N=263)	150 mg (N=258)	100 mg + 150 mg (N=521)	プラセボから切り替え（12 週）		
					100 mg (N=80)	150 mg (N=85)	
重篤な有害事象	2 (2.4%)	7 (2.7%)	6 (2.3%)	13 (2.5%)	1 (1.3%)	2 (2.4%)	5 (2.6%)
胃腸障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	1 (1.2%)	0
胃潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
大腸炎	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0	0
急性胆嚢炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
肝機能異常	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
免疫系障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
アナフィラキシーショック	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	0	1 (0.5%)
蜂巣炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
咽頭炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
肺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
咽頭扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
2 型糖尿病	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
腱障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	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 (1.2%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	0	0	0
胃腺癌	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
結腸癌	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
扁平上皮癌	1 (1.2%)	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
片頭痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.5%)
間質性肺疾患	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
胸水	1 (1.2%)	0	0	0	0	0	0
器質化肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
社会環境	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
社会的入院	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
外科および内科処置	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	2 (1.0%)
前立腺摘除	0	0	0	0	1 (1.3%)	0	0
白内障手術	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.3.P.A2

表 2.7.4-31　重篤な有害事象：第 3 相試験併合（28～52 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ペフィシチニブ							エタネルセプト (N=176)
	100 mg (N=239)	150 mg (N=247)	100 mg + 150 mg (N=486)	プラセボから切り替え（12 週）		プラセボから切り替え（28 週）		
				100 mg (N=77)	150 mg (N=81)	100 mg (N=39)	150 mg (N=34)	
重篤な有害事象	13 (5.4%)	11 (4.5%)	24 (4.9%)	5 (6.5%)	4 (4.9%)	1 (2.6%)	1 (2.9%)	9 (5.1%)
心臓障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
心膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0	0	0	0	0
回転性めまい	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
頭位性回転性めまい	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	1 (2.9%)	0
大腸ポリープ	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
胃潰瘍	0	0	0	0	0	0	1 (2.9%)	0
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
脂肪肝	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
免疫系障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
薬物過敏症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	3 (1.3%)	4 (1.6%)	7 (1.4%)	2 (2.6%)	2 (2.5%)	0	0	2 (1.1%)
肺炎	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	1 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)
蜂巣炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
腎盂腎炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
ヘルペス性状湿疹	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
感染性腸炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
傷害，中毒および処置合併症	3 (1.3%)	2 (0.8%)	5 (1.0%)	0	0	0	0	2 (1.1%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	0	0	0	0
腕神経叢損傷	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
膝蓋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
臨床検査	1 (0.4%)	2 (0.8%)	3 (0.6%)	0	0	0	0	0
気管支鏡検査	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
検査	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	2 (1.1%)
関節リウマチ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
脊柱管狭窄症	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ							エタネルセプト (N=176)
	100 mg (N=239)	150 mg (N=247)	100 mg + 150 mg (N=486)	プラセボから切り替え（12 週）		プラセボから切り替え（28 週）		
				100 mg (N=77)	150 mg (N=81)	100 mg (N=39)	150 mg (N=34)	
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%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (1.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
境界悪性卵巣腫瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
小細胞肺癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
甲状腺未分化癌	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
乳癌	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
神経系障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
小脳出血	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (2.6%)	0	0
躁病	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
腎障害	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
生殖系および乳房障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
良性前立腺肥大症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
喘息発作重積	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
器質化肺炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	1 (0.6%)
血管障害	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
高血圧	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.3.P.A3

継続投与試験［CL-RAJ2］でみられた重篤な有害事象（死亡例を含む）を表 2.7.4-32 に示した。継続投与試験［CL-RAJ2］で最も多く発現した重篤な有害事象は腱断裂であり，その発現割合は 0.9%（8/843 例）であった。次いで発現の多かった重篤な有害事象は帯状疱疹であり，その発現割合は 0.8%（7/843 例）であった。このほかに 3 例以上の患者にみられた重篤な有害事象は，肺炎 0.7%（6/843 例），関節リウマチ 0.5%（4/843 例），肝機能異常，アナフィラキシーショック，上腕骨骨折，椎間板突出及び胃癌 0.4%（3/843 例）であった。

表 2.7.4-32　重篤な有害事象：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 　基本語（PT）	ペフィシチニブ (N=843)
重篤な有害事象	138 (16.4%)
心臓障害	**3 (0.4%)**
心不全	2 (0.2%)
急性心筋梗塞	1 (0.1%)
狭心症	1 (0.1%)
冠動脈狭窄	1 (0.1%)
心室性頻脈	1 (0.1%)
先天性，家族性および遺伝性障害	**1 (0.1%)**
先天性舌小帯短縮症	1 (0.1%)
耳および迷路障害	**3 (0.4%)**
頭位性回転性めまい	2 (0.2%)
回転性めまい	1 (0.1%)
内分泌障害	**2 (0.2%)**
副甲状腺機能亢進症	1 (0.1%)
ステロイド離脱症候群	1 (0.1%)
眼障害	**1 (0.1%)**
白内障	1 (0.1%)
胃腸障害	**12 (1.4%)**
消化管穿孔	2 (0.2%)
大腸ポリープ	2 (0.2%)
大腸炎	1 (0.1%)
クローン病	1 (0.1%)
十二指腸穿孔	1 (0.1%)
出血性胃潰瘍	1 (0.1%)
痔核	1 (0.1%)
大腸穿孔	1 (0.1%)
埋伏歯	1 (0.1%)
上部消化管出血	1 (0.1%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**2 (0.2%)**
治癒不良	1 (0.1%)
発熱	1 (0.1%)
肝胆道系障害	**4 (0.5%)**
肝機能異常	3 (0.4%)
胆管結石	1 (0.1%)
免疫系障害	**3 (0.4%)**
アナフィラキシーショック	3 (0.4%)
感染症および寄生虫症	**39 (4.6%)**
帯状疱疹	7 (0.8%)
肺炎	6 (0.7%)
腹膜炎	2 (0.2%)
細菌性肺炎	2 (0.2%)
菌血症	1 (0.1%)
カンピロバクター胃腸炎	1 (0.1%)
蜂巣炎	1 (0.1%)

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ (N=843)
丹毒	1 (0.1%)
肝膿瘍	1 (0.1%)
細菌性髄膜炎	1 (0.1%)
骨髄炎	1 (0.1%)
歯周炎	1 (0.1%)
咽頭炎	1 (0.1%)
毛巣嚢胞	1 (0.1%)
腎盂腎炎	1 (0.1%)
急性腎盂腎炎	1 (0.1%)
膿皮症	1 (0.1%)
敗血症	1 (0.1%)
副鼻腔炎	1 (0.1%)
尿路感染	1 (0.1%)
ウイルス感染	1 (0.1%)
尿路性敗血症	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	1 (0.1%)
B 型肝炎再活性化	1 (0.1%)
感染性脊椎炎	1 (0.1%)
耳帯状疱疹	1 (0.1%)
播種性帯状疱疹	1 (0.1%)
細菌性腸炎	1 (0.1%)
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.1%)
眼部単純ヘルペス	1 (0.1%)
傷害，中毒および処置合併症	28 (3.3%)
腱断裂	8 (0.9%)
上腕骨骨折	3 (0.4%)
大腿骨頚部骨折	2 (0.2%)
脛骨骨折	2 (0.2%)
足関節部骨折	1 (0.1%)
鎖骨骨折	1 (0.1%)
圧迫骨折	1 (0.1%)
大腿骨骨折	1 (0.1%)
足骨折	1 (0.1%)
坐骨骨折	1 (0.1%)
仙骨骨折	1 (0.1%)
脊椎圧迫骨折	1 (0.1%)
くも膜下出血	1 (0.1%)
胸椎骨折	1 (0.1%)
挫傷	1 (0.1%)
靱帯損傷	1 (0.1%)
外傷性頭蓋内出血	1 (0.1%)
下肢骨折	1 (0.1%)
臨床検査	4 (0.5%)
前立腺特異性抗原増加	2 (0.2%)
肝機能検査異常	1 (0.1%)

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ (N=843)
体重増加	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	**9 (1.1%)**
関節リウマチ	4 (0.5%)
椎間板突出	3 (0.4%)
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.1%)
変形性関節症	1 (0.1%)
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）	**23 (2.7%)**
胃癌	3 (0.4%)
膀胱癌	2 (0.2%)
結腸癌	2 (0.2%)
胃腺癌	1 (0.1%)
結腸腺癌	1 (0.1%)
骨新生物	1 (0.1%)
ボーエン病	1 (0.1%)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.1%)
肺腺癌	1 (0.1%)
リンパ腫	1 (0.1%)
卵巣胚細胞良性奇形腫	1 (0.1%)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.1%)
腎癌	1 (0.1%)
子宮平滑筋腫	1 (0.1%)
卵巣腺腫	1 (0.1%)
肺の悪性新生物	1 (0.1%)
消化器の良性新生物	1 (0.1%)
上皮内癌	1 (0.1%)
骨外性粘液型軟骨肉腫	1 (0.1%)
神経系障害	**5 (0.6%)**
脳出血	2 (0.2%)
脳梗塞	1 (0.1%)
顔面麻痺	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	1 (0.1%)
精神障害	**1 (0.1%)**
うつ病	1 (0.1%)
自殺企図	1 (0.1%)
腎および尿路障害	**4 (0.5%)**
尿路結石	2 (0.2%)
緊張性膀胱	1 (0.1%)
腎結石症	1 (0.1%)
生殖系および乳房障害	**3 (0.4%)**
卵巣嚢胞	2 (0.2%)
子宮ポリープ	1 (0.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**7 (0.8%)**
喘息	2 (0.2%)
睡眠時無呼吸症候群	2 (0.2%)

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ (N=843)
過換気	1 (0.1%)
間質性肺疾患	1 (0.1%)
肺動脈血栓症	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	**1 (0.1%)**
皮膚潰瘍	1 (0.1%)
外科および内科処置	**4 (0.5%)**
末梢神経刺激	1 (0.1%)
足関節手術	1 (0.1%)
腸ポリープ切除	1 (0.1%)
白内障手術	1 (0.1%)
血管障害	**2 (0.2%)**
大動脈瘤破裂	1 (0.1%)
リンパ浮腫	1 (0.1%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.3.P.B

重篤な有害事象の曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-33 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 9.5 (7.4, 12.3) /100 人・年であり，プラセボの 11.9 (6.4, 22.1) /100 人・年と大きな違いはなかった。また，エタネルセプトの 9.3 (5.9, 14.8) /100 人・年とも大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合では 9.1 (7.9, 10.5) /100 人・年であった。

表 2.7.4-33　重篤な有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人･年）	発現例数	100 人･年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 相試験併合（全期間）	プラセボ		84.0	10	11.9 (6.4, 22.1)
	ペフィシチニブ	100 mg	241.6	26	10.8 (7.3, 15.8)
		150 mg	247.7	21	8.5 (5.5, 13.0)
		100 mg + 150 mg	489.3	47	9.6 (7.2, 12.8)
		合計 [a]	639.6	61	9.5 (7.4, 12.3)
	エタネルセプト		193.2	18	9.3 (5.9, 14.8)
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ投与全例		1515.3	138	9.1 (7.7, 10.8)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2178.5	199	9.1 (7.9, 10.5)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.3.R.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.3.R.B, Table 2.7.4.2.1.3.R.C

上記のほかに，参考資料として提出した臨床試験では，関節リウマチ患者を対象とした海外後期第 2 相試験［CL-RA21］，海外後期第 2 相試験［CL-RA22］及び海外継続投与試験［CL-RA25］並びに潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］で重篤な有害事象がみられた。また，薬物動態の検討を目的とした臨床試験では，食事の影響試験［CL-PK12］，海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］及び海外 rBA 試験［CL-PK18］で各 1 例に重篤な有害事象が認められた。

重篤な有害事象の一覧を 2.7.4.8 付録に示した。

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として中止に至った有害事象の発現状況を検討した。

第 3 相試験併合（全期間）でみられた中止に至った有害事象を表 2.7.4-34 に示した。本剤投与で最も多く発現した中止に至った有害事象は関節リウマチであり，その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）で 1.1%（6/554 例）であった。このほかに本剤投与で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象は蜂巣炎，肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，リンパ球数減少及び関節炎であり，その発現割合はいずれも本剤（100 mg + 150 mg）で 0.4%（2/554 例）であった。

表 2.7.4-34　中止に至った有害事象：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
中止に至った有害事象	26 (9.4%)	18 (6.5%)	44 (7.9%)	13 (6.5%)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.7%)	2 (0.4%)	1 (0.5%)
貧血	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
リンパ節症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
好酸球増加症候群	0	0	0	1 (0.5%)
心臓障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
心膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
眼障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
潰瘍性角膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
胃腸障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
下痢	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
十二指腸潰瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
倦怠感	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
肝胆道系障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
肝機能異常	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	5 (1.8%)	4 (1.4%)	9 (1.6%)	1 (0.5%)
蜂巣炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.5%)
肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
気管支炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
傷害，中毒および処置合併症	4 (1.4%)	2 (0.7%)	6 (1.1%)	1 (0.5%)
腕神経叢損傷	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
足骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
橈骨骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
脊椎圧迫骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肉離れ	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
上肢骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	1 (0.5%)
臨床検査	1 (0.4%)	5 (1.8%)	6 (1.1%)	2 (1.0%)
リンパ球数減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
胸部 X 線異常	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
肝機能検査異常	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
血中 β-D-グルカン増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (2.5%)	1 (0.4%)	8 (1.4%)	1 (0.5%)
関節リウマチ	5 (1.8%)	1 (0.4%)	6 (1.1%)	0
関節炎	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)	0
関節痛	0	0	0	1 (0.5%)

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
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%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0
胃腺癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
境界悪性卵巣腫瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
結腸癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
神経系障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
浮動性めまい	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	3 (1.1%)	0	3 (0.5%)	3 (1.5%)
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
喘息発作重積	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肺腫瘤	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
器質化肺炎	0	0	0	2 (1.0%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	3 (1.5%)
薬疹	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
紅斑	0	0	0	2 (1.0%)
乾癬	0	0	0	1 (0.5%)
血管障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
血管炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.4.1.P.A

第 3 相試験併合（0～12 週）の中止に至った有害事象を表 2.7.4-35 に示した。本剤投与で最も多く発現した中止に至った有害事象は関節リウマチであり，その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）で 0.7%（4/554 例）であった。プラセボでの発現割合は 1.5%（4/271 例）であり，エタネルセプトでの発現はなかった。このほかに本剤投与で 2 例以上に発現した中止に至った有害事象はニューモシスチス・イロベチイ肺炎であり，その発現割合は本剤（100 mg + 150 mg）で 0.4%（2/554 例）であった。第 3 相試験併合（12～28 週）及び第 3 相試験併合（28～52 週）の中止に至った有害事象をそれぞれ表 2.7.4-36 及び表 2.7.4-37 に示した。

表 2.7.4-35　中止に至った有害事象：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
中止に至った有害事象	11 (4.1%)	11 (4.0%)	8 (2.9%)	19 (3.4%)	5 (2.5%)
血液およびリンパ系障害	3 (1.1%)	0	0	0	1 (0.5%)
貧血	1 (0.4%)	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1 (0.4%)	0	0	0	0
リンパ節症	1 (0.4%)	0	0	0	0
血小板減少症	1 (0.4%)	0	0	0	0
好酸球増加症候群	0	0	0	0	1 (0.5%)
胃腸障害	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
下痢	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
十二指腸潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
倦怠感	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
疼痛	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
肝機能異常	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
感染症および寄生虫症	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
気管支炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
足骨折	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
肉離れ	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
臨床検査	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	1 (0.5%)
胸部 X 線異常	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
肝機能検査異常	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
リンパ球数減少	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
尿中蛋白陽性	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
血中 β-D-グルカン増加	1 (0.4%)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0
関節リウマチ	4 (1.5%)	3 (1.1%)	1 (0.4%)	4 (0.7%)	0
神経系障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
浮動性めまい	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.7%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
肺腫瘤	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
アレルギー性胞隔炎	1 (0.4%)	0	0	0	0
間質性肺疾患	1 (0.4%)	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
薬疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
紅斑	0	0	0	0	1 (0.5%)
血管障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
血管炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.4.1.P.A1

表 2.7.4-36　中止に至った有害事象：第 3 相試験併合（12～28 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	プラセボ (N=82)	ペフィシチニブ					エタネルセプト (N=191)
		100 mg (N=263)	150 mg (N=258)	100 mg + 150 mg (N=521)	プラセボから切り替え（12 週）		
					100 mg (N=80)	150 mg (N=85)	
中止に至った有害事象	4 (4.9%)	8 (3.0%)	2 (0.8%)	10 (1.9%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	5 (2.6%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
貧血	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
眼障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
潰瘍性角膜炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (1.2%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	0	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
肺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
陰部ヘルペス	1 (1.2%)	0	0	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
脊椎圧迫骨折	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (1.2%)	1 (0.5%)
血中 β-D-グルカン増加	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
B 型肝炎 DNA 増加	0	0	0	0	0	1 (1.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.2%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	1 (1.3%)	0	1 (0.5%)
関節リウマチ	0	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	1 (1.3%)	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
滑液嚢腫	1 (1.2%)	0	0	0	0	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 (1.2%)	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	0	0	0
胃腺癌	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
結腸癌	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
扁平上皮癌	1 (1.2%)	0	0	0	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (1.2%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	1 (0.5%)
間質性肺疾患	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0
胸水	1 (1.2%)	0	0	0	0	0	0
器質化肺炎	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	2 (1.0%)
紅斑	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)
乾癬	0	0	0	0	0	0	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.4.1.P.A2

表 2.7.4-37　中止に至った有害事象：第 3 相試験併合（28～52 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 器官別大分類（SOC） 基本語（PT）	ペフィシチニブ							エタネルセプト (N=176)
	100 mg (N=239)	150 mg (N=247)	100 mg + 150 mg (N=486)	プラセボから切り替え（12 週）		プラセボから切り替え（28 週）		
				100 mg (N=77)	150 mg (N=81)	100 mg (N=39)	150 mg (N=34)	
中止に至った有害事象	7 (2.9%)	8 (3.2%)	15 (3.1%)	4 (5.2%)	5 (6.2%)	2 (5.1%)	0	3 (1.7%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
リンパ節症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
心膜炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (0.4%)	3 (1.2%)	4 (0.8%)	2 (2.6%)	1 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)
蜂巣炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
クリプトコッカス性肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
細菌性肺炎	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
傷害，中毒および処置合併症	2 (0.8%)	1 (0.4%)	3 (0.6%)	0	0	0	0	1 (0.6%)
腕神経叢損傷	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
橈骨骨折	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
上肢骨折	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	0	0	0	0	1 (0.6%)
臨床検査	0	2 (0.8%)	2 (0.4%)	0	1 (1.2%)	1 (2.6%)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
リンパ球数減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
血中 β-D-グルカン増加	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	0	1 (1.2%)	0	0	0
関節炎	2 (0.8%)	0	2 (0.4%)	0	0	0	0	0
関節リウマチ	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	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）	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (1.3%)	0	0	0	0
境界悪性卵巣腫瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0	0	0	0	0
乳癌	0	0	0	1 (1.3%)	0	0	0	0
精神障害	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	0
自殺既遂	0	0	0	0	0	1 (2.6%)	0	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
腎障害	0	0	0	0	1 (1.2%)	0	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)
喘息発作重積	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0	0	0	0	0

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ							エタネルセプト (N=176)
	100 mg (N=239)	150 mg (N=247)	100 mg + 150 mg (N=486)	プラセボから切り替え（12 週）		プラセボから切り替え（28 週）		
				100 mg (N=77)	150 mg (N=81)	100 mg (N=39)	150 mg (N=34)	
器質化肺炎	0	0	0	1 (1.3%)	1 (1.2%)	0	0	1 (0.6%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.4.1.P.A3

継続投与試験［CL-RAJ2］でみられた中止に至った有害事象を表 2.7.4-38 に示した。継続投与試験［CL-RAJ2］で最も多く発現した中止に至った有害事象は関節リウマチであり，その発現割合は 0.8%（7/843 例）であった。次いで発現の多かった中止に至った有害事象はリンパ球数減少であり，その発現割合は 0.6%（5/843 例）であった。このほかに 2 例以上の患者にみられた中止に至った有害事象は，腱断裂及び胃癌 0.4%（3/843 例），消化管穿孔，アナフィラキシーショック，帯状疱疹，肺炎，脛骨骨折，膀胱癌，結腸癌及び脳出血 0.2%（2/843 例）であった。

表 2.7.4-38　中止に至った有害事象：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 　基本語（PT）	ペフィシチニブ (N=843)
中止に至った有害事象	87 (10.3%)
血液およびリンパ系障害	**2 (0.2%)**
リンパ球減少症	1 (0.1%)
汎血球減少症	1 (0.1%)
心臓障害	**2 (0.2%)**
急性心筋梗塞	1 (0.1%)
心不全	1 (0.1%)
心筋梗塞	1 (0.1%)
心筋虚血	1 (0.1%)
胃腸障害	**6 (0.7%)**
消化管穿孔	2 (0.2%)
十二指腸穿孔	1 (0.1%)
腸炎	1 (0.1%)
口内炎	1 (0.1%)
胃異形成	1 (0.1%)
肝胆道系障害	**1 (0.1%)**
肝機能異常	1 (0.1%)
免疫系障害	**2 (0.2%)**
アナフィラキシーショック	2 (0.2%)
感染症および寄生虫症	**14 (1.7%)**
帯状疱疹	2 (0.2%)
肺炎	2 (0.2%)
肝膿瘍	1 (0.1%)
上咽頭炎	1 (0.1%)
骨髄炎	1 (0.1%)
中耳炎	1 (0.1%)
腹膜炎	1 (0.1%)
腰筋膿瘍	1 (0.1%)
B 型肝炎再活性化	1 (0.1%)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.1%)
感染性脊椎炎	1 (0.1%)
耳帯状疱疹	1 (0.1%)
クリプトコッカス性肺炎	1 (0.1%)
傷害，中毒および処置合併症	**10 (1.2%)**
腱断裂	3 (0.4%)
脛骨骨折	2 (0.2%)
大腿骨頚部骨折	1 (0.1%)
足骨折	1 (0.1%)
上腕骨骨折	1 (0.1%)
くも膜下出血	1 (0.1%)
胸椎骨折	1 (0.1%)
臨床検査	**10 (1.2%)**
リンパ球数減少	5 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.1%)

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ (N=843)
C-反応性蛋白増加	1 (0.1%)
肝機能検査異常	1 (0.1%)
白血球数増加	1 (0.1%)
血中 β-D-グルカン増加	1 (0.1%)
血中尿酸異常	1 (0.1%)
筋骨格系および結合組織障害	**12 (1.4%)**
関節リウマチ	7 (0.8%)
頚部脊柱管狭窄症	1 (0.1%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.1%)
骨壊死	1 (0.1%)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.1%)
脊柱管狭窄症	1 (0.1%)
脊椎すべり症	1 (0.1%)
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）	**20 (2.4%)**
胃癌	3 (0.4%)
膀胱癌	2 (0.2%)
結腸癌	2 (0.2%)
胃腺癌	1 (0.1%)
結腸腺癌	1 (0.1%)
骨新生物	1 (0.1%)
ボーエン病	1 (0.1%)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.1%)
リンパ腫	1 (0.1%)
乳頭様甲状腺癌	1 (0.1%)
腎癌	1 (0.1%)
大腸腺腫	1 (0.1%)
肺の悪性新生物	1 (0.1%)
消化器の良性新生物	1 (0.1%)
リンパ増殖性障害	1 (0.1%)
上皮内癌	1 (0.1%)
骨外性粘液型軟骨肉腫	1 (0.1%)
神経系障害	**4 (0.5%)**
脳出血	2 (0.2%)
顔面麻痺	1 (0.1%)
血栓性脳梗塞	1 (0.1%)
精神障害	**1 (0.1%)**
うつ病	1 (0.1%)
自殺企図	1 (0.1%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	**4 (0.5%)**
慢性気管支炎	1 (0.1%)
間質性肺疾患	1 (0.1%)
肺動脈血栓症	1 (0.1%)
リウマチ肺	1 (0.1%)
皮膚および皮下組織障害	**3 (0.4%)**

MedDRA ver 20.1 **器官別大分類（SOC）** 基本語（PT）	ペフィシチニブ (N=843)
ざ瘡様皮膚炎	1 (0.1%)
皮膚潰瘍	1 (0.1%)
蕁麻疹	1 (0.1%)
血管障害	**1 (0.1%)**
高血圧	1 (0.1%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.4.1.P.B

中止に至った有害事象の曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-39 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 8.7 (6.7, 11.3) /100 人・年であり，プラセボでは 17.9 (10.8, 29.8) /100 人・年であった。また，エタネルセプトでは 6.7 (3.9, 11.5) /100 人・年であり, 本剤合計と大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合では 7.4 (6.3, 8.6) /100 人・年であった。

表 2.7.4-39　中止に至った有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 相試験併合（全期間）	プラセボ		83.6	15	17.9 (10.8, 29.8)
	ペフィシチニブ	100 mg	247.4	26	10.5 (7.2, 15.4)
		150 mg	253.5	18	7.1 (4.5, 11.3)
		100 mg + 150 mg	500.9	44	8.8 (6.5, 11.8)
		合計 [a]	653.1	57	8.7 (6.7, 11.3)
	エタネルセプト		195.3	13	6.7 (3.9, 11.5)
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ投与全例		1599.6	87	5.4 (4.4, 6.7)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2308.8	170	7.4 (6.3, 8.6)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.4.1.R.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.4.1.R.B, Table 2.7.4.2.1.4.1.R.C

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1　重篤な感染症

関節リウマチ患者は免疫抑制作用を有する抗リウマチ薬やステロイド等による治療で免疫機能が低下している場合が多い。本剤は，免疫反応に関与する JAK ファミリー（JAK1/JAK2/JAK3/チロシンキナーゼ［TYK］2）を阻害するので，感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため，関節リウマチ治療において本剤の長期投与が予想されるなかで，重篤な感染症の発現リスクには特に留意すべきと考えられる。

重篤な感染症について SOC の Infections and infestations に分類される重篤な有害事象を集計し，曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-40 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 2.9 (1.9, 4.6) /100 人・年であり，重篤な感染症の発現がなかったプラセボと比べて高かった。本剤 100 mg と 150 mg を比べると，本剤 100 mg で 2.8 (1.3, 5.9) /100 人・年，本剤 150 mg で 3.2 (1.6, 6.3) /100 人・年であり，明らかな用量依存的な上昇はみられなかった。また，エタネルセプトでは 2.0 (0.8, 5.5) /100 人・年であった。

重篤な感染症の内訳について，第 3 相試験併合（全期間）を表 2.7.4-41 に，第 3 相試験併合（0～12 週）を表 2.7.4-42 にそれぞれ示した。第 3 相試験併合（全期間）の本剤（100 mg + 150 mg）では肺炎が 0.9%（5/554 例）と最も多く，そのほかに 2 例で認められたものは蜂巣炎，腎盂腎炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎であった。第 2/3 相試験併合では肺炎が 12 例と最も多く，そのほかに 2 例以上で認められたものは帯状疱疹（8 例），蜂巣炎，腎盂腎炎（各 3 例），腹膜炎，咽頭炎，細菌性肺炎，クリプトコッカス性肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（各 2 例）であった（CTD 解析報告書 3［5.3.5.3-3］Table 2.7.4.2.1.3.P.C）。

第 2/3 相試験併合での重篤な感染症の人年法による発現率（95%信頼区間）は 2.5 (1.9, 3.2) /100 人・年であった。海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）では 1.7 (1.1, 2.7) /100 人・年，第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験含む）では 2.2 (1.8, 2.8) /100 人・年であり，第 2/3 相試験併合の発現率と大きな違いはなかった。他の関節リウマチ治療薬の審査報告書及び申請資料概要から得られた日本人集団における発現率と比較すると，バリシチニブで 3.54 (2.24, 5.31) /100 人・年[a]，トシリズマブで 6.34/100 人・年[b]であり，これらの発現率と大きな違いはなかった。また，重篤な感染症の定義は本剤と異なるものの，その他の薬剤ではアダリムマブで 8.9/100 人・年[c]，セルトリズマブ ペゴルで 5.49/100 人・年[d]，トファシチニブで 4.26 (2.98, 6.09) /100 人・年[e]であった。

a：オルミエント錠 2 mg，同錠 4 mg 審査報告書（平成 29 年 5 月 19 日），b：アクテムラ点滴静注用 80 mg，同 200 mg，同 400 mg 申請資料概要，c：ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL，同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL，同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 審査報告書（平成 28 年 8 月 30 日），d：シムジア皮下注 200 mg シリンジ申請資料概要，e：ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書（平成 25 年 2 月 28 日）

表 2.7.4-40　重篤な感染症の曝露量あたりの発現率（SAF）

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

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.1.1.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.1.1.R.A1, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.1.1.R.C, Table 2.7.4.2.1.5.1.1.R.D

表 2.7.4-41　重篤な感染症の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

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

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.1.1.P.A

表 2.7.4-42　重篤な感染症の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
重篤な感染症	0	3 (1.1%)	2 (0.7%)	5 (0.9%)	1 (0.5%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
帯状疱疹	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肺炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
腎盂腎炎	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0

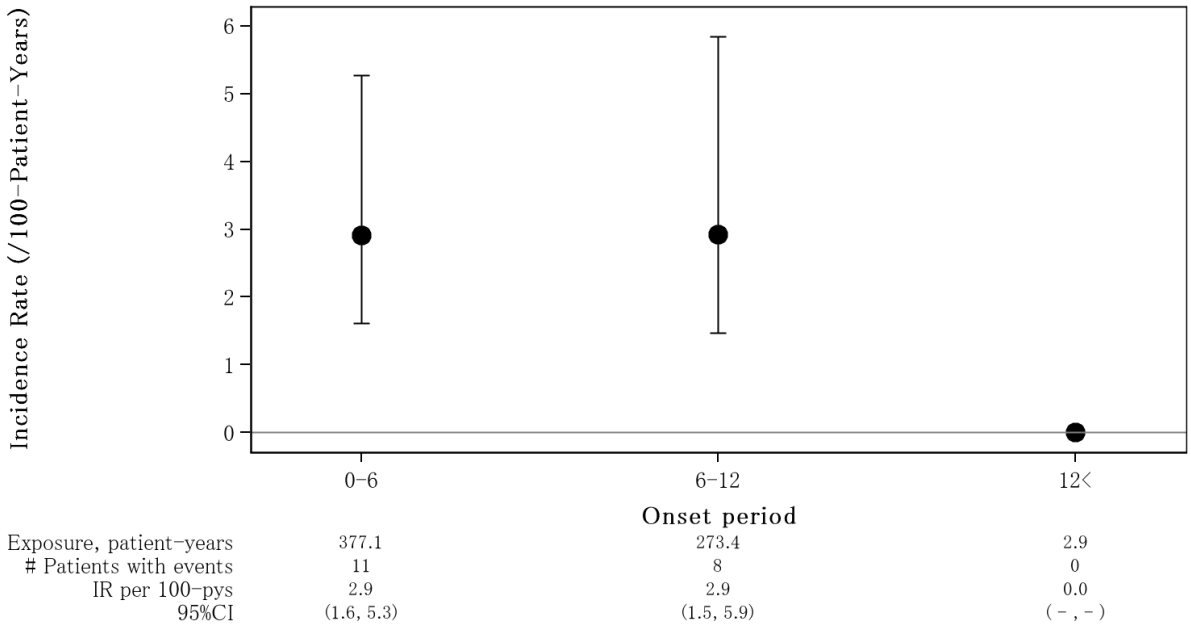
発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.1.1.P.A1

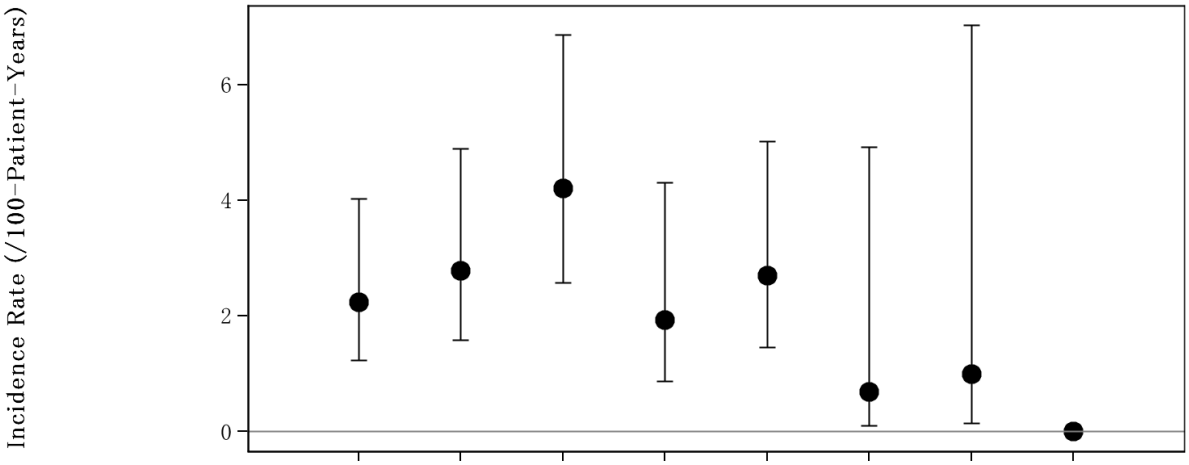
重篤な感染症の発現時期別の発現率を図 2.7.4-1 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は，投与開始初期（0＜ ≤6 カ月）で 2.9 (1.6, 5.3) /100 人・年，6＜ ≤12 カ月で 2.9 (1.5, 5.9) /100 人・年と大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合では，12＜ ≤18 カ月が 4.2 (2.6, 6.9) /100 人・年とわずかに高かったが，それ以外は 60 カ月まで 0.7～2.8/100 人・年の範囲で推移した。重篤な感染症の発現率は，投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。

図 2.7.4-1　重篤な感染症の発現時期別の発現率（SAF）

第 3 相試験併合（全期間）[a]



第 2/3 相試験併合 [a]



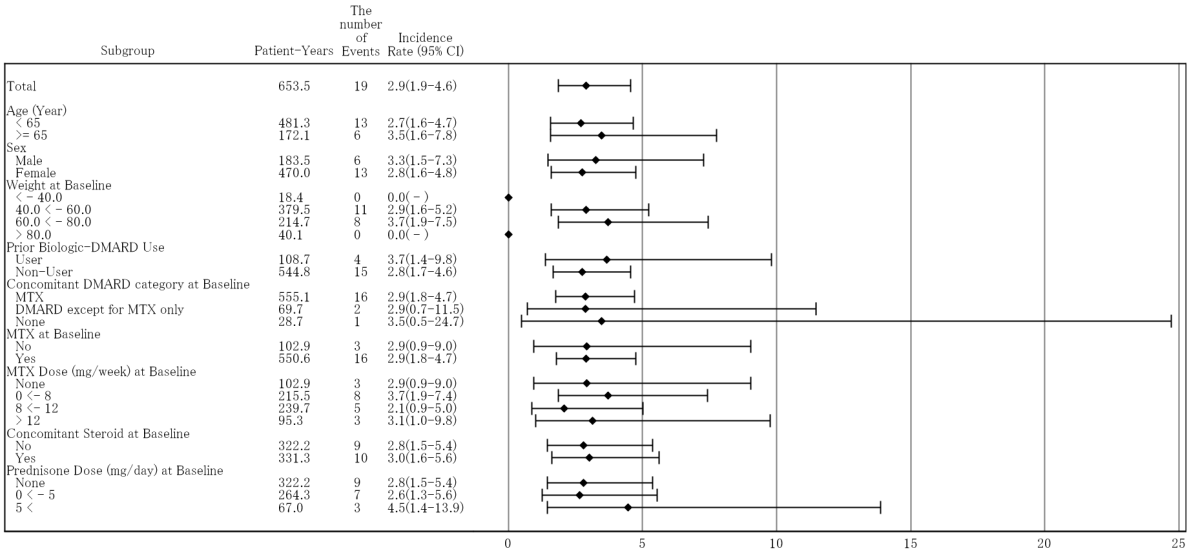
	0-6	6-12	12-18	18-24	24-36	36-48	48-60	60<
Exposure, patient-years	492.8	432.4	380.8	310.7	371.0	144.4	101.0	57.9
# Patients with events	11	12	16	6	10	1	1	0
IR per 100-pys	2.2	2.8	4.2	1.9	2.7	0.7	1.0	0.0
95%CI	(1.2, 4.0)	(1.6, 4.9)	(2.6, 6.9)	(0.9, 4.3)	(1.5, 5.0)	(0.1, 4.9)	(0.1, 7.0)	(- , -)

a：ペフィシチニブ投与全例（プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む）
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Figure 2.7.4.2.1.5.1.F.R.A, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Figure 2.7.4.2.1.5.1.F.R.C

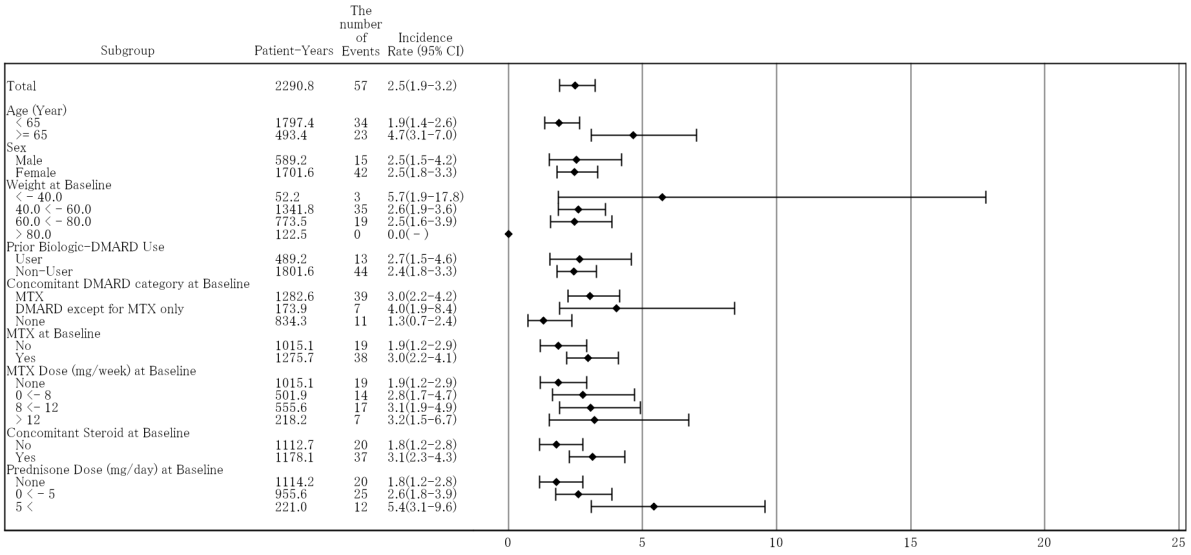
重篤な感染症の曝露量あたりの発現率について，主な患者背景，前治療薬及び併用薬によるサブグループ解析の結果を図 2.7.4-2 に示した。第 2/3 相試験併合の人年法による発現率（95%信頼区間）は，65 歳未満が 1.9 (1.4, 2.6) /100 人・年，65 歳以上が 4.7 (3.1, 7.0) /100 人・年であり，65 歳以上で発現率が高かった。なお，65 歳以上で重篤な感染症の発現率が高い傾向はトファシチニブと同様であった。その他のサブグループ因子では各サブグループの曝露量あたりの発現率に大きな違いはなかった。

図 2.7.4-2　重篤な感染症の曝露量あたりの発現率のサブグループ解析（SAF）

第 3 相試験併合（全期間）[a]



第 2/3 相試験併合 [a]



a：ペフィシチニブ投与全例（プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む）
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Figure 2.7.4.2.1.5.1.F.S.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Figure 2.7.4.2.1.5.1.F.S.C

重篤な感染症のまとめ

重篤な感染症の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率はプラセボに比べて本剤で高かったが，明らかな用量依存的な上昇は認められなかった。第 2/3 相試験併合での重篤な感染症の 100 人・年あたりの発現率は他の関節リウマチ治療薬で報告されている日本人集団における発現率と大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合で最も多く認められた重篤な感染症は肺炎であり，そのほかに 2 例以上で認められたのは帯状疱疹，蜂巣炎，腎盂腎炎，腹膜炎，

咽頭炎，細菌性肺炎，クリプトコッカス性肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎であった。重篤な感染症の発現率は，投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。サブグループ解析の結果，65 歳以上のサブグループで重篤な感染症の発現率が高かった。この傾向は類薬のトファシチニブと同様であった。

2.7.4.2.1.5.2　その他の感染症

(1) 結核

本邦における関節リウマチ患者の結核の標準化罹患比（SIR）は一般人に比べ 3.98 倍高いという報告がある［吉永，2010］。生物学的製剤による治療介入が行われるようになったなかで，治療に伴う結核の合併リスクの上昇などの懸念があり，治療前の結核のスクリーニングが重要であることから，本剤でも治験開始前のスクリーニングを設定していた。その結果，本剤の臨床試験では HLT の Tuberculous infections を用いて発現状況を検討したところ，結核の発現は認められていない。なお，2018 年 5 月 31 日のデータカットオフ時点では，継続投与試験［CL-RAJ2］の 1 例で肺結核（医師記載事象名：pulmonary tuberculosis suspected）が報告されていたが，CT 検査で異常所見は認められず，データカットオフ後に精査結果を踏まえて肺結核は否定され，本有害事象自体が取り下げられた。

後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では，スクリーニング時の結核感染診断で陽性の場合及び胸部 X 線検査で結核感染が疑われる患者は除外し，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では，活動性の結核の既往を有する又は胸部 X 線検査で活動性肺結核病変が認められた場合は除外し，スクリーニング時の結核感染診断で陽性の場合や胸部 X 線検査で陳旧性肺結核病変を認めた場合は結核予防療法（イソニアジド又はリファンピシン投与）の併用を必須とすることで組み入れ可能とした。なお, 結核は類薬のトファシチニブやバリシチニブで報告されていることから，本剤でも注意すべき有害事象と考えられる。

(2) ニューモシスチス・イロベチイ肺炎

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎はステロイドや免疫抑制薬を長期間使用中の患者などで発現する日和見感染症の一つであり［日本感染症学会，日本化学療法学会，2014］，しばしば致死的な経過を辿ることが知られている。関節リウマチの治療環境下では，免疫抑制剤を使用することも多く，関節リウマチ患者におけるニューモシスチス・イロベチイ肺炎の合併が問題となっている［日本呼吸器学会，2014］。国内のインフリキシマブ市販後全例調査においても，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が高頻度で報告されていること［Takeuchi et al, 2008］，類薬での報告もあることから本剤での発現状況について検討した。

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に関連する有害事象について HLT の Pneumocystis infections 及び PT の Blood beta-D-glucan，Blood beta-D-glucan abnormal，Blood beta-D-glucan increased を用いて集計し，曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-43 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 2.4 (1.5, 4.0) /100 人・年であり，プラセボの 2.3 (0.6, 9.4)

/100 人・年と大きな違いはなかった。なお，エタネルセプトではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現はなかった。第 2/3 相試験併合では 0.8 (0.5, 1.3) /100 人・年であった。

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に関連する有害事象のうち，大部分が β-D グルカンの検査値異常であり，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］でそれぞれ 1 例の計 2 例に発現した（表 2.7.4-44）。これらの患者ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現までに MTX をそれぞれ 12 mg/週及び 10～14 mg/週の用量で服用していた。また，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現とほぼ同時に β-D グルカンの陽性が確認された。いずれも重篤な有害事象であり，治療後に回復した。本剤との関連性はいずれもたぶん関連ありと判定された。なお，継続投与試験［CL-RAJ2］ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現はなかった。

表 2.7.4-43　ニューモシスチス･イロベチイ肺炎に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人･年）	発現例数	100 人･年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 相試験併合（全期間）	プラセボ		85.1	2	2.3 (0.6, 9.4)
	ペフィシチニブ	100 mg	247.2	6	2.4 (1.1, 5.4)
		150 mg	253.7	6	2.4 (1.1, 5.3)
		100 mg + 150 mg	500.9	12	2.4 (1.4, 4.2)
		合計 [a]	653.9	16	2.4 (1.5, 4.0)
	エタネルセプト		197.3	0	0.0
第 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		60.9	2	3.3 (0.8, 13.1)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.3	5	8.0 (3.3, 19.3)
		150 mg	63.1	3	4.8 (1.5, 14.8)
		100 mg + 150 mg	125.3	8	6.4 (3.2, 12.8)
	エタネルセプト		46.4	0	0.0
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2321.4	19	0.8 (0.5, 1.3)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.2.5.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.2.5.R.A1, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.2.5.R.C

表 2.7.4-44　ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の一覧（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢 性別	有害事象（MedDRA PT [b]）	発現日 [c] 回復日 [c]	重篤性 程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
第 3 相試験［CL-RAJ3］	ペフィシチニブ 150 mg	A09502	60 歳 男性	ニューモシスチス･イロベチイ肺炎	Day 57 Day 85	重篤 Grade 4（生命を脅かす）	中止	回復	たぶん関連あり
第 3 相試験［CL-RAJ4］	ペフィシチニブ 100 mg	B07602	66 歳 女性	ニューモシスチス･イロベチイ肺炎	Day 92 Day 141	重篤 Grade 4（生命を脅かす）	中止	回復	たぶん関連あり

a：有害事象発現時の投与薬剤
b：MedDRA ver 20.1
c：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Appendix 13.2.7.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.7.1，CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.6.1

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎のまとめ

ニューモシスチス・イロベチイ肺炎に関連する有害事象のうち，大部分がβ-D グルカンの検査値異常であり，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］でそれぞれ 1 例の計 2 例に発現した。これらの患者ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現までに MTX をそれぞれ 12 mg/週及び 10～14 mg/週の用量で服用していた。また，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現とほぼ同時にβ-D グルカンの陽性が確認された。いずれも重篤な有害事象であり，治療後に回復した。本剤との関連性はいずれもたぶん関連ありと判定された。なお，継続投与試験［CL-RAJ2］ではニューモシスチス・イロベチイ肺炎の発現はなかった。

(3) 帯状疱疹関連事象

関節リウマチ患者では，非関節リウマチ患者に比べて帯状疱疹の罹患率が高いことが報告されている［浦野，谷口，2009; Smitten et al, 2007］。また，帯状疱疹は本剤が有する免疫抑制作用に加え，欧米人に比べて日本人若しくは日本人を含むアジア人での発現率が高い傾向があるという類薬のトファシチニブ及びバリシチニブでの報告［Tanaka et al, 2017; Winthrop et al, 2014］があることから，帯状疱疹及び水痘を含む帯状疱疹関連事象は，日本人を中心として臨床試験を実施した本剤では特に注目すべき事象の一つと考えられた。

帯状疱疹関連事象は，帯状疱疹と水痘を含む有害事象として以下のとおり定義した。帯状疱疹としては PT の Herpes zoster，Ophthalmic herpes zoster，Herpes zoster cutaneous disseminated，Herpes zoster infection neurological，Herpes zoster oticus，Herpes zoster disseminated，及び水痘としては PT の Encephalitis post varicella，Varicella，Varicella post vaccine を用いて集計した。曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-45 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 5.7 (4.2, 7.9) /100 人・年であり，プラセボの 2.3 (0.6, 9.4) /100 人・年及びエタネルセプトの 2.6 (1.1, 6.2) /100 人・年と比べ高い傾向がみられた。本剤 100 mg と 150 mg を比べると，本剤 100 mg で 7.4 (4.7, 11.8) /100 人・年，本剤 150 mg で 4.0 (2.1, 7.4) /100 人・年であり，用量依存的な上昇はみられなかった。

帯状疱疹関連事象の内訳について，第 3 相試験併合（全期間）を表 2.7.4-46 に，第 3 相試験併合（0～12 週）を表 2.7.4-47 にそれぞれ示した。第 3 相試験併合（全期間）では本剤（100 mg + 150 mg）で帯状疱疹が 4.9%（27/554 例）に発現し，水痘は 1 例（0.2%）のみの発現であった。第 3 相試験併合（0～12 週）では，本剤（100 mg + 150 mg）で帯状疱疹が 1.1%（6/554 例）に発現した。帯状疱疹関連事象のうち，本剤投与例で認められた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-48 に示した。いずれの事象も回復又は軽快に至った。本剤との関連性はいずれも否定されなかった。なお，継続投与試験［CL-RAJ2］において，播種性帯状疱疹が 1 例に認められた。

第 2/3 相試験併合での帯状疱疹関連事象の人年法による発現率（95%信頼区間）は 6.5 (5.5, 7.7) /100 人・年であり（表 2.7.4-45），白人を中心に構成された海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）の 1.4 (0.9, 2.4) /100 人・年よりも高かった。このように日本人集団（又はアジア人）で発現率が高

いという結果は類薬のトファシチニブ及びバリシチニブと同じであった。また，帯状疱疹関連事象の定義は明確ではないが，他の生物学的製剤及び類薬での日本人集団（又はアジア人）における発現率と比較すると，生物学的製剤のトシリズマブの 2.3/100 人・年[a]及びセルトリズマブ ペゴルの 3.51/100 人・年[b]と比べて高かったが, 類薬のトファシチニブ（アジア人）の 7.60 (6.29, 9.19) /100 人・年[c]及びバリシチニブの 6.5/100 人・年[d]と比べて大きな違いはなかった。

a：アクテムラ点滴静注用 80 mg，同 200 mg，同 400 mg 申請資料概要，b：シムジア皮下注 200 mg シリンジ申請資料概要，c：ゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書（平成 25 年 2 月 28 日），d：オルミエント錠 2 mg，同錠 4 mg 審査報告書（平成 29 年 5 月 19 日）

表 2.7.4-45　帯状疱疹関連事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	243.0	18	7.4 (4.7, 11.8)
		150 mg	250.6	10	4.0 (2.1, 7.4)
		100 mg + 150 mg	493.7	28	5.7 (3.9, 8.2)
		合計[a]	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 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		61.1	0	0.0
	ペフィシチニブ	100 mg	62.5	3	4.8 (1.5, 14.9)
		150 mg	63.2	3	4.7 (1.5, 14.7)
		100 mg + 150 mg	125.8	6	4.8 (2.1, 10.6)
	エタネルセプト		46.2	2	4.3 (1.1, 17.3)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例[a]		2145.9	140	6.5 (5.5, 7.7)
海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）	ペフィシチニブ投与全例[a]		1105.5	16	1.4 (0.9, 2.4)
第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験含む）	ペフィシチニブ投与全例[a]		3251.3	156	4.8 (4.1, 5.6)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.2.1.1.R.A，Table 2.7.4.2.1.5.2.1.1.R.A1，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.2.1.1.R.C，Table 2.7.4.2.1.5.2.1.1.R.D

表 2.7.4-46　帯状疱疹関連事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	ペフィシチニブ[a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
帯状疱疹関連事象	18 (6.5%)	10 (3.6%)	28 (5.1%)	5 (2.5%)
帯状疱疹	17 (6.1%)	10 (3.6%)	27 (4.9%)	5 (2.5%)
水痘	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.2.1.P.A

表 2.7.4-47　帯状疱疹関連事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
帯状疱疹関連事象	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	6 (1.1%)	2 (1.0%)
帯状疱疹	0	3 (1.1%)	3 (1.1%)	6 (1.1%)	2 (1.0%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.2.1.P.A1

表 2.7.4-48　重篤な帯状疱疹関連事象の一覧（ペフィシチニブ投与例）（SAF）

試験名 ［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢 性別	有害事象 （MedDRA PT [b]）	発現日 [c] 回復日 [c]	重篤性 程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
第 3 相試験 ［CL-RAJ4］	ペフィシチニブ 100 mg	B04203	64 歳 女性	帯状疱疹	Day 26 Day 46	重篤 Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 150 mg	A05002	70 歳 女性	帯状疱疹	Day 313 Day 337	重篤 Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	A09602	66 歳 男性	帯状疱疹	Day 96 Day 148	重篤 Grade 2（中等度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B00204	69 歳 女性	耳帯状疱疹	Day 85 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	たぶん関連あり
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B04102	54 歳 女性	帯状疱疹	Day 648 Day 680	重篤 Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B05801	57 歳 女性	播種性帯状疱疹	Day 629 Day 652	重篤 Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 150 mg	B08102	58 歳 女性	帯状疱疹	Day 292 Day 311	重篤 Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 150 mg	B09303	66 歳 女性	帯状疱疹	Day 395 Day 428	重篤 Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B13601	62 歳 男性	帯状疱疹	Day 692 未回復	重篤 Grade 2（中等度）	休薬・中断	軽快	関連あるかもしれない
継続投与試験 ［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	S03312	54 歳 女性	帯状疱疹	Day 258 Day 323	重篤 Grade 2（中等度）	該当せず	回復	たぶん関連あり

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

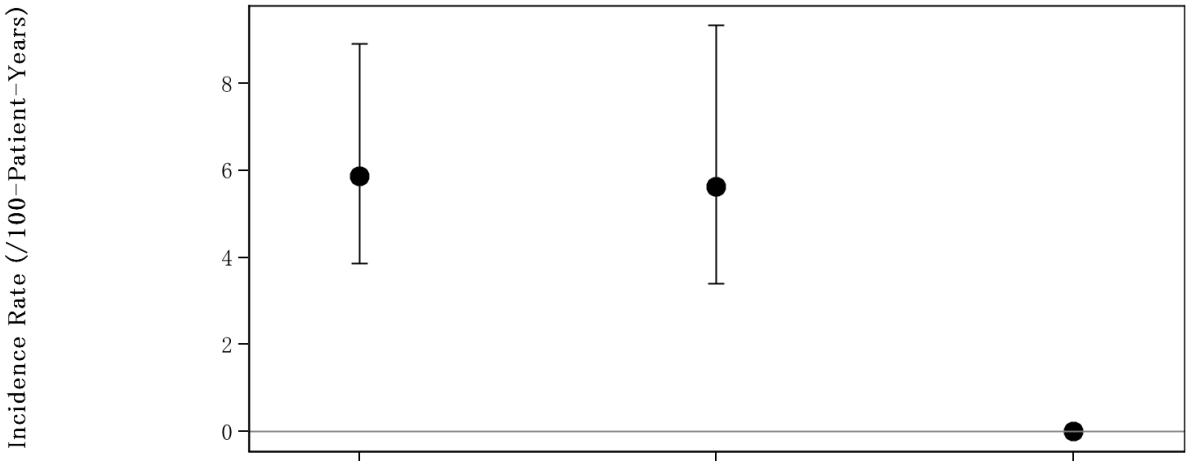
c：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.7.4，CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1

帯状疱疹関連事象の発現時期別の発現率を図 2.7.4-3 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は，投与開始初期（0＜ ≤6 カ月）で 5.9 (3.9, 8.9) /100 人・年，6＜ ≤12 カ月で 5.6 (3.4, 9.3) /100 人・年と大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合では，60 カ月まで 3.7～8.7/100 人・年の範囲で推移した。帯状疱疹関連事象の発現率は，投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。

