

日本標準商品分類番号 873999

—医薬品の適正使用に欠かせない情報です。ご使用前に必ずお読みください—

新医薬品の「使用上の注意」の解説

ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤

薬価基準収載

ジセレカ錠 200mg
100mg

Jyseleca® Tablets フィルゴチニブマレイン酸塩錠

劇薬 処方箋医薬品[※]注意 一医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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、致命的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。
[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2 参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

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

1.2.2 結核

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

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 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]

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

2.4 末期腎不全患者[7.1、9.2.1、16.6.1 参照]

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

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

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

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

2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

はじめに

ジセラカ[®]錠(フィルゴチニブマレイン酸塩)は、関節リウマチ(RA)の治療薬として、Galapagos NV社により創製され、米国ギリアド・サイエンシズ社及びGalapagos NV社により共同開発された、経口投与可能なヤヌスキナーゼ(Janus Kinase; JAK)に対する阻害剤です。

RAの病態生理は多様で、常在型細胞群と浸潤性免疫細胞との細胞接触によって関節の炎症及び破壊が引き起こされると、疾患の主要因となる炎症性サイトカイン反応が惹起及び維持されます^{1~2)}。従来、RAの治療法として慢性炎症の改善に主眼が置かれていましたが、病態生理の解明が進むにつれ、また、腫瘍壊死因子 α (TNF α)及びインターロイキン-6(IL-6)を含む炎症反応の中心的役割を担うサイトカインの同定及び治療の標的化により、RAの治療法は進歩しました。

JAK阻害剤は、これらのサイトカインのシグナル伝達経路を阻害する低分子薬として開発されました。

JAKは細胞質内チロシンキナーゼ(TYK)で、膜受容体からのサイトカインシグナルをシグナル伝達兼転写活性化因子(STAT)へと伝達します。JAKファミリーとして、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2の4種類が知られていますが、本剤はこれらのJAKファミリーを選択的に阻害することで、IL-6を含むサイトカイン誘導性の炎症性シグナル伝達を抑制します。

本剤の有効性及び安全性を明らかにするために、2011年より、メトトレキサート(MTX)で効果不十分なRA患者を対象とした5つの海外第Ⅱ相臨床試験が、2016年より、中等度から重度の活動性RA患者を対象とした4つの国際共同第Ⅲ相臨床試験が実施されました(2020年9月現在、第Ⅱ相、第Ⅲ相ともに長期継続投与試験を実施中)。これらの日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験で、本剤のRA治療に関する有効性及び安全性が確認されたことから、ギリアド・サイエンシズ株式会社は、2019年10月に日本におけるジセラカ[®]錠の製造販売承認申請を行い、2020年9月に「関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」を効能又は効果として承認されました。

本冊子では、本剤を使用する際の注意事項を項目ごとに解説しました。本剤の適正使用の一助となれば幸いです。なお、本剤の使用に際しましては、添付文書及びインタビューフォームもご参照ください。

1) Smolen JS, et al. Lancet. 388(10055) : 2023-2038, 2016 (PMID : 27156434) IMMU-0054/L08659

2) Aletaha D, et al. JAMA. 320(13) : 1360-72, 2018 (PMID : 30285183) IMMU-0055/L08657

目次

1. 警告	5
2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)	7
4. 効能又は効果	9
5. 効能又は効果に関連する注意	9
6. 用法及び用量	10
7. 用法及び用量に関連する注意	11
8. 重要な基本的注意	12
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	15
9.1 合併症・既往歴等のある患者	15
9.2 腎機能障害患者	18
9.3 肝機能障害患者	19
9.4 生殖能を有する者	19
9.5 妊婦	20
9.6 授乳婦	20
9.7 小児等	20
9.8 高齢者	21
10. 相互作用	21
11. 副作用	22
11.1 重大な副作用	22
11.2 その他の副作用	24
14. 適用上の注意	24
15. その他の注意	25
15.1 臨床使用に基づく情報	25
15.2 非臨床試験に基づく情報	26

注)本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

1. 警告

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、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2 参照]

解説

1.1

本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害し、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ため、感染症の発現や増悪のリスクを伴います。本剤の臨床試験において、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症や、本剤との関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現が報告されていること、本剤による重篤な副作用は致死的な経過をたどるおそれがあることから、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としました。さらに緊急時の適切な対応がとれるように設定しました。

1. 警告(続き)

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

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

1.2.2 結核

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

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

解説

1.2.1

本剤の臨床試験において、肺炎、敗血症、日和見感染症等の致命的な経過をたどるおそれのある感染症が報告されていることから、注意喚起のために設定しました。

1.2.2

本剤の臨床試験において、肺外結核(結核性髄膜炎)を含む結核が報告されており、十分な結核スクリーニング検査を実施すべきであることから設定しました。結核の既感染者では、本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがあります。なお、本剤の臨床試験では、ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後に活動性結核が認められた例が報告されています。

1.3

本剤の効能又は効果として設定した「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」に基づき、本剤の投与にあたっては、少なくとも1剤の抗リウマチ薬を使用するなど、他の治療を勘案した後に、本剤のリスクとベネフィットを十分に検討した上で、リウマチ治療の経験をもつ医師が使用することが適切と考えられます。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

