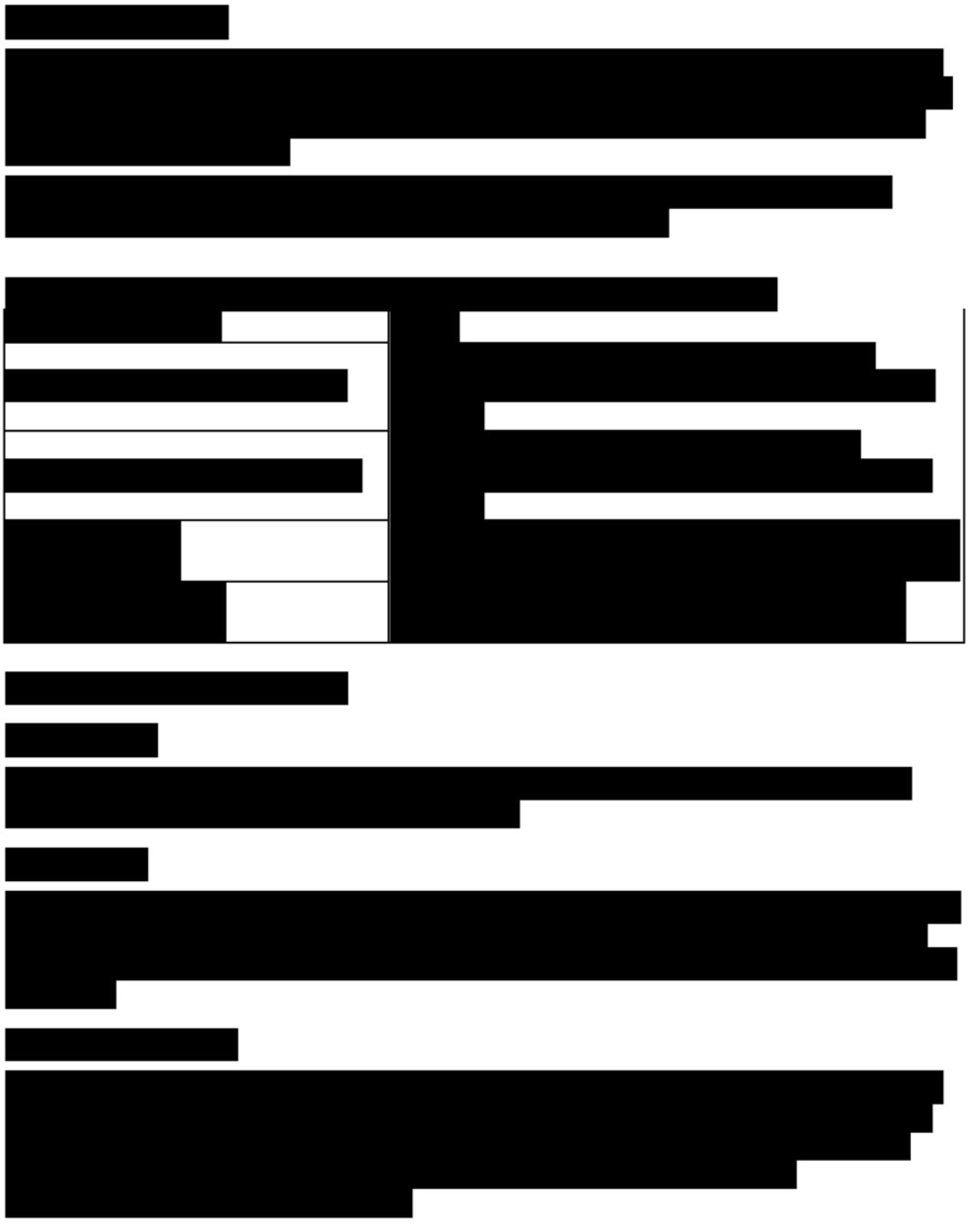
COMPANY CORE DATA SHEET
RINVOQ
(upadacitinib)

[redacted]



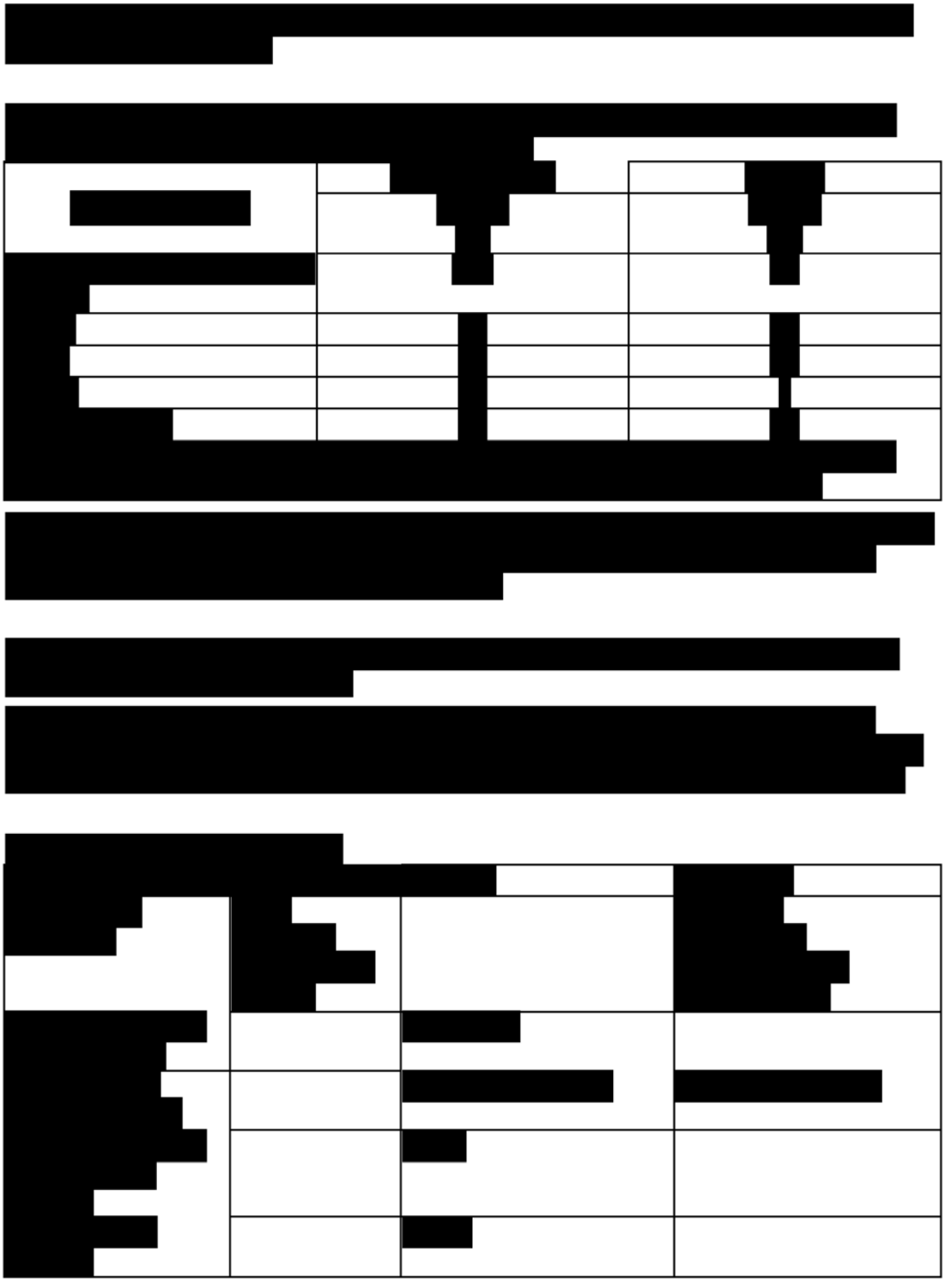


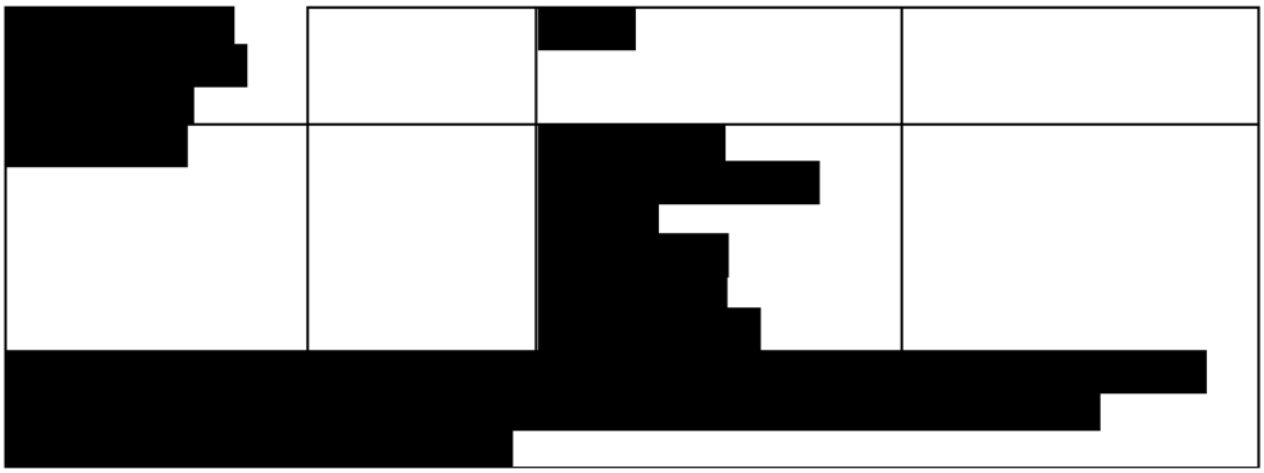
[redacted]