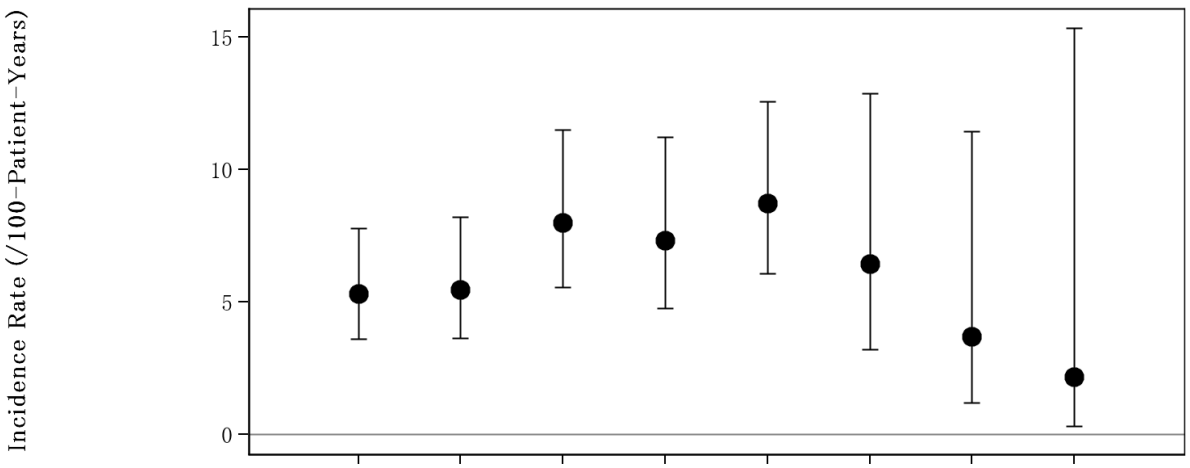
図 2.7.4-3　帯状疱疹関連事象の発現時期別の発現率（SAF）

第 3 相試験併合（全期間）[a]



	0-6	6-12	12<
Exposure, patient-years	374.7	266.4	3.0
# Patients with events	22	15	0
IR per 100-pys	5.9	5.6	0.0
95%CI	(3.9, 8.9)	(3.4, 9.3)	(－, －)

第 2/3 相試験併合 [a]



	0-6	6-12	12-18	18-24	24-36	36-48	48-60	60<
Exposure, patient-years	489.9	421.7	362.9	287.2	332.4	124.2	81.3	46.3
# Patients with events	26	23	29	21	29	8	3	1
IR per 100-pys	5.3	5.5	8.0	7.3	8.7	6.4	3.7	2.2
95%CI	(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)

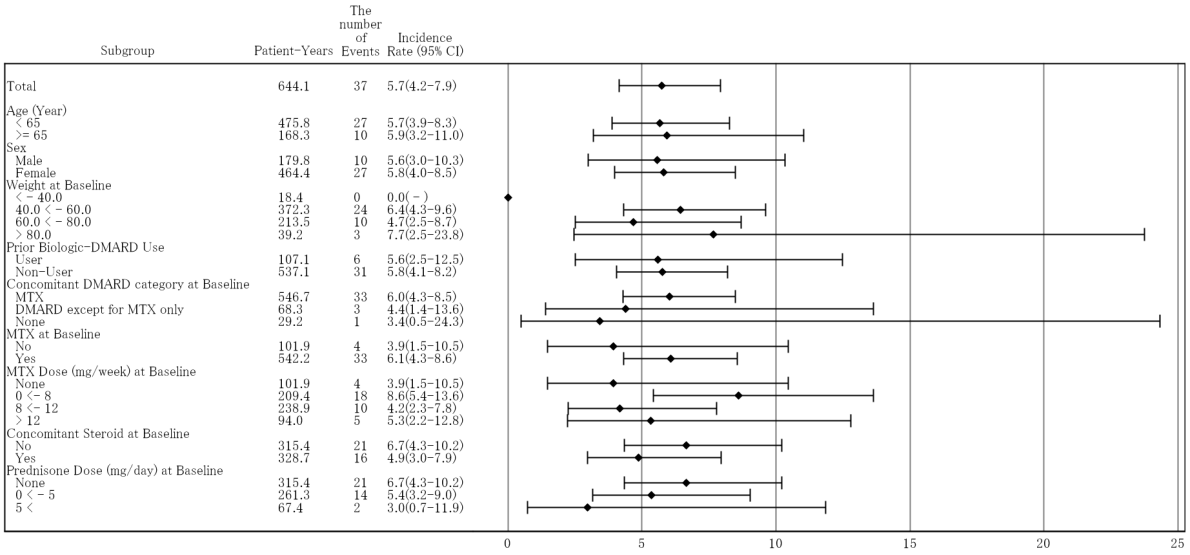
a：ペフィシチニブ投与全例（プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Figure 2.7.4.2.1.5.2.1.F.R.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Figure 2.7.4.2.1.5.2.1.F.R.C

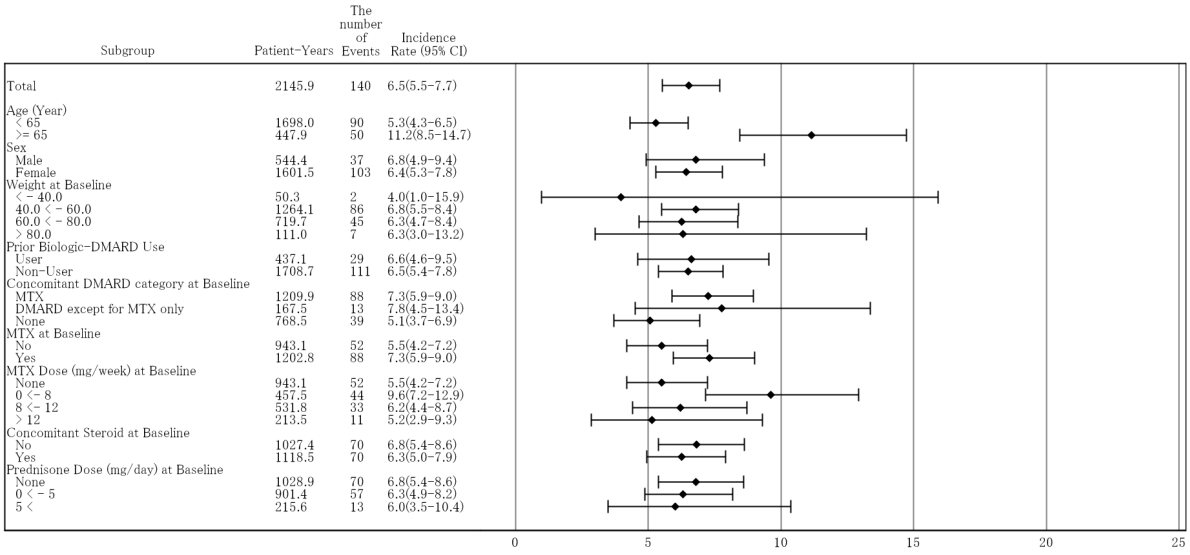
帯状疱疹関連事象の曝露量あたりの発現率について，主な患者背景，前治療薬及び併用薬によるサブグループ解析の結果を図 2.7.4-4 に示した。第 2/3 相試験併合の人年法による発現率（95%信頼区間）は，65 歳未満が 5.3 (4.3, 6.5) /100 人・年，65 歳以上が 11.2 (8.5, 14.7) /100 人・年であり，65 歳以上で発現率が高かった。帯状疱疹の年齢別発症率でみた際に，帯状疱疹の増加は 50 歳以上の発症率上昇が主因子であるとの報告もあり［外山，2011］，本剤においても同様の傾向がみられたものと考えられる。

図 2.7.4-4　帯状疱疹関連事象の曝露量あたりの発現率のサブグループ解析（SAF）

第 3 相試験併合（全期間）[a]



第 2/3 相試験併合 [a]



a：ペフィシチニブ投与全例（プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Figure 2.7.4.2.1.5.2.1.F.S.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Figure 2.7.4.2.1.5.2.1.F.S.C

帯状疱疹関連事象のまとめ

帯状疱疹関連事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率は，プラセボやエタネルセプトに比べて本剤で高い傾向が認められたが，用量依存的な上昇は認められなかった。第 2/3 相試験併合での発現率を，白人を中心に構成された海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）と比べると，海外試験よりも第 2/3 相試験併合で発現率が高かった。このよ

うに日本人集団（又はアジア人）で発現率が高いという結果は類薬のトファシチニブ及びバリシチニブと同じであった。また，帯状疱疹関連事象の定義は明確ではないが，他の関節リウマチ治療薬と日本人集団（又はアジア人）における発現率を比較した場合，生物学的製剤と比べて高く，類薬のトファシチニブ及びバリシチニブとは同程度であった。帯状疱疹関連事象の発現率は，投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。サブグループ解析の結果，65 歳以上で帯状疱疹関連事象の発現率が高かったが，一般に帯状疱疹の増加は 50 歳以上の発症率上昇が主因子であるとの報告もあり［外山，2011］，本剤においても同様の傾向がみられた。なお，継続投与試験［CL-RAJ2］において，播種性帯状疱疹が 1 例に認められた。

(4) ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）

本剤はウイルス感染に対する生体防御において重要な役割を担っている TNF-α，IFNγ 等のサイトカイン産生を抑制することから，前項で述べた帯状疱疹をはじめとする水痘帯状疱疹ウイルスの感染だけでなく，その他のウイルス感染にも注意が必要と考えられる。そこでウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）に関連する有害事象について HLT の Virus identification and serology を用いて集計し，人年法による発現率を表 2.7.4-49 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 0.3 (0.1, 1.2) /100 人・年であり，プラセボの 1.2 (0.2, 8.3) /100 人・年と大きな違いはなかった。エタネルセプトではウイルス再活性化に関連する有害事象の発現はなかった。第 2/3 相試験併合では 0.1 (0.0, 0.4) /100 人・年であった。

ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）に関連する有害事象の一覧を表 2.7.4-50 に示した。本剤投与例については，第 3 相試験［CL-RAJ3］で 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］で A 型インフルエンザウイルス検査が 1 例発現した。いずれの事象も程度は Grade 1 又は Grade 2 であった。B 型肝炎 DNA 増加及び A 型インフルエンザウイルス検査は試験期間中に回復が確認された。第 3 相試験［CL-RAJ4］のプラセボ投与の 1 例でサイトメガロウイルス検査陽性が発現した。また，定義した抽出方法以外にも，継続投与試験［CL-RAJ2］で B 型肝炎再活性化が 1 例認められた（表 2.7.4-51）。

表 2.7.4-49　ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	250.5	0	0.0
		150 mg	255.7	0	0.0
		100 mg + 150 mg	506.3	0	0.0
		合計 [a]	659.7	2	0.3 (0.1, 1.2)
	エタネルセプト		197.3	0	0.0
第 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		61.0	1	1.6 (0.2, 11.6)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.8	0	0.0
		150 mg	63.4	0	0.0
		100 mg + 150 mg	126.2	0	0.0
	エタネルセプト		46.4	0	0.0
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2334.7	3	0.1 (0.0, 0.4)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.2.6.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.2.6.R.A1, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.2.6.R.C

表 2.7.4-50　ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）に関連する有害事象の一覧（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢性別	有害事象（MedDRA PT [b]）	発現日 [c] 回復日 [c]	重篤性程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
第 3 相試験［CL-RAJ3］	ペフィシチニブ 150 mg [d]	A04703	68 歳男性	B 型肝炎 DNA 増加	Day 141 Day 218	非重篤 Grade 2（中等度）	中止	回復	たぶん関連あり
第 3 相試験［CL-RAJ3］	ペフィシチニブ 150 mg [d]	A02005	34 歳女性	C 型肝炎抗体陽性	Day 295 未回復	非重篤 Grad 1（軽度）	該当せず	未回復	否定できる
第 3 相試験［CL-RAJ4］	プラセボ	B07805	73 歳女性	サイトメガロウイルス検査陽性	Day 97 Day 118	非重篤 Grade 2（中等度）	該当せず	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B06302	64 歳男性	A 型インフルエンザウイルス検査	Day 273 Day 279	非重篤 Grade 2（中等度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：各試験での治験薬投与開始日を Day 1 とした

d：12 週時にプラセボからペフィシチニブ 150 mg に切り替えた後の発現

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Appendix 13.2.7.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.7.1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.7.1.1，Appendix 13.2.5.1.4.1，Appendix 13.2.5.1.4.2，CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.6.1

表 2.7.4-51　ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）の定義外の関連事象の一覧（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢 性別	有害事象（MedDRA PT [b]）	発現日 [c] 回復日 [c]	重篤性 程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B13804	70 歳 女性	B 型肝炎再活性化	Day 82 Day 246	重篤 Grade 2（中等度）	中止	回復	たぶん関連あり

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：治験薬投与開始日を Day 1 とした

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.7.1.1，Attachment 1，CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.6.1

ウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）のまとめ

本剤投与例で認められたウイルス再活性化（帯状疱疹を除く）に関連する有害事象は，第 3 相試験［CL-RAJ3］の B 型肝炎 DNA 増加及び C 型肝炎抗体陽性（各 1 例），継続投与試験［CL-RAJ2］の A 型インフルエンザウイルス検査（1 例）であった。いずれの事象も程度は Grade 1 又は Grade 2 であった。B 型肝炎 DNA 増加及び A 型インフルエンザウイルス検査は試験期間中に回復が確認された。第 3 相試験［CL-RAJ4］のプラセボ投与の 1 例でサイトメガロウイルス検査陽性が発現した。また，定義した抽出方法以外にも，継続投与試験［CL-RAJ2］で B 型肝炎再活性化が 1 例認められた。日本においては関節リウマチ患者で B 型肝炎ウイルスの既往感染者の割合が多く［Mori & Fujiyama, 2015］，他の関節リウマチ治療薬での発現報告があることも踏まえ，本剤においても治療にあたり十分な注意が必要と考えられる。

2.7.4.2.1.5.3　悪性腫瘍

慢性の炎症性自己免疫疾患において悪性腫瘍の発現が高くなるとの報告がある［Franks et al, 2012］。また，関節リウマチ患者において，免疫機構に影響を及ぼす可能性のある治療薬の投与は悪性腫瘍の発現リスクにつながることが示唆されており［Krathen et al, 2010; Bongartz et al, 2006］，本剤でも注目すべき有害事象の一つである。

悪性腫瘍の集計には SMQ の Malignant tumours（Broad）を用い，悪性腫瘍（NMSC を除く）については，SMQ の Malignant tumours（Broad）で抽出した悪性腫瘍から，本剤の国内・海外で実施された臨床試験で報告されている NMSC の 3 事象（Carcinoma in situ，Bowen's disease 及び Basal cell carcinoma）を除いた事象として定義した。本項では悪性腫瘍（NMSC を除く）の集計を中心に記載した。悪性腫瘍（NMSC を除く）の曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-52 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 0.6 (0.2, 1.6) /100 人・年であり，プラセボの 1.2 (0.2, 8.3) /100 人・年，エタネルセプトの 0.5 (0.1, 3.6) /100 人・年と大きな違いはなかった。なお，第 3 相試験併合（0～12 週）ではいずれの投与でも悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現はなかった。

第 3 相試験併合（全期間）での悪性腫瘍（NMSC を除く）の内訳について表 2.7.4-53 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）では胃腺癌，結腸癌及び小細胞肺癌が各 1 例（0.2%）に発現した。エタネルセプトでは甲状腺未分化癌が 1 例（0.5%）に発現した。第 2/3 相試験併合の試験期間中に認められた悪性腫瘍（NMSC を含む）の一覧を表 2.7.4-54 に示した。悪性腫瘍（NMSC を含む）は試験期間中に本剤投与例の 22 例に発現したが，本剤投与例で認められた悪性腫瘍の癌腫に大きな偏りはみられなかった。NMSC の発現は継続投与試験［CL-RAJ2］の 2 例（上皮内癌，ボーエン病）であった。なお，試験終了後に本剤投与例の 2 例で悪性腫瘍（子宮肉腫，びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）の発現がみられた（表 2.7.4-55）。

第 2/3 相試験併合での悪性腫瘍（NMSC を除く）の人年法による発現率（95%信頼区間）は 0.9 (0.6, 1.3) /100 人・年であり，海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）の 0.4 (0.1, 1.0) /100 人・年と大きな違いはなかった（表 2.7.4-52）。これらの併合をあわせた第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験含む）の発現率（95%信頼区間）は 0.7 (0.5, 1.0) /100 人・年であり，他の生物学的製剤及び類薬での外国人集団（一部日本人を含む）における発現率と比較すると，アバタセプトで 0.70 (0.56, 0.87) /100 人・年（点滴静注）[a] 及び 0.72 (0.51, 1.01) /100 人・年（皮下注）[b]，サリルマブで 0.5/100 人・年 [c]，トファシチニブで 0.885 (0.671, 1.168) /100 人・年（日本人を含む）[d]，バリシチニブで 0.77 (0.58, 1.01) /100 人・年（日本人を含む）[e] であり，これらの発現率と大きな違いはなかった。

第 2/3 相試験併合での本剤投与例について，国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」のデータベース［Hori et al, 2015］と比較した悪性腫瘍の SIR（95%信頼区間）は，悪性腫瘍（NMSC を含む）で 1.20（0.79, 1.82）であった（CTD 解析報告書 3　Figure 2.7.4.2.1.5.3.1.F.3.C）。これまでに知られている国内臨床研究での関節リウマチ患者の SIR（95%信頼区間）は，IORRA コホートで 1.18（1.02, 1.37）［Yamada et al, 2011］，NinJa コホートで 0.89（0.82, 0.97）［Hashimoto et al, 2015］，SECURE コホートで 0.745（0.667, 0.826）［Harigai et al, 2016］であり，本剤での SIR はこれらの SIR と大きな違いはなかった。なお，悪性腫瘍（NMSC を除く）の SIR は 1.22（0.79, 1.90）であった（CTD 解析報告書 3　Figure 2.7.4.2.1.5.3.2.F.3.C）。

a：オレンシア点滴静注用 250 mg 申請資料概要，b：オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL 申請資料概要，c：ケブザラ皮下注 150 mg シリンジ，同皮下注 200 mg シリンジ，同皮下注 150 mg オートインジェクター，同皮下注 200 mg オートインジェクター審査報告書（平成 29 年 7 月 18 日），d：ゼルヤンツ錠 5 mg 申請資料概要，e：オルミエント錠 2 mg，同錠 4 mg 審査報告書（平成 29 年 5 月 19 日）

表 2.7.4-52　悪性腫瘍（NMSC を除く）の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100 人･年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	250.4	3	1.2 (0.4, 3.7)
		150 mg	255.7	0	0.0
		100 mg + 150 mg	506.1	3	0.6 (0.2, 1.8)
		合計 [a]	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 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		61.1	0	0.0
	ペフィシチニブ	100 mg	62.8	0	0.0
		150 mg	63.4	0	0.0
		100 mg + 150 mg	126.2	0	0.0
	エタネルセプト		46.4	0	0.0
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2332.8	20	0.9 (0.6, 1.3)
海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）	ペフィシチニブ投与全例 [a]		1116.2	4	0.4 (0.1, 1.0)
第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験含む）	ペフィシチニブ投与全例 [a]		3449.1	24	0.7 (0.5, 1.0)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.3.2.1.R.A，Table 2.7.4.2.1.5.3.2.1.R.A1，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.3.2.1.R.C，Table 2.7.4.2.1.5.3.2.1.R.D

表 2.7.4-53　悪性腫瘍（NMSC を除く）の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
悪性腫瘍（NMSC を除く）	3 (1.1%)	0	3 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腺癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
結腸癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
小細胞肺癌	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
甲状腺未分化癌	0	0	0	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.3.2.1.P.A

表 2.7.4-54　悪性腫瘍（NMSC を含む）の一覧（試験期間中の発現）（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤[a]	被験者番号	年齢性別	有害事象（MedDRA PT[b]）	発現日[c]回復又は死亡日[c]	重篤性程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
第 3 相試験［CL-RAJ3］	ペフィシチニブ 100 mg	A70906	65 歳女性	胃腺癌	Day 147 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
第 3 相試験［CL-RAJ3］	ペフィシチニブ 100 mg	A07105	86 歳男性	結腸癌	Day 140 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	否定できる
第 3 相試験［CL-RAJ3］	ペフィシチニブ 100 mg[d]	A15308	55 歳女性	乳癌	Day 216 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
第 3 相試験［CL-RAJ3］	エタネルセプト	A06902	46 歳女性	甲状腺未分化癌	Day 381 Day 547（死亡）	重篤 Grade 4（生命を脅かす）	該当せず	死亡	関連あるかもしれない
第 3 相試験［CL-RAJ4］	ペフィシチニブ 100 mg	B05805	65 歳女性	小細胞肺癌	Day 362 未回復	重篤 Grade 3（高度）	該当せず	未回復	関連あるかもしれない
第 3 相試験［CL-RAJ4］	プラセボ[e]	B16103	67 歳男性	扁平上皮癌[f]	Day 197 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	未回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	A01805	69 歳男性	リンパ腫[g]	Day 83 未回復	重篤 Grade 4（生命を脅かす）	中止	未回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 150 mg	A02403	62 歳女性	結腸癌	Day 487 Day 631	重篤 Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	A04105	78 歳女性	肺の悪性新生物	Day 302 未回復	重篤 Grade 1（軽度）	中止	未回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 50 mg	A10401	64 歳男性	膀胱癌	Day 584 Day 634	重篤 Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	A16404	61 歳女性	胃腺癌	Day 143 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B00803	77 歳男性	骨外性粘液型軟骨肉腫	Day 316 Day 611	重篤 Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B01808	67 歳女性	結腸腺癌	Day 7 Day 81	重篤 Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B02002	65 歳男性	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Day 72 Day 94（死亡）	重篤 Grade 5（死亡）	中止	死亡	たぶん関連あり
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B07301	75 歳女性	ボーエン病	Day 109 Day 125	重篤 Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B09002	69 歳女性	結腸癌	Day 265 未回復	重篤 Grade 4（生命を脅かす）	中止	未回復	否定できる
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 150 mg	B11403	78 歳女性	胃癌	Day 312 Day 380	重篤 Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない

試験名［試験番号］	投与薬剤[a]	被験者番号	年齢性別	有害事象（MedDRA PT[b]）	発現日[c]回復又は死亡日[c]	重篤性程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B15607	59 歳 男性	乳頭様甲状腺癌	Day 71 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	否定できる
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 150 mg	B16607	63 歳 女性	肺腺癌	Day 72 未回復	重篤 Grade 1（軽度）	変更なし	未回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 150 mg	S00703	54 歳 男性	膀胱癌	Day 1598 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	S01713	64 歳 男性	胃癌	Day 103 Day 149	重篤 Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	S02803	64 歳 男性	胃癌	Day 1534 Day 1650	重篤 Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	S03504	51 歳 女性	上皮内癌	Day 1314 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 50 mg	S03528	70 歳 女性	腎癌	Day 203 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした

d：12 週時にプラセボからペフィシチニブ 100 mg に切り替えた後の発現

e：28 週時にプラセボからペフィシチニブ 150 mg に切り替える前の発現

f：有害事象名（医師報告）は試験終了後に「胸腺癌」に変更された

g：有害事象名（医師報告）は試験終了後に「MTX 関連びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」に変更された

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Appendix 13.2.7.1，Attachment 1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1，CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.6.1

表 2.7.4-55　悪性腫瘍（NMSC を含む）の一覧（試験終了後の発現）（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤[a]	被験者番号	年齢性別	有害事象（MedDRA PT[b]）	発現日[c]回復又は死亡日[c]	重篤性程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ投与中止後の発現	S00805	65 歳 女性	子宮肉腫	Day 347 Day 485（死亡）	重篤 判定なし	該当せず	死亡	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ投与中止後の発現	A07804	70 歳 女性	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Day 386 未回復	重篤 判定なし	該当せず	軽快	たぶん関連あり

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

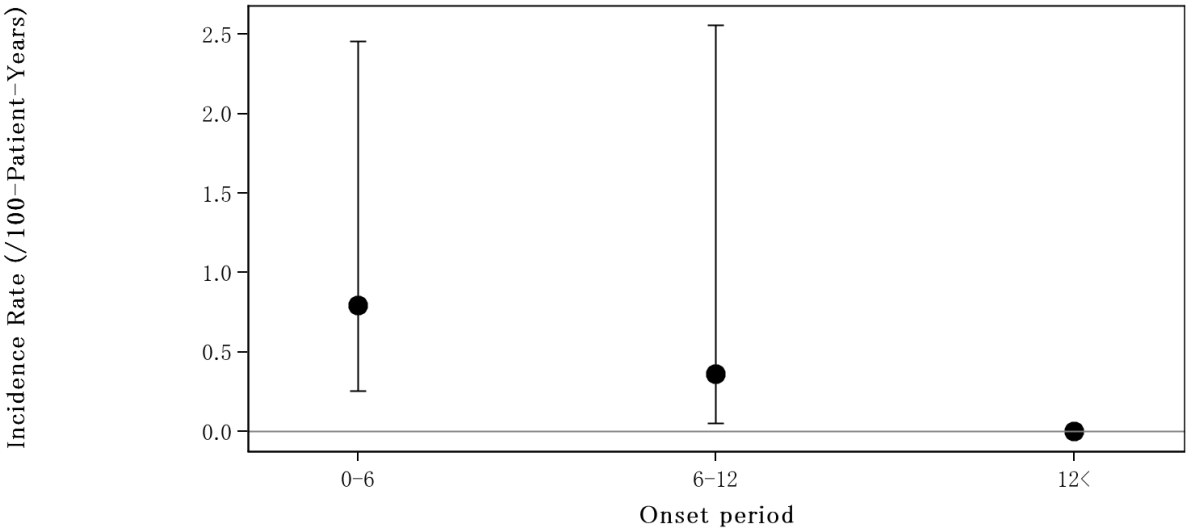
c：治験薬投与開始日を Day 1 とした

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Attachment 1

悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現時期別の発現率を図 2.7.4-5 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は，投与開始初期（0＜ ≤6 カ月）で 0.8 (0.3, 2.5) /100 人・年，6＜ ≤12 カ月で 0.4 (0.1, 2.6) /100 人・年と大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合では，48＜ ≤60 カ月が 2.0 (0.5, 7.9) /100 人・年とわずかに高かったが，それ以外は 48 カ月まで 0.0～1.3/100 人・年の範囲で推移した。悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率は，投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。

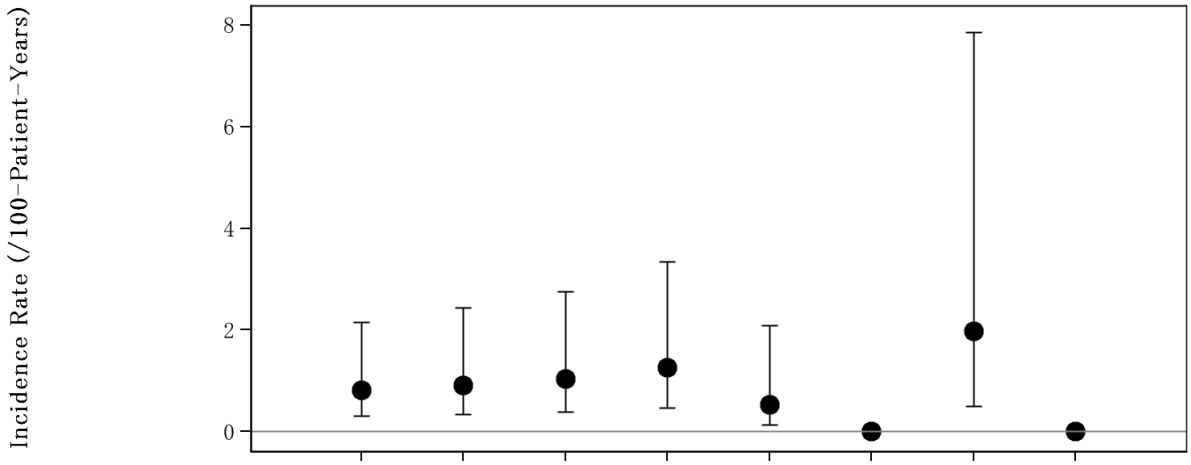
図 2.7.4-5　悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現時期別の発現率（SAF）

第 3 相試験併合（全期間）[a]



	0−6	6−12	12<
Exposure, patient−years	379.0	277.5	3.1
# Patients with events	3	1	0
IR per 100−pys	0.8	0.4	0.0
95%CI	(0.3, 2.5)	(0.1, 2.6)	(− , −)

第 2/3 相試験併合 [a]



	0-6	6-12	12-18	18-24	24-36	36-48	48-60	60<
Exposure, patient-years	494.6	437.3	388.2	319.4	384.3	149.0	101.7	58.4
# Patients with events	4	4	4	4	2	0	2	0
IR per 100-pys	0.8	0.9	1.0	1.3	0.5	0.0	2.0	0.0
95%CI	(0.3, 2.2)	(0.3, 2.4)	(0.4, 2.7)	(0.5, 3.3)	(0.1, 2.1)	(- , -)	(0.5, 7.9)	(- , -)

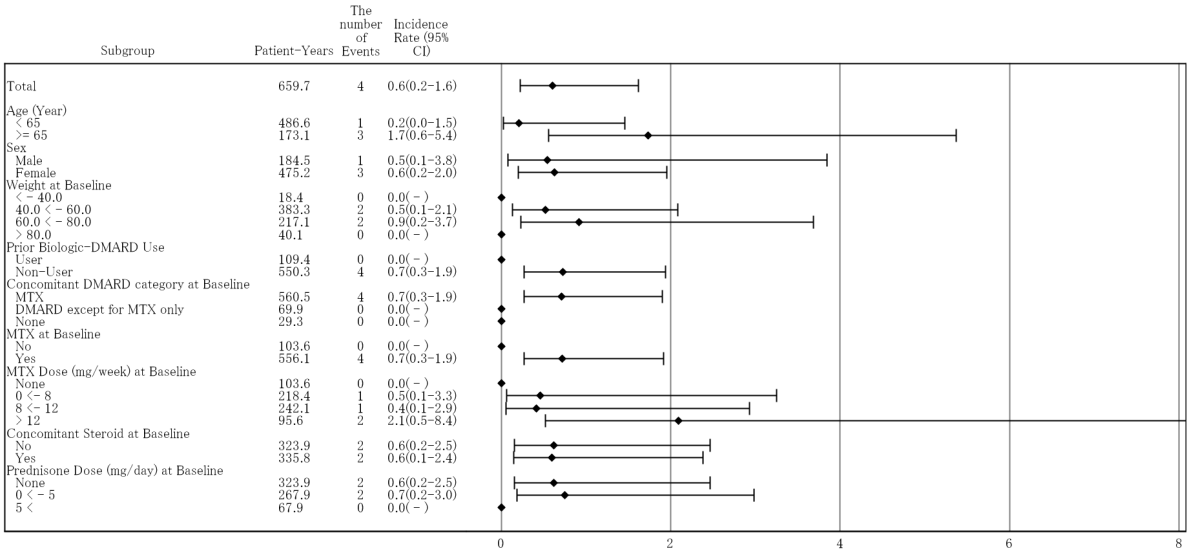
a：ペフィシチニブ投与全例（プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Figure 2.7.4.2.1.5.3.2.F.R.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Figure 2.7.4.2.1.5.3.2.F.R.C

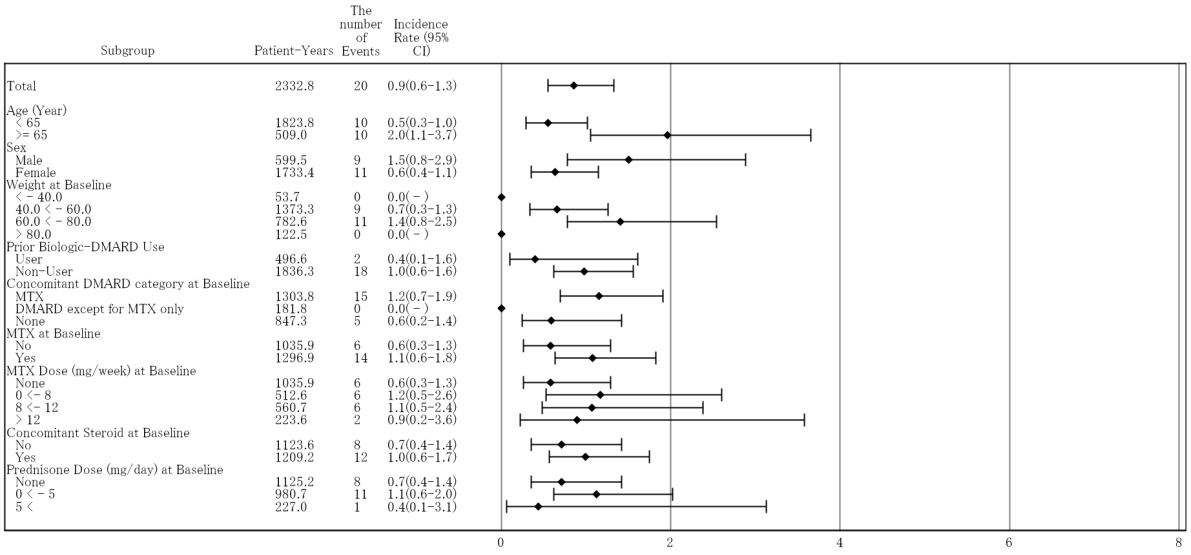
悪性腫瘍（NMSC を除く）の曝露量あたりの発現率について，主な患者背景，前治療薬及び併用薬によるサブグループ解析の結果を図 2.7.4-6 に示した。年齢については，第 2/3 相試験併合で 65 歳未満が 0.5 (0.3, 1.0) /100 人・年，65 歳以上が 2.0 (1.1, 3.7) /100 人・年であり，65 歳以上のサブグループで発現率が高かった。性別については，第 2/3 相試験併合で男性が 1.5 (0.8, 2.9) /100 人・年，女性が 0.6 (0.4, 1.1) /100 人・年であり，男性のサブグループで発現率が高くなる傾向がみられた。その他のサブグループでは大きな違いはみられなかった。

図 2.7.4-6　悪性腫瘍（NMSC を除く）の曝露量あたりの発現率のサブグループ解析（SAF）

第 3 相試験併合（全期間）[a]



第 2/3 相試験併合 [a]



a：ペフィシチニブ投与全例（プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Figure 2.7.4.2.1.5.3.2.F.S.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Figure 2.7.4.2.1.5.3.2.F.S.C

悪性腫瘍のまとめ

悪性腫瘍（NMSC を含む）は，試験期間中に第 2/3 相試験併合の本剤投与例で 22 例に発現した。そのうち，NMSC の発現は 2 例（上皮内癌，ボーエン病）であった。また，本剤投与例で認められた悪性腫瘍の癌腫に大きな偏りはみられなかった。第 3 相試験併合での人年法による悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率について，本剤，プラセボ，エタネルセプト間で大きな違いはなかっ

た。また，第 2/3 相試験併合と海外第 2 相試験併合（RA21/RA22/RA25）での本剤の発現率に大きな違いはなかった。これらの併合をあわせた第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験含む）での本剤の悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率は，他の関節リウマチ治療薬での外国人集団（一部日本人を含む）における発現率と比較しても大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合での本剤投与例について，国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」のデータベース［Hori et al, 2015］と比較した悪性腫瘍（NMSC を含む）の SIR は，国内臨床研究での関節リウマチ患者の悪性腫瘍の SIR と大きな違いはなかった。悪性腫瘍（NMSC を除く）の発現率は，投与期間が長くなるにつれて上昇する傾向はみられなかった。サブグループ解析の結果，65 歳以上で発現率が高く，男性で発現率が少し高くなる傾向が認められたが，その他のサブグループで大きな違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.5.4　悪性リンパ腫

日本人の関節リウマチ患者を対象とした調査では，悪性腫瘍のなかでもリンパ腫の発現リスクが高いことが知られている［Hashimoto et al, 2015］ことから，本剤の臨床試験でも発現状況を検討することとした。

悪性リンパ腫について SMQ の Malignant lymphomas（Broad）を用いて集計し，第 2/3 相試験併合の試験期間中に認められた悪性リンパ腫の一覧を表 2.7.4-56 に示した。悪性リンパ腫は，継続投与試験［CL-RAJ2］の試験期間中にリンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が各 1 例に発現した。いずれの事象も本剤との関連性は否定されなかった。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例は死亡に至った。リンパ腫の 1 例は試験中止後に報告事象名が MTX 関連びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と変更され，試験中止後も経過観察継続中である。また，継続投与試験［CL-RAJ2］の試験終了後にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 1 例に発現した。本剤との関連性は否定されなかった（表 2.7.4-57）。なお，これら 3 例のいずれの患者においても MTX による関節リウマチ治療を行っていたことが確認されており，MTX との関連性は否定されなかった。

第 2/3 相試験併合での本剤投与例について，国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」のデータベース［Hori et al, 2015］と比較した悪性リンパ腫の SIR（95%信頼区間）は 4.11（1.03, 16.43）であった。これまでに知られている国内臨床研究での関節リウマチ患者の SIR（95%信頼区間）は，IORRA コホートで 6.07（3.71, 9.37）［Yamada et al, 2011］，NinJa コホートで 3.43（2.59, 4.28）［Hashimoto et al, 2015］, SECURE コホートで 6.183（4.809, 7.643）［Harigai et al, 2016］であり，本剤での SIR はこれらの SIR の範囲内であった。

表 2.7.4-56　悪性リンパ腫の一覧（試験期間中の発現）（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢性別	有害事象（MedDRA PT [b]）	発現日 [c] 回復又は死亡日 [c]	重篤性程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	A01805	69 歳 男性	リンパ腫 [d]	Day 83 未回復	重篤 Grade 4（生命を脅かす）	中止	未回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B02002	65 歳 男性	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Day 72 Day 94（死亡）	重篤 Grade 5（死亡）	中止	死亡	たぶん関連あり

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：治験薬投与開始日を Day 1 とした

d：有害事象名（医師報告）は試験終了後に「MTX 関連びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」に変更された

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1

表 2.7.4-57　悪性リンパ腫の一覧（試験終了後の発現）（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢性別	有害事象（MedDRA PT [b]）	発現日 [c] 回復日 [c]	重篤性程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ投与中止後の発現	A07804	70 歳 女性	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Day 386 未回復	重篤 判定なし	該当せず	軽快	たぶん関連あり

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：治験薬投与開始日を Day 1 とした

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Attachment 1

<u>悪性リンパ腫のまとめ</u>

悪性リンパ腫は，継続投与試験［CL-RAJ2］の試験期間中にリンパ腫及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が各 1 例に発現した。いずれの事象も本剤との関連性は否定されなかった。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例は死亡に至った。リンパ腫の 1 例は試験中止後に報告事象名が MTX 関連びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と変更され，試験中止後も経過観察継続中である。また，継続投与試験［CL-RAJ2］の試験終了後にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が 1 例に発現した。本剤との関連性は否定されなかった。なお，これら 3 例のいずれの患者においても MTX による関節リウマチ治療を行っていたことが確認されており，MTX との関連性は否定されなかった。第 2/3 相試験併合での本剤投与例について，国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」のデータベース［Hori et al, 2015］と比較した悪性リンパ腫の SIR は，国内臨床研究での関節リウマチ患者の悪性リンパ腫の SIR の範囲内であった。

2.7.4.2.1.5.5 脂質異常症

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［循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告），2012］。抗 IL-6 受容体抗体のトシリズマブ［Nishimoto et al, 2004］や類薬のトファシチニブ［Souto et al, 2015］及びバリシチニブ［Taylor et al, 2018］では，関節リウマチ患者への投与時にコレステロールや中性脂肪等の上昇が認められるとの報告があり，本剤や併用薬であるステロイドによる脂質上昇の可能性も含めて，関節リウマチ治療に際しては脂質のコントロールは重要な課題と考えられた。

脂質異常症に関連する有害事象について SMQ の Dyslipidaemia（Broad）を用いて集計し，曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-58 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 8.5 (6.5, 11.1) /100 人・年であり，プラセボの 3.5 (1.1, 10.9) /100 人・年，エタネルセプトの 2.6 (1.1, 6.2) /100 人･年よりも本剤の発現率が高い傾向がみられた。本剤 100 mg と 150 mg の発現率を比べると，本剤 100 mg で 5.8 (3.4, 9.7) /100 人･年，本剤 150 mg で 9.8 (6.6, 14.7) /100 人・年であり，本剤 150 mg でより高い傾向がみられた。

脂質異常症に関連する有害事象の内訳について，第 3 相試験併合（全期間）を表 2.7.4-59 に，第 3 相試験併合（0～12 週）を表 2.7.4-60 にそれぞれ示した。第 3 相試験併合（全期間）の本剤（100 mg + 150 mg）では脂質異常症が 2.2%（12/554 例）と最も多かった。第 3 相試験併合（0～12 週）の本剤（100 mg + 150 mg）でも脂質異常症が 1.4%（8/554 例）と最も多かった。

表 2.7.4-58 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（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人･年）	発現例数	100 人･年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	243.0	14	5.8 (3.4, 9.7)
		150 mg	243.8	24	9.8 (6.6, 14.7)
		100 mg + 150 mg	486.8	38	7.8 (5.7, 10.7)
		合計 [a]	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 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		61.1	2	3.3 (0.8, 13.1)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.8	7	11.1 (5.3, 23.4)
		150 mg	63.1	6	9.5 (4.3, 21.1)
		100 mg + 150 mg	126.0	13	10.3 (6.0, 17.8)
	エタネルセプト		46.4	1	2.2 (0.3, 15.3)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2122.6	118	5.6 (4.6, 6.7)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.5.R.A，Table 2.7.4.2.1.5.5.R.A1，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.5.R.C

表 2.7.4-59　脂質異常症に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
脂質異常症に関連する有害事象	14 (5.0%)	24 (8.7%)	38 (6.9%)	5 (2.5%)
脂質異常症	7 (2.5%)	5 (1.8%)	12 (2.2%)	2 (1.0%)
高コレステロール血症	3 (1.1%)	6 (2.2%)	9 (1.6%)	1 (0.5%)
高脂血症	1 (0.4%)	6 (2.2%)	7 (1.3%)	0
血中コレステロール増加	2 (0.7%)	3 (1.1%)	5 (0.9%)	1 (0.5%)
高トリグリセリド血症	0	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0
脂質異常	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.5%)
血中トリグリセリド増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
低比重リポ蛋白増加	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.5.P.A

表 2.7.4-60　脂質異常症に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
脂質異常症に関連する有害事象	2 (0.7%)	7 (2.5%)	6 (2.2%)	13 (2.3%)	1 (0.5%)
脂質異常症	0	5 (1.8%)	3 (1.1%)	8 (1.4%)	0
高脂血症	0	0	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0
血中コレステロール増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
高コレステロール血症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
高トリグリセリド血症	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
低比重リポ蛋白増加	1 (0.4%)	0	0	0	0

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.5.P.A1

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について，主な患者背景及び併用薬によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4-61 に示した。年齢について，第 2/3 相試験併合で 65 歳未満が 4.8 (3.9, 6.0) /100 人・年，65 歳以上が 8.3 (6.0, 11.5) /100 人・年であり，65 歳以上で発現率が高い傾向がみられた。ステロイドの併用について，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計でステロイド併用なしが 6.3 (4.1, 9.8) /100 人・年，ステロイド併用ありが 10.6 (7.6, 14.9) /100 人・年であり，ステロイド併用ありで発現率が高い傾向がみられた。併用ステロイドの用量については，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計で併用なしが 6.3 (4.1, 9.8) /100 人・年，0 < ≤5 mg/日が 9.3 (6.2, 13.9) /100 人・年，> 5 mg/日が 16.1 (8.7, 29.9) /100 人・年であり，高用量のサブグループほど発現率が高くなる傾向がみられた。

表 2.7.4-61　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のサブグループ解析（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
年齢	< 65 歳	3/60.0 5.0 (1.6, 15.5)	7/176.0 4.0 (1.9, 8.3)	17/183.6 9.3 (5.8, 14.9)	24/359.6 6.7 (4.5, 10.0)	37/470.0 7.9 (5.7, 10.9)	5/149.3 3.3 (1.4, 8.0)	81/1677.8 4.8 (3.9, 6.0)
	≥ 65 歳	0/25.5 0.0	7/67.1 10.4 (5.0, 21.9)	7/60.2 11.6 (5.5, 24.4)	14/127.3 11.0 (6.5, 18.6)	17/164.5 10.3 (6.4, 16.6)	0/44.9 0.0	37/444.7 8.3 (6.0, 11.5)
性別	男性	1/25.9 3.9 (0.5, 27.5)	3/72.9 4.1 (1.3, 12.8)	5/64.5 7.7 (3.2, 18.6)	8/137.4 5.8 (2.9, 11.6)	15/179.7 8.3 (5.0, 13.8)	2/59.2 3.4 (0.8, 13.5)	31/548.0 5.7 (4.0, 8.0)
	女性	2/59.6 3.4 (0.8, 13.4)	11/170.1 6.5 (3.6, 11.7)	19/179.3 10.6 (6.8, 16.6)	30/349.4 8.6 (6.0, 12.3)	39/454.9 8.6 (6.3, 11.7)	3/135.0 2.2 (0.7, 6.9)	87/1574.6 5.5 (4.5, 6.8)
体重	≤ 40.0 kg	0/1.8 0.0	0/5.6 0.0	1/8.5 11.8 (1.7, 83.6)	1/14.0 7.1 (1.0, 50.5)	1/18.1 5.5 (0.8, 39.3)	0/8.6 0.0	2/52.9 3.8 (0.9, 15.1)
	40.0 < ≤ 60.0 kg	2/49.0 4.1 (1.0, 16.3)	11/145.6 7.6 (4.2, 13.6)	16/141.1 11.3 (6.9, 18.5)	27/286.6 9.4 (6.5, 13.7)	34/367.2 9.3 (6.6, 13.0)	3/117.9 2.5 (0.8, 7.9)	69/1229.6 5.6 (4.4, 7.1)
	60.0 < ≤ 80.0 kg	1/29.9 3.3 (0.5, 23.7)	3/75.2 4.0 (1.3, 12.4)	5/81.3 6.2 (2.6, 14.8)	8/156.5 5.1 (2.6, 10.2)	14/210.5 6.7 (3.9, 11.2)	2/61.1 3.3 (0.8, 13.1)	40/726.2 5.5 (4.0, 7.5)
	> 80.0 kg	0/4.8 0.0	0/16.7 0.0	1/12.6 7.9 (1.1, 56.4)	1/29.3 3.4 (0.5, 24.3)	4/38.4 10.4 (3.9, 27.8)	0/6.6 0.0	6/113.5 5.3 (2.4, 11.8)
	不明	-	-	1/0.4 268.6 (37.8, 1906.6)	1/0.4 268.6 (37.8, 1906.6)	1/0.4 268.6 (37.8, 1906.6)	-	1/0.4 268.6 (37.8, 1906.6)
併用 DMARD の種類（開始時）	MTX	2/76.0 2.6 (0.7, 10.5)	12/209.8 5.7 (3.2, 10.1)	19/210.7 9.0 (5.8, 14.1)	31/420.6 7.4 (5.2, 10.5)	44/541.4 8.1 (6.0, 10.9)	1/113.5 0.9 (0.1, 6.3)	70/1209.6 5.8 (4.6, 7.3)
	MTX 以外の DMARD のみ	1/6.7 14.9 (2.1, 105.7)	2/21.5 9.3 (2.3, 37.2)	2/24.6 8.1 (2.0, 32.5)	4/46.1 8.7 (3.3, 23.1)	5/66.6 7.5 (3.1, 18.1)	4/58.2 6.9 (2.6, 18.3)	12/160.7 7.5 (4.2, 13.2)
	併用なし	0/2.8 0.0	0/11.7 0.0	3/8.5 35.3 (11.4, 109.5)	3/20.2 14.9 (4.8, 46.1)	5/26.6 18.8 (7.8, 45.1)	0/22.5 0.0	36/752.3 4.8 (3.5, 6.6)
MTX の併用（開始時）	なし	1/10.1 9.9 (1.4, 70.6)	2/35.2 5.7 (1.4, 22.7)	5/35.1 14.3 (5.9, 34.2)	7/70.3 10.0 (4.7, 20.9)	11/97.4 11.3 (6.3, 20.4)	4/80.7 5.0 (1.9, 13.2)	49/919.3 5.3 (4.0, 7.1)
	あり	2/75.4 2.7 (0.7, 10.6)	12/207.8 5.8 (3.3, 10.2)	19/208.7 9.1 (5.8, 14.3)	31/416.6 7.4 (5.2, 10.6)	43/537.1 8.0 (5.9, 10.8)	1/113.5 0.9 (0.1, 6.3)	69/1203.3 5.7 (4.5, 7.3)

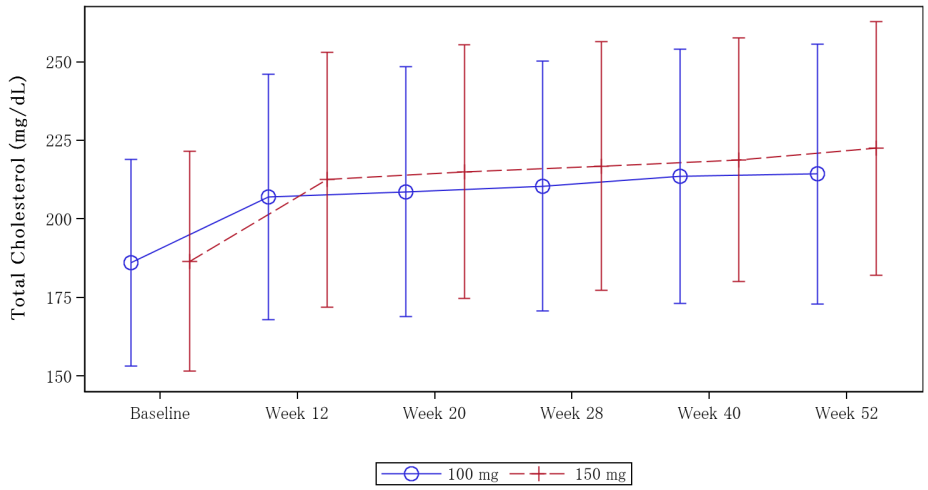
サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
併用 MTX の用量(開始時)	併用なし	1/10.1 9.9 (1.4, 70.6)	2/35.2 5.7 (1.4, 22.7)	5/35.1 14.3 (5.9, 34.2)	7/70.3 10.0 (4.7, 20.9)	11/97.4 11.3 (6.3, 20.4)	4/80.7 5.0 (1.9, 13.2)	49/919.3 5.3 (4.0, 7.1)
	0 < ≤8 mg/週	0/34.7 0.0	3/70.8 4.2 (1.4, 13.1)	7/82.9 8.4 (4.0, 17.7)	10/153.7 6.5 (3.5, 12.1)	16/212.3 7.5 (4.6, 12.3)	1/41.3 2.4 (0.3, 17.2)	29/477.0 6.1 (4.2, 8.7)
	8 < ≤12 mg/週	1/26.6 3.8 (0.5, 26.7)	9/105.5 8.5 (4.4, 16.4)	9/91.2 9.9 (5.1, 19.0)	18/196.6 9.2 (5.8, 14.5)	20/232.2 8.6 (5.6, 13.3)	0/30.8 0.0	32/516.0 6.2 (4.4, 8.8)
	> 12 mg/週	1/14.1 7.1 (1.0, 50.5)	0/31.6 0.0	3/34.6 8.7 (2.8, 26.9)	3/66.2 4.5 (1.5, 14.1)	7/92.6 7.6 (3.6, 15.9)	0/41.4 0.0	8/210.3 3.8 (1.9, 7.6)
ステロイド併用（開始時）	なし	1/42.4 2.4 (0.3, 16.7)	7/120.8 5.8 (2.8, 12.2)	10/121.9 8.2 (4.4, 15.2)	17/242.8 7.0 (4.4, 11.3)	20/315.0 6.3 (4.1, 9.8)	2/107.3 1.9 (0.5, 7.5)	47/1034.2 4.5 (3.4, 6.0)
	あり	2/43.1 4.6 (1.2, 18.6)	7/122.2 5.7 (2.7, 12.0)	14/121.9 11.5 (6.8, 19.4)	21/244.1 8.6 (5.6, 13.2)	34/319.6 10.6 (7.6, 14.9)	3/86.9 3.5 (1.1, 10.7)	71/1088.4 6.5 (5.2, 8.2)
併用ステロイドの用量（開始時）	併用なし	1/42.4 2.4 (0.3, 16.7)	7/120.8 5.8 (2.8, 12.2)	10/121.9 8.2 (4.4, 15.2)	17/242.8 7.0 (4.4, 11.3)	20/315.0 6.3 (4.1, 9.8)	2/107.3 1.9 (0.5, 7.5)	47/1035.8 4.5 (3.4, 6.0)
	0 < ≤5 mg/日	0/35.8 0.0	6/99.9 6.0 (2.7, 13.4)	9/94.6 9.5 (5.0, 18.3)	15/194.5 7.7 (4.7, 12.8)	24/257.4 9.3 (6.2, 13.9)	2/67.4 3.0 (0.7, 11.9)	55/890.7 6.2 (4.7, 8.0)
	> 5 mg/日	2/7.3 27.4 (6.9, 109.6)	1/22.3 4.5 (0.6, 31.8)	5/27.3 18.3 (7.6, 44.0)	6/49.6 12.1 (5.4, 26.9)	10/62.2 16.1 (8.7, 29.9)	1/19.6 5.1 (0.7, 36.3)	16/196.1 8.2 (5.0, 13.3)

上段：発現例数／曝露量（人・年），中段：発現率（/100 人・年），下段：発現率（/100 人・年）の 95%信頼区間
a：プラセボ投与時（ペフィシチニブ投与への切り替えまで）の発現
b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む
Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.5.S.R.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.5.S.R.C

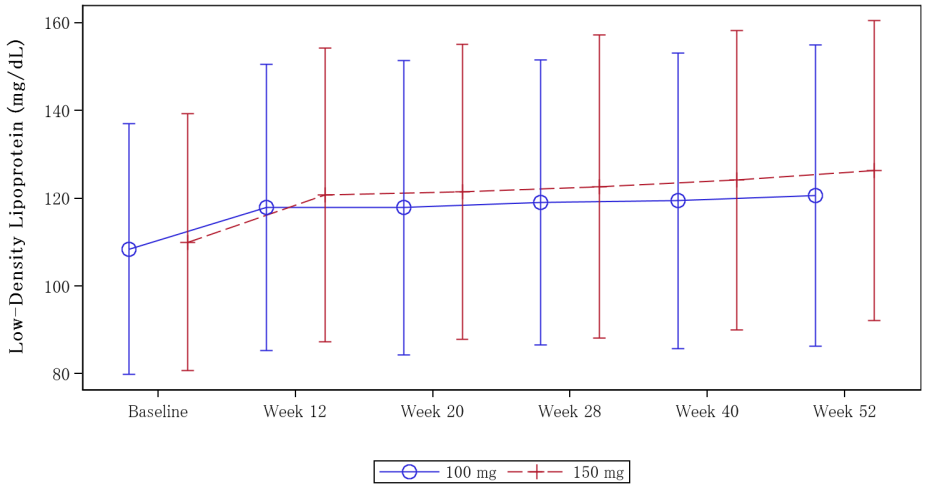
脂質パラメータの総コレステロール，低比重リポタンパク（LDL）コレステロール，高比重リポタンパク（HDL）コレステロール，LDL/HDL 比及びトリグリセリドについて，第 3 相試験併合（全期間）での平均値（SD）の推移を図 2.7.4-7 に示した。本剤 100 mg 及び 150 mg のいずれも，総コレステロール，LDL コレステロール，HDL コレステロール及びトリグリセリドで上昇する傾向が認められた。また，LDL/HDL 比は低下する傾向が認められた。なお，平均値の推移を 0～12 週と 12 週以降で比較すると，0～12 週の変動に比べて 12 週以降の変動は緩やかな傾向がみられた。

図 2.7.4-7　脂質パラメータの平均値（SD）の推移：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