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

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

2.4 末期腎不全患者[7.1、9.2.1、16.6.1 参照]

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

解説

2.1

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、重篤なアレルギー反応をおこす可能性があることから、一般的な注意として設定しました。

2.2

本剤の臨床試験において、敗血症等の重篤な感染症が報告されています。本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があり、感染症の症状が悪化するおそれがあるため、設定しました。

2.3

本剤の臨床試験において、本剤投与開始前のスクリーニング検査が陰性の患者で、活動性結核が報告されています。本剤投与後に、結核の症状が悪化するおそれがあるため、設定しました。

2.4

本剤の臨床試験において、末期腎不全患者($eGFR < 15 \text{ mL/min/1.73m}^2$)は除外されており、使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定しました。腎機能障害患者では、腎機能が正常な患者に比べて、主要代謝物であるGS-829845の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。

2.5

本剤の臨床試験において、重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)は除外されており、使用経験がないため、安全性についての十分なデータが蓄積されていません。肝機能障害患者では、肝機能が正常な患者に比べて、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)(続き)

- 2.6 好中球数が $1000/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.6、9.1.9、11.1.3 参照]
- 2.7 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.6、9.1.10、11.1.3 参照]
- 2.8 ヘモグロビン値が $8\text{g}/\text{dL}$ 未満の患者[8.6、9.1.11、11.1.3 参照]
- 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

解説

2.6-2.7

本剤の臨床試験において、好中球減少、リンパ球減少が報告されており、本剤はこれらの血球減少を更に悪化させるおそれがあること、これらの血球減少により感染症の発現リスクが増加するおそれがあることから設定しました。

2.8

本剤の臨床試験において、ヘモグロビン値減少が報告されています。安全性についての十分なデータが蓄積されていないものの、本剤はヘモグロビン値減少を更に悪化させるおそれがあることから設定しました。

2.9

本剤の動物試験³⁻⁴⁾において、ヒトに本剤 200mg を1日1回投与したときと同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性が認められていることから、設定しました。

3) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験(ラット)(2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.2) JYS-0039

4) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験(ウサギ)(2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.2) JYS-0040

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）

設定理由

本剤の効能又は効果は、MTXで効果不十分な中等度から重度の活動性RA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301）⁵⁾、生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性RA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0302）⁶⁻⁷⁾及びMTX未治療の中等度から重度の活動性RA患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0303）⁸⁾の成績に基づき設定しました。

GS-US-417-0301では、MTX併用下で、本剤200mg又は100mg1日1回経口、アダリムマブを2週間隔皮下注射、又はプラセボを投与したとき、主要評価項目である投与12週時のACR20改善率は、それぞれ76.6%、69.8%、70.5%、49.9%でした。また、投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（平均値）は、本剤200mg群（0.13）及び100mg群（0.17）でプラセボ群（0.37）と比較して有意に小さく（200mg群： $p < 0.001$ 、100mg群： $p = 0.001$ 、MMRM^{*}）、構造的損傷の進展防止が認められました。

GS-US-417-0302では、csDMARD併用下で、本剤200mg、100mg又はプラセボを1日1回経口投与したとき、主要評価項目である投与12週時のACR20改善率は、それぞれ66.0%、57.5%、31.1%でした。

GS-US-417-0303では、本剤200mg1日1回とMTXの併用、本剤100mg1日1回とMTXの併用、本剤200mg1日1回単独又はMTX単独で経口投与したとき、主要評価項目である投与24週時のACR20改善率は、それぞれ81.0%、80.2%、78.1%、71.4%でした。また、mTSSのベースラインからの変化量（平均値）は、本剤200mg+MTX群（0.21）及び本剤100mg+MTX群（0.22）でMTX単独群（0.51）と比較して小さい値でした。

本剤の効能又は効果は、これらの臨床成績に基づき、また現在の国内外の関節リウマチ治療ガイドラインにおけるJAK阻害剤の臨床的位置付け等を踏まえて、「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）」と設定しました。

※：ベースライン値、層別因子（地域、bDMARD前治療歴、スクリーニング時のRF及び抗CCP抗体の有無）、投与群、来院び投与群と来院の交互作用を固定効果、患者を変量効果とするMMRM

5. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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

解説

本剤の効能又は効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」であり、本剤の治療を行う前に、MTXをはじめとする少なくとも1剤の抗リウマチ薬等を使用するなど、他の治療を十分検討した後に、その必要性を考慮すべきであることから設定しました。

5) 社内資料：FINCH 1 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.19) [GS-US-417-0301] [承認時評価資料] JYS-0001
6) 社内資料：FINCH 2 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.20) [GS-US-417-0302] [承認時評価資料] JYS-0002
7) Mark C Genovese MC, et al. JAMA. 322(4) : 315-325, 2019 (PMID : 31334793) JYS-0061/L08260
8) 社内資料：FINCH 3 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.21) [GS-US-417-0303] [承認時評価資料] JYS-0003

