日本標準商品分類番号
873999

医薬品リスク管理計画対象製品

適正使用情報 vol. 1

関節リウマチに対する特定使用成績調査（全例調査）中間報告：電子添文の遵守状況、安全性情報

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）注意ー医師等の処方箋により使用すること

○電子添文抜粋

1. 警告
＜効能共通＞
1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2、15.1.4-15.1.6参照]
1.2 感染症
1.2.1 重篤な感染症
肺炎、敗血症、日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5参照]
1.2.2 結核
肺外結核（結核性髄膜炎）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照]
＜関節リウマチ＞
1.3 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
＜潰瘍性大腸炎＞
1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照］
2.4 末期腎不全患者［7.1、9.2.1、16.6.1参照］
2.5 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、11.1.4、16.6.2参照］
2.6 好中球数が1000/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/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］

GILEAD　Eisai

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、7.4、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]

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、15.1.4、15.1.6参照]

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。

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]

はじめに

ジセレカ錠（一般名：フィルゴチニブマレイン酸塩、以下「本剤」）は、2020年9月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）」を効能又は効果*として製造販売承認を取得し、同年11月に販売を開始いたしました。

*2022年3月に効能又は効果に「中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）」が追加されました。

本剤では以下の承認条件に従い、販売開始日より本剤を投与されたすべての患者様を対象に特定使用成績調査（以下「本調査」）を実施しております。

承認条件（抜粋）

〈関節リウマチ〉
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。

これまで先生方に多大なご指導とご協力を賜り4030例（2022年12月31日時点）のご登録をいただき、678例（2022年9月23日時点）の調査票1（投与開始24週後まで）を固定しました。深く御礼申し上げます。

本剤の電子化された添付文書（以下「電子添文」）では本剤投与に先立ち実施・確認いただく事項を記載しております。販売開始日から2022年9月23日までに入手した本調査データを確認しましたところ、本剤の電子添文通りに使用されていない症例が認められましたため、本剤の適正な使用を改めてお願いするために先生方にデータを提供させていただくことになりました。

また、主に投与開始24週後までのデータ（一部、投与開始24週を超えるデータを含みます）を用いて安全性情報を集計しました。本剤ご処方の際の参考としてご使用いただけますと幸いです。

なお、掲載している情報は中間集計結果であり、今後集積される情報を含めた最終結果とは異なります。

本調査は現在も実施中であり、本剤をご処方いただきましたすべての患者様の症例登録をお願いしております。本調査への引き続きのご協力を何卒お願いいたします。

先生方におかれましては、電子添文及び日本リウマチ学会「全例市販後調査のためのフィルゴチニブ適正使用ガイド（第2版）」をご確認の上、本剤処方前には本調査登録票を用いた要件確認により、本剤の適正な使用をお願い申し上げます。

2023年6月
ギリアド・サイエンシズ株式会社
エーザイ株式会社

目次

1. 本紙について …… 5

2. 全例調査の概要 …… 7

3. 全例調査中間集計結果（症例構成図、患者背景、投与開始前の事前検査・説明、禁忌）…… 10

3.1 症例構成図 …… 10

3.2 患者背景 …… 11

3.3 投与開始前の事前検査・説明 …… 22

3.4 禁忌 …… 25

4. 全例調査中間集計結果（安全性情報）…… 26

4.1 有害事象・副作用の発現状況 …… 26

4.2 注目すべき有害事象・副作用の発現状況 …… 30

4.3 重篤な副作用の詳細一覧 …… 33

5. 参考資料 …… 35

5.1 日本リウマチ学会「全例市販後調査のためのフィルゴチニブ適正使用ガイド（第2版）」（2022年10月） …… 35

5.2 日本呼吸器学会「炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患　診療の手引き（第2版）」（2020年4月）（一部抜粋） …… 41

5.3 日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」（2022年6月）（一部抜粋） …… 42

5.4「ジセレカ錠電子添文（第4版）」（2022年3月） …… 44

1. 本紙について

本紙は、本剤をご処方されている先生方に、本調査の中間集計結果から得られた本剤投与時の電子添文の遵守状況をお伝えし、改めて本剤の適正な使用をお願いすることを目的に作成しました。また、患者背景情報及び安全性情報についても掲載しましたので、日常診療の参考になれば幸甚です。

なお、本調査は前向きなデータ取得を前提に進めておりますが、承認条件として投与されたすべての患者様の情報収集を課せられた全例調査であるために、本剤の投与開始後に後ろ向きに取得したデータを一部含みます。

また、データの活用について同意が得られなかった患者様のデータは、本紙のデータから除外しました。

以下に本紙のまとめを記載します。

●全例調査の実施計画の概要（P7～P9）

●全例調査中間集計結果（症例構成図、患者背景）（P10～P21）

本中間集計のためのデータカットオフ日（2022年9月23日）までに調査票を固定した678例のうち、安全性解析対象症例は655例でした。

安全性解析対象症例655例のうち前治療薬としてJAK阻害剤または生物学的製剤を使用した経験がある症例は519例（79.2%）でした。

安全性解析対象症例655例のうちMTX8mg/週超を3ヵ月以上継続投与した経験がある症例は206例（31.5%）でした。

腎機能障害の程度が中等度以上の180例のうち本剤初回投与量が100mgを超えた症例は87例（48.3%）でした。

本剤投与前に電子添文、日本リウマチ学会「全例市販後調査のためのフィルゴチニブ適正使用ガイド（第2版）」及び本調査登録票をご確認の上、本剤の適正な使用をお願いいたします。

●全例調査中間集計結果（投与開始前の事前検査・説明、禁忌）（P22～P25）

安全性解析対象症例655例のうち、結核検査の実施は601例（91.8%）、B型肝炎ウイルス検査の実施は579例（88.4%）でした。

男性患者99例のうち、精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性についての説明の実施は61例（61.6%）でした。

安全性解析対象症例655例のうち、禁忌に該当する症例への本剤の投与を2例で確認いたしました。「リンパ球数500/mm^3未満」及び「ヘモグロビン値8g/dL未満」が各1例でした。

本剤投与前に電子添文、日本リウマチ学会「全例市販後調査のためのフィルゴチニブ適正使用ガイド（第2版）」及び本調査登録票をご確認の上、これらの事前検査・説明をお願いいたします。

●全例調査中間集計結果（安全性情報）（P26～P34）

安全性解析対象症例655例の有害事象及び副作用の発現状況を示します。本中間集計のためのデータカットオフ日（2022年9月23日）時点で、本剤投与期間は平均値±標準偏差：25.33±15.37週、中央値：24週、最小値：0.3週、最大値：52.1週であり、本剤投与継続中の症例は451例（68.9%）でした。

安全性解析対象症例655例において、副作用発現症例は102例（15.6%）で、重篤な副作用発現症例は12例（1.8%）でした。注目すべき有害事象・副作用の発現状況は以下のとおりです。

重篤な有害事象：31例（4.7%）、46件認められました

重篤な感染症：6例（0.9%）、8件の副作用が認められました

（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）

帯状疱疹：9例（1.4%）、9件の副作用が認められました

静脈血栓塞栓症：1例（0.2%）、1件の副作用が認められました

肝機能障害：13例（2.0%）、13件の副作用が認められました

間質性肺炎：1例（0.2%）、1件の副作用が認められました
好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン値減少：6例（0.9%）、7件の副作用が認められました
悪性腫瘍：2例（0.3%）、2件の副作用が認められました
心血管系事象：12例（1.8%）、13件の副作用が認められました
横紋筋融解症・ミオパチー：10例（1.5%）、10件の副作用が認められました
低リン血症：1例（0.2%）、1件の副作用が認められました

なお、消化管穿孔及びB型肝炎ウイルスの再活性化は認められませんでした。
本剤投与後は観察を十分に行い、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お願いいたします。

●参考資料（P35～P51）

・日本リウマチ学会「全例市販後調査のためのフィルゴチニブ適正使用ガイド（第2版）」（2022年10月）
・日本呼吸器学会「炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患　診療の手引き（第2版）」（2020年4月）（一部抜粋）
・日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」（2022年6月）（一部抜粋）
・「ジセレカ錠電子添文（第4版）」（2022年3月）

2. 全例調査の概要

<table>
<tr><td>目的</td><td>本調査は、日本の日常診療下で本剤による治療を受ける関節リウマチ患者を対象として、本剤の安全性及び有効性*に関する情報を収集及び評価します。
本調査の目的は以下のとおりです。
主要目的：
注目すべき有害事象**について、投与開始後3年間の発現状況を把握する。
副次目的：
DAS28-4/CRP、DAS28-4/ESR、CDAI及びSDAI（圧痛関節数、腫脹関節数、CRP、ESR、VASより算出）のベースラインから投与開始後24週までの推移を評価指標として、使用実態下における本剤の有効性を把握する。
* なお、本紙は適正使用をお願いすることを主目的に作成しているため、有効性の結果は記載しておりません。
** 注目すべき有害事象
・重篤な有害事象
・重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、間質性肺炎、好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン値減少、B型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症・ミオパチー、低リン血症</td></tr>
<tr><td>目標症例数</td><td>1000例（安全性解析対象症例として）
※2021年11月1日以降に本剤の処方を開始した患者は、調査票の入力は不要ですが、当局が承認条件を解除するまで患者の登録は継続します。</td></tr>
<tr><td>観察期間</td><td>安全性の観察期間
<table>
<tr><th>有害事象の種類</th><th>投与継続症例</th><th>投与中止症例</th></tr>
<tr><td>悪性腫瘍及び死亡</td><td colspan="2">本剤の投与状況に関わらず
投与開始後3年間</td></tr>
<tr><td>注目すべき有害事象**
（悪性腫瘍及び死亡を除く）</td><td>投与開始後
3年間</td><td>投与中止後
4週間</td></tr>
<tr><td>その他すべての有害事象
（注目すべき有害事象を除く）</td><td>投与開始後
24週間</td><td>投与中止後
4週間</td></tr>
<tr><td>特殊状況報告（妊娠を含む***）</td><td>投与開始後
3年間</td><td>投与中止後
4週間</td></tr>
</table>
** 「目的」参照
*** 妊娠については、上記の観察期間終了以降も医薬品リスク管理計画における通常の安全性監視活動として妊娠転帰の情報を収集します
有効性の観察期間：投与開始後24週間</td></tr>
</table>

● 調査スケジュール

調査項目		調査票				
	登録票	調査票1		調査票2	調査票3	調査票4
		ベースライン	投与開始～24週	24週超～52週	52週超～104週	104週超～156週
対象患者の確認 投与禁忌の確認、年齢、性別、本剤投与開始日、結核、HBV検査状況及びMTX使用状況	X					
人口統計学的因子		X				
ベースラインの関節リウマチの状態		X				
病歴		X				
関節リウマチに対する前治療薬（bDMARDs及び他のJAK阻害剤）		X				
関節リウマチに対する前治療及び併用治療						
MTX使用状況		X	X	X	X	X
csDMARDs及びステロイド、その他		X	X	X	X	X
手術		X	X	X	X	X
関節リウマチ以外に対する併用薬						
肺炎に関する予防薬、結核及びB型肝炎に関する治療薬及び各種ワクチン		X	X	X	X	X
上記以外の前治療／併用薬		X	X			
本剤の投与に関する情報			X	X	X	X
有効性評価項目		X	X			
臨床検査						
結核検査、HBV検査、HCV検査及びeGFR		X	X	X	X	X
血液／生化学検査		X	X			
注目すべき有害事象／特殊状況報告に関連する臨床検査			X	X	X	X
上記以外の有害事象に関連する臨床検査			X			
有害事象						
悪性腫瘍及び死亡			X	X	X	X
注目すべき有害事象（悪性腫瘍及び死亡を除く）			X	X	X	X
その他の有害事象			X			
特殊状況報告（妊娠を含む）			X	X	X	X
投与終了（又は中止）			X	X	X	X
調査の終了			X	X	X	X

X：実施

● 調査実施施設

以下の施設及び医師要件に相当する施設、かつ本剤を処方するすべての施設において実施する。

【施設要件】

緊急な副作用処置等が実施可能な施設

【医師要件】

以下のa及びbの要件を満たす医師

a　以下のいずれかに該当する医師

(1) 日本リウマチ学会専門医

(2) 日本整形外科学会認定リウマチ医

(3) 関節リウマチを対象とした本剤の治験に参加した医師

(4) 過去に抗リウマチ薬の全例調査に参加した医師

(5) その他、上記に準ずる医師要件を満たす医師*

*(1)～(4)のいずれかに該当することを前提とする。

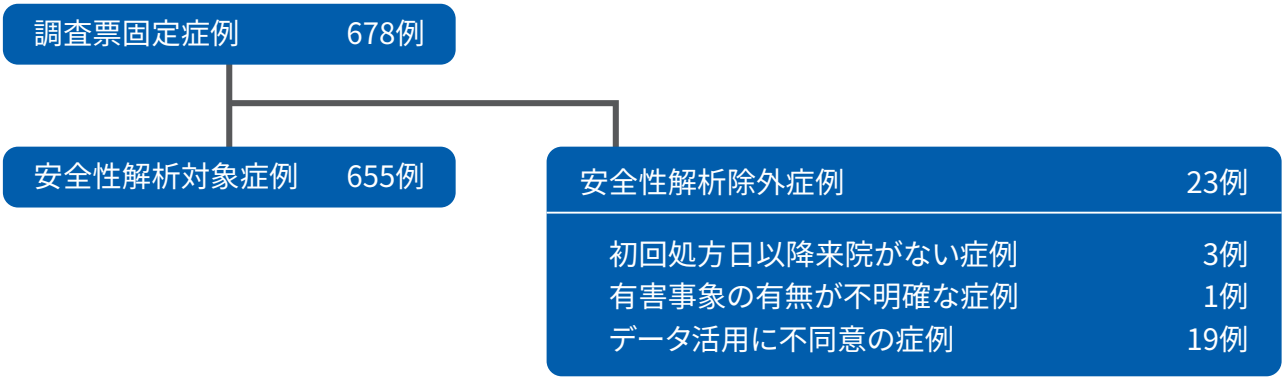
(1)～(4)のいずれにも該当しない場合は、個別に専門性を判断する。

b　MTX及び、生物学的製剤やJAK阻害剤を日常的に使用している医師

3. 全例調査中間集計結果
（症例構成図、患者背景、投与開始前の事前検査・説明、禁忌）

3.1 症例構成図

調査票入手対象患者のうち、2022年9月23日までにデータ固定された678例の症例構成図を示します。本紙の集計は安全性解析対象症例655例のデータで行いました。

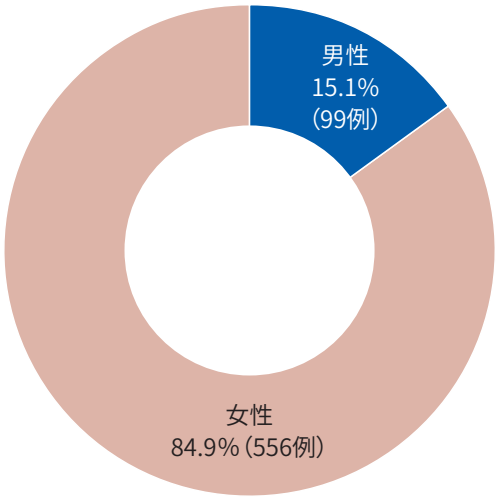


症例構成図

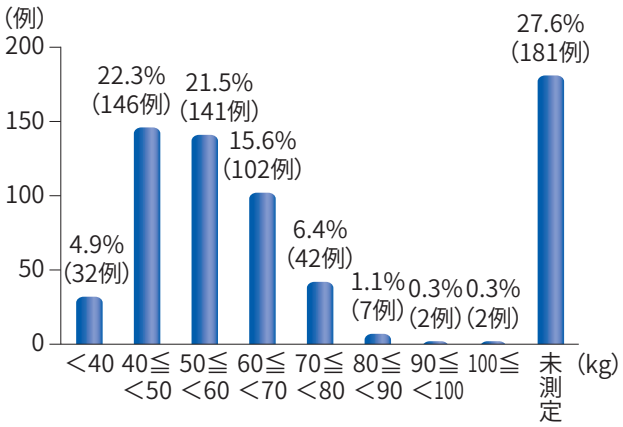
3.2 患者背景

安全性解析対象症例655例の患者背景を示します。各事項に関連する電子添文の記載を掲載しておりますのでご確認をお願いいたします。

【性別】(655例)