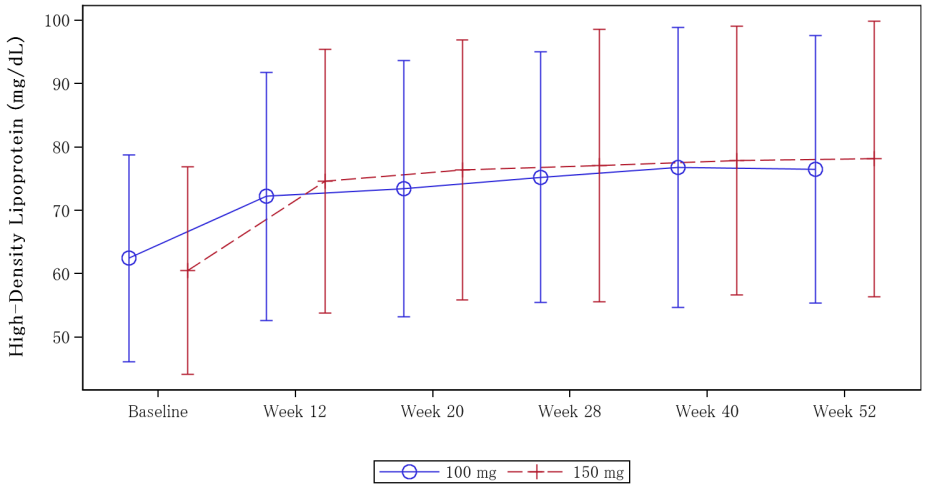
総コレステロール（基準値：120～219 mg/dL）



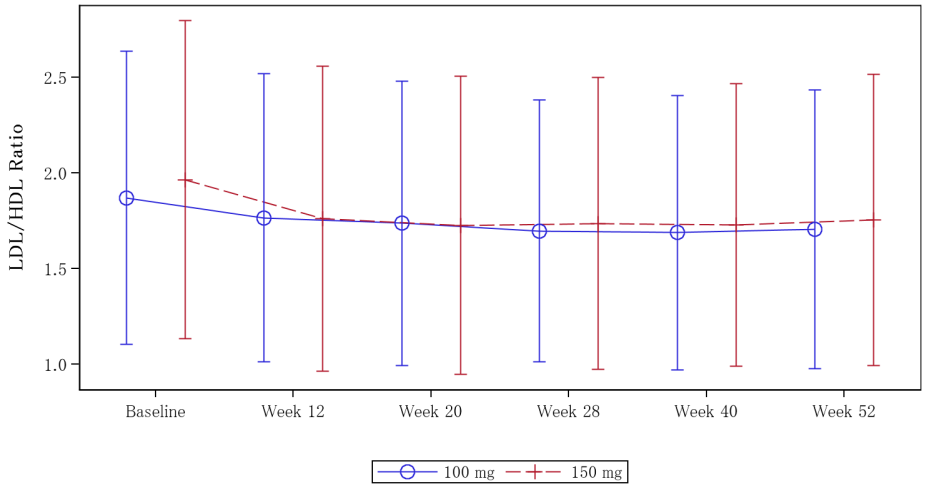
LDL コレステロール（基準値：65～139 mg/dL）



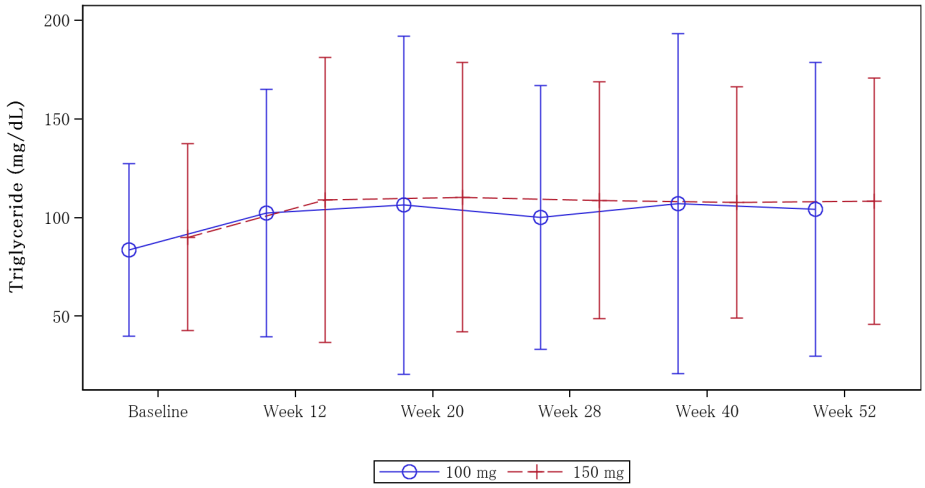
HDL コレステロール（基準値：男性 40～85 mg/dL，女性 40～95 mg/dL）



LDL/HDL 比



トリグリセリド（基準値：30～149 mg/dL）



Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Figure 2.7.4.2.1.5.5.F.1.A

主要な脂質異常症治療薬であるスタチンの併用による脂質パラメータの変化を検討した。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］で，脂質異常症やそれに関連する有害事象に対してスタチンが投与された患者（39 例）について，スタチン投与開始前後の脂質パラメータの推移を図 2.7.4-8 に示した。脂質パラメータのうち，LDL コレステロール値の改善と LDL/HDL 比の改善が認められた。また，スタチン投与後の脂質パラメータの推移について下記 2 つの基準を設定し，基準を達成した患者の割合を表 2.7.4-62 に示した。

- コントロール定義 1：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。
- コントロール定義 2：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 [a]

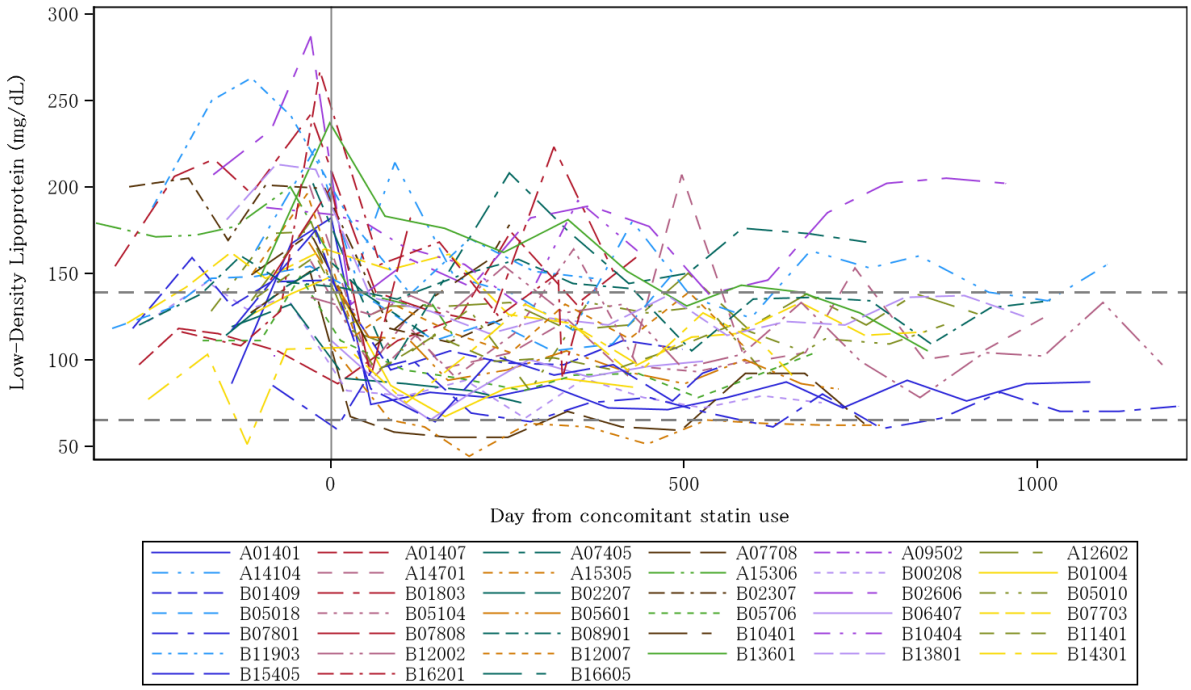
条件 2：正常上限以上かつベースライン測定値以下 [b]

a：HDL コレステロールでは正常下限以上
b：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

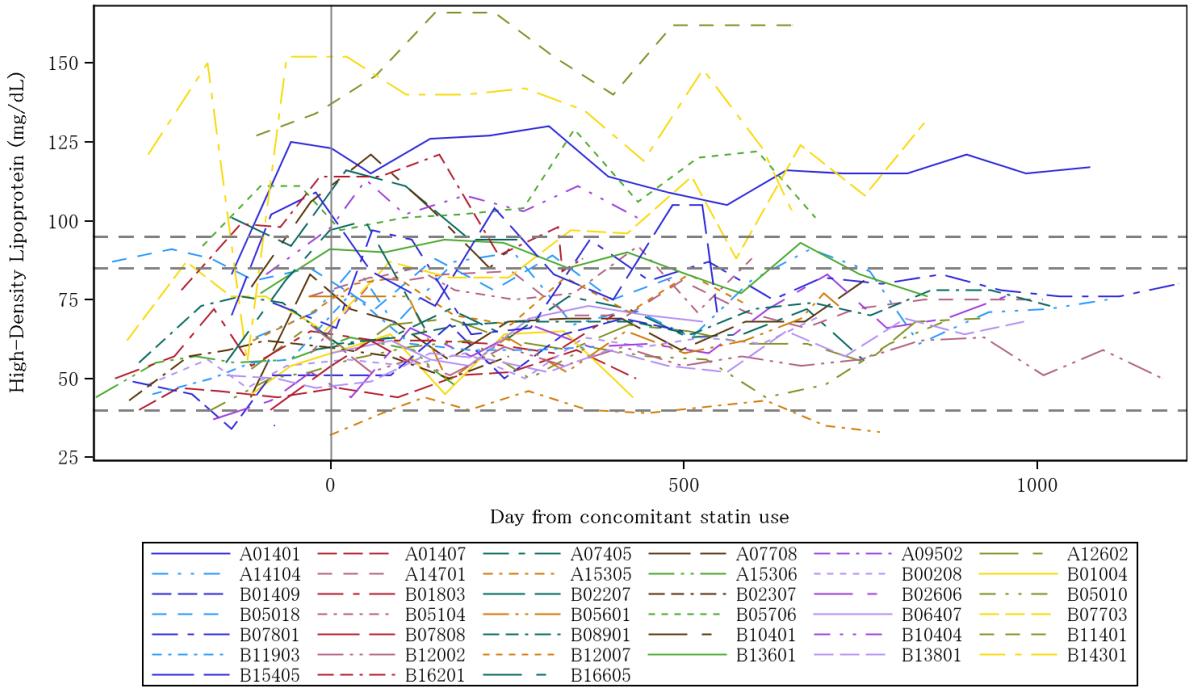
コントロール定義 1 では，いずれの脂質パラメータでも 76.9%～97.4%の患者でスタチン投与によるコントロールが達成されていた。コントロール定義 2 では，コントロール定義 1 と比べ達成割合が低いものの，多くの患者でコントロールが達成されていた。以上より，本剤投与中であっても，スタチンの投与により脂質パラメータのコントロールが可能であることが示唆された。

図 2.7.4-8　スタチン投与開始前後の脂質パラメータの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

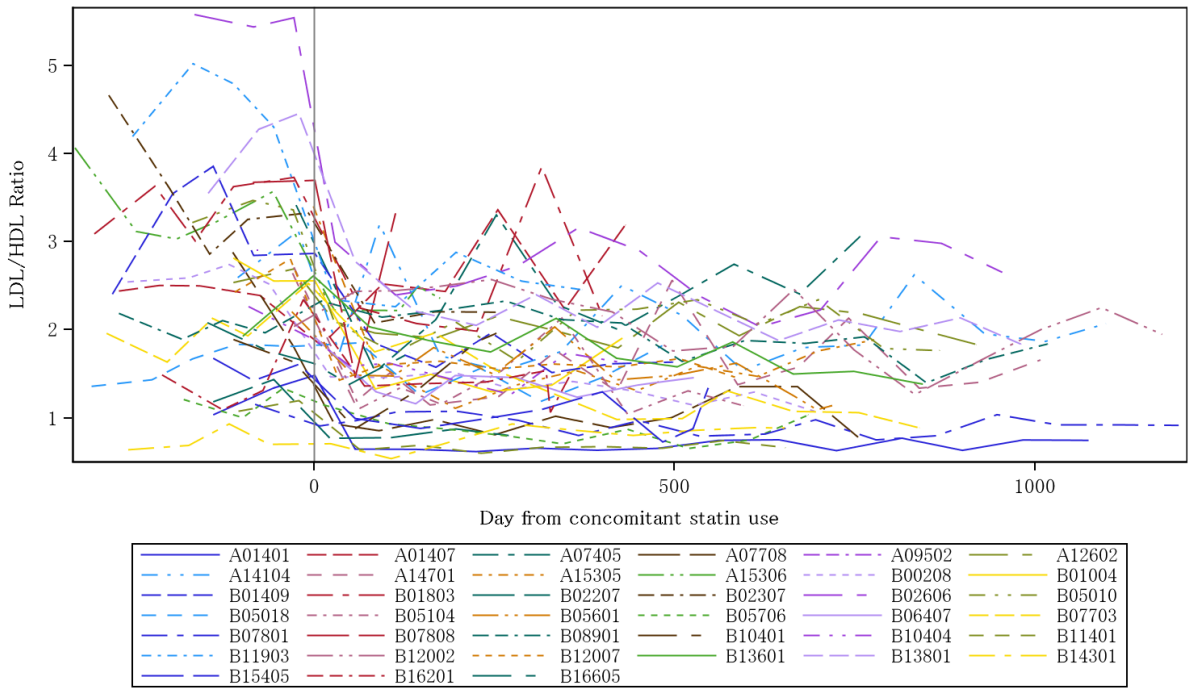
LDL コレステロール（基準値：65～139 mg/dL）



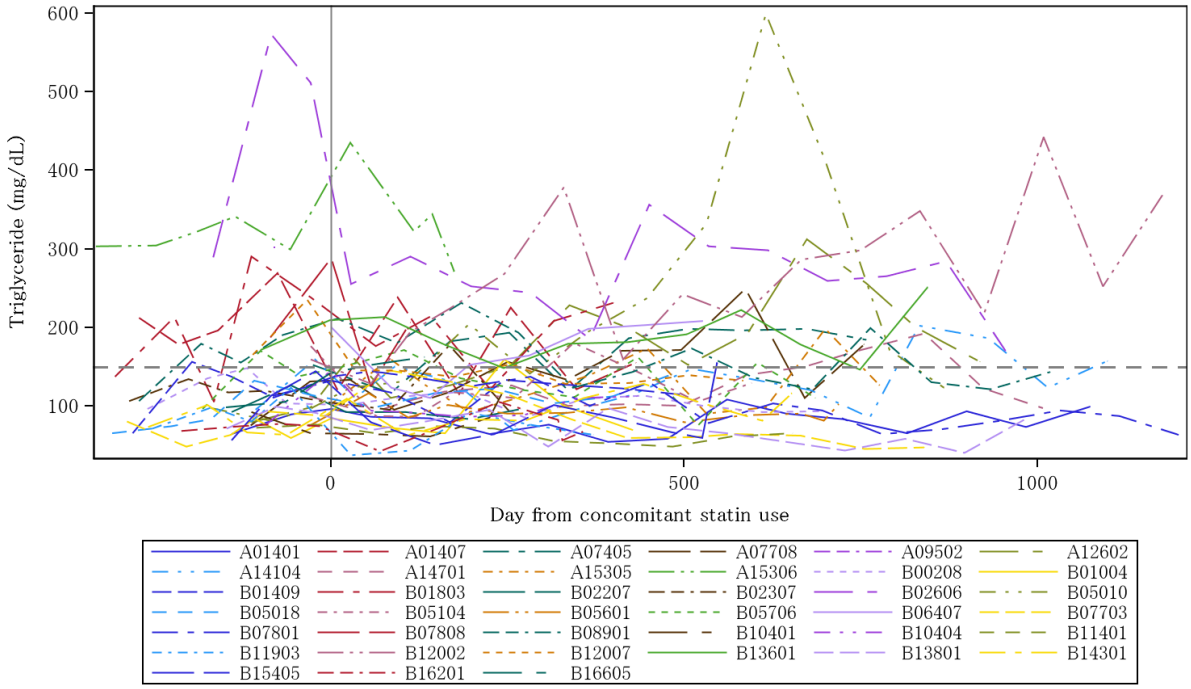
HDL コレステロール（基準値：男性 40～85 mg/dL，女性 40～95 mg/dL）



LDL/HDL 比



トリグリセリド（基準値：30～149 mg/dL）



第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］での経過に加え，継続投与試験［CL-RAJ2］移行後の経過も含む

Source：CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Figure 2.7.4.2.1.5.5.F.2.A

表 2.7.4-62　スタチン投与によるコントロール達成割合：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

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 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］での経過を対象とする

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.5.2.1.A，Table 2.7.4.2.1.5.5.2.2.A，Table 2.7.4.2.1.5.5.2.3.A，Table 2.7.4.2.1.5.5.2.4.A

脂質異常症のまとめ

脂質異常症に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率はプラセボ及びエタネルセプトに比べ本剤で高い傾向がみられた。また，本剤 100 mg と 150 mg を比べると本剤 150 mg で発現率が高い傾向であった。脂質異常症に関連する有害事象で最も多く認められたのは，第 3 相試験併合の全期間，0～12 週ともに脂質異常症であった。サブグループ解析の結果，65 歳以上のサブグループで脂質異常症に関連する有害事象の 100 人・年あたりの発

現率が高い傾向がみられ，ステロイド併用ありのサブグループ，さらに併用ステロイドの用量がより多いサブグループで発現率が高い傾向がみられた。第 3 相試験併合（全期間）での脂質パラメータの平均値の推移をみると，本剤 100 mg 及び 150 mg のいずれも，総コレステロール，LDL コレステロール及び HDL コレステロール及びトリグリセリドで上昇する傾向が認められ，LDL/HDL 比は低下する傾向が認められた。有害事象に対してスタチンが投与された患者の脂質パラメータの推移について，脂質コントロールの基準を設定し，達成した割合を検討した結果，本剤投与中であってもスタチンの投与により脂質パラメータのコントロールが可能であることが示唆された。

2.7.4.2.1.5.6　心・脳血管系の有害事象

脳卒中や心筋梗塞等の有害事象の発現率を検討するために，主要心血管イベントの定義を参考に，SMQ の Cardiac failure（Narrow），Ischaemic heart disease（Narrow）及び Ischaemic central nervous system vascular conditions（Narrow）を用いて集計した。

心・脳血管系の有害事象の曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-63 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 0.3 (0.1, 1.2) /100 人・年であり，プラセボの 1.2 (0.2, 8.3) /100 人・年，エタネルセプトの 1.0 (0.3, 4.1) /100 人・年と大きな違いはなかった。

心・脳血管系の有害事象の内訳について，第 3 相試験併合（全期間）を表 2.7.4-64 に，第 3 相試験併合（0～12 週）を表 2.7.4-65 にそれぞれ示した。第 3 相試験併合（全期間）では，本剤（100 mg + 150 mg）で脳梗塞及びラクナ梗塞がそれぞれ 0.2%（1/554 例）に発現した。これらの事象はすべて 0～12 週に発現した。

表 2.7.4-63　心・脳血管系の有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	249.6	1	0.4 (0.1, 2.8)
		150 mg	254.8	1	0.4 (0.1, 2.8)
		100 mg + 150 mg	504.5	2	0.4 (0.1, 1.6)
		合計 [a]	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 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		60.9	1	1.6 (0.2, 11.7)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.7	1	1.6 (0.2, 11.3)
		150 mg	63.3	1	1.6 (0.2, 11.2)
		100 mg + 150 mg	125.9	2	1.6 (0.4, 6.3)
	エタネルセプト		46.3	1	2.2 (0.3, 15.3)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2325.5	11	0.5 (0.3, 0.9)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.4.1.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.4.1.R.A1, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.4.1.R.C

表 2.7.4-64　心・脳血管系の有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
心・脳血管系の有害事象	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (1.0%)
脳梗塞	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
ラクナ梗塞	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (0.5%)
頚動脈硬化症	0	0	0	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.4.1.P.A

表 2.7.4-65　心・脳血管系の有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
心・脳血管系の有害事象	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	1 (0.5%)
脳梗塞	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
ラクナ梗塞	1 (0.4%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
一過性脳虚血発作	0	0	0	0	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.4.1.P.A1

心・脳血管系の有害事象の曝露量あたりの発現率について，主な患者背景及び併用薬によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4-66 に示した。いずれのサブグループ因子についても各サブグループの曝露量あたりの発現率に大きな違いはなかった。

表 2.7.4-66　心・脳血管系の有害事象の曝露量あたりの発現率のサブグループ解析（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
年齢	< 65 歳	0/60.0 0.0	1/178.6 0.6 (0.1, 4.0)	1/191.1 0.5 (0.1, 3.7)	2/369.7 0.5 (0.1, 2.2)	2/484.8 0.4 (0.1, 1.6)	2/151.2 1.3 (0.3, 5.3)	6/1820.8 0.3 (0.1, 0.7)
	≥ 65 歳	1/25.3 3.9 (0.6, 28.0)	0/71.0 0.0	0/63.7 0.0	0/134.8 0.0	0/173.3 0.0	0/44.9 0.0	5/504.7 1.0 (0.4, 2.4)
性別	男性	1/25.7 3.9 (0.5, 27.6)	0/72.9 0.0	1/65.9 1.5 (0.2, 10.8)	1/138.8 0.7 (0.1, 5.1)	1/183.7 0.5 (0.1, 3.9)	1/59.9 1.7 (0.2, 11.9)	7/593.7 1.2 (0.6, 2.5)
	女性	0/59.6 0.0	1/176.7 0.6 (0.1, 4.0)	0/189.0 0.0	1/365.7 0.3 (0.0, 1.9)	1/474.4 0.2 (0.0, 1.5)	1/136.3 0.7 (0.1, 5.2)	4/1731.8 0.2 (0.1, 0.6)
ステロイド併用（開始時）	なし	1/42.2 2.4 (0.3, 16.8)	0/124.1 0.0	1/125.6 0.8 (0.1, 5.7)	1/249.7 0.4 (0.1, 2.8)	1/323.1 0.3 (0.0, 2.2)	2/107.5 1.9 (0.5, 7.4)	3/1122.2 0.3 (0.1, 0.8)
	あり	0/43.1 0.0	1/125.5 0.8 (0.1, 5.7)	0/129.2 0.0	1/254.8 0.4 (0.1, 2.8)	1/335.0 0.3 (0.0, 2.1)	0/88.6 0.0	8/1203.3 0.7 (0.3, 1.3)

上段：発現例数／曝露量（人・年），中段：発現率（/100 人・年），下段：発現率（/100 人・年）の 95%信頼区間
a：プラセボ投与時（ペフィシチニブ投与への切り替えまで）の発現
b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.4.1.S.R.A, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.4.1.S.R.C

心・脳血管系の有害事象のまとめ

心・脳血管系の有害事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率は本剤，プラセボ及びエタネルセプトの間に大きな違いはなかった。第 3 相試験併合（全期間）で本剤投与例に発現した心・脳血管系の有害事象は脳梗塞及びラクナ梗塞が各 1 例であった。サブグループ解析の結果，いずれのサブグループ因子についても 100 人・年あたりの発現率に大きな違いはなかった。

2.7.4.2.1.5.7　高血圧

高血圧に関連する有害事象について SMQ の Hypertension（Broad）を用いて集計し表 2.7.4-67 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 6.5 (4.8, 8.8) /100 人・年であり，プラセボの 4.7 (1.8, 12.6) /100 人・年，エタネルセプトの 5.2 (2.8, 9.7) /100 人・年と大きな違いはなかった。本剤 100 mg と 150 mg を比べると，本剤 100 mg では 4.0 (2.2, 7.5) /100 人・年，本剤 150 mg では 8.5 (5.6, 13.1) /100 人・年であり，150 mg で発現率が高い傾向がみられた。

表 2.7.4-67　高血圧に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 相試験併合（全期間）	プラセボ		84.3	4	4.7 (1.8, 12.6)
	ペフィシチニブ	100 mg	247.1	10	4.0 (2.2, 7.5)
		150 mg	246.7	21	8.5 (5.6, 13.1)
		100 mg + 150 mg	493.8	31	6.3 (4.4, 8.9)
		合計 [a]	644.1	42	6.5 (4.8, 8.8)
	エタネルセプト		190.9	10	5.2 (2.8, 9.7)
第 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		60.7	2	3.3 (0.8, 13.2)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.8	0	0.0
		150 mg	62.4	8	12.8 (6.4, 25.6)
		100 mg + 150 mg	125.2	8	6.4 (3.2, 12.8)
	エタネルセプト		46.2	3	6.5 (2.1, 20.1)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2162.4	103	4.8 (3.9, 5.8)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.4.2.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.4.2.R.A1, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.4.2.R.C

高血圧に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率について，主な患者背景及び併用薬によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4-68 に示した。いずれのサブグループ因子についても各サブグループの曝露量あたりの発現率に大きな違いはなかった。また，2.7.4.4.1　バイタルサインの項に示したように，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］のいずれでもバイタルサインについて特記すべき変動はみられなかった。

表 2.7.4-68　高血圧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（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
年齢	< 65 歳	3/59.3 5.1 (1.6, 15.7)	7/176.7 4.0 (1.9, 8.3)	16/185.4 8.6 (5.3, 14.1)	23/362.1 6.4 (4.2, 9.6)	30/475.0 6.3 (4.4, 9.0)	8/147.1 5.4 (2.7, 10.9)	74/1691.1 4.4 (3.5, 5.5)
	≥ 65 歳	1/25.0 4.0 (0.6, 28.4)	3/70.4 4.3 (1.4, 13.2)	5/61.3 8.2 (3.4, 19.6)	8/131.7 6.1 (3.0, 12.1)	12/169.1 7.1 (4.0, 12.5)	2/43.7 4.6 (1.1, 18.3)	29/471.3 6.2 (4.3, 8.9)
性別	男性	1/25.9 3.9 (0.5, 27.5)	4/71.8 5.6 (2.1, 14.8)	6/64.3 9.3 (4.2, 20.8)	10/136.1 7.3 (4.0, 13.7)	11/180.6 6.1 (3.4, 11.0)	2/58.3 3.4 (0.9, 13.7)	28/553.4 5.1 (3.5, 7.3)
	女性	3/58.4 5.1 (1.7, 15.9)	6/175.3 3.4 (1.5, 7.6)	15/182.4 8.2 (5.0, 13.6)	21/357.7 5.9 (3.8, 9.0)	31/463.5 6.7 (4.7, 9.5)	8/132.5 6.0 (3.0, 12.1)	75/1609.0 4.7 (3.7, 5.8)
ステロイド併用（開始時）	なし	1/41.9 2.4 (0.3, 16.9)	4/122.4 3.3 (1.2, 8.7)	11/120.6 9.1 (5.0, 16.5)	15/243.1 6.2 (3.7, 10.2)	17/316.0 5.4 (3.3, 8.7)	7/104.0 6.7 (3.2, 14.1)	45/1048.3 4.3 (3.2, 5.7)
	あり	3/42.4 7.1 (2.3, 21.9)	6/124.6 4.8 (2.2, 10.7)	10/126.1 7.9 (4.3, 14.7)	16/250.7 6.4 (3.9, 10.4)	25/328.1 7.6 (5.1, 11.3)	3/86.9 3.5 (1.1, 10.7)	58/1114.2 5.2 (4.0, 6.7)

上段：発現例数／曝露量（人・年），中段：発現率（/100 人・年），下段：発現率（/100 人・年）の 95%信頼区間
a：プラセボ投与時（ペフィシチニブ投与への切り替えまで）の発現
b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.4.2.S.R.A, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.4.2.S.R.C

<u>高血圧のまとめ</u>

高血圧に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率は本剤，プラセボ及びエタネルセプトの間に大きな違いはなかった。また，本剤 100 mg と 150 mg の発現率を比べると本剤 150 mg で高い傾向がみられた。サブグループ解析の結果，いずれのサブグループ因子についても各サブグループの 100 人・年あたりの発現率に大きな違いはなかった。また，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］のいずれでもバイタルサインについて特記すべき変動はみられなかった。

2.7.4.2.1.5.8　QT 間隔に関連する有害事象

QT 短縮については，2000 年に先天性 QT 短縮症候群を有する家系の存在が報告され，300 msec を下回るような極端な短縮を特徴とし，心室性不整脈等の発現リスクが高いとされてきた［Gaita et al, 2003; Gussak et al, 2000］。一方，後天性もしくは薬剤に起因する QT 短縮の潜在リスクは明確になっておらず，まだ不明な点は多い。健康被験者を対象とした海外 TQT 試験［CL-QT01］において，本剤投与による QT 間隔の短縮傾向が認められたが，極端な QT 短縮を示す被験者は認められず，QT 短縮に起因すると考えられる催不整脈関連のイベント発現率に特筆するべき傾向もなかっ

た。この結果を踏まえ，関節リウマチ患者を対象とした第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］においても本剤投与による QT 間隔に及ぼす影響を評価した。

QT 間隔に関連する有害事象について SMQ の Torsade de pointes/QT prolongation（Broad），HLT の Ventricular arrhythmias and cardiac arrest，PT の Atrial fibrillation，Atrial flutter，Atrial tachycardia，Electrocardiogram QT shortened を用いて集計し，曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-69 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 0.3 (0.1, 1.2) /100 人・年であり，プラセボの 0/100 人・年，エタネルセプトの 0.5 (0.1, 3.6) /100 人・年と大きな違いはなかった。

第 2/3 相試験併合の本剤投与例で認められた QT 間隔に関連する有害事象の一覧を表 2.7.4-70 に示した。心室性期外収縮が 3 例，意識消失，失神，心房細動が各 2 例で発現したが，QT 短縮の有害事象はみられなかった。継続投与試験［CL-RAJ2］で発現した心室性頻脈は重篤な有害事象であり，本剤と関連あるかもしれないと判断され，本剤を中止することなく軽快に至った。

表 2.7.4-69　QT 間隔に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人･年）	発現例数	100 人･年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 相試験併合（全期間）	プラセボ		85.5	0	0.0
	ペフィシチニブ	100 mg	250.5	1	0.4 (0.1, 2.8)
		150 mg	254.8	1	0.4 (0.1, 2.8)
		100 mg + 150 mg	505.3	2	0.4 (0.1, 1.6)
		合計 [a]	659.0	2	0.3 (0.1, 1.2)
	エタネルセプト		196.8	1	0.5 (0.1, 3.6)
第 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		61.1	0	0.0
	ペフィシチニブ	100 mg	62.8	0	0.0
		150 mg	63.1	1	1.6 (0.2, 11.2)
		100 mg + 150 mg	126.0	1	0.8 (0.1, 5.6)
	エタネルセプト		46.4	0	0.0
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2327.0	8	0.3 (0.2, 0.7)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.4.3.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.4.3.R.A1, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.4.3.R.C

表 2.7.4-70　QT 間隔に関連する有害事象の一覧（ペフィシチニブ投与例）（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤[a]	被験者番号	年齢 性別	有害事象（MedDRA PT[b]）	発現日[c] 回復日[c]	重篤性 程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
第 3 相試験［CL-RAJ3］	ペフィシチニブ 100 mg	A07603	23 歳 女性	心電図 QT 延長	Day 363 未回復	非重篤 Grade 1（軽度）	該当せず	未回復	関連あるかもしれない
第 3 相試験［CL-RAJ3］	ペフィシチニブ 150 mg	A05903	65 歳 女性	意識消失	Day 1 Day 6	非重篤 Grade 1（軽度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	S00803	75 歳 男性	心室性期外収縮	Day 1408 未回復	非重篤 Grade 1（軽度）	変更なし	未回復	関連あるかもしれない
				失神	Day 1394 Day 1394	非重篤 Grade 1（軽度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
				心房細動	Day 1640 Day 1681	非重篤 Grade 2（中等度）	変更なし	回復	否定できる
				心室性頻脈	Day 1408 Day 1560	非重篤 Grade 1（軽度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
				心室性頻脈	Day 1561 未回復	重篤 Grade 3（高度）	変更なし	軽快	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	S00804	48 歳 女性	心室性期外収縮	Day 1666 未回復	非重篤 Grade 2（中等度）	変更なし	未回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	A03601	71 歳 女性	意識消失	Day 57 Day 57	非重篤 Grade 1（軽度）	変更なし	回復	否定できる
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	A04702	66 歳 女性	心房細動	Day 666 未回復	非重篤 Grade 2（中等度）	変更なし	軽快	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B08402	53 歳 女性	心室性期外収縮	約 7 カ月[d] 未回復	非重篤 Grade 1（軽度）	休薬・中断	未回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B14203	34 歳 女性	失神	Day 118 Day 118	非重篤 Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした

d：発現日は特定不能であるが，治験薬投与開始日（2017 年 2 月 17 日）の約 7 カ月後（2017 年 9 月）に発現した

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Appendix 13.2.7.1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.5.1.4.1，Appendix 13.2.7.1.1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.5.1.4.1，Appendix 13.2.7.1.1

QT 間隔に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率について，主な患者背景によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4-71 に示した。いずれのサブグループ因子についても各サブグループの曝露量あたりの発現率に大きな違いはなかった。

表 2.7.4-71　QT 間隔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（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
年齢	< 65 歳	0/60.0 0.0	1/179.5 0.6 (0.1, 4.0)	0/192.0 0.0	1/371.5 0.3 (0.0, 1.9)	1/486.7 0.2 (0.0, 1.5)	1/151.9 0.7 (0.1, 4.7)	4/1822.8 0.2 (0.1, 0.6)
	≥ 65 歳	0/25.5 0.0	0/71.0 0.0	1/62.7 1.6 (0.2, 11.3)	1/133.8 0.7 (0.1, 5.3)	1/172.3 0.6 (0.1, 4.1)	0/44.9 0.0	4/504.2 0.8 (0.3, 2.1)
性別	男性	0/25.9 0.0	0/72.9 0.0	0/66.8 0.0	0/139.7 0.0	0/184.6 0.0	0/60.1 0.0	1/598.9 0.2 (0.0, 1.2)
	女性	0/59.6 0.0	1/177.7 0.6 (0.1, 4.0)	1/188.0 0.5 (0.1, 3.8)	2/365.6 0.5 (0.1, 2.2)	2/474.3 0.4 (0.1, 1.7)	1/136.7 0.7 (0.1, 5.2)	7/1728.0 0.4 (0.2, 0.8)

上段：発現例数／曝露量（人・年），中段：発現率（/100 人・年），下段：発現率（/100 人・年）の 95%信頼区間
a：プラセボ投与時（ペフィシチニブ投与への切り替えまで）の発現
b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.4.3.S.R.A, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.4.3.S.R.C

QT 間隔に及ぼす本剤投与の影響を第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］で評価した。治験薬投与前後の QT 間隔を表 2.7.4-72 に示した。第 3 相試験［CL-RAJ3］の治験薬投与前からの変化量の平均値（SD）は，QTcB ではプラセボで-0.5 (15.8) msec，本剤（100 mg + 150 mg）で-6.8 (16.9) msec であり，QTcF ではプラセボで-2.7 (13.2) msec，本剤（100 mg + 150 mg）で-9.0 (13.1) msec であった。QTcB 及び QTcF ともに本剤投与による QT 短縮傾向が認められた。第 3 相試験［CL-RAJ4］の治験薬投与前からの変化量の平均値（SD）は，QTcB ではプラセボで 0.6 (21.2) msec，本剤（100 mg + 150 mg）で-7.7 (17.5) msec であり，QTcF ではプラセボで-2.6 (16.8) msec，本剤（100 mg + 150 mg）で-9.9 (14.3) msec であった。QTcB 及び QTcF ともに本剤投与による QT 短縮傾向が認められた。なお，本剤 100 mg と 150 mg の変化量を比べると，第 3 相試験［CL-RAJ3］と第 3 相試験［CL-RAJ4］で短縮の一貫した傾向はみられず，用量反応性について明確な傾向はみられなかった。

第 3 相試験［CL-RAJ3］では QTcB 及び QTcF で 360 msec を下回る短縮はみられなかった（表 2.7.4-73）。QTcB で 500 msec 及び QTcF で 480 msec を上回る延長はそれぞれプラセボで 1 例にみられたが，本剤投与ではみられなかった（表 2.7.4-74）。QTcB 及び QTcF で 60 msec を超える短縮はみられなかった（表 2.7.4-75）。また，第 3 相試験［CL-RAJ4］では QTcB 及び QTcF で 360 msec を下回る短縮はみられなかった（表 2.7.4-73）。QTcB 及び QTcF で 500 msec を上回る延長はみられなかった（表 2.7.4-74）。QTcB 及び QTcF で 60 msec を超える短縮は本剤 100 mg で 1 例にみられたが，本患者では QT 間隔に関連する有害事象はみられなかった（表 2.7.4-70）。本患者の心電図パラメータの推移を表 2.7.4-76 に示したが，360 msec を下回る短縮は認められなかった。

表 2.7.4-72　治験薬投与前後の QT 間隔：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群			治験薬投与前		治験薬投与後			
			実測値（msec）		実測値（msec）		治験薬投与前からの変化量（msec）	
			例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］								
QTcB	プラセボ		53	434.4 (20.1)	53	433.9 (22.5)	53	-0.5 (15.8)
	ペフィシチニブ	100 mg	52	433.9 (22.5)	52	426.2 (25.1)	52	-7.7 (17.1)
		150 mg	53	430.2 (25.3)	53	424.4 (24.9)	53	-5.8 (16.8)
		100 mg + 150 mg	105	432.0 (23.9)	105	425.3 (24.9)	105	-6.8 (16.9)
QTcF	プラセボ		53	422.4 (17.6)	53	419.7 (19.0)	53	-2.7 (13.2)
	ペフィシチニブ	100 mg	52	423.5 (20.8)	52	413.9 (22.0)	52	-9.5 (13.3)
		150 mg	53	421.7 (22.3)	53	413.1 (21.1)	53	-8.5 (13.0)
		100 mg + 150 mg	105	422.6 (21.5)	105	413.5 (21.5)	105	-9.0 (13.1)
第 3 相試験［CL-RAJ4］								
QTcB	プラセボ		85	433.1 (21.4)	85	433.7 (20.9)	85	0.6 (21.2)
	ペフィシチニブ	100 mg	96	429.2 (21.8)	96	422.4 (23.1)	96	-6.8 (17.2)
		150 mg	92	426.7 (21.3)	91	417.7 (20.6)	91	-8.6 (17.8)
		100 mg + 150 mg	188	428.0 (21.5)	187	420.1 (22.0)	187	-7.7 (17.5)
QTcF	プラセボ		85	423.5 (20.4)	85	420.9 (21.2)	85	-2.6 (16.8)
	ペフィシチニブ	100 mg	96	422.3 (21.3)	96	413.0 (20.9)	96	-9.3 (14.0)
		150 mg	92	420.4 (20.3)	91	409.6 (21.3)	91	-10.4 (14.7)
		100 mg + 150 mg	188	421.4 (20.8)	187	411.3 (21.1)	187	-9.9 (14.3)

Source : CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.4.3.1，Table 12.6.4.3.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.4.3.1，Table 12.6.4.3.2

表 2.7.4-73　QT 間隔の最小値の分布（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ		
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
QTcB	例数	53	53	53	106
	< 360 msec	0	0	0	0
	< 330 msec	0	0	0	0
	< 300 msec	0	0	0	0
QTcF	例数	53	53	53	106
	< 360 msec	0	0	0	0
	< 330 msec	0	0	0	0
	< 300 msec	0	0	0	0
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
QTcB	例数	85	96	93	189
	< 360 msec	0	0	0	0
	< 330 msec	0	0	0	0
	< 300 msec	0	0	0	0
QTcF	例数	85	96	93	189
	< 360 msec	0	0	0	0
	< 330 msec	0	0	0	0
	< 300 msec	0	0	0	0

例数（割合%）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.4.4.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.4.4.1.1

表 2.7.4-74　QT 間隔の最大値の分布（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ		
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
QTcB	例数	53	53	53	106
	> 450 msec	12 (22.6%)	11 (20.8%)	14 (26.4%)	25 (23.6%)
	> 480 msec	3 (5.7%)	1 (1.9%)	2 (3.8%)	3 (2.8%)
	> 500 msec	1 (1.9%)	0	0	0
QTcF	例数	53	53	53	106
	> 450 msec	5 (9.4%)	6 (11.3%)	6 (11.3%)	12 (11.3%)
	> 480 msec	1 (1.9%)	0	0	0
	> 500 msec	0	0	0	0
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
QTcB	例数	85	96	93	189
	> 450 msec	21 (24.7%)	18 (18.8%)	11 (11.8%)	29 (15.3%)
	> 480 msec	5 (5.9%)	3 (3.1%)	1 (1.1%)	4 (2.1%)
	> 500 msec	0	0	0	0
QTcF	例数	85	96	93	189
	> 450 msec	13 (15.3%)	8 (8.3%)	7 (7.5%)	15 (7.9%)
	> 480 msec	1 (1.2%)	2 (2.1%)	0	2 (1.1%)
	> 500 msec	0	0	0	0

例数（割合%）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.4.4.1.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.4.4.1.2

表 2.7.4-75　QT 間隔のベースラインからの最大変化量（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ		
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
QTcB	例数	49	50	50	100
	> 30 msec 低下	3 (6.1%)	4 (8.0%)	5 (10.0%)	9 (9.0%)
	> 60 msec 低下	0	0	0	0
QTcF	例数	49	50	50	100
	> 30 msec 低下	3 (6.1%)	5 (10.0%)	1 (2.0%)	6 (6.0%)
	> 60 msec 低下	0	0	0	0
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
QTcB	例数	80	85	85	170
	> 30 msec 低下	7 (8.8%)	19 (22.4%)	8 (9.4%)	27 (15.9%)
	> 60 msec 低下	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)
QTcF	例数	80	85	85	170
	> 30 msec 低下	5 (6.3%)	8 (9.4%)	6 (7.1%)	14 (8.2%)
	> 60 msec 低下	2 (2.5%)	1 (1.2%)	0	1 (0.6%)

例数（割合%）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.4.5.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.4.5.1.1

表 2.7.4-76　QTcB 及び QTcF で 60 msec を超える短縮がみられた患者の心電図パラメータ（SAF）

被験者番号 年齢 性別	投与薬剤	測定日	心拍数 (bpm)	RR 間隔 (msec)	PR 間隔 (msec)	QRS 間隔 (msec)	QT 間隔 (msec) 変化量 [a] (msec)	QTcB (msec) 変化量 [a] (msec)	QTcF (msec) 変化量 [a] (msec)
B03601 57 歳 女性	ペフィシチニブ 100 mg	Day 1 （ベースライン）	53	1127	190	92	486	459	468
		Day 29 （本剤投与前）[b]	48	1253	196	97	471	421	437
							-15	-38	-31
		Day 50 （本剤投与前）	48	1258	193	95	467	416	432
							-19	-43	-36
		Day 50 （本剤投与後）	48	1247	202	97	425	381	395
							-61	-78	-73

a：ベースラインからの変化量

b：QT 間隔の解析に使用せず

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.8.3.2.1

QT 間隔に関連する有害事象のまとめ

QT 間隔に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率は本剤，プラセボ及びエタネルセプトの間に大きな違いはなかった。QT 短縮の有害事象は認められず，その他の QT 間隔に関連する有害事象についても，特定の有害事象への偏りなどの一定の傾向はなかった。本剤の投与前後で QT 間隔の短縮傾向がみられたが，用量反応性について明確な傾向はみられなかった。QTcF 及び QTcB で 360 msec を下回る短縮はなかった。また，QTcF 及び QTcB でベースラインから 60 msec を超える短縮は第 3 相試験［CL-RAJ4］で本剤 100 mg の 1 例

にみられたが，QT 間隔に関連する有害事象の発現はなかった。本剤は QT 間隔を短縮する傾向があると考えられるものの，上記の結果を踏まえると，本剤の安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2.7.4.2.1.5.9　胃腸障害

関節リウマチは胃腸障害をはじめとする様々な消化管病変を合併する。なかでも最も頻度の高いものは，関節リウマチ治療薬による消化管病変であり，主として非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）等によるものが多いことが知られている［川人，2007］。特に消化管出血や潰瘍等，重篤化を招きやすい事象の側面から，本剤を投与した際の影響を検討した。

胃腸障害に関連する有害事象について SMQ の Gastrointestinal perforation, ulceration, haemorrhage or obstruction（Broad）を用いて集計し，曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-77 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 5.1 (3.6, 7.2) /100 人・年であり，プラセボの 3.5 (1.1, 10.9) /100 人・年，エタネルセプトの 2.6 (1.1, 6.2) /100 人・年と比べて高い傾向がみられた。

胃腸障害に関連する有害事象の内訳について，第 3 相試験併合（全期間）を表 2.7.4-78 に，第 3 相試験併合（0～12 週）を表 2.7.4-79 にそれぞれ示した。第 3 相試験併合（全期間）の本剤（100 mg + 150 mg）では腹部不快感が 1.6%（9/554 例）と最も多かった。それ以外に胃潰瘍，腸炎が複数の患者で認められた。第 3 相試験併合（0～12 週）の本剤（100 mg + 150 mg）では腹部不快感が 0.7%（4/554 例）と最も多かった。

表 2.7.4-77　胃腸障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 相試験併合（全期間）	プラセボ		85.3	3	3.5 (1.1, 10.9)
	ペフィシチニブ	100 mg	247.2	7	2.8 (1.4, 5.9)
		150 mg	246.7	15	6.1 (3.7, 10.1)
		100 mg + 150 mg	493.9	22	4.5 (2.9, 6.8)
		合計 [a]	643.4	33	5.1 (3.6, 7.2)
	エタネルセプト		194.3	5	2.6 (1.1, 6.2)
第 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		60.9	3	4.9 (1.6, 15.3)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.4	4	6.4 (2.4, 17.1)
		150 mg	62.7	4	6.4 (2.4, 17.0)
		100 mg + 150 mg	125.0	8	6.4 (3.2, 12.8)
	エタネルセプト		45.9	3	6.5 (2.1, 20.3)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2214.2	74	3.3 (2.7, 4.2)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.6.1.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.6.1.R.A1, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.6.1.R.C

表 2.7.4-78　胃腸障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
胃腸障害に関連する有害事象	7 (2.5%)	15 (5.4%)	22 (4.0%)	5 (2.5%)
腹部不快感	1 (0.4%)	8 (2.9%)	9 (1.6%)	3 (1.5%)
胃潰瘍	1 (0.4%)	5 (1.8%)	6 (1.1%)	0
腸炎	3 (1.1%)	0	3 (0.5%)	0
肛門潰瘍	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
十二指腸潰瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
びらん性胃炎	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
胃十二指腸潰瘍	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
血便排泄	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
メレナ	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.6.1.P.A

表 2.7.4-79　胃腸障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
胃腸障害に関連する有害事象	3 (1.1%)	4 (1.4%)	4 (1.4%)	8 (1.4%)	3 (1.5%)
腹部不快感	0	1 (0.4%)	3 (1.1%)	4 (0.7%)	2 (1.0%)
十二指腸潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
腸炎	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
胃潰瘍	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
胃十二指腸潰瘍	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
出血性びらん性胃炎	1 (0.4%)	0	0	0	0

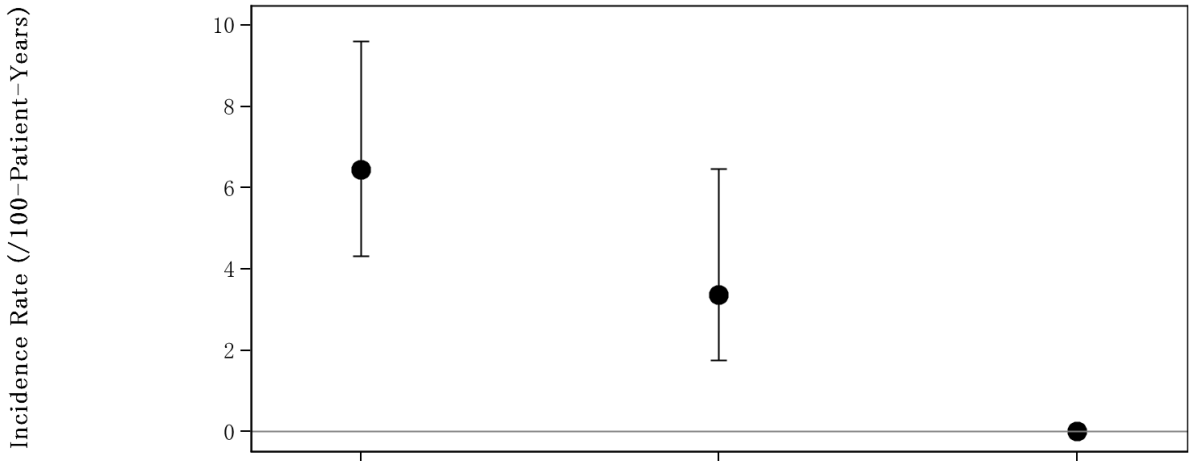
発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.6.1.P.A1

胃腸障害に関連する有害事象の発現時期別の発現率を図 2.7.4-9 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は，投与開始初期（0＜ ≤6 カ月）が 6.4 (4.3, 9.6) /100 人・年と高く，6＜ ≤12 カ月では 3.4 (1.7, 6.5) /100 人・年に低下した。第 2/3 相試験併合でも同様に，投与開始初期（0＜ ≤6 カ月）が 6.2 (4.3, 8.8) /100 人・年と最も高く，その後は 60 カ月まで 1.5～4.3/100 人・年の範囲で推移した。

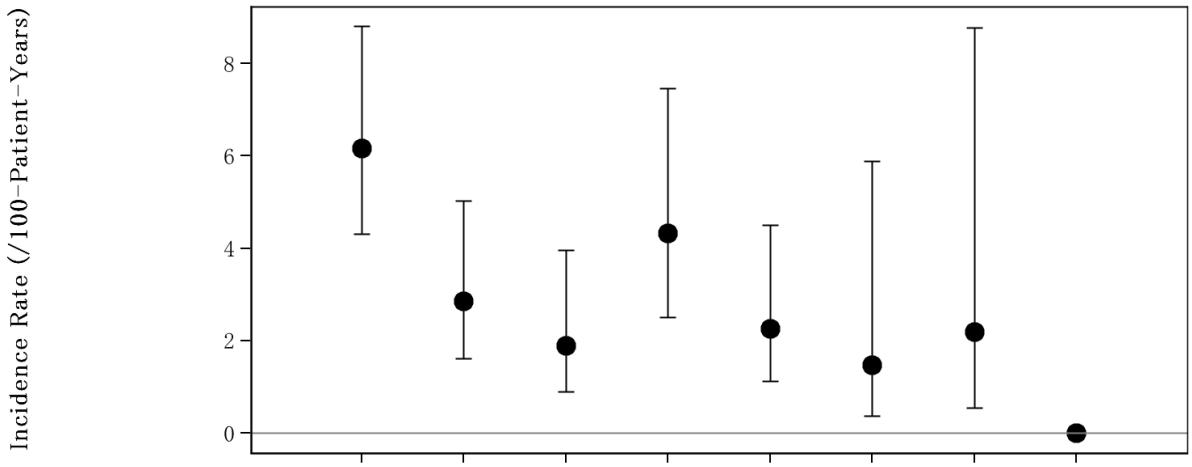
図 2.7.4-9　胃腸障害に関連する有害事象の発現時期別の発現率（SAF）

第 3 相試験併合（全期間）[a]



	0-6	6-12	12<
Exposure, patient-years	372.7	267.8	2.8
# Patients with events	24	9	0
IR per 100-pys	6.4	3.4	0.0
95%CI	(4.3, 9.6)	(1.7, 6.5)	(- , -)

第 2/3 相試験併合 [a]



	0-6	6-12	12-18	18-24	24-36	36-48	48-60	60<
Exposure, patient-years	487.2	420.9	371.2	300.5	354.8	135.9	91.2	52.4
# Patients with events	30	12	7	13	8	2	2	0
IR per 100-pys	6.2	2.9	1.9	4.3	2.3	1.5	2.2	0.0
95%CI	(4.3, 8.8)	(1.6, 5.0)	(0.9, 4.0)	(2.5, 7.5)	(1.1, 4.5)	(0.4, 5.9)	(0.5, 8.8)	(- , -)

a：ペフィシチニブ投与全例（プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Figure 2.7.4.2.1.5.6.1.F.R.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Figure 2.7.4.2.1.5.6.1.F.R.C

胃腸障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率について，主な患者背景及び併用薬によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4-80 に示した。ステロイドの併用については，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計で併用なしが 2.8 (1.5, 5.4) /100 人・年，併用ありが 7.4 (5.0, 11.1) /100 人・年であり，ステロイド併用ありのサブグループで発現率が高い傾向がみられた。

表 2.7.4-80　胃腸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（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
年齢	< 65 歳	1/59.9 1.7 (0.2, 11.9)	5/176.5 2.8 (1.2, 6.8)	12/184.0 6.5 (3.7, 11.5)	17/360.5 4.7 (2.9, 7.6)	23/473.4 4.9 (3.2, 7.3)	5/149.4 3.3 (1.4, 8.0)	53/1728.5 3.1 (2.3, 4.0)
	≥ 65 歳	2/25.4 7.9 (2.0, 31.5)	2/70.7 2.8 (0.7, 11.3)	3/62.7 4.8 (1.5, 14.8)	5/133.4 3.7 (1.6, 9.0)	10/169.9 5.9 (3.2, 10.9)	0/44.9 0.0	21/485.8 4.3 (2.8, 6.6)
性別	男性	0/25.9 0.0	1/72.8 1.4 (0.2, 9.8)	6/63.7 9.4 (4.2, 21.0)	7/136.5 5.1 (2.4, 10.8)	9/180.4 5.0 (2.6, 9.6)	1/59.8 1.7 (0.2, 11.9)	16/575.4 2.8 (1.7, 4.5)
	女性	3/59.4 5.1 (1.6, 15.7)	6/174.4 3.4 (1.5, 7.7)	9/183.0 4.9 (2.6, 9.5)	15/357.4 4.2 (2.5, 7.0)	24/462.9 5.2 (3.5, 7.7)	4/134.5 3.0 (1.1, 7.9)	58/1638.8 3.5 (2.7, 4.6)
ステロイド併用（開始時）	なし	2/42.3 4.7 (1.2, 18.9)	2/123.0 1.6 (0.4, 6.5)	3/125.0 2.4 (0.8, 7.4)	5/248.0 2.0 (0.8, 4.8)	9/320.1 2.8 (1.5, 5.4)	3/106.6 2.8 (0.9, 8.7)	25/1078.6 2.3 (1.6, 3.4)
	あり	1/43.0 2.3 (0.3, 16.5)	5/124.2 4.0 (1.7, 9.7)	12/121.7 9.9 (5.6, 17.4)	17/245.8 6.9 (4.3, 11.1)	24/323.3 7.4 (5.0, 11.1)	2/87.7 2.3 (0.6, 9.1)	49/1135.6 4.3 (3.3, 5.7)
併用ステロイドの用量（開始時）	併用なし	2/42.3 4.7 (1.2, 18.9)	2/123.0 1.6 (0.4, 6.5)	3/125.0 2.4 (0.8, 7.4)	5/248.0 2.0 (0.8, 4.8)	9/320.1 2.8 (1.5, 5.4)	3/106.6 2.8 (0.9, 8.7)	25/1080.2 2.3 (1.6, 3.4)
	0 < ≤5mg/日	1/35.7 2.8 (0.4, 19.9)	4/101.3 3.9 (1.5, 10.5)	8/93.2 8.6 (4.3, 17.2)	12/194.5 6.2 (3.5, 10.9)	18/258.2 7.0 (4.4, 11.1)	1/68.2 1.5 (0.2, 10.4)	38/920.2 4.1 (3.0, 5.7)
	> 5 mg/日	0/7.3 0.0	1/22.9 4.4 (0.6, 31.0)	4/28.5 14.1 (5.3, 37.5)	5/51.3 9.7 (4.1, 23.4)	6/65.1 9.2 (4.1, 20.5)	1/19.5 5.1 (0.7, 36.3)	11/213.9 5.1 (2.8, 9.3)