6. 用法及び用量

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

解説

用法及び用量の設定経緯・根拠

RA患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験の2試験 (GLPG0634-CL-203, GLPG0634-CL-204) において、用量選択を裏付ける曝露-有効性解析⁹⁾を実施したところ、フィルゴチニブは1日用量200mg及び100mgによって至適な用量-反応プロファイルを示し、1日1回投与とすることで患者の利便性及び服薬コンプライアンスの改善に寄与することが期待されました。

そのため、フィルゴチニブとして200mg又は100mgを1日1回経口投与した、日本人のRA患者を含む国際共同第Ⅲ相試験の3試験 (GS-US-417-0301, GS-US-417-0302, GS-US-417-0303)^{5~8)}及び長期継続投与試験である国際共同第Ⅲ相試験 (GS-US-417-0304)¹⁰⁾を実施しました。

これらの試験において、GS-US-417-0301, GS-US-417-0302, GS-US-417-0303では有効性及び安全性が、GS-US-417-0304では長期継続投与時の安全性が確認されました。

また、腎機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験¹¹⁾において、フィルゴチニブ及びその主要代謝物であるGS-829845の薬物動態について検討したところ、中等度 ($30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) 及び重度 ($15 \leq eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$) の腎機能障害のある被験者における曝露量 (AUC_{0-24h}) が、腎機能正常被験者に比べて、中等度で1.4倍及び1.7倍、重度で1.5倍及び2.7倍、それぞれ増加することが確認されました。中等度及び重度の腎機能障害のあるRA患者においては、曝露量が増加することから、本剤の用法及び用量として100mgを1日1回に設定することが適切であると考えられました。100mgの1日1回投与は、腎排泄型の活性代謝物であるGS-829845のクリアランスが低く、本剤の低用量を必要とする患者の選択肢となります。

以上の結果より、本剤の用法及び用量は、「通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回経口投与する。なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。」と設定しました。

食事の影響

外国人健康成人に本剤200mgを単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を検討した海外第Ⅰ相試験¹²⁾において、フィルゴチニブの全身血漿曝露量 (AUC_{inf}) は、食事 (低・高脂肪食) の影響を受けませんでした。が、 C_{max} は高脂肪食でわずかに低下しました (19.9%)。主要代謝物であるGS-829845の薬物動態は食事の影響を受けませんでした。

5) 社内資料：FINCH 1 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.19) [GS-US-417-0301] [承認時評価資料] JYS-0001

6) 社内資料：FINCH 2 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.20) [GS-US-417-0302] [承認時評価資料] JYS-0002

7) Mark C Genovese MC, et al. JAMA. 322 (4) : 315-325, 2019 (PMID : 31334793) JYS-0061/L08260

8) 社内資料：FINCH 3 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.21) [GS-US-417-0303] [承認時評価資料] JYS-0003

9) 社内資料：用量選択を裏付ける曝露-有効性解析 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.3.1) JYS-0004

10) 社内資料：FINCH 4 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.6.2.22) [GS-US-417-0304] [承認時評価資料] JYS-0005

11) 社内資料：腎機能障害のある被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.2, 2.7.2.3.4.5) [GLPG0634-CL-106] [承認時参考資料] JYS-0006

12) 社内資料：食事の影響並びにイトラコナゾール、ファモチジン及びオメプラゾールとの薬物相互作用を評価した第Ⅰ相試験 (2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.4, 2.7.2.3.4.6) [GS-US-417-3900] [承認時参考資料] JYS-0007

以上の結果より、本剤は食事の有無に関係なく投与可能と考えられました。

また、日本人及び外国人健康成人に本剤100mg及び/又は200mgを食後に1日1回10日間反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態に、日本人と外国人で明らかな差がないことが確認されたこと¹³⁾から、本剤は日本人においても食事の有無に関係なく投与可能と考えられました。

7. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mgを1日1回経口投与する。[2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1 参照]

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

※投与の適否を慎重に判断すること。

7.2 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤と抗リウマチ生物製剤や他のヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリピン等の免疫抑制剤(局所製剤以外)との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1 参照]

解説

7.1

フィルゴチニブ及びその主要代謝物であるGS-829845は主に腎臓から尿中に排泄されるため、腎機能が障害されるとクリアランスが低下し、曝露量が増加するおそれがあります。

腎機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験¹¹⁾において、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量(AUC_{0-24h})は、腎機能正常被験者に比べて、軽度の腎機能障害のある被験者(60 \leq eGFR $<$ 90mL/min/1.73m²)で1.1倍及び1.2倍、中等度の腎機能障害のある被験者(30 \leq eGFR $<$ 60mL/min/1.73m²)で1.4倍及び1.7倍、重度の腎機能障害のある被験者(15 \leq eGFR $<$ 30mL/min/1.73m²)で1.5倍及び2.7倍増加したことから、「中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mgを1日1回経口投与する」と設定しました。なお、末期の腎不全の患者は臨床試験で除外されました。

7.2

類薬の国内添付文書を参考に設定しました。なお、国内外において本剤と抗リウマチ生物製剤や他のJAK阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン及びミゾリピン等の免疫抑制剤(局所製剤以外)とを併用した臨床試験は実施していません。