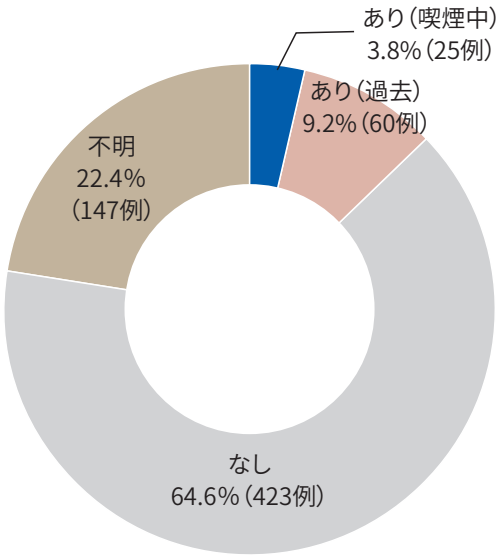


【体重】(655例)

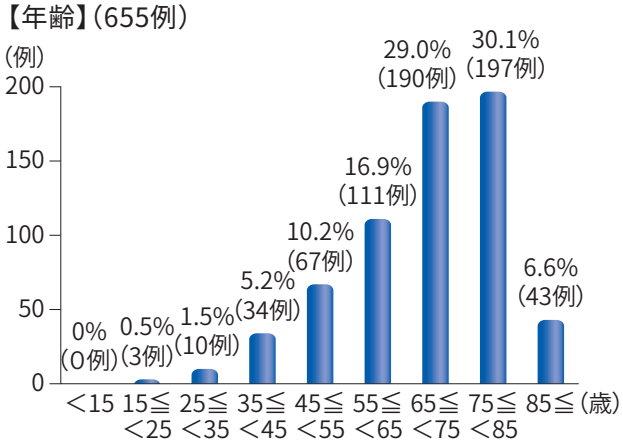


最大値:141.0　最小値:28.9　中央値:53.0
平均値±標準編差:54.88±12.32

【喫煙歴】(655例)



【年齢】(655例)



最大値:91　最小値:19　中央値:71
平均値±標準編差:67.7±13.6

本剤処方前に電子添文の内容をご確認ください。

○電子添文抜粋

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

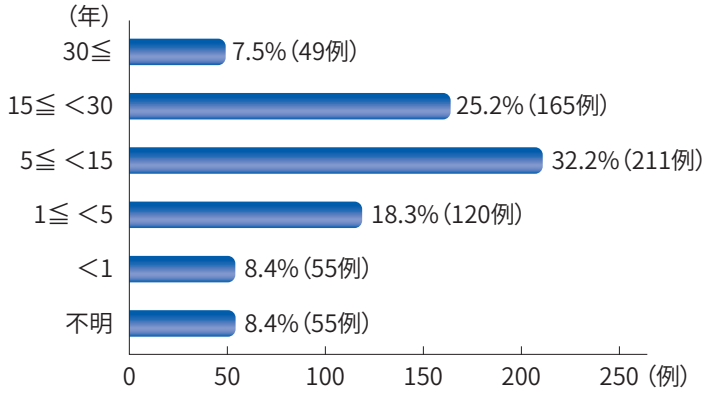
9.4.1 妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

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。

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　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。

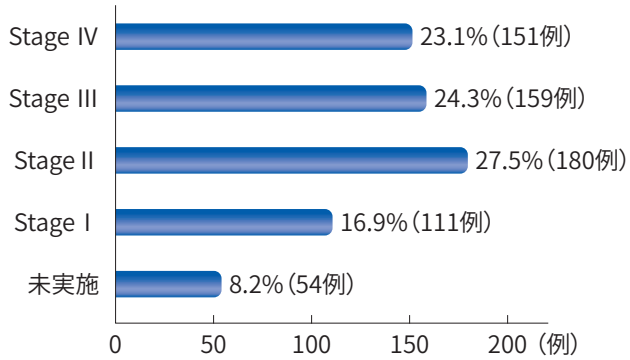
【関節リウマチの罹病期間】(655例)



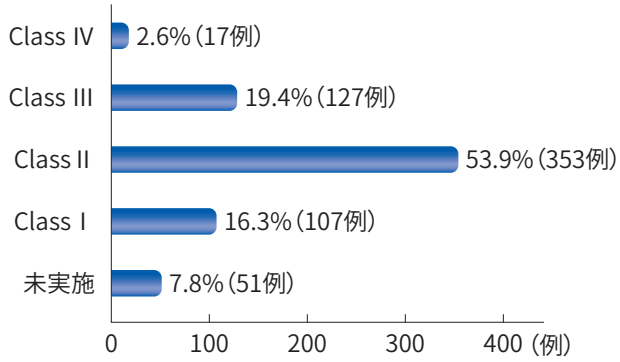
最大値:58.0
最小値:0.0
平均値±標準編差:12.65±10.71
中央値:10.0

【Steinbrockerの病期分類・機能障害度分類】(655例)

Steinbrockerの病期分類

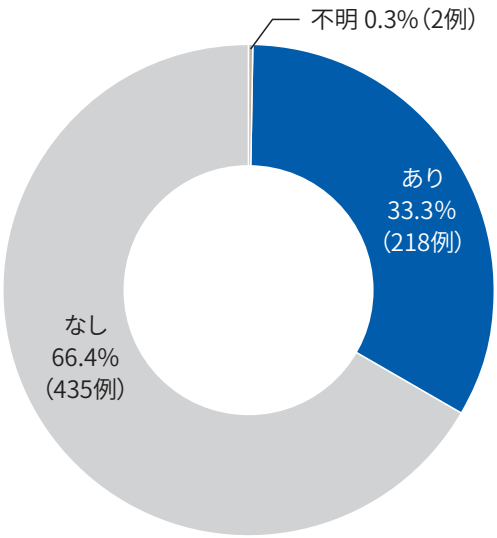


Steinbrockerの機能障害度分類



【既往歴・合併症】(655例)

既往歴

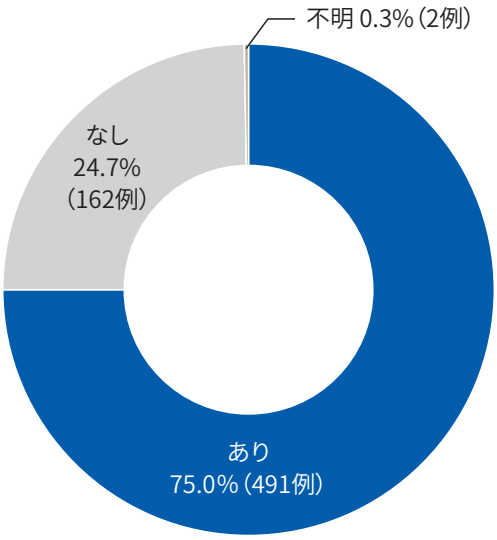


主な既往歴の内訳(20例以上)を下表に示す。

疾患名	例数(重複集計*)
帯状疱疹	84
B型肝炎ウイルス(HBV)感染	60
間質性肺炎	24
悪性腫瘍	24
結核	21
心血管疾患	21

* 同一症例で複数の既往歴を認めた場合はそれぞれ集計しました。

合併症



主な合併症の内訳(20例以上)を下表に示す。

疾患名	例数(重複集計**)
心血管疾患	189
骨粗鬆症	171
腎機能障害	159
糖尿病	75
胃食道逆流性疾患	64
肝機能障害	59
間質性肺炎	52
脂質異常症	52
高脂血症	44
不眠症	43
便秘	39
慢性胃炎	23
アレルギー性鼻炎	21
喘息	20

** 同一症例で複数の合併症を認めた場合はそれぞれ集計しました。

本剤処方前に電子添文の内容をご確認ください。

○電子添文抜粋

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

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］

9.1.7 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者

肺塞栓症及び深部静脈血栓症があらわれることがある。［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］

9.1.9 好中球減少（好中球数1000/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］

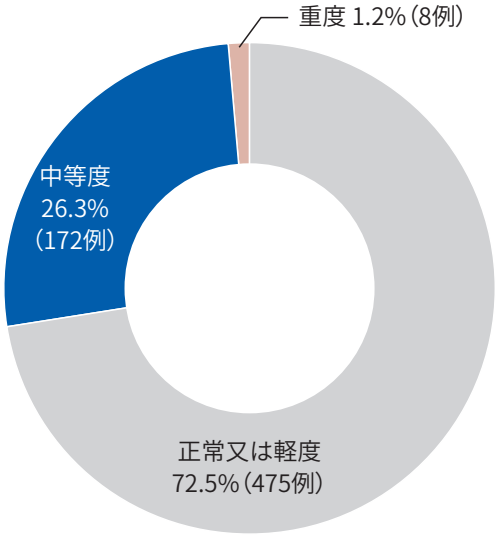
9.1.10 リンパ球減少（リンパ球数500/mm^{3}未満を除く）のある患者

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］

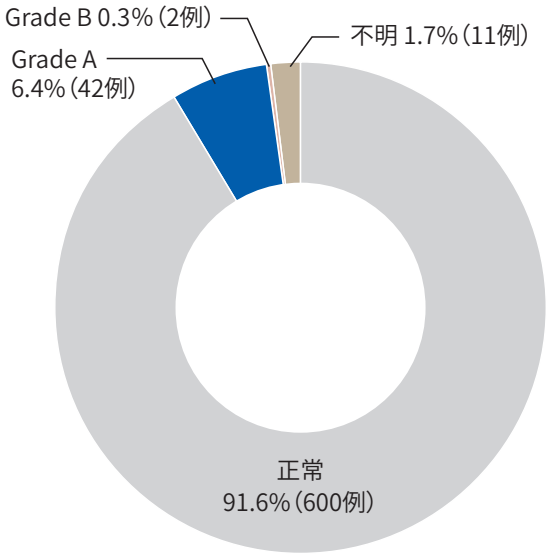
【腎機能障害の有無】(655例)



腎機能障害の程度(eGFR:mL/min/1.73m^2)
正常又は軽度:eGFR≧60
中等度:30≦eGFR<60
重度:15≦eGFR<30
末期腎不全*:eGFR<15

* 末期腎不全患者には投与されませんでした。

【肝機能障害の有無】(655例)



肝機能障害の程度(Child-Pugh分類)
Grade A:軽度5〜6点
Grade B:中等度7〜9点
Grade C**:重度10〜15点

** Grade C患者には投与されませんでした。

【妊婦】(655例)

妊婦への投与は1例でした。本症例は本剤投与開始後に妊娠が判明し投与を中止しました。有害事象は認められませんでした。

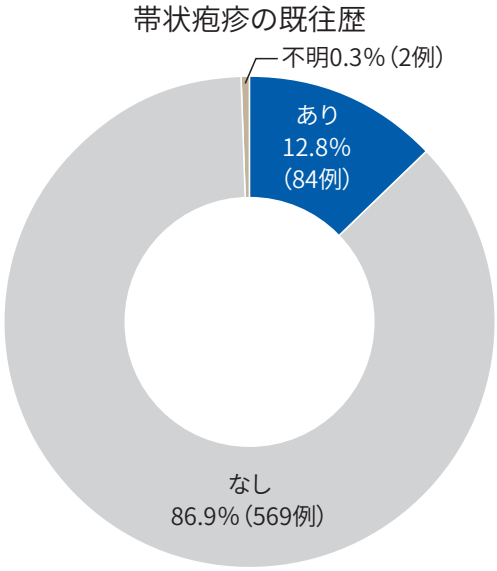
本剤処方前に電子添文の内容をご確認ください。

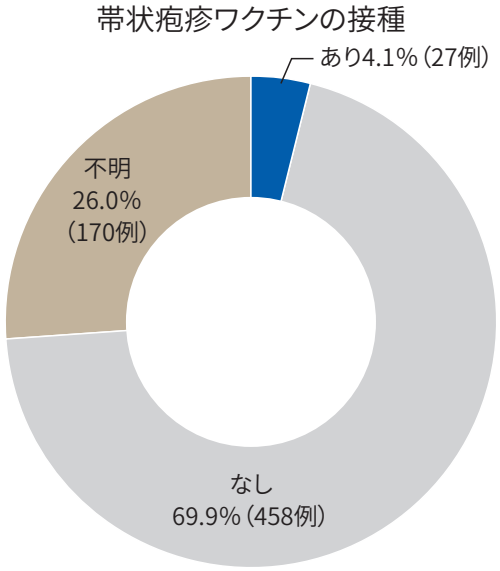
○電子添文抜粋

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
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］
2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 中等度又は重度の腎機能障害のある患者には、100mgを1日1回経口投与する。［2.4、9.2.1-9.2.3、16.6.1参照］
※重度の患者には投与の適否を慎重に判断すること。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 末期腎不全患者（eGFR＜15mL/min/1.73m^2）
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/1.73m^2）
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/1.73m^2）
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］
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］
9.5 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。［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。