[redacted]



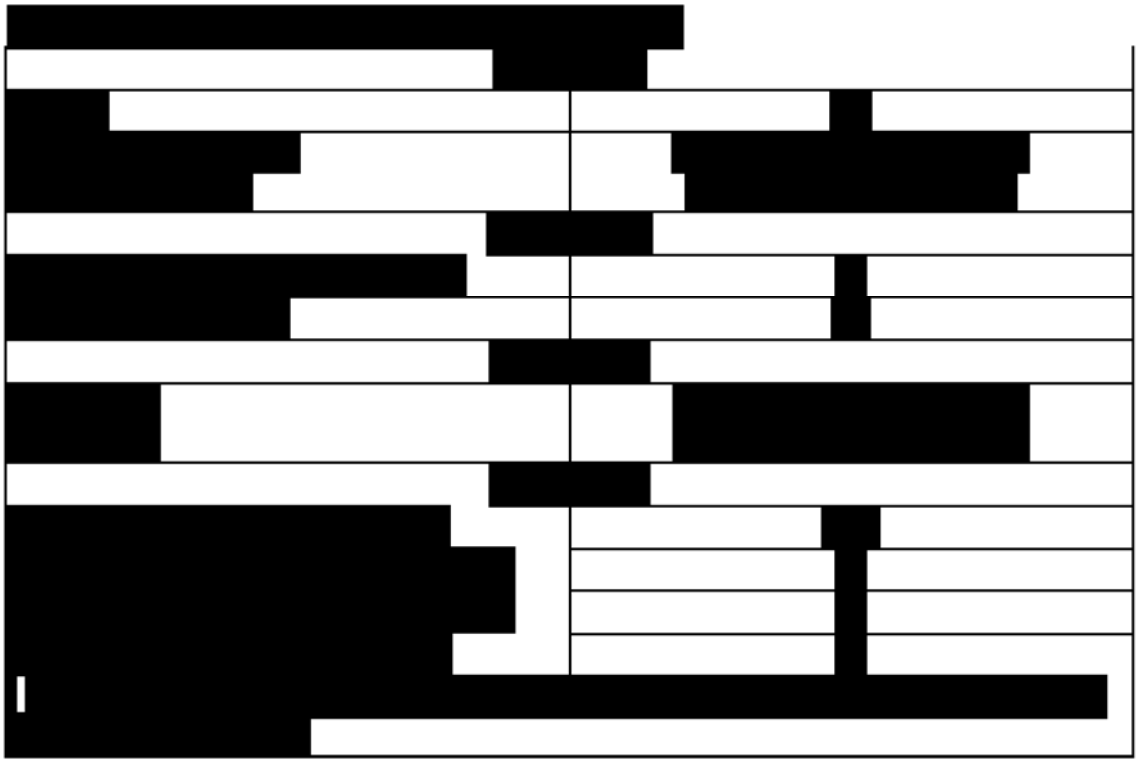






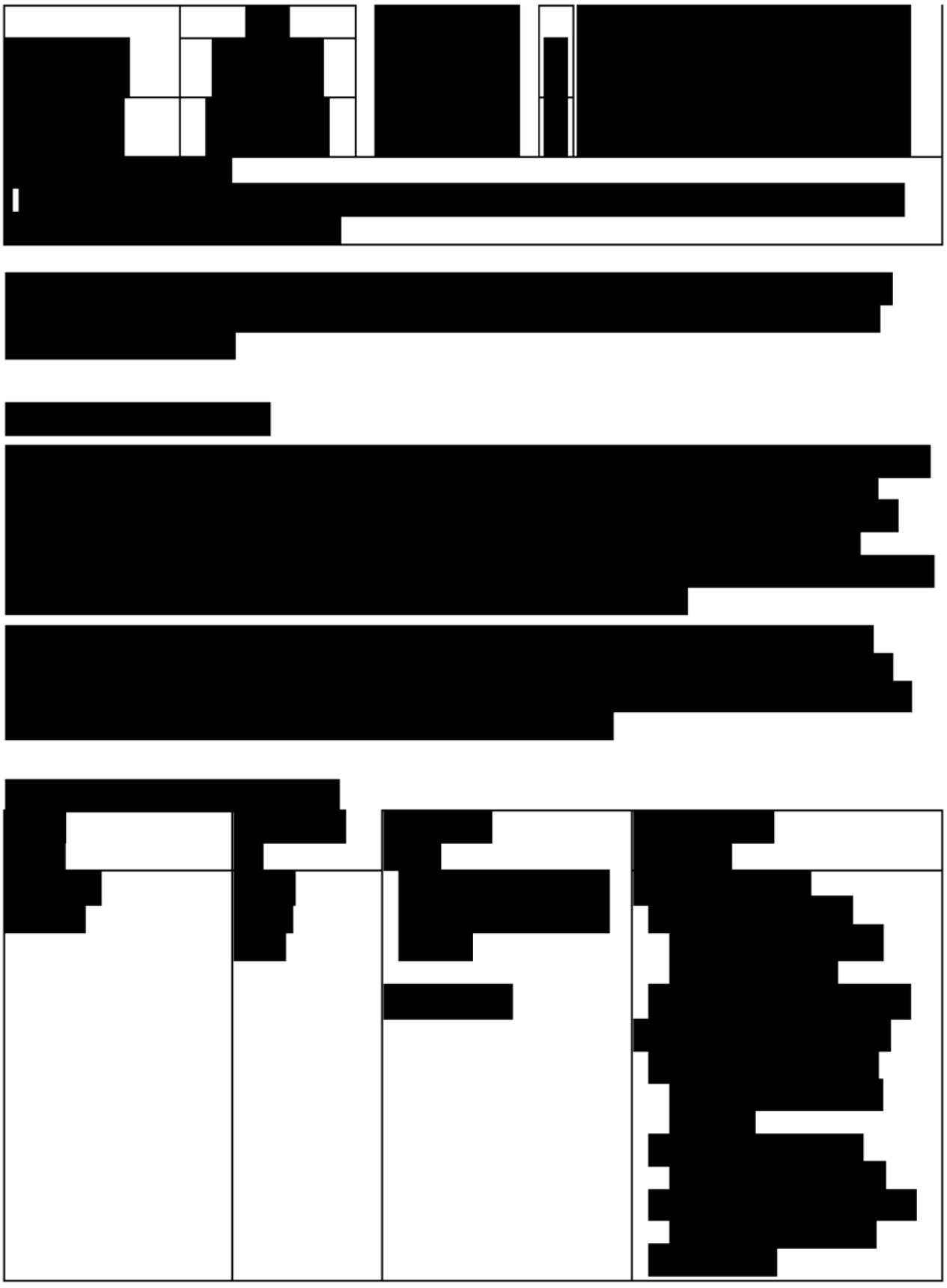


[redacted]