11) 社内資料: 腎機能障害のある被験者を対象とした第I相試験(2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.2、2.7.2.3.4.5) [GLPG0634-CL-106] [承認時参考資料] JYS-0006

13) 社内資料: 日本人及び外国人健康被験者を対象とした第I相試験(2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.4) [GLPG0634-CL-110] [承認時評価資料] JYS-0007

8. 重要な基本的注意

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、7.2、9.1.1、9.1.3、11.1.1 参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部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、11.1.1 参照]

8.3 本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、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。[9.1.4 参照]

解説

8.1

本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害し、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ため、感染症の発現や増悪のリスクを考慮し、設定しました。本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、感染症の発現や増悪に注意してください。患者に対しては、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。

8.2

本剤の臨床試験において、肺外結核(結核性髄膜炎)を含む結核が報告されており、本剤は結核を活動化させるおそれがあります。本剤投与開始前に、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検査を行うことにより、結核感染の有無を確認してください。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してください。患者に対しては、結核を疑う症状(持続する咳、発熱等)があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう説明してください。

8.3

本剤の臨床試験において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていること、bDMARDを投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者や既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから設定しました。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。

8. 重要な基本的注意(続き)

- 8.4 播種性を含む帯状疱疹が報告されている。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 感染症発現のリスクを否定できないので、本剤開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないこと。
- 8.6 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少があらわれることがあるので、投与前の検査値を測定するとともに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。[2.6-2.8、9.1.9-9.1.11、11.1.3 参照]
- 8.7 本剤との因果関係は確認されていないが、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。[1.1、15.1.2 参照]
- 8.8 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。

解説

8.4

本剤の臨床試験において、播種性を含む帯状疱疹が報告されており、本剤はヘルペスウイルス等を再活性化させるおそれがあります。ヘルペスウイルス等のウイルスの再活性化の徴候や症状が認められた場合は、本剤の投与を中断し、速やかに適切な処置を行ってください。患者に対しては、帯状疱疹の徴候や症状(痛みを伴う皮疹や水疱、しびれ、そう痒等)等があらわれた場合には、速やかに受診するよう説明してください。

8.5

感染症の発現リスクを否定できないため、生ワクチン接種による感染症の発現リスクを考慮し、本剤投与開始直前及び投与中の生ワクチン接種は行わないでください。また、必要な予防接種は、本剤投与開始前の接種を検討してください。

8.6

本剤の臨床試験において、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少が報告されており、これらの血球減少により感染症や貧血の発現リスクが増加するおそれがあることから設定しました。本剤投与開始前の検査値を測定するとともに、投与開始後は定期的に血液検査を行いながら観察してください。

8.7

本剤の臨床試験において、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されています。本剤との因果関係は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現には注意してください。

8.8

本剤の臨床試験において、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報告されていることから設定しました。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認してください。臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮してください。

8. 重要な基本的注意(続き)

8.9 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、ベースラインを測定するとともに、本剤投与中は観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

解説

8.9

本剤の臨床試験において、トランスアミナーゼ値(ALT、AST)の上昇が報告されていることから設定しました。本剤投与開始前の検査値を測定するとともに、本剤投与中は肝機能障害の発現に注意して十分な観察を行ってください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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(重篤な感染症を除く)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

解説

9.1.1

本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害し、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ため、感染症の発現や増悪のリスクを考慮し、設定しました。

感染症の患者や感染症が疑われる患者では、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、感染症の発現や増悪に注意してください。患者に対しては、発熱、倦怠感等があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう指導してください。また、本剤による重篤な感染症は致死的な経過をたどるおそれがあるため、重篤な感染症の発現が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで投与を中止してください。高齢者、既存の肺疾患を有する患者、ステロイド治療を併用している患者等、重篤な感染症発症のリスク因子を有する患者には注意してください。

9.1.2

本剤の臨床試験において、肺外結核(結核性髄膜炎)を含む結核が報告されていることから設定しました。

結核の既感染者では、本剤投与により免疫応答に影響を与え、結核を活動化させるおそれがあるため、結核の既往歴を有する患者や結核感染が疑われる患者では、結核の診療経験がある医師に相談してください。また必要に応じて、本剤投与開始前に適切な抗結核薬を投与してください。本剤投与中は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てください。患者に対しては、結核を疑う症状(持続する咳、発熱等)があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう説明してください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(続き)

9.1.3 易感染性の状態にある患者

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

9.1.4 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。本剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。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。[8.3 参照]

9.1.5 C型肝炎患者

活動性C型肝炎の患者は臨床試験では除外されている。

9.1.6 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]

解説

9.1.3

本剤は、免疫反応を減弱する作用を有し、易感染性の状態にある患者では感染症の発現リスクがより増加するおそれがあることから、設定しました。

易感染性の状態にある患者では、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、感染症の発現や増悪に注意してください。患者に対しては、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡するよう指導してください。また、本剤による重篤な感染症は致死的な経過をたどるおそれがあるため、重篤な感染症の発現が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで投与を中止してください。

9.1.4

本剤の臨床試験において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていることから設定しました。

B型肝炎ウイルスキャリアの患者や既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)では、本剤投与中は肝機能検査値やHBV DNAモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。なお、本剤の臨床試験では、活動性B型肝炎の患者は除外されています。