【帯状疱疹】(655例)





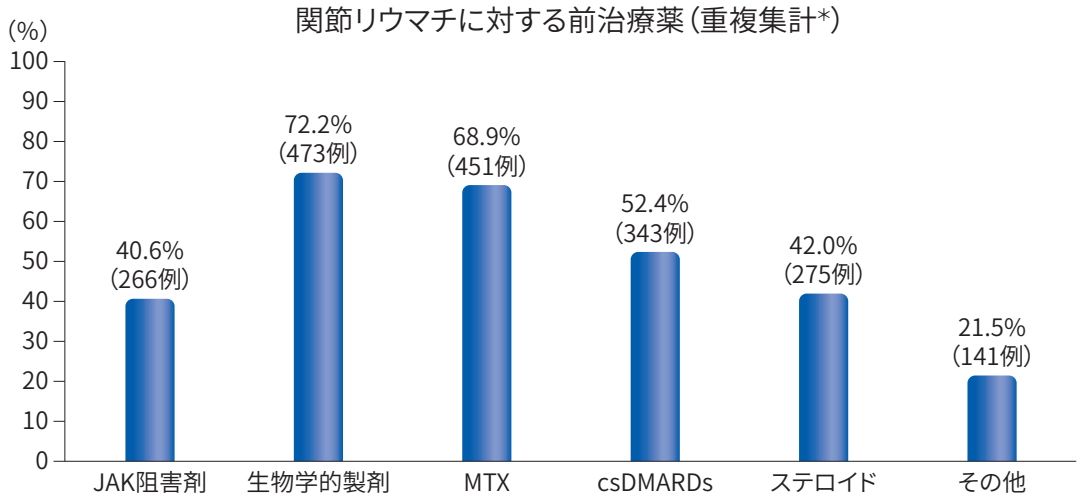
本剤処方前に電子添文の内容をご確認ください。

○電子添文抜粋

8. 重要な基本的注意

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]

【関節リウマチに対する前治療薬】(655例)

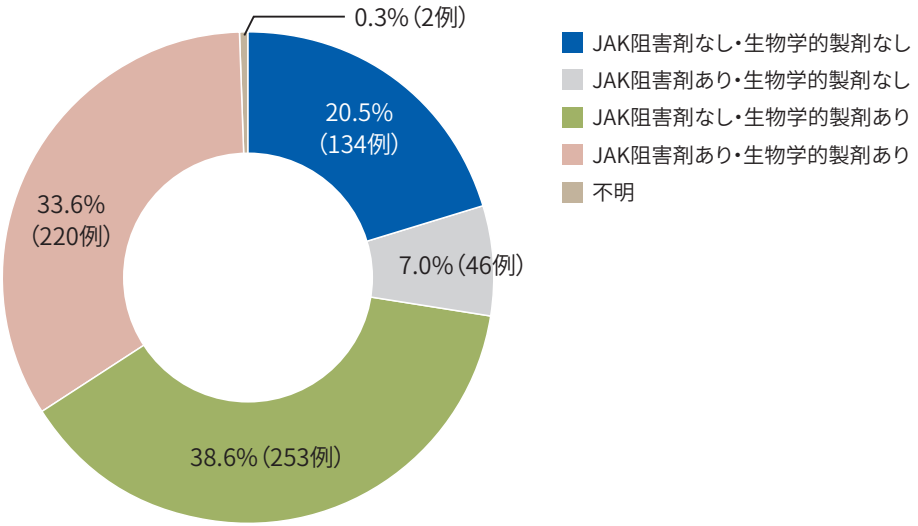


＊同一症例で複数の前治療薬を認めた場合はそれぞれ集計しました。

「csDMARDs」の主な内訳は、イグラチモド163例(24.9%)、サラゾスルファピリジン159例(24.3%)、タクロリムス水和物106例(16.2%)でした。

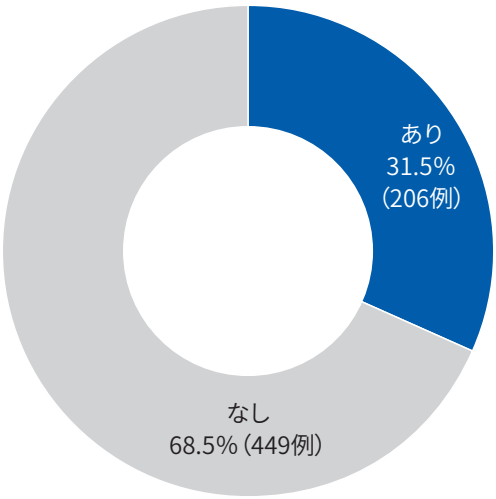
「その他」の主な内訳は、セレコキシブ52例(7.9%)、ロキソプロフェンナトリウム水和物32例(4.9%)でした。

関節リウマチに対する前治療薬
（JAK阻害剤・生物学的製剤）



前治療薬としてJAK阻害剤または生物学的製剤を使用した経験がある症例は519例（79.2%）でした。

MTX8mg/週超を3ヵ月以上継続投与した経験



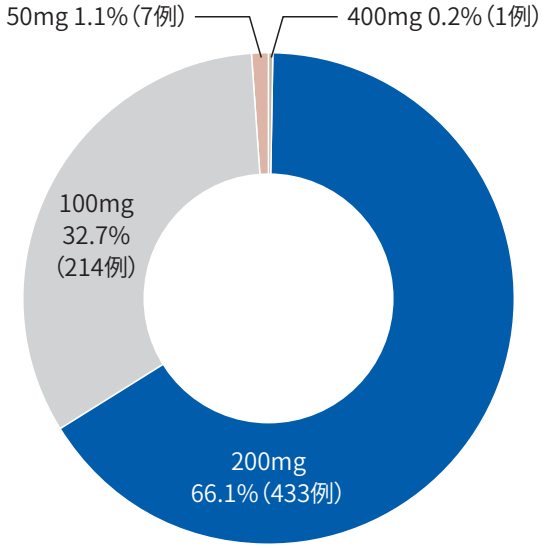
本剤処方前に電子添文の内容をご確認ください。

○電子添文抜粋

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

5. 効能又は効果に関連する注意
〈関節リウマチ〉
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。

【本剤初回投与量】(655例)



「50mg」は本剤100mgを隔日投与、「400mg」は本剤200mgを1日2回投与の症例でした。

本剤処方前に電子添文の内容をご確認ください。

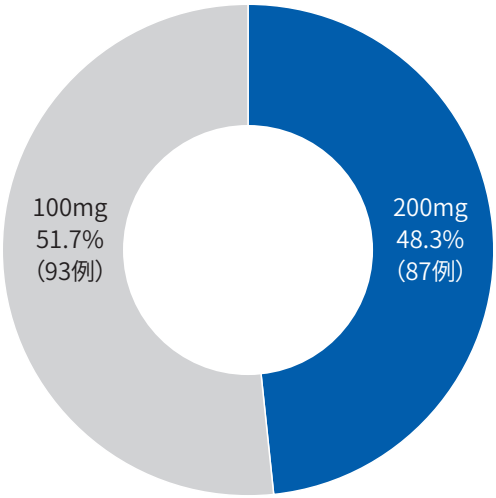
○電子添文抜粋

6. 用法及び用量
〈関節リウマチ〉
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。

【腎機能障害の程度と本剤初回投与量】（腎機能障害の程度が中等度以上180例）

腎機能障害の程度が中等度以上の180例（中等度：172例、重度：8例、末期腎不全：該当なし）のうち本剤初回投与量が100mgを超えた症例は87例（48.3%）でした。

腎機能障害（中等度以上）での本剤初回投与量



本剤処方前に電子添文の内容をご確認ください。

○電子添文抜粋

7. 用法及び用量に関連する注意

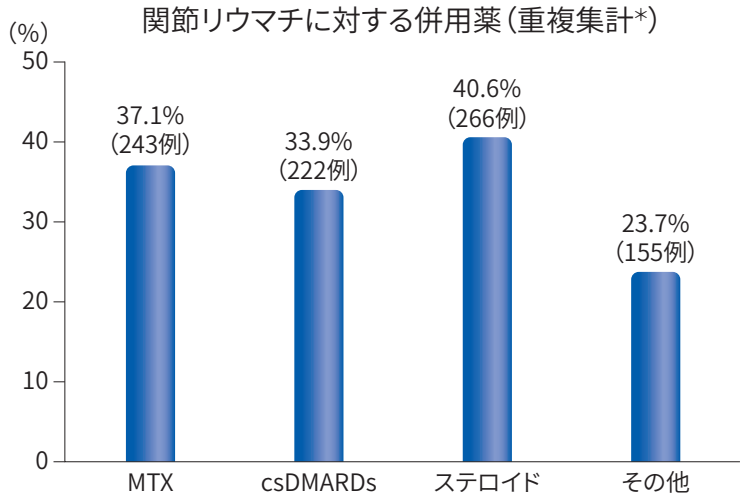
＜効能共通＞

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

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

※投与の適否を慎重に判断すること。

【関節リウマチに対する併用薬】(655例)



＊同一症例で複数の併用薬を認めた場合はそれぞれ集計しました。

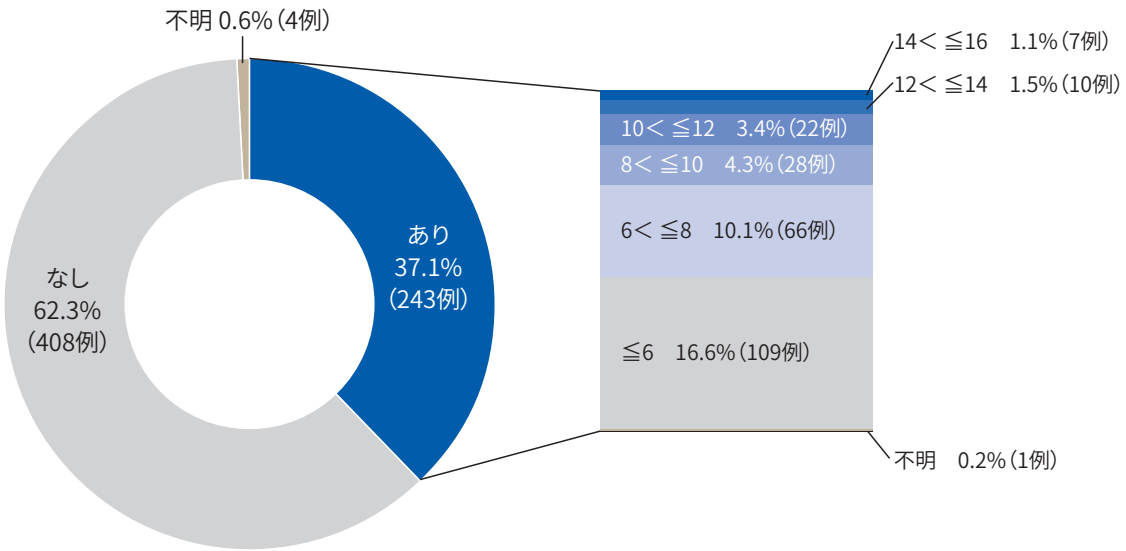
「csDMARDs」の主な内訳は、イグラチモド104例(15.9%)、サラゾスルファピリジン88例(13.4%)でした。
「その他」の主な内訳は、セレコキシブ60例(9.2%)、ロキソプロフェンナトリウム水和物37例(5.6%)でした。

本剤処方前に電子添文の内容をご確認ください。

○電子添文抜粋

7. 用法及び用量に関連する注意
〈関節リウマチ〉
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、ミゾリビン等の免疫抑制剤(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]

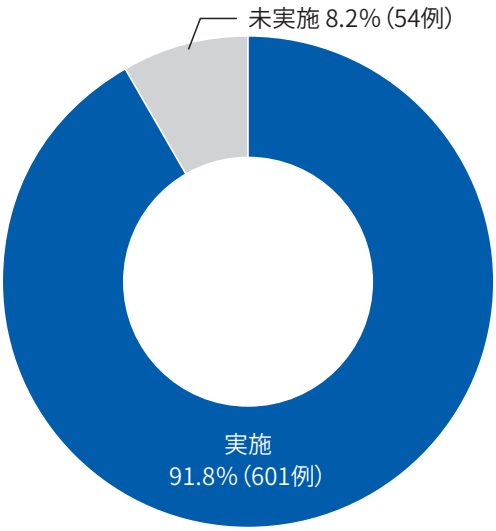
本剤投与開始時に併用したMTXの用量(mg/週)



3.3 投与開始前の事前検査・説明

安全性解析対象症例655例（P10：3.1症例構成図）での事前検査・説明の実施状況を示します。本剤投与開始前には以下の検査・説明の実施をお願いいたします。

・結核検査の実施状況（655例）



○電子添文抜粋

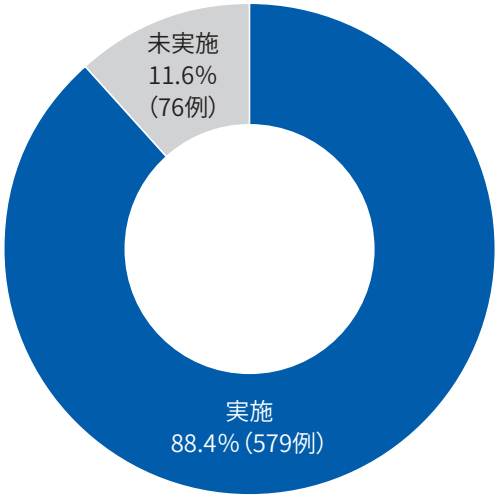
1. 警告
〈効能共通〉
1.2 感染症
1.2.2 結核

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]

8. 重要な基本的注意

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]