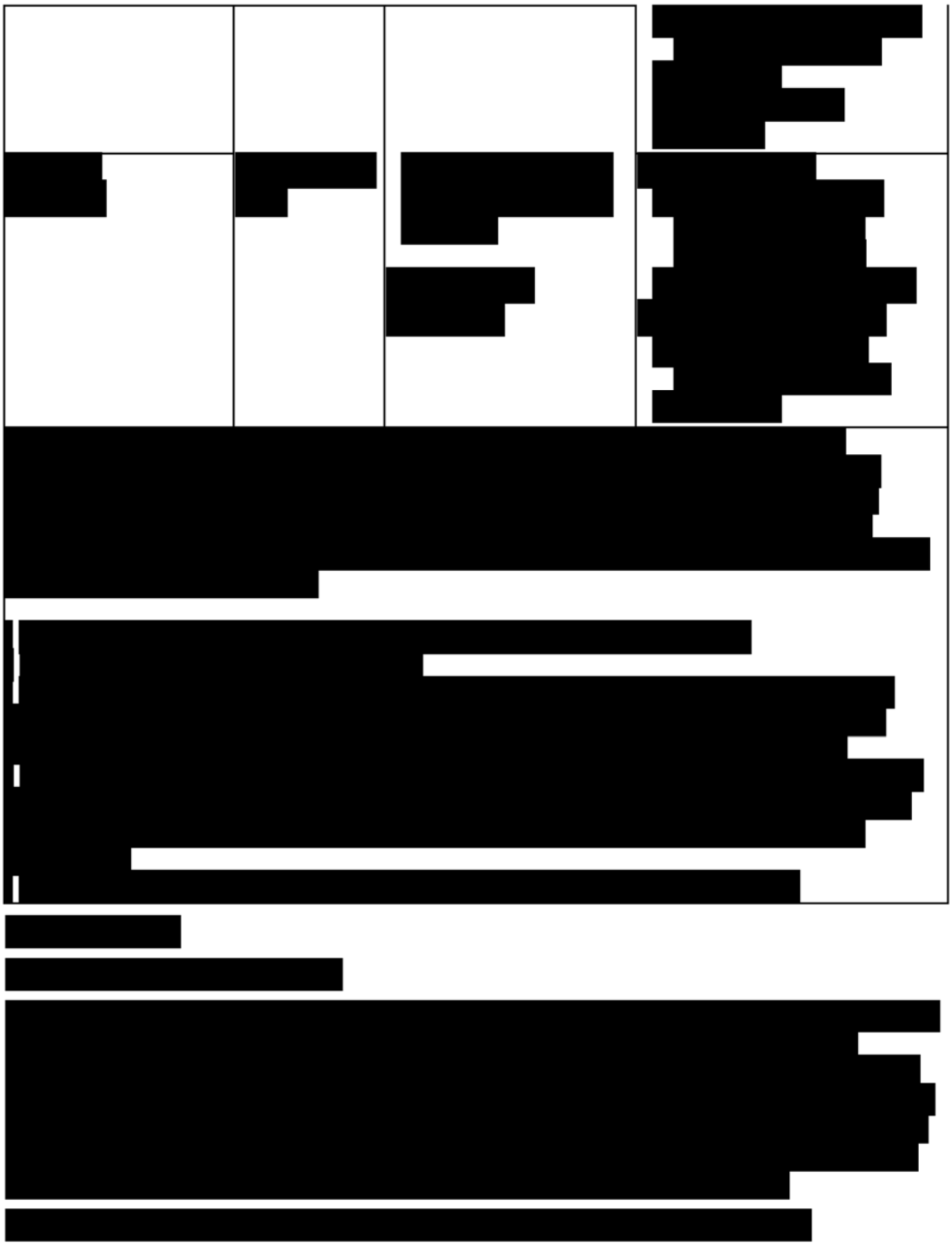


[redacted]