9.1.5

本剤の臨床試験において、活動性C型肝炎の患者は除外されており、使用経験がないため、安全性についての十分なデータが蓄積されていません。

9.1.6

本剤の臨床試験において、消化管穿孔が報告されており、腸管憩室のある患者では憩室炎が悪化して穿孔に至るおそれがあります。また、RA患者において頻用されるNSAIDs及びステロイドは消化管穿孔のリスクを有することが知られており、これらの薬剤との併用により消化管穿孔があらわれるおそれがあるため、類薬のJAK阻害剤と同様に設定しました。

腸管憩室のある患者では、憩室炎が悪化して穿孔に至るおそれがあるため、十分に注意してください。消化管穿孔が疑われる症状(急に出現した持続性の腹痛、激しい腹痛、下血等)が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、適切な処置を行ってください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(続き)

9.1.7 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者[11.1.6 参照]

9.1.8 間質性肺炎の既往歴のある患者

定期的な問診を行うなど、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]

9.1.9 好中球減少(好中球数 $1000/\text{mm}^3$ 未満を除く)のある患者

好中球減少が更に悪化するおそれがある。[2.6、8.6、11.1.3 参照]

9.1.10 リンパ球減少(リンパ球数 $500/\text{mm}^3$ 未満を除く)のある患者

リンパ球減少が更に悪化するおそれがある。[2.7、8.6、11.1.3 参照]

9.1.11 ヘモグロビン値減少(ヘモグロビン値 8g/dL 未満を除く)のある患者

ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがある。[2.8、8.6、11.1.3 参照]

解説

9.1.7

類薬のJAK阻害剤で静脈血栓塞栓症の発現リスクが上昇する可能性が知られており、本剤の臨床試験において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症が報告されたことから、本剤においても類薬と同様に設定しました。

一般に、RA等の慢性炎症性疾患を有する患者では、炎症性サイトカインの産生により血液凝固能が亢進した状態にあり、静脈血栓塞栓症のリスクが高まると考えられています。

肥満、肺塞栓症や深部静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症の既往歴、手術歴等の、静脈血栓塞栓症のリスク因子を有する患者では、本剤投与中は十分な観察を行い、慎重に投与してください。肺塞栓症が疑われる症状(突然の呼吸困難、胸痛等)や深部静脈血栓症が疑われる症状(下肢の腫脹、疼痛、色調変化等)が認められた場合には、投与を中止するとともに、適切な処置を行ってください。

9.1.8

間質性肺炎は、RA患者で観察される、致死的な経過をたどるおそれのある事象であること、また本剤の臨床試験において、間質性肺炎が報告されていることから設定しました。

間質性肺炎の既往歴のある患者では、定期的な問診を行うなど注意してください。間質性肺炎が疑われる症状(発熱、咳、呼吸困難等)が認められた場合には、胸部X線検査や胸部CT検査、血液ガス検査等を速やかに実施し、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ、適切な処置を行ってください。

9.1.9-9.1.10

本剤は、好中球減少及びリンパ球減少を悪化させるおそれがあること、これらの血球減少により感染症の発現リスクが増加するおそれがあることから設定しました。

本剤投与開始前の検査値を測定するとともに、投与開始後は定期的に血液検査を行いながら観察してください。それぞれ規定の検査値に回復するまでは本剤の投与を中断してください。

9.1.11

本剤は、ヘモグロビン減少を悪化させるおそれがあること、ヘモグロビン減少により貧血の発現リスクが増加するおそれがあることから設定しました。

本剤投与開始前の検査値を測定するとともに、投与開始後は定期的に血液検査を行いながら観察してください。規定の検査値に回復するまでは本剤の投与を中断してください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(続き)

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全患者(eGFR <15mL/min/1.73m²)

投与しないこと。末期腎不全患者は臨床試験で除外されている。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845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、7.1、16.6.1 参照]

9.2.2 重度の腎機能障害患者(15 ≤ eGFR <30mL/min/1.73m²)

本剤投与の適否を慎重に検討した上で、100mgを1日1回投与すること。また、本剤投与中は患者の状態を十分観察し、副作用の発現に注意すること。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の曝露量が有意に増加するため、副作用が強くあらわれるおそれがある。[7.1、16.6.1 参照]

9.2.3 中等度の腎機能障害患者(30 ≤ eGFR <60mL/min/1.73m²)

100mgを1日1回投与すること。腎機能が正常な患者に比べ、フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の曝露量が有意に増加する。[7.1、16.6.1 参照]

解説

9.2.1

本剤の臨床試験において、末期腎不全患者(eGFR<15mL/min/1.73m²)は除外されており、使用経験がなく、安全性が確立していないことから設定しました。本剤は主に腎臓から尿中に排泄されるため、腎機能が障害されるとクリアランスが低下し、主要代謝物であるGS-829845の曝露量が増加して、副作用が強くあらわれるおそれがあります。末期腎不全患者には、本剤を投与しないでください。