上段：発現例数／曝露量（人・年），中段：発現率（/100 人・年），下段：発現率（/100 人・年）の 95%信頼区間

a：プラセボ投与時（ペフィシチニブ投与への切り替えまで）の発現

b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.6.1.S.R.A, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.6.1.S.R.C

胃腸障害のまとめ

胃腸障害に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率はプラセボ及びエタネルセプトよりも本剤で高い傾向が認められた。胃腸障害に関連する有害事象で最も多く認められたのは，第 3 相試験併合の全期間，0～12 週ともに腹部不快感であった。

第 3 相試験併合（全期間）では，それ以外に胃潰瘍及び腸炎が複数の患者で認められた。胃腸障害に関連する有害事象の発現時期については，第 3 相試験併合（全期間），第 2/3 相試験併合ともに最初の 6 カ月での発現率が最も高く，その後は低下する傾向がみられた。サブグループ解析の結果，ステロイド併用ありのサブグループでは胃腸障害に関連する有害事象の 100 人・年あたりの発現率が高い傾向がみられた。

2.7.4.2.1.5.10 消化管穿孔

消化管穿孔は関節リウマチ治療中の患者に発現する，稀ではあるが重篤な有害事象であり［Xie et al, 2016; Curtis et al, 2011］，発症すると生命予後に影響を及ぼすおそれがある。IL-6 阻害薬であるトシリズマブ［Schiff et al, 2011］や，類薬のトファシチニブ及びバリシチニブでの消化管穿孔の報告［Genovese et al, 2017; Wollenhaupt et al, 2014］もあることから，同じ作用機序を有する本剤においても発現の可能性が考えられた。

消化管穿孔に関連する有害事象について SMQ の Gastrointestinal perforation（Broad）を用いて集計し, その一覧を表 2.7.4-81 に示した。消化管穿孔に関連する有害事象は継続投与試験［CL-RAJ2］の 4 例に認められた。なお，消化管穿孔及び腹膜炎が発現した 1 例では，有害事象の結腸癌に起因して発症した事象と最終観察後に判断され，消化管穿孔に関連する有害事象は取り下げとなった。それ以外の 3 例では，大腸穿孔及び腹膜炎が 1 例に発現し，消化管穿孔及び十二指腸穿孔がそれぞれ 1 例に発現した。これら 3 例はいずれの患者も治験参加前からの NSAIDs の長期投与が認められた。ステロイドについては，消化管穿孔の 1 例を除く 2 例で併用されていた。十二指腸穿孔の 1 例を除く 2 例は本剤と関連あるかもしれないと判定された。

第 2/3 相試験併合における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･年であり, この発現率は, 関節リウマチ患者全般の 0.170 (0.158, 0.183) /100 人･年［Curtis et al, 2012］，トシリズマブの 0.28/100 人・年［Schiff et al, 2011］，トファシチニブの 0.13 (0.07, 0.24) /100 人・年［Wollenhaupt et al, 2014］，バリシチニブの 0.05/100 人・年［Genovese et al, 2017］と比べて大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-81　消化管穿孔に関連する有害事象の一覧（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢性別	有害事象（MedDRA PT [b]）	発現日 [c] 回復日 [c]	重篤性程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 50 mg	S03510	64 歳 女性	消化管穿孔	Day 487 Day 749	重篤 Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	A10701	66 歳 女性	十二指腸穿孔	Day 556 Day 651	重篤 Grade 4（生命を脅かす）	中止	回復	否定できる
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B00801	47 歳 女性	大腸穿孔	Day 447 未回復	重篤 Grade 3（高度）	休薬・中断	未回復	関連あるかもしれない
				腹膜炎	Day 450 未回復	重篤 Grade 3（高度）	該当せず	未回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B09002	69 歳 女性	消化管穿孔 [d]	Day 265 未回復	重篤 Grade 4（生命を脅かす）	中止	未回復	否定できる
				腹膜炎 [d]	Day 265 未回復	重篤 Grade 4（生命を脅かす）	中止	未回復	否定できる

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした

d：最終観察後に，有害事象の結腸癌に起因して発症した事象と判断され取り下げとなった

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.7.1.1, Attachment 1, CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.7.1.1, Attachment 1

消化管穿孔のまとめ

消化管穿孔に関連する有害事象は継続投与試験［CL-RAJ2］の 4 例に認められたが，1 例では，有害事象の結腸癌に起因して発症した事象と最終観察後に判断され，消化管穿孔に関連する有害事象は取り下げとなった。それ以外の 3 例では，大腸穿孔及び腹膜炎が 1 例に発現し，消化管穿孔及び十二指腸穿孔がそれぞれ 1 例に発現した。これら 3 例はいずれの患者も消化管穿孔のリスク因子である NSAIDs を長期間服用し，また，消化管穿孔の 1 例を除く 2 例ではステロイドも併用していた。消化管穿孔に関連する有害事象の第 2/3 相試験併合における 100 人・年あたりの発現率は，関節リウマチ患者全般での発現率及び他の JAK 阻害剤での発現率と比べて大きな違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.5.11 貧血

貧血に関連する有害事象について SMQ の Haematopoietic erythropenia（Broad）を用いて集計し，曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-82 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 1.7 (0.9, 3.0) /100 人・年であり，プラセボの 2.3 (0.6, 9.4) /100 人・年，エタネルセプトの 2.6 (1.1, 6.2) /100 人・年と大きな違いはなかった。

貧血に関連する有害事象の内訳について，第 3 相試験併合（全期間）を表 2.7.4-83 に，第 3 相試験併合（0～12 週）を表 2.7.4-84 にそれぞれ示した。第 3 相試験併合（全期間）の本剤（100 mg + 150 mg）では貧血が 1.4%（8/554 例）と最も多かったが，エタネルセプトの 1.5%（3/200 例）と同程度であった。また，第 3 相試験併合（0～12 週）でも貧血が 0.5%（3/554 例）と最も多かったが，エタネルセプトの 0.5%（1/200 例）と同程度であった。

表 2.7.4-82　貧血に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人･年）	発現例数	100 人･年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	248.4	5	2.0 (0.8, 4.8)
		150 mg	254.0	4	1.6 (0.6, 4.2)
		100 mg + 150 mg	502.4	9	1.8 (0.9, 3.4)
		合計 [a]	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 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		60.9	1	1.6 (0.2, 11.7)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.8	1	1.6 (0.2, 11.3)
		150 mg	63.2	2	3.2 (0.8, 12.6)
		100 mg + 150 mg	126.0	3	2.4 (0.8, 7.4)
	エタネルセプト		46.3	1	2.2 (0.3, 15.3)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2303.6	26	1.1 (0.8, 1.7)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.7.R.A，Table 2.7.4.2.1.5.7.R.A1，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.7.R.C

表 2.7.4-83　貧血に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
貧血に関連する有害事象	5 (1.8%)	4 (1.4%)	9 (1.6%)	5 (2.5%)
貧血	5 (1.8%)	3 (1.1%)	8 (1.4%)	3 (1.5%)
ヘモグロビン減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (1.0%)

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.7.P.A

表 2.7.4-84　貧血に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
貧血に関連する有害事象	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	1 (0.5%)
貧血	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.7%)	3 (0.5%)	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.7.P.A1

貧血に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率について，主な患者背景，前治療及び併用薬によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4-85 に示した。性別について，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計で男性が 0.5 (0.1, 3.9) /100 人・年，女性が 2.1 (1.1, 3.9) /100 人・年であり，女性で発現率がやや高い傾向がみられた。体重について，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計で≤ 40.0 kg が 11.7 (2.9, 46.6) /100 人・年，40.0 < ≤ 60.0 kg が 1.8 (0.9, 3.8) /100 人・年，60.0 < ≤ 80.0 kg が 0.9 (0.2, 3.7) /100 人・年，> 80.0 kg が 0.0 /100 人・年であり，40.0 kg 以下の体重で発現率が高い傾向がみられたが，体重が 40.0 kg 以下の例数が少なく，明確な結果は得られなかった。併用ステロイドの用量については，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計で併用なしが 1.6 (0.6, 3.7) /100 人・年，0 < ≤ 5 mg/日が 1.1 (0.4, 3.5) /100 人・年，> 5 mg/日が 4.5 (1.4, 13.8) /100 人・年であり，> 5 mg/日の用量で発現率がやや高くなる傾向がみられた。

表 2.7.4-85　貧血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（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
年齢	< 65 歳	1/60.0 1.7 (0.2, 11.8)	2/178.2 1.1 (0.3, 4.5)	3/190.9 1.6 (0.5, 4.9)	5/369.1 1.4 (0.6, 3.3)	7/483.8 1.4 (0.7, 3.0)	4/150.2 2.7 (1.0, 7.1)	19/1802.5 1.1 (0.7, 1.7)
	≥ 65 歳	1/25.3 3.9 (0.6, 28.0)	3/70.1 4.3 (1.4, 13.3)	1/63.1 1.6 (0.2, 11.2)	4/133.3 3.0 (1.1, 8.0)	4/171.8 2.3 (0.9, 6.2)	1/43.9 2.3 (0.3, 16.2)	7/501.2 1.4 (0.7, 2.9)
性別	男性	0/25.9 0.0	0/72.9 0.0	0/66.8 0.0	0/139.7 0.0	1/184.3 0.5 (0.1, 3.9)	1/60.0 1.7 (0.2, 11.8)	4/596.0 0.7 (0.3, 1.8)
	女性	2/59.4 3.4 (0.8, 13.5)	5/175.5 2.8 (1.2, 6.8)	4/187.2 2.1 (0.8, 5.7)	9/362.7 2.5 (1.3, 4.8)	10/471.3 2.1 (1.1, 3.9)	4/134.1 3.0 (1.1, 7.9)	22/1707.7 1.3 (0.8, 2.0)
体重	≤ 40.0 kg	0/1.8 0.0	1/5.2 19.3 (2.7, 137.2)	1/8.0 12.6 (1.8, 89.2)	2/13.1 15.2 (3.8, 60.9)	2/17.2 11.7 (2.9, 46.6)	1/7.6 13.1 (1.9, 93.3)	3/48.4 6.2 (2.0, 19.2)
	40.0 < ≤ 60.0 kg	1/49.0 2.0 (0.3, 14.5)	3/150.8 2.0 (0.6, 6.2)	3/147.8 2.0 (0.7, 6.3)	6/298.6 2.0 (0.9, 4.5)	7/381.4 1.8 (0.9, 3.8)	4/117.7 3.4 (1.3, 9.1)	19/1353.3 1.4 (0.9, 2.2)
	60.0 < ≤ 80.0 kg	1/29.7 3.4 (0.5, 23.9)	1/75.7 1.3 (0.2, 9.4)	0/84.2 0.0	1/159.9 0.6 (0.1, 4.4)	2/216.1 0.9 (0.2, 3.7)	0/62.2 0.0	3/778.7 0.4 (0.1, 1.2)
	> 80.0 kg	0/4.8 0.0	0/16.7 0.0	0/13.3 0.0	0/30.0 0.0	0/40.1 0.0	0/6.6 0.0	1/122.4 0.8 (0.1, 5.8)
	不明	-	-	0/0.8 0.0	0/0.8 0.0	0/0.8 0.0	-	0/0.8 0.0
併用 DMARD の種類 (開始時)	MTX	2/75.8 2.6 (0.7, 10.6)	3/214.4 1.4 (0.5, 4.3)	3/217.9 1.4 (0.4, 4.3)	6/432.4 1.4 (0.6, 3.1)	7/557.6 1.3 (0.6, 2.6)	4/111.0 3.6 (1.4, 9.6)	12/1294.1 0.9 (0.5, 1.6)
	MTX 以外の DMARD のみ	0/6.7 0.0	2/22.2 9.0 (2.2, 36.0)	0/26.0 0.0	2/48.2 4.1 (1.0, 16.6)	3/68.7 4.4 (1.4, 13.5)	1/60.6 1.7 (0.2, 11.7)	4/174.7 2.3 (0.9, 6.1)
	併用なし	0/2.8 0.0	0/11.7 0.0	1/10.1 9.9 (1.4, 70.3)	1/21.8 4.6 (0.6, 32.6)	1/29.2 3.4 (0.5, 24.3)	0/22.5 0.0	10/834.8 1.2 (0.6, 2.2)
MTX の併用（開始時）	なし	0/10.1 0.0	2/35.9 5.6 (1.4, 22.3)	1/38.1 2.6 (0.4, 18.6)	3/74.0 4.1 (1.3, 12.6)	4/102.4 3.9 (1.5, 10.4)	1/83.1 1.2 (0.2, 8.5)	14/1016.7 1.4 (0.8, 2.3)
	あり	2/75.2 2.7 (0.7, 10.6)	3/212.5 1.4 (0.5, 4.4)	3/215.9 1.4 (0.4, 4.3)	6/428.4 1.4 (0.6, 3.1)	7/553.1 1.3 (0.6, 2.7)	4/111.0 3.6 (1.4, 9.6)	12/1287.0 0.9 (0.5, 1.6)

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
併用 MTX の用量（開始時）	併用なし	0/10.1 0.0	2/35.9 5.6 (1.4, 22.3)	1/38.1 2.6 (0.4, 18.6)	3/74.0 4.1 (1.3, 12.6)	4/102.4 3.9 (1.5, 10.4)	1/83.1 1.2 (0.2, 8.5)	14/1016.7 1.4 (0.8, 2.3)
	0 < ≤8 mg/週	1/34.7 2.9 (0.4, 20.4)	0/71.7 0.0	2/85.6 2.3 (0.6, 9.3)	2/157.3 1.3 (0.3, 5.1)	2/217.7 0.9 (0.2, 3.7)	4/38.7 10.3 (3.9, 27.5)	5/511.8 1.0 (0.4, 2.3)
	8 < ≤12 mg/週	1/26.4 3.8 (0.5, 26.9)	2/110.1 1.8 (0.5, 7.3)	1/94.4 1.1 (0.1, 7.5)	3/204.5 1.5 (0.5, 4.5)	3/240.7 1.2 (0.4, 3.9)	0/30.8 0.0	5/555.5 0.9 (0.4, 2.2)
	> 12 mg/週	0/14.1 0.0	1/30.7 3.3 (0.5, 23.1)	0/35.9 0.0	1/66.6 1.5 (0.2, 10.7)	2/94.8 2.1 (0.5, 8.4)	0/41.4 0.0	2/219.7 0.9 (0.2, 3.6)
ステロイド併用（開始時）	なし	1/42.2 2.4 (0.3, 16.8)	3/123.2 2.4 (0.8, 7.6)	2/125.5 1.6 (0.4, 6.4)	5/248.7 2.0 (0.8, 4.8)	5/322.1 1.6 (0.6, 3.7)	2/106.9 1.9 (0.5, 7.5)	12/1111.6 1.1 (0.6, 1.9)
	あり	1/43.1 2.3 (0.3, 16.5)	2/125.2 1.6 (0.4, 6.4)	2/128.5 1.6 (0.4, 6.2)	4/253.7 1.6 (0.6, 4.2)	6/333.5 1.8 (0.8, 4.0)	3/87.1 3.4 (1.1, 10.7)	14/1192.0 1.2 (0.7, 2.0)
併用ステロイドの用量（開始時）	併用なし	1/42.2 2.4 (0.3, 16.8)	3/123.2 2.4 (0.8, 7.6)	2/125.5 1.6 (0.4, 6.4)	5/248.7 2.0 (0.8, 4.8)	5/322.1 1.6 (0.6, 3.7)	2/106.9 1.9 (0.5, 7.5)	12/1113.2 1.1 (0.6, 1.9)
	0 < ≤5 mg/日	0/35.8 0.0	1/102.5 1.0 (0.1, 6.9)	1/98.2 1.0 (0.1, 7.2)	2/200.8 1.0 (0.2, 4.0)	3/266.3 1.1 (0.4, 3.5)	1/67.8 1.5 (0.2, 10.5)	10/967.5 1.0 (0.6, 1.9)
	> 5 mg/日	1/7.3 13.7 (1.9, 97.3)	1/22.6 4.4 (0.6, 31.3)	1/30.3 3.3 (0.5, 23.4)	2/52.9 3.8 (0.9, 15.1)	3/67.2 4.5 (1.4, 13.8)	2/19.3 10.3 (2.6, 41.3)	4/223.0 1.8 (0.7, 4.8)

上段：発現例数／曝露量（人・年），中段：発現率（/100 人・年），下段：発現率（/100 人・年）の 95%信頼区間
a：プラセボ投与時（ペフィシチニブ投与への切り替えまで）の発現
b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む
Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.7.S.R.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.7.S.R.C

貧血のまとめ

貧血に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率は本剤，プラセボ及びエタネルセプトの間に大きな違いはなかった。サブグループ解析の結果，女性のサブグループ，併用ステロイド用量が 5 mg/日を超えるサブグループでは発現率が高くなる傾向が認められた。体重については 40.0 kg 以下のサブグループで発現率が高くなる傾向にあったが，体重が 40.0 kg 以下の例数は少なく，明確な結果は得られなかった。

2.7.4.2.1.5.12 好中球減少症及びリンパ球減少症

好中球減少症及びリンパ球減少症に関連する有害事象について SMQ の Haematopoietic leukopenia（Broad）を用いて集計し，曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-86 に示した。第 3 相試験併

合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 6.4 (4.7, 8.7) /100 人・年であり，プラセボの 4.7 (1.8, 12.6) /100 人・年，エタネルセプトの 3.1 (1.4, 6.9) /100 人・年と大きな違いはなかった。

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内訳について，第 3 相試験併合（全期間）を表 2.7.4-87 に，第 3 相試験併合（0～12 週）を表 2.7.4-88 にそれぞれ示した。第 3 相試験併合（全期間）では本剤（100 mg + 150 mg）でリンパ球数減少の発現が最も多く，その発現割合は 3.8%（21/554 例）であった。第 3 相試験併合（0～12 週）でもリンパ球数減少の発現が最も多く，その発現割合は 1.8%（10/554 例）であった。

表 2.7.4-86　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（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人･年）	発現例数	100 人･年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	241.2	20	8.3 (5.3, 12.9)
		150 mg	250.3	13	5.2 (3.0, 8.9)
		100 mg + 150 mg	491.6	33	6.7 (4.8, 9.4)
		合計 [a]	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 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		60.5	4	6.6 (2.5, 17.6)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.2	8	12.9 (6.4, 25.7)
		150 mg	63.2	5	7.9 (3.3, 19.0)
		100 mg + 150 mg	125.4	13	10.4 (6.0, 17.8)
	エタネルセプト		46.3	2	4.3 (1.1, 17.3)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2240.2	84	3.7 (3.0, 4.6)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.9.R.A，Table 2.7.4.2.1.5.9.R.A1，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.9.R.C

表 2.7.4-87　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内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
好中球減少症及びリンパ球減少症に関連する有害事象	20 (7.2%)	13 (4.7%)	33 (6.0%)	6 (3.0%)
リンパ球数減少	13 (4.7%)	8 (2.9%)	21 (3.8%)	0
リンパ球減少症	4 (1.4%)	4 (1.4%)	8 (1.4%)	0
白血球減少症	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)	3 (1.5%)
白血球数減少	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (1.0%)
好中球減少症	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.9.P.A

表 2.7.4-88　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内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
好中球減少症及びリンパ球減少症に関連する有害事象	4 (1.5%)	8 (2.9%)	5 (1.8%)	13 (2.3%)	2 (1.0%)
リンパ球数減少	0	7 (2.5%)	3 (1.1%)	10 (1.8%)	0
リンパ球減少症	1 (0.4%)	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	0
白血球数減少	2 (0.7%)	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
発熱性好中球減少症	1 (0.4%)	0	0	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.9.P.A1

好中球数及びリンパ球数の最低値のカテゴリー別に，感染症（感染症および寄生虫症［SOC］，重篤な感染症）の発現との関連性を検討し，第 3 相試験併合（全期間）を表 2.7.4-89 に，第 3 相試験併合（0～12 週）を表 2.7.4-90 にそれぞれ示した。第 3 相試験併合（全期間）において好中球数が 500/μL を下回る低下例はいなかったが，リンパ球数では 500/μL を下回る低下例がわずかに認められた。好中球数及びリンパ球数の最低値のカテゴリー別に感染症の発現状況を検討したが，感染症および寄生虫症（SOC）及び重篤な感染症のいずれについても，より低値のカテゴリーで発現割合が増加するといった明確な相関は認められなかった。

表 2.7.4-89　好中球数及びリンパ球数（最低値）と感染症発現：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

感染症の分類	項目	検査値（最低値）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
			100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
感染症および寄生虫症（SOC）	好中球数（/μL）	≥ 1500　< 2000	6/13 (46.2%)	2/13 (15.4%)	8/26 (30.8%)	14/30 (46.7%)
		≥ 500　< 1500	0/2	1/1 (100.0%)	1/3 (33.3%)	5/12 (41.7%)
		< 500	-	-	-	-
		上記以外	158/263 (60.1%)	160/262 (61.1%)	318/525 (60.6%)	93/158 (58.9%)
	リンパ球数（/μL）	≥ 1500　< 2000	30/42 (71.4%)	33/47 (70.2%)	63/89 (70.8%)	18/43 (41.9%)
		≥ 500　< 1500	121/218 (55.5%)	117/210 (55.7%)	238/428 (55.6%)	83/140 (59.3%)
		< 500	3/6 (50.0%)	2/4 (50.0%)	5/10 (50.0%)	-
		上記以外	10/12 (83.3%)	11/15 (73.3%)	21/27 (77.8%)	11/17 (64.7%)
重篤な感染症 [b]	好中球数（/μL）	≥ 1500　< 2000	0/17	1/22 (4.5%)	1/39 (2.6%)	2/35 (5.7%)
		≥ 500　< 1500	0/5	2/2 (100.0%)	2/7 (28.6%)	0/20
		< 500	-	-	-	-
		上記以外	7/256 (2.7%)	5/252 (2.0%)	12/508 (2.4%)	2/145 (1.4%)
	リンパ球数（/μL）	≥ 1500　< 2000	0/25	2/27 (7.4%)	2/52 (3.8%)	1/37 (2.7%)
		≥ 500　< 1500	6/242 (2.5%)	6/236 (2.5%)	12/478 (2.5%)	3/151 (2.0%)
		< 500	1/8 (12.5%)	0/7	1/15 (6.7%)	-
		上記以外	0/3	0/6	0/9	0/12

発現例数／該当例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない
b：感染症および寄生虫症（SOC）のうち重篤な有害事象
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.1.2.P.A，Table 2.7.4.2.1.5.1.3.P.A

表 2.7.4-90　好中球数及びリンパ球数（最低値）と感染症発現：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

感染症の分類	項目	検査値（最低値）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
				100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
感染症および寄生虫症（SOC）	好中球数（/μL）	≥ 1500　< 2000	0/7	0/2	0/3	0/5	1/26 (3.8%)
		≥ 500　< 1500	1/1 (100.0%)	-	-	-	0/7
		< 500	-	-	-	-	-
		上記以外	48/263 (18.3%)	67/276 (24.3%)	72/273 (26.4%)	139/549 (25.3%)	34/167 (20.4%)
	リンパ球数（/μL）	≥ 1500　< 2000	15/62 (24.2%)	16/55 (29.1%)	20/62 (32.3%)	36/117 (30.8%)	4/47 (8.5%)
		≥ 500　< 1500	25/182 (13.7%)	42/204 (20.6%)	46/185 (24.9%)	88/389 (22.6%)	24/131 (18.3%)
		< 500	0/2	2/3 (66.7%)	0/2	2/5 (40.0%)	-
		上記以外	9/25 (36.0%)	7/16 (43.8%)	6/27 (22.2%)	13/43 (30.2%)	7/22 (31.8%)
重篤な感染症 [a]	好中球数（/μL）	≥ 1500　< 2000	0/7	0/3	0/5	0/8	0/29
		≥ 500　< 1500	0/1	0/1	-	0/1	0/9
		< 500	-	-	-	-	-
		上記以外	0/263	3/274 (1.1%)	2/271 (0.7%)	5/545 (0.9%)	1/162 (0.6%)
	リンパ球数（/μL）	≥ 1500　< 2000	0/59	0/50	1/55 (1.8%)	1/105 (1.0%)	0/47
		≥ 500　< 1500	0/189	3/211 (1.4%)	1/196 (0.5%)	4/407 (1.0%)	1/134 (0.7%)
		< 500	0/2	0/3	0/2	0/5	-
		上記以外	0/21	0/14	0/23	0/37	0/19

発現例数／該当例数（割合%）
a：感染症および寄生虫症（SOC）のうち重篤な有害事象
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.1.2.P.A1，Table 2.7.4.2.1.5.1.3.P.A1

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について，主な患者背景及び併用薬によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4-91 に示した。MTX の併用について，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計で MTX 併用なしが 1.0 (0.1, 6.9) /100 人・年，MTX 併用ありが 7.4 (5.4, 10.1) /100 人・年であり，MTX 併用ありで発現率が高い傾向がみられた。併用 MTX の用量については明らかな相関性はみられなかった。

表 2.7.4-91　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のサブグループ解析（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
年齢	< 65 歳	3/59.2 5.1 (1.6, 15.7)	13/173.1 7.5 (4.4, 12.9)	8/188.7 4.2 (2.1, 8.5)	21/361.8 5.8 (3.8, 8.9)	27/474.1 5.7 (3.9, 8.3)	6/149.3 4.0 (1.8, 8.9)	61/1757.1 3.5 (2.7, 4.5)
	≥ 65 歳	1/25.3 3.9 (0.6, 28.0)	7/68.2 10.3 (4.9, 21.5)	5/61.6 8.1 (3.4, 19.5)	12/129.8 9.2 (5.2, 16.3)	14/168.1 8.3 (4.9, 14.1)	0/44.9 0.0	23/483.1 4.8 (3.2, 7.2)
性別	男性	1/25.4 3.9 (0.6, 28.0)	1/72.4 1.4 (0.2, 9.8)	3/66.4 4.5 (1.5, 14.0)	4/138.7 2.9 (1.1, 7.7)	7/182.8 3.8 (1.8, 8.0)	1/59.2 1.7 (0.2, 12.0)	19/582.2 3.3 (2.1, 5.1)
	女性	3/59.2 5.1 (1.6, 15.7)	19/168.9 11.3 (7.2, 17.6)	10/184.0 5.4 (2.9, 10.1)	29/352.9 8.2 (5.7, 11.8)	34/459.3 7.4 (5.3, 10.4)	5/135.0 3.7 (1.5, 8.9)	65/1658.0 3.9 (3.1, 5.0)
体重	≤ 40.0 kg	0/1.8 0.0	0/5.6 0.0	1/7.9 12.7 (1.8, 90.0)	1/13.4 7.4 (1.0, 52.8)	1/17.5 5.7 (0.8, 40.6)	0/8.6 0.0	2/52.2 3.8 (1.0, 15.3)
	40.0 < ≤ 60.0 kg	2/48.7 4.1 (1.0, 16.4)	16/143.5 11.1 (6.8, 18.2)	4/147.1 2.7 (1.0, 7.2)	20/290.7 6.9 (4.4, 10.7)	23/372.9 6.2 (4.1, 9.3)	6/116.8 5.1 (2.3, 11.4)	53/1314.2 4.0 (3.1, 5.3)
	60.0 < ≤ 80.0 kg	1/29.7 3.4 (0.5, 23.9)	4/75.5 5.3 (2.0, 14.1)	6/82.2 7.3 (3.3, 16.2)	10/157.7 6.3 (3.4, 11.8)	13/212.5 6.1 (3.6, 10.5)	0/62.2 0.0	24/756.7 3.2 (2.1, 4.7)
	> 80.0 kg	1/4.3 23.1 (3.3, 164.0)	0/16.7 0.0	1/12.8 7.8 (1.1, 55.3)	1/29.5 3.4 (0.5, 24.0)	3/39.1 7.7 (2.5, 23.8)	0/6.6 0.0	4/116.9 3.4 (1.3, 9.1)
	不明	-	-	1/0.2 429.7 (60.5, 3050.5)	1/0.2 429.7 (60.5, 3050.5)	1/0.2 429.7 (60.5, 3050.5)	-	1/0.2 429.7 (60.5, 3050.5)
併用 DMARD の種類 (開始時)	MTX	4/75.1 5.3 (2.0, 14.2)	20/206.5 9.7 (6.2, 15.0)	13/214.2 6.1 (3.5, 10.5)	33/420.7 7.8 (5.6, 11.0)	41/543.0 7.6 (5.6, 10.3)	5/111.9 4.5 (1.9, 10.7)	67/1225.6 5.5 (4.3, 6.9)
	MTX 以外の DMARD のみ	0/6.7 0.0	0/23.1 0.0	0/26.0 0.0	0/49.0 0.0	0/69.9 0.0	1/59.8 1.7 (0.2, 11.9)	1/181.7 0.6 (0.1, 3.9)
	併用なし	0/2.8 0.0	0/11.7 0.0	0/10.2 0.0	0/21.9 0.0	0/29.3 0.0	0/22.5 0.0	16/832.9 1.9 (1.2, 3.1)
MTX の併用（開始時）	なし	0/10.1 0.0	1/36.6 2.7 (0.4, 19.4)	0/38.2 0.0	1/74.8 1.3 (0.2, 9.5)	1/103.5 1.0 (0.1, 6.9)	1/82.3 1.2 (0.2, 8.6)	18/1021.0 1.8 (1.1, 2.8)
	あり	4/74.5 5.4 (2.0, 14.3)	19/204.6 9.3 (5.9, 14.6)	13/212.2 6.1 (3.6, 10.6)	32/416.8 7.7 (5.4, 10.9)	40/538.6 7.4 (5.4, 10.1)	5/111.9 4.5 (1.9, 10.7)	66/1219.2 5.4 (4.3, 6.9)

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
併用 MTX の用量（開始時）	併用なし	0/10.1 0.0	1/36.6 2.7 (0.4, 19.4)	0/38.2 0.0	1/74.8 1.3 (0.2, 9.5)	1/103.5 1.0 (0.1, 6.9)	1/82.3 1.2 (0.2, 8.6)	18/1021.0 1.8 (1.1, 2.8)
	0 < ≤8 mg/週	2/34.4 5.8 (1.5, 23.2)	8/66.7 12.0 (6.0, 24.0)	6/84.7 7.1 (3.2, 15.8)	14/151.4 9.2 (5.5, 15.6)	19/209.9 9.1 (5.8, 14.2)	2/41.6 4.8 (1.2, 19.2)	26/481.3 5.4 (3.7, 7.9)
	8 < ≤12 mg/週	1/26.5 3.8 (0.5, 26.8)	11/106.4 10.3 (5.7, 18.7)	6/92.0 6.5 (2.9, 14.5)	17/198.4 8.6 (5.3, 13.8)	20/233.3 8.6 (5.5, 13.3)	1/30.4 3.3 (0.5, 23.4)	34/521.2 6.5 (4.7, 9.1)
	> 12 mg/週	1/13.6 7.4 (1.0, 52.2)	0/31.6 0.0	1/35.5 2.8 (0.4, 20.0)	1/67.1 1.5 (0.2, 10.6)	1/95.4 1.0 (0.1, 7.4)	2/39.9 5.0 (1.3, 20.0)	6/216.7 2.8 (1.2, 6.2)
ステロイド併用（開始時）	なし	2/42.2 4.7 (1.2, 19.0)	7/121.0 5.8 (2.8, 12.1)	5/124.5 4.0 (1.7, 9.6)	12/245.5 4.9 (2.8, 8.6)	16/317.4 5.0 (3.1, 8.2)	5/106.4 4.7 (2.0, 11.3)	36/1083.4 3.3 (2.4, 4.6)
	あり	2/42.4 4.7 (1.2, 18.9)	13/120.3 10.8 (6.3, 18.6)	8/125.8 6.4 (3.2, 12.7)	21/246.1 8.5 (5.6, 13.1)	25/324.7 7.7 (5.2, 11.4)	1/87.7 1.1 (0.2, 8.1)	48/1156.8 4.1 (3.1, 5.5)
併用ステロイドの用量（開始時）	併用なし	2/42.2 4.7 (1.2, 19.0)	7/121.0 5.8 (2.8, 12.1)	5/124.5 4.0 (1.7, 9.6)	12/245.5 4.9 (2.8, 8.6)	16/317.4 5.0 (3.1, 8.2)	5/106.4 4.7 (2.0, 11.3)	36/1085.0 3.3 (2.4, 4.6)
	0 < ≤5 mg/日	2/35.1 5.7 (1.4, 22.8)	12/98.0 12.2 (7.0, 21.6)	7/95.7 7.3 (3.5, 15.3)	19/193.6 9.8 (6.3, 15.4)	22/258.3 8.5 (5.6, 12.9)	0/68.5 0.0	41/935.0 4.4 (3.2, 6.0)
	> 5 mg/日	0/7.3 0.0	1/22.3 4.5 (0.6, 31.8)	1/30.1 3.3 (0.5, 23.6)	2/52.4 3.8 (1.0, 15.3)	3/66.4 4.5 (1.5, 14.0)	1/19.3 5.2 (0.7, 36.8)	7/220.2 3.2 (1.5, 6.7)

上段：発現例数／曝露量（人・年），中段：発現率（/100 人・年），下段：発現率（/100 人・年）の 95%信頼区間

a：プラセボ投与時（ペフィシチニブ投与への切り替えまで）の発現

b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.9.S.R.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.9.S.R.C

好中球減少症及びリンパ球減少症のまとめ

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第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率は本剤，プラセボ及びエタネルセプトの間に大きな違いはなかった。好中球減少症及びリンパ球減少症に関連する有害事象で最も多く認められたのは，第 3 相試験併合の全期間，0～12 週ともにリンパ球数減少であった。好中球数で 500/μL を下回る低下例はいなかったが，リンパ球数では 500/μL を下回る低下例がわずかに認められた。好中球数及びリンパ球数の低値と感染症及び重篤な感染症の発現との関連性の検討では，検査値が低いほど発現割合が増加するといった明確な相関は認められなかった。サブグループ解析の結果，MTX 併用ありのサブグループで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 100 人・年あたりの発現率が高くなる傾向が認められた。

2.7.4.2.1.5.13 血小板減少症

血小板減少症に関連する有害事象について SMQ の Haematopoietic thrombocytopenia（Broad）を用いて集計し，曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-92 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 0.3 (0.1, 1.2) /100 人・年であり，プラセボの 1.2 (0.2, 8.3) /100 人・年，エタネルセプトの 1.0 (0.3, 4.1) /100 人・年と大きな違いはなかった。サブグループ解析の結果，いずれのサブグループ因子についても 100 人・年あたりの発現率に大きな違いはなかった。

本剤投与例で認められた血小板減少症に関連する有害事象の一覧を表 2.7.4-93 に示した。いずれの事象も本剤と関連あるかもしれないと判定された。

表 2.7.4-92　血小板減少症に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	250.5	0	0.0
		150 mg	255.4	2	0.8 (0.2, 3.1)
		100 mg + 150 mg	506.0	2	0.4 (0.1, 1.6)
		合計 [a]	659.7	2	0.3 (0.1, 1.2)
	エタネルセプト		196.6	2	1.0 (0.3, 4.1)
第 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		60.9	1	1.6 (0.2, 11.7)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.8	0	0.0
		150 mg	63.4	1	1.6 (0.2, 11.2)
		100 mg + 150 mg	126.2	1	0.8 (0.1, 5.6)
	エタネルセプト		46.4	0	0.0
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2334.1	3	0.1 (0.0, 0.4)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.8.R.A，Table 2.7.4.2.1.5.8.R.A1，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.8.R.C

表 2.7.4-93　血小板減少症に関連する有害事象の一覧（ペフィシチニブ投与例）（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢 性別	有害事象（MedDRA PT [b]）	発現日 [c] 回復日 [c]	重篤性 程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
第 3 相試験［CL-RAJ3］	ペフィシチニブ 150 mg	A12601	53 歳 女性	血小板数減少	Day 78 Day 187	非重篤 Grade 1（軽度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
第 3 相試験［CL-RAJ4］	ペフィシチニブ 150 mg	B13301 [d]	61 歳 女性	血小板数減少	Day 370 未回復	非重篤 Grade 3（高度）	該当せず	未回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B13301 [d]	62 歳 女性	血小板数減少	Day 92 未回復	非重篤 Grade 3（高度）	休薬・中断	軽快	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B07801	63 歳 女性	血小板数減少	Day 344 未回復	非重篤 Grade 1（軽度）	減量	未回復	関連あるかもしれない

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした

d：同一患者

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Appendix 13.2.7.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.7.1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.5.1.4.2，Appendix 13.2.7.1.1

2.7.4.2.1.5.14 肝機能障害

肝機能障害に関連する有害事象について SMQ の Hepatic disorders（Broad）を用いて集計し，曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-94 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 14.8 (12.1, 18.2) /100 人・年であり，プラセボの 21.9 (13.8, 34.8) /100 人・年，エタネルセプトの 14.1 (9.6, 20.8) /100 人・年と大きな違いはなかった。本剤 100 mg と 150 mg を比べると本剤 150 mg で発現率が高い傾向がみられ，特に投与初期（第 3 相試験併合［0～12 週］）では，その発現率（95%信頼区間）が本剤 100 mg で 17.9 (9.9, 32.2) /100 人・年，本剤 150 mg で 36.0 (23.7, 54.6) /100 人・年であり，本剤 150 mg でより高い傾向がみられた。

肝機能障害に関連する有害事象の内訳について，第 3 相試験併合（全期間）を表 2.7.4-95 に，第 3 相試験併合（0～12 週）を表 2.7.4-96 にそれぞれ示した。第 3 相試験併合（全期間）では本剤（100 mg + 150 mg）で肝機能異常の発現が最も多く，その発現割合は 6.1%（34/554 例）であった。第 3 相試験併合（0～12 週）でも肝機能異常の発現が最も多く，その発現割合は 3.2%（18/554 例）であった。

表 2.7.4-94　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（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	236.1	27	11.4 (7.8, 16.7)
		150 mg	229.8	43	18.7 (13.9, 25.2)
		100 mg + 150 mg	465.9	70	15.0 (11.9, 19.0)
		合計 [a]	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 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		59.6	16	26.8 (16.4, 43.8)
	ペフィシチニブ	100 mg	61.6	11	17.9 (9.9, 32.2)
		150 mg	61.2	22	36.0 (23.7, 54.6)
		100 mg + 150 mg	122.8	33	26.9 (19.1, 37.8)
	エタネルセプト		45.3	12	26.5 (15.1, 46.7)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2100.5	153	7.3 (6.2, 8.5)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.10.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.10.R.A1, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.10.R.C

表 2.7.4-95　肝機能障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
肝機能障害に関連する有害事象	27 (9.7%)	43 (15.6%)	70 (12.6%)	26 (13.0%)
肝機能異常	14 (5.0%)	20 (7.2%)	34 (6.1%)	13 (6.5%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	7 (2.5%)	9 (1.6%)	3 (1.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4%)	6 (2.2%)	7 (1.3%)	2 (1.0%)
肝機能検査値上昇	4 (1.4%)	2 (0.7%)	6 (1.1%)	2 (1.0%)
肝機能検査異常	0	5 (1.8%)	5 (0.9%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)	1 (0.5%)
肝酵素上昇	2 (0.7%)	2 (0.7%)	4 (0.7%)	0
肝障害	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)	1 (0.5%)
脂肪肝	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	3 (1.5%)
薬物性肝障害	0	2 (0.7%)	2 (0.4%)	0
血中ビリルビン増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	2 (1.0%)
肝嚢胞	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
肝新生物	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
高ビリルビン血症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肝胆道系疾患	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
肝損傷	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.10.P.A

表 2.7.4-96　肝機能障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
肝機能障害に関連する有害事象	16 (5.9%)	11 (4.0%)	22 (8.0%)	33 (6.0%)	12 (6.0%)
肝機能異常	7 (2.6%)	5 (1.8%)	13 (4.7%)	18 (3.2%)	10 (5.0%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.7%)	0	3 (1.1%)	3 (0.5%)	1 (0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.1%)	0	3 (1.1%)	3 (0.5%)	2 (1.0%)
肝機能検査異常	0	0	3 (1.1%)	3 (0.5%)	0
肝機能検査値上昇	0	2 (0.7%)	1 (0.4%)	3 (0.5%)	0
肝酵素上昇	1 (0.4%)	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)	0
血中ビリルビン増加	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肝障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
肝胆道系疾患	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
薬物性肝障害	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.1%)	0	0	0	0
脂肪肝	1 (0.4%)	0	0	0	0
肝損傷	2 (0.7%)	0	0	0	0

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.10.P.A1

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について，主な患者背景及び併用薬によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4-97 に示した。体重について，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計の人年法による発現率（95%信頼区間）は，≤40.0 kg が 0.0 /100 人･年, 40.0 < ≤60.0 kg が 11.6 (8.5, 15.6) /100 人･年, 60.0 < ≤80.0 kg が 17.7 (12.7, 24.6) /100 人･年, > 80.0 kg が 43.4 (25.7, 73.3) /100 人・年であり，高体重のサブグループほど発現率が高い傾向がみられた。MTX の併用について，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計で MTX 併用なしが 6.9 (3.3, 14.6) /100 人・年，MTX 併用ありが 16.4 (13.2, 20.3) /100 人・年であり，MTX 併用ありのサブグループで発現率が高い傾向がみられた。併用 MTX の用量については，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計で併用なしが 6.9 (3.3, 14.6) /100 人・年，0 < ≤8 mg/週が 13.2 (9.0, 19.2) /100 人・年，8 < ≤12 mg/週が 15.6 (11.2, 21.8) /100 人・年，> 12 mg/週が 26.4 (17.4, 40.1) /100 人・年であり，高用量のサブグループほど発現率の高くなる傾向がみられた。

表 2.7.4-97　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（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
年齢	< 65 歳	13/57.7 22.5 (13.1, 38.8)	20/168.5 11.9 (7.7, 18.4)	33/170.9 19.3 (13.7, 27.2)	53/339.5 15.6 (11.9, 20.4)	67/450.0 14.9 (11.7, 18.9)	22/141.6 15.5 (10.2, 23.6)	114/1647.5 6.9 (5.8, 8.3)
	≥ 65 歳	5/24.5 20.4 (8.5, 49.0)	7/67.6 10.4 (4.9, 21.7)	10/58.8 17.0 (9.1, 31.6)	17/126.4 13.4 (8.4, 21.6)	24/162.8 14.7 (9.9, 22.0)	4/42.3 9.5 (3.6, 25.2)	39/453.1 8.6 (6.3, 11.8)
性別	男性	3/25.1 12.0 (3.9, 37.1)	9/67.4 13.4 (6.9, 25.7)	10/60.4 16.6 (8.9, 30.8)	19/127.8 14.9 (9.5, 23.3)	29/169.4 17.1 (11.9, 24.6)	11/54.0 20.4 (11.3, 36.8)	43/522.4 8.2 (6.1, 11.1)
	女性	15/57.1 26.3 (15.8, 43.6)	18/168.7 10.7 (6.7, 16.9)	33/169.4 19.5 (13.9, 27.4)	51/338.1 15.1 (11.5, 19.8)	62/443.4 14.0 (10.9, 17.9)	15/129.8 11.6 (7.0, 19.2)	110/1578.1 7.0 (5.8, 8.4)
体重	≤ 40.0 kg	0/1.8 0.0	0/5.6 0.0	0/8.8 0.0	0/14.4 0.0	0/18.4 0.0	0/8.6 0.0	1/50.9 2.0 (0.3, 13.9)
	40.0 < ≤ 60.0 kg	11/46.5 23.6 (13.1, 42.7)	11/146.7 7.5 (4.2, 13.5)	20/137.4 14.6 (9.4, 22.6)	31/284.1 10.9 (7.7, 15.5)	42/363.4 11.6 (8.5, 15.6)	10/114.2 8.8 (4.7, 16.3)	68/1275.3 5.3 (4.2, 6.8)
	60.0 < ≤ 80.0 kg	5/29.3 17.1 (7.1, 41.0)	12/70.2 17.1 (9.7, 30.1)	18/72.8 24.7 (15.6, 39.2)	30/142.9 21.0 (14.7, 30.0)	35/198.0 17.7 (12.7, 24.6)	15/54.7 27.4 (16.5, 45.5)	66/676.8 9.8 (7.7, 12.4)
	> 80.0 kg	2/4.6 44.0 (11.0, 175.7)	4/13.7 29.2 (11.0, 77.9)	5/10.0 49.8 (20.7, 119.7)	9/23.7 38.0 (19.8, 73.0)	14/32.3 43.4 (25.7, 73.3)	1/6.3 15.9 (2.2, 113.1)	18/96.7 18.6 (11.7, 29.5)
	不明	-	-	0/0.8 0.0	0/0.8 0.0	0/0.8 0.0	-	0/0.8 0.0
併用 DMARD の種類 (開始時)	MTX	17/72.8 23.4 (14.5, 37.6)	25/202.4 12.4 (8.3, 18.3)	39/195.4 20.0 (14.6, 27.3)	64/397.9 16.1 (12.6, 20.6)	84/516.5 16.3 (13.1, 20.1)	18/103.9 17.3 (10.9, 27.5)	118/1133.5 10.4 (8.7, 12.5)
	MTX 以外の DMARD のみ	1/6.6 15.1 (2.1, 106.9)	2/22.0 9.1 (2.3, 36.3)	0/26.0 0.0	2/48.0 4.2 (1.0, 16.7)	3/68.9 4.4 (1.4, 13.5)	4/59.5 6.7 (2.5, 17.9)	8/172.4 4.6 (2.3, 9.3)
	併用なし	0/2.8 0.0	0/11.7 0.0	4/8.3 48.0 (18.0, 127.9)	4/20.0 20.0 (7.5, 53.3)	4/27.4 14.6 (5.5, 38.8)	4/20.5 19.5 (7.3, 52.1)	27/794.6 3.4 (2.3, 5.0)
MTX の併用（開始時)	なし	1/10.0 10.0 (1.4, 71.1)	2/35.7 5.6 (1.4, 22.4)	4/36.3 11.0 (4.1, 29.3)	6/72.0 8.3 (3.7, 18.5)	7/100.8 6.9 (3.3, 14.6)	8/80.0 10.0 (5.0, 20.0)	36/973.9 3.7 (2.7, 5.1)
	あり	17/72.2 23.5 (14.6, 37.9)	25/200.4 12.5 (8.4, 18.5)	39/193.4 20.2 (14.7, 27.6)	64/393.8 16.2 (12.7, 20.8)	84/512.0 16.4 (13.2, 20.3)	18/103.9 17.3 (10.9, 27.5)	117/1126.6 10.4 (8.7, 12.4)

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
併用 MTX の用量（開始時）	併用なし	1/10.0 10.0 (1.4, 71.1)	2/35.7 5.6 (1.4, 22.4)	4/36.3 11.0 (4.1, 29.3)	6/72.0 8.3 (3.7, 18.5)	7/100.8 6.9 (3.3, 14.6)	8/80.0 10.0 (5.0, 20.0)	36/973.9 3.7 (2.7, 5.1)
	0 < ≤8 mg/週	8/33.9 23.6 (11.8, 47.1)	5/68.1 7.3 (3.1, 17.6)	12/80.6 14.9 (8.5, 26.2)	17/148.6 11.4 (7.1, 18.4)	27/205.0 13.2 (9.0, 19.2)	4/39.9 10.0 (3.8, 26.7)	39/471.7 8.3 (6.0, 11.3)
	8 < ≤12 mg/週	6/24.8 24.2 (10.9, 53.8)	14/103.8 13.5 (8.0, 22.8)	16/85.1 18.8 (11.5, 30.7)	30/188.9 15.9 (11.1, 22.7)	35/223.8 15.6 (11.2, 21.8)	6/27.7 21.6 (9.7, 48.2)	51/477.8 10.7 (8.1, 14.0)
	> 12 mg/週	3/13.5 22.3 (7.2, 69.0)	6/28.5 21.0 (9.4, 46.8)	11/27.8 39.6 (21.9, 71.5)	17/56.3 30.2 (18.8, 48.6)	22/83.3 26.4 (17.4, 40.1)	8/36.3 22.0 (11.0, 44.1)	27/177.0 15.3 (10.5, 22.2)
ステロイド併用（開始時）	なし	12/40.0 30.0 (17.0, 52.8)	12/117.1 10.2 (5.8, 18.0)	28/109.3 25.6 (17.7, 37.1)	40/226.4 17.7 (13.0, 24.1)	50/296.7 16.8 (12.8, 22.2)	10/103.3 9.7 (5.2, 18.0)	79/986.1 8.0 (6.4, 10.0)
	あり	6/42.2 14.2 (6.4, 31.6)	15/119.0 12.6 (7.6, 20.9)	15/120.4 12.5 (7.5, 20.7)	30/239.5 12.5 (8.8, 17.9)	41/316.1 13.0 (9.6, 17.6)	16/80.6 19.8 (12.2, 32.4)	74/1114.5 6.6 (5.3, 8.3)
併用ステロイドの用量（開始時）	併用なし	12/40.0 30.0 (17.0, 52.8)	12/117.1 10.2 (5.8, 18.0)	28/109.3 25.6 (17.7, 37.1)	40/226.4 17.7 (13.0, 24.1)	50/296.7 16.8 (12.8, 22.2)	10/103.3 9.7 (5.2, 18.0)	79/987.6 8.0 (6.4, 10.0)
	0 < ≤5 mg/日	6/34.9 17.2 (7.7, 38.2)	10/98.6 10.1 (5.5, 18.9)	11/92.3 11.9 (6.6, 21.5)	21/190.8 11.0 (7.2, 16.9)	30/253.7 11.8 (8.3, 16.9)	15/61.1 24.6 (14.8, 40.7)	58/912.1 6.4 (4.9, 8.2)
	> 5 mg/日	0/7.3 0.0	5/20.5 24.4 (10.2, 58.6)	4/28.2 14.2 (5.3, 37.8)	9/48.7 18.5 (9.6, 35.6)	11/62.4 17.6 (9.8, 31.8)	1/19.5 5.1 (0.7, 36.4)	16/200.8 8.0 (4.9, 13.0)

上段：発現例数／曝露量（人・年），中段：発現率（/100 人・年），下段：発現率（/100 人・年）の 95%信頼区間

a：プラセボ投与時（ペフィシチニブ投与への切り替えまで）の発現

b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.10.S.R.A, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.10.S.R.C

肝機能障害のまとめ

肝機能障害に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率は本剤, プラセボ及びエタネルセプトの間に大きな違いはなかった。また, 本剤 100 mg と 150 mg を比べると本剤 150 mg で発現率が高い傾向であった。本剤で最も多く認められた肝機能障害に関連する有害事象は，第 3 相試験併合の全期間，0～12 週のいずれも肝機能異常であった。サブグループ解析の結果，高体重のサブグループ及び MTX 併用ありのサブグループでは肝機能障害に関連する有害事象の 100 人・年あたりの発現率が高くなる傾向が認められた。併用 MTX の用量については，高用量のサブグループほど発現率の高くなる傾向がみられた。

2.7.4.2.1.5.15 腎機能障害

腎機能障害に関連する有害事象について SMQ の Acute renal failure（Broad）を用いて集計し，曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-98 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 2.6 (1.6, 4.2) /100 人・年であり，プラセボの 2.3 (0.6, 9.4) /100 人・年及びエタネルセプトの 2.0 (0.8, 5.5) /100 人・年と大きな違いはなかった。

腎機能障害に関連する有害事象の内訳について，第 3 相試験併合（全期間）を表 2.7.4-99 に，第 3 相試験併合（0～12 週）を表 2.7.4-100 にそれぞれ示した。第 3 相試験併合（全期間）の本剤（100 mg + 150 mg）では腎機能障害が 0.9%（5/554 例）と最も多かった。第 3 相試験併合（0～12 週）では尿中蛋白陽性が 0.4%（2/554 例）と最も多かった。

表 2.7.4-98　腎機能障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人･年）	発現例数	100 人･年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	245.9	9	3.7 (1.9, 7.0)
		150 mg	254.7	3	1.2 (0.4, 3.7)
		100 mg + 150 mg	500.6	12	2.4 (1.4, 4.2)
		合計 [a]	653.3	17	2.6 (1.6, 4.2)
	エタネルセプト		195.2	4	2.0 (0.8, 5.5)
第 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		60.9	2	3.3 (0.8, 13.1)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.3	4	6.4 (2.4, 17.1)
		150 mg	63.2	1	1.6 (0.2, 11.2)
		100 mg + 150 mg	125.5	5	4.0 (1.7, 9.6)
	エタネルセプト		46.0	3	6.5 (2.1, 20.2)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例 [a]		2289.1	31	1.4 (1.0, 1.9)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.11.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.11.R.A1, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.11.R.C

表 2.7.4-99　腎機能障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
腎機能障害に関連する有害事象	9 (3.2%)	3 (1.1%)	12 (2.2%)	4 (2.0%)
腎機能障害	3 (1.1%)	2 (0.7%)	5 (0.9%)	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	3 (1.1%)	0	3 (0.5%)	1 (0.5%)
蛋白尿	2 (0.7%)	0	2 (0.4%)	0
尿中蛋白陽性	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (1.0%)

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.11.P.A

表 2.7.4-100　腎機能障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
腎機能障害に関連する有害事象	2 (0.7%)	4 (1.4%)	1 (0.4%)	5 (0.9%)	3 (1.5%)
尿中蛋白陽性	0	1 (0.4%)	1 (0.4%)	2 (0.4%)	2 (1.0%)
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
蛋白尿	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
腎機能障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.11.P.A1

腎機能障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率について，主な患者背景及び併用薬によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4-101 に示した。年齢について，第 3 相試験併合（全期間）の本剤合計の人年法による発現率（95%信頼区間）は，65 歳未満が 1.0 (0.4, 2.5) /100 人・年，65 歳以上が 7.1 (4.0, 12.5) /100 人・年であり，65 歳以上のサブグループで発現率が高かった。