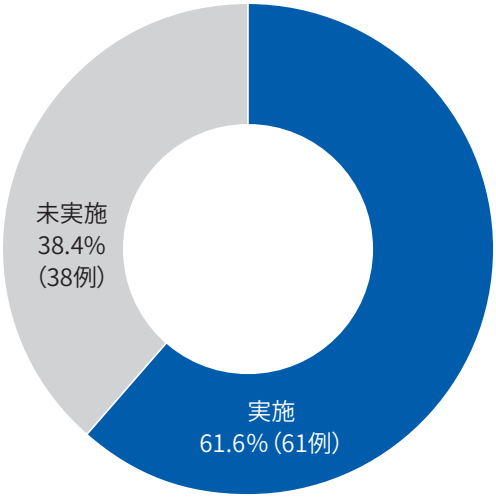
・B型肝炎ウイルス検査の実施状況（655例）



○電子添文抜粋

8. 重要な基本的注意
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]
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
9.1.4 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]

・精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性についての説明状況（男性患者99例）



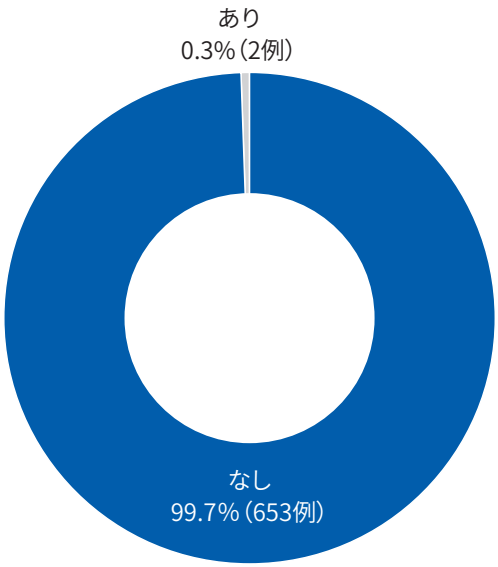
○電子添文抜粋

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.4 生殖能を有する者
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。

3.4 禁忌

禁忌に該当する患者への本剤の投与を2例で確認いたしました。「リンパ球数が500/mm^{3}未満の患者」及び「ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者」が各1例でした。本剤投与開始前に臨床検査等を実施して禁忌をご確認ください。

・禁忌に該当する患者への投与状況（655例）



○電子添文抜粋

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5参照］
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］［1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照］
2.4 末期腎不全患者［7.1、9.2.1、16.6.1参照］
2.5 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、11.1.4、16.6.2参照］
2.6 好中球数が1000/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/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］

4. 全例調査中間集計結果（安全性情報）

安全性解析対象症例655例の有害事象及び副作用の発現状況を示します。本中間集計のためのデータカットオフ日（2022年9月23日）時点で、本剤投与期間は平均値±標準偏差：25.33±15.37週、中央値：24週、最小値：0.3週、最大値：52.1週であり、本剤投与継続中の症例は451例（68.9%）でした。

4.1 有害事象・副作用の発現状況

安全性解析対象症例655例中102例に135件の副作用が認められ、副作用発現割合は15.6%でした。重篤な副作用は12例に18件認められ、重篤な副作用発現割合は1.8%でした。

安全性解析対象症例数	655例		
副作用発現症例数	102例（15.6%）	副作用発現件数	135件
有害事象発現症例数	157例（24.0%）	有害事象発現件数	225件
重篤な副作用発現症例数	12例（1.8%）	重篤な副作用発現件数	18件
重篤な有害事象発現症例数	31例（4.7%）	重篤な有害事象発現件数	46件

対象症例数655例 有害事象	発現症例数（%）			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
発現症例数（%）	157（24.0）	31（4.7）	102（15.6）	12（1.8）
感染症および寄生虫症	32（4.9）	9（1.4）	20（3.1）	5（0.8）
細気管支炎	1（0.2）	—	—	—
気管支炎	1（0.2）	—	—	—
蜂巣炎	3（0.5）	2（0.3）	2（0.3）	1（0.2）
膀胱炎	1（0.2）	—	1（0.2）	—
憩室炎	1（0.2）	1（0.2）	1（0.2）	1（0.2）
帯状疱疹	11（1.7）	—	9（1.4）	—
食道カンジダ症	1（0.2）	—	—	—
肺炎	3（0.5）	2（0.3）	3（0.5）	2（0.3）
誤嚥性肺炎	1（0.2）	1（0.2）	1（0.2）	1（0.2）
子宮留膿症	1（0.2）	—	—	—
化膿性筋炎	1（0.2）	1（0.2）	1（0.2）	1（0.2）
皮下組織膿瘍	1（0.2）	—	—	—
足部白癬	1（0.2）	—	1（0.2）	—
細菌性関節炎	1（0.2）	1（0.2）	1（0.2）	1（0.2）
ブドウ球菌感染	1（0.2）	1（0.2）	—	—
細菌性肺炎	2（0.3）	1（0.2）	1（0.2）	—
非定型マイコバクテリア感染	2（0.3）	—	1（0.2）	—
COVID-19	2（0.3）	1（0.2）	—	—
ノロウイルス感染	1（0.2）	—	1（0.2）	—
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	6（0.9）	6（0.9）	2（0.3）	2（0.3）
胆管癌	1（0.2）	1（0.2）	—	—

対象症例数655例 有害事象	発現症例数(%)			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
再発肺腺癌*	1(0.2)	1(0.2)	—	—
悪性黒色腫*	1(0.2)	1(0.2)	—	—
直腸癌	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
中枢神経系転移*	1(0.2)	1(0.2)	—	—
腎細胞癌	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
肝細胞癌	1(0.2)	1(0.2)	—	—
血液およびリンパ系障害	5(0.8)	1(0.2)	3(0.5)	1(0.2)
貧血	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
リンパ球減少症	1(0.2)	—	—	—
骨髄抑制	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
好中球減少症	2(0.3)	—	2(0.3)	—
免疫性血小板減少症	1(0.2)	—	—	—
代謝および栄養障害	6(0.9)	—	5(0.8)	—
高コレステロール血症	2(0.3)	—	2(0.3)	—
高尿酸血症	1(0.2)	—	1(0.2)	—
低リン血症	1(0.2)	—	1(0.2)	—
脂質異常症	1(0.2)	—	—	—
食欲減退	1(0.2)	—	1(0.2)	—
精神障害	1(0.2)	—	1(0.2)	—
不快気分	1(0.2)	—	1(0.2)	—
神経系障害	15(2.3)	4(0.6)	8(1.2)	1(0.2)
脳出血	1(0.2)	1(0.2)	—	—
脳梗塞	1(0.2)	1(0.2)	—	—
浮動性めまい	3(0.5)	—	2(0.3)	—
頭痛	5(0.8)	—	5(0.8)	—
感覚鈍麻	1(0.2)	—	—	—
意識消失	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
神経痛	1(0.2)	—	—	—
末梢性ニューロパチー	1(0.2)	—	—	—
視床出血	1(0.2)	1(0.2)	—	—
眼障害	6(0.9)	—	2(0.3)	—
眼痛	1(0.2)	—	1(0.2)	—
眼瞼浮腫	2(0.3)	—	—	—
強膜炎	1(0.2)	—	—	—
視力低下	1(0.2)	—	—	—
眼瞼障害	1(0.2)	—	1(0.2)	—
心臓障害	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
心不全	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)

* 転帰:死亡

対象症例数655例 有害事象	発現症例数(%)			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
血管障害	3(0.5)	—	1(0.2)	—
低血圧	1(0.2)	—	—	—
リウマチ性血管炎	1(0.2)	—	—	—
深部静脈血栓症	1(0.2)	—	1(0.2)	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(1.1)	4(0.6)	3(0.5)	1(0.2)
咳嗽	2(0.3)	—	1(0.2)	—
呼吸困難	1(0.2)	—	1(0.2)	—
間質性肺疾患	3(0.5)**	3(0.5)**	1(0.2)	1(0.2)
肺梗塞	1(0.2)	1(0.2)	—	—
胃腸障害	30(4.6)	1(0.2)	21(3.2)	—
腹部不快感	1(0.2)	—	1(0.2)	—
腹痛	1(0.2)	—	1(0.2)	—
上腹部痛	2(0.3)	—	—	—
便秘	3(0.5)	—	2(0.3)	—
下痢	5(0.8)	1(0.2)	2(0.3)	—
出血性胃潰瘍	1(0.2)	—	1(0.2)	—
悪心	11(1.7)	—	7(1.1)	—
口内炎	7(1.1)	—	7(1.1)	—
嘔吐	3(0.5)	—	2(0.3)	—
肝胆道系障害	16(2.4)	2(0.3)	12(1.8)	1(0.2)
胆嚢炎	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
胆石症	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
肝機能異常	9(1.4)	1(0.2)	7(1.1)	—
肝障害	6(0.9)	—	4(0.6)	—
皮膚および皮下組織障害	12(1.8)	—	7(1.1)	—
脱毛症	1(0.2)	—	—	—
薬疹	3(0.5)	—	2(0.3)	—
湿疹	3(0.5)	—	2(0.3)	—
脂肪織炎	1(0.2)	—	1(0.2)	—
そう痒症	2(0.3)	—	—	—
発疹	2(0.3)	—	2(0.3)	—
蕁麻疹	1(0.2)	—	—	—
筋骨格系および結合組織障害	10(1.5)	3(0.5)	4(0.6)	—
関節痛	3(0.5)	—	1(0.2)	—
関節炎	1(0.2)	1(0.2)	—	—
ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症	1(0.2)	—	1(0.2)	—
変形性関節症	1(0.2)	1(0.2)	—	—
病的骨折	1(0.2)	1(0.2)	—	—

** このうち1例は転帰：死亡

対象症例数655例 有害事象	発現症例数(%)			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
関節リウマチ	3(0.5)	—	2(0.3)	—
滑膜炎	1(0.2)	—	—	—
筋骨格硬直	1(0.2)	—	1(0.2)	—
腎および尿路障害	7(1.1)	1(0.2)	4(0.6)	1(0.2)
腎嚢胞	1(0.2)	—	—	—
腎障害	2(0.3)	—	1(0.2)	—
腎機能障害	4(0.6)	1(0.2)	3(0.5)	1(0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	21(3.2)	1(0.2)	17(2.6)	1(0.2)
胸部不快感	1(0.2)	—	1(0.2)	—
胸痛	1(0.2)	—	—	—
死亡*	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
異常感	3(0.5)	—	3(0.5)	—
倦怠感	6(0.9)	—	4(0.6)	—
末梢性浮腫	1(0.2)	—	1(0.2)	—
疼痛	1(0.2)	—	—	—
発熱	5(0.8)	—	4(0.6)	—
腫脹	1(0.2)	—	1(0.2)	—
顔面腫脹	1(0.2)	—	1(0.2)	—
口渇	1(0.2)	—	1(0.2)	—
臨床検査	20(3.1)	—	14(2.1)	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7(1.1)	—	6(0.9)	—
血中クレアチニン増加	1(0.2)	—	1(0.2)	—
肝機能検査異常	1(0.2)	—	1(0.2)	—
低比重リポ蛋白増加	1(0.2)	—	1(0.2)	—
リンパ球数減少	5(0.8)	—	3(0.5)	—
好中球数減少	1(0.2)	—	—	—
白血球数減少	1(0.2)	—	1(0.2)	—
血小板数増加	1(0.2)	—	—	—
血中β-D-グルカン増加	1(0.2)	—	1(0.2)	—
肝酵素上昇	2(0.3)	—	—	—
結核菌群検査陽性	1(0.2)	—	1(0.2)	—
肝機能検査値上昇	1(0.2)	—	1(0.2)	—
傷害、中毒および処置合併症	7(1.1)	6(0.9)	—	—
転倒	1(0.2)	1(0.2)	—	—
仙骨骨折	1(0.2)	1(0.2)	—	—
脊椎圧迫骨折	5(0.8)	4(0.6)	—	—
腱断裂	1(0.2)	1(0.2)	—	—
骨盤骨折	1(0.2)	1(0.2)	—	—

* 転帰:死亡

MedDRA/J version(25.0)

4.2 注目すべき有害事象・副作用の発現状況

本調査における注目すべき有害事象（P7：2. 全例調査の概要に記載）のうち、本剤との因果関係が否定できない事象を注目すべき副作用としました。注目すべき副作用は、安全性解析対象症例655例中53例に61件認められ、発現割合は8.1%でした。

安全性解析対象症例数	655例		
副作用発現症例数	53例（8.1%）	副作用発現件数	61件
有害事象発現症例数	87例（13.3%）	有害事象発現件数	108件

対象症例数655例 注目すべき有害事象	発現症例数（%）			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
重篤な有害事象	—	31（4.7）	—	12（1.8）
蜂巣炎	—	2（0.3）	—	1（0.2）
憩室炎	—	1（0.2）	—	1（0.2）
肺炎	—	2（0.3）	—	2（0.3）
誤嚥性肺炎	—	1（0.2）	—	1（0.2）
化膿性筋炎	—	1（0.2）	—	1（0.2）
細菌性関節炎	—	1（0.2）	—	1（0.2）
ブドウ球菌感染	—	1（0.2）	—	—
細菌性肺炎	—	1（0.2）	—	—
COVID-19	—	1（0.2）	—	—
胆管癌	—	1（0.2）	—	—
再発肺腺癌	—	1（0.2）	—	—
悪性黒色腫	—	1（0.2）	—	—
直腸癌	—	1（0.2）	—	1（0.2）
中枢神経系転移	—	1（0.2）	—	—
腎細胞癌	—	1（0.2）	—	1（0.2）
肝細胞癌	—	1（0.2）	—	—
貧血	—	1（0.2）	—	1（0.2）
骨髄抑制	—	1（0.2）	—	1（0.2）
脳出血	—	1（0.2）	—	—
脳梗塞	—	1（0.2）	—	—
意識消失	—	1（0.2）	—	1（0.2）
視床出血	—	1（0.2）	—	—
心不全	—	1（0.2）	—	1（0.2）
間質性肺疾患	—	3（0.5）	—	1（0.2）
肺梗塞	—	1（0.2）	—	—
下痢	—	1（0.2）	—	—
胆嚢炎	—	1（0.2）	—	1（0.2）
胆石症	—	1（0.2）	—	1（0.2）