9.2.2

重度の腎機能障害患者(15 ≤ eGFR <30mL/min/1.73m²)では、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。腎機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験¹¹⁾において、重度の腎機能障害のある被験者(15 ≤ eGFR <30mL/min/1.73m²)では、腎機能正常被験者に比べ、フィルゴチニブの曝露量が1.5倍、GS-829845の曝露量が2.7倍増加しました。重度の腎機能障害患者には、本剤投与の適否を慎重に検討した上で、本剤100mgを1日1回投与してください。

9.2.3

中等度の腎機能障害患者(30 ≤ eGFR <60mL/min/1.73m²)では、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがあります。腎機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験¹¹⁾において、中等度の腎機能障害のある被験者(30 ≤ eGFR <60mL/min/1.73m²)では、腎機能正常被験者に比べ、フィルゴチニブの曝露量が1.4倍、GS-829845の曝露量が1.7倍増加しました。中等度の腎機能障害患者には、本剤100mgを1日1回投与してください。

11) 社内資料：腎機能障害のある被験者を対象とした第I相試験(2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.2、2.7.2.3.4.5) [GLPG0634-CL-106] [承認時参考資料] JYS-0006

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(続き)

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

投与しないこと。重度の肝機能障害(Child-Pugh分類C)のある患者は臨床試験で除外されている。肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加し、副作用が強くあらわれるおそれがある。[2.5、11.1.4、16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.4.2 生殖可能な男性には、本剤投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性について説明した上で、投与を開始すること。動物試験において、ラットではヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約7.3倍の曝露量(AUC)で精子形成障害及び受胎能の低下が認められ、イヌではヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約5.1倍の曝露量(AUC)で精子形成障害が認められている¹⁴⁾。

解説

9.3.1

本剤の臨床試験において、重度の肝機能障害患者(Child-Pugh分類C)は除外されており、使用経験がないため、安全性についての十分なデータが蓄積されていません。重度の肝機能障害患者では、肝機能が正常な患者に比べ、本剤の曝露量が増加して副作用が強くあらわれるおそれがあるため、重度の肝機能障害患者には、本剤を投与しないでください。

なお、肝機能障害のある被験者を対象とした薬物動態試験¹⁵⁾において、中等度の肝機能障害のある被験者(Child-Pugh分類B)では、フィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態に臨床的に意味のある影響は認められませんでした。

9.4.1

本剤の動物試験¹⁶⁾において、生存胎児数の減少が認められていることから設定しました。妊娠可能な女性に対しては、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してください。

9.4.2

本剤の動物試験^{14), 16)}において、雄生殖器に精子形成障害及び病理組織学的変化が認められ、受胎能への影響が示唆されたことから設定しました。生殖可能な男性に対しては、本剤の投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性を説明した上で、投与を開始してください。

14) 社内資料：雄生殖毒性(2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.9.2.2) JYS-0048

15) 社内資料：肝機能障害のある被験者を対象とした第I相試験(2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.3.3、2.7.2.3.2.2.2) [GS-US-417-4048] [承認時参考資料] JYS-0013

16) 社内資料：受胎能及び初期胚発生に関する試験(ラット)(2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6、2.6.6.6.1) JYS-0045

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(続き)

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。ラット及びウサギにおいて、ヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときと同程度の曝露量で胚致死作用及び催奇形性(内臓及び骨格奇形)が認められている^{3),4)}。[2.9,9.4.1 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。動物実験では授乳中の仔ラットの血漿中に、乳汁由来と考えられるフィルゴチニブが検出された。ヒト母乳中への移行は不明である¹⁷⁾。

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。

解説

9.5

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していません。本剤の動物試験^{3~4)}では、胚致死作用及び催奇形性が認められています。本剤を投与した場合に胎児に悪影響を及ぼすおそれがあるため、妊婦又は妊娠の可能性のある女性には、本剤を投与しないでください。

なお、本剤の臨床試験への登録に際しては、妊娠中の女性は除外されていますが、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団^{*}において、試験期間中に8例の妊娠が報告されました。いずれも本剤の投与を中止しましたが、その転帰は、4例が自然流産(うち日本人1例)、1例が先天異常(ファロー五徴)、2例が健康児の出産、1例が不明でした。

※：中等度から重度のRA患者を対象とした、本剤の海外第Ⅱ相試験(GLPG0634-CL-203, GLPG0634-CL-204, GLPG0634-CL-205)及び国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-417-0301, GS-US-417-0302, GS-US-417-0303, GS-US-417-0304)の併合解析における安全性解析対象集団。

9.6

ヒトでの本剤の母乳中への移行に関する試験は実施していないため不明ですが、本剤の動物試験¹⁷⁾において、授乳中の仔ラットの血漿中に乳汁由来と考えられるフィルゴチニブが検出され、乳汁を介した移行が示唆されました。そのため、本剤投与中は授乳を控えるよう指導してください。

9.7

国内外において小児等を対象とした臨床試験は実施していないため設定しました。

3) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験(ラット)(2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6, 2.6.6.6.2) JYS-0039

4) 社内資料：胚・胎児発生に関する試験(ウサギ)(2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6, 2.6.6.6.2) JYS-0040

17) 社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験(ラット)(2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.6, 2.4.5.1, 2.6.6.6.3.1) JYS-0041

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(続き)