表 2.7.4-101　腎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（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
年齢	< 65 歳	2/59.7 3.3 (0.8, 13.4)	3/178.2 1.7 (0.5, 5.2)	1/191.5 0.5 (0.1, 3.7)	4/369.6 1.1 (0.4, 2.9)	5/484.5 1.0 (0.4, 2.5)	2/151.7 1.3 (0.3, 5.3)	15/1802.1 0.8 (0.5, 1.4)
	≥ 65 歳	0/25.5 0.0	6/67.7 8.9 (4.0, 19.7)	2/63.3 3.2 (0.8, 12.6)	8/131.0 6.1 (3.1, 12.2)	12/168.8 7.1 (4.0, 12.5)	2/43.6 4.6 (1.1, 18.4)	16/487.0 3.3 (2.0, 5.4)
性別	男性	0/25.9 0.0	2/71.2 2.8 (0.7, 11.2)	1/66.2 1.5 (0.2, 10.7)	3/137.4 2.2 (0.7, 6.8)	5/181.7 2.8 (1.1, 6.6)	1/59.0 1.7 (0.2, 12.0)	11/582.1 1.9 (1.0, 3.4)
	女性	2/59.4 3.4 (0.8, 13.5)	7/174.7 4.0 (1.9, 8.4)	2/188.5 1.1 (0.3, 4.2)	9/363.2 2.5 (1.3, 4.8)	12/471.6 2.5 (1.4, 4.5)	3/136.2 2.2 (0.7, 6.8)	20/1706.9 1.2 (0.8, 1.8)
体重	≤ 40.0 kg	0/1.8 0.0	0/5.6 0.0	0/8.8 0.0	0/14.4 0.0	0/18.4 0.0	0/8.6 0.0	1/52.8 1.9 (0.3, 13.5)
	40.0 < ≤ 60.0 kg	2/48.8 4.1 (1.0, 16.4)	6/148.8 4.0 (1.8, 9.0)	3/147.7 2.0 (0.7, 6.3)	9/296.5 3.0 (1.6, 5.8)	11/379.4 2.9 (1.6, 5.2)	2/119.0 1.7 (0.4, 6.7)	18/1351.8 1.3 (0.8, 2.1)
	60.0 < ≤ 80.0 kg	0/29.9 0.0	3/74.8 4.0 (1.3, 12.4)	0/84.2 0.0	3/159.0 1.9 (0.6, 5.8)	6/214.6 2.8 (1.3, 6.2)	2/61.1 3.3 (0.8, 13.1)	11/761.8 1.4 (0.8, 2.6)
	> 80.0 kg	0/4.8 0.0	0/16.7 0.0	0/13.3 0.0	0/30.0 0.0	0/40.1 0.0	0/6.6 0.0	1/122.0 0.8 (0.1, 5.8)
	不明	-	-	0/0.8 0.0	0/0.8 0.0	0/0.8 0.0	-	0/0.8 0.0
併用 DMARD の種類 (開始時)	MTX	0/76.0 0.0	8/211.9 3.8 (1.9, 7.5)	2/218.7 0.9 (0.2, 3.7)	10/430.7 2.3 (1.2, 4.3)	12/555.8 2.2 (1.2, 3.8)	1/113.6 0.9 (0.1, 6.3)	19/1281.8 1.5 (0.9, 2.3)
	MTX 以外の DMARD のみ	1/6.6 15.1 (2.1, 106.9)	1/22.3 4.5 (0.6, 31.9)	0/26.0 0.0	1/48.2 2.1 (0.3, 14.7)	3/68.6 4.4 (1.4, 13.6)	1/60.3 1.7 (0.2, 11.8)	3/174.9 1.7 (0.6, 5.3)
	併用なし	1/2.7 37.6 (5.3, 267.0)	0/11.7 0.0	1/10.0 10.0 (1.4, 70.9)	1/21.7 4.6 (0.6, 32.7)	2/28.8 6.9 (1.7, 27.8)	2/21.3 9.4 (2.3, 37.5)	9/832.3 1.1 (0.6, 2.1)
MTX の併用（開始時)	なし	2/9.8 20.3 (5.1, 81.3)	1/35.9 2.8 (0.4, 19.8)	1/38.0 2.6 (0.4, 18.7)	2/73.9 2.7 (0.7, 10.8)	5/101.9 4.9 (2.0, 11.8)	3/81.7 3.7 (1.2, 11.4)	12/1014.4 1.2 (0.7, 2.1)
	あり	0/75.4 0.0	8/209.9 3.8 (1.9, 7.6)	2/216.7 0.9 (0.2, 3.7)	10/426.7 2.3 (1.3, 4.4)	12/551.4 2.2 (1.2, 3.8)	1/113.6 0.9 (0.1, 6.3)	19/1274.7 1.5 (1.0, 2.3)

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
併用 MTX の用量（開始時）	併用なし	2/9.8 20.3 (5.1, 81.3)	1/35.9 2.8 (0.4, 19.8)	1/38.0 2.6 (0.4, 18.7)	2/73.9 2.7 (0.7, 10.8)	5/101.9 4.9 (2.0, 11.8)	3/81.7 3.7 (1.2, 11.4)	12/1014.4 1.2 (0.7, 2.1)
	0 < ≤8 mg/週	0/34.7 0.0	1/71.6 1.4 (0.2, 9.9)	1/85.9 1.2 (0.2, 8.3)	2/157.4 1.3 (0.3, 5.1)	3/217.8 1.4 (0.4, 4.3)	1/41.3 2.4 (0.3, 17.2)	5/509.0 1.0 (0.4, 2.4)
	8 < ≤12 mg/週	0/26.6 0.0	6/107.0 5.6 (2.5, 12.5)	1/94.9 1.1 (0.1, 7.5)	7/201.9 3.5 (1.7, 7.3)	8/238.0 3.4 (1.7, 6.7)	0/30.8 0.0	11/543.7 2.0 (1.1, 3.7)
	> 12 mg/週	0/14.1 0.0	1/31.4 3.2 (0.4, 22.6)	0/35.9 0.0	1/67.3 1.5 (0.2, 10.5)	1/95.6 1.0 (0.1, 7.4)	0/41.4 0.0	3/221.9 1.4 (0.4, 4.2)
ステロイド併用（開始時）	なし	2/42.2 4.7 (1.2, 19.0)	6/121.2 5.0 (2.2, 11.0)	0/126.5 0.0	6/247.7 2.4 (1.1, 5.4)	9/320.5 2.8 (1.5, 5.4)	2/107.6 1.9 (0.5, 7.4)	15/1100.6 1.4 (0.8, 2.3)
	あり	0/43.1 0.0	3/124.7 2.4 (0.8, 7.5)	3/128.2 2.3 (0.8, 7.3)	6/252.9 2.4 (1.1, 5.3)	8/332.8 2.4 (1.2, 4.8)	2/87.7 2.3 (0.6, 9.1)	16/1188.4 1.3 (0.8, 2.2)
併用ステロイドの用量（開始時）	併用なし	2/42.2 4.7 (1.2, 19.0)	6/121.2 5.0 (2.2, 11.0)	0/126.5 0.0	6/247.7 2.4 (1.1, 5.4)	9/320.5 2.8 (1.5, 5.4)	2/107.6 1.9 (0.5, 7.4)	15/1102.2 1.4 (0.8, 2.3)
	0 < ≤5 mg/日	0/35.8 0.0	3/101.6 3.0 (1.0, 9.2)	2/98.2 2.0 (0.5, 8.1)	5/199.8 2.5 (1.0, 6.0)	7/265.2 2.6 (1.3, 5.5)	1/68.1 1.5 (0.2, 10.4)	10/972.7 1.0 (0.6, 1.9)
	> 5 mg/日	0/7.3 0.0	0/23.1 0.0	1/30.1 3.3 (0.5, 23.6)	1/53.1 1.9 (0.3, 13.4)	1/67.6 1.5 (0.2, 10.5)	1/19.5 5.1 (0.7, 36.3)	6/214.2 2.8 (1.3, 6.2)

上段：発現例数／曝露量（人・年），中段：発現率（/100 人・年），下段：発現率（/100 人・年）の 95%信頼区間
a：プラセボ投与時（ペフィシチニブ投与への切り替えまで）の発現
b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.11.S.R.A, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.11.S.R.C

腎機能障害のまとめ

腎機能障害に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率は本剤，プラセボ及びエタネルセプトの間で大きな違いはなかった。本剤で最も多く認められた腎機能障害に関連する有害事象は，第 3 相試験併合（全期間）では腎機能障害であり，第 3 相試験併合（0～12 週）では尿中蛋白陽性であった。サブグループ解析の結果，65 歳以上のサブグループでは腎機能障害に関連する有害事象の 100 人・年あたりの発現率が高かった。

2.7.4.2.1.5.16 筋障害

本剤の非臨床試験及び臨床試験においてクレアチンホスホキナーゼの上昇が認められており，類薬のトファシチニブ［Wollenhaupt et al, 2014］及びバリシチニブ［Fleischmann et al, 2017］でも

クレアチンホスホキナーゼの上昇が報告されている。クレアチンホスホキナーゼ上昇に伴うリスクを評価することとした。

筋障害に関連する有害事象についてSMQのRhabdomyolysis/myopathy（Broad）を用いて集計し，曝露量あたりの発現率を表2.7.4-102に示した。第3相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で14.5 (11.8, 17.8) /100人・年であり，プラセボの2.4 (0.6, 9.4) /100人・年及びエタネルセプトの7.4 (4.4, 12.5) /100人・年よりも本剤で高い傾向がみられた。

筋障害に関連する有害事象の内訳について，第3相試験併合（全期間）を表2.7.4-103に，第3相試験併合（0～12週）を表2.7.4-104にそれぞれ示した。第3相試験併合（全期間）では本剤（100 mg + 150 mg）で血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現が最も多く，その発現割合は9.2%（51/554例）であった。第3相試験併合（0～12週）でも本剤（100 mg + 150 mg）で血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現が最も多く，その発現割合は2.9%（16/554例）であった。

表2.7.4-102　筋障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100人・年あたりの発現率（95%信頼区間）
第3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	100 mg	236.2	31	13.1 (9.2, 18.7)
		150 mg	236.1	37	15.7 (11.4, 21.6)
		100 mg + 150 mg	472.4	68	14.4 (11.4, 18.3)
		合計[a]	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3相試験併合（0～12週）	プラセボ		60.9	2	3.3 (0.8, 13.1)
	ペフィシチニブ	100 mg	61.9	9	14.5 (7.6, 27.9)
		150 mg	62.5	12	19.2 (10.9, 33.8)
		100 mg + 150 mg	124.4	21	16.9 (11.0, 25.9)
	エタネルセプト		45.9	4	8.7 (3.3, 23.2)
第2/3相試験併合	ペフィシチニブ投与全例[a]		2040.7	174	8.5 (7.3, 9.9)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD解析報告書1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.12.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.12.R.A1, CTD解析報告書3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.12.R.C

表 2.7.4-103　筋障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（全期間）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)
	100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
筋障害に関連する有害事象	31 (11.2%)	37 (13.4%)	68 (12.3%)	14 (7.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	20 (7.2%)	31 (11.2%)	51 (9.2%)	5 (2.5%)
筋肉痛	5 (1.8%)	3 (1.1%)	8 (1.4%)	3 (1.5%)
腎機能障害	3 (1.1%)	2 (0.7%)	5 (0.9%)	1 (0.5%)
血中クレアチニン増加	3 (1.1%)	0	3 (0.5%)	1 (0.5%)
血中カルシウム減少	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	1 (0.5%)
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
低カルシウム血症	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
筋骨格痛	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
筋肉疲労	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
筋酵素上昇	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
筋力低下	0	0	0	1 (0.5%)
横紋筋融解症	0	0	0	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.12.P.A

表 2.7.4-104　筋障害に関連する有害事象の内訳：第 3 相試験併合（0～12 週）（SAF）

MedDRA ver 20.1 基本語（PT）	プラセボ (N=271)	ペフィシチニブ			エタネルセプト (N=200)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)	
筋障害に関連する有害事象	2 (0.7%)	9 (3.2%)	12 (4.3%)	21 (3.8%)	4 (2.0%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4%)	7 (2.5%)	9 (3.3%)	16 (2.9%)	1 (0.5%)
血中カルシウム減少	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
血中クレアチニン増加	1 (0.4%)	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	1 (0.5%)
筋肉痛	0	0	1 (0.4%)	1 (0.2%)	0
腎機能障害	0	1 (0.4%)	0	1 (0.2%)	0
筋力低下	0	0	0	0	1 (0.5%)
横紋筋融解症	0	0	0	0	1 (0.5%)

発現例数（割合%）

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.12.P.A1

筋障害に関連する有害事象の曝露量あたりの発現率について，主な患者背景によるサブグループ解析の結果を表 2.7.4-105 に示した。いずれのサブグループ因子についても各サブグループの発現率に大きな違いはなかった。

表 2.7.4-105　筋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（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）						第 2/3 相試験併合
		プラセボ [a]	ペフィシチニブ				エタネルセプト	ペフィシチニブ全例 [b]
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	合計 [b]		
年齢	< 65 歳	1/59.8 1.7 (0.2, 11.9)	19/170.8 11.1 (7.1, 17.4)	30/175.3 17.1 (12.0, 24.5)	49/346.2 14.2 (10.7, 18.7)	63/458.3 13.7 (10.7, 17.6)	11/146.9 7.5 (4.1, 13.5)	130/1591.5 8.2 (6.9, 9.7)
	≥ 65 歳	1/25.1 4.0 (0.6, 28.3)	12/65.4 18.3 (10.4, 32.3)	7/60.8 11.5 (5.5, 24.1)	19/126.2 15.1 (9.6, 23.6)	27/162.0 16.7 (11.4, 24.3)	3/42.9 7.0 (2.3, 21.7)	44/449.2 9.8 (7.3, 13.2)
性別	男性	1/25.5 3.9 (0.6, 27.9)	9/68.7 13.1 (6.8, 25.2)	9/63.1 14.3 (7.4, 27.4)	18/131.8 13.7 (8.6, 21.7)	26/174.2 14.9 (10.2, 21.9)	8/55.9 14.3 (7.2, 28.6)	54/505.7 10.7 (8.2, 13.9)
	女性	1/59.5 1.7 (0.2, 11.9)	22/167.5 13.1 (8.6, 19.9)	28/173.1 16.2 (11.2, 23.4)	50/340.6 14.7 (11.1, 19.4)	64/446.1 14.3 (11.2, 18.3)	6/133.9 4.5 (2.0, 10.0)	120/1535.0 7.8 (6.5, 9.3)

上段：発現例数／曝露量（人・年），中段：発現率（/100 人・年），下段：発現率（/100 人・年）の 95%信頼区間
a：プラセボ投与時（ペフィシチニブ投与への切り替えまで）の発現
b：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む
Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.12.S.R.A, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.12.S.R.C

筋障害のまとめ

筋障害に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率はプラセボ及びエタネルセプトよりも本剤で高い傾向が認められた。筋障害に関連する有害事象で最も多く認められたのは，第 3 相試験併合の全期間，0～12 週ともに血中クレアチンホスホキナーゼ増加であり，筋障害に関連する有害事象の発現率が本剤で高かったのは本事象が主な理由と考えられた。血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現が多い傾向は，本剤の臨床試験で共通してみられる本剤の特徴と考えられた。サブグループ解析の結果，いずれのサブグループ因子についても 100 人・年あたりの発現率に大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合を通じて横紋筋融解症やミオパチーの発現はなく，筋肉症状に関する重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は極めて限られており，臨床的な観点から特筆すべき問題はないと考えられた。

2.7.4.2.1.5.17 間質性肺疾患

間質性肺炎は，関節リウマチの関節外病変として知られる肺合併症の一つであり，生命予後が不良であることから，本剤投与による影響を検討した。

間質性肺疾患に関連する有害事象について SMQ の Interstitial lung disease（Broad）を用いて集計し曝露量あたりの発現率を表 2.7.4-106 に示した。第 3 相試験併合（全期間）の人年法による発現率（95%信頼区間）は本剤合計で 0.5 (0.1, 1.4) /100 人・年であり，プラセボの 2.3 (0.6, 9.4) /100 人・年，エタネルセプトの 2.0 (0.8, 5.4) /100 人・年と大きな違いはなかった。第 2/3 相試験併合での人

年法による発現率（95%信頼区間）は 0.3 (0.1, 0.6) /100 人・年であり，バリシチニブの 0.19 (0.09, 0.36) /100 人・年[a]，トファシチニブの 0.160 (0.067, 0.385) /100 人・年[b]と大きな違いはなかった。

本剤投与例で認められた間質性肺疾患に関連する有害事象の一覧を表 2.7.4-107 に示した。間質性肺疾患に関連する有害事象（7 例）は，1 例を除きいずれの事象も本剤との関連性は否定されなかった。

a：オルミエント錠 2 mg，同錠 4 mg 審査報告書（平成 29 年 5 月 19 日），b：ゼルヤンツ錠 5 mg 申請資料概要

表 2.7.4-106　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（SAF）

併合解析集団	投与群		曝露量（人・年）	発現例数	100 人・年あたりの発現率（95%信頼区間）
第 3 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	100 mg	250.4	1	0.4 (0.1, 2.8)
		150 mg	255.7	0	0.0
		100 mg + 150 mg	506.2	1	0.2 (0.0, 1.4)
		合計[a]	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 3 相試験併合（0～12 週）	プラセボ		60.9	2	3.3 (0.8, 13.1)
	ペフィシチニブ	100 mg	62.8	0	0.0
		150 mg	63.4	0	0.0
		100 mg + 150 mg	126.2	0	0.0
	エタネルセプト		46.3	1	2.2 (0.3, 15.3)
第 2/3 相試験併合	ペフィシチニブ投与全例[a]		2335.3	7	0.3 (0.1, 0.6)

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた後の発現を含む

Source：CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1.5.13.R.A, Table 2.7.4.2.1.5.13.R.A1, CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.2.1.5.13.R.C

表 2.7.4-107　間質性肺疾患に関連する有害事象の一覧（ペフィシチニブ投与例）（SAF）

試験名［試験番号］	投与薬剤 [a]	被験者番号	年齢 性別	有害事象（MedDRA PT [b]）	発現日 [c] 回復日 [c]	重篤性 程度	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
第 3 相試験［CL-RAJ4］	ペフィシチニブ 100 mg	B07606	75 歳 男性	間質性肺疾患	Day 169 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	たぶん関連あり
第 3 相試験［CL-RAJ4］	ペフィシチニブ 150 mg [d]	B01901	58 歳 女性	器質化肺炎	Day 369 Day 455	非重篤 Grade 2（中等度）	中止	回復	関連あるかもしれない
第 3 相試験［CL-RAJ4］	ペフィシチニブ 100 mg [d]	B03303	73 歳 女性	器質化肺炎	Day 253 Day 372	重篤 Grade 2（中等度）	中止	回復	たぶん関連あり
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	A12008	65 歳 男性	間質性肺疾患	Day 76 未回復	重篤 Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	A71201	54 歳 男性	肺浸潤	Day 173 未回復	非重篤 Grade 1（軽度）	変更なし	未回復	否定できる
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B15608	63 歳 女性	間質性肺疾患	Day 421 未回復	非重篤 Grade 2（中等度）	変更なし	未回復	関連あるかもしれない
継続投与試験［CL-RAJ2］	ペフィシチニブ 100 mg	B16101	44 歳 男性	リウマチ肺	Day 757 未回復	非重篤 Grade 2（中等度）	中止	未回復	関連あるかもしれない

a：有害事象発現時の投与薬剤

b：MedDRA ver 20.1

c：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とした

d：プラセボからペフィシチニブへの切り替え（12 週時）後の発現

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.7.1，Attachment 1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.7.1.1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.7.1.1

<u>間質性肺疾患のまとめ</u>

間質性肺疾患に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）における 100 人・年あたりの発現率は本剤，プラセボ及びエタネルセプトの間に大きな違いはなかった。また，第 2/3 相試験併合の 100 人・年あたりの発現率はトファシチニブ及びバリシチニブと大きな違いはなかった。

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

個別有害事象の文章による説明は，各試験の総括報告書に示した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

2.7.4.3.1.1　注目すべき検査項目

2.7.4.3.1.1.1　ヘモグロビン

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のヘモグロビンの実測値及びベースラインからの変化量について，0～12 週及び全期間（52 週間）の結果をそれぞれ表 2.7.4-108 及び表 2.7.4-109 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）のヘモグロビンの平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも上昇する傾向がみられた。また，エタネルセプトについても同様に上昇する傾向がみられた。

一方，本剤の臨床試験において貧血に関連する有害事象が認められていることから，ヘモグロビンの減少についても検討した。ベースライン以降にヘモグロビンで基準値下限を下回る値が認められた患者の割合を表 2.7.4-110 及び表 2.7.4-111 に示した。ベースライン値が基準値範囲内にあった患者のうち，ベースライン以降に基準値下限を下回る値が認められた患者の割合は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）の本剤（100 mg + 150 mg）でそれぞれ 12.4%（15/121 例）及び 14.5%（27/186 例）であり，プラセボ（それぞれ 22.6%［12/53 例］及び 24.7%［20/81 例］）と比べて高くなかった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間（52 週間）の本剤（100 mg + 150 mg）ではそれぞれ 28.1%（34/121 例）及び 30.2%（57/189 例）であった。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では 28.1%（168/597 例）であった。

ヘモグロビンの減少の程度をカテゴリー化して表 2.7.4-112, 表 2.7.4-113 及び表 2.7.4-114 に示した。各カテゴリーで最も重い程度に該当する減少（8.0 g/dL 未満の実測値，ベースライン値から 2 g/dL を超える減少）は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間（52 週間）の本剤（100 mg + 150 mg）で 1.2%～3.9%の患者にみられた。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では 1.1%～5.7%の患者にみられた。

以上のとおり，本剤投与例でヘモグロビンの平均値が上昇する傾向がみられた。一方，8.0 g/dL 未満の実測値，ベースライン値から 2 g/dL を超える程度のヘモグロビン減少もわずかに認められたが，ベースライン値が基準値範囲内にあった患者のうち，ベースライン以降に基準値下限を下回る値が認められた患者の割合はプラセボと比べて高くなかった。

表 2.7.4-108　ヘモグロビンの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（g/L）		12 週最終時			
				実測値（g/L）		ベースラインからの変化量（g/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		101	121.3 (14.6)	100	121.0 (14.4)	100	-0.4 (8.5)
ペフィシチニブ	100 mg	104	121.5 (13.3)	102	123.1 (14.9)	102	1.4 (7.5)
	150 mg	102	122.3 (14.0)	101	126.3 (14.8)	101	4.1 (8.4)
	100 mg + 150 mg	206	121.9 (13.6)	203	124.7 (14.9)	203	2.7 (8.0)
エタネルセプト		200	123.7 (14.6)	200	128.1 (15.5)	200	4.5 (8.0)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		170	119.0 (13.0)	169	119.2 (13.2)	169	0.2 (7.4)
ペフィシチニブ	100 mg	174	121.4 (14.6)	172	126.1 (15.5)	172	4.5 (8.4)
	150 mg	174	122.4 (13.2)	171	127.3 (13.8)	171	5.0 (7.7)
	100 mg + 150 mg	348	121.9 (13.9)	343	126.7 (14.6)	343	4.7 (8.0)

ヘモグロビンの基準値：男性 135～175 g/L，女性 115～150 g/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.1.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.1.1

表 2.7.4-109　ヘモグロビンの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（g/L）		最終時 [a]			
				実測値（g/L）		ベースラインからの変化量（g/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	104	121.5 (13.3)	102	124.0 (15.6)	102	2.3 (10.8)
	150 mg	102	122.3 (14.0)	101	127.7 (15.8)	101	5.5 (11.6)
	100 mg + 150 mg	206	121.9 (13.6)	203	125.8 (15.7)	203	3.9 (11.3)
エタネルセプト		200	123.7 (14.6)	200	128.9 (15.1)	200	5.2 (10.1)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	121.4 (14.6)	172	126.2 (16.4)	172	4.7 (10.5)
	150 mg	174	122.4 (13.2)	171	126.7 (15.7)	171	4.4 (10.2)
	100 mg + 150 mg	348	121.9 (13.9)	343	126.5 (16.0)	343	4.5 (10.3)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		841	126.0 (14.3)	835	127.2 (14.9)	833	1.2 (9.9)

ヘモグロビンの基準値：男性 135～175 g/L，女性 115～150 g/L

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.1.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.1.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.1.1

表 2.7.4-110　ヘモグロビンで基準値下限を下回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
プラセボ		40/46 (87.0%)	12/53 (22.6%)	0/1	52/100	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	38/42 (90.5%)	8/60 (13.3%)	0/0	46/102	0/0
	150 mg	29/40 (72.5%)	7/61 (11.5%)	0/0	36/101	0/0
	100 mg + 150 mg	67/82 (81.7%)	15/121 (12.4%)	0/0	82/203	0/0
エタネルセプト		64/80 (80.0%)	11/120 (9.2%)	0/0	75/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
プラセボ		85/88 (96.6%)	20/81 (24.7%)	0/0	105/169	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	69/84 (82.1%)	17/87 (19.5%)	0/1	86/172	0/0
	150 mg	53/70 (75.7%)	10/99 (10.1%)	0/2	63/171	0/0
	100 mg + 150 mg	122/154 (79.2%)	27/186 (14.5%)	0/3	149/343	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

ヘモグロビンの基準値：男性 135～175 g/L，女性 115～150 g/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.1.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.1.2.1

表 2.7.4-111　ヘモグロビンで基準値下限を下回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
ペフィシチニブ	100 mg	42/44 (95.5%)	18/60 (30.0%)	0/0	60/104	0/0
	150 mg	31/41 (75.6%)	16/61 (26.2%)	0/0	47/102	0/0
	100 mg + 150 mg	73/85 (85.9%)	34/121 (28.1%)	0/0	107/206	0/0
エタネルセプト		68/80 (85.0%)	25/120 (20.8%)	0/0	93/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
ペフィシチニブ	100 mg	72/85 (84.7%)	28/88 (31.8%)	0/1	100/174	0/0
	150 mg	59/70 (84.3%)	29/101 (28.7%)	0/2	88/173	0/0
	100 mg + 150 mg	131/155 (84.5%)	57/189 (30.2%)	0/3	188/347	0/0
継続投与試験［CL-RAJ2］						
ペフィシチニブ		224/238 (94.1%)	168/597 (28.1%)	0/5	392/840	0/2

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

ヘモグロビンの基準値：男性 135～175 g/L，女性 115～150 g/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.1.2.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.1.2.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.2.1.1

表 2.7.4-112　ヘモグロビン（最低値）のカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ			エタネルセプト
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
カテゴリー 1	8.0≤ ＜10.0 g/dL	15/100 (15.0%)	8/102 (7.8%)	3/101 (3.0%)	11/203 (5.4%)	12/200 (6.0%)
	＜8.0 g/dL	0/100	0/102	1/101 (1.0%)	1/203 (0.5%)	0/200
カテゴリー 2	ベースライン値からの減少：1＜ ≤2 g/dL	14/100 (14.0%)	4/102 (3.9%)	2/101 (2.0%)	6/203 (3.0%)	9/200 (4.5%)
	ベースライン値からの減少：＞2 g/dL	1/100 (1.0%)	2/102 (2.0%)	0/101	2/203 (1.0%)	1/200 (0.5%)
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
カテゴリー 1	8.0≤ ＜10.0 g/dL	13/169 (7.7%)	10/172 (5.8%)	6/171 (3.5%)	16/343 (4.7%)	-
	＜8.0 g/dL	1/169 (0.6%)	0/172	1/171 (0.6%)	1/343 (0.3%)	-
カテゴリー 2	ベースライン値からの減少：1＜ ≤2 g/dL	20/169 (11.8%)	5/172 (2.9%)	8/171 (4.7%)	13/343 (3.8%)	-
	ベースライン値からの減少：＞2 g/dL	1/169 (0.6%)	1/172 (0.6%)	0/171	1/343 (0.3%)	-

該当例数／評価例数（割合%）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.8.1，Table 12.6.2.3.9.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.8.1，Table 12.6.2.3.9.1

表 2.7.4-113　ヘモグロビン（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ			エタネルセプト
		100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
カテゴリー 1	8.0≤ ＜10.0 g/dL	13/104 (12.5%)	4/102 (3.9%)	17/206 (8.3%)	20/200 (10.0%)
	＜8.0 g/dL	2/104 (1.9%)	2/102 (2.0%)	4/206 (1.9%)	0/200
カテゴリー 2	ベースライン値からの減少：1＜ ≤2 g/dL	16/104 (15.4%)	13/102 (12.7%)	29/206 (14.1%)	31/200 (15.5%)
	ベースライン値からの減少：＞2 g/dL	5/104 (4.8%)	3/102 (2.9%)	8/206 (3.9%)	5/200 (2.5%)
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
カテゴリー 1	8.0≤ ＜10.0 g/dL	17/174 (9.8%)	8/173 (4.6%)	25/347 (7.2%)	-
	＜8.0 g/dL	1/174 (0.6%)	3/173 (1.7%)	4/347 (1.2%)	-
カテゴリー 2	ベースライン値からの減少：1＜ ≤2 g/dL	24/174 (13.8%)	28/173 (16.2%)	52/347 (15.0%)	-
	ベースライン値からの減少：＞2 g/dL	5/174 (2.9%)	8/173 (4.6%)	13/347 (3.7%)	-

該当例数／評価例数（割合%）
Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.8.2，Table 12.6.2.3.9.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.8.2，Table 12.6.2.3.9.2

表 2.7.4-114　ヘモグロビン（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ
カテゴリー1	8.0≤　< 10.0 g/dL	61/842 (7.2%)
	< 8.0 g/dL	9/842 (1.1%)
カテゴリー2	ベースライン値からの減少：1 <　≤ 2 g/dL	153/842 (18.2%)
	ベースライン値からの減少：> 2 g/dL	48/842 (5.7%)

該当例数／評価例数（割合%）
Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.4.8，Table 12.6.2.4.9

2.7.4.3.1.1.2　好中球

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の好中球数の実測値及びベースラインからの変化量について，0～12 週及び全期間（52 週間）の結果をそれぞれ表 2.7.4-115 及び表 2.7.4-116 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）の好中球数の平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも減少する傾向がみられ，本剤 100 mg に比べ 150 mg で減少の幅は大きかった。エタネルセプトでも減少が認められた。

NCI-CTCAE で好中球数減少の重症度判定に用いる Grade の定義をもとに，ベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合を試験別に表 2.7.4-117，表 2.7.4-118，表 2.7.4-119，表 2.7.4-120 及び表 2.7.4-121 に示した。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の本剤投与例ではいずれの試験でも Grade 3（0.5 ≤　< 1.0 x 10^3/μL）に該当する減少はみられず，Grade 2 に該当する減少も非常に少なかった。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では Grade 3 に該当する減少が 6 例にみられた。

好中球数の減少の程度をカテゴリー化して表 2.7.4-122, 表 2.7.4-123 及び表 2.7.4-124 に示した。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれの投与でも 500/μL を下回る値はみられなかった。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）でも 500/μL を下回る値はみられなかった。

以上のとおり，本剤投与例で好中球数の平均値が減少する傾向がみられ，本剤 100 mg に比べ 150 mg で減少が大きかったが，いずれの試験でも 500/μL を下回る値はみられなかった。

表 2.7.4-115　好中球数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（10^6/L）		12 週最終時			
				実測値（10^6/L）		ベースラインからの変化量（10^6/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		101	5610.9 (2282.7)	100	5162.0 (1918.0)	100	-465.0 (1812.9)
ペフィシチニブ	100 mg	104	5326.0 (2024.4)	102	5169.6 (2102.5)	102	-102.9 (1741.9)
	150 mg	102	5955.9 (2410.4)	101	5024.8 (2059.1)	101	-937.6 (1836.0)
	100 mg + 150 mg	206	5637.9 (2240.8)	203	5097.5 (2077.2)	203	-518.2 (1833.3)
エタネルセプト		200	5477.5 (1828.7)	200	4118.0 (2041.8)	200	-1359.5 (1690.6)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		170	5803.5 (2171.9)	169	5735.5 (2259.3)	169	-41.4 (1496.4)
ペフィシチニブ	100 mg	174	5746.0 (1901.3)	172	5189.5 (1990.8)	172	-579.7 (1717.0)
	150 mg	174	5679.9 (2058.8)	171	4952.6 (1747.7)	171	-720.5 (1823.8)
	100 mg + 150 mg	348	5712.9 (1979.0)	343	5071.4 (1874.6)	343	-649.9 (1769.9)

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.1.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.1.1

表 2.7.4-116　好中球数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（10^6/L）		最終時 [a]			
				実測値（10^6/L）		ベースラインからの変化量（10^6/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	104	5326.0 (2024.4)	102	4983.3 (2255.9)	102	-289.2 (2142.6)
	150 mg	102	5955.9 (2410.4)	101	4802.0 (1908.8)	101	-1160.4 (1832.9)
	100 mg + 150 mg	206	5637.9 (2240.8)	203	4893.1 (2087.2)	203	-722.7 (2037.0)
エタネルセプト		200	5477.5 (1828.7)	200	4018.0 (1940.3)	200	-1459.5 (1704.1)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	5746.0 (1901.3)	172	5074.4 (2209.6)	172	-694.8 (1725.7)
	150 mg	174	5679.9 (2058.8)	171	4932.7 (2013.1)	171	-740.4 (1937.3)
	100 mg + 150 mg	348	5712.9 (1979.0)	343	5003.8 (2112.0)	343	-717.5 (1831.7)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		841	4826.2 (1920.5)	835	4709.2 (2009.9)	833	-115.7 (1694.4)

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.1.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.1.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.1.1

表 2.7.4-117　好中球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF）

投与群		ベースライン値 [a]		
		Not Applicable	2	3
プラセボ				
Post-Baseline	2	0/99	0/0	0/0
	3	0/99	0/0	0/0
	4	0/99	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg				
Post-Baseline	2	1/102	0/0	0/0
	3	0/102	0/0	0/0
	4	0/102	0/0	0/0
ペフィシチニブ 150 mg				
Post-Baseline	2	0/101	0/0	0/0
	3	0/101	0/0	0/0
	4	0/101	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg				
Post-Baseline	2	1/203	0/0	0/0
	3	0/203	0/0	0/0
	4	0/203	0/0	0/0
エタネルセプト				
Post-Baseline	2	7/200	0/0	0/0
	3	2/200	0/0	0/0
	4	0/200	0/0	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 2: 1.0 ≤ < 1.5, Grade 3: 0.5 ≤ < 1.0, Grade 4: < 0.5 ($10^3/\mu L$)

a：本試験では正常範囲の基準値の設定がなかったため，基準値に関わらない Grade による分類を行い，Grade に分類されない，又は測定データのない患者を Not Applicable として集計した。なお，ベースライン時に Grade 分類された患者のみ割合を算出した

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.4.1

表 2.7.4-118　好中球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値 [a]		
		Not Applicable	2	3
プラセボ				
Post-Baseline	2	0/169	0/0	0/0
	3	0/169	0/0	0/0
	4	0/169	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg				
Post-Baseline	2	0/172	0/0	0/0
	3	0/172	0/0	0/0
	4	0/172	0/0	0/0
ペフィシチニブ 150 mg				
Post-Baseline	2	0/171	0/0	0/0
	3	0/171	0/0	0/0
	4	0/171	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg				
Post-Baseline	2	0/343	0/0	0/0
	3	0/343	0/0	0/0
	4	0/343	0/0	0/0

該当例数／評価例数（割合%）
NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 2: 1.0 ≤ ＜1.5, Grade 3: 0.5 ≤ ＜1.0, Grade 4: ＜0.5 (10^3/μL)
a：本試験では正常範囲の基準値の設定がなかったため，基準値に関わらない Grade による分類を行い，Grade に分類されない，又は測定データのない患者を Not Applicable として集計した。なお，ベースライン時に Grade 分類された患者のみ割合を算出した
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.4.1

表 2.7.4-119　好中球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF）

投与群		ベースライン値 [a]		
		Not Applicable	2	3
ペフィシチニブ 100 mg				
Post-Baseline	2	4/104	0/0	0/0
	3	0/104	0/0	0/0
	4	0/104	0/0	0/0
ペフィシチニブ 150 mg				
Post-Baseline	2	0/102	0/0	0/0
	3	0/102	0/0	0/0
	4	0/102	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg				
Post-Baseline	2	4/206	0/0	0/0
	3	0/206	0/0	0/0
	4	0/206	0/0	0/0
エタネルセプト				
Post-Baseline	2	17/200	0/0	0/0
	3	3/200	0/0	0/0
	4	0/200	0/0	0/0

該当例数／評価例数（割合%）
NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 2: 1.0 ≤ ＜1.5, Grade 3: 0.5 ≤ ＜1.0, Grade 4: ＜0.5 (10^3/μL)

a：本試験では正常範囲の基準値の設定がなかったため，基準値に関わらない Grade による分類を行い，Grade に分類されない，又は測定データのない患者を Not Applicable として集計した。なお，ベースライン時に Grade 分類された患者のみ割合を算出した

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.4.2

表 2.7.4-120　好中球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値 [a]		
		Not Applicable	2	3
ペフィシチニブ 100 mg				
Post-Baseline	2	1/174	0/0	0/0
	3	0/174	0/0	0/0
	4	0/174	0/0	0/0
ペフィシチニブ 150 mg				
Post-Baseline	2	3/173	0/0	0/0
	3	0/173	0/0	0/0
	4	0/173	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg				
Post-Baseline	2	4/347	0/0	0/0
	3	0/347	0/0	0/0
	4	0/347	0/0	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 2: 1.0 ≤ < 1.5, Grade 3: 0.5 ≤ < 1.0, Grade 4: < 0.5 ($10^3/\mu L$)

a：本試験では正常範囲の基準値の設定がなかったため，基準値に関わらない Grade による分類を行い，Grade に分類されない，又は測定データのない患者を Not Applicable として集計した。なお，ベースライン時に Grade 分類された患者のみ割合を算出した

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.4.2

表 2.7.4-121　好中球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値 [a]		
		Not Applicable	2	3
ペフィシチニブ				
Post-Baseline	2	21/841	1/1 (100.0%)	0/0
	3	6/841	0/1	0/0
	4	0/841	0/1	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 2: 1.0 ≤ < 1.5, Grade 3: 0.5 ≤ < 1.0, Grade 4: < 0.5 ($10^3/\mu L$)

a：本試験では正常範囲の基準値の設定がなかったため，基準値に関わらない Grade による分類を行い，Grade に分類されない，又は測定データのない患者を Not Applicable として集計した。なお，ベースライン時に Grade 分類された患者のみ割合を算出した

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.3

表 2.7.4-122　好中球数（最低値）のカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ			エタネルセプト
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
カテゴリー	1500 ≤　＜2000/μL	0/100	1/102 (1.0%)	3/101 (3.0%)	4/203 (2.0%)	29/200 (14.5%)
	500 ≤　＜1500/μL	0/100	1/102 (1.0%)	0/101	1/203 (0.5%)	9/200 (4.5%)
	＜500/μL	0/100	0/102	0/101	0/203	0/200
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
カテゴリー	1500 ≤　＜2000/μL	5/169 (3.0%)	2/172 (1.2%)	2/171 (1.2%)	4/343 (1.2%)	-
	500 ≤　＜1500/μL	0/169	0/172	0/171	0/343	-
	＜500/μL	0/169	0/172	0/171	0/343	-

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.15.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.15.1

表 2.7.4-123　好中球数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ			エタネルセプト
		100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
カテゴリー	1500 ≤　＜2000/μL	6/104 (5.8%)	14/102 (13.7%)	20/206 (9.7%)	35/200 (17.5%)
	500 ≤　＜1500/μL	4/104 (3.8%)	0/102	4/206 (1.9%)	20/200 (10.0%)
	＜500/μL	0/104	0/102	0/206	0/200
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
カテゴリー	1500 ≤　＜2000/μL	12/174 (6.9%)	8/173 (4.6%)	20/347 (5.8%)	-
	500 ≤　＜1500/μL	1/174 (0.6%)	3/173 (1.7%)	4/347 (1.2%)	-
	＜500/μL	0/174	0/173	0/347	-

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.15.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.15.2

表 2.7.4-124　好中球数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ
カテゴリー	1500 ≤　＜2000/μL	60/842 (7.1%)
	500 ≤　＜1500/μL	28/842 (3.3%)
	＜500/μL	0/842

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.4.15

2.7.4.3.1.1.3　リンパ球

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のリンパ球数の実測値及びベースラインからの変化量について，0～12 週及び全期間（52 週間）の結果をそれぞれ表 2.7.4-125 及び表 2.7.4-126 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）のリンパ球数の平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも減少する傾向がみられた。本剤 100 mg と 150 mg の変化量を比べても明らかな傾向は認められなかった。エタネルセプトではリンパ球数が増加する傾向が認められた。

NCI-CTCAE でリンパ球数減少の重症度判定に用いる Grade の定義をもとに，ベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合を試験別に表 2.7.4-127，表 2.7.4-128，表 2.7.4-129，表 2.7.4-130 及び表 2.7.4-131 に示した。本剤投与例ではいずれの試験でも Grade 2（0.5 ≤ ＜0.8 x 10^3/μL）に該当する減少が比較的多く認められたが， Grade 3（0.2 ≤ ＜0.5 x 10^3/μL）に該当する減少は少なく，Grade 4（＜0.2 x 10^3/μL）に該当する減少はみられなかった。

リンパ球数の減少の程度をカテゴリー化して表 2.7.4-132，表 2.7.4-133 及び表 2.7.4-134 に示した。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれの投与でも 200/μL を下回る値はみられなかった。500/μL を下回る値は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）の本剤（100 mg + 150 mg）でそれぞれ 1.0%（2/203 例）及び 1.2%（4/343 例）に認められ，全期間（52 週間）ではそれぞれ 1.5%（3/206 例）及び 3.7%（13/347 例）に認められた。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）でも 200/μL を下回る値はみられず，500/μL を下回る値は 4.0%（34/842 例）に認められた。

以上のとおり，本剤投与例でリンパ球数の平均値が減少する傾向がみられたが，いずれの試験でも 200/μL を下回る値はみられず，500/μL を下回る値がわずかに認められた。

表 2.7.4-125　リンパ球数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（10^6/L）		12 週最終時			
				実測値（10^6/L）		ベースラインからの変化量（10^6/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		101	1506.9 (520.2)	100	1511.0 (471.6)	100	2.0 (398.2)
ペフィシチニブ	100 mg	104	1531.7 (435.2)	102	1480.4 (502.7)	102	-55.9 (431.1)
	150 mg	102	1634.3 (534.8)	101	1583.2 (658.6)	101	-48.5 (597.9)
	100 mg + 150 mg	206	1582.5 (488.6)	203	1531.5 (586.3)	203	-52.2 (519.6)
エタネルセプト		200	1533.0 (479.5)	200	1771.5 (587.4)	200	238.5 (449.2)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		170	1490.0 (552.2)	169	1575.7 (648.8)	169	79.3 (400.0)
ペフィシチニブ	100 mg	174	1498.9 (516.4)	172	1411.6 (567.8)	172	-89.0 (456.8)
	150 mg	174	1519.5 (563.8)	171	1484.2 (644.2)	171	-28.7 (606.3)
	100 mg + 150 mg	348	1509.2 (540.0)	343	1447.8 (607.3)	343	-58.9 (536.6)

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.1.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.1.1

表 2.7.4-126　リンパ球数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（10^6/L）		最終時 [a]			
				実測値（10^6/L）		ベースラインからの変化量（10^6/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	104	1531.7 (435.2)	102	1365.7 (458.9)	102	-170.6 (449.1)
	150 mg	102	1634.3 (534.8)	101	1376.2 (473.5)	101	-255.4 (436.2)
	100 mg + 150 mg	206	1582.5 (488.6)	203	1370.9 (465.1)	203	-212.8 (443.7)
エタネルセプト		200	1533.0 (479.5)	200	1784.5 (560.3)	200	251.5 (442.0)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	1498.9 (516.4)	172	1250.6 (490.9)	172	-250.0 (501.1)
	150 mg	174	1519.5 (563.8)	171	1314.6 (575.9)	171	-198.2 (478.2)
	100 mg + 150 mg	348	1509.2 (540.0)	343	1282.5 (535.1)	343	-224.2 (489.7)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		841	1429.8 (555.9)	835	1211.3 (473.5)	833	-216.4 (442.2)

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.1.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.1.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.1.1

表 2.7.4-127　リンパ球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF）

投与群		ベースライン値 [a]		
		Not Applicable	2	3
プラセボ				
Post-Baseline	2	3/96	1/1 (100.0%)	0/0
	3	0/96	0/1	0/0
	4	0/96	0/1	0/0
ペフィシチニブ 100 mg				
Post-Baseline	2	12/102	0/0	0/0
	3	2/102	0/0	0/0
	4	0/102	0/0	0/0
ペフィシチニブ 150 mg				
Post-Baseline	2	9/101	0/0	0/0
	3	0/101	0/0	0/0
	4	0/101	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg				
Post-Baseline	2	21/203	0/0	0/0
	3	2/203	0/0	0/0
	4	0/203	0/0	0/0
エタネルセプト				
Post-Baseline	2	5/198	0/0	0/0
	3	0/198	0/0	0/0
	4	0/198	0/0	0/0

該当例数／評価例数（割合%）
NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 2: 0.5 ≤ < 0.8, Grade 3: 0.2 ≤ < 0.5, Grade 4: < 0.2 (10^3/μL)

a：本試験では正常範囲の基準値の設定がなかったため，基準値に関わらない Grade による分類を行い，Grade に分類されない，又は測定データのない患者を Not Applicable として集計した。なお，ベースライン時に Grade 分類された患者のみ割合を算出した

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.4.1

表 2.7.4-128　リンパ球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値 [a]		
		Not Applicable	2	3
プラセボ				
Post-Baseline	2	5/163	2/2 (100.0%)	0/0
	3	1/163	0/2	0/0
	4	0/163	0/2	0/0
ペフィシチニブ 100 mg				
Post-Baseline	2	21/169	2/3 (66.7%)	0/0
	3	1/169	1/3 (33.3%)	0/0
	4	0/169	0/3	0/0
ペフィシチニブ 150 mg				
Post-Baseline	2	21/168	2/2 (100.0%)	0/0
	3	2/168	0/2	0/0
	4	0/168	0/2	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg				
Post-Baseline	2	42/337	4/5 (80.0%)	0/0
	3	3/337	1/5 (20.0%)	0/0
	4	0/337	0/5	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 2: 0.5 ≤ ＜0.8, Grade 3: 0.2 ≤ ＜0.5, Grade 4: ＜0.2 ($10^3/\mu L$)

a：本試験では正常範囲の基準値の設定がなかったため，基準値に関わらない Grade による分類を行い，Grade に分類されない，又は測定データのない患者を Not Applicable として集計した。なお，ベースライン時に Grade 分類された患者のみ割合を算出した

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.4.1

表 2.7.4-129　リンパ球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF）

投与群		ベースライン値 [a]		
		Not Applicable	2	3
ペフィシチニブ 100 mg				
Post-Baseline	2	20/104	0/0	0/0
	3	2/104	0/0	0/0
	4	0/104	0/0	0/0
ペフィシチニブ 150 mg				
Post-Baseline	2	20/102	0/0	0/0
	3	1/102	0/0	0/0
	4	0/102	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg				
Post-Baseline	2	40/206	0/0	0/0
	3	3/206	0/0	0/0
	4	0/206	0/0	0/0
エタネルセプト				
Post-Baseline	2	11/198	1/1 (100.0%)	0/0
	3	0/198	0/1	0/0
	4	0/198	0/1	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 2: 0.5 ≤ ＜0.8, Grade 3: 0.2 ≤ ＜0.5, Grade 4: ＜0.2 (10^3/μL)

a：本試験では正常範囲の基準値の設定がなかったため，基準値に関わらない Grade による分類を行い，Grade に分類されない，又は測定データのない患者を Not Applicable として集計した。なお，ベースライン時に Grade 分類された患者のみ割合を算出した

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.4.2

表 2.7.4-130　リンパ球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値 [a]		
		Not Applicable	2	3
ペフィシチニブ 100 mg				
Post-Baseline	2	49/171	2/3 (66.7%)	0/0
	3	6/171	1/3 (33.3%)	0/0
	4	0/171	0/3	0/0
ペフィシチニブ 150 mg				
Post-Baseline	2	46/170	2/2 (100.0%)	0/0
	3	6/170	0/2	0/0
	4	0/170	0/2	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg				
Post-Baseline	2	95/341	4/5 (80.0%)	0/0
	3	12/341	1/5 (20.0%)	0/0
	4	0/341	0/5	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 2: 0.5 ≤ ＜0.8, Grade 3: 0.2 ≤ ＜0.5, Grade 4: ＜0.2 (10^3/μL)

a：本試験では正常範囲の基準値の設定がなかったため，基準値に関わらない Grade による分類を行い，Grade に分類されない，又は測定データのない患者を Not Applicable として集計した。なお，ベースライン時に Grade 分類された患者のみ割合を算出した

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.4.2

表 2.7.4-131　リンパ球数の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値 [a]		
		Not Applicable	2	3
ペフィシチニブ				
Post-Baseline	2	201/788	35/45 (77.8%)	0/1
	3	23/788	10/45 (22.2%)	1/1 (100.0%)
	4	0/788	0/45	0/1

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 2: 0.5 ≤ < 0.8, Grade 3: 0.2 ≤ < 0.5, Grade 4: < 0.2 ($10^3/\mu L$)

a：本試験では正常範囲の基準値の設定がなかったため，基準値に関わらない Grade による分類を行い，Grade に分類されない，又は測定データのない患者を Not Applicable として集計した。なお，ベースライン時に Grade 分類された患者のみ割合を算出した

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.3

表 2.7.4-132　リンパ球数（最低値）のカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ			エタネルセプト
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
カテゴリー 1	200 ≤ < 500/μL	0/100	2/102 (2.0%)	0/101	2/203 (1.0%)	0/200
	< 200/μL	0/100	0/102	0/101	0/203	0/200
カテゴリー 2	1500 ≤ < 2000/μL	24/100 (24.0%)	26/102 (25.5%)	24/101 (23.8%)	50/203 (24.6%)	62/200 (31.0%)
	500 ≤ < 1500/μL	68/100 (68.0%)	68/102 (66.7%)	64/101 (63.4%)	132/203 (65.0%)	106/200 (53.0%)
	< 500/μL	0/100	2/102 (2.0%)	0/101	2/203 (1.0%)	0/200
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
カテゴリー 1	200 ≤ < 500/μL	1/169 (0.6%)	2/172 (1.2%)	2/171 (1.2%)	4/343 (1.2%)	-
	< 200/μL	0/169	0/172	0/171	0/343	-
カテゴリー 2	1500 ≤ < 2000/μL	42/169 (24.9%)	31/172 (18.0%)	36/171 (21.1%)	67/343 (19.5%)	-
	500 ≤ < 1500/μL	106/169 (62.7%)	128/172 (74.4%)	114/171 (66.7%)	242/343 (70.6%)	-
	< 500/μL	1/169 (0.6%)	2/172 (1.2%)	2/171 (1.2%)	4/343 (1.2%)	-

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.16.1，Table 12.6.2.3.17.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.16.1，Table 12.6.2.3.17.1

表 2.7.4-133　リンパ球数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ			エタネルセプト
		100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
カテゴリー 1	200 ≤ ＜ 500/μL	2/104 (1.9%)	1/102 (1.0%)	3/206 (1.5%)	0/200
	＜ 200/μL	0/104	0/102	0/206	0/200
カテゴリー 2	1500 ≤ ＜ 2000/μL	16/104 (15.4%)	13/102 (12.7%)	29/206 (14.1%)	45/200 (22.5%)
	500 ≤ ＜ 1500/μL	84/104 (80.8%)	87/102 (85.3%)	171/206 (83.0%)	141/200 (70.5%)
	＜ 500/μL	2/104 (1.9%)	1/102 (1.0%)	3/206 (1.5%)	0/200
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
カテゴリー 1	200 ≤ ＜ 500/μL	7/174 (4.0%)	6/173 (3.5%)	13/347 (3.7%)	-
	＜ 200/μL	0/174	0/173	0/347	-
カテゴリー 2	1500 ≤ ＜ 2000/μL	10/174 (5.7%)	11/173 (6.4%)	21/347 (6.1%)	-
	500 ≤ ＜ 1500/μL	154/174 (88.5%)	150/173 (86.7%)	304/347 (87.6%)	-
	＜ 500/μL	7/174 (4.0%)	6/173 (3.5%)	13/347 (3.7%)	-

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.16.2，Table 12.6.2.3.17.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.16.2，Table 12.6.2.3.17.2

表 2.7.4-134　リンパ球数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ
カテゴリー 1	200 ≤ ＜ 500/μL	34/842 (4.0%)
	＜ 200/μL	0/842
カテゴリー 2	1500 ≤ ＜ 2000/μL	69/842 (8.2%)
	500 ≤ ＜ 1500/μL	722/842 (85.7%)
	＜ 500/μL	34/842 (4.0%)

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.4.16，Table 12.6.2.4.17

2.7.4.3.1.1.4　リンパ球サブセット

類薬のトファシチニブ及びバリシチニブにおいて，B 細胞数の増加と NK 細胞数の減少が報告されている。本剤のリンパ球サブセットへの影響を評価するため，本剤投与後の CD3 陽性 T 細胞，CD4 陽性 T 細胞，CD8 陽性 T 細胞，CD19 陽性 B 細胞及び CD16 or CD56 陽性 NK 細胞の細胞数のベースラインからの絶対数の変化をそれぞれ表 2.7.4-135，表 2.7.4-136，表 2.7.4-137，表 2.7.4-138 及び表 2.7.4-139 に示した。なお，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］では治験薬投与終了後に 4 週間の後観察期間を設け，変化の回復性を確認した。

CD3 陽性 T 細胞，CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の本剤投与後の変化は，後期第 2 相試験［CL-RAJ1］と第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］との間でばらつきが認められ，一貫した傾向は確認できなかった。CD19 陽性 B 細胞は本剤により増加する傾向が認められたが，4 週間の後観察期間中にベースライン値に戻る傾向が確認された。CD16 or CD56 陽性 NK 細胞は，本剤投与により減少する傾向が認められたが，4 週間の後観察期間中にベースライン値に戻る傾向が確認され，類薬と同様の傾向と考えられた。

表 2.7.4-135　リンパ球サブセット（CD3 陽性 T 細胞）の推移：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

CD3 陽性 T 細胞 (cells/μL)	プラセボ		ペフィシチニブ 100 mg		ペフィシチニブ 150 mg		エタネルセプト	
	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］								
ベースライン値	56	992.415 (367.135)	55	1064.287 (402.844)	58	946.264 (335.538)	-	-
変化量（12 週）	42	72.689 (245.306)	45	52.687 (235.251)	53	18.840 (287.957)	-	-
変化量（12 週/中止）	54	36.456 (243.030)	55	17.739 (234.550)	58	26.120 (278.125)	-	-
変化量（後観察）	52	87.304 (246.936)	52	33.361 (259.699)	58	122.903 (364.434)	-	-
第 3 相試験［CL-RAJ3］								
ベースライン値	101	981.801 (374.255)	103	974.625 (340.330)	102	1073.817 (438.723)	199	1021.926 (367.524)
変化量（12 週）	89	19.905 (241.160)	96	-38.381 (243.492)	92	-64.455 (388.080)	191	101.552 (303.577)
変化量（12 週/中止）	100	-4.315 (257.952)	101	-40.731 (245.615)	101	-72.765 (394.707)	199	102.141 (308.498)
変化量（52 週）	-	-	71	-106.194 (292.774)	81	-211.867 (319.388)	161	118.014 (310.508)
変化量（52 週/中止）	-	-	101	-106.683 (264.470)	101	-194.795 (352.045)	199	111.731 (315.697)
第 3 相試験［CL-RAJ4］								
ベースライン値	169	962.152 (411.338)	174	938.952 (368.428)	173	962.511 (398.651)	-	-
変化量（12 週）	158	27.139 (239.260)	168	-68.192 (268.703)	166	-57.906 (371.305)	-	-
変化量（12 週/中止）	168	22.808 (239.254)	171	-69.307 (266.820)	171	-57.732 (368.249)	-	-
変化量（52 週）	-	-	145	-153.539 (336.494)	147	-153.705 (314.754)	-	-
変化量（52 週/中止）	-	-	171	-151.522 (332.902)	171	-133.966 (322.333)	-	-

変化量：ベースラインからの変化量

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.5.2，CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.5.2.4.1，Table 12.5.2.4.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.5.2.1，Table 12.5.2.2

表 2.7.4-136　リンパ球サブセット（CD4 陽性 T 細胞）の推移：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