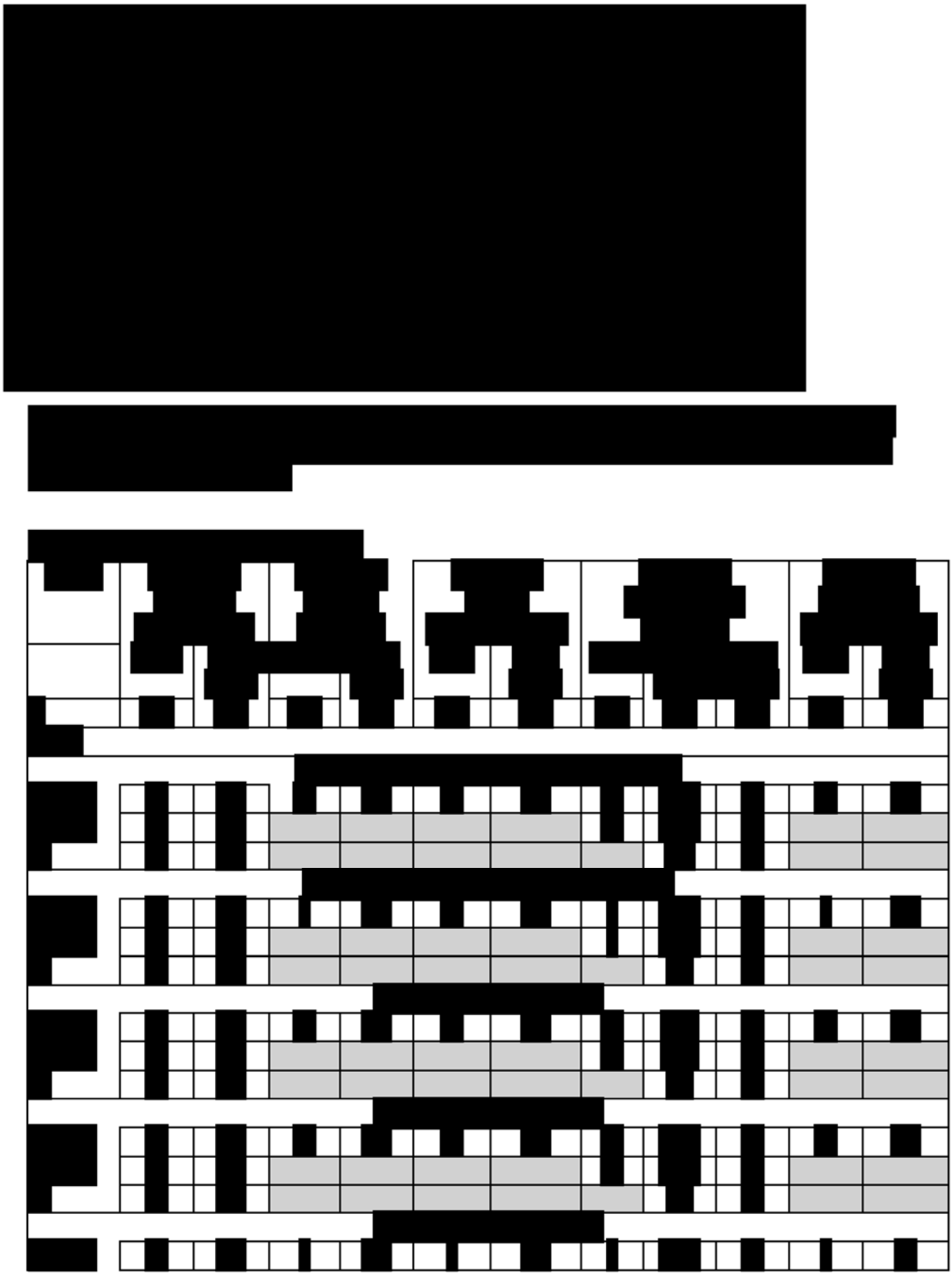




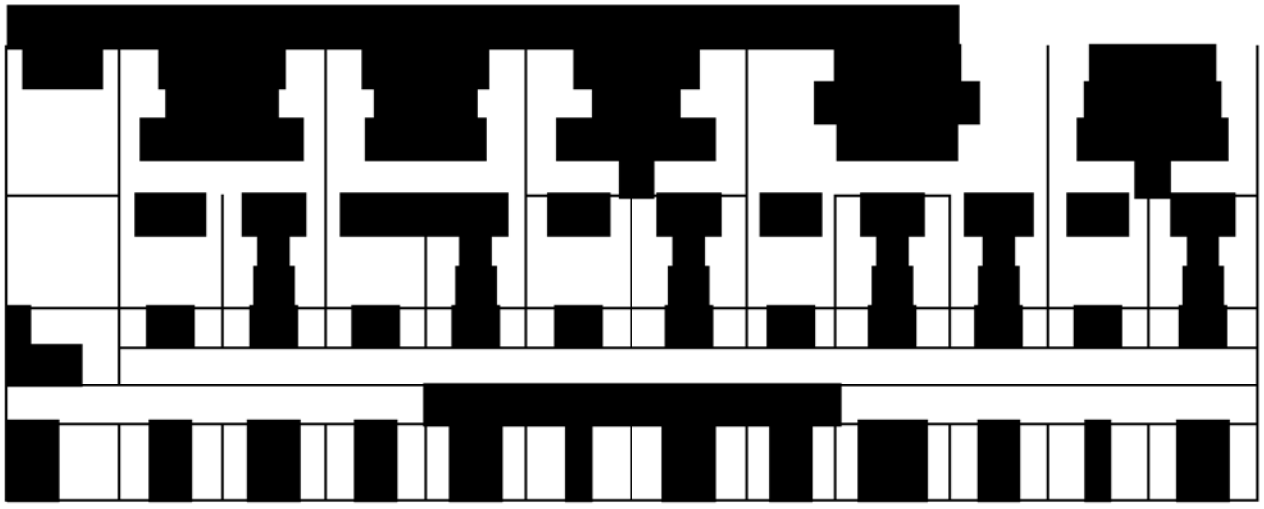


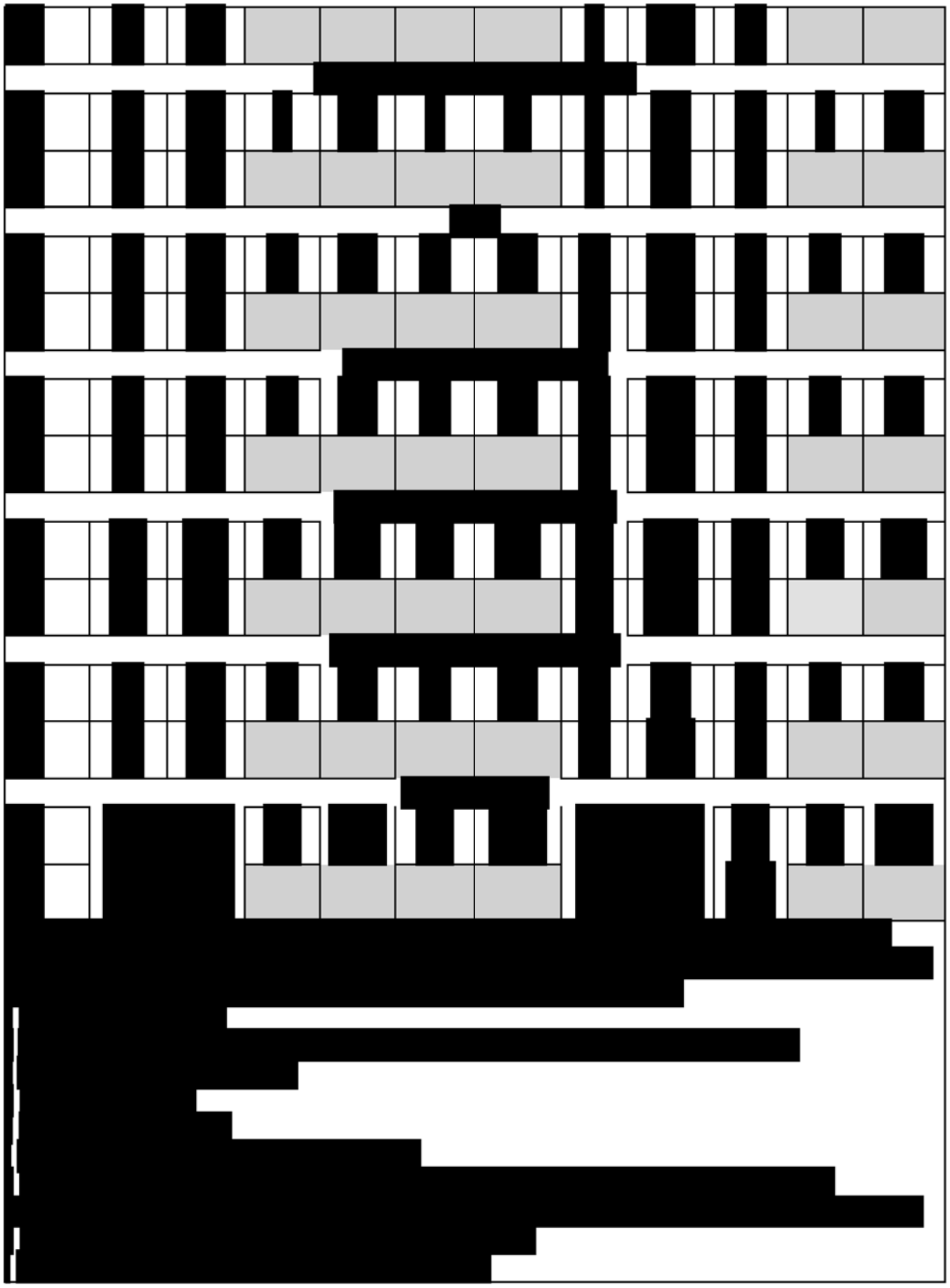




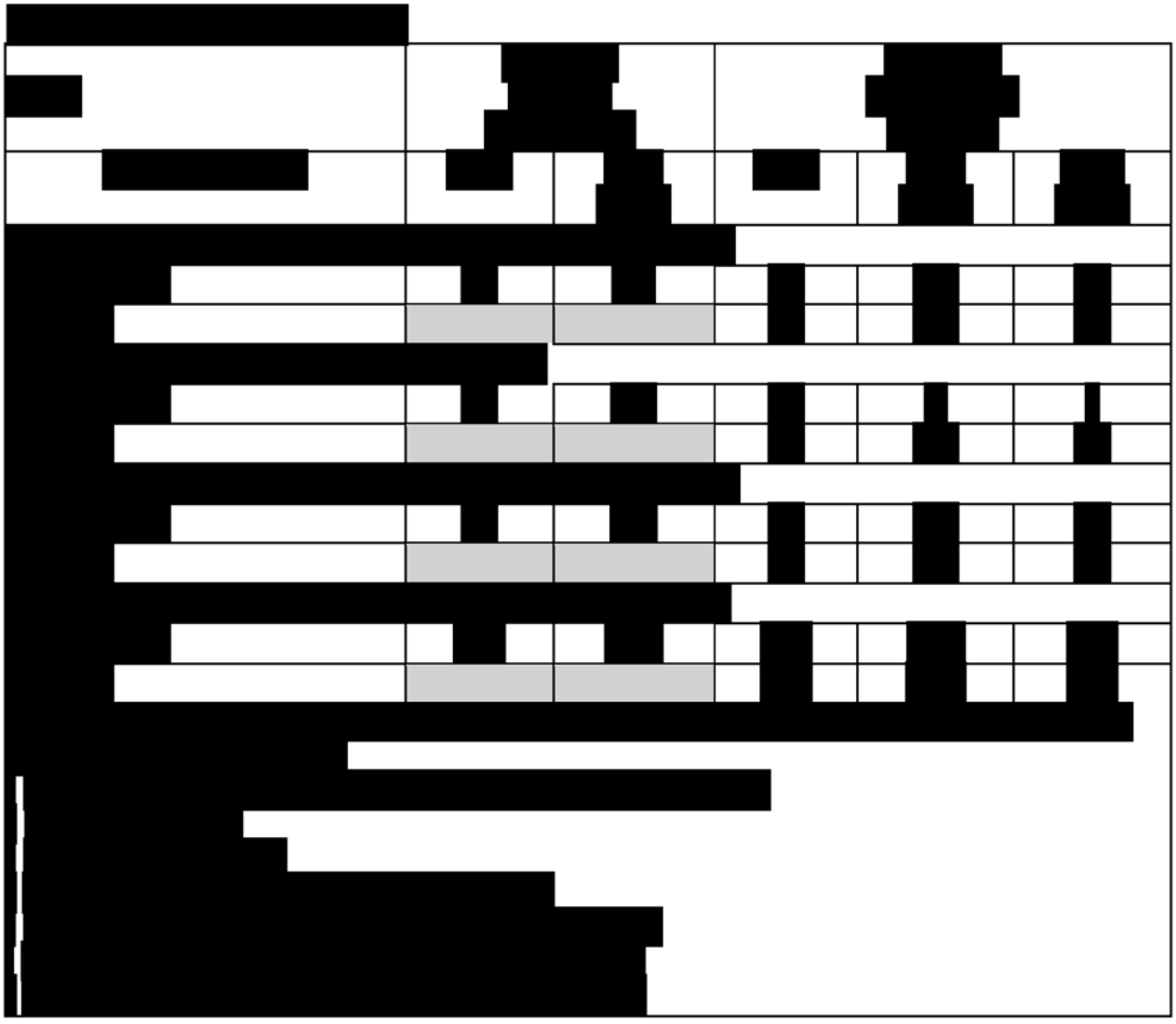


























1.7 同種同効品一覧表

同種同効品一覧表を下表に示す。

販売名	リンヴォック錠7.5mg リンヴォック錠15mg	スマイラフ錠50mg スマイラフ錠100mg	オルミエント錠4mg オルミエント錠2mg	ゼルヤンツ錠5mg
一般名	ウパダシチニブ水和物	ペフィシチニブ臭化水素酸塩	バリシチニブ	トファシチニブクエン酸塩
会社名	アッヴィ合同会社	アステラス製薬株式会社	日本イーライリリー株式会社	ファイザー株式会社
効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）	既存治療で効果不十分な関節リウマチ 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
添付文書改訂日	-	2019年5月作成（第2版）	2019年9月改訂（第2版）	2019年9月改訂（第3版）