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、用量に留意して慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

解説

9.8

高齢者では一般的に生理機能が低下していることが多く、医薬品による副作用が発現しやすいと考えられ、医薬品の投与にあたっては十分な注意が必要であることから、注意喚起のために設定しました。

10. 相互作用

フィルゴチニブは主にカルボキシルエステラーゼ(CES)2及びCES1により代謝される。[16.4 参照]

解説

*in vitro*試験¹⁸⁾において、フィルゴチニブは、主としてCES2及びCES1によって代謝され、主な活性循環代謝物であるGS-829845が形成されることが示されました。

18) 社内資料：In vitro 代謝酵素の検討(2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.5.1、2.7.2.3.4.3) JYS-0043

11. 副作用

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹(0.2%)及び肺炎(0.3%)等の感染症(日和見感染症を含む)があらわれることがある。本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、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、8.1、8.2、8.4、9.1.1-9.1.3、15.1.1 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。[9.1.6 参照]

解説

11.

中等度から重度のRA患者を対象とした、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団^{*1}又は第Ⅱ相/第Ⅲ相4試験併合の安全性解析対象集団^{*2}の成績に基づき記載しました。なお、第Ⅱ相試験におけるプラセボ投与期間は投与12週時までであり、プラセボ群の患者は投与12週時に本剤に切り替えたため、投与開始から投与12週時までの期間について設定しました。

※1：中等度から重度のRA患者を対象とした、本剤の海外第Ⅱ相試験(GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204、GLPG0634-CL-205)及び国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303、GS-US-417-0304)の併合解析における安全性解析対象集団。

※2：中等度から重度のRA患者を対象とした、本剤の海外第Ⅱ相試験(GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204)及び国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-417-0301、GS-US-417-0302)の併合解析における安全性解析対象集団。

11.1.1

本剤の臨床試験において、帯状疱疹や肺炎等の感染症(日和見感染症を含む)の発現が認められています。本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害し、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があります。本剤による重篤な感染症は致死的な経過をたどるおそれがあるため、重篤な感染症の発現が認められた場合には、感染症がコントロールできるようになるまで投与を中止してください。

11.1.2

本剤の臨床試験において、消化管穿孔の発現が認められています。また、RA患者において頻用されるNSAIDs及びステロイドは消化管穿孔のリスクを有することが知られており、これらの薬剤との併用により消化管穿孔があらわれるおそれがあります。消化管穿孔が疑われる症状(急に出現した持続性の腹痛、激しい腹痛、下血等)が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、適切な処置を行ってください。

11. 副作用(続き)

11.1.3 好中球減少(0.1%)、リンパ球減少(0.1%未満)、ヘモグロビン減少(頻度不明)

好中球数：本剤投与開始後、 $1000/\text{mm}^3$ 未満になった場合には、 $1000/\text{mm}^3$ 以上となるまでは本剤の投与を中断すること。[2.6、8.6、9.1.9 参照]

リンパ球数：本剤投与開始後、 $500/\text{mm}^3$ 未満になった場合には、 $500/\text{mm}^3$ 以上となるまで本剤の投与を中断すること。[2.7、8.6、9.1.10 参照]

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、 $8\text{g}/\text{dL}$ 未満になった場合には、 $8\text{g}/\text{dL}$ 以上となるまで本剤の投与を中断すること。[2.8、8.6、9.1.11 参照]

11.1.4 肝機能障害

ALT上昇(0.8%)、AST上昇(0.7%)等の肝機能障害があらわれるおそれがある。[2.5、8.9、9.3.1 参照]

11.1.5 間質性肺炎(頻度不明)

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チス肺炎との鑑別診断(β -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ適切な処置を行うこと。[9.1.8 参照]

11.1.6 静脈血栓塞栓症(頻度不明)

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。[9.1.7 参照]

解説

11.1.3

本剤の臨床試験において、好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少の発現が認められています。本剤投与開始後は定期的に血液検査を行いながら観察し、それぞれ規定の検査値に回復するまでは本剤の投与を中断してください。

11.1.4

本剤の臨床試験において、ALT上昇やAST上昇等の肝機能障害の発現が認められています。本剤投与中は肝機能障害の発現に注意して十分な観察を行ってください。

11.1.5

本剤の臨床試験において、間質性肺炎の発現が認められています。なお、間質性肺炎はRA患者で観察される、致死的な経過をたどるおそれのある事象です。間質性肺炎が疑われる症状(発熱、咳、呼吸困難等)が認められた場合には、胸部X線検査や胸部CT検査、血液ガス検査等を速やかに実施し、本剤の投与を中止するとともに、ニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β -Dグルカンの測定等)を考慮に入れ、適切な処置を行ってください。

11.1.6

本剤の臨床試験において、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の発現が認められています。一般に、RA等の慢性炎症性疾患を有する患者では、炎症性サイトカインの産生により血液凝固能が亢進した状態にあり、静脈血栓塞栓症のリスクが高まると考えられています。肺塞栓症が疑われる症状(突然の呼吸困難、胸痛等)や深部静脈血栓症が疑われる症状(下肢の腫脹、疼痛、色調変化等)が認められた場合には、投与を中止するとともに、適切な処置を行ってください。