CD4 陽性 T 細胞 (cells/μL)	プラセボ		ペフィシチニブ 100 mg		ペフィシチニブ 150 mg		エタネルセプト	
	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］								
ベースライン値	56	697.930 (285.995)	55	753.641 (318.533)	58	644.064 (234.407)	-	-
変化量（12 週）	42	53.546 (167.109)	45	44.229 (184.861)	53	35.978 (193.354)	-	-
変化量（12 週/中止）	54	27.438 (168.138)	55	25.869 (176.806)	58	37.759 (185.863)	-	-
変化量（後観察）	52	70.286 (178.780)	52	6.738 (187.627)	58	67.201 (246.935)	-	-
第 3 相試験［CL-RAJ3］								
ベースライン値	101	663.178 (293.264)	103	674.803 (267.894)	102	733.929 (317.697)	199	707.052 (263.565)
変化量（12 週）	89	17.247 (171.538)	96	-18.968 (169.413)	92	-24.020 (275.219)	191	51.122 (198.404)
変化量（12 週/中止）	100	-0.224 (184.190)	101	-20.567 (172.035)	101	-32.032 (282.388)	199	54.583 (200.920)
変化量（52 週）	-	-	71	-65.330 (219.032)	81	-122.869 (222.791)	161	72.648 (221.230)
変化量（52 週/中止）	-	-	101	-65.820 (196.909)	101	-113.660 (245.300)	199	72.031 (225.093)
第 3 相試験［CL-RAJ4］								
ベースライン値	169	704.060 (323.152)	174	665.312 (272.406)	173	701.113 (325.912)	-	-
変化量（12 週）	158	26.203 (182.863)	168	-41.668 (185.258)	166	-31.411 (264.803)	-	-
変化量（12 週/中止）	168	22.075 (184.194)	171	-43.269 (184.277)	171	-31.010 (263.753)	-	-
変化量（52 週）	-	-	145	-107.270 (249.697)	147	-100.617 (246.576)	-	-
変化量（52 週/中止）	-	-	171	-102.049 (245.321)	171	-85.784 (251.293)	-	-

変化量：ベースラインからの変化量

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.5.2，CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.5.2.4.1，Table 12.5.2.4.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.5.2.1，Table 12.5.2.2

表 2.7.4-137　リンパ球サブセット（CD8 陽性 T 細胞）の推移：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

CD8 陽性 T 細胞 (cells/μL)	プラセボ		ペフィシチニブ 100 mg		ペフィシチニブ 150 mg		エタネルセプト	
	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］								
ベースライン値	56	269.839 (127.681)	55	287.501 (120.720)	58	276.525 (168.840)	-	-
変化量（12 週）	42	14.808 (76.730)	45	10.395 (67.766)	53	-12.428 (107.307)	-	-
変化量（12 週/中止）	54	4.651 (74.910)	55	-4.242 (73.679)	58	-7.236 (105.018)	-	-
変化量（後観察）	52	15.696 (82.798)	52	26.205 (84.156)	58	53.933 (128.478)	-	-
第 3 相試験［CL-RAJ3］								
ベースライン値	101	288.051 (162.923)	103	272.468 (125.631)	102	312.107 (178.755)	199	281.285 (148.040)
変化量（12 週）	89	-0.057 (92.585)	96	-16.673 (83.141)	92	-31.844 (127.594)	191	34.300 (92.895)
変化量（12 週/中止）	100	-5.999 (93.559)	101	-17.152 (82.556)	101	-33.146 (126.866)	199	35.339 (92.645)
変化量（52 週）	-	-	71	-35.458 (81.885)	81	-77.093 (116.699)	161	39.042 (102.657)
変化量（52 週/中止）	-	-	101	-35.340 (76.953)	101	-71.366 (122.083)	199	37.578 (99.622)
第 3 相試験［CL-RAJ4］								
ベースライン値	169	240.479 (158.336)	174	254.167 (155.926)	173	239.726 (119.158)	-	-
変化量（12 週）	158	0.723 (72.066)	168	-21.970 (103.133)	166	-20.281 (116.073)	-	-
変化量（12 週/中止）	168	0.219 (70.488)	171	-21.627 (102.386)	171	-20.612 (114.476)	-	-
変化量（52 週）	-	-	145	-39.418 (103.184)	147	-45.407 (84.842)	-	-
変化量（52 週/中止）	-	-	171	-43.577 (105.495)	171	-40.763 (87.116)	-	-

変化量：ベースラインからの変化量

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.5.2，CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.5.2.4.1，Table 12.5.2.4.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.5.2.1，Table 12.5.2.2

表 2.7.4-138　リンパ球サブセット（CD19 陽性 B 細胞）の推移：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

CD19 陽性 B 細胞 (cells/μL)	プラセボ		ペフィシチニブ 100 mg		ペフィシチニブ 150 mg		エタネルセプト	
	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］								
ベースライン値	56	192.714 (112.198)	55	234.499 (149.306)	58	208.472 (102.472)	-	-
変化量（12 週）	42	24.890 (73.654)	45	117.250 (117.082)	53	122.920 (113.765)	-	-
変化量（12 週/中止）	54	10.688 (73.886)	55	95.063 (118.903)	58	122.578 (110.007)	-	-
変化量（後観察）	52	31.251 (82.833)	52	5.223 (83.571)	58	28.154 (117.531)	-	-
第 3 相試験［CL-RAJ3］								
ベースライン値	101	180.536 (103.623)	103	183.664 (97.533)	102	196.768 (116.400)	199	191.347 (119.644)
変化量（12 週）	89	-4.079 (51.429)	96	55.089 (86.096)	92	93.795 (135.798)	191	65.416 (84.703)
変化量（12 週/中止）	100	-7.162 (55.202)	101	54.067 (85.401)	101	89.561 (132.188)	199	66.886 (86.762)
変化量（52 週）	-	-	71	19.221 (70.051)	81	30.401 (93.783)	161	57.123 (93.453)
変化量（52 週/中止）	-	-	101	16.212 (75.374)	101	34.426 (94.796)	199	60.465 (94.563)
第 3 相試験［CL-RAJ4］								
ベースライン値	169	186.671 (116.083)	174	172.179 (101.595)	173	190.100 (139.768)	-	-
変化量（12 週）	158	6.696 (63.759)	168	57.611 (81.896)	166	84.617 (138.201)	-	-
変化量（12 週/中止）	168	5.470 (62.940)	171	56.952 (81.502)	171	83.156 (136.517)	-	-
変化量（52 週）	-	-	145	16.569 (74.875)	147	32.599 (97.117)	-	-
変化量（52 週/中止）	-	-	171	20.229 (85.986)	171	35.597 (93.617)	-	-

変化量：ベースラインからの変化量

Source：CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.5.2，CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.5.2.4.1，Table 12.5.2.4.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.5.2.1，Table 12.5.2.2

表 2.7.4-139　リンパ球サブセット（CD16 or CD56 陽性 NK 細胞）の推移：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

CD16 or CD56 陽性 NK 細胞 (cells/μL)	プラセボ		ペフィシチニブ 100 mg		ペフィシチニブ 150 mg		エタネルセプト	
	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)	N	平均値 (SD)
後期第 2 相試験［CL-RAJ1］								
ベースライン値	56	174.771 (84.015)	55	203.138 (102.119)	58	191.351 (136.530)	-	-
変化量（12 週）	42	-1.564 (108.582)	45	-54.768 (62.384)	53	-90.878 (100.081)	-	-
変化量（12 週/中止）	54	-5.648 (100.176)	55	-64.303 (73.201)	58	-81.883 (105.946)	-	-
変化量（後観察）	52	-2.193 (82.884)	52	3.801 (77.603)	58	-4.882 (80.394)	-	-
第 3 相試験［CL-RAJ3］								
ベースライン値	101	201.743 (155.204)	103	185.967 (132.640)	102	203.643 (119.099)	199	186.614 (108.564)
変化量（12 週）	89	-0.450 (87.081)	96	-45.446 (97.965)	92	-66.389 (89.664)	191	51.483 (89.658)
変化量（12 週/中止）	100	-0.498 (85.107)	101	-46.065 (98.206)	101	-65.330 (87.989)	199	50.973 (88.708)
変化量（52 週）	-	-	71	-38.285 (113.196)	81	-78.356 (79.622)	161	47.894 (79.286)
変化量（52 週/中止）	-	-	101	-43.089 (121.493)	101	-75.040 (97.812)	199	47.825 (81.519)
第 3 相試験［CL-RAJ4］								
ベースライン値	169	158.553 (93.714)	174	171.976 (104.369)	173	157.224 (96.358)	-	-
変化量（12 週）	158	6.539 (66.337)	168	-51.266 (97.395)	166	-49.810 (91.303)	-	-
変化量（12 週/中止）	168	6.267 (65.306)	171	-50.644 (96.728)	171	-49.273 (90.645)	-	-
変化量（52 週）	-	-	145	-48.572 (129.250)	147	-50.894 (100.257)	-	-
変化量（52 週/中止）	-	-	171	-52.595 (124.205)	171	-51.600 (97.629)	-	-

変化量：ベースラインからの変化量

Source : CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 12.5.2，CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.5.2.4.1，Table 12.5.2.4.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.5.2.1，Table 12.5.2.2

2.7.4.3.1.1.5　血小板

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の血小板数の実測値及びベースラインからの変化量について, 0～12 週及び全期間 (52 週間) の結果をそれぞれ表 2.7.4-140 及び表 2.7.4-141 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）の血小板数の平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも減少する傾向がみられたが，基準値範囲内で推移した。エタネルセプトでも減少する傾向が認められた。

ベースライン以降に血小板数で基準値下限を下回る値が認められた患者の割合を表 2.7.4-142 及び表 2.7.4-143 に示した。ベースライン値が基準値範囲内にあった患者のうち，ベースライン以降に基準値下限を下回る値が認められた患者の割合は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）の本剤（100 mg + 150 mg）でそれぞれ 2.3%（3/130 例）及び 1.4%（3/213 例）であった。プラセボでは基準値下限を下回る値が認められた患者はいなかった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間（52 週間）の本剤（100 mg + 150 mg）でそれぞれ 3.8%（5/131 例）及び 4.6%（10/217 例）であった。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では 2.9%（20/696 例）であった。

血小板数の減少の程度をカテゴリー化して表 2.7.4-144, 表 2.7.4-145 及び表 2.7.4-146 に示した。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では，0～12 週及び全期間（52 週間）のい

ずれも本剤（100 mg + 150 mg）で 2 x 10^4/μL 未満の減少はみられず，2 x 10^4 ≤ ＜5 x 10^4/μL の減少が全期間（52 週間）の本剤（100 mg + 150 mg）で 1 例にみられた。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では 2 x 10^4 ≤ ＜5 x 10^4/μL の減少が 1 例にみられた。

以上のとおり，本剤投与例で血小板数の平均値が減少する傾向がみられたが，基準値範囲内での変動であり，いずれの試験でも 2 x 10^4/μL 未満の減少はみられず，また，5 x 10^4/μL 未満の減少が認められた患者はごく少数であった。

表 2.7.4-140　血小板数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（10^9/L）		12 週最終時			
				実測値（10^9/L）		ベースラインからの変化量（10^9/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		101	303.1 (78.4)	100	303.6 (82.4)	100	1.8 (46.8)
ペフィシチニブ	100 mg	104	318.9 (89.2)	102	298.8 (96.1)	102	-19.3 (49.0)
	150 mg	102	316.3 (83.6)	101	269.0 (70.4)	101	-47.2 (54.3)
	100 mg + 150 mg	206	317.6 (86.2)	203	284.0 (85.4)	203	-33.2 (53.4)
エタネルセプト		200	304.1 (97.1)	200	248.7 (80.3)	200	-55.4 (53.5)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		170	327.4 (73.7)	169	328.9 (81.9)	169	1.6 (47.1)
ペフィシチニブ	100 mg	174	320.9 (84.6)	172	280.5 (79.4)	172	-40.7 (49.4)
	150 mg	174	320.9 (82.2)	171	272.8 (74.5)	171	-48.8 (48.9)
	100 mg + 150 mg	348	320.9 (83.3)	343	276.7 (77.0)	343	-44.7 (49.2)

血小板数の基準値：140～340 x 10^9/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.1.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.1.1

表 2.7.4-141　血小板数の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（10^9/L）		最終時 [a]			
				実測値（10^9/L）		ベースラインからの変化量（10^9/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	104	318.9 (89.2)	102	293.8 (94.0)	102	-24.3 (65.1)
	150 mg	102	316.3 (83.6)	101	270.3 (71.5)	101	-45.9 (62.8)
	100 mg + 150 mg	206	317.6 (86.2)	203	282.1 (84.2)	203	-35.0 (64.7)
エタネルセプト		200	304.1 (97.1)	200	247.8 (76.6)	200	-56.3 (67.4)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	320.9 (84.6)	172	270.9 (84.6)	172	-50.2 (57.0)
	150 mg	174	320.9 (82.2)	171	274.7 (81.2)	171	-46.9 (61.4)
	100 mg + 150 mg	348	320.9 (83.3)	343	272.8 (82.8)	343	-48.6 (59.2)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		841	273.9 (71.0)	835	275.8 (75.4)	833	2.2 (50.1)

血小板数の基準値：140～340 x 10^9/L

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.1.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.1.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.1.1

表 2.7.4-142　血小板数で基準値下限を下回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
プラセボ		0/0	0/73	0/27	0/100	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	0/0	2/66 (3.0%)	0/36	2/102	0/0
	150 mg	0/0	1/64 (1.6%)	0/37	1/101	0/0
	100 mg + 150 mg	0/0	3/130 (2.3%)	0/73	3/203	0/0
エタネルセプト		4/5 (80.0%)	10/138 (7.2%)	0/57	14/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
プラセボ		0/0	0/98	0/71	0/169	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	1/1 (100.0%)	1/105 (1.0%)	0/66	2/172	0/0
	150 mg	0/0	2/108 (1.9%)	0/63	2/171	0/0
	100 mg + 150 mg	1/1 (100.0%)	3/213 (1.4%)	0/129	4/343	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

血小板数の基準値：140～340 x 10^9/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.1.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.1.2.1

表 2.7.4-143　血小板数で基準値下限を下回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/0	2/66 (3.0%)	0/38	2/104	0/0
	150 mg	0/0	3/65 (4.6%)	0/37	3/102	0/0
	100 mg + 150 mg	0/0	5/131 (3.8%)	0/75	5/206	0/0
エタネルセプト		5/5 (100.0%)	19/138 (13.8%)	0/57	24/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
ペフィシチニブ	100 mg	1/1 (100.0%)	4/107 (3.7%)	0/66	5/174	0/0
	150 mg	0/0	6/110 (5.5%)	0/63	6/173	0/0
	100 mg + 150 mg	1/1 (100.0%)	10/217 (4.6%)	0/129	11/347	0/0
継続投与試験［CL-RAJ2］						
ペフィシチニブ		6/6 (100.0%)	20/696 (2.9%)	0/138	26/840	0/2

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

血小板数の基準値：140～340 x 10^9/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.1.2.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.1.2.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.2.1.1

表 2.7.4-144　血小板数（最低値）のカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ			エタネルセプト
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
カテゴリー	2 x 10^4≤　＜5 x 10^4/μL	0/100	0/102	0/101	0/203	0/200
	＜2 x 10^4/μL	0/100	0/102	0/101	0/203	0/200
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
カテゴリー	2 x 10^4≤　＜5 x 10^4/μL	0/169	0/172	0/171	0/343	-
	＜2 x 10^4/μL	0/169	0/172	0/171	0/343	-

該当例数／評価例数

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.18.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.18.1

表 2.7.4-145　血小板数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ			エタネルセプト
		100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
カテゴリー	2 x 10^4≤　＜5 x 10^4/μL	0/104	0/102	0/206	0/200
	＜2 x 10^4/μL	0/104	0/102	0/206	0/200
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
カテゴリー	2 x 10^4≤　＜5 x 10^4/μL	0/174	1/173 (0.6%)	1/347 (0.3%)	-
	＜2 x 10^4/μL	0/174	0/173	0/347	-

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.18.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.18.2

表 2.7.4-146　血小板数（最低値）のカテゴリー分類（全期間）: 継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ
カテゴリー	$2 \times 10^4 \leq$ ～ $< 5 \times 10^4$/μL	1/842 (0.1%)
	$< 2 \times 10^4$/μL	0/842

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.4.18

2.7.4.3.1.1.6　血清クレアチニン

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の血清クレアチニンの実測値及びベースラインからの変化量について，0～12 週及び全期間（52 週間）の結果をそれぞれ表 2.7.4-147 及び表 2.7.4-148 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）の血清クレアチニンの平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも上昇する傾向がみられた。

ベースライン以降に血清クレアチニンで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合を表 2.7.4-149 及び表 2.7.4-150 に示した。ベースライン値が基準値範囲内にあった患者のうち，ベースライン以降に基準値上限を上回る値が認められた患者の割合は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）の本剤（100 mg + 150 mg）でそれぞれ 7.6%（11/145 例）及び 6.1%（15/245 例）であり，プラセボ（それぞれ 2.6%［2/77 例］及び 2.4%［3/126 例］）よりも高い傾向がみられた。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間（52 週間）の本剤（100 mg + 150 mg）ではそれぞれ 20.5%（30/146 例）及び 17.3%（43/248 例）であった。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では 13.7%（93/680 例）であった。

血清クレアチニンの上昇の程度をカテゴリー化して表 2.7.4-151，表 2.7.4-152 及び表 2.7.4-153 に示した。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 0～12 週では本剤（100 mg + 150 mg）でベースライン値の 1.5 倍又は 3 倍を超える上昇はみられなかった。全期間（52 週間）でベースライン値の 3 倍を超える上昇は第 3 相試験［CL-RAJ3］ではみられず，第 3 相試験［CL-RAJ4］の 0.6%（2/347 例）の患者にみられた。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）ではベースライン値の 3 倍を超える上昇はなかった。

以上のとおり，血清クレアチニンの平均値は本剤投与例で緩やかに上昇する傾向が認められたが，ベースライン値の 3 倍を超える上昇はほとんどみられなかった。ベースラインにおける腎機能障害の程度別にみた有害事象の発現率（2.7.4.5.1 内因性要因参照）において，腎機能障害の程度と明らかな相関が認められなかったことからも，血清クレアチニンの上昇が臨床的に問題となるものではないと考えられる。

表 2.7.4-147　血清クレアチニンの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（μmol/L）		12 週最終時			
				実測値（μmol/L）		ベースラインからの変化量（μmol/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		101	55.22 (14.80)	100	55.08 (14.86)	100	-0.25 (5.32)
ペフィシチニブ	100 mg	104	54.62 (14.96)	102	58.67 (16.69)	102	3.90 (6.26)
	150 mg	102	52.83 (15.84)	101	58.38 (15.30)	101	5.40 (6.60)
	100 mg + 150 mg	206	53.73 (15.39)	203	58.53 (15.97)	203	4.65 (6.46)
エタネルセプト		200	53.52 (12.52)	200	57.06 (14.76)	200	3.54 (7.18)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		170	51.22 (11.12)	169	51.12 (10.98)	169	-0.13 (5.19)
ペフィシチニブ	100 mg	174	51.21 (13.53)	172	56.08 (14.61)	172	4.73 (4.61)
	150 mg	174	51.01 (12.38)	171	55.92 (12.96)	171	5.24 (6.61)
	100 mg + 150 mg	348	51.11 (12.95)	343	56.00 (13.79)	343	4.99 (5.69)

血清クレアチニンの基準値：男性 53.9～91.9 μmol/L，女性 41.5～69.8 μmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.2.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.2.1

表 2.7.4-148　血清クレアチニンの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（μmol/L）		最終時 [a]			
				実測値（μmol/L）		ベースラインからの変化量（μmol/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	104	54.62 (14.96)	102	59.24 (17.91)	102	4.47 (7.57)
	150 mg	102	52.83 (15.84)	101	61.36 (17.79)	101	8.39 (6.54)
	100 mg + 150 mg	206	53.73 (15.39)	203	60.30 (17.84)	203	6.42 (7.32)
エタネルセプト		200	53.52 (12.52)	200	57.76 (14.57)	200	4.24 (7.46)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	51.21 (13.53)	172	58.66 (14.33)	172	7.31 (5.46)
	150 mg	174	51.01 (12.38)	171	59.81 (14.25)	171	9.13 (7.93)
	100 mg + 150 mg	348	51.11 (12.95)	343	59.23 (14.28)	343	8.22 (6.86)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		841	58.17 (14.55)	835	60.38 (15.00)	833	2.16 (8.19)

血清クレアチニンの基準値：男性 53.9～91.9 μmol/L，女性 41.5～69.8 μmol/L

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.2.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.2.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.2.1

表 2.7.4-149　血清クレアチニンで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
プラセボ		0/14	2/77 (2.6%)	7/9 (77.8%)	9/100	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	0/20	6/78 (7.7%)	4/4 (100.0%)	10/102	0/0
	150 mg	0/28	5/67 (7.5%)	6/6 (100.0%)	11/101	0/0
	100 mg + 150 mg	0/48	11/145 (7.6%)	10/10 (100.0%)	21/203	0/0
エタネルセプト		0/41	12/154 (7.8%)	5/5 (100.0%)	17/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
プラセボ		0/39	3/126 (2.4%)	2/4 (50.0%)	5/169	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	0/51	8/119 (6.7%)	2/2 (100.0%)	10/172	0/0
	150 mg	0/41	7/126 (5.6%)	2/4 (50.0%)	9/171	0/0
	100 mg + 150 mg	0/92	15/245 (6.1%)	4/6 (66.7%)	19/343	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

血清クレアチニンの基準値：男性 53.9～91.9 μmol/L，女性 41.5～69.8 μmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.2.3.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.2.3.1

表 2.7.4-150　血清クレアチニンで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/21	14/79 (17.7%)	4/4 (100.0%)	18/104	0/0
	150 mg	0/29	16/67 (23.9%)	6/6 (100.0%)	22/102	0/0
	100 mg + 150 mg	0/50	30/146 (20.5%)	10/10 (100.0%)	40/206	0/0
エタネルセプト		0/41	20/154 (13.0%)	5/5 (100.0%)	25/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/52	19/120 (15.8%)	2/2 (100.0%)	21/174	0/0
	150 mg	0/41	24/128 (18.8%)	3/4 (75.0%)	27/173	0/0
	100 mg + 150 mg	0/93	43/248 (17.3%)	5/6 (83.3%)	48/347	0/0
継続投与試験［CL-RAJ2］						
ペフィシチニブ		1/95 (1.1%)	93/680 (13.7%)	62/65 (95.4%)	156/840	0/2

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

血清クレアチニンの基準値：男性 53.9～91.9 μmol/L，女性 41.5～69.8 μmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.2.3.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.2.3.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.2.2.2

表 2.7.4-151　血清クレアチニン（最高値）のカテゴリー分類（0～12 週）: 第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ			エタネルセプト
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
カテゴリー	1.5 x BL < ≤ 3.0 x BL	0/100	0/102	0/101	0/203	2/200 (1.0%)
	> 3.0 x BL	0/100	0/102	0/101	0/203	0/200
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
カテゴリー	1.5 x BL < ≤ 3.0 x BL	0/169	0/172	0/171	0/343	-
	> 3.0 x BL	0/169	0/172	0/171	0/343	-

該当例数／評価例数（割合%）

BL：ベースライン値

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.14.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.14.1

表 2.7.4-152　血清クレアチニン（最高値）のカテゴリー分類（全期間）: 第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ			エタネルセプト
		100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
カテゴリー	1.5 x BL < ≤ 3.0 x BL	2/104 (1.9%)	1/102 (1.0%)	3/206 (1.5%)	5/200 (2.5%)
	> 3.0 x BL	0/104	0/102	0/206	0/200
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
カテゴリー	1.5 x BL < ≤ 3.0 x BL	8/174 (4.6%)	13/173 (7.5%)	21/347 (6.1%)	-
	> 3.0 x BL	1/174 (0.6%)	1/173 (0.6%)	2/347 (0.6%)	-

該当例数／評価例数（割合%）

BL：ベースライン値

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.14.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.14.2

表 2.7.4-153　血清クレアチニン（最高値）のカテゴリー分類（全期間）: 継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ
カテゴリー	1.5 x BL < ≤ 3.0 x BL	20/842 (2.4%)
	> 3.0 x BL	0/842

該当例数／評価例数（割合%）

BL：ベースライン値（継続投与試験［CL-RAJ2］開始時）

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.4.14

2.7.4.3.1.1.7　クレアチンホスホキナーゼ

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のクレアチンホスホキナーゼの実測値及びベースラインからの変化量について，0～12 週及び全期間（52 週間）の結果をそれぞれ表 2.7.4-154 及び表 2.7.4-155 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）のクレアチンホスホキナーゼの平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも上昇がみられた。

ベースライン以降にクレアチンホスホキナーゼで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合を表 2.7.4-156 及び表 2.7.4-157 に示した。ベースライン値が基準値範囲内にあった患者のうち，ベースライン以降に基準値上限を上回る値が認められた患者の割合は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）の本剤（100 mg + 150 mg）でそれぞれ 36.4%（51/140 例）及び 25.5%（51/200 例）であり，プラセボ（それぞれ 1.6%［1/61 例］及び 1.8%［2/111 例］）及びエタネルセプト（第 3 相試験［CL-RAJ3］で 8.4%［12/143 例］）よりも高かった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間（52 週間）の本剤（100 mg + 150 mg）ではそれぞれ 65.2%（92/141 例）及び 63.1%（128/203 例）であった。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では 44.8%（276/616 例）であった。

クレアチンホスホキナーゼの上昇の程度をカテゴリー化して表 2.7.4-158，表 2.7.4-159 及び表 2.7.4-160 に示した。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 0～12 週において本剤（100 mg + 150 mg）で基準値上限の 5 倍を超え，10 倍以下の値は第 3 相試験［CL-RAJ4］の 0.3%（1/343 例）にみられ，基準値上限の 10 倍を超える値は第 3 相試験［CL-RAJ3］の 0.5%（1/203 例）にみられた。全期間（52 週間）では本剤（100 mg + 150 mg）で基準値上限の 5 倍を超え，10 倍以下の値は第 3 相試験［CL-RAJ3］の 2.9%（6/206 例）及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 1.2%（4/347 例）にみられ，基準値上限の 10 倍を超える値は第 3 相試験［CL-RAJ3］の 1.5%（3/206 例）にみられた。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では基準値上限の 5 倍を超え，10 倍以下の値は 1.7%（14/842 例），基準値上限の 10 倍を超える値は 0.6%（5/842 例）にみられた。

以上のとおり，本剤投与例でクレアチンホスホキナーゼの平均値の上昇が認められたが，基準値上限の 5 倍及び 10 倍を上回るような上昇は少なく，第 2/3 相試験併合を通じて筋障害として横紋筋融解症やミオパチーの発現は認められていないことから，臨床的な観点から特筆すべき問題はないと考えられた。

表 2.7.4-154　クレアチンホスホキナーゼの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（U/L）		12 週最終時			
				実測値（U/L）		ベースラインからの変化量（U/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		101	63.1 (54.6)	100	63.5 (51.6)	100	0.6 (22.3)
ペフィシチニブ	100 mg	104	67.8 (45.8)	102	123.5 (121.1)	102	55.5 (118.6)
	150 mg	102	70.1 (45.8)	101	137.9 (91.9)	101	67.7 (61.1)
	100 mg + 150 mg	206	69.0 (45.7)	203	130.7 (107.5)	203	61.6 (94.4)
エタネルセプト [a]		200	80.0 (155.8)	200	159.4 (1106.6)	200	79.5 (1117.7)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		170	60.3 (35.3)	169	58.8 (32.5)	169	-1.7 (26.6)
ペフィシチニブ	100 mg	174	63.3 (36.6)	172	112.4 (63.5)	172	49.0 (46.1)
	150 mg	174	61.9 (49.4)	171	123.4 (109.0)	171	61.9 (93.3)
	100 mg + 150 mg	348	62.6 (43.4)	343	117.9 (89.1)	343	55.4 (73.7)

クレアチンホスホキナーゼの基準値：男性 60～270 U/L，女性 40～150 U/L

a：12 週最終時の実測値の中央値は 66.0 U/L，ベースラインからの変化量の中央値は 8.5 U/L であった

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.2.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.2.1

表 2.7.4-155　クレアチンホスホキナーゼの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］, 第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（U/L）		最終時 [a]			
				実測値（U/L）		ベースラインからの変化量（U/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	104	67.8 (45.8)	102	159.9 (229.7)	102	91.9 (213.9)
	150 mg	102	70.1 (45.8)	101	172.5 (129.2)	101	102.2 (105.4)
	100 mg + 150 mg	206	69.0 (45.7)	203	166.2 (186.2)	203	97.0 (168.5)
エタネルセプト [b]		200	80.0 (155.8)	200	166.4 (1106.8)	200	86.4 (1117.8)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	63.3 (36.6)	172	137.4 (88.0)	172	74.0 (72.3)
	150 mg	174	61.9 (49.4)	171	141.6 (95.9)	171	80.1 (79.2)
	100 mg + 150 mg	348	62.6 (43.4)	343	139.5 (91.9)	343	77.1 (75.8)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		841	131.2 (124.8)	835	145.5 (113.8)	833	14.2 (132.5)

クレアチンホスホキナーゼの基準値：男性 60～270 U/L，女性 40～150 U/L

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

b：最終時の実測値の中央値は 73.0 U/L，ベースラインからの変化量の中央値は 10.0 U/L であった

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.2.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.2.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.2.1

表 2.7.4-156　クレアチンホスホキナーゼで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
プラセボ		0/37	1/61 (1.6%)	2/2 (100.0%)	3/100	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	2/27 (7.4%)	19/72 (26.4%)	2/3 (66.7%)	23/102	0/0
	150 mg	1/31 (3.2%)	32/68 (47.1%)	2/2 (100.0%)	35/101	0/0
	100 mg + 150 mg	3/58 (5.2%)	51/140 (36.4%)	4/5 (80.0%)	58/203	0/0
エタネルセプト		1/53 (1.9%)	12/143 (8.4%)	3/4 (75.0%)	16/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
プラセボ		0/58	2/111 (1.8%)	0/0	2/169	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	1/56 (1.8%)	22/113 (19.5%)	2/3 (66.7%)	25/172	0/0
	150 mg	4/79 (5.1%)	29/87 (33.3%)	3/5 (60.0%)	36/171	0/0
	100 mg + 150 mg	5/135 (3.7%)	51/200 (25.5%)	5/8 (62.5%)	61/343	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

クレアチンホスホキナーゼの基準値：男性 60～270 U/L，女性 40～150 U/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.2.3.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.2.3.1

表 2.7.4-157　クレアチンホスホキナーゼで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
ペフィシチニブ	100 mg	3/28 (10.7%)	39/73 (53.4%)	2/3 (66.7%)	44/104	0/0
	150 mg	5/32 (15.6%)	53/68 (77.9%)	2/2 (100.0%)	60/102	0/0
	100 mg + 150 mg	8/60 (13.3%)	92/141(65.2%)	4/5 (80.0%)	104/206	0/0
エタネルセプト		3/53 (5.7%)	36/143 (25.2%)	4/4 (100.0%)	43/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
ペフィシチニブ	100 mg	13/57 (22.8%)	65/114(57.0%)	3/3 (100.0%)	81/174	0/0
	150 mg	24/79 (30.4%)	63/89 (70.8%)	5/5 (100.0%)	92/173	0/0
	100 mg + 150 mg	37/136 (27.2%)	128/203 (63.1%)	8/8 (100.0%)	173/347	0/0
継続投与試験［CL-RAJ2］						
ペフィシチニブ		17/71 (23.9%)	276/616 (44.8%)	129/153 (84.3%)	422/840	0/2

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

クレアチンホスホキナーゼの基準値：男性 60～270 U/L，女性 40～150 U/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.2.3.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.2.3.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.2.2.2

表 2.7.4-158　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 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ			エタネルセプト
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
カテゴリー	2 x ULN < ≤ 5 x ULN	1/100 (1.0%)	6/102 (5.9%)	5/101 (5.0%)	11/203 (5.4%)	1/200 (0.5%)
	5 x ULN < ≤ 10 x ULN	0/100	0/102	0/101	0/203	0/200
	> 10 x ULN	0/100	1/102 (1.0%)	0/101	1/203 (0.5%)	1/200 (0.5%)
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
カテゴリー	2 x ULN < ≤ 5 x ULN	1/169 (0.6%)	2/172 (1.2%)	7/171 (4.1%)	9/343 (2.6%)	-
	5 x ULN < ≤ 10 x ULN	0/169	0/172	1/171 (0.6%)	1/343 (0.3%)	-
	> 10 x ULN	0/169	0/172	0/171	0/343	-

該当例数／評価例数（割合%）

ULN：基準値上限（男性 270 U/L，女性 150 U/L）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.13.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.13.1

表 2.7.4-159　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 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ			エタネルセプト
		100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
カテゴリー	2 x ULN < ≤ 5 x ULN	12/104 (11.5%)	19/102 (18.6%)	31/206 (15.0%)	5/200 (2.5%)
	5 x ULN < ≤ 10 x ULN	3/104 (2.9%)	3/102 (2.9%)	6/206 (2.9%)	0/200
	> 10 x ULN	1/104 (1.0%)	2/102 (2.0%)	3/206 (1.5%)	1/200 (0.5%)
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
カテゴリー	2 x ULN < ≤ 5 x ULN	18/174 (10.3%)	27/173 (15.6%)	45/347 (13.0%)	-
	5 x ULN < ≤ 10 x ULN	0/174	4/173 (2.3%)	4/347 (1.2%)	-
	> 10 x ULN	0/174	0/173	0/347	-

該当例数／評価例数（割合%）

ULN：基準値上限（男性 270 U/L，女性 150 U/L）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.13.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.13.2

表 2.7.4-160　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）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ
カテゴリー	2 x ULN < ≤ 5 x ULN	105/842 (12.5%)
	5 x ULN < ≤ 10 x ULN	14/842 (1.7%)
	> 10 x ULN	5/842 (0.6%)

該当例数／評価例数（割合%）

ULN：基準値上限（男性 270 U/L，女性 150 U/L）

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.4.13

2.7.4.3.1.1.8 脂質パラメータ

脂質パラメータのうち，LDL コレステロール，HDL コレステロール，LDH/HDL 比及びトリグリセリドについて注目し，項目別に検査値の評価を提示した。

(1) LDL コレステロール

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の LDL コレステロールの実測値及びベースラインからの変化量について，0～12 週及び全期間（52 週間）の結果をそれぞれ表 2.7.4-161 及び表 2.7.4-162 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）の LDL コレステロールの平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも上昇する傾向がみられたが，基準値範囲内で推移した。

ベースライン以降に LDL コレステロールで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合を表 2.7.4-163 及び表 2.7.4-164 に示した。ベースライン値が基準値範囲内にあった患者のうち，ベースライン以降に基準値上限を上回る値が認められた患者の割合は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）の本剤（100 mg + 150 mg）でそれぞれ 14.4%（22/153 例）及び 16.4%（46/280 例）であり，プラセボ（それぞれ 9.0%［7/78 例］及び 4.3%［6/139 例］）及びエタネルセプト（第 3 相試験［CL-RAJ3］で 9.4%［15/159 例］）よりも高い傾向がみられた。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間（52 週間）の本剤（100 mg + 150 mg）ではそれぞれ 28.7%（48/167 例）及び 36.5%（104/285 例）であった。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では 35.4%（216/610 例）であった。

全米コレステロール教育プログラム ATP III ガイドラインで述べられているカテゴリーを参考に用い，LDL コレステロールの上昇の程度をカテゴリー化して表 2.7.4-165，表 2.7.4-166 及び表 2.7.4-167 に示した。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 0～12 週で 160 mg/dL を超える値が認められた患者の割合は，プラセボ及びエタネルセプトと比べて本剤（100 mg + 150 mg）で多かった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間（52 週間）で 160 mg/dL を超える値が認められた患者の割合は，本剤（100 mg + 150 mg）でそれぞれ 18.0%（37/206 例）及び 21.9%（76/347 例）であり，継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では 28.5%（240/841 例）であった。

表 2.7.4-161　LDL コレステロールの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（mmol/L）		12 週最終時			
				実測値（mmol/L）		ベースラインからの変化量（mmol/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		100	2.770 (0.870)	95	2.803 (0.868)	95	0.020 (0.487)
ペフィシチニブ	100 mg	101	2.737 (0.790)	100	2.876 (0.831)	98	0.130 (0.422)
	150 mg	100	2.851 (0.782)	92	3.173 (0.881)	90	0.281 (0.713)
	100 mg + 150 mg	201	2.793 (0.786)	192	3.018 (0.866)	188	0.202 (0.583)
エタネルセプト		198	2.704 (0.767)	195	2.837 (0.779)	193	0.124 (0.503)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		169	2.799 (0.665)	162	2.828 (0.667)	161	0.016 (0.387)
ペフィシチニブ	100 mg	174	2.843 (0.706)	170	3.139 (0.833)	170	0.281 (0.533)
	150 mg	172	2.842 (0.742)	169	3.069 (0.855)	167	0.246 (0.468)
	100 mg + 150 mg	346	2.843 (0.723)	339	3.104 (0.844)	337	0.264 (0.501)

LDL コレステロールの基準値：1.68～3.59 mmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.4.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.4.1

表 2.7.4-162　LDL コレステロールの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（mmol/L）		最終時 [a]			
				実測値（mmol/L）		ベースラインからの変化量（mmol/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	101	2.737 (0.790)	100	2.947 (0.881)	98	0.209 (0.547)
	150 mg	100	2.851 (0.782)	96	3.256 (0.980)	94	0.385 (0.723)
	100 mg + 150 mg	201	2.793 (0.786)	196	3.099 (0.941)	192	0.295 (0.644)
エタネルセプト		198	2.704 (0.767)	196	2.822 (0.754)	194	0.105 (0.561)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	2.843 (0.706)	170	3.118 (0.864)	170	0.261 (0.618)
	150 mg	172	2.842 (0.742)	170	3.173 (0.827)	168	0.353 (0.599)
	100 mg + 150 mg	346	2.843 (0.723)	340	3.146 (0.845)	338	0.307 (0.610)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		838	3.115 (0.858)	833	3.175 (0.829)	828	0.055 (0.734)

LDL コレステロールの基準値：1.68～3.59 mmol/L

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.4.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.4.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.4.1

表 2.7.4-163　LDL コレステロールで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
プラセボ		0/5	7/78 (9.0%)	7/12 (58.3%)	14/95	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	0/6	7/80 (8.8%)	9/12 (75.0%)	16/98	0/2
	150 mg	0/1	15/73 (20.5%)	8/15 (53.3%)	23/89	1/2
	100 mg + 150 mg	0/7	22/153 (14.4%)	17/27 (63.0%)	39/187	1/4
エタネルセプト		1/11 (9.1%)	15/159 (9.4%)	16/23 (69.6%)	32/193	0/2
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
プラセボ		0/2	6/139 (4.3%)	13/20 (65.0%)	19/161	0/1
ペフィシチニブ	100 mg	0/7	26/139 (18.7%)	17/24 (70.8%)	43/170	0/0
	150 mg	0/6	20/141 (14.2%)	20/20 (100.0%)	40/167	1/2
	100 mg + 150 mg	0/13	46/280 (16.4%)	37/44 (84.1%)	83/337	1/2

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

LDL コレステロールの基準値：1.68～3.59 mmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.4.3.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.4.3.1

表 2.7.4-164　LDL コレステロールで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/6	15/83 (18.1%)	11/12 (91.7%)	26/101	0/3
	150 mg	0/1	33/84 (39.3%)	13/15 (86.7%)	46/100	1/2
	100 mg + 150 mg	0/7	48/167 (28.7%)	24/27 (88.9%)	72/201	1/5
エタネルセプト		1/12 (8.3%)	30/163 (18.4%)	19/23 (82.6%)	50/198	0/2
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/7	54/143 (37.8%)	22/24 (91.7%)	76/174	0/0
	150 mg	0/6	50/142 (35.2%)	23/23 (100.0%)	73/171	1/2
	100 mg + 150 mg	0/13	104/285 (36.5%)	45/47 (95.7%)	149/345	1/2
継続投与試験［CL-RAJ2］						
ペフィシチニブ		0/19	216/610 (35.4%)	192/207 (92.8%)	408/836	3/5

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

LDL コレステロールの基準値：1.68～3.59 mmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.4.3.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.4.3.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.2.4.2

表 2.7.4-165　LDL コレステロール（最高値）のカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ			エタネルセプト
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
カテゴリー1	> 160 mg/dL	4/95 (4.2%)	7/100 (7.0%)	14/91 (15.4%)	21/191 (11.0%)	12/195 (6.2%)
カテゴリー2	< 100 mg/dL	46/95 (48.4%)	41/100 (41.0%)	24/91 (26.4%)	65/191 (34.0%)	86/195 (44.1%)
	100 ≤ < 130 mg/dL	30/95 (31.6%)	38/100 (38.0%)	36/91 (39.6%)	74/191 (38.7%)	60/195 (30.8%)
	130 ≤ < 160 mg/dL	15/95 (15.8%)	14/100 (14.0%)	16/91 (17.6%)	30/191 (15.7%)	36/195 (18.5%)
	160 ≤ < 190 mg/dL	0/95	4/100 (4.0%)	12/91 (13.2%)	16/191 (8.4%)	10/195 (5.1%)
	≥ 190 mg/dL	4/95 (4.2%)	3/100 (3.0%)	3/91 (3.3%)	6/191 (3.1%)	3/195 (1.5%)
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
カテゴリー1	> 160 mg/dL	6/162 (3.7%)	15/170 (8.8%)	17/169 (10.1%)	32/339 (9.4%)	-
カテゴリー2	< 100 mg/dL	61/162 (37.7%)	41/170 (24.1%)	51/169 (30.2%)	92/339 (27.1%)	-
	100 ≤ < 130 mg/dL	67/162 (41.4%)	68/170 (40.0%)	59/169 (34.9%)	127/339 (37.5%)	-
	130 ≤ < 160 mg/dL	28/162 (17.3%)	46/170 (27.1%)	42/169 (24.9%)	88/339 (26.0%)	-
	160 ≤ < 190 mg/dL	5/162 (3.1%)	9/170 (5.3%)	10/169 (5.9%)	19/339 (5.6%)	-
	≥ 190 mg/dL	1/162 (0.6%)	6/170 (3.5%)	7/169 (4.1%)	13/339 (3.8%)	-

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.6.1，Table 12.6.2.3.7.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.6.1，Table 12.6.2.3.7.1

表 2.7.4-166　LDL コレステロール（最高値）のカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ			エタネルセプト
		100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
カテゴリー1	> 160 mg/dL	13/104 (12.5%)	24/102 (23.5%)	37/206 (18.0%)	25/200 (12.5%)
カテゴリー2	< 100 mg/dL	28/104 (26.9%)	11/102 (10.8%)	39/206 (18.9%)	45/200 (22.5%)
	100 ≤　< 130 mg/dL	40/104 (38.5%)	34/102 (33.3%)	74/206 (35.9%)	86/200 (43.0%)
	130 ≤　< 160 mg/dL	20/104 (19.2%)	33/102 (32.4%)	53/206 (25.7%)	42/200 (21.0%)
	160 ≤　< 190 mg/dL	11/104 (10.6%)	10/102 (9.8%)	21/206 (10.2%)	18/200 (9.0%)
	≥ 190 mg/dL	5/104 (4.8%)	14/102 (13.7%)	19/206 (9.2%)	9/200 (4.5%)
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
カテゴリー1	> 160 mg/dL	36/174 (20.7%)	40/173 (23.1%)	76/347 (21.9%)	-
カテゴリー2	< 100 mg/dL	19/174 (10.9%)	21/173 (12.1%)	40/347 (11.5%)	-
	100 ≤　< 130 mg/dL	61/174 (35.1%)	55/173 (31.8%)	116/347 (33.4%)	-
	130 ≤　< 160 mg/dL	56/174 (32.2%)	57/173 (32.9%)	113/347 (32.6%)	-
	160 ≤　< 190 mg/dL	29/174 (16.7%)	26/173 (15.0%)	55/347 (15.9%)	-
	≥ 190 mg/dL	9/174 (5.2%)	14/173 (8.1%)	23/347 (6.6%)	-

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.6.2，Table 12.6.2.3.7.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.6.2，Table 12.6.2.3.7.2

表 2.7.4-167　LDL コレステロール（最高値）のカテゴリー分類（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ
カテゴリー1	> 160 mg/dL	240/841 (28.5%)
カテゴリー2	< 100 mg/dL	79/841 (9.4%)
	100 ≤　< 130 mg/dL	250/841 (29.7%)
	130 ≤　< 160 mg/dL	269/841 (32.0%)
	160 ≤　< 190 mg/dL	157/841 (18.7%)
	≥ 190 mg/dL	86/841 (10.2%)

該当例数／評価例数（割合%）

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.4.6，Table 12.6.2.4.7

(2) HDL コレステロール

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の HDL コレステロールの実測値及びベースラインからの変化量について，0～12 週及び全期間（52 週間）の結果をそれぞれ表 2.7.4-168 及び表 2.7.4-169 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）の HDL コレステロールの平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも上昇する傾向がみられた。

ベースライン以降に HDL コレステロールで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合を表 2.7.4-170 及び表 2.7.4-171 に示した。ベースライン値が基準値範囲内にあった患者のうち，ベースライン以降に基準値上限を上回る値が認められた患者の割合は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）の本剤（100 mg + 150 mg）でそれぞれ 9.5%（16/168 例）及び 11.7%（36/307 例）であり，プラセボ（それぞれ 1.2%［1/81 例］及び 2.1%［3/146 例］）及びエタネルセプト（第 3 相試験［CL-RAJ3］で 4.1%［7/169 例］）よりも高い傾向がみられた。第 3 相試

験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間（52 週間）の本剤（100 mg + 150 mg）ではそれぞれ 22.9%（41/179 例）及び 29.7%（93/313 例）であった。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では 23.2%（156/672 例）であった。

表 2.7.4-168　HDL コレステロールの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（mmol/L）		12 週最終時			
				実測値（mmol/L）		ベースラインからの変化量（mmol/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		100	1.510 (0.395)	95	1.533 (0.390)	95	0.023 (0.240)
ペフィシチニブ	100 mg	101	1.595 (0.417)	100	1.857 (0.514)	98	0.261 (0.297)
	150 mg	100	1.562 (0.424)	92	1.954 (0.523)	90	0.363 (0.313)
	100 mg + 150 mg	201	1.578 (0.420)	192	1.903 (0.519)	188	0.309 (0.308)
エタネルセプト		198	1.572 (0.470)	195	1.688 (0.482)	193	0.110 (0.246)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		169	1.620 (0.424)	162	1.640 (0.418)	161	0.011 (0.221)
ペフィシチニブ	100 mg	174	1.628 (0.427)	170	1.860 (0.508)	170	0.235 (0.322)
	150 mg	172	1.567 (0.424)	169	1.903 (0.545)	167	0.330 (0.294)
	100 mg + 150 mg	346	1.598 (0.426)	339	1.881 (0.527)	337	0.282 (0.312)

HDL コレステロールの基準値：男性 1.03～2.20 mmol/L，女性 1.03～2.46 mmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.4.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.4.1

表 2.7.4-169　HDL コレステロールの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（mmol/L）		最終時 [a]			
				実測値（mmol/L）		ベースラインからの変化量（mmol/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	101	1.595 (0.417)	100	1.851 (0.516)	98	0.251 (0.265)
	150 mg	100	1.562 (0.424)	96	2.027 (0.568)	94	0.439 (0.405)
	100 mg + 150 mg	201	1.578 (0.420)	196	1.937 (0.548)	192	0.343 (0.353)
エタネルセプト		198	1.572 (0.470)	196	1.642 (0.486)	194	0.061 (0.303)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	1.628 (0.427)	170	1.965 (0.557)	170	0.340 (0.353)
	150 mg	172	1.567 (0.424)	170	1.978 (0.553)	168	0.403 (0.353)
	100 mg + 150 mg	346	1.598 (0.426)	340	1.971 (0.554)	338	0.371 (0.354)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		838	1.889 (0.547)	833	2.003 (0.564)	828	0.116 (0.352)

HDL コレステロールの基準値：男性 1.03～2.20 mmol/L，女性 1.03～2.46 mmol/L

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.4.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.4.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.4.1

表 2.7.4-170　HDL コレステロールで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
プラセボ		0/12	1/81 (1.2%)	0/2	1/95	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	0/6	6/87 (6.9%)	4/5 (80.0%)	10/98	0/2
	150 mg	0/4	10/81 (12.3%)	4/4 (100.0%)	14/89	1/2
	100 mg + 150 mg	0/10	16/168 (9.5%)	8/9 (88.9%)	24/187	1/4
エタネルセプト		0/14	7/169 (4.1%)	8/10 (80.0%)	15/193	0/2
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
プラセボ		0/9	3/146 (2.1%)	5/6 (83.3%)	8/161	0/1
ペフィシチニブ	100 mg	0/4	16/158 (10.1%)	5/8 (62.5%)	21/170	0/0
	150 mg	0/10	20/149 (13.4%)	8/8 (100.0%)	28/167	0/2
	100 mg + 150 mg	0/14	36/307 (11.7%)	13/16 (81.3%)	49/337	0/2

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

HDL コレステロールの基準値：男性 1.03～2.20 mmol/L，女性 1.03～2.46 mmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.4.3.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.4.3.1

表 2.7.4-171　HDL コレステロールで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/6	18/90 (20.0%)	5/5 (100.0%)	23/101	0/3
	150 mg	1/7 (14.3%)	23/89 (25.8%)	4/4 (100.0%)	28/100	1/2
	100 mg + 150 mg	1/13 (7.7%)	41/179 (22.9%)	9/9 (100.0%)	51/201	1/5
エタネルセプト		0/16	16/172 (9.3%)	10/10 (100.0%)	26/198	1/2
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/4	44/161 (27.3%)	8/9 (88.9%)	52/174	0/0
	150 mg	0/11	49/152 (32.2%)	8/8 (100.0%)	57/171	0/2
	100 mg + 150 mg	0/15	93/313 (29.7%)	16/17 (94.1%)	109/345	0/2
継続投与試験［CL-RAJ2］						
ペフィシチニブ		0/21	156/672 (23.2%)	128/143 (89.5%)	284/836	1/5

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

HDL コレステロールの基準値：男性 1.03～2.20 mmol/L，女性 1.03～2.46 mmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.4.3.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.4.3.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.2.4.2

(3) LDL/HDL 比

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の LDL/HDL 比の実測値及びベースラインからの変化量について，0～12 週及び全期間（52 週間）の結果をそれぞれ表 2.7.4-172 及び表 2.7.4-173 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）の LDL/HDL 比の平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも低下する傾向がみられた。

表 2.7.4-172　LDL/HDL 比の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値		12 週最終時			
				実測値		ベースラインからの変化量	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		100	1.975 (0.860)	95	1.974 (0.903)	95	-0.011 (0.439)
ペフィシチニブ	100 mg	101	1.878 (0.890)	100	1.695 (0.793)	98	-0.189 (0.372)
	150 mg	100	1.948 (0.744)	92	1.731 (0.655)	90	-0.206 (0.501)
	100 mg + 150 mg	201	1.913 (0.819)	192	1.712 (0.729)	188	-0.197 (0.438)
エタネルセプト		198	1.874 (0.775)	195	1.832 (0.798)	193	-0.039 (0.378)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		169	1.832 (0.603)	162	1.834 (0.671)	161	0.002 (0.328)
ペフィシチニブ	100 mg	174	1.868 (0.685)	170	1.823 (0.740)	170	-0.057 (0.419)
	150 mg	172	1.977 (0.881)	169	1.774 (0.855)	167	-0.176 (0.369)
	100 mg + 150 mg	346	1.922 (0.789)	339	1.799 (0.799)	337	-0.116 (0.399)

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.4.3.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.4.3

表 2.7.4-173　LDL/HDL 比の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値		最終時 [a]			
				実測値		ベースラインからの変化量	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	101	1.878 (0.890)	100	1.750 (0.853)	98	-0.125 (0.410)
	150 mg	100	1.948 (0.744)	96	1.732 (0.744)	94	-0.190 (0.498)
	100 mg + 150 mg	201	1.913 (0.819)	196	1.742 (0.799)	192	-0.157 (0.455)
エタネルセプト		198	1.874 (0.775)	196	1.894 (0.851)	194	0.025 (0.456)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	1.868 (0.685)	170	1.703 (0.634)	170	-0.177 (0.443)
	150 mg	172	1.977 (0.881)	170	1.745 (0.742)	168	-0.201 (0.500)
	100 mg + 150 mg	346	1.922 (0.789)	340	1.724 (0.689)	338	-0.189 (0.472)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		838	1.797 (0.765)	833	1.717 (0.694)	828	-0.086 (0.495)

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.4.4.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.4.4，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.5.1

(4) トリグリセリド

第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のトリグリセリドの実測値及びベースラインからの変化量について，0～12 週及び全期間（52 週間）の結果をそれぞれ表 2.7.4-174 及び表 2.7.4-175 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）のトリグリセリドの平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも上昇する傾向がみられた。

ベースライン以降にトリグリセリドで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合を表 2.7.4-176 及び表 2.7.4-177 に示した。ベースライン値が基準値範囲内にあった患者のうち，ベースライン以降に基準値上限を上回る値が認められた患者の割合は，第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）の本剤（100 mg + 150 mg）でそれぞれ 8.1%（14/172 例）及び 11.5%（36/313 例）であり，プラセボ（それぞれ 7.1%［6/84 例］及び 3.3%［5/151 例］）よりも少し高い傾向がみられ，エタネルセプト（第 3 相試験［CL-RAJ3］で 8.0%［14/176 例］）と同程度であった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間（52 週間）の本剤（100 mg + 150 mg）ではそれぞれ 25.9%（48/185 例）及び 27.4%（88/321 例）であった。継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）では 26.7%（187/700 例）であった。

表 2.7.4-174　トリグリセリドの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（mmol/L）		12 週最終時			
				実測値（mmol/L）		ベースラインからの変化量（mmol/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		100	1.158 (0.948)	95	1.164 (0.948)	95	-0.007 (0.590)
ペフィシチニブ	100 mg	101	0.953 (0.599)	100	1.141 (0.928)	98	0.171 (0.567)
	150 mg	100	1.056 (0.573)	92	1.248 (0.674)	90	0.206 (0.460)
	100 mg + 150 mg	201	1.004 (0.587)	192	1.193 (0.816)	188	0.188 (0.518)
エタネルセプト		198	1.014 (0.547)	195	1.083 (0.660)	193	0.081 (0.535)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		169	1.013 (0.882)	162	0.969 (0.497)	161	-0.041 (0.694)
ペフィシチニブ	100 mg	174	0.938 (0.424)	170	1.160 (0.531)	170	0.217 (0.390)
	150 mg	172	0.995 (0.514)	169	1.229 (0.893)	167	0.244 (0.691)
	100 mg + 150 mg	346	0.967 (0.471)	339	1.194 (0.734)	337	0.231 (0.559)

トリグリセリドの基準値：0.34～1.68 mmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.4.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.4.1

表 2.7.4-175　トリグリセリドの推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（mmol/L）		最終時 [a]			
				実測値（mmol/L）		ベースラインからの変化量（mmol/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	101	0.953 (0.599)	100	1.184 (1.049)	98	0.201 (0.635)
	150 mg	100	1.056 (0.573)	96	1.249 (0.734)	94	0.201 (0.479)
	100 mg + 150 mg	201	1.004 (0.587)	196	1.216 (0.907)	192	0.201 (0.562)
エタネルセプト		198	1.014 (0.547)	196	1.103 (0.620)	194	0.102 (0.510)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	0.938 (0.424)	170	1.125 (0.593)	170	0.183 (0.451)
	150 mg	172	0.995 (0.514)	170	1.201 (0.674)	168	0.218 (0.525)
	100 mg + 150 mg	346	0.967 (0.471)	340	1.163 (0.635)	338	0.200 (0.489)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		838	1.149 (0.714)	833	1.237 (1.600)	828	0.093 (1.504)