＊2019年5月改訂（第2版）
2019年3月作成

日本標準商品分類番号
873999

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤

劇薬、処方箋医薬品
注意－医師等の処方箋により使用すること

スマイラフ®錠50mg
スマイラフ®錠100mg

ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠

Smyraf® Tablets 50mg・100mg

		錠50mg	錠100mg
	承認番号	23100AMX00285	23100AMX00286
＊	薬価収載	2019年5月	
＊	販売開始	2019年7月	
	国際誕生	2019年3月	

貯　　法：室温保存
使用期限：ケース等に表示（製造後3年）
注　　意：【取扱い上の注意】の項参照

【警　告】

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

(2)感染症

1)重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）

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

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

【禁　忌（次の患者には投与しないこと）】

(1)重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）］
(2)活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）］
(3)重度の肝機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）］
(4)好中球数が500/mm^{3}未満の患者（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
(5)リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
(6)ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
(7)本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
(8)妊婦又は妊娠している可能性のある女性［動物実験において催奇形性が報告されている。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）］

【組成・性状】

1. 組成

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

2. 製剤の性状

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

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

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

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

【用法・用量】

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

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

(1)中等度の肝機能障害を有する患者に投与する場合には、血中濃度が高くなり、副作用が強くあらわれるおそれがある。これらの患者に投与する場合は、本剤の有効性及び安全性を十分に理解し、本剤投与の必要性を慎重に検討した上で、本剤50mg 1日1回投与とすること。なお、十分な治療反応が得られない場合は、本剤の投与継続の必要性を検討すること。(「慎重投与」、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1)感染症の患者又は感染症が疑われる患者［本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与えるおそれがあるので、適切な処置と十分な観察が必要である。(「重要な基本的注意」の項参照)］

(2)結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）［結核を活動化させるおそれがあるので、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。(「重要な基本的注意」の項参照)］

(3)易感染性の状態にある患者［感染症を発現するリスクが増加する。］

(4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

(5)腸管憩室のある患者［消化管穿孔があらわれるおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)］

(6)好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少のある患者［好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。(「重要な基本的注意」の項参照)］

(7)軽度及び中等度の肝機能障害を有する患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。(〈用法・用量に関連する使用上の注意〉、「薬物動態」及び「臨床成績」の項参照)］

(8)間質性肺炎の既往歴のある患者［間質性肺炎があらわれるおそれがある。(「重大な副作用」の項参照)］

(9)先天性QT短縮症候群の患者［QT間隔が短縮するおそれがある。(「重要な基本的注意」及び「薬物動態」の項参照)］

2. 重要な基本的注意

(1)本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリー（JAK1/JAK2/JAK3/TYK2）を阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼすおそれがある。

(2)本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。

1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者

2)結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者

3)インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者

4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者

また、本剤投与中も胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。

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

⑷ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、重篤な帯状疱疹や播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。（「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照）

⑸本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。（「臨床成績」の項参照）

⑹本剤投与開始後は定期的に好中球数を確認すること。好中球数が500/mm^{3}未満の場合は本剤の投与を開始しないこと。好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については、本剤の投与を開始しないことが望ましい。本剤投与開始後、好中球数が継続して500～1000/mm^{3}である場合は、好中球数が1000/mm^{3}を超えるまで本剤の投与を中断すること。本剤投与により好中球減少があらわれることがある。（「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照）

⑺本剤投与開始後は定期的にリンパ球数を確認すること。リンパ球数が500/mm^{3}未満の場合は本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中止すること。本剤投与によりリンパ球減少があらわれることがある。（「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照）

⑻本剤投与開始後は定期的にヘモグロビン値を確認すること。ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合は本剤の投与を開始しないこと。本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中止すること。本剤投与によりヘモグロビン減少があらわれることがある。（「重大な副作用」及び「その他の注意」の項参照）

⑼本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。

⑽トランスアミナーゼ上昇に注意するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。肝機能障害があらわれることがある。また、肝機能障害を起こす可能性のある薬剤と併用する場合には特に注意すること。メトトレキサート併用時に本剤単独投与時と比較して肝機能障害の発現率上昇が認められている。（「重大な副作用」の項参照）

⑾先天性QT短縮症候群の患者に対しては、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤投与によりQT間隔が短縮するおそれがある。

⑿感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

⒀妊娠可能な女性に投与する場合には、投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

3. 副作用

後期第2相試験、第3相臨床試験2試験及び継続投与試験の4試験の安全性併合解析において、本剤が投与された患者1052例中810例（77.0%）において副作用が認められた。主な副作用は、上咽頭炎296例（28.1%）、帯状疱疹136例（12.9%）、血中CK増加98例（9.3%）等であった。（承認時）

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

⑴重大な副作用

1）**感染症**：帯状疱疹（12.9%）、肺炎（ニューモシスチス肺炎等を含む）（4.7%）、敗血症（0.2%）等の重篤な感染症があらわれることがある。

2）**好中球減少症**（0.5%）、**リンパ球減少症**（5.9%）、**ヘモグロビン減少**（2.7%）：本剤投与開始前及び投与中は、定期的に血液検査を行うこと。

3）**消化管穿孔**（0.3%）：異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部レントゲン、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。

4）**肝機能障害、黄疸**：AST（0.6%）、ALT（0.8%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（5.0%）があらわれることがある。

5）**間質性肺炎**（0.3%）：発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部レントゲン検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスチス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。なお、間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行うなど、注意すること。

⑵その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症及び寄生虫症	咽頭炎、上咽頭炎、上気道感染、気管支炎、インフルエンザ、膀胱炎	扁桃炎、副鼻腔炎、胃腸炎、結膜炎、中耳炎、足部白癬、歯周炎、歯肉炎、口腔ヘルペス、単純ヘルペス、尿路感染	
神経系障害		頭痛	
血管障害		高血圧	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		上気道の炎症、咳嗽、口腔咽頭痛、喘息	
胃腸障害		悪心、嘔吐、口内炎、齲歯、下痢、便秘、胃炎、胃食道逆流性疾患、上腹部痛、腹部不快感	

	5%以上	1～5%未満	1%未満
皮膚及び皮下組織障害		湿疹、発疹	
筋骨格系及び結合組織障害		筋痙縮、背部痛	
一般・全身障害及び投与部位の状態		発熱、倦怠感	
臨床検査	血中CK増加、脂質増加	白血球数減少、肝機能検査値上昇、血中β-Dグルカン増加、血中コレステロール増加	AST増加、ALT増加、γ-GTP増加、B型肝炎DNA増加

4. 高齢者への投与

一般に、高齢者では生理機能が低下しているので用量に留意して、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。[重篤な感染症の発現率の上昇が認められている。]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)**妊婦等**：妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないこと。[動物実験ではラットで催奇形性、ウサギで胚・胎児致死作用が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、胚・胎児発生に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ1.2倍及び0.9倍であった。また、ラットで胎児の発達への影響、出生児の生存率、体重への影響及び骨格奇形が報告されている。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は3.6倍、出生前及び出生後の発生に関する安全域は0.7倍であった[1)]。]

(2)**授乳婦**：本剤投与中は授乳を中止させること。[ラットで乳汁中への移行及び出生児の発育への影響が報告されている[2)3)]。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。(使用経験がない。)

7. 過量投与

症状：過量投与の場合、本剤に特異的な解毒薬はないので、患者の状態を十分に観察すること。

処置：副作用症状が発現した場合は適切な対症療法と支持療法を行うこと。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

9. その他の注意

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

(2)ラットのがん原性試験(24カ月間投与)において、良性胸腺腫の発生頻度の上昇が認められた[4)]。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1)単回投与