11. 副作用(続き)

11.2 その他の副作用

	1%以上 10%未満	0.1%以上 1%未満
感染症及び寄生虫症	尿路感染、上気道感染	
血液およびリンパ系障害		好中球減少症
神経系障害	浮動性めまい	
胃腸障害	悪心	
臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加

解説

11.2

本剤の第Ⅱ相/第Ⅲ相4試験併合の安全性解析対象集団^{※1}で特定され、本剤のCCDS^{※2}でAdverse Drug Reactionとして選択された副作用を記載しました。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、異常が認められた場合には、本剤の減量や投与中止等、適切な処置を行ってください。

※1: 中等度から重度のRA患者を対象とした、本剤の海外第Ⅱ相試験(GLPG0634-CL-203、GLPG0634-CL-204)及び国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-417-0301、GS-US-417-0302)の併合解析における安全性解析対象集団。

※2: CCDS(Company Core Data Sheet: 企業中核データシート)

各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書です。CCDSには、安全性情報、効能又は効果、用法及び用量、薬理学的情報及び製品に関するその他の情報が記載されています。世界中から集められた安全性情報が評価され、最新の情報が反映されるよう逐次改訂が行われています。

14. 適用上の注意

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。

解説

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報告されていることから、PTP包装の薬剤に共通する注意喚起として設定しました。

15. その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験2試験、二重盲検第Ⅲ相試験3試験及び長期継続試験2試験の併合解析において、重篤な感染症の100人・年あたりの発現率(95%信頼区間)は、本剤200mg投与群で1.7(1.3, 2.1)、本剤100mg投与群で2.5(1.9, 3.3)であった。[1.1, 1.2.1, 2.2, 11.1.1 参照]

15.1.2 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験2試験、二重盲検第Ⅲ相試験3試験及び長期継続試験2試験の併合解析において、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の100人・年あたりの発現率(95%信頼区間)は、本剤200mg投与群で0.5(0.3, 0.8)、本剤100mg投与群で0.5(0.3, 1.0)であった。また投与期間別の100人・年あたりの発現率は下表のとおりであった。[1.1, 8.7 参照]

非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の投与期間別の発現率

投与期間 (例数/曝露期間)	本剤200mgQD投与群及び100mgQD投与群	
	% (例数)	発現率(/100人・年) (95%信頼区間)
全期間 (3691/6168.9人・年)	0.9(33)	0.5(0.4, 0.8)
0~6ヵ月 (3691/1756.3人・年)	<0.1(3)	0.2(0.0, 0.5)
7~12ヵ月 (3326/1476.2人・年)	0.4(13)	0.9(0.5, 1.5)
13~18ヵ月 (2768/1213.2人・年)	0.2(6)	0.5(0.2, 1.1)
19ヵ月以上 (2131/1723.2人・年)	0.5(11)	0.6(0.3, 1.1)

QD: 1日1回投与

15.1.3 関節リウマチ患者を対象とした二重盲検第Ⅱ相試験2試験、二重盲検第Ⅲ相試験3試験及び長期継続試験2試験の併合解析において、血清リン濃度が2.0mg/dL未満(CTCAEによる定義でGrade3以上)に低下した患者の割合は、本剤200mg投与群で2.2%、本剤100mg投与群で1.6%、プラセボ/MTX投与群で0.5%であった。

解説

15.1.1

臨床使用に基づく情報として、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団(治療別患者)の全投与期間に発現した、有害事象としての重篤な感染症の発現状況を設定しました。

15.1.2

臨床使用に基づく情報として、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団(治療別患者)の全投与期間に発現した、有害事象としての悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く)の発現状況を設定しました。

15.1.3

臨床使用に基づく情報として、第Ⅱ相/第Ⅲ相併合安全性解析対象集団(治療別患者)の全投与期間に発現した、有害事象としての、血清リン濃度低下の臨床検査値異常(Grade3以上)の発現状況を設定しました。

15. その他の注意(続き)

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 がん原性

ラットを用いた2年間がん原性試験において、ヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約4.2倍の曝露量(AUC)で良性ライディッヒ細胞腫瘍の発生率の増加及び発生時期の早期化が認められた¹⁹⁾。rasH2トランスジェニックマウスを用いた6か月間がん原性試験では、ヒトにフィルゴチニブ200mgを1日1回投与したときの約12倍の曝露量(AUC)までがん原性は認められなかった²⁰⁾。

解説

15.2.1

本剤の動物試験¹⁹⁾において雄生殖器にがん原性が示唆されたことから、設定しました。

19) 社内資料：がん原性試験(ラット) (2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.5、2.4.4.9.2、2.6.6.5.2) JYS-0047

20) 社内資料：がん原性試験(マウス) (2020年9月25日承認、CTD 2.4.4.5、2.4.4.9.2、2.6.6.5.1) JYS-0046

製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社

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

文献請求先及び問い合わせ先

メディカルサポートセンター

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

販売元



エーザイ株式会社

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

文献請求先及び問い合わせ先：hhcホットライン

フリーダイヤル 0120-419-497

9～18 時（土、日、祝日 9～17 時）