トリグリセリドの基準値：0.34～1.68 mmol/L

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.4.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.4.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.4.1

表 2.7.4-176　トリグリセリドで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
プラセボ		0/0	6/84 (7.1%)	7/11 (63.6%)	13/95	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	0/0	7/91 (7.7%)	4/7 (57.1%)	11/98	0/2
	150 mg	0/0	7/81 (8.6%)	6/8 (75.0%)	13/89	2/2
	100 mg + 150 mg	0/0	14/172 (8.1%)	10/15 (66.7%)	24/187	2/4
エタネルセプト		0/0	14/176 (8.0%)	9/17 (52.9%)	23/193	0/2
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
プラセボ		0/0	5/151 (3.3%)	8/10 (80.0%)	13/161	0/1
ペフィシチニブ	100 mg	0/0	17/161 (10.6%)	7/9 (77.8%)	24/170	0/0
	150 mg	0/0	19/152 (12.5%)	8/15 (53.3%)	27/167	0/2
	100 mg + 150 mg	0/0	36/313 (11.5%)	15/24 (62.5%)	51/337	0/2

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

トリグリセリドの基準値：0.34～1.68 mmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.4.3.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.4.3.1

表 2.7.4-177　トリグリセリドで基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/0	22/94 (23.4%)	7/7 (100.0%)	29/101	1/3
	150 mg	0/0	26/91 (28.6%)	9/9 (100.0%)	35/100	2/2
	100 mg + 150 mg	0/0	48/185 (25.9%)	16/16 (100.0%)	64/201	3/5
エタネルセプト		0/0	36/180 (20.0%)	17/18 (94.4%)	53/198	0/2
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/0	40/165 (24.2%)	9/9 (100.0%)	49/174	0/0
	150 mg	0/0	48/156 (30.8%)	14/15 (93.3%)	62/171	0/2
	100 mg + 150 mg	0/0	88/321 (27.4%)	23/24 (95.8%)	111/345	0/2
継続投与試験［CL-RAJ2］						
ペフィシチニブ		0/3	187/700 (26.7%)	120/133 (90.2%)	307/836	1/5

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

トリグリセリドの基準値：0.34～1.68 mmol/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.4.3.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.4.3.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.2.4.2

脂質パラメータのまとめ

脂質パラメータのうち，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平均値はいずれも本剤投与例で上昇する傾向が認められた。LDL/HDL 比については低下する傾向が認められた。ベースライン以降に基準値上限を上回る値が認められた患者の割合は，LDL コレステロール及び HDL コレステロールではプラセボ及びエタネルプトに比べ本剤投与で高い傾向がみ

られた。トリグリセリドについては本剤投与でプラセボよりも少し高い傾向がみられ，エタネルセプトとは同程度であった。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の全期間でみると，LDL コレステロールが 160 mg/dL を上回る患者の割合は，本剤投与で 20%程度であった。2.7.4.2.1.5.5 脂質異常症の項に示したように，本剤投与中であってもスタチンの投与により脂質パラメータのコントロールが可能であることが示唆された。

2.7.4.3.1.1.9　肝機能パラメータ

肝機能パラメータのうち，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）に注目し，検査値の評価を提示した。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の実測値及びベースラインからの変化量について，0～12 週及び全期間（52 週間）の ALT をそれぞれ表 2.7.4-178 及び表 2.7.4-179 に，AST をそれぞれ表 2.7.4-180 及び表 2.7.4-181 に示した。本剤（100 mg + 150 mg）の ALT 及び AST の平均値は，0～12 週及び全期間（52 週間）のいずれも上昇する傾向がみられたが，いずれの平均値も基準値範囲内で推移した。

ベースライン以降に ALT 及び AST で基準値上限を上回る値が認められた患者の割合を表 2.7.4-182，表 2.7.4-183，表 2.7.4-184 及び表 2.7.4-185 に示した。ベースライン値が基準値範囲内にあった患者のうち，ベースライン以降に基準値上限を上回る値が認められた患者の割合は，0～12 週では ALT，AST ともにプラセボに比べ本剤（100 mg + 150 mg）で高い傾向がみられたが，本剤（100 mg + 150 mg）とエタネルセプトで大きな違いはなかった。また，全期間（52 週間）でも本剤（100 mg + 150 mg）とエタネルセプトで大きな違いはなかった。

NCI-CTCAE で ALT 増加及び AST 増加のそれぞれの有害事象の重症度判定に用いる Grade の定義をもとに，ベースライン以降に ALT 及び AST で Grade 2 以上の値が認められた患者の割合を試験別に表 2.7.4-186, 表 2.7.4-187, 表 2.7.4-188, 表 2.7.4-189, 表 2.7.4-190, 表 2.7.4-191, 表 2.7.4-192, 表 2.7.4-193，表 2.7.4-194 及び表 2.7.4-195 に示した。ALT，AST ともに本剤投与例ではいずれの試験でも Grade 2（3.0 x ULN < ≤5.0 x ULN）及び Grade 3（5.0 x ULN < ≤20.0 x ULN）に該当する値は少なく，Grade 4（> 20.0 x ULN）に該当する値はなかった。

ALT，AST 及び総ビリルビンの上昇の程度をカテゴリー化して表 2.7.4-196，表 2.7.4-197 及び表 2.7.4-198 に示した。第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の 0～12 週及び全期間（52 週間）では，ALT，AST ともに本剤（100 mg + 150 mg）で基準値上限の 2 倍以上の上昇はほとんどみられず，継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）でも ALT 及び AST で基準値上限の 2 倍以上の上昇はほとんどなかった。また，いずれの試験でも著明な肝機能異常（ALT 及び／又は AST > 3 x ULN かつ総ビリルビン> 2 x ULN）に該当する異常値はみられなかった。

以上のとおり，AST 及び ALT の平均値は本剤投与例で上昇する傾向がみられたが，いずれの平均値も基準値範囲内で推移した。ベースライン以降に基準値上限を上回る値が認められた患者の割合は，ALT，AST ともにプラセボに比べ本剤（100 mg + 150 mg）で高い傾向がみられたが，本剤（100 mg + 150 mg）とエタネルセプトで大きな違いはなかった。NCI-CTCAE の Grade 分類によ

る集計では，ベースライン以降に Grade 2 以上となった患者は少なく，ほとんどが基準値範囲内又は Grade 1 であった。また，カテゴリー分類の集計でもほとんどが基準値範囲内又は基準値上限の 2 倍未満であった。いずれの試験でも著明な肝機能異常に該当する異常値はみられなかった。

表 2.7.4-178　ALT の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（U/L）		12 週最終時			
				実測値（U/L）		ベースラインからの変化量（U/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		101	18.3 (13.4)	100	20.4 (20.0)	100	2.0 (12.4)
ペフィシチニブ	100 mg	104	17.9 (10.0)	102	20.4 (9.8)	102	2.3 (8.9)
	150 mg	102	21.1 (17.5)	101	28.1 (20.5)	101	6.9 (17.4)
	100 mg + 150 mg	206	19.5 (14.3)	203	24.2 (16.5)	203	4.6 (13.9)
エタネルセプト		200	19.0 (13.9)	200	23.6 (18.0)	200	4.6 (15.9)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		170	20.5 (16.0)	169	20.3 (15.7)	169	-0.2 (12.8)
ペフィシチニブ	100 mg	174	20.1 (16.3)	172	24.0 (16.4)	172	3.8 (16.7)
	150 mg	174	20.2 (13.6)	171	27.0 (22.3)	171	6.9 (19.6)
	100 mg + 150 mg	348	20.1 (15.0)	343	25.5 (19.6)	343	5.3 (18.3)

ALT の基準値：5～45 U/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.2.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.2.1

表 2.7.4-179　ALT の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（U/L）		最終時 [a]			
				実測値（U/L）		ベースラインからの変化量（U/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	104	17.9 (10.0)	102	21.8 (14.3)	102	3.8 (12.2)
	150 mg	102	21.1 (17.5)	101	27.2 (23.6)	101	5.9 (22.9)
	100 mg + 150 mg	206	19.5 (14.3)	203	24.5 (19.6)	203	4.8 (18.3)
エタネルセプト		200	19.0 (13.9)	200	22.2 (14.4)	200	3.2 (15.0)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	20.1 (16.3)	172	23.4 (12.0)	172	3.2 (16.5)
	150 mg	174	20.2 (13.6)	171	27.7 (24.0)	171	7.5 (19.9)
	100 mg + 150 mg	348	20.1 (15.0)	343	25.5 (19.1)	343	5.4 (18.4)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		841	22.9 (16.5)	835	23.8 (16.9)	833	0.9 (16.4)

ALT の基準値：5～45 U/L

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.2.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.2.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.2.1

表 2.7.4-180　AST の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（0～12 週）（SAF）

投与群		ベースライン値（U/L）		12 週最終時			
				実測値（U/L）		ベースラインからの変化量（U/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
プラセボ		101	23.1 (12.8)	100	24.0 (13.5)	100	0.8 (7.9)
ペフィシチニブ	100 mg	104	22.2 (9.5)	102	25.0 (9.0)	102	2.7 (7.1)
	150 mg	102	25.0 (16.9)	101	30.0 (15.5)	101	4.9 (14.6)
	100 mg + 150 mg	206	23.6 (13.7)	203	27.5 (12.8)	203	3.8 (11.5)
エタネルセプト		200	23.2 (10.4)	200	27.5 (20.2)	200	4.3 (18.6)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
プラセボ		170	23.4 (11.9)	169	23.4 (11.2)	169	-0.1 (10.8)
ペフィシチニブ	100 mg	174	23.6 (12.5)	172	27.2 (10.6)	172	3.6 (11.9)
	150 mg	174	23.6 (11.6)	171	29.2 (16.5)	171	5.6 (14.4)
	100 mg + 150 mg	348	23.6 (12.1)	343	28.2 (13.9)	343	4.6 (13.2)

AST の基準値：10～40 U/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.2.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.2.1

表 2.7.4-181　AST の推移：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（全期間）（SAF）

投与群		ベースライン値（U/L）		最終時 [a]			
				実測値（U/L）		ベースラインからの変化量（U/L）	
		例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)	例数	平均値 (SD)
第 3 相試験［CL-RAJ3］							
ペフィシチニブ	100 mg	104	22.2 (9.5)	102	26.7 (11.0)	102	4.3 (10.3)
	150 mg	102	25.0 (16.9)	101	30.2 (12.5)	101	5.1 (16.4)
	100 mg + 150 mg	206	23.6 (13.7)	203	28.4 (11.9)	203	4.7 (13.7)
エタネルセプト		200	23.2 (10.4)	200	27.0 (18.7)	200	3.8 (19.0)
第 3 相試験［CL-RAJ4］							
ペフィシチニブ	100 mg	174	23.6 (12.5)	172	27.8 (10.4)	172	4.2 (12.4)
	150 mg	174	23.6 (11.6)	171	30.7 (18.3)	171	7.0 (16.0)
	100 mg + 150 mg	348	23.6 (12.1)	343	29.2 (14.9)	343	5.6 (14.3)
継続投与試験［CL-RAJ2］							
ペフィシチニブ		841	27.1 (11.9)	835	28.3 (13.1)	833	1.3 (12.6)

AST の基準値：10～40 U/L

a：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］では 52 週又は中止時，継続投与試験［CL-RAJ2］では投与終了時

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.1.2.2.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.1.2.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.1.2.1

表 2.7.4-182　ALT で基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
プラセボ		0/0	6/94 (6.4%)	5/6 (83.3%)	11/100	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	0/0	6/98 (6.1%)	2/4 (50.0%)	8/102	0/0
	150 mg	0/0	14/91 (15.4%)	10/10 (100.0%)	24/101	0/0
	100 mg + 150 mg	0/0	20/189 (10.6%)	12/14 (85.7%)	32/203	0/0
エタネルセプト		0/0	22/192 (11.5%)	6/8 (75.0%)	28/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
プラセボ		0/1	11/157 (7.0%)	7/11 (63.6%)	18/169	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	0/0	18/164 (11.0%)	7/8 (87.5%)	25/172	0/0
	150 mg	0/0	23/161 (14.3%)	8/10 (80.0%)	31/171	0/0
	100 mg + 150 mg	0/0	41/325 (12.6%)	15/18 (83.3%)	56/343	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

ALT の基準値：5～45 U/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.2.3.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.2.3.1

表 2.7.4-183　AST で基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
プラセボ		0/2	7/92 (7.6%)	4/6 (66.7%)	11/100	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	0/1	11/96 (11.5%)	4/5 (80.0%)	15/102	0/0
	150 mg	0/1	13/90 (14.4%)	9/10 (90.0%)	22/101	0/0
	100 mg + 150 mg	0/2	24/186 (12.9%)	13/15 (86.7%)	37/203	0/0
エタネルセプト		0/0	24/186 (12.9%)	10/14 (71.4%)	34/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
プラセボ		0/0	15/162 (9.3%)	6/7 (85.7%)	21/169	0/0
ペフィシチニブ	100 mg	0/1	19/160 (11.9%)	8/11 (72.7%)	27/172	0/0
	150 mg	0/1	26/156 (16.7%)	11/14 (78.6%)	37/171	0/0
	100 mg + 150 mg	0/2	45/316 (14.2%)	19/25 (76.0%)	64/343	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

AST の基準値：10～40 U/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.2.3.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.2.3.1

表 2.7.4-184　ALT で基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/0	16/100 (16.0%)	2/4 (50.0%)	18/104	0/0
	150 mg	0/0	23/92 (25.0%)	10/10 (100.0%)	33/102	0/0
	100 mg + 150 mg	0/0	39/192 (20.3%)	12/14 (85.7%)	51/206	0/0
エタネルセプト		0/0	45/192 (23.4%)	6/8 (75.0%)	51/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/0	37/166 (22.3%)	7/8 (87.5%)	44/174	0/0
	150 mg	0/0	49/162 (30.2%)	8/11 (72.7%)	57/173	0/0
	100 mg + 150 mg	0/0	86/328 (26.2%)	15/19 (78.9%)	101/347	0/0
継続投与試験［CL-RAJ2］						
ペフィシチニブ		0/0	136/774 (17.6%)	57/66 (86.4%)	193/840	0/2

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

ALT の基準値：5～45 U/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.2.3.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.2.3.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.2.2.2

表 2.7.4-185　AST で基準値上限を上回る値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値				
		Low	Normal	High	合計	データなし
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/1	25/98 (25.5%)	4/5 (80.0%)	29/104	0/0
	150 mg	0/1	31/91 (34.1%)	9/10 (90.0%)	40/102	0/0
	100 mg + 150 mg	0/2	56/189 (29.6%)	13/15 (86.7%)	69/206	0/0
エタネルセプト		0/0	52/186 (28.0%)	10/14 (71.4%)	62/200	0/0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
ペフィシチニブ	100 mg	0/1	47/162 (29.0%)	9/11 (81.8%)	56/174	0/0
	150 mg	0/1	59/158 (37.3%)	12/14 (85.7%)	71/173	0/0
	100 mg + 150 mg	0/2	106/320 (33.1%)	21/25 (84.0%)	127/347	0/0
継続投与試験［CL-RAJ2］						
ペフィシチニブ		0/0	168/766 (21.9%)	60/74 (81.1%)	228/840	0/2

該当例数／評価例数（割合%）

Low：基準値下限を下回る，Normal：基準値範囲内，High：基準値上限を上回る

AST の基準値：10～40 U/L

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.2.2.3.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.2.2.3.2，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.2.2.2

表 2.7.4-186　ALT の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF）

投与群		ベースライン値			
		0	1	2	3
プラセボ					
Post-Baseline	2	1/94 (1.1%)	1/6 (16.7%)	0/0	0/0
	3	0/94	0/6	0/0	0/0
	4	0/94	0/6	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg					
Post-Baseline	2	0/98	0/4	0/0	0/0
	3	0/98	0/4	0/0	0/0
	4	0/98	0/4	0/0	0/0
ペフィシチニブ 150 mg					
Post-Baseline	2	0/91	1/10 (10.0%)	0/0	0/0
	3	0/91	0/10	0/0	0/0
	4	0/91	0/10	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg					
Post-Baseline	2	0/189	1/14 (7.1%)	0/0	0/0
	3	0/189	0/14	0/0	0/0
	4	0/189	0/14	0/0	0/0
エタネルセプト					
Post-Baseline	2	1/192 (0.5%)	0/8	0/0	0/0
	3	1/192 (0.5%)	1/8 (12.5%)	0/0	0/0
	4	0/192	0/8	0/0	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 0: 正常範囲内, Grade 1: ULN < ≤ 3.0 × ULN, Grade 2: 3.0 × ULN < ≤ 5.0 × ULN, Grade 3: 5.0 × ULN < ≤ 20.0 × ULN, Grade 4: > 20.0 × ULN

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.4.1

表 2.7.4-187　ALT の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値			
		0	1	2	3
プラセボ					
Post-Baseline	2	0/157	1/11 (9.1%)	0/0	0/0
	3	0/157	0/11	0/0	0/0
	4	0/157	0/11	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg					
Post-Baseline	2	0/164	0/7	0/1	0/0
	3	0/164	0/7	0/1	0/0
	4	0/164	0/7	0/1	0/0
ペフィシチニブ 150 mg					
Post-Baseline	2	1/161 (0.6%)	3/10 (30.0%)	0/0	0/0
	3	0/161	0/10	0/0	0/0
	4	0/161	0/10	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg					
Post-Baseline	2	1/325 (0.3%)	3/17(17.6%)	0/1	0/0
	3	0/325	0/17	0/1	0/0
	4	0/325	0/17	0/1	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 0: 正常範囲内, Grade 1: ULN < ≤ 3.0 × ULN, Grade 2: 3.0 × ULN < ≤ 5.0 × ULN, Grade 3: 5.0 × ULN < ≤ 20.0 × ULN, Grade 4: > 20.0 × ULN

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.4.1

表 2.7.4-188　AST の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF）

投与群		ベースライン値			
		0	1	2	3
プラセボ					
Post-Baseline	2	1/92 (1.1%)	0/6	0/0	0/0
	3	0/92	0/6	0/0	0/0
	4	0/92	0/6	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg					
Post-Baseline	2	0/96	0/5	0/0	0/0
	3	0/96	0/5	0/0	0/0
	4	0/96	0/5	0/0	0/0
ペフィシチニブ 150 mg					
Post-Baseline	2	0/90	0/10	0/0	0/0
	3	0/90	0/10	0/0	0/0
	4	0/90	0/10	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg					
Post-Baseline	2	0/186	0/15	0/0	0/0
	3	0/186	0/15	0/0	0/0
	4	0/186	0/15	0/0	0/0
エタネルセプト					
Post-Baseline	2	2/186 (1.1%)	0/14	0/0	0/0
	3	2/186(1.1%)	1/14 (7.1%)	0/0	0/0
	4	0/186	0/14	0/0	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 0: 正常範囲内, Grade 1: ULN < ≤ 3.0 × ULN, Grade 2: 3.0 × ULN < ≤ 5.0 × ULN, Grade 3: 5.0 × ULN < ≤ 20.0 × ULN, Grade 4: > 20.0 × ULN

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.4.1

表 2.7.4-189　AST の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値			
		0	1	2	3
プラセボ					
Post-Baseline	2	0/162	0/6	1/1 (100.0%)	0/0
	3	0/162	0/6	0/1	0/0
	4	0/162	0/6	0/1	0/0
ペフィシチニブ 100 mg					
Post-Baseline	2	0/160	0/10	0/1	0/0
	3	0/160	0/10	0/1	0/0
	4	0/160	0/10	0/1	0/0
ペフィシチニブ 150 mg					
Post-Baseline	2	0/156	1/14 (7.1%)	0/0	0/0
	3	0/156	0/14	0/0	0/0
	4	0/156	0/14	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg					
Post-Baseline	2	0/316	1/24 (4.2%)	0/1	0/0
	3	0/316	0/24	0/1	0/0
	4	0/316	0/24	0/1	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 0: 正常範囲内, Grade 1: ULN < ≤ 3.0 × ULN, Grade 2: 3.0 × ULN < ≤ 5.0 × ULN, Grade 3: 5.0 × ULN < ≤ 20.0 × ULN, Grade 4: > 20.0 × ULN

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.4.1

表 2.7.4-190　ALT の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF）

投与群		ベースライン値			
		0	1	2	3
ペフィシチニブ 100 mg					
Post-Baseline	2	0/100	0/4	0/0	0/0
	3	0/100	0/4	0/0	0/0
	4	0/100	0/4	0/0	0/0
ペフィシチニブ 150 mg					
Post-Baseline	2	2/92 (2.2%)	1/10 (10.0%)	0/0	0/0
	3	0/92	0/10	0/0	0/0
	4	0/92	0/10	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg					
Post-Baseline	2	2/192 (1.0%)	1/14 (7.1%)	0/0	0/0
	3	0/192	0/14	0/0	0/0
	4	0/192	0/14	0/0	0/0
エタネルセプト					
Post-Baseline	2	2/192 (1.0%)	1/8 (12.5%)	0/0	0/0
	3	3/192 (1.6%)	1/8 (12.5%)	0/0	0/0
	4	0/192	0/8	0/0	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 0: 正常範囲内, Grade 1: ULN < ≤ 3.0 × ULN, Grade 2: 3.0 × ULN < ≤ 5.0 × ULN, Grade 3: 5.0 × ULN < ≤ 20.0 × ULN, Grade 4: > 20.0 × ULN

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.4.2

表 2.7.4-191　ALT の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値			
		0	1	2	3
ペフィシチニブ 100 mg					
Post-Baseline	2	1/166 (0.6%)	2/7 (28.6%)	0/1	0/0
	3	0/166	0/7	0/1	0/0
	4	0/166	0/7	0/1	0/0
ペフィシチニブ 150 mg					
Post-Baseline	2	4/162 (2.5%)	4/11 (36.4%)	0/0	0/0
	3	1/162 (0.6%)	1/11 (9.1%)	0/0	0/0
	4	0/162	0/11	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg					
Post-Baseline	2	5/328 (1.5%)	6/18 (33.3%)	0/1	0/0
	3	1/328 (0.3%)	1/18 (5.6%)	0/1	0/0
	4	0/328	0/18	0/1	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 0: 正常範囲内, Grade 1: ULN < ≤ 3.0 × ULN, Grade 2: 3.0 × ULN < ≤ 5.0 × ULN, Grade 3: 5.0 × ULN < ≤ 20.0 × ULN, Grade 4: > 20.0 × ULN

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.4.2

表 2.7.4-192　ALT の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値			
		0	1	2	3
ペフィシチニブ					
Post-Baseline	2	2/774 (0.3%)	2/63 (3.2%)	1/3 (33.3%)	0/0
	3	1/774 (0.1%)	1/63 (1.6%)	1/3 (33.3%)	0/0
	4	0/774	0/63	0/3	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 0: 正常範囲内, Grade 1: ULN < ≤ 3.0 × ULN, Grade 2: 3.0 × ULN < ≤ 5.0 × ULN, Grade 3: 5.0 × ULN < ≤ 20.0 × ULN, Grade 4: > 20.0 × ULN

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.3

表 2.7.4-193　AST の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］（SAF）

投与群		ベースライン値			
		0	1	2	3
ペフィシチニブ 100 mg					
Post-Baseline	2	1/98 (1.0%)	0/5	0/0	0/0
	3	0/98	0/5	0/0	0/0
	4	0/98	0/5	0/0	0/0
ペフィシチニブ 150 mg					
Post-Baseline	2	1/91 (1.1%)	0/10	0/0	0/0
	3	0/91	0/10	0/0	0/0
	4	0/91	0/10	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg					
Post-Baseline	2	2/189 (1.1%)	0/15	0/0	0/0
	3	0/189	0/15	0/0	0/0
	4	0/189	0/15	0/0	0/0
エタネルセプト					
Post-Baseline	2	3/186 (1.6%)	1/14 (7.1%)	0/0	0/0
	3	3/186 (1.6%)	1/14 (7.1%)	0/0	0/0
	4	0/186	0/14	0/0	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 0: 正常範囲内, Grade 1: ULN < ≤ 3.0 × ULN, Grade 2: 3.0 × ULN < ≤ 5.0 × ULN, Grade 3: 5.0 × ULN < ≤ 20.0 × ULN, Grade 4: > 20.0 × ULN

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.4.2

表 2.7.4-194　AST の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ベースライン値			
		0	1	2	3
ペフィシチニブ 100 mg					
Post-Baseline	2	0/162	2/10 (20.0%)	0/1	0/0
	3	0/162	0/10	0/1	0/0
	4	0/162	0/10	0/1	0/0
ペフィシチニブ 150 mg					
Post-Baseline	2	2/158 (1.3%)	2/14 (14.3%)	0/0	0/0
	3	1/158 (0.6%)	0/14	0/0	0/0
	4	0/158	0/14	0/0	0/0
ペフィシチニブ 100 mg + 150 mg					
Post-Baseline	2	2/320 (0.6%)	4/24 (16.7%)	0/1	0/0
	3	1/320 (0.3%)	0/24	0/1	0/0
	4	0/320	0/24	0/1	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 0: 正常範囲内, Grade 1: ULN < ≤ 3.0 × ULN, Grade 2: 3.0 × ULN < ≤ 5.0 × ULN, Grade 3: 5.0 × ULN < ≤ 20.0 × ULN, Grade 4: > 20.0 × ULN

Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.4.2

表 2.7.4-195　AST の NCI-CTCAE 重症度にてベースライン以降に Grade 2 以上の値が認められた患者の割合（全期間）：継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ベースライン値			
		0	1	2	3
ペフィシチニブ					
Post-Baseline	2	1/766 (0.1%)	5/72 (6.9%)	1/2 (50.0%)	0/0
	3	2/766 (0.3%)	1/72 (1.4%)	1/2 (50.0%)	0/0
	4	0/766	0/72	0/2	0/0

該当例数／評価例数（割合%）

NCI-CTCAE 重症度における Grade の定義：Grade 0: 正常範囲内, Grade 1: ULN < ≤3.0 × ULN, Grade 2: 3.0 × ULN < ≤5.0 × ULN, Grade 3: 5.0 × ULN < ≤20.0 × ULN, Grade 4: > 20.0 × ULN

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.3

表 2.7.4-196　ALT, AST 及び総ビリルビンのカテゴリー分類（0～12 週）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		プラセボ	ペフィシチニブ			エタネルセプト
			100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］						
ALT	≥ 1 x ULN, < 2 x ULN	8/100 (8.0%)	9/102 (8.8%)	21/101 (20.8%)	30/203 (14.8%)	17/200 (8.5%)
	≥ 2 x ULN, < 3 x ULN	1/100 (1.0%)	0/102	2/101 (2.0%)	2/203 (1.0%)	8/200 (4.0%)
	≥ 3 x ULN	2/100 (2.0%)	0/102	1/101 (1.0%)	1/203 (0.5%)	3/200 (1.5%)
AST	≥ 1 x ULN, < 2 x ULN	9/100 (9.0%)	13/102 (12.7%)	17/101 (16.8%)	30/203 (14.8%)	27/200 (13.5%)
	≥ 2 x ULN, < 3 x ULN	1/100 (1.0%)	2/102 (2.0%)	5/101 (5.0%)	7/203 (3.4%)	2/200 (1.0%)
	≥ 3 x ULN	1/100 (1.0%)	0/102	0/101	0/203	5/200 (2.5%)
総ビリルビン	> 1.5 x ULN	0/100	0/102	1/101 (1.0%)	1/203 (0.5%)	1/200 (0.5%)
ALT 及び／又は AST > 3 x ULN 又は総ビリルビン> 2 x ULN		2/100 (2.0%)	0	1/101 (1.0%)	1/203 (0.5%)	6/200 (3.0%)
ALT 及び／又は AST > 3 x ULN かつ総ビリルビン> 2 x ULN		0	0	0	0	0
第 3 相試験［CL-RAJ4］						
ALT	≥ 1 x ULN, < 2 x ULN	12/169 (7.1%)	20/172 (11.6%)	25/171 (14.6%)	45/343 (13.1%)	-
	≥ 2 x ULN, < 3 x ULN	5/169 (3.0%)	5/172 (2.9%)	3/171 (1.8%)	8/343 (2.3%)	-
	≥ 3 x ULN	1/169 (0.6%)	0/172	4/171 (2.3%)	4/343 (1.2%)	-
AST	≥ 1 x ULN, < 2 x ULN	21/169 (12.4%)	28/172 (16.3%)	29/171 (17.0%)	57/343 (16.6%)	-
	≥ 2 x ULN, < 3 x ULN	2/169 (1.2%)	2/172 (1.2%)	7/171 (4.1%)	9/343 (2.6%)	-
	≥ 3 x ULN	1/169 (0.6%)	0/172	1/171 (0.6%)	1/343 (0.3%)	-
総ビリルビン	> 1.5 x ULN	1/169 (0.6%)	0/172	2/171 (1.2%)	2/343 (0.6%)	-
ALT 及び／又は AST > 3 x ULN 又は総ビリルビン> 2 x ULN		1/169 (0.6%)	0	4/171 (2.3%)	4/343 (1.2%)	-
ALT 及び／又は AST > 3 x ULN かつ総ビリルビン> 2 x ULN		0	0	0	0	-

該当例数／評価例数（割合%）

ULN：基準値上限（ALT：45 U/L，AST：40 U/L，総ビリルビン：20.5 µmol/L）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.1.1，Table 12.6.2.3.2.1，Table 12.6.2.3.4.1，Table 12.6.2.6.1.1，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.1.1，Table 12.6.2.3.2.1，Table 12.6.2.3.4.1，Table 12.6.2.6.1.1

表 2.7.4-197　ALT，AST 及び総ビリルビンのカテゴリー分類（全期間）：第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ			エタネルセプト
		100 mg	150 mg	100 mg + 150 mg	
第 3 相試験［CL-RAJ3］					
ALT	≥ 1 x ULN, < 2 x ULN	16/104 (15.4%)	24/102 (23.5%)	40/206 (19.4%)	36/200 (18.0%)
	≥ 2 x ULN, < 3 x ULN	3/104 (2.9%)	6/102 (5.9%)	9/206 (4.4%)	9/200 (4.5%)
	≥ 3 x ULN	0/104	3/102 (2.9%)	3/206 (1.5%)	7/200 (3.5%)
AST	≥ 1 x ULN, < 2 x ULN	24/104 (23.1%)	31/102 (30.4%)	55/206 (26.7%)	50/200 (25.0%)
	≥ 2 x ULN, < 3 x ULN	4/104 (3.8%)	8/102 (7.8%)	12/206 (5.8%)	6/200 (3.0%)
	≥ 3 x ULN	1/104 (1.0%)	1/102 (1.0%)	2/206 (1.0%)	8/200 (4.0%)
総ビリルビン	> 1.5 x ULN	3/104 (2.9%)	1/102 (1.0%)	4/206 (1.9%)	6/200 (3.0%)
ALT 及び／又は AST > 3 x ULN 又は総ビリルビン> 2 x ULN		1/104 (1.0%)	3/102 (2.9%)	4/206 (1.9%)	12/200 (6.0%)
ALT 及び／又は AST > 3 x ULN かつ総ビリルビン> 2 x ULN		0	0	0	0
第 3 相試験［CL-RAJ4］					
ALT	≥ 1 x ULN, < 2 x ULN	36/174 (20.7%)	44/173 (25.4%)	80/347 (23.1%)	-
	≥ 2 x ULN, < 3 x ULN	5/174 (2.9%)	5/173 (2.9%)	10/347 (2.9%)	-
	≥ 3 x ULN	3/174 (1.7%)	10/173 (5.8%)	13/347 (3.7%)	-
AST	≥ 1 x ULN, < 2 x ULN	51/174 (29.3%)	57/173 (32.9%)	108/347 (31.1%)	-
	≥ 2 x ULN, < 3 x ULN	5/174 (2.9%)	10/173 (5.8%)	15/347 (4.3%)	-
	≥ 3 x ULN	2/174 (1.1%)	6/173 (3.5%)	8/347 (2.3%)	-
総ビリルビン	> 1.5 x ULN	1/174 (0.6%)	11/173 (6.4%)	12/347 (3.5%)	-
ALT 及び／又は AST > 3 x ULN 又は総ビリルビン> 2 x ULN		4/174 (2.3%)	11/173 (6.4%)	15/347 (4.3%)	-
ALT 及び／又は AST > 3 x ULN かつ総ビリルビン> 2 x ULN		0	0	0	-

該当例数／評価例数（割合%）

ULN：基準値上限（ALT：45 U/L，AST：40 U/L，総ビリルビン：20.5 μmol/L）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Table 12.6.2.3.1.2，Table 12.6.2.3.2.2，Table 12.6.2.3.4.2，Table 12.6.2.6.1.2，CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Table 12.6.2.3.1.2，Table 12.6.2.3.2.2，Table 12.6.2.3.4.2，Table 12.6.2.6.1.2

表 2.7.4-198　ALT, AST 及び総ビリルビンのカテゴリー分類（全期間）: 継続投与試験［CL-RAJ2］（SAF）

投与群		ペフィシチニブ
ALT	≥ 1 x ULN，< 2 x ULN	168/842 (20.0%)
	≥ 2 x ULN，< 3 x ULN	25/842 (3.0%)
	≥ 3 x ULN	8/842 (1.0%)
AST	≥ 1 x ULN，< 2 x ULN	216/842 (25.7%)
	≥ 2 x ULN，< 3 x ULN	21/842 (2.5%)
	≥ 3 x ULN	11/842 (1.3%)
総ビリルビン	> 1.5 x ULN	25/842 (3.0%)
ALT 及び／又は AST > 3 x ULN 又は総ビリルビン> 2 x ULN		14/842 (1.7%)
ALT 及び／又は AST > 3 x ULN かつ総ビリルビン> 2 x ULN		0

該当例数／評価例数（割合%）

ULN：基準値上限（ALT：45 U/L，AST：40 U/L，総ビリルビン：20.5 µmol/L）

Source：CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Table 12.6.2.4.1，Table 12.6.2.4.2，Table 12.6.2.4.4，Table 12.6.2.5.1

2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1　バイタルサイン

バイタルサインの評価項目である収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数及び体温の平均値について，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］のいずれでも特記すべき変動はみられなかった。

2.7.4.4.2　体重

体重の平均値について，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］のいずれでも特記すべき変動はみられなかった。

2.7.4.4.3　心電図

心電図検査で認められた臨床的に重要な異常所見については，第 3 相試験［CL-RAJ3］では治験薬投与開始後に 3 例（本剤 100 mg の 1 例及びエタネルセプトの 2 例）で新たに認められた。このうち本剤 100 mg の 1 例では有害事象（心電図 QT 延長）と判断された。第 3 相試験［CL-RAJ4］では，臨床的に重要な異常所見は治験薬投与開始後に 5 例（本剤 100 mg の 3 例，本剤 150 mg の 1 例及び 28 週時にプラセボから本剤 100 mg に切り替えた 1 例）で新たに認められた。このうち本剤 100 mg の 2 例では有害事象（それぞれ洞性頻脈，洞性不整脈）と判断された。継続投与試験［CL-RAJ2］では，臨床的に重要な異常所見は治験薬投与開始後に 4 例で新たに認められた。このうち 2 例では有害事象（それぞれ心電図 T 波逆転，心電図 ST 部分）と判断された。なお，このほかの 1 例で認められた異常所見は有害事象の狭心症及び心不全に伴うものであった。

QT 間隔の評価については，2.7.4.2.1.5.8　QT 間隔に関連する有害事象の項に記載した。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

内因性要因として，主な患者背景について有害事象全体の発現割合のサブグループ解析を行い表 2.7.4-199 に示した。肝機能障害の合併症の有無については，肝機能障害の合併症を有する患者ではいずれの投与でも発現割合が 100.0%であり，「なし」の患者よりも「あり」の患者での発現割合が高い傾向がみられた。性別，年齢，体重及び推定糸球体濾過量（eGFR）については，各サブグループの有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.4-199　有害事象発現割合の内因性要因によるサブグループ解析（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）				継続投与試験［CL-RAJ2］
		ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)	ペフィシチニブ全例 (N=843)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)		
性別	男性	77/83 (92.8%)	60/73 (82.2%)	137/156 (87.8%)	54/62 (87.1%)	189/224 (84.4%)
	女性	169/195 (86.7%)	182/203 (89.7%)	351/398 (88.2%)	124/138 (89.9%)	568/619 (91.8%)
年齢	< 65 歳	177/199 (88.9%)	176/206 (85.4%)	353/405 (87.2%)	136/154 (88.3%)	556/623 (89.2%)
	≥ 65 歳	69/79 (87.3%)	66/70 (94.3%)	135/149 (90.6%)	42/46 (91.3%)	201/220 (91.4%)
体重	≤ 40.0 kg	7/7 (100.0%)	7/9 (77.8%)	14/16 (87.5%)	6/8 (75.0%)	18/19 (94.7%)
	40.0 < ≤ 60.0 kg	145/167 (86.8%)	144/163 (88.3%)	289/330 (87.6%)	107/119 (89.9%)	445/487 (91.4%)
	60.0 < ≤ 80.0 kg	77/87 (88.5%)	79/89 (88.8%)	156/176 (88.6%)	60/66 (90.9%)	243/276 (88.0%)
	> 80.0 kg	17/17 (100.0%)	11/14 (78.6%)	28/31 (90.3%)	5/7 (71.4%)	51/61 (83.6%)
	不明	-	1/1 (100.0%)	1/1 (100.0%)	-	-
肝機能障害の合併症の有無 [b]	なし	219/251 (87.3%)	199/233 (85.4%)	418/484 (86.4%)	152/174 (87.4%)	687/773 (88.9%)
	あり	27/27 (100.0%)	43/43 (100.0%)	70/70 (100.0%)	26/26 (100.0%)	70/70 (100.0%)
eGFR（開始時）	≥ 90 mL/min/1.73 m^2	106/122 (86.9%)	116/138 (84.1%)	222/260 (85.4%)	68/83 (81.9%)	119/137 (86.9%)
	60 ≤ < 90 mL/min/1.73 m^2	127/142 (89.4%)	109/120 (90.8%)	236/262 (90.1%)	97/101 (96.0%)	344/393 (87.5%)
	30 ≤ < 60 mL/min/1.73 m^2	13/14 (92.9%)	17/18 (94.4%)	30/32 (93.8%)	13/16 (81.3%)	101/111 (91.0%)

該当例数／評価例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

b：肝機能障害の合併症は，Hepatic disorders（SMQ）の定義に分類されるものとした

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.1.S.A，Table 2.7.4.5.2.S.A，Table 2.7.4.5.3.S.A，Table 2.7.4.5.9.S.A，Table 2.7.4.5.10.S.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.5.1.S.B，Table 2.7.4.5.2.S.B，Table 2.7.4.5.3.S.B，Table 2.7.4.5.9.S.B，Table 2.7.4.5.10.S.B

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因として，関節リウマチに対する主な前治療及び併用薬について有害事象全体の発現割合のサブグループ解析を行い表 2.7.4-200 に示した。Biologic-DMARD による前治療の有無，併用 DMARD の種類（開始時），併用 MTX の用量（開始時），ステロイド併用（開始時）の有無及び併用ステロイドの用量（開始時）のいずれについても，各サブグループの有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

表 2.7.4-200　有害事象発現割合の外因性要因によるサブグループ解析（SAF）

サブグループ因子		第 3 相試験併合（全期間）				継続投与試験［CL-RAJ2］
		ペフィシチニブ [a]			エタネルセプト (N=200)	ペフィシチニブ全例 (N=843)
		100 mg (N=278)	150 mg (N=276)	100 mg + 150 mg (N=554)		
Biologic-DMARD による前治療	なし	205/231 (88.7%)	212/236 (89.8%)	417/467 (89.3%)	143/162 (88.3%)	608/674 (90.2%)
	あり	41/47 (87.2%)	30/40 (75.0%)	71/87 (81.6%)	35/38 (92.1%)	149/169 (88.2%)
併用 DMARD の種類（開始時）	MTX	209/237 (88.2%)	207/236 (87.7%)	416/473 (87.9%)	106/117 (90.6%)	480/549 (87.4%)
	MTX 以外の DMARD のみ	26/28 (92.9%)	24/27 (88.9%)	50/55 (90.9%)	53/59 (89.8%)	57/60 (95.0%)
	併用なし	11/13 (84.6%)	11/13 (84.6%)	22/26 (84.6%)	19/24 (79.2%)	220/234 (94.0%)
併用 MTX の用量（開始時）	併用なし	38/43 (88.4%)	37/42 (88.1%)	75/85 (88.2%)	72/83 (86.7%)	288/306 (94.1%)
	0 < ≤ 8 mg/週	64/76 (84.2%)	83/92 (90.2%)	147/168 (87.5%)	38/41 (92.7%)	217/242 (89.7%)
	8 < ≤ 12 mg/週	109/118 (92.4%)	92/104 (88.5%)	201/222 (90.5%)	27/31 (87.1%)	191/216 (88.4%)
	> 12 mg/週	35/41 (85.4%)	30/38 (78.9%)	65/79 (82.3%)	41/45 (91.1%)	61/79 (77.2%)
ステロイド併用（開始時）	なし	120/134 (89.6%)	120/135 (88.9%)	240/269 (89.2%)	103/111 (92.8%)	387/432 (89.6%)
	あり	126/144 (87.5%)	122/141 (86.5%)	248/285 (87.0%)	75/89 (84.3%)	370/411 (90.0%)
併用ステロイドの用量（開始時）	併用なし	120/134 (89.6%)	120/135 (88.9%)	240/269 (89.2%)	103/111 (92.8%)	387/432 (89.6%)
	0 < ≤ 5 mg/日	101/116 (87.1%)	97/109 (89.0%)	198/225 (88.0%)	56/68 (82.4%)	309/341 (90.6%)
	> 5 mg/日	25/28 (89.3%)	25/32 (78.1%)	50/60 (83.3%)	19/21 (90.5%)	61/70 (87.1%)

該当例数／評価例数（割合%）

a：プラセボ投与からペフィシチニブ投与へ切り替えた患者は含まない

Source : CTD 解析報告書 1（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.4.S.A，Table 2.7.4.5.5.S.A，Table 2.7.4.5.6.S.A，Table 2.7.4.5.7.S.A，Table 2.7.4.5.8.S.A，CTD 解析報告書 3（5.3.5.3-3）Table 2.7.4.5.4.S.B，Table 2.7.4.5.5.S.B，Table 2.7.4.5.6.S.B，Table 2.7.4.5.7.S.B，Table 2.7.4.5.8.S.B

2.7.4.5.3　薬物相互作用

本剤の薬物相互作用を検討した臨床試験では，特筆すべき安全性上の問題は認められなかった。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象とした試験は実施していない。後期第 2 相試験［CL-RAJ1］，第 3 相試験［CL-RAJ3］，第 3 相試験［CL-RAJ4］及び継続投与試験［CL-RAJ2］では，本剤投与例で計 2 例の妊娠例が報告された。このうち，1 例（継続投与試験［CL-RAJ2］）では被験者のパートナーが妊娠し，出産及び新生児に異常はなかったが，被験者自身が妊娠した 1 例（後期第 2 相試験［CL-RAJ1］）では自然流産に至った。なお，第 3 相試験［CL-RAJ3］のエタネルセプト投与例の 1 例で妊娠が認められ，稽留流産に至った。

2.7.4.5.5　過量投与

いずれの試験においても，過量投与の報告はなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

いずれの試験においても，薬物乱用，薬物依存又は薬物乱用に関連する可能性のある報告はなかった。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

いずれの試験においても，離脱症状および反跳現象の報告はなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

いずれの試験においても，感覚又は協調運動の機能悪化の報告はなかった。また，自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関連する報告もなかった。

2.7.4.6　市販後データ

本剤はいずれの国においても未承認であるため，市販後データの収集は行っていない。

2.7.4.7　参考文献

Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006;295:2275-85.

Curtis JR, Lanas A, John A, Johnson DA, Schulman KL. Factors associated with gastrointestinal perforation in a cohort of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64:1819-28.

Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, et al. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 2011;63:346-51.

Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. Arthritis Rheumatol. 2017;69:506-17.

Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. Anticancer Res. 2012;32:1119-36.

Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, et al. Short QT Syndrome: a familial cause of sudden death. Circulation. 2003;108:965-70.

Genovese MC, Smolen JS, Takeuchi T, Hyslop D, Macias WL, Rooney TP, et al. Safety profile of baricitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 5.5 years: an updated integrated safety analysis (abstract). Arthritis Rheumatol. 2017;69 (Suppl 10).

Gussak I, Brugada P, Brugada J, Wright RS, Kopecky SL, Chaitman BR, et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? Cardiology. 2000;94:99-102.

Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, et al. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: a nationwide cohort study in Japan. Mod Rheumatol. 2016;26:642-50.

Hashimoto A, Chiba N, Tsuno H, Komiya A, Furukawa H, Matsui T, et al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. J Rheumatol. 2015;42:564-71.

Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Jpn J Clin Oncol. 2015;45:884-91.

循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2011 年度合同研究班報告）．虚血性心疾患の一次予防ガイドライン（2012 年改訂版）．2012.

川人豊．関節リウマチにおける消化管病変．臨床リウマチ．2007;19:11-6.

Krathen MS, Gottlieb AB, Mease PJ. Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2010;37:2205-15.

Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: risk and prophylaxis recommendations. World J Gastroenterol. 2015;21:10274-89.

日本感染症学会，日本化学療法学会．JAID/JSC 感染症治療ガイドライン－呼吸器感染症－．日化療誌．2014;62:1-109.

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．克誠堂出版．2014.

Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2004;50:1761-9.

Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. Arthritis Res Ther. 2011;13:R141.

Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. Arthritis Rheum. 2007;57:1431-8.

Souto A, Salgado E, Maneiro JR, Mera A, Carmona L, Gómez-Reino JJ. Lipid profile changes in patients with chronic inflammatory arthritis treated with biologic agents and tofacitinib in randomized clinical trials: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheumatol. 2015;67:117-27.

Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008;67:189-94.

Tanaka Y, Atsumi T, Amano K, Harigai M, Ishii T, Kawaguchi O, et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with rheumatoid arthritis: subgroup analyses of four multinational phase 3 randomized trials. Mod Rheumatol. 2017. doi: 10.1080/14397595.2017.1392057.

Taylor PC, Kremer JM, Emery P, Zuckerman SH, Ruotolo G, Zhong J, et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. Ann Rheum Dis. 2018;0:1-8.

外山望．本邦における帯状疱疹の大規模疫学調査．宮崎医会誌．2011;35:7-17.

浦野和子，谷口敦夫．帯状疱疹．リウマチ科．2009;42;39-44.

Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol. 2014;66:2675-84.

Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. J Rheumatol. 2014;41:837-52.

Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk of gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologic treatments. Arthritis Rheumatol. 2016;68:2612-7.

Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, et al. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2011;31:1487-92.

吉永泰彦．関節リウマチにおける結核と TNF 阻害療法の影響．結核．2010;85:37-9.

2.7.4.8 付録

表 2.7.4.8-1 重篤な有害事象の一覧：第 3 相試験［CL-RAJ3］

被験者番号	発現時の投与薬剤	年齢・性別実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
A00801	ペフィシチニブ 100 mg	67 歳男性 日本	良性前立腺肥大症	Day 282 未回復	Grade 1（軽度）	休薬・中断	未回復	否定できる
A07105	ペフィシチニブ 100 mg	86 歳男性 日本	結腸癌	Day 140 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	否定できる
A07502	ペフィシチニブ 100 mg	55 歳女性 日本	橈骨骨折	Day 307 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	否定できる
A12501	ペフィシチニブ 100 mg	68 歳女性 日本	倦怠感	Day 9 Day 51	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
			肺炎球菌性肺炎	Day 329 Day 350	Grade 2（中等度）	中止	回復	関連あるかもしれない
A13302	ペフィシチニブ 100 mg	68 歳男性 日本	十二指腸潰瘍	Day 2 Day 53	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
A50101	ペフィシチニブ 100 mg	45 歳男性 韓国	関節リウマチ	Day 4 未回復	Grade 3（高度）	中止	未回復	否定できる
A70906	ペフィシチニブ 100 mg	65 歳女性 台湾	胃潰瘍	Day 100 未回復	Grade 1（軽度）	休薬・中断	軽快	関連あるかもしれない
			胃癌	Day 147 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
A04105	ペフィシチニブ 150 mg	77 歳女性 日本	脊椎圧迫骨折	Day 249 Day 306	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
A05903	ペフィシチニブ 150 mg	65 歳女性 日本	咽頭炎	Day 159 Day 190	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
A09502	ペフィシチニブ 150 mg	60 歳男性 日本	ニューモシスティスジロヴェシ肺炎	Day 57 Day 85	Grade 4（生命を脅かす）	中止	回復	たぶん関連あり
A09701	ペフィシチニブ 150 mg	64 歳女性 日本	脊椎圧迫骨折	Day 110 Day 197	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
A12002	ペフィシチニブ 150 mg	52 歳女性 日本	薬物過敏症	Day 319 Day 320	Grade 2（中等度）	変更なし	回復	否定できる
			回転性めまい	Day 319 Day 320	Grade 2（中等度）	変更なし	回復	否定できる
			気管支鏡検査	Day 344 Day 358	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
A12601	ペフィシチニブ 150 mg	53 歳女性 日本	アナフィラキシーショック	Day 153 Day 155	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
A13809	ペフィシチニブ 150 mg	60 歳男性 日本	足骨折	Day 12 Day 120	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
A70903	ペフィシチニブ 150 mg	57 歳男性 台湾	肝酵素上昇	Day 218 Day 252	Grade 3（高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
A02401	ペフィシチニブ 100 mg [e]	77 歳男性 日本	前立腺摘除	Day 163 Day 197	Grade 2（中等度）	休薬・中断	回復	否定できる
A06303	プラセボ	68 歳女性 日本	発熱性好中球減少症	Day 34 Day 60	Grade 4（生命を脅かす）	中止	回復	否定できる
			血小板減少症	Day 34 Day 60	Grade 4（生命を脅かす）	中止	回復	否定できる

被験者番号	発現時の投与薬剤	年齢・性別実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
A14102	ペフィシチニブ 100 mg [e]	80 歳女性 日本	結腸ポリープ	Day 255 Day 256	Grade 2（中等度）	変更なし	回復	否定できる
			高血圧	Day 344 Day 346	Grade 2（中等度）	変更なし	回復	否定できる
A15308	ペフィシチニブ 100 mg [e]	55 歳女性 日本	乳癌	Day 216 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
A50612	プラセボ	62 歳女性 韓国	腱断裂	Day 43 Day 102	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
A51003	ペフィシチニブ 100 mg [e]	52 歳女性 韓国	ヘルペス性状湿疹	Day 223 Day 237	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
A00307	ペフィシチニブ 150 mg [f]	47 歳女性 日本	腎障害	Day 225 Day 379	Grade 4（生命を脅かす）	中止	回復	たぶん関連あり
A03806	プラセボ	46 歳男性 日本	関節リウマチ	Day 8 Day 79	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
A04902	ペフィシチニブ 150 mg [f]	65 歳女性 日本	出血性胃潰瘍	Day 214 Day 280	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
A06406	ペフィシチニブ 150 mg [f]	56 歳男性 日本	社会的入院	Day 156 Day 164	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
			社会的入院	Day 179 Day 242	Grade 3（高度）	該当せず	回復	否定できる
A10701	プラセボ	65 歳女性 日本	回転性めまい	Day 17 Day 113	Grade 3（高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
A11801	ペフィシチニブ 150 mg [f]	79 歳女性 日本	肺炎	Day 225 Day 330	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
A16203	ペフィシチニブ 150 mg [f]	65 歳男性 日本	大腸炎	Day 157 Day 195	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
A00403	エタネルセプト	31 歳女性 日本	咽頭扁桃炎	Day 131 Day 141	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
A01707	エタネルセプト	55 歳女性 日本	感染性腸炎	Day 373 Day 396	Grade 3（高度）	該当せず	回復	否定できる
A03507	エタネルセプト	56 歳女性 日本	間質性肺疾患	Day 66 Day 91	Grade 3（高度）	中止	回復	たぶん関連あり
A03701	エタネルセプト	61 歳男性 日本	膝蓋骨骨折	Day 305 Day 350	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
A05202	エタネルセプト	70 歳女性 日本	白内障手術	Day 107 Day 120	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
A06902	エタネルセプト	46 歳女性 日本	甲状腺癌	Day 381 Day 547	Grade 4（生命を脅かす）	該当せず	死亡	関連あるかもしれない
A07707	エタネルセプト	49 歳男性 日本	器質化肺炎	Day 153 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	たぶん関連あり
A07805	エタネルセプト	53 歳男性 日本	器質化肺炎	Day 255 Day 441	Grade 3（高度）	中止	回復	たぶん関連あり
A09001	エタネルセプト	60 歳女性 日本	脂肪肝	Day 393 Day 456	Grade 2（中等度）	該当せず	回復	否定できる
A09903	エタネルセプト	68 歳男性 日本	肺炎	Day 79 未回復	Grade 3（高度）	休薬・中断	軽快	たぶん関連あり
A10804	エタネルセプト	78 歳女性 日本	白内障手術	Day 127 Day 145	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
A12006	エタネルセプト	59 歳男性 日本	肺炎	Day 346 未回復	Grade 3（高度）	休薬・中断	軽快	関連あるかもしれない