対象症例数655例 注目すべき有害事象	発現症例数(%)			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
肝機能異常	—	1(0.2)	—	—
関節炎	—	1(0.2)	—	—
変形性関節症	—	1(0.2)	—	—
病的骨折	—	1(0.2)	—	—
腎機能障害	—	1(0.2)	—	1(0.2)
死亡*	—	1(0.2)	—	1(0.2)
転倒	—	1(0.2)	—	—
仙骨骨折	—	1(0.2)	—	—
脊椎圧迫骨折	—	4(0.6)	—	—
腱断裂	—	1(0.2)	—	—
骨盤骨折	—	1(0.2)	—	—
重篤な感染症(結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)	12(1.8)	9(1.4)	6(0.9)	5(0.8)
蜂巣炎	2(0.3)	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)
憩室炎	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
食道カンジダ症	1(0.2)	—	—	—
肺炎	2(0.3)	2(0.3)	2(0.3)	2(0.3)
誤嚥性肺炎	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
化膿性筋炎	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
細菌性関節炎	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
ブドウ球菌感染	1(0.2)	1(0.2)	—	—
細菌性肺炎	1(0.2)	1(0.2)	—	—
非定型マイコバクテリア感染	2(0.3)	—	1(0.2)	—
COVID-19	1(0.2)	1(0.2)	—	—
帯状疱疹	11(1.7)	—	9(1.4)	—
帯状疱疹	11(1.7)	—	9(1.4)	—
静脈血栓塞栓症	2(0.3)	1(0.2)	1(0.2)	—
深部静脈血栓症	1(0.2)	—	1(0.2)	—
肺梗塞	1(0.2)	1(0.2)	—	—
肝機能障害	20(3.1)	2(0.3)	13(2.0)	—
肝細胞癌	1(0.2)	1(0.2)	—	—
肝機能異常	9(1.4)	1(0.2)	7(1.1)	—
肝障害	6(0.9)	—	4(0.6)	—
肝機能検査異常	1(0.2)	—	1(0.2)	—
肝酵素上昇	2(0.3)	—	—	—
肝機能検査値上昇	1(0.2)	—	1(0.2)	—
間質性肺炎	4(0.6)	3(0.5)	1(0.2)	1(0.2)
細気管支炎	1(0.2)	—	—	—

* 転帰:死亡

対象症例数655例 注目すべき有害事象	発現症例数(%)			
	有害事象	重篤な有害事象	副作用	重篤な副作用
間質性肺疾患	3(0.5)**	3(0.5)**	1(0.2)	1(0.2)
好中球数減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン値減少	10(1.5)	1(0.2)	6(0.9)	1(0.2)
貧血	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
リンパ球減少症	1(0.2)	—	—	—
骨髄抑制	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
好中球減少症	2(0.3)	—	2(0.3)	—
リンパ球数減少	5(0.8)	—	3(0.5)	—
好中球数減少	1(0.2)	—	—	—
悪性腫瘍	6(0.9)	6(0.9)	2(0.3)	2(0.3)
胆管癌	1(0.2)	1(0.2)	—	—
再発肺腺癌*	1(0.2)	1(0.2)	—	—
悪性黒色腫*	1(0.2)	1(0.2)	—	—
直腸癌	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
中枢神経系転移*	1(0.2)	1(0.2)	—	—
腎細胞癌	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
肝細胞癌	1(0.2)	1(0.2)	—	—
心血管系事象	20(3.1)	5(0.8)	12(1.8)	1(0.2)
脳出血	1(0.2)	1(0.2)	—	—
脳梗塞	1(0.2)	1(0.2)	—	—
浮動性めまい	3(0.5)	—	2(0.3)	—
意識消失	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
視床出血	1(0.2)	1(0.2)	—	—
心不全	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)	1(0.2)
低血圧	1(0.2)	—	—	—
深部静脈血栓症	1(0.2)	—	1(0.2)	—
呼吸困難	1(0.2)	—	1(0.2)	—
肺梗塞	1(0.2)	1(0.2)	—	—
胸痛	1(0.2)	—	—	—
末梢性浮腫	1(0.2)	—	1(0.2)	—
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7(1.1)	—	6(0.9)	—
横紋筋融解症・ミオパチー	12(1.8)	1(0.2)	10(1.5)	1(0.2)
腎機能障害	4(0.6)	1(0.2)	3(0.5)	1(0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7(1.1)	—	6(0.9)	—
血中クレアチニン増加	1(0.2)	—	1(0.2)	—
低リン血症	1(0.2)	—	1(0.2)	—
低リン血症	1(0.2)	—	1(0.2)	—

* 転帰:死亡
** このうち1例は転帰:死亡

4.3 重篤な副作用の詳細一覧

安全性解析対象症例655例中12例に18件の重篤な副作用が認められました。各副作用の発現状況を以下に示します。

性別 年齢	副作用名	発現 までの 日数	本剤の 処置	転帰	本剤の 処置から 転帰までの 日数	合併症	関節 リウマチに 対する併用薬	関節 リウマチの 罹病期間
女性 72歳	胆嚢炎 胆石症	128日 128日	一時 中断	回復 回復	43日 43日	糖尿病 心血管疾患 低カルシウム血症 骨粗鬆症	メチルプレドニゾロン	20年
女性 76歳	心不全 意識消失 腎機能障害	17日 17日 13日	中止	回復 回復 回復	10日 0日 71日	腎機能障害 大動脈弁置換 骨粗鬆症	メチルプレドニゾロン	52.1年
女性 67歳	死亡	ー*	ー*	死亡	ー*	その他の感染症** 心血管疾患 便秘 胃食道逆流性疾患 高コレステロール血症 高尿酸血症 骨粗鬆症	プレドニゾロン	40年
女性 67歳	腎細胞癌	84日	一時 中断	回復	75日	心血管疾患 腎機能障害 貧血 不眠症 脂質異常 骨粗鬆症	イグラチモド プレドニゾロン セレコキシブ	15.3年
女性 71歳	蜂巣炎	59日	中止	軽快	28日	腎機能障害 過角化 緊張性膀胱 骨粗鬆症	ー	32.8年
女性 71歳	肺炎	331日	中止	回復	16日	糖尿病 便秘 不眠症	サラゾスルファピリジン セレコキシブ トリアムシノロンアセトニド ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム ロキソプロフェンナトリウム水和物	24.1年
女性 85歳	肺炎 誤嚥性肺炎	154日 154日	一時 中断	軽快 軽快	7日 7日	腎機能障害 低γグロブリン血症	プレドニゾロン	57年
男性 84歳	直腸癌	36日	一時 中断	回復	26日	帯状疱疹 心血管疾患 腎機能障害 喘息 関節周囲炎 皮膚乳頭腫 高脂血症	セレコキシブ	11.1年

性別 年齢	副作用名	発現 までの 日数	本剤の 処置	転帰	本剤の 処置から 転帰までの 日数	合併症	関節 リウマチに 対する併用薬	関節 リウマチの 罹病期間
女性 53歳	憩室炎	41日	一時 中断	回復	10日	腎機能障害 肝機能障害 便秘 うつ病 胃食道逆流性疾患 高カリウム血症 脊髄症 シェーグレン症候群 蕁麻疹 線維筋痛 脂質異常症	イグラチモド	8年
女性 77歳	間質性 肺疾患	123日	中止	軽快	232日	間質性肺疾患 心血管疾患 骨粗鬆症 パーキンソン病	―	7.2年
男性 48歳	化膿性筋炎 細菌性関節炎	121日 121日	中止	未回復 未回復	62日 62日	糖尿病 間質性肺疾患 肝機能障害	プレドニゾロン	3.7年
男性 80歳	貧血 骨髄抑制	28日 28日	減量	軽快 軽快	97日 97日	間質性肺疾患 腎機能障害	メトトレキサート イグラチモド プレドニゾロン ミロガバリン ベシル酸塩	0.4年

* 本剤投与開始月に発現したが、最終処方日以降の情報は得られていない。
** 帯状疱疹、結核、B型肝炎ウイルス感染、ニューモシスチス肺炎以外の感染症

5. 参考資料

5.1 日本リウマチ学会「全例市販後調査のためのフィルゴチニブ適正使用ガイド（第2版）」（2022年10月）

フィルゴチニブはヤヌスキナーゼファミリーJAK1/JAK2/JAK3/TYK2を阻害するJAK阻害薬であり、複数のサイトカインシグナルの伝達抑制による免疫抑制作用により抗リウマチ作用を示す薬剤である[1)-3)]。2020年9月に本邦でRAの適応が承認された。

［使用ガイドの目的］

フィルゴチニブは、関節リウマチ患者の臨床症状の改善・関節破壊進行の抑制・身体機能の改善が臨床試験により証明された薬剤であるが、投与中に重篤な有害事象を合併することがある[1)-4)]。

本ガイドは国内外で実施された臨床試験の結果を基に、市販後調査におけるフィルゴチニブ投与にあたって、その適応や、有害事象の予防・早期発見・治療のための注意点を示し、薬剤の適正使用を促すことを目的とした。本ガイドは、現時点における臨床試験の成績に基づき作成されたものである。今後、市販後臨床試験調査の成績を反映した［実地臨床における適正使用のための手引き］を策定する予定である。

［対象患者］

1.過去の治療において、メトトレキサート（MTX）8mg/週を超える用量を3ヶ月以上継続投与してもコントロール不良の関節リウマチ患者。

現時点において安全性の観点からMTXを投与できない患者（感染症リスクの高い患者、腎機能障害・間質性肺炎のためMTXを投与できない患者など）は原則として対象としないことが望ましい。

・疼痛関節6関節以上
・腫脹関節6関節以上
・CRP 2.0mg/dl以上あるいはESR 28mm/hr以上

上記3項目を満たさなくても患者において

・DAS28-ESR, SDAI, CDAIでModerate activity以上のいずれかを認める場合も使用を考慮する。

2.さらに、日和見感染に対する安全性を配慮して以下の3項目を満たすことが強く推奨される。

・末梢血白血球 4000/mm^3以上
・末梢血リンパ球 1000/mm^3以上
・血中 β-D-グルカン陰性

［用法・用量］

通常、成人にはフィルゴチニブとして200mgを1日1回食後に経口投与する。

なお、患者の状態に応じて100mgを1日1回投与できる。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

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、本剤と他のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤や抗リウマチ生物学的製剤や、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリン、ミゾリビンなどの免疫抑制剤（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。

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回経口投与すること。

［投与禁忌］

・本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
・重篤な感染症（敗血症など）の患者
・活動性結核の患者
・末期腎不全患者
・重度の肝機能障害を有する患者
・好中球数が1000/mm^3未満の患者
・リンパ球数が500/mm^3未満の患者

・ヘモグロビン値が8g/dl未満の患者
・妊婦または妊娠している可能性のある婦人、授乳婦（要注意事項15項参照）
・悪性腫瘍を有していると診断された患者
［慎重投与：次の患者には慎重に投与すること］
・感染症の患者又は感染症が疑われる患者
・結核既感染の患者
・易感染性の状態にある患者
・腸管憩室のある患者
・間質性肺炎の既往歴のある患者
・好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン値減少のある患者
・中等度、重度の腎機能障害を有する患者
・中等度の肝機能障害を有する患者
・生殖可能な男性患者（要注意事項16項参照）
・高齢者
・水痘および帯状疱疹の既往歴のある患者
［要注意事項］
1.リウマチ専門医等の生物学的製剤治療の経験を十分に有する医師が勤務し、重篤な副作用が出現した際に、緊急かつ十分な対応が可能な施設で投与を行うこと。
2.感染症
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反応に影響を及ぼす可能性がある。国内外の臨床試験[1-3]や過去のJAK阻害薬使用例で、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染などによる重篤な感染症および死亡例が報告されている。
本剤の投与に際しては慢性感染症（慢性副鼻腔炎、歯周感染症、痔瘻など）に注意すること、治療中は十分な観察を行い、投与中に重篤な感染症が発現した場合は速やかに本剤の投与を中止するとともに適切な処置を行い、感染症のコントロールができるまでは再投与しないこと。
また、患者に対し、発熱、倦怠感が出現した場合は、速やかに主治医に相談するよう指導すること。
なお、呼吸器感染はその頻度と生命予後への影響から重要であり、副作用対策の観点から以下の項目に注意をして投与を行う必要がある。また、本剤投与中に発熱、咳、呼吸困難などの症状が出現した場合は、細菌性肺炎・結核・ニューモシスチス肺炎・薬剤性肺障害・原疾患に伴う肺病変などを想定した対処を行う。フローチャートおよび「生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き（日本呼吸器学会）」等を参照のこと。
1）呼吸器感染症
・胸部X線撮影が即日可能であり、呼吸器内科専門医、放射線科専門医による読影所見が得られることが望ましい。
・サイトカインシグナル伝達を阻害する事によって、CRPなどの炎症マーカーや、発熱、倦怠感といった症状が、感染症合併時に抑制される可能性があるため、特に臨床症候の変化に注意が必要である。
・サイトカインを標的とする生物学的製剤の市販後調査で明らかにされた肺炎・重篤感染症危険因子が重複する患者（高齢、肺合併症、副腎皮質ステロイド投与、糖尿病など）への本剤の使用は、治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ投与する。また、本剤の特徴に関して、家族にも十分注意するよう指導する必要がある。
・呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンは可能な限り接種すべきであり、65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種も積極的に考慮すべきである。
2）結核・非結核性抗酸菌症
・国内外の臨床試験[1)-3)]や過去のJAK阻害薬使用例で、種々の抗酸菌感染や播種性結核（粟粒結核）報告されており、結核・非結核性抗酸菌症に注意が必要である。

・スクリーニング時には問診・インターフェロン-γ遊離試験（クオンティフェロン、T-SPOT）またはツベルクリン反応・胸部X線撮影を必須とし、必要に応じて胸部CT撮影などを行い、肺結核を始めとする感染症の有無について総合的に判定する。
・結核の既感染者、胸部X線写真で陳旧性肺結核に合致する陰影（胸膜肥厚、索状影、5mm以上の石灰化影）を有する患者、インターフェロン-γ遊離試験あるいはツベルクリン反応が強陽性の患者は潜在性結核を有する可能性があるため、必要性およびリスクを十分に評価し慎重な検討を行った上で、本剤による利益が危険性を上回ると判断された場合には本剤の開始を考慮してもよい。
・潜在性結核の可能性が高い患者では、本剤開始3週間前よりイソニアジド（INH）内服（原則として300mg/日、低体重者には5mg/kg/日に調節）を6〜9ヶ月行なう。
・非結核性抗酸菌感染症に対しては確実に有効な抗菌薬が存在しないため、同感染患者には原則として投与すべきでない。

3）ニューモシスチス肺炎
・ニューモシスチス肺炎は、諸外国に比較して本邦関節リウマチ患者での発現頻度が非常に高く、本剤投与中においても報告例が存在する。危険因子（高齢、肺合併症、副腎皮質ステロイド投与、糖尿病、末梢血リンパ球減少など）を複数有する患者ではST合剤などの予防投与を考慮する。