日本人健康成人(各群6例)にペフィシチニブ20、60、200mgを空腹時単回経口投与したとき[注)]、ペフィシチニブの血漿中濃度は投与後1～2時間でピークに達し、消失半減期は3.7～7.5時間であった[5)]。

単回投与時のペフィシチニブの血漿中薬物動態パラメータ[5)]

投与量	被験者数	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUCinf (ng·h/mL)
20mg	6	76.87±24.19	1.4±0.8	3.7±0.7	259.50±42.91
60mg	6	241.13±74.74	1.3±0.3	4.0±1.0	782.78±158.56
200mg	6	648.73±55.48	1.8±0.4	7.5±4.9	2524.88±234.45

平均値±標準偏差

(2)反復投与

日本人健康成人(24例)にペフィシチニブ150mgを1日1回食後反復経口投与したとき、反復投与3日目には定常状態に達し、定常状態でのCmaxは613.2ng/mL、AUC_{24h}は2643ng·h/mLであった。また、単回投与時と比較した定常状態での蓄積比は1.2であった[6)]。

2. 吸収

日本人健康成人(18例)にペフィシチニブ150mgを単回経口投与したとき、空腹時投与に比べ食後投与ではCmaxは56.4%、AUClastは36.8%増加した[7)]。

3. 分布

ペフィシチニブの血漿蛋白結合率は72.83%～75.20%であり、主要結合蛋白質はアルブミンであった[8)](*in vitro*試験)。

4. 代謝

ペフィシチニブは主に硫酸抱合代謝を受け、一部はメチル化代謝を受けた[9)]。ペフィシチニブの主代謝酵素は硫酸転移酵素であるSULT2A1であり、メチル転移酵素であるNNMTも寄与することが示された[10)](*in vitro*試験)。

5. 排泄

日本人健康成人(各群6例)にペフィシチニブ20、60、200mgを単回経口投与したとき[注)]、ペフィシチニブの尿中排泄率は12.5%～16.8%であった[5)]。

健康成人(6例)に^{14}Cで標識したペフィシチニブ100mgを単回経口投与したとき、放射能として投与量の36.8%が尿中に、56.6%が糞中に排泄された[11)](外国人データ)。

6. 腎機能障害患者

軽度(8例)、中等度(8例)、重度(7例)の腎機能障害患者及び腎機能正常被験者(8例)に、ペフィシチニブ150mgを単回経口投与したとき、軽度腎機能障害患者では腎機能正常被験者に比べCmaxは10.4%、AUCinfは12.7%低かった。中等度腎機能障害患者では腎機能正常被験者に比べCmaxは21.7%、AUCinfは16.9%低かった。重度腎機能障害患者では腎機能正常被験者に比べCmaxは21.7%低く、AUCinfは8.7%高かった[12)]。

腎機能障害の程度がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響[12)]

腎機能障害の程度	幾何平均比(90%信頼区間) 腎機能障害患者/腎機能正常被験者	
	Cmax	AUCinf
軽度腎機能障害患者 (60mL/min/1.73m²=<eGFR<90mL/min/1.73m²)	0.896 (0.595, 1.349)	0.873 (0.610, 1.250)
中等度腎機能障害患者 (30mL/min/1.73m²=<eGFR<60mL/min/1.73m²)	0.783 (0.520, 1.179)	0.831 (0.581, 1.190)
重度腎機能障害患者 (15mL/min/1.73m²=<eGFR<30mL/min/1.73m²)	0.783 (0.513, 1.197)	1.087 (0.738, 1.602)

7. 肝機能障害患者

軽度（8例）、中等度（8例）の肝機能障害患者及び肝機能正常被験者（8例）にペフィシチニブ150mgを単回経口投与したとき、軽度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べCmaxは3.9%、AUCinfは18.5%高かった。中等度肝機能障害患者では肝機能正常被験者に比べCmaxは82.4%、AUCinfは92.3%高かった[13]。

肝機能障害の程度がペフィシチニブの薬物動態に及ぼす影響[13]

肝機能障害の程度	幾何平均比（90%信頼区間） 肝機能障害患者／ 肝機能正常被験者	
	Cmax	AUCinf
軽度肝機能障害患者 （Child-Pugh 分類 A、スコア 5 ～ 6）	1.039 (0.705, 1.531)	1.185 (0.857, 1.638)
中等度肝機能障害患者 （Child-Pugh 分類 B、スコア 7 ～ 9）	1.824 (1.238, 2.686)	1.923 (1.391, 2.658)

8. 相互作用

(1)ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

1) *In vitro* 試験

ペフィシチニブはP糖蛋白（P-gp）の基質である[14]。

2) 臨床薬物相互作用試験

ペフィシチニブの薬物動態に及ぼす併用薬の影響[15][16]（外国人データ）

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

(2)併用薬の薬物動態に及ぼすペフィシチニブの影響

1) *In vitro* 試験

ペフィシチニブはCYP3A及びCYP2C8を阻害する[17]。また、ペフィシチニブは排出トランスポーターであるBCRP及び取り込みトランスポーターであるOATP1B1及びOCT1を阻害する[18]～[20]。

2) 臨床薬物相互作用試験

併用薬の薬物動態に及ぼすペフィシチニブの影響[6][16][21]～[24]

併用薬	併用薬投与量	ペフィシチニブ投与量	幾何平均比（90%信頼区間）併用/単独	
			Cmax	AUC
ミダゾラム[a]（CYP3A基質）	3mg 単回	100mg 1日2回[注]	1.1332 (1.0595, 1.2121)	1.3698 (1.2837, 1.4616)
ロスバスタチン[a]（OATP1B1基質）	10mg 単回	150mg 1日1回	1.1484 (1.00741, 1.30922)	1.1826 (1.00386, 1.39313)
メトホルミン（OCT1、MATE1基質）	750mg 単回	150mg 1日1回	0.830 (0.786, 0.876)	0.826 (0.784, 0.870)
メトトレキサート[a]	15～25mg 週1回	100mg 1日2回[注]	0.9226 (0.8301, 1.0254)	1.0251 (0.9287, 1.1315)
ミコフェノール酸モフェチル[a]、[b]	1000mg 単回	100mg 1日2回[注]	0.9457 (0.8003, 1.1175)	1.0248 (0.9619, 1.0917)
タクロリムス[a]（CYP3A基質）	5mg 単回	100mg 1日2回[注]	1.5654 (1.4038, 1.7457)	1.6322 (1.5008, 1.7751)

a)：外国人データ

b)：活性代謝物であるミコフェノール酸としての薬物動態を評価

9. QT 間隔に対する影響

健康成人（56例）を対象に、QT/QTc評価試験を実施した結果、ペフィシチニブ150mg及び450mgを食後単回投与したとき[注]、プラセボと比較してQTcF間隔の延長は認められなかった一方で、最大で12.0～14.7msecのQTcF間隔の短縮が認められた[25]（外国人データ）。

注）本剤の承認された用法・用量は「通常、成人にはペフィシチニブとして150mgを1日1回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。」である。

【臨 床 成 績】

1. 国際共同第3相試験（国際共同、単剤若しくはDMARD併用、CL-RAJ 3試験）

メトトレキサート（MTX）を含む従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（cDMARDs）に対して効果不十分な関節リウマチ患者（目標例数500例［本剤及びプラセボ群各群100例、参照群200例］）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を日本、韓国及び台湾で実施した。cDMARDs併用下若しくは単剤投与下で、本剤100mg、150mg又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与した。また参照群として、エタネルセプト50mgを非盲検下、1週間隔で皮下投与した。本剤100mg及び150mg群の投与12週後のACR20%改善率（主要評価項目）はプラセボ群に比べて高く、統計学的に有意な差が認められた[26]。

投与12週後のACR20、50、70%改善率（FAS、LOCF）[26]

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

%（例数）

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

b）有意水準両側5%、多重性を考慮するため閉検定手順を用いた。

2. 国内第3相試験（国内、MTX併用、CL-RAJ 4試験）

MTXで効果不十分な関節リウマチ患者（目標例数510例［各群170例］）を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。MTX併用下で、本剤100mg、150mg又はプラセボを1日1回朝食後に経口投与した。主要評価項目は投与12週後のACR20%改善率及び投与28週後の手足のX線スコア（van der Heijde Modified Total Sharp Score；mTSS）のベースラインからの変化量のco-primary endpointとされた。本剤100mg及び150mg群の投与12週後のACR20%改善率はプラセボ群に比べ高く、統計学的に有意な差が認められた。また、本剤100mg及び150mg群の投与28週後のmTSSのベースラインからの平均変化量はプラセボ群に比べ小さく、統計学的に有意な差が認められた[27]。