被験者番号	発現時の投与薬剤	年齢・性別実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
A13305	エタネルセプト	64 歳男性 日本	横紋筋融解	Day 82 Day 100	Grade 3（高度）	該当せず	回復	関連あるかもしれない
			肝機能異常	Day 84 Day 120	Grade 3（高度）	該当せず	回復	関連あるかもしれない
A14202	エタネルセプト	51 歳男性 日本	上腕骨骨折	Day 372 未回復	Grade 3（高度）	該当せず	軽快	否定できる
A16402	エタネルセプト	75 歳女性 日本	骨関節炎	Day 378 Day 575	Grade 3（高度）	該当せず	回復	否定できる
A50105	エタネルセプト	59 歳男性 韓国	好酸球増加症候群	Day 11 Day 69	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
A50904	エタネルセプト	43 歳女性 韓国	片頭痛	Day 111 不明	Grade 2（中等度）	該当せず	回復	否定できる
A70912	エタネルセプト	68 歳男性 台湾	脊柱管狭窄症	Day 206 Day 210	Grade 2（中等度）	休薬・中断	回復	否定できる

a：MedDRA ver 11.1

b：治験薬投与開始日を Day 1 とした

c：NCI-CTCAE の基準による判定

d：最終転帰（試験終了後の追跡を含む）を示す

e：12 週時にプラセボからペフィシチニブ 100 mg に切り替え

f：12 週時にプラセボからペフィシチニブ 150 mg に切り替え

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1

表 2.7.4.8-2 重篤な有害事象の一覧：第 3 相試験［CL-RAJ3］（試験終了後の発現）

被験者番号	投与薬剤	年齢・性別実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
A07105	ペフィシチニブ 100 mg	86 歳男性 日本	吻合不全	Day 184 Day 315	回復	否定できる
A11801	プラセボ/ペフィシチニブ 150 mg [c]	79 歳女性 日本	C-反応性蛋白増加	Day 317 未回復	軽快	関連あるかもしれない
A07406	エタネルセプト	66 歳男性 日本	血腫	Day 397 Day 421	回復	否定できる
A09002	エタネルセプト	62 歳女性 日本	卵巣新生物 [d]	Day 57 Day 477	回復	否定できる
A12203	エタネルセプト	33 歳女性 日本	稽留流産	Day 400 Day 413	回復	否定できる
A15401	エタネルセプト	54 歳男性 日本	リンパ節症 [d]	Day 15 未回復	未回復	関連あるかもしれない
A15407	エタネルセプト	64 歳男性 日本	開放性眼球外傷	Day 435 未回復	軽快	否定できる

a：MedDRA ver 20.1

b：治験薬投与開始日を Day 1 とした

c：12 週時にプラセボからペフィシチニブ 150 mg に切り替え

d：試験期間中に発現し（非重篤），試験終了後の経過が重篤な有害事象に該当した（MedDRA ver 11.1）

Source：CL-RAJ3（5.3.5.1-2）Appendix 13.2.4.1，Appendix 13.2.7.1，Attachment 1

表 2.7.4.8-3 重篤な有害事象の一覧：第 3 相試験［CL-RAJ4］

被験者番号	発現時の投与薬剤	年齢・性別 実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
B07706	プラセボ	70 歳男性 日本	ラクナ梗塞	Day 35 Day 66	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
B07805	プラセボ	73 歳女性 日本	間質性肺疾患	Day 74 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	たぶん関連あり
B08911	プラセボ	43 歳女性 日本	関節リウマチ	Day 15 Day 36	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
B11904	プラセボ	71 歳女性 日本	胸水	Day 141 Day 162	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
B14905	プラセボ	56 歳女性 日本	アレルギー性胞隔炎	Day 89 未回復	Grade 3（高度）	中止	未回復	たぶん関連あり
B16103	プラセボ	67 歳男性 日本	扁平上皮癌	Day 197 未回復	Grade 3（高度）	中止	未回復	関連あるかもしれない
B01902	ペフィシチニブ 100 mg	50 歳女性 日本	網膜剥離	Day 55 Day 85	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
B02401	ペフィシチニブ 100 mg	73 歳女性 日本	腎盂腎炎	Day 331 Day 374	Grade 3（高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
B03306	ペフィシチニブ 100 mg	61 歳男性 日本	肺炎	Day 211 Day 280	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
B03601	ペフィシチニブ 100 mg	57 歳女性 日本	肺炎	Day 52 Day 66	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
B04108	ペフィシチニブ 100 mg	62 歳男性 日本	躁病	Day 260 未回復	Grade 2（中等度）	変更なし	軽快	否定できる
B04203	ペフィシチニブ 100 mg	64 歳女性 日本	帯状疱疹	Day 26 Day 46	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
B04708	ペフィシチニブ 100 mg	74 歳男性 日本	急性胆嚢炎	Day 134 Day 176	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
B05601	ペフィシチニブ 100 mg	79 歳女性 日本	脊椎圧迫骨折	Day 170 未回復	Grade 2（中等度）	変更なし	軽快	否定できる
			脊椎圧迫骨折	Day 345 未回復	Grade 2（中等度）	変更なし	軽快	否定できる
B05805	ペフィシチニブ 100 mg	65 歳女性 日本	肺小細胞癌，病期不明	Day 362 未回復	Grade 3（高度）	該当せず	未回復	関連あるかもしれない
B07104	ペフィシチニブ 100 mg	73 歳男性 日本	腕神経叢損傷	Day 261 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	否定できる
B07602	ペフィシチニブ 100 mg	66 歳女性 日本	ニューモシスティス ジロヴェシ肺炎	Day 92 Day 141	Grade 4（生命を脅かす）	中止	回復	たぶん関連あり
B07606	ペフィシチニブ 100 mg	75 歳男性 日本	間質性肺疾患	Day 169 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	たぶん関連あり
B08910	ペフィシチニブ 100 mg	27 歳女性 日本	2 型糖尿病	Day 194 未回復	Grade 3（高度）	変更なし	軽快	否定できる
B09304	ペフィシチニブ 100 mg	73 歳男性 日本	骨関節炎	Day 57 未回復	Grade 2（中等度）	変更なし	軽快	否定できる
B11403	ペフィシチニブ 100 mg	77 歳女性 日本	頭位性回転性めまい	Day 278 Day 282	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
			検査	Day 308 Day 310	Grade 1（軽度）	変更なし	回復	否定できる
B13003	ペフィシチニブ 100 mg	61 歳男性 日本	関節リウマチ	Day 277 未回復	Grade 2（中等度）	休薬・中断	軽快	否定できる
B13602	ペフィシチニブ 100 mg	48 歳女性 日本	心膜炎	Day 264 Day 285	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない

被験者番号	発現時の投与薬剤	年齢・性別実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
B16203	ペフィシチニブ 100 mg	65 歳男性 日本	喘息発作重積	Day 228 Day 253	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
B16901	ペフィシチニブ 100 mg	55 歳男性 日本	肺炎	Day 99 Day 122	Grade 2（中等度）	中止	回復	関連あるかもしれない
			脊椎圧迫骨折	Day 99 未回復	Grade 2（中等度）	中止	軽快	否定できる
B03301	ペフィシチニブ 150 mg	62 歳女性 日本	腎盂腎炎	Day 13 Day 29	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
			腎結石症	Day 64 Day 75	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
B05002	ペフィシチニブ 150 mg	65 歳女性 日本	境界悪性卵巣腫瘍	Day 290 Day 335	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
B01408	ペフィシチニブ 150 mg	63 歳男性 日本	ラクナ梗塞	Day 53 Day 452	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
			肺炎	Day 315 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
B01706	ペフィシチニブ 150 mg	53 歳女性 日本	肝機能異常	Day 169 Day 203	Grade 2（中等度）	休薬・中断	回復	否定できる
B06402	ペフィシチニブ 150 mg	68 歳女性 日本	脊椎圧迫骨折	Day 213 未回復	Grade 3（高度）	変更なし	軽快	関連あるかもしれない
B07202	ペフィシチニブ 150 mg	59 歳女性 日本	小脳出血	Day 204 Day 266	Grade 2（中等度）	休薬・中断	回復	否定できる
B07808	ペフィシチニブ 150 mg	73 歳男性 日本	クリプトコッカス性肺炎	Day 253 Day 511	Grade 3（高度）	中止	回復	たぶん関連あり
B08501	ペフィシチニブ 150 mg	62 歳女性 日本	蜂巣炎	Day 162 Day 197	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
B09601	ペフィシチニブ 150 mg	64 歳男性 日本	腱障害	不明 Day 320	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
B12502	ペフィシチニブ 150 mg	69 歳女性 日本	薬疹	Day 55 Day 64	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
B13301	ペフィシチニブ 150 mg	61 歳女性 日本	肺炎	Day 274 Day 342	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
B16201	ペフィシチニブ 150 mg	56 歳女性 日本	結腸ポリープ	Day 363 Day 365	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
B16903	ペフィシチニブ 150 mg	59 歳男性 日本	蜂巣炎	Day 251 Day 284	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
B03303	ペフィシチニブ 100 mg [e]	73 歳女性 日本	器質化肺炎	Day 253 Day 372	Grade 2（中等度）	中止	回復	たぶん関連あり
B15306	ペフィシチニブ 100 mg [e]	54 歳女性 日本	ウイルス性胃腸炎	Day 204 Day 212	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
B17402	ペフィシチニブ 150 mg [f]	33 歳女性 日本	胃腸炎	Day 324 Day 365	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
B06301	ペフィシチニブ 100 mg [g]	69 歳男性 日本	自殺既遂	Day 323 Day 323	Grade 5（死亡）	中止	死亡	否定できる
B17901	ペフィシチニブ 150 mg [h]	76 歳女性 日本	胃潰瘍	Day 242 Day 260	Grade 3（高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない

a：MedDRA ver 11.1

b：治験薬投与開始日を Day 1 とした

c：NCI-CTCAE の基準による判定

d：最終転帰（試験終了後の追跡を含む）を示す

e：12 週時にプラセボからペフィシチニブ 100 mg に切り替え

f：12 週時にプラセボからペフィシチニブ 150 mg に切り替え
g：28 週時にプラセボからペフィシチニブ 100 mg に切り替え
h：28 週時にプラセボからペフィシチニブ 150 mg に切り替え
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1

表 2.7.4.8-4 重篤な有害事象の一覧：第 3 相試験［CL-RAJ4］（試験終了後の発現）

被験者番号	投与薬剤	年齢・性別 実施地域	有害事象 （MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
B05805	ペフィシチニブ 100 mg	65 歳女性 日本	好中球減少症	Day 415 Day 419	回復	否定できる
B06402	ペフィシチニブ 150 mg	68 歳女性 日本	脱水	Day 443 Day 453	回復	否定できる
			高ナトリウム血症	Day 443 Day 453	回復	否定できる
B16103	プラセボ/ペフィシチニブ 150 mg [c]	67 歳男性 日本	心嚢液貯留	Day 331 Day 341	回復	否定できる

a：MedDRA ver 20.1
b：治験薬投与開始日を Day 1 とした
c：28 週時にプラセボからペフィシチニブ 150 mg に切り替え
Source：CL-RAJ4（5.3.5.1-3）Appendix 13.2.4.1，Attachment 1

表 2.7.4.8-5 重篤な有害事象の一覧：後期第 2 相試験［CL-RAJ1］

投与薬剤	被験者番号	年齢・性別 実施地域	有害事象 （MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
プラセボ	S00821	71 歳女性 日本	心房細動	Day 29 未回復	Grade 3 （高度）	中止	軽快	否定できる
			心不全	Day 29 未回復	Grade 3 （高度）	中止	軽快	否定できる
			肝機能異常	Day 37 未回復	Grade 3 （高度）	該当せず	軽快	否定できる
ペフィシチニブ 25 mg	S02701	42 歳女性 日本	自然流産	Day 62 Day 85	Grade 3 （高度）	該当せず	回復	たぶん関連あり
ペフィシチニブ 50 mg	S00409	60 歳女性 日本	脳出血	Day 41 Day 41	Grade 5 （死亡）	該当せず	死亡	否定できる
	S03812	59 歳男性 日本	関節リウマチ	Day 15 未回復	Grade 3 （高度）	中止	未回復	否定できる
ペフィシチニブ 100 mg	S01208	67 歳男性 日本	胆嚢炎	Day 83 未回復	Grade 3 （高度）	変更なし	軽快	関連あるかもしれない
	S02005	53 歳女性 日本	大腿骨頚部骨折	Day 6 未回復	Grade 3 （高度）	中止	未回復	否定できる
			大腿骨頚部骨折	Day 6 未回復	Grade 3 （高度）	中止	未回復	否定できる
	S02214	63 歳女性 日本	関節リウマチ	Day 15 未回復	Grade 4（生命を脅かす）	中止	軽快	否定できる

a：MedDRA ver 11.1
b：治験薬投与開始日を Day 1 とした
c：NCI-CTCAE の基準による判定
Source: CL-RAJ1（5.3.5.1-1）Table 48，Table 49，Appendix 13.2.7.4

表 2.7.4.8-6 重篤な有害事象の一覧：継続投与試験［CL-RAJ2］

被験者番号	先行試験	発現時のペフィシチニブ投与量	年齢・性別 実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
S00213	CL-RAJ1	150 mg	58 歳女性 日本	皮膚潰瘍	Day 1100 Day 1338	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
		150 mg		治癒不良	Day 1198 Day 1338	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
S00303	CL-RAJ1	100 mg	54 歳女性 日本	発熱	Day 948 Day 959	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
S00307	CL-RAJ1	50 mg	51 歳女性 日本	痔核	Day 1119 Day 1362	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
S00403	CL-RAJ1	100 mg	58 歳女性 日本	回転性めまい	Day 693 Day 699	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
S00703	CL-RAJ1	150 mg	54 歳男性 日本	膀胱癌	Day 1598 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
S00706	CL-RAJ1	50 mg	72 歳女性 日本	脛骨骨折	Day 355 Day 407	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
S00803	CL-RAJ1	100 mg	75 歳男性 日本	心室性頻脈	Day 1561 未回復	Grade 3（高度）	変更なし	軽快	関連あるかもしれない
		100 mg		冠動脈狭窄	Day 1594 Day 1637	Grade 3（高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
S00815	CL-RAJ1	50 mg	65 歳女性 日本	大腿骨頚部骨折	Day 1454 Day 1488	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
S00822	CL-RAJ1	150 mg	70 歳男性 日本	狭心症	Day 1320 未回復	Grade 3（高度）	変更なし	未回復	否定できる
		150 mg		心不全	Day 1320 未回復	Grade 3（高度）	変更なし	未回復	否定できる
S00910	CL-RAJ1	100 mg	41 歳女性 日本	靭帯損傷	Day 1707 未回復	Grade 3（高度）	休薬・中断	軽快	否定できる
S00915	CL-RAJ1	100 mg	52 歳女性 日本	大腸炎	Day 1484 Day 1491	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
S01309	CL-RAJ1	150 mg	47 歳女性 日本	喘息	Day 762 Day 787	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
S01402	CL-RAJ1	50 mg	67 歳女性 日本	足骨折	Day 547 Day 933	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
S01601	CL-RAJ1	50 mg	72 歳男性 日本	頚部脊柱管狭窄症	Day 519 Day 602	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
S01613	CL-RAJ1	150 mg	40 歳男性 日本	毛巣嚢胞	Day 980 Day 1030	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
		150 mg		血栓性脳梗塞	Day 1479 未回復	Grade 4（生命を脅かす）	中止	未回復	否定できる
S01703	CL-RAJ1	50 mg	63 歳女性 日本	頭位性回転性めまい	Day 466 Day 473	Grade 3（高度）	該当せず	回復	否定できる
S01713	CL-RAJ1	100 mg	64 歳男性 日本	胃癌	Day 103 Day 149	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
S01717	CL-RAJ1	50 mg	57 歳女性 日本	脛骨骨折	Day 937 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	否定できる
S01806	CL-RAJ1	100 mg	45 歳女性 日本	腱断裂	Day 1901 Day 1935	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
S01808	CL-RAJ1	50 mg	71 歳女性 日本	外傷性脳出血	Day 846 Day 872	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる

被験者番号	先行試験	発現時のペフィシチニブ投与量	年齢・性別 実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
S01811	CL-RAJ1	100 mg	67 歳女性 日本	くも膜下出血	Day 1869 Day 1926	Grade 3（高度）	中止	回復したが後遺症あり	関連あるかもしれない
S01816	CL-RAJ1	100 mg	63 歳女性 日本	腱断裂	Day 911 Day 967	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
		100 mg		腱断裂	Day 911 Day 1121	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
S01818	CL-RAJ1	50 mg	59 歳男性 日本	肺炎	Day 468 Day 497	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
S01824	CL-RAJ1	50 mg	26 歳男性 日本	上腕骨骨折	Day 1376 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	否定できる
S02204	CL-RAJ1	100 mg	36 歳女性 日本	大動脈瘤破裂	Day 1885 Day 1904	Grade 4（生命を脅かす）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
S02307	CL-RAJ1	100 mg	47 歳女性 日本	胸椎骨折	Day 643 Day 757	Grade 4（生命を脅かす）	中止	回復	否定できる
		100 mg		うつ病	Day 643 未回復	Grade 4（生命を脅かす）	中止	軽快	否定できる
		100 mg		自殺企図	Day 643 未回復	Grade 4（生命を脅かす）	中止	軽快	否定できる
S02310	CL-RAJ1	100 mg	51 歳男性 日本	肺動脈血栓症	Day 990 Day 1108	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
S02404	CL-RAJ1	150 mg	51 歳女性 日本	関節リウマチ	Day 1184 未回復	Grade 3（高度）	中止	未回復	否定できる
S02603	CL-RAJ1	150 mg	63 歳女性 日本	腱断裂	Day 824 Day 988	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
S02703	CL-RAJ1	100 mg	46 歳女性 日本	卵巣胚細胞良性奇形腫	Day 1009 Day 1039	Grade 3（高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
S02706	CL-RAJ1	100 mg	65 歳女性 日本	肺炎	Day 901 Day 918	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
S02803	CL-RAJ1	100 mg	64 歳男性 日本	睡眠時無呼吸症候群	Day 1423 Day 1473	Grade 1（軽度）	変更なし	回復	否定できる
		100 mg		胃癌	Day 1534 Day 1650	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
S03101	CL-RAJ1	100 mg	39 歳女性 日本	子宮ポリープ	Day 1203 Day 1268	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
S03104	CL-RAJ1	150 mg	49 歳女性 日本	仙骨骨折	Day 784 未回復	Grade 3（高度）	休薬・中断	軽快	否定できる
		150 mg		椎間板突出	Day 784 未回復	Grade 3（高度）	休薬・中断	軽快	否定できる
S03310	CL-RAJ1	150 mg	69 歳男性 日本	大腿骨頚部骨折	Day 1365 Day 1416	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
S03312	CL-RAJ1	100 mg	54 歳女性 日本	帯状疱疹	Day 258 Day 323	Grade 2（中等度）	該当せず	回復	たぶん関連あり
S03403	CL-RAJ1	50 mg	71 歳女性 日本	カンピロバクター胃腸炎	Day 1496 Day 1506	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる

被験者番号	先行試験	発現時のペフィシチニブ投与量	年齢・性別実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
S03504	CL-RAJ1	100 mg	51 歳女性 日本	急性腎盂腎炎	Day 301 Day 316	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	否定できる
		100 mg		上皮内癌	Day 1314 未回復	Grade 3 （高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
S03507	CL-RAJ1	50 mg	68 歳男性 日本	感染性脊椎炎	Day 998 Day 1100	Grade 3 （高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
S03510	CL-RAJ1	50 mg	64 歳女性 日本	消化管穿孔	Day 487 Day 749	Grade 3 （高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
S03522	CL-RAJ1	50 mg	65 歳男性 日本	喘息	Day 278 Day 312	Grade 3 （高度）	該当せず	回復	関連あるかもしれない
S03528	CL-RAJ1	50 mg	70 歳女性 日本	腎癌	Day 203 未回復	Grade 3 （高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
S03531	CL-RAJ1	100 mg	44 歳女性 日本	過換気	Day 970 Day 983	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	否定できる
S03611	CL-RAJ1	50 mg	65 歳女性 日本	蜂巣炎	Day 210 Day 284	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	否定できる
S03803	CL-RAJ1	100 mg	52 歳女性 日本	椎間板突出	Day 57 Day 1945	Grade 2 （中等度）	変更なし	回復	否定できる
		50 mg		腎結石症	Day 1269 Day 1378	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	否定できる
S04002	CL-RAJ1	100 mg	58 歳女性 日本	副甲状腺機能亢進症	Day 1093 未回復	Grade 2 （中等度）	変更なし	未回復	否定できる
S04003	CL-RAJ1	100 mg	61 歳女性 日本	骨関節炎	Day 420 未回復	Grade 3 （高度）	変更なし	軽快	否定できる
S04203	CL-RAJ1	50 mg	63 歳女性 日本	坐骨骨折	Day 1373 Day 1681	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	否定できる
S04301	CL-RAJ1	100 mg	31 歳女性 日本	腱断裂	Day 183 Day 295	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
A00704	CL-RAJ3	100 mg	53 歳女性 日本	卵巣新生物	Day 550 未回復	Grade 3 （高度）	変更なし	軽快	関連あるかもしれない
		100 mg		子宮平滑筋腫	Day 623 Day 652	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
A01706	CL-RAJ3	100 mg	42 歳女性 日本	副鼻腔炎	Day 121 Day 620	Grade 2 （中等度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
A01805	CL-RAJ3	100 mg	69 歳男性 日本	リンパ腫	Day 83 未回復	Grade 4 （生命を脅かす）	中止	未回復	関連あるかもしれない
A02204	CL-RAJ3	100 mg	36 歳男性 日本	腱断裂	Day 542 Day 577	Grade 3 （高度）	該当せず	回復	否定できる
A02207	CL-RAJ3	100 mg	70 歳女性 日本	出血性胃潰瘍	Day 305 Day 340	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
A02303	CL-RAJ3	100 mg	69 歳男性 日本	細菌性髄膜炎	Day 162 Day 195	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
		100 mg		脳梗塞	Day 277 Day 421	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	否定できる
A02403	CL-RAJ3	150 mg	62 歳女性 日本	大腸癌	Day 487 Day 631	Grade 3 （高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
A02502	CL-RAJ3	100 mg	68 歳男性 日本	尿路結石	Day 209 Day 265	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
A02702	CL-RAJ3	100 mg	67 歳女性 日本	肺炎	Day 644 Day 715	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない

被験者番号	先行試験	発現時のペフィシチニブ投与量	年齢・性別実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
A03101	CL-RAJ3	100 mg	23 歳男性 日本	先天性舌小帯短縮症	Day 327 Day 403	Grade 2 （中等度）	変更なし	回復	否定できる
		100 mg		埋伏歯	Day 327 Day 403	Grade 2 （中等度）	変更なし	回復	否定できる
A03505	CL-RAJ3	100 mg	53 歳男性 日本	挫傷	Day 1 Day 29	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	否定できる
A04103	CL-RAJ3	100 mg	73 歳女性 日本	急性心筋梗塞	Day 357 未回復	Grade 4 （生命を脅かす）	中止	軽快	否定できる
		100 mg		心不全	Day 357 未回復	Grade 4 （生命を脅かす）	中止	軽快	否定できる
A04105	CL-RAJ3	100 mg	78 歳女性 日本	肺の悪性新生物	Day 302 未回復	Grade 1 （軽度）	中止	未回復	関連あるかもしれない
A05002	CL-RAJ3	150 mg	70 歳女性 日本	下肢骨折	Day 205 Day 337	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	否定できる
		150 mg		帯状疱疹	Day 313 Day 337	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
A05405	CL-RAJ3	100 mg	73 歳女性 日本	肺炎	Day 95 Day 114	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
A05903	CL-RAJ3	100 mg	66 歳女性 日本	尿路性敗血症	Day 317 Day 337	Grade 4 （生命を脅かす）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
A05906	CL-RAJ3	50 mg	66 歳女性 日本	関節リウマチ	Day 343 Day 367	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	否定できる
A06201	CL-RAJ3	100 mg	23 歳女性 日本	クローン病	Day 443 Day 452	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
A06403	CL-RAJ3	100 mg	51 歳女性 日本	膿皮症	Day 3 Day 139	Grade 2 （中等度）	減量	回復	関連あるかもしれない
		100 mg		白内障	Day 177 Day 781	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
A07804	CL-RAJ3	150 mg	70 歳女性 日本	圧迫骨折	Day 55 未回復	Grade 3 （高度）	変更なし	軽快	関連あるかもしれない
A07806	CL-RAJ3	100 mg	66 歳女性 日本	尿路結石	Day 382 Day 451	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
A08402	CL-RAJ3	150 mg	47 歳女性 日本	細菌性肺炎	Day 156 Day 181	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
		100 mg		細菌性腸炎	Day 264 Day 269	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
		100 mg		ステロイド離脱症候群	Day 264 Day 269	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	否定できる
A08903	CL-RAJ3	100 mg	58 歳男性 日本	骨髄炎	Day 250 Day 365	Grade 3 （高度）	中止	回復	たぶん関連あり
A09306	CL-RAJ3	150 mg	57 歳女性 日本	卵巣新生物	Day 256 Day 369	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
A09602	CL-RAJ3	100 mg	66 歳男性 日本	帯状疱疹	Day 96 Day 148	Grade 2 （中等度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない

被験者番号	先行試験	発現時のペフィシチニブ投与量	年齢・性別実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
A10201	CL-RAJ3	100 mg	56 歳女性 日本	尿路感染	Day 241 Day 252	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
		100 mg		肺炎	Day 447 Day 462	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
		100 mg		尿路感染	Day 447 Day 462	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
A10401	CL-RAJ3	50 mg	64 歳男性 日本	膀胱癌	Day 584 Day 634	Grade 3 （高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
A10701	CL-RAJ3	100 mg	66 歳女性 日本	十二指腸穿孔	Day 556 Day 651	Grade 4 （生命を脅かす）	中止	回復	否定できる
A12008	CL-RAJ3	100 mg	65 歳男性 日本	間質性肺疾患	Day 76 未回復	Grade 3 （高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
A13002	CL-RAJ3	50 mg	75 歳男性 日本	関節リウマチ	Day 270 Day 302	Grade 2 （中等度）	変更なし	回復	否定できる
A13101	CL-RAJ3	150 mg	61 歳女性 日本	脳出血	Day 51 Day 314	Grade 3 （高度）	中止	回復	否定できる
A13103	CL-RAJ3	100 mg	50 歳女性 日本	肺炎	Day 395 Day 421	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
A14401	CL-RAJ3	100 mg	67 歳女性 日本	アナフィラキシーショック	Day 652 Day 661	Grade 3 （高度）	中止	回復	否定できる
A15306	CL-RAJ3	100 mg	57 歳女性 日本	腰筋膿瘍	Day 112 Day 138	Grade 3 （高度）	中止	回復	たぶん関連あり
A15408	CL-RAJ3	100 mg	54 歳男性 日本	椎間板突出	Day 252 Day 536	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	否定できる
		100 mg		椎間板突出	Day 572 Day 666	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	否定できる
A15604	CL-RAJ3	150 mg	54 歳女性 日本	肝機能異常	Day 617 Day 631	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
A16102	CL-RAJ3	100 mg	58 歳女性 日本	足関節部骨折	Day 156 Day 254	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	否定できる
		100 mg		足首手術	Day 514 Day 522	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	否定できる
A16404	CL-RAJ3	100 mg	61 歳女性 日本	上部消化管出血	Day 61 Day 136	Grade 4 （生命を脅かす）	変更なし	回復	否定できる
		100 mg		胃癌	Day 143 未回復	Grade 3 （高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
A50404	CL-RAJ3	100 mg	56 歳女性 韓国	咽頭炎	Day 392 Day 395	Grade 2 （中等度）	変更なし	回復	否定できる
A51102	CL-RAJ3	100 mg	62 歳女性 韓国	鎖骨骨折	Day 70 未回復	Grade 2 （中等度）	変更なし	軽快	否定できる
B00204	CL-RAJ4	100 mg	69 歳女性 日本	耳帯状疱疹	Day 85 未回復	Grade 3 （高度）	中止	軽快	たぶん関連あり
B00302	CL-RAJ4	100 mg	78 歳女性 日本	歯周炎	Day 49 Day 50	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	否定できる
B00801	CL-RAJ4	100 mg	47 歳女性 日本	大腸穿孔	Day 447 未回復	Grade 3 （高度）	休薬・中断	未回復	関連あるかもしれない
		100 mg		腹膜炎	Day 450 未回復	Grade 3 （高度）	該当せず	未回復	関連あるかもしれない

被験者番号	先行試験	発現時のペフィシチニブ投与量	年齢・性別 実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
B00803	CL-RAJ4	100 mg	77 歳男性 日本	骨外性軟骨肉腫	Day 316 Day 611	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
B01002	CL-RAJ4	100 mg	69 歳女性 日本	関節リウマチ	Day 473 Day 558	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
B01805	CL-RAJ4	100 mg	44 歳女性 日本	肝機能検査異常	Day 169 Day 183	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
		100 mg		肝機能異常	Day 555 Day 636	Grade 2（中等度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
B01808	CL-RAJ4	100 mg	67 歳女性 日本	結腸癌第 0 期	Day 7 Day 81	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
B02002	CL-RAJ4	100 mg	65 歳男性 日本	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Day 72 Day 94	Grade 5（死亡）	中止	死亡	たぶん関連あり
B02004	CL-RAJ4	100 mg	70 歳女性 日本	白内障手術	Day 24 Day 57	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
B03701	CL-RAJ4	100 mg	58 歳女性 日本	緊張性膀胱	Day 368 Day 371	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
		100 mg		末梢神経刺激	Day 676 Day 684	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
B03805	CL-RAJ4	150 mg	68 歳女性 日本	肝膿瘍	Day 165 Day 262	Grade 4（生命を脅かす）	中止	回復	関連あるかもしれない
B04102	CL-RAJ4	100 mg	54 歳女性 日本	帯状疱疹	Day 648 Day 680	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
B04704	CL-RAJ4	100 mg	68 歳女性 日本	卵巣腺腫	Day 589 Day 632	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
B04708	CL-RAJ4	100 mg	75 歳男性 日本	前立腺特異性抗原増加	Day 490 Day 491	Grade 1（軽度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
B05005	CL-RAJ4	100 mg	66 歳男性 日本	腱断裂	Day 363 Day 408	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
B05502	CL-RAJ4	100 mg	49 歳女性 日本	リンパ浮腫	Day 149 未回復	Grade 3（高度）	休薬・中断	未回復	否定できる
B05709	CL-RAJ4	100 mg	65 歳女性 日本	結腸ポリープ	Day 107 Day 108	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
B05801	CL-RAJ4	100 mg	57 歳女性 日本	播種性帯状疱疹	Day 629 Day 652	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
B05903	CL-RAJ4	100 mg	48 歳女性 日本	頭位性回転性めまい	Day 604 Day 671	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる
B05904	CL-RAJ4	100 mg	55 歳女性 日本	細菌性肺炎	Day 147 Day 171	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
B06201	CL-RAJ4	100 mg	63 歳男性 日本	顔面神経麻痺	Day 621 Day 714	Grade 3（高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
B06601	CL-RAJ4	100 mg	40 歳女性 日本	骨新生物	Day 336 未回復	Grade 3（高度）	中止	未回復	関連あるかもしれない
B06901	CL-RAJ4	100 mg	65 歳男性 日本	睡眠時無呼吸症候群	Day 184 未回復	Grade 2（中等度）	変更なし	軽快	否定できる
B07301	CL-RAJ4	100 mg	75 歳女性 日本	ボーエン病	Day 109 Day 125	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
B07403	CL-RAJ4	100 mg	63 歳男性 日本	体重増加	Day 43 Day 85	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
B07703	CL-RAJ4	150 mg	65 歳男性 日本	ウイルス感染	Day 446 Day 464	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない

被験者番号	先行試験	発現時のペフィシチニブ投与量	年齢・性別 実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
B08102	CL-RAJ4	150 mg	58 歳女性 日本	帯状疱疹	Day 292 Day 311	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
B09002	CL-RAJ4	100 mg	69 歳女性 日本	結腸癌	Day 265 未回復	Grade 4（生命を脅かす）	中止	未回復	否定できる
		100 mg		消化管穿孔	Day 265 未回復	Grade 4（生命を脅かす）	中止	未回復	否定できる
		100 mg		腹膜炎	Day 265 未回復	Grade 4（生命を脅かす）	中止	未回復	否定できる
B09303	CL-RAJ4	150 mg	66 歳女性 日本	帯状疱疹	Day 395 Day 428	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
B09309	CL-RAJ4	150 mg	66 歳女性 日本	大腿骨骨折	Day 213 Day 358	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
B10101	CL-RAJ4	100 mg	55 歳男性 日本	結腸ポリープ	Day 28 Day 30	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	否定できる
B10305	CL-RAJ4	100 mg	56 歳女性 日本	クリプトコッカス性肺炎	Day 234 未回復	Grade 3（高度）	中止	軽快	関連あるかもしれない
B10805	CL-RAJ4	100 mg	72 歳女性 日本	上腕骨骨折	Day 77 未回復	Grade 3（高度）	休薬・中断	軽快	否定できる
		100 mg		腱断裂	Day 204 Day 266	Grade 3（高度）	中止	回復	否定できる
B11403	CL-RAJ4	150 mg	78 歳女性 日本	脊椎圧迫骨折	Day 305 未回復	Grade 3（高度）	変更なし	軽快	否定できる
		150 mg		胃癌	Day 312 Day 380	Grade 3（高度）	中止	回復	関連あるかもしれない
		該当せず		胆管結石	Day 320 Day 334	Grade 3（高度）	該当せず	回復	否定できる
B11501	CL-RAJ4	100 mg	66 歳男性 日本	消化器の良性新生物	Day 337 未回復	Grade 3（高度）	中止	未回復	関連あるかもしれない
B13001	CL-RAJ4	50 mg	67 歳男性 日本	前立腺特異性抗原増加	Day 378 未回復	Grade 2（中等度）	休薬・中断	未回復	関連あるかもしれない
B13506	CL-RAJ4	100 mg	80 歳男性 日本	菌血症	Day 211 Day 232	Grade 3（高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
		100 mg		肝機能異常	Day 232 Day 247	Grade 2（中等度）	休薬・中断	回復	否定できる
B13601	CL-RAJ4	100 mg	62 歳男性 日本	帯状疱疹	Day 692 未回復	Grade 2（中等度）	休薬・中断	軽快	関連あるかもしれない
		100 mg		ヘルペス性角膜炎	Day 697 未回復	Grade 3（高度）	休薬・中断	軽快	関連あるかもしれない
B13804	CL-RAJ4	100 mg	70 歳女性 日本	B 型肝炎	Day 82 Day 246	Grade 2（中等度）	中止	回復	たぶん関連あり
B13902	CL-RAJ4	100 mg	52 歳女性 日本	腱断裂	Day 170 Day 190	Grade 2（中等度）	休薬・中断	回復	否定できる
B15001	CL-RAJ4	150 mg	66 歳男性 日本	アナフィラキシーショック	Day 577 Day 579	Grade 3（高度）	変更なし	回復	関連あるかもしれない
B15201	CL-RAJ4	100 mg	66 歳女性 日本	脳出血	Day 568 Day 598	Grade 2（中等度）	中止	回復したが後遺症あり	たぶん関連あり

被験者番号	先行試験	発現時のペフィシチニブ投与量	年齢・性別実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰 [d]	治験薬との関連性
B15407	CL-RAJ4	100 mg	59 歳女性 日本	丹毒	Day 15 Day 36	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	たぶん関連あり
B15607	CL-RAJ4	100 mg	59 歳男性 日本	甲状腺癌	Day 71 未回復	Grade 3 （高度）	中止	軽快	否定できる
B16201	CL-RAJ4	100 mg	57 歳女性 日本	アナフィラキシーショック	Day 173 Day 176	Grade 4 （生命を脅かす）	中止	回復	否定できる
B16501	CL-RAJ4	100 mg	66 歳女性 日本	上腕骨骨折	Day 99 Day 135	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	否定できる
B16602	CL-RAJ4	100 mg	74 歳男性 日本	腸ポリープ切除	Day 360 Day 380	Grade 3 （高度）	変更なし	回復	否定できる
B16607	CL-RAJ4	150 mg	63 歳女性 日本	肺腺癌	Day 72 未回復	Grade 1 （軽度）	変更なし	未回復	関連あるかもしれない
B17901	CL-RAJ4	150 mg	77 歳女性 日本	腎盂腎炎	Day 351 Day 379	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない
		150 mg		敗血症	Day 351 Day 379	Grade 3 （高度）	休薬・中断	回復	関連あるかもしれない

a：MedDRA ver 11.1

b：治験薬投与開始日を Day 1 とした

c：NCI-CTCAE の基準による判定

d：最終転帰（試験終了後の追跡を含む）を示す

Source : CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.7.4，Appendix 13.2.5.1.4.1，Attachment 1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.7.4，Appendix 13.2.5.1.4.1，Attachment 1

表 2.7.4.8-7　重篤な有害事象の一覧：継続投与試験［CL-RAJ2］（試験終了後の発現）

被験者番号	先行試験	発現時のペフィシチニブ投与量	年齢・性別 実施地域	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
S00805	CL-RAJ1	該当せず	65 歳女性 日本	子宮肉腫	Day 347 Day 485	死亡	関連あるかもしれない
S01606	CL-RAJ1	150 mg	50 歳女性 日本	骨関節炎 [c]	Day 1053 Day 1597	回復	否定できる
S01612	CL-RAJ1	100 mg	41 歳女性 日本	腱断裂 [c]	Day 145 Day 271	回復	否定できる
S01812	CL-RAJ1	50 mg	54 歳女性 日本	胃新生物 [c]	Day 1694 Day 1814	回復	否定できる
A01805	CL-RAJ3	該当せず	69 歳男性 日本	腎後性腎不全	Day 184 Day 189	回復	関連あるかもしれない
		該当せず		無気肺	Day 184 Day 202	回復	関連あるかもしれない
		該当せず		RS ウイルス感染	Day 257 Day 273	回復	否定できる
A04105	CL-RAJ3	該当せず	78 歳女性 日本	腸の軸捻転	Day 494 Day 582	回復	否定できる
		該当せず		処置後感染	Day 618 未回復	未回復	否定できる
A07804	CL-RAJ3	該当せず	70 歳女性 日本	びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	Day 386 未回復	軽快	たぶん関連あり
A08402	CL-RAJ3	該当せず	47 歳女性 日本	睡眠時無呼吸症候群	Day 302 Day 304	回復	否定できる
A16106	CL-RAJ3	100 mg	58 歳女性 日本	骨壊死 [c]	Day 15 Day 274	回復	否定できる
B04503	CL-RAJ4	該当せず	78 歳男性 日本	大腿骨頚部骨折	Day 405 未回復	軽快	否定できる
B05203	CL-RAJ4	100 mg	49 歳女性 日本	肺空洞形成 [c]	Day 475 未回復	軽快	関連あるかもしれない
B11403	CL-RAJ4	該当せず	78 歳女性 日本	浮動性めまい	Day 351 Day 356	回復	否定できる
		該当せず		胆管結石	Day 423 未回復	未回復	否定できる
B15505	CL-RAJ4	100 mg	58 歳男性 日本	気管支肺アスペルギルス症 [c]	Day 246 未回復	軽快	関連あるかもしれない

a：MedDRA ver 20.1

b：治験薬投与開始日を Day 1 とした

c：試験期間中に発現し（非重篤），試験終了後の経過が重篤な有害事象に該当した（MedDRA ver 11.1）

Source : CL-RAJ2（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.4.1，Appendix 13.2.7.1.1，Attachment 1，CL-RAJ2（5.3.5.2-1.1）Appendix 13.2.4.1，Appendix 13.2.7.1.1，Attachment 1

表 2.7.4.8-8 重篤な有害事象の一覧：海外後期第 2 相試験［CL-RA21］（参考資料）

投与薬剤	被験者番号	年齢 性別	有害事象 （MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
ペフィシチニブ 100 mg	323300492	65 歳 女性	肺腫瘤	Day 58 未回復	未回復	否定できる
	338700144	59 歳 男性	ウイルス感染	Day 8 Day 22	回復	関連あるかもしれない
ペフィシチニブ 150 mg	321700140	60 歳 女性	丹毒	Day 92 Day 99	回復	否定できる

a：MedDRA ver 14.0

b：治験薬投与開始日を Day 1 とした

Source：CL-RA21（5.3.5.1-4）Table 42

表 2.7.4.8-9 重篤な有害事象の一覧：海外後期第 2 相試験［CL-RA22］（参考資料）

投与薬剤	被験者番号	年齢 性別	有害事象 （MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
プラセボ	289320205	62 歳 女性	心筋虚血	Day 35 Day 38	回復	否定できる
	359920267	55 歳 女性	関節脱臼	Day 39 Day 52	回復	否定できる
ペフィシチニブ 25 mg	333220237	55 歳 男性	四肢膿瘍	Day 40 Day 100	回復	否定できる
	361320316	65 歳 女性	関節リウマチ	Day 13 Day 22	回復	否定できる
ペフィシチニブ 50 mg	189420417	53 歳 女性	喘息	Day 80 Day 86	回復	否定できる
			心房細動	Day 80 Day 86	回復	否定できる
	338820213	62 歳 女性	喀血	Day 83 Day 87	回復	否定できる
ペフィシチニブ 100 mg	289320244	66 歳 女性	一過性脳虚血発作	Day 16 Day 20	回復	関連あるかもしれない
	323220106	50 歳 男性	心電図異常	Day 46 Day 47	回復	否定できる
	330620158	66 歳 女性	上腕骨骨折	Day 75 Day 82	軽快	否定できる
			一過性脳虚血発作	Day 84 Day 86	回復	否定できる
	359920218	64 歳 女性	滑液嚢腫	Day 48 Day 55	回復	否定できる
ペフィシチニブ 150 mg	029120168	63 歳 女性	心筋梗塞	Day 19 Day 20	回復	否定できる
			胸膜痛	Day 24 Day 26	回復	否定できる
	330020034	54 歳 男性	筋骨格系胸痛	Day 71 未回復	未回復	否定できる

a：MedDRA ver 14.0

b：治験薬投与開始日を Day 1 とした

Source：CL-RA22（5.3.5.1-5）Table 31

表 2.7.4.8-10 重篤な有害事象の一覧：海外継続投与試験［CL-RA25］（参考資料）

投与薬剤	被験者番号	年齢 性別	有害事象 （MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
ペフィシチニブ 100 mg（先行試験ではプラセボ投与）	289320205	62 歳 女性	上腹部痛	Day 385 Day 388	回復	たぶん関連あり
			胃食道括約筋機能不全	Day 385 Day 388	回復	たぶん関連あり
			虫垂炎	Day 427 Day 435	回復	たぶん関連あり
	322500260	53 歳 女性	背部痛	Day 42 Day 48	回復	否定できる
	322520196	38 歳 女性	平滑筋腫	Day 508 Day 514	回復	否定できる
	322600056	59 歳 女性	眼帯状疱疹	Day 390 Day 417	回復	関連あるかもしれない
	322600111	54 歳 女性	貧血	Day 10 Day 95	回復	関連あるかもしれない
			憩室炎	Day 10 Day 95	回復	関連あるかもしれない
			間質性肺疾患	Day 10 Day 95	回復	関連あるかもしれない
	322700119	79 歳 女性	鼻出血	Day 156 Day 158	回復	否定できる
	323300236	47 歳 女性	胆石症	Day 478 Day 480	回復	否定できる
	330020017	56 歳 女性	ブドウ球菌性蜂巣炎	Day 128 Day 132	未回復	たぶん関連あり
	338800516	48 歳 女性	卵巣嚢胞	Day 368 Day 375	回復	否定できる
	339100192	23 歳 女性	関節リウマチ	Day 3 Day 9	回復	否定できる
	344820340	65 歳 女性	細菌性気管支炎	Day 283 Day 290	回復	否定できる
	344920265	45 歳 女性	甲状腺癌	Day 287 Day 293	回復	否定できる
	346220406	36 歳 女性	人工流産	Day 693 Day 693	回復	否定できる
	360100444	54 歳 女性	心筋虚血	Day 40 不明	軽快	関連あるかもしれない
ペフィシチニブ 100 mg（先行試験ではペフィシチニブ 25 mg 投与）	289300278	45 歳 女性	大腸炎	Day 14 Day 20	回復	関連あるかもしれない
	321820074	67 歳 女性	ラクナ梗塞	Day 230 Day 232	回復	否定できる
			ラクナ梗塞	Day 280 Day 283	回復	関連あるかもしれない
	322620184	46 歳 女性	月経過多	Day 428 Day 428	回復	否定できる
	329700453	69 歳 女性	細菌性肺炎	Day 476 Day 485	回復	関連あるかもしれない
	331700412	57 歳 女性	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Day 182 Day 189	回復	否定できる
			トランスアミナーゼ上昇	Day 182 Day 189	回復	否定できる
	331720350	46 歳	子宮内膜増殖症	Day 242 Day 245	回復	否定できる

投与薬剤	被験者番号	年齢 性別	有害事象 （MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
		女性	子宮平滑筋腫	Day 242 Day 245	回復	否定できる
	331920281	61 歳 女性	肺浸潤	Day 476 Day 483	回復	関連あるかもしれない
			肺炎	Day 592 Day 613	回復	関連あるかもしれない
	344920393	59 歳 女性	腹痛	Day 671 Day 677	軽快	否定できる
	346100549	62 歳 女性	末梢動脈閉塞性疾患	Day 647 Day 696	回復	否定できる
	359900186	42 歳 女性	胃炎	Day 81 Day 85	回復	関連あるかもしれない
	360300439	63 歳 男性	急性腎不全	Day 304 Day 316	回復	関連あるかもしれない
ペフィシチニブ 100 mg（先行試験ではペフィシチニブ 50 mg 投与）	021920051	65 歳 女性	関節リウマチ	Day 215 Day 218	未回復	否定できる
	034520088	57 歳 男性	下肢骨折	Day 370 不明	軽快	否定できる
	289320320	58 歳 男性	胃腸炎	Day 82 Day 84	回復	関連あるかもしれない
	321720160	56 歳 女性	薬物過敏症	Day 1 Day 6	回復	たぶん関連あり
	321800106	65 歳 女性	頭痛	Day 6 Day 12	回復	関連あるかもしれない
	321820072	64 歳 女性	胆石症	Day 46 Day 52	回復	否定できる
	322620007	59 歳 男性	肺血栓症	Day 558 Day 559	回復	否定できる
			血栓症	Day 558 Day 559	回復	否定できる
	322720056	61 歳 女性	ブドウ球菌性肺炎	Day 142 Day 146	回復	たぶん関連あり
	323200107	46 歳 女性	冠動脈疾患	Day 179 Day 180	回復	否定できる
	332020276	53 歳 女性	急性腎不全	Day 56 Day 58	回復	関連あるかもしれない
	338700405	44 歳 女性	関節リウマチ	Day 225 Day 235	回復	否定できる
	338820213	62 歳 女性	手首関節骨折	Day 26 Day 28	回復	否定できる
			喀血	Day 321 Day 323	回復	否定できる
	344920431	57 歳 女性	基底細胞癌	Day 533 不明	未回復	否定できる
	346220354	27 歳 男性	関節リウマチ	Day 281 不明	未回復	否定できる
ペフィシチニブ 100 mg（先行試験ではペフィシチニブ 100 mg 投与）	029120124	41 歳 女性	急性膵炎	Day 142 Day 146	回復	関連あるかもしれない
			尿路感染	Day 142 Day 146	回復	関連あるかもしれない
			急性膵炎	Day 231 Day 233	回復	否定できる
			仮性嚢胞	Day 231	未回復	否定できる

投与薬剤	被験者番号	年齢 性別	有害事象 （MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
				不明		
			急性膵炎	Day 537 Day 539	回復	否定できる
	034520135	62 歳 女性	企図的過量投与	Day 89 Day 96	回復	否定できる
			急性腎不全	Day 89 Day 96	回復	否定できる
			慢性骨髄性白血病	Day 162 不明	軽快	否定できる
	034520170	64 歳 女性	深部静脈血栓症	Day 267 Day 269	軽快	否定できる
	070200355	67 歳 男性	基底細胞癌	Day 672 Day 719	回復	否定できる
	289300207	44 歳 女性	椎間板障害	Day 590 Day 596	回復	否定できる
	289320206	47 歳 男性	関節リウマチ	Day 454 Day 458	回復	否定できる
			変形性関節症	Day 659 Day 673	回復	否定できる
	289320359	44 歳 女性	貧血	Day 675 Day 677	回復	否定できる
			機能障害性子宮出血	Day 675 Day 677	回復	否定できる
	289320423	56 歳 女性	脊椎圧迫骨折	Day 210 Day 220	回復	否定できる
			白血球増加症	Day 512 Day 520	回復	否定できる
			尿路感染	Day 512 Day 520	回復	関連あるかもしれない
	321700138	52 歳 男性	関節リウマチ	Day 42 Day 44	回復	否定できる
	321820103	63 歳 女性	心筋梗塞	Day 519 Day 533	回復	否定できる
	322500349	58 歳 女性	肺塞栓症	Day 95 Day 110	回復	否定できる
			胸痛	Day 115 Day 118	回復	否定できる
	323220106	50 歳 男性	非心臓性胸痛	Day 47 Day 48	回復	否定できる
	323300248	45 歳 女性	腱損傷	Day 364 Day 367	回復	否定できる
			手変形	Day 533 Day 535	回復	否定できる
			関節固定術	Day 638 Day 640	回復	否定できる
	323300254	55 歳 女性	心停止	Day 215 Day 215	死亡	否定できる
	329820150	54 歳 女性	狭心症	Day 553 Day 556	回復	否定できる
			貧血	Day 674 Day 682	回復	否定できる
	329820358	59 歳 女性	穿孔性潰瘍	Day 147 Day 169	回復	否定できる
	330020058	73 歳 女性	脳血管発作	Day 378 Day 392	回復	否定できる
	330020061	57 歳	不整脈	Day 331	回復	否定できる

投与薬剤	被験者番号	年齢 性別	有害事象 （MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
		女性		Day 337		
			術中出血	Day 331 Day 331	回復	否定できる
			呼吸不全	Day 331 Day 337	回復	否定できる
	330620158	67 歳 女性	精神状態変化	Day 40 Day 53	回復	否定できる
			大腸炎	Day 523 Day 527	回復	否定できる
			血性下痢	Day 544 Day 549	回復	関連あるかもしれない
			尿路感染	Day 557 Day 559	回復	関連あるかもしれない
			気管支反応性亢進	Day 590 Day 593	回復	否定できる
			気管支痙攣	Day 590 Day 593	回復	否定できる
			肋骨骨折	Day 715 Day 717	回復	否定できる
	331700319	27 歳 女性	脂肪吸引	Day 396 Day 397	回復	否定できる
	337620175	49 歳 女性	子宮内膜症	Day 512 Day 550	回復	否定できる
			不正子宮出血	Day 512 Day 550	回復	否定できる
			子宮平滑筋腫	Day 512 Day 550	回復	否定できる
	339800500	67 歳 女性	慢性リンパ性白血病	Day 414 不明	未回復	関連あるかもしれない
	346220355	80 歳 女性	心膜炎	Day 127 Day 130	回復	否定できる
	360300451	57 歳 女性	唾液腺の良性新生物	Day 186 Day 189	回復	たぶん関連あり
	361320263	38 歳 女性	卵巣嚢胞	Day 332 Day 334	回復	否定できる
ペフィシチニブ 100 mg（先行試験ではペフィシチニブ 150 mg 投与）	034520328	76 歳 女性	硬膜下血腫	Day 21 Day 28	軽快	否定できる
			失神	Day 36 Day 51	回復	否定できる
	082820409	47 歳 女性	憩室炎	Day 480 Day 564	回復	関連あるかもしれない
	289300263	53 歳 女性	上室性不整脈	Day 26 Day 32	回復	関連あるかもしれない
			心室性不整脈	Day 26 Day 32	回復	関連あるかもしれない
	321820188	68 歳 女性	胸痛	Day 229 Day 232	回復	否定できる
	322720187	56 歳 男性	交通事故	Day 365 Day 365	死亡	否定できる
	323300231	59 歳 男性	上肢骨折	Day 695 不明	軽快	否定できる
	329800329	43 歳 女性	卵巣嚢胞	Day 453 Day 453	回復	否定できる
	330020034	54 歳	筋骨格系胸痛	Day -14 Day 5	回復	否定できる

投与薬剤	被験者番号	年齢 性別	有害事象 （MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
		男性	狭心症	Day 23 Day 25	回復	否定できる
	330620155	46 歳 女性	ウイルス感染	Day 466 Day 468	回復	関連あるかもしれない
	331000292	31 歳 女性	虫垂炎	Day 394 Day 397	回復	否定できる
			卵巣嚢胞	Day 394 Day 397	回復	否定できる
	331400346	60 歳 男性	消化器癌	Day 723 不明	未回復	否定できる
	339800498	60 歳 女性	大腿骨頚部骨折	Day 636 Day 637	回復	否定できる
	346220343	80 歳 女性	股関節部骨折	Day 374 Day 396	回復	否定できる
	359920414	67 歳 女性	クロストリジウム感染	Day 438 Day 452	回復	否定できる
	360120407	70 歳 女性	医療機器合併症	Day 548 不明	軽快	否定できる
	361300470	66 歳 女性	脳虚血	Day 632 Day 655	回復	否定できる

a：MedDRA ver 14.0

b：治験薬投与開始日を Day 1 とした

Source：CL-RA25（5.3.5.2-2）Table 70

表 2.7.4.8-11　重篤な有害事象の一覧：海外 UC 後期第 2 相試験［UCO2001］（参考資料）

被験者番号	発現時の投与薬剤	年齢 性別	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	転帰	治験薬との関連性
051	プラセボ	66 歳 男性	膵新生物	Day 117 Day 334	死亡	多分なし
209	プラセボ	不明	大動脈弁閉鎖不全症	Day 61 不明	不明	不明
			僧帽弁閉鎖不全症	Day 61 不明	不明	不明
036	プラセボ	不明	潰瘍性大腸炎	Day 21 不明	不明	不明
067	プラセボ	不明	潰瘍性大腸炎	Day 15 不明	不明	不明
			巨大結腸	Day 35 不明	不明	不明
050	ペフィシチニブ 25 mg	71 歳 男性	貧血	Day 1 Day 13	回復	関連なし
297	ペフィシチニブ 25 mg	71 歳 女性	潰瘍性大腸炎	Day 1 Day 20	回復	関連なし
120	ペフィシチニブ 75 mg	18 歳 女性	潰瘍性大腸炎	Day 108 Day 123	回復	多分なし
019	ペフィシチニブ 150 mg	43 歳 男性	潰瘍性大腸炎	Day 57 Day 73	回復	関連なし
351	ペフィシチニブ 150 mg	66 歳 男性	貧血	Day 34 未回復	軽快	関連なし
361	ペフィシチニブ 150 mg [c]	31 歳 女性	潰瘍性大腸炎	Day 90 Day 116	回復	多分なし
347	ペフィシチニブ 150 mg [c]	43 歳 女性	潰瘍性大腸炎	Day 121 Day 137	回復	関連なし
			肺新生物	Day 92 Day 109	回復	関連なし
224	ペフィシチニブ 75 mg 1 日 2 回	27 歳 女性	潰瘍性大腸炎	Day 53 Day 58	回復	可能性小
350	ペフィシチニブ 75 mg 1 日 2 回	56 歳 女性	潰瘍性大腸炎	Day 30 Day 36	回復	可能性小
369	ペフィシチニブ 75 mg 1 日 2 回	20 歳 男性	クロストリジウム検査陽性	Day 22 Day 33	回復	多分なし

a：MedDRA ver 18.1

b：治験薬投与開始日を Day 1 とした

c：8 週以降にプラセボからペフィシチニブ 150 mg に切り替え

Source：UCO2001（5.3.5.4-2）Listing LSFAE01，Narratives

表 2.7.4.8-12　重篤な有害事象一覧：薬物動態の検討を目的とした臨床試験（評価資料）

試験名［試験番号］	被験者番号	年齢 性別 人種	有害事象（MedDRA PT [a]）	発現日 [b] 転帰日 [b]	程度 [c]	治験薬の処置	転帰	治験薬との関連性
食事の影響試験［CL-PK12］	V00107	34 歳 男性 日本人	血栓性脳梗塞	Day 6 Day 19	Grade 2（中等度）	中止	軽快	否定できる
海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］	U000241 41015	35 歳 女性 白人	尿路感染 [d]	Day 1 (6:10) Day 5 (8:00)	Grade 3（高度）	変更なし	回復	否定できる [e]
			胃腸炎	Day 1 (20:40) Day 3 (7:00)	Grade 2（中等度）	変更なし	回復	否定できる [e]
海外 rBA 試験［CL-PK18］	22371006	26 歳 男性 白人	精神障害	Day 18 未回復	判定なし	該当せず	未回復	否定できる

a：食事の影響試験［CL-PK12］では MedDRA ver 18.1，海外 DDI 試験（MTX）［CL-PK13］及び海外 rBA 試験［CL-PK18］では MedDRA ver 11.1

b：各試験の治験薬投与開始日を Day 1 とし，括弧内は発現時刻又は回復時刻を示す

c：NCI-CTCAE の基準による判定

d：治験薬投与開始前に発現した事象

e：ペフィシチニブ及び MTX のそれぞれについて判定

Source：CL-PK12（5.3.1.1-1）Appendix 13.2.7.4，Attachment 1，CL-PK13（5.3.3.4-5）Appendix 13.2.7.2，Attachment 1，CL-PK18（5.3.1.2-2）Attachment 1

2.7.5　参考文献

参考文献（2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法）

該当なし

参考文献（2.7.2 臨床薬理試験）

2.7.2「参考文献」参照

参考文献（2.7.3 臨床的有効性）

2.7.3「参考文献」参照

参考文献（2.7.4 臨床的安全性）

2.7.4「参考文献」参照