4）ヘルペスウイルスを含むウイルス感染症
・これまでの臨床試験で、他のJAK阻害薬で多数の帯状疱疹や播種性帯状疱疹が認められたことから、ヘルペスウイルスなどの再活性化の徴候や症状の発現に注意し、投与開始前に水痘罹患歴について聴取すると共に帯状疱疹の初発症状と早期受診を患者に説明し、重篤化を防止する。特に、帯状疱疹の既往のある患者では、治療上の有益性が危険性を大きく上回ると判断される場合にのみ、投与することが望ましい。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。

5）B型肝炎およびB型肝炎ウイルス再活性化
・国内外の臨床試験でB型肝炎およびB型肝炎ウイルス（HBV）再活性化が報告されている。HBV感染者（キャリアおよび既往感染者）に対しては、日本リウマチ学会による「B型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言」および日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン」を参考に対処する。C型肝炎ウイルス（HCV）感染者（キャリア）への本剤の投与例は少なく、一定の見解は得られていない。したがって、現時点ではキャリアへの投与は避けるのが望ましい。

3.悪性腫瘍
JAK阻害薬では因果関係は明らかでないものの、固形癌、悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患などの発現が国内外の臨床試験で報告[1)2)]されている。個々の症例でリスク・ベネフィットを熟慮し、患者に十分説明した上で、適応を慎重に判断すること。悪性腫瘍の既往歴・治療歴を有する患者、前癌病変（食道、子宮頚部、大腸など）を有する患者への投与は避けることが望ましい。

4.血液およびリンパ系障害
本剤投与中は、定期的に、好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値を測定し、好中球1000/mm^{3}未満、リンパ球500/mm^{3}未満、ヘモグロビン8g/dl未満または2g/dl以上の低下を示した場合は、本剤の投与を中止し、原因を精査する。

5.代謝および栄養障害
本剤投与によってコレステロール値、中性脂肪値等の脂質系の検査項目の上昇が報告されている。本剤投与開始後は定期的に脂質検査値を確認すること。異常値を認めた場合は、必要に応じて日本動脈硬化学会動脈硬化性疾患予防ガイドラインなどにのっとり脂質異常症治療薬の投与を行うこと。

6.血清リン濃度

血清リン濃度の低下が報告されているため、可能な限り血清リン濃度を測定し、筋力低下などの低リン血症の症状に注意すること。

7.肝機能障害

肝機能障害が出現することがあるため、本剤投与中は、定期的にトランスアミナーゼ値を測定するなど慎重に観察し、異常が認められた場合は適切な処置を行う。

8.筋肉痛、筋攣縮

CPKの増加や筋攣縮、筋肉痛がみられることがあるので、定期的に血中CPK値を測定するなど、慎重に観察し、異常がみられた場合は適切な対処を行う。

9.腸管憩室炎

本剤投与中に消化管穿孔を起こした症例の報告がある。憩室炎の既往・合併例には慎重な投与が必要である。なお、消化管穿孔が疑われる症状が認められた場合には、腹部X線検査、CT検査等を実施する。

10.間質性肺炎

本剤投与中に間質性肺炎を起こした症例の報告がある。治療開始前に、KL-6値測定、胸部X線検査（必要であればCT検査）等を行い、間質性肺炎の既往・合併、65歳以上の高齢、喫煙歴などのリスク因子を考慮する。投与中の患者で発熱、咳、呼吸困難等の呼吸器症状がみられた場合には、速やかに経皮的酸素濃度測定、KL-6値測定、胸部X線検査（必要であればCT検査）等を実施する。

11.静脈血栓塞栓症

本剤投与中に静脈血栓塞栓症を起こした症例の報告がある。静脈血栓塞栓症の既往・合併症には慎重な投与が必要である。静脈血栓塞栓症が疑われる症状が認められた場合には、凝固採血、心電図、胸部X線検査・CT検査等を実施する。

12.周術期の管理

本剤投与中の周術期リスク、手術後の創傷治癒、周術期の休薬に関するエビデンスは十分でない。現段階では、周術期には本剤の休薬を含む慎重な対応が必要である。また、CRP、白血球数も参考とするが、局所症状の観察を十分に行い手術部位感染（SSI）の早期発見に努める。その診断においては、休薬による関節リウマチの再燃との鑑別が必要である。手術後は創がほぼ完全に治癒し、SSIの合併がないことを確認した後の再投与が望ましい。

13.高齢者

国内外の臨床試験[1)-3)]や過去のJAK阻害薬を使用した高齢者において、重篤な有害事象が認められている。本剤は尿中および糞便中に排泄されるが、高齢者では肝臓や腎臓の機能が低下している場合が多いので、用量に留意して、患者の状態を観察しながら、患者の状態に応じて本剤100mg1日1回の減量を考慮すること。

14.ワクチン接種

帯状疱疹（水痘）、麻疹、風疹、おたふくかぜ、BCGなどの生ワクチン接種は、本剤投与中は禁忌である。また、生ワクチン接種は、本剤投与中止後、一定の間隔を空けることが望ましい。接種に際しては併用薬剤や年齢・肝、腎機能障害など患者背景を考慮する必要がある。50歳以上の患者に対しては帯状疱疹予防のための不活化ワクチンである乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（シングリックス®筋注用）が使用可能であるが、リウマチ性疾患患者における安全性のエビデンスは十分ではないため、当該患者のリスク・ベネフィットに鑑みて使用を考慮すること。

15.妊婦、産婦、授乳婦

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いる。また、ラットで乳汁への移行が報告されているので、妊婦、産婦、授乳婦への投与はしないこと。妊娠可能な婦人には本剤投与中、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に指導すること。

16.生殖可能な男性

ヒトでの承認用量の数倍相当の高用量ではあるが、動物試験において、ラットで精子形成障害及び受胎能の低下が認められ、イヌで精子形成障害が認められている。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。

17.結核の無症状病原体保有者への対応

結核の無症状病原体保有者への対応については、厚生労働省健康局結核感染症課長通知（平成19年6月7日健感発第0607001号）を参照すること。（同内容は厚生労働省ホームページ「感染症法に基づく医師及び獣医師の届出について2結核」の項 https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/01-02-02.htmlに掲載。）すなわち、結核の無症状病原体保有者と診断し、結核医療を必要とすると認められる場合は“潜在性結核感染症“として、感染症法（平成10年法律第114号）第12条第1項の規定による事項を最寄りの保健所に直ちに届出なければならない。

18.要注意事項

ガイドは保険診療の規則とは必ずしも一致しえないため検査や治療については保険診療の規則に留意すること。特に、β-D-グルカン、インターフェロン-γ遊離試験（クオンティフェロン、T-SPOT）、KL-6、CT、心電図、INH等による潜在性結核感染症治療、ST合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制などの保険適応については注意されたい。潜在性結核感染症の治療については日本結核病学会の潜在性結核感染症治療指針（Kekkaku Vol. 88, No. 5 : 497_512, 2013）を、また、その公費負担の適応については感染症法第37条および厚生労働省健康局結核感染症課長通知（平成19年8月1日健感発第0801001号）を参考に検討すること。ST合剤によるニューモシスチス肺炎の発症抑制については、厚生労働省保険局医療課長通知（平成24年2月1日保医発0201第2号）を参考に治療と公費負担の適用について検討すること。

19.薬剤相互作用

本剤及び代謝物であるGS 829845はP-gpの基質である。強力なP-gp阻害薬であるイトラコナゾールなどの併用では本剤の血中濃度が上昇するおそれがあるため、患者の状態に応じて本剤100mg1日1回の投与を考慮すること。副作用の発現等にも注意すること。

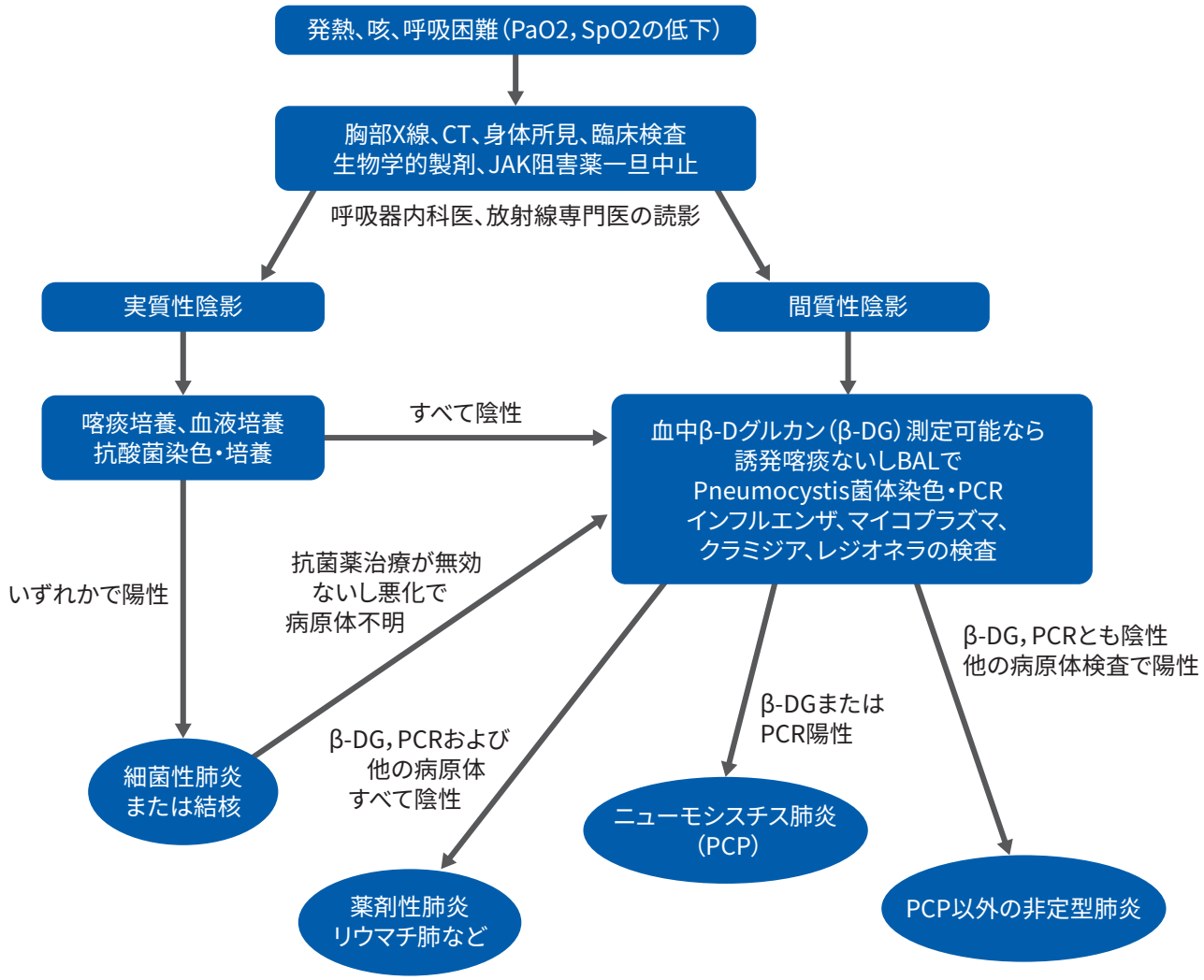
また、強力なP-gp誘導薬であるリファンピシンなどとの併用では本剤の血中濃度が低下し、効果減弱のおそれがあるので、疾患活動性の変化をモニタリングすること。

一般社団法人日本リウマチ学会
ガイドライン委員会
RA治療薬ガイドライン小委員会
委員長　川人 豊
（2022.10.23）

文献

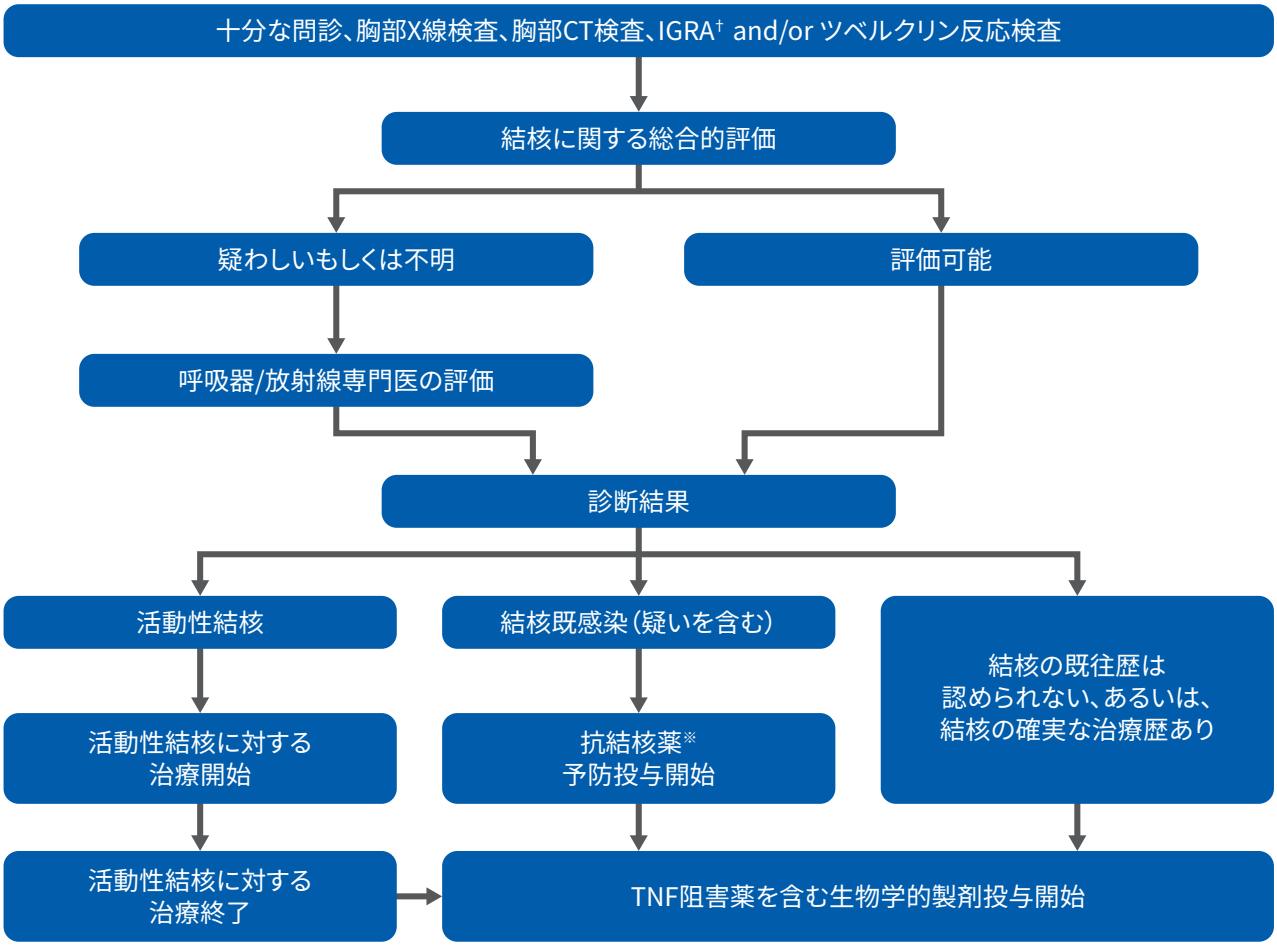
1. Ann Rheum Dis. 2017; 76（6）:998-1008
2. Ann Rheum Dis. 2017; 76（6）:1009-1019
3. JAMA. 2019; 322（4）:315-325.
4. 医薬品インタビューフォーム ジセレカ錠. ギリアド・サイエンシズ株式会社 2020
5. 医薬品リスク管理計画書. ギリアド・サイエンシズ株式会社 2020
6. 特定使用成績調査 実施計画書. ギリアド・サイエンシズ株式会社 2020