投与12週後のACR20、50、70%改善率（FAS、LOCF）[27]

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

%（例数）
a）二項分布の正規近似（連続性補正）に基づく。
b）有意水準両側5%、Fisher's exact検定、多重性を考慮するため、閉検定手順を用いた。

投与28週後のmTSSのベースラインからの変化量（FAS、LEP）[27]

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

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

3. 継続投与試験（国際共同、CL-RAJ 2試験）

後期第2相試験又は第3相試験を完了した患者のうち、移行基準を満たした患者を対象として、本剤の長期の安全性及び有効性を非盲検下で検討した。開始用量として、後期第2相試験からの移行者は本剤50mg、第3相試験からの移行者は本剤100mgを1日1回朝食後に経口投与した。その後、安全性に問題が無く、効果が不十分な患者に対しては本剤150mg1日1回に増量可とした。また、有害事象が発現した患者では、治験責任医師又は治験分担医師の判断で本剤50mg1日1回への減量を可能とした。試験期間中のACR20%改善率の推移は、24週時：82.1%、48週時：85.7%、72週時：85.4%であった[28]（データカットオフ：2018年5月31日）。

4. 臨床試験における重篤な感染症の発現率

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

5. 臨床試験における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率

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

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

投与期間別の悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率

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

【薬効薬理】

1. 作用機序

JAKファミリーは、免疫・炎症反応及び造血等に関与するサイトカインや成長因子の受容体の細胞内領域に会合しており、受容体下流の細胞内シグナル伝達において重要な役割を担っている。ペフィシチニブは、JAKファミリーを阻害し、炎症性サイトカインのシグナル伝達や細胞増殖を抑制する。

2. JAK阻害活性

ペフィシチニブは、*in vitro*キナーゼアッセイにおいて、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2の活性を阻害し、そのIC_{50}値はそれぞれ、3.92、5.01、0.71及び4.79nmol/Lである[29,30]。

3. サイトカインシグナル伝達に対する作用

ペフィシチニブは、JAK1及びJAK3が介在するIL-2刺激によるヒト末梢血単核球からのIL-13、GM-CSF、IFN-γ、TNF-αの産生をそれぞれ、IC_{50}値 2.43、2.11、0.203及び15.7nmol/Lで抑制する[31]。また、本薬は、ヒト$CD4^+$T細胞及び$CD8^+$T細胞において、IL-6のシグナル伝達をそれぞれ、IC_{50}値 49.6及び33.5nmol/Lで抑制し、IFN-αのシグナル伝達をそれぞれ、IC_{50}値 23.4及び25.4nmol/Lで抑制する[32]。

4. 細胞増殖に対する作用

ペフィシチニブは、JAK1及びJAK3が介在するIL-2刺激によるヒト末梢血T細胞の増殖を抑制し、そのIC_{50}値は18.2nmol/Lである[33]。一方で、JAK2のみが介在するエリスロポエチン刺激によるヒト赤白血病細胞株の増殖も抑制するが、そのIC_{50}値は248nmol/Lである[34]。

5. 関節炎モデルに対する作用

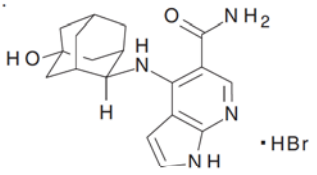
ペフィシチニブは、ラット関節炎モデルにおいて、関節腫脹や骨破壊の進行を抑制する[35,36]。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ペフィシチニブ臭化水素酸塩（Peficitinib Hydrobromide）

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

構造式：



分子式：$C_{18}H_{22}N_4O_2 \cdot HBr$

分子量：407.30

性　状：ペフィシチニブ臭化水素酸塩は白色～帯黄白色の結晶又は粉末である。水にやや溶けにくく、エタノール（99.5）に溶けにくい。

【取扱い上の注意】

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

【承認条件】

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

【包　　装】

錠　50mg：14 錠（7 錠×2）
錠 100mg：14 錠（7 錠×2）

【主要文献及び文献請求先】

1. 主要文献

1）社内報告書（ラット、ウサギ・生殖発生毒性試験）（DIR180458）
2）社内報告書（乳汁中への移行・薬物動態試験）（DIR180446）
3）社内報告書（ラット・生殖発生毒性試験）（DIR180459）
4）社内報告書（ラット・がん原性試験）（DIR180460）
5）社内報告書（健康成人・第 1 相試験）（DIR180416）
6）社内報告書（薬物相互作用試験・メトホルミン）（DIR180419）
7）社内報告書（健康成人・食事の影響試験）（DIR180415）
8）社内報告書（ヒト血漿蛋白結合率及び結合蛋白の推定・薬物動態試験）（DIR180444）
9）社内報告書（代謝物の同定及び構造推定・薬物動態試験）（DIR180448）
10）社内報告書（代謝酵素の同定・薬物動態試験）（DIR180449）
11）社内報告書（健康成人・マスバランス試験）（DIR180424）
12）社内報告書（腎機能障害患者試験）（DIR180418）
13）社内報告書（肝機能障害患者試験）（DIR180417）
14）社内報告書（P-gp に対する基質性の検討・薬物動態試験）（DIR180451）
15）社内報告書（薬物相互作用試験・ベラパミル）（DIR180425）
16）社内報告書（薬物相互作用試験・メトトレキサート）（DIR180427）
17）社内報告書（CYP 分子種に対する阻害作用・薬物動態試験）（DIR180441）
18）社内報告書（BCRP に対する阻害作用の検討・薬物動態試験）（DIR180473）
19）社内報告書（OATP 1 B 1 及び OATP 1 B 3 に対する阻害作用の検討・薬物動態試験）（DIR180474）
20）社内報告書（OCT 1 及び OCT 2 に対する阻害作用の検討・薬物動態試験）（DIR180476）
21）社内報告書（薬物相互作用試験・ミダゾラム）（DIR180426）
22）社内報告書（薬物相互作用試験・ロスバスタチン）（DIR180428）
23）社内報告書（薬物相互作用試験・ミコフェノール酸モフェチル）（DIR180430）
24）社内報告書（薬物相互作用試験・タクロリムス）（DIR180431）
25）社内報告書（健康成人・QT/QTc 評価試験）（DIR180429）
26）社内報告書（関節リウマチ患者・第 3 相試験）（DIR180422）
27）社内報告書（関節リウマチ患者・第 3 相試験）（DIR180421）
28）社内報告書（関節リウマチ患者・継続投与試験）（DIR180423）
29）社内報告書（薬効薬理試験・JAK キナーゼアッセイ）（DIR180435）
30）社内報告書（薬効薬理試験・各種キナーゼアッセイ）（DIR180466）
31）社内報告書（薬効薬理試験・サイトカイン産生）（DIR180436）
32）社内報告書（薬効薬理試験・サイトカインシグナル伝達）（DIR180438）
33）社内報告書（薬効薬理試験・T 細胞増殖）（DIR180437）
34）社内報告書（薬効薬理試験・赤白血病細胞増殖）（DIR180461）
35）社内報告書（薬効薬理試験・ラット関節炎モデル予防的投与）（DIR180439）
36）社内報告書（薬効薬理試験・ラット関節炎モデル治療的投与）（DIR180440）

2. 文献請求先・製品情報お問い合わせ先

主要文献に記載の社内報告書につきましても下記にご請求下さい。

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒 103-8411　東京都中央区日本橋本町 2 丁目 5 番 1 号
☎ 0120-189-371

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、令和 2 年 5 月末日までは、1 回 14 日分を超える投薬は認められていない。

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

39612SiE
SMR31102Z01

Lilly

*2019年9月改訂（第2版）
2019年4月改訂
貯　　法:室温保存
有効期間:3年

日本標準商品分類番号
87 3999

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
バリシチニブ錠

オルミエント®錠4mg
オルミエント®錠2mg

Olumiant® tablets

劇薬
処方箋医薬品注)
注）注意－医師等の処方箋により使用すること

	4mg	2mg
承認番号	22900AMX00582	22900AMX00583
販売開始	2017年9月	

1. 警告

1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症
敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核
播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（脊椎、リンパ節等）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

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

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1参照]
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]
2.4 重度の腎機能障害を有する患者［7.2、9.2.1、16.6.1参照]
2.5 好中球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、11.1.3参照]
2.6 リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者［8.3、11.1.3参照]
2.7 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.3、11.1.3参照]
2.8 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg
有効成分	1錠中バリシチニブとして4mg	1錠中バリシチニブとして2mg
添加剤	結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、D-マンニトール、三二酸化鉄、大豆レシチン、マクロゴール4000、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、タルク、酸化チタン	