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



日本リウマチ学会「全例市販後調査のためのフィルゴチニブ適正使用ガイド（第2版）」2022年10月
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guideline_filgotinib.pdf（2023年4月参照）

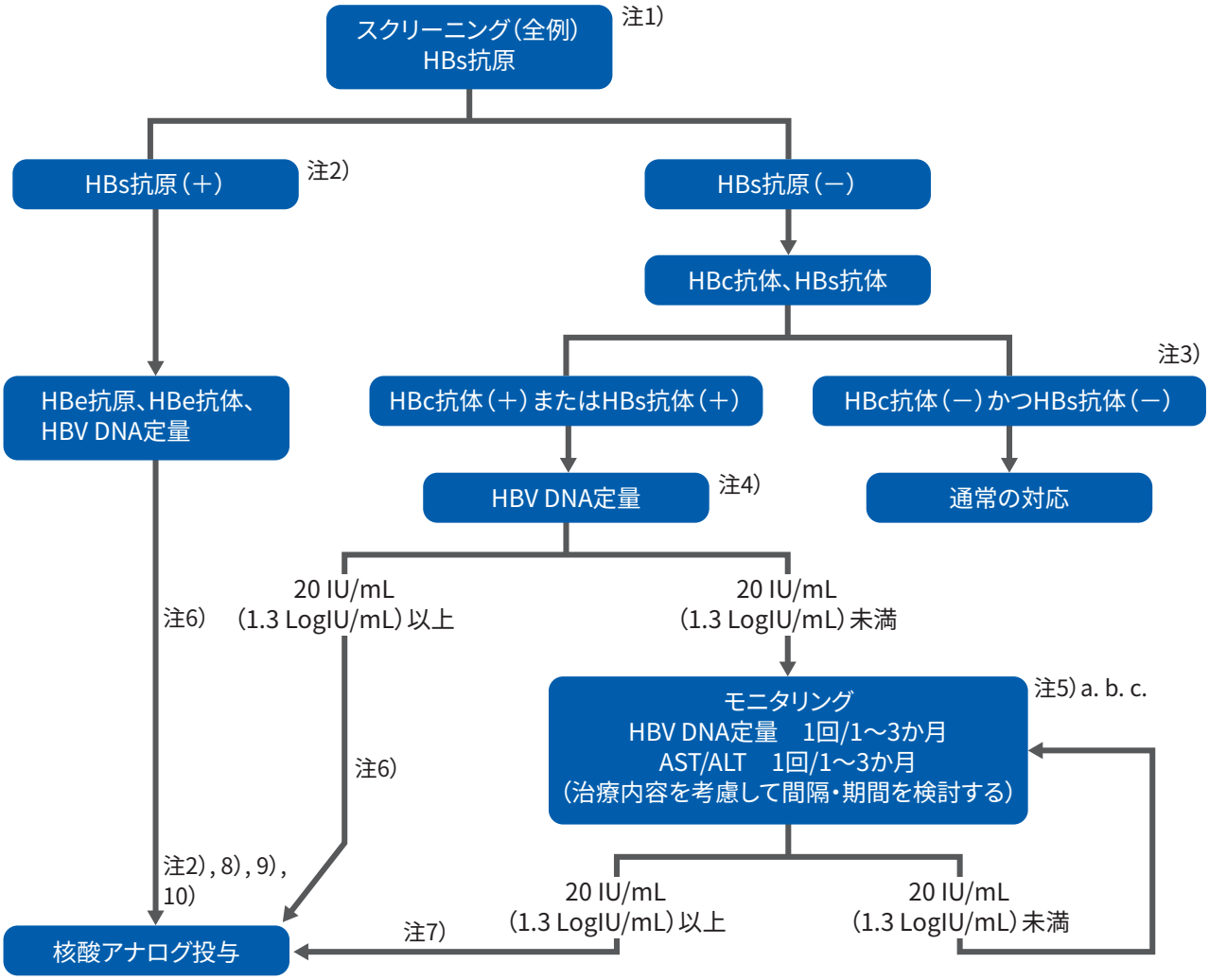
5.2 日本呼吸器学会「炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患　診療の手引き（第2版）」（2020年4月）（一部抜粋）



※TNF阻害薬投与に先立つ3週間、抗結核薬（INH等）の投与を行い、以後も計6～9カ月間並行して投与。
†インターフェロンγ遊離試験

日本呼吸器学会 炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版作成委員会 編：炎症性疾患に対する生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き 第2版 日本呼吸器学会，2020，P.68（図8 生物学的製剤投与時の結核予防対策）

5.3 日本肝臓学会「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」（2022年6月）（一部抜粋）



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

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

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

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

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

注5）a.リツキシマブ・オビヌツズマブ（±ステロイド）、フルダラビンを用いる化学療法および造血幹細胞移植:既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b.通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的治療薬を併用する場合:頻度は少ないながら、HBV再活性化のリスクがある。HBV DNA量のモニタリングは1～3か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。

c.副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法:HBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後（中止を含む）少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6か月以降は3か月ごとのHBV DNA量測

定を推奨するが、治療内容に応じて迅速診断に対応可能な高感度HBs抗原測定（感度0.005 IU/mL）あるいは高感度HBコア関連抗原測定（感度2.1 LogU/mL）で代用することは可能である。

注6）免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に核酸アナログ投与を開始する。ことに、ウイルス量が多いHBs抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。

注7）免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV DNA量が20 IU/mL（1.3 LogIU/mL）以上になった時点で直ちに核酸アナログ投与を開始する（20 IU/mL未満陽性の場合は、別のポイントでの再検査を推奨する）。また、高感度HBs抗原モニタリングにおいて1 IU/mL未満陽性（低値陽性）あるいは高感度HBコア関連抗原陽性の場合は、HBV DNAを追加測定して20 IU/mL以上であることを確認した上で核酸アナログ投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止するのではなく、対応を肝臓専門医と相談する。

注8）核酸アナログは薬剤耐性の少ないETV、TDF、TAFの使用を推奨する。

注9）下記の①か②の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了が可能であるが、その決定については肝臓専門医と相談した上で行う。
①スクリーニング時にHBs抗原陽性だった症例では、B型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たしていること。②スクリーニング時にHBc抗体陽性またはHBs抗体陽性だった症例では、（1）免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも12か月間は投与を継続すること。（2）この継続期間中にALT（GPT）が正常化していること（ただしHBV以外にALT異常の原因がある場合は除く）。（3）この継続期間中にHBV DNAが持続陰性化していること。（4）HBs抗原およびHBコア関連抗原も持続陰性化することが望ましい。

注10）核酸アナログ投与終了後少なくとも12か月間は、HBV DNAモニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中にHBV DNA量が20 IU/mL（1.3 LogIU/mL）以上になった時点で直ちに投与を再開する。

日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編「B型肝炎治療ガイドライン（第4版）」2022年6月,P98-100
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b.html（2023年4月参照）

5.4「ジセレカ錠電子添文（第4版）」（2022年3月）

**2022年３月改訂（第４版）
*2021年10月改訂（第３版）

貯法：室温保存
有効期間：36箇月

日本標準商品分類番号
873999

	200mg	100mg
承認番号	30200AMX00940000	30200AMX00939000
販売開始	2020年11月	2020年11月

ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤
フィルゴチニブマレイン酸塩錠

劇薬
処方箋医薬品注)

ジセレカ®錠200mg
ジセレカ®錠100mg
Jyseleca® Tablets

GILEAD

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1．警告
〈効能共通〉
** 1.1 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致死的な経過をたどった症例が報告されているので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用すること。また、本剤投与後に有害事象が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[1.2.1、1.2.2、2.2、2.3、8.1、8.2、8.7、9.1.1-9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.2、15.1.4-15.1.6 参照]
1.2 感染症
** 1.2.1 重篤な感染症
肺炎、敗血症、日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発現に注意すること。[1.1、2.2、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5 参照]
1.2.2 結核
肺外結核（結核性髄膜炎）を含む結核が報告されている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤投与前に適切な抗結核薬を投与すること。ツベルクリン反応検査等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[1.1、2.3、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]
〈関節リウマチ〉
1.3 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。
**〈潰瘍性大腸炎〉
1.4 本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
** 2.2 重篤な感染症（敗血症等）の患者［症状が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.3、11.1.1、15.1.1、15.1.5 参照]
2.3 活動性結核の患者［症状が悪化するおそれがある。］[1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1 参照]
2.4 末期腎不全患者［7.1、9.2.1、16.6.1 参照]
2.5 重度の肝機能障害を有する患者［9.3.1、11.1.4、16.6.2 参照]
2.6 好中球数が1000/mm³未満の患者［8.6、9.1.9、11.1.3 参照]
2.7 リンパ球数が500/mm³未満の患者［8.6、9.1.10、11.1.3 参照]
2.8 ヘモグロビン値が8g/dL未満の患者［8.6、9.1.11、11.1.3 参照]
2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照]

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ジセレカ®錠200mg	ジセレカ®錠100mg
有効成分（1錠中）	フィルゴチニブマレイン酸塩　254.48mg（フィルゴチニブとして200mg）	フィルゴチニブマレイン酸塩　127.24mg（フィルゴチニブとして100mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、アルファー化デンプン、軽質無水ケイ酸、フマル酸、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	ジセレカ®錠200mg	ジセレカ®錠100mg
性状・剤形	淡褐色のフィルムコーティング錠	淡褐色のフィルムコーティング錠
外形		
大きさ・重量	長径：約17mm 短径：約8mm 重量：約824mg	長径：約12mm 短径：約7mm 重量：約412mg
識別コード	GSI 200	GSI 100

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

5．効能又は効果に関連する注意
〈関節リウマチ〉
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。
**〈潰瘍性大腸炎〉
5.2 過去の治療において、少なくとも1剤の既存治療薬（ステロイド、免疫抑制剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。

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

6. 用法及び用量

〈関節リウマチ〉

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。

**〈潰瘍性大腸炎〉

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

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

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

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

※投与の適否を慎重に判断すること。

〈関節リウマチ〉

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、ミゾリビン等の免疫抑制剤（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]

**〈潰瘍性大腸炎〉

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

7.4 免疫抑制作用が増強されると感染症のリスクが増加することが予想されるので、本剤とTNFα阻害剤、インテグリン阻害剤、インターロイキン阻害剤等の生物製剤や他のJAK阻害剤、タクロリムス、シクロスポリン等の免疫抑制剤（局所製剤以外）との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。[8.1 参照]

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、7.4、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]

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、15.1.4、15.1.6 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。

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]

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

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]

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]

9.1.9 好中球減少（好中球数1000/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/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]

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 末期腎不全患者（eGFR＜15mL/min/1.73m^2）

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/1.73m^2）

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]

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[1)]。

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[2), 3)]。[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[4)]。

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
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。

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]

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、15.1.5 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]

**11.1.3 好中球減少（0.1%未満）、リンパ球減少（0.1%未満）、ヘモグロビン減少（0.1%未満）
好中球数：本剤投与開始後、1000/mm³未満になった場合には、1000/mm³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/mm³未満になった場合には、500/mm³以上となるまで本剤の投与を中断すること。[2.7、8.6、9.1.10 参照]
ヘモグロビン値：本剤投与開始後、8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断すること。[2.8、8.6、9.1.11 参照]

**11.1.4 肝機能障害
ALT上昇（0.6%）、AST上昇（0.5%）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（0.1%未満）
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]

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

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

〈関節リウマチ〉

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200mg QD投与群及び100mg QD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Grade 3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。

*15.1.4 心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）及び悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、TNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）はそれぞれ1.33（0.91、1.94）及び1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。また、本剤でも、国内市販後の自発報告において、心血管系事象の発現が認められている。[1.1、8.7 参照]

**〈潰瘍性大腸炎〉

15.1.5 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、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2.8（0.6、8.1）、本剤100mg投与群で5.0（1.8、10.9）、プラセボ投与群で5.1（1.0、14.9）であった。また同寛解維持試験では本剤200mg投与群で1.3（0.2、4.7）、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で0.0（0.0、6.7）、本剤100mg投与群で2.5（0.5、7.3）、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で3.8（0.5、13.9）であった。[1.1、1.2.1、2.2、11.1.1 参照]

15.1.6 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、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0.9（0.0、5.1）、本剤100mg投与群で0.8（0.0、4.6）、プラセボ投与群で0.0（0.0、6.2）であった。また、同寛解維持試験では、本剤200mg投与群で0.6（0.0、3.6）、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で0.0（0.0、6.7）、本剤100mg投与群で0.8（0.0、4.6）、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で0.0（0.0、7.1）であった。[1.1、8.7 参照]

15.1.7 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同二重盲検第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験において、血清リン濃度が2.0mg/dL未満（CTCAEによる定義でGrade 3以上）に低下した患者の割合は、本剤200mg投与群で3.6%、本剤100mg投与群で3.4%、プラセボ投与群で2.2%であった。また、同寛解維持試験では、本剤200mg投与群で2.5%、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で3.1%、本剤100mg投与群で3.4%、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で3.4%であった。