3.2 製剤の性状

販売名	オルミエント錠4mg	オルミエント錠2mg
性状・剤形	くぼみのある赤白色の円形のフィルムコーティング錠	くぼみのある淡赤白色の楕円形のフィルムコーティング錠
外形		
寸法・重量	直径:約8.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g	長径:約9.0mm 短径:約7.5mm 厚さ:約3mm 重量:約0.2g
識別コード	Lilly 4 (刻印)	Lilly 2 (刻印)

4. 効能又は効果

既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤4mg 1日1回投与で治療効果が認められた際には、本剤2mg 1日1回投与への減量を検討すること。[17.1.3-17.1.5参照]

7.2 中等度の腎機能障害のある患者には、2mgを1日1回経口投与する。[2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1参照]

腎機能障害の程度	推算糸球体ろ過量 (eGFR:mL/分/1.73m^2)	投与量
正常又は軽度	eGFR≧60	4mgを1日1回投与
中等度	30≦eGFR<60	2mgを1日1回投与
重度	eGFR<30	投与しない

7.3 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。

7.4 プロベネシドとの併用時には本剤を2mg 1日1回に減量するなど用量に注意すること。[10.2、16.7.1参照]

*8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するので、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。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.3参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意すること。患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2参照]

8.3 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、本剤投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数及びヘモグロビン値を確認すること。[2.5-2.7、9.1.9-9.1.11、11.1.3参照]

8.4 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化（帯状疱疹等）が報告されている。また、日本人関節リウマチ患者で認められた重篤な感染症のうち多くが重篤な帯状疱疹であったこと、播種性帯状疱疹も認められていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[11.1.1参照]

8.5 抗リウマチ生物製剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.7参照]

8.6 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤投与中の生ワクチン接種は行わないこと。

8.7 総コレステロール、LDLコレステロール、HDLコレステロール及びトリグリセリドの上昇等の脂質検査値異常があらわれることがある。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮すること。

8.8 トランスアミナーゼ値の上昇があらわれることがあるので、本剤投与中は、観察を十分に行うこと。トランスアミナーゼ値が基準値上限の5～10倍以上に上昇した症例も報告されている。[9.3、11.1.4参照]

8.9 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[15.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症の患者又は感染症が疑われる患者

[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

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

(1) 結核の既感染者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。[1.1、1.2.2、2.3、8.2、11.1.1参照]

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

9.1.3 易感染性の状態にある患者

感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.4 腸管憩室のある患者

消化管穿孔があらわれるおそれがある。[11.1.2参照]

9.1.5 間質性肺炎の既往歴のある患者

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

***9.1.6 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者**

[11.1.6参照]

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

肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。抗リウマチ生物製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、活動性B型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。[8.5参照]

9.1.8 C型肝炎患者

臨床試験では除外されている。

9.1.9 好中球減少のある患者

好中球数が低い患者（1000/mm^{3}未満）については、本剤の投与を開始しないことが望ましい。好中球減少が更に悪化するおそれがある。[8.3参照]

9.1.10 リンパ球減少のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[8.3参照]

9.1.11 ヘモグロビン値減少のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[8.3参照]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害患者

投与しないこと。腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.4、7.2、16.6.1参照]

9.2.2 中等度の腎機能障害患者

2mg 1日1回投与に減量し、慎重に投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、16.6.1参照]

9.2.3 軽度の腎機能障害患者

腎機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.2、16.6.1参照]

9.3 肝機能障害患者

副作用が強くあらわれるおそれがある。重度の肝機能障害を有する患者は臨床試験で除外されている。[8.8参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。

動物実験では催奇形性が報告されており、ヒトに本剤を投与したときの血漿中濃度と比較したとき、催奇形性に関する安全域はラット及びウサギでそれぞれ2.3倍及び6.3倍であった。また、ラットで受胎能、胎児の発達、出生児の体重への影響が報告されている。雌ラットの受胎能及び初期胚発生に関する安全域は4.1倍、出生前及び出生後の発生に関する安全域は1.8倍であった[1)]。[2.8、9.4参照]

9.6 授乳婦
本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者
用量に留意して、患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また、本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下している場合が多い。[16.5参照]

10. 相互作用
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロベネシド [7.4、16.7.1参照]	本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤とプロベネシド併用時に本剤のAUCが2倍に増加した。2mg 1日1回投与に減量するなど、用量に注意すること。	OAT3を阻害することにより本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

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

11.1 重大な副作用
11.1.1 感染症
帯状疱疹（4.0%）、肺炎（1.1%）、ニューモシスティス肺炎（0.1%未満）、敗血症（0.1%未満）、結核（0.1%未満）等の重篤な感染症（日和見感染症を含む）があらわれ、致死的な経過をたどることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合は、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。[1.1、1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.4、9.1.1-9.1.3参照]

11.1.2 消化管穿孔（頻度不明）
異常が認められた場合には投与を中止するとともに、腹部X線、CT等の検査を実施するなど十分に観察し、適切な処置を行うこと。[9.1.4参照]

11.1.3 好中球減少（0.1%）、リンパ球減少（0.9%）、ヘモグロビン減少（0.1%）
好中球数:本剤投与開始後、継続して500～1000/mm^{3}である場合は、1000/mm^{3}を超えるまでは本剤の投与を中断すること。
リンパ球数:本剤投与開始後、500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中止すること。
ヘモグロビン値:本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、正常化するまで本剤の投与を中止すること。
[2.5-2.7、8.3参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸
AST（0.9%）、ALT（1.2%）の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸（頻度不明）があらわれることがある。[8.8参照]

11.1.5 間質性肺炎（0.1%）
発熱、咳嗽、呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し、異常が認められた場合には、速やかに胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断（β-Dグルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.5参照]

*11.1.6 静脈血栓塞栓症（頻度不明）
肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[9.1.6参照]

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満
胃腸障害		悪心	
感染症及び寄生虫症		上気道感染(鼻炎、鼻咽頭炎、副鼻腔炎、急性副鼻腔炎、口腔咽頭痛、咽頭炎、咽頭扁桃炎、扁桃炎、喉頭炎、喉頭蓋炎、気管炎を含む)、帯状疱疹、単純ヘルペス(ヘルペス性状湿疹、眼部単純ヘルペス、口腔ヘルペスを含む)	
皮膚及び皮下組織障害			ざ瘡
臨床検査	LDLコレステロール上昇	ALT上昇、AST上昇、血小板増加症、トリグリセリド上昇	CK上昇

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

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
15.1.1 本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験及び長期試験の併合解析において、100人・年あたりの重篤な感染症の発現率（95%信頼区間）は、本剤2mg投与群で3.55（2.07，5.68）、4mg投与群で5.77（3.77，8.45）であった。[1.1、1.2.1、2.2参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした本剤2mg投与群及び4mg投与群がある二重盲検比較試験4試験の24週時以降の長期試験を含む併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は、本剤2mg投与群で0.41（95%信頼区間:0.05，1.47、発現割合:0.4%、2/479例）、4mg投与群で0.87（95%信頼区間:0.24，2.22、発現割合:0.8%、4/479例）であった。
関節リウマチ患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析において、100人・年あたりの悪性腫瘍の発現率は本剤投与群で、0.73（95%信頼区間:0.51，1.00、発現割合:1.1%、38/3492例）であった。悪性腫瘍の発現率は、既存の抗リウマチ薬投与下の関節リウマチ患者で報告されている100人・年あたりの発現率である1.05（95%信頼区間:1.01，1.09）を超えるものではなかった。また投与期間別の発現状況は表の通りであった。[1.1、8.9参照]

表1）投与期間別の悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現率

投与期間 (評価対象例数・曝露期間)	%(例数)	発現率(/100人・年) (95%信頼区間)
全体(3492例・5233.3人・年)	1.1% (38)	0.73 (0.51，1.00)
0～24週(3492例・1530.7人・年)	0.2% (7)	0.46 (0.18，0.94)
24～48週(3114例・1289.2人・年)	0.3% (10)	0.78 (0.37，1.43)
48～72週(2583例・1051.9人・年)	0.5% (12)	1.14 (0.59，1.99)
72～96週(1940例・716.0人・年)	0.3% (5)	0.70 (0.23，1.63)
96週～ (1167例・645.4人・年)	0.3% (4)	0.62 (0.17，1.59)