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[5]。rasH2トランスジェニックマウスを用いた6カ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[6]。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康被験者における反復投与

日本人及び外国人健康被験者（各6例）にフィルゴチニブ100mg又は200mgを食後に10日間反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びフィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の薬物動態パラメータは下表のとおりであった[7]。

本剤を反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

フィルゴチニブ		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (μg・h/mL)
日本人 (6例)	100mg	0.855 (35.8)	1.0 (0.3-3.0)	5.17 (17.3)	1.90 (19.1)
	200mg	3.77 (53.2)	0.5 (0.3-5.0)	6.35 (35.4)	6.08 (27.8)
外国人 (6例)	200mg	3.06 (51.0)	0.4 (0.3-0.8)	10.7 (67.9)	5.58 (21.3)
GS-829845		C_{max} (μg/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (μg・h/mL)
日本人 (6例)	100mg	1.87 (22.2)	3.0 (2.0-5.0)	16.4 (22.3)	29.1 (21.8)
	200mg	5.09 (8.99)	1.5 (0.8-12.0)	16.7 (14.6)	81.4 (12.5)
外国人 (6例)	200mg	3.87 (36.4)	3.0 (0.5-3.0)	19.6 (23.7)	62.1 (27.0)

T_{max}の値は中央値（範囲）を示す。T_{max}以外の値は、平均値（変動係数［CV］%）を示す。

16.1.2 関節リウマチ患者における反復投与

第Ⅱ相試験4試験及び第Ⅲ相試験3試験の計7試験の併合データを用いて、母集団薬物動態解析を実施した。中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人）に本剤200mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを推定した[8]。

日本人関節リウマチ患者に本剤200mgを食後又は空腹時に反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ[a]	フィルゴチニブ[b]	GS-829845[c]
C_{max}（μg/mL）	1.029（43.4）	3.55（16.6）
AUC_{tau}（μg・h/mL）	4.453（25.0）	74.1（19.1）
C_{tau}（μg/mL）	0.0126（42.1）	2.51（25.0）

平均値（CV%）

a）GLPG0634-CL-201、GLPG0634-CL-202、DARWIN 1、DARWIN 2、FINCH 1、FINCH 2及びFINCH 3試験の母集団薬物動態解析に基づいて推定した本剤200mgを1日1回投与したときのパラメータ

b）152例

c）153例

**16.1.3 潰瘍性大腸炎患者における反復投与

第Ⅱb/Ⅲ相寛解導入試験及び同寛解維持試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者（日本人）に本剤200mgを1日1回反復経口投与したときの定常状態における薬物動態パラメータを推定した[9]。

日本人潰瘍性大腸炎患者に本剤200mgを食後又は空腹時に反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ[a]	フィルゴチニブ[b]	GS-829845[c]
C_{max}（μg/mL）	1.598（43.5）	3.92（19.1）
AUC_{tau}（μg・h/mL）	5.481（20.7）	75.3（23.1）
C_{tau}（μg/mL）	0.0082（42.3）	2.20（31.9）

平均値（CV%）

a）GS-US-418-3898試験の母集団薬物動態解析に基づいて推定した本剤200mgを1日1回投与したときのパラメータ

b）88例

c）89例

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

フィルゴチニブの絶対的バイオアベイラビリティはヒトでは評価されていない。ヒトにおけるフィルゴチニブの吸収は、ヒトの薬物動態試験、食事の影響試験及び薬物相互作用試験のデータに基づくと、80%以上と推測される[10]。

16.2.2 食事の影響

外国人健康被験者13例に本剤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。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）の影響を受けなかったが、高脂肪食ではC_{max}がわずかに低下した（19.9%）。GS-829845の薬物動態は食事の影響を受けなかった[11]。

16.3 分布

フィルゴチニブ及びGS-829845のヒト血漿蛋白への結合率は低く、それぞれ55～59%及び39～44%であった[12]。フィルゴチニブの血液/血漿比は0.85～1.1の範囲であり、血球へのフィルゴチニブ及びGS-829845の優先的な分布は示されなかった[13]。フィルゴチニブ及びGS-829845はP-gpの基質である[14]。

16.4 代謝

フィルゴチニブを経口投与したとき、フィルゴチニブは大部分が代謝され、未変化体として投与量の約9.4%及び4.5%がそれぞれ尿及び糞中に回収された[13]。フィルゴチニブは主としてCES2により代謝され、程度は低いがCES1によっても代謝される。CES2及びCES1により、フィルゴチニブの活性循環代謝物であるGS-829845が形成される[15]。臨床薬理試験において、血漿中総放射能のAUC_{last}に占めるフィルゴチニブ及びGS-829845の割合はそれぞれ2.9%及び92%であった[13]。[10. 参照]

16.5 排泄

投与量の約87%がフィルゴチニブ及びその代謝物として尿中に排泄され、投与量の約15%が糞中に排泄された。GS-829845の尿及び糞中の回収率はそれぞれ投与量の約54%及び8.9%であった。フィルゴチニブ及びGS-829845の平均最終半減期はそれぞれ約7時間及び19時間であった[13]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能が正常な被験者（eGFR≧90mL/min/1.73m²）に対して、軽度の腎機能障害（eGFR60～<90mL/min/1.73m²）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.1倍及び1.2倍、中等度の腎機能障害（eGFR30～<60mL/min/1.73m²）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.4倍及び1.7倍、重度の腎機能障害（eGFR15～<30mL/min/1.73m²）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.5倍及び2.7倍であった。末期腎不全（eGFR<15mL/min/1.73m²）の被験者を対象とした試験は実施していない[16]（外国人データ）。[2.4、7.1、9.2.1-9.2.3 参照]

腎機能障害のある被験者に本剤100mgを反復経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の定常状態における薬物動態パラメータ

パラメータ	正常 (9例)	軽度 (6例)	中等度 (6例)	重度 (3例)
フィルゴチニブ				
C_{max} (μg/mL)	0.882 (58.2)	0.78 (60.3)	0.936 (47.7)	0.921 (12.1)
T_{max} (h)	0.8 (0.3-1)	0.5 (0.3-2)	0.6 (0.3-4)	1 (1-1)
$t_{1/2}$ (h)	5.42 (30.2) [a]	10.9 (47.1)	10.6 (75.4)	9.03 (51.3)
AUC_{0-24h} (μg・h/mL)	1.82 (51.4) [a]	1.89 (29.0)	2.69 (42.5) [b]	2.64 (34.2)
GS-829845				
C_{max} (μg/mL)	1.63 (31.9)	1.54 (31.3)	2.35 (35.4)	3.43 (14.6)
T_{max} (h)	3 (2-4)	3.3 (1.5-5)	2.3 (0.5-5)	4 (3-4)
$t_{1/2}$ (h)	20.8 (17.1)	25.4 (24.9)	31.7 (24.9)	43.6 (12.6)

パラメータ	正常 (9例)	軽度 (6例)	中等度 (6例)	重度 (3例)
$AUC_{0\text{-}24h}$ (μg・h/mL)	24.9 (31.7)	30.1 (29.3)	42.7 (38.4)	66.6 (18.5)

T_{max}は中央値（範囲）を示す。それ以外は、平均値（CV%）を示す。
a）8例
b）5例

16.6.2 肝機能障害患者

肝機能が正常な被験者に対して、中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある被験者では、フィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量（AUC）は1.6倍及び1.2倍であった。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）のある被験者を対象とした試験は実施していない[17]（外国人データ）。[2.5、9.3.1 参照]

肝機能障害のある被験者に本剤100mgを単回経口投与したときのフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータ

パラメータ	正常（10例）	中等度（10例）
フィルゴチニブ		
C_{max}（μg/mL）	0.802（60.6）	0.723（40.6）
T_{max}（h）	1.00（0.50, 2.00）	1.50（0.50, 2.00）
$t_{1/2}$（h）	5.49（4.17, 5.96）	7.37（6.21, 8.93）
AUC_{inf}（μg・h/mL）	2.00（50.0）	2.42（22.1）
GS-829845		
C_{max}（μg/mL）	1.12（39.9）	0.973（26.3）
T_{max}（h）	3.50（3.00, 4.00）	4.00（3.00, 5.00）
$t_{1/2}$（h）	19.1（15.4, 22.8）	17.2（15.6, 22.4）
AUC_{inf}（μg・h/mL）	32.1（44.7）	33.3（34.7）

T_{max}及び$t_{1/2}$は中央値（第1四分位数，第3四分位数）を示す。それ以外は、平均値（CV%）を示す。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 併用薬がフィルゴチニブの薬物動態に及ぼす影響

In vitroにおいてフィルゴチニブ及びGS-829845はP-gpの基質である[14]。
臨床薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[11), 18)]（外国人データ）。

併用薬の存在下におけるフィルゴチニブ及びGS-829845の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	薬物動態パラメータの平均比率 (90%信頼区間)		
				C_{max}	AUC
イトラコナゾール（強力なP-gp阻害薬）	200mg 単回	100mg 単回	フィルゴチニブ	1.64 (1.29, 2.08)	1.45 (1.33, 1.57)
			GS-829845	0.94 (0.89, 1.01)	1.07 (1.04, 1.10)
リファンピシン（強力なP-gp誘導薬）	600mg 1日1回	200mg 単回	フィルゴチニブ	0.74 (0.64, 0.86)	0.73 (0.69, 0.77)
			GS-829845	0.81 (0.77, 0.85)	0.62 (0.58, 0.66)
ファモチジン（H2受容体拮抗薬）	40mg 1日2回	200mg 単回	フィルゴチニブ	0.82 (0.71, 0.96)	0.98 (0.91, 1.06)
			GS-829845	0.95 (0.88, 1.02)	1.04 (0.96, 1.12)
オメプラゾール（プロトンポンプ阻害薬）	40mg 1日1回	200mg 単回	フィルゴチニブ	0.73 (0.63, 0.86)	0.89 (0.83, 0.96)
			GS-829845	1.00 (0.95, 1.06)	1.01 (0.98, 1.04)

16.7.2 フィルゴチニブが併用薬の薬物動態に及ぼす影響

In vitro試験において、フィルゴチニブはOCT2、MATE1、MATE2-Kを、GS-829845はOCT2及びMATE2-Kを阻害する可能性が示唆された[19]。
臨床薬物相互作用試験の結果は下表のとおりであった[18), 20), 21)]（外国人データ）。

フィルゴチニブ存在下における併用薬の薬物動態パラメータの変化

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	薬物動態パラメータの平均比率 (90%信頼区間)	
			C_{max}	AUC
ミダゾラム（CYP3Aの基質）	2mg 単回	200mg 1日1回	0.99 (0.88, 1.13)	1.05 (0.95, 1.17)
1' OH-ミダゾラム	2mg 単回	200mg 1日1回	1.09 (0.96, 1.24)	1.11 (0.98, 1.25)
メトホルミン（OCT2、MATE1及びMATE2-Kの基質）	850mg 単回	200mg 1日1回	1.02 (0.85, 1.21)	1.02 (0.85, 1.22)
エチニルエストラジオール（経口避妊薬）	0.03mg 単回	200mg 1日1回	1.14 (1.06, 1.22)	1.14 (1.09, 1.18)
レボノルゲストレル（経口避妊薬）	0.15mg 単回	200mg 1日1回	1.05 (0.95, 1.17)	0.95 (0.90, 1.00)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301、FINCH 1試験）

メトトレキサート（MTX）で効果不十分な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人147例を含む成人1755例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照比較試験を実施した。被験者には、MTX併用下、本剤200mg 1日1回、本剤100mg 1日1回、アダリムマブ2週間に1回、又はプラセボの投与を行った。主要評価項目は、投与12週時のACR20改善率及び投与24週時の手、手首及び足の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であった。
本剤200mg群及び100mg群の投与12週時のACR20改善率は、プラセボ群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[22]。

投与12週時の改善率（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	アダリムマブ+MTX群	プラセボ +MTX群
ACR20[a)]	76.6 (364/475)	69.8 (335/480)	70.5 (229/325)	49.9 (237/475)
プラセボ+MTX群との差 (95%信頼区間)[b)] P値[c)]	26.7 (20.6, 32.8) <0.001	19.9 (13.6, 26.2) <0.001	−	−
ACR50[a)]	47.2 (224/475)	36.5 (175/480)	35.1 (114/325)	19.8 (94/475)
ACR70[a)]	26.1 (124/475)	18.5 (89/480)	14.2 (46/325)	6.7 (32/475)

データは評価項目を達成した被験者の割合（被験者数）を示す。
a）ノンレスポンダー補完法
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）投与群、地域、bDMARD前治療歴、RF又は抗CCP抗体の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

本剤200mg群及び100mg群の投与24週時の全体集団におけるmTSSのベースラインからの変化量は、プラセボ群と比較して小さく、構造的損傷の進展防止に統計学的有意差が認められた[22]。

投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	アダリムマブ+MTX群	プラセボ +MTX群
ベースラインからの変化量[a)]	0.13±0.94 (405)	0.17±0.91 (404)	0.16±0.95 (271)	0.37±1.42 (351)
プラセボ+MTX群との差 (95%信頼区間)[b,c)] P値[b)]	−0.27 (−0.43, −0.12) <0.001	−0.25 (−0.40, −0.10) 0.001	−	−

a）平均値±標準偏差（ベースライン及び投与24週時の両方でデータがあった例数）
b）投与、来院（カテゴリカルとして）、来院別投与、地域、bDMARD前治療歴、RF又は抗CCP抗体の有無及びベースライン値を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル（MMRM）
c）MMRMモデルでの最小二乗平均及び95%信頼区間

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で47.3（12.41）週、本剤100mg群で47.1（12.39）週、アダリムマブ群で46.6（13.20）週、プラセボ群で21.8（5.37）週であり、投与24週時にプラセボから本剤200mgに再無作為化された群で27.0（4.59）週、プラセボから本剤100mgに再無作為化された群で27.4（2.97）週であった。各投与群の有害事象は本剤200mg群で352例（74.1%）、本剤100mg群で350例（72.9%）、アダリムマブ群で239例（73.5%）、プラセボ群で254例（53.5%）、プラセボから本剤200mgに投与24週時に再無作為化された群で92例（48.4%）、プラセボから本剤100mgに再無作為化された群では97例（50.8%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、悪心（12例、2.5%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び白血球減少症（各11例、2.3%）、上気道感染及び気管支炎（各10例、2.1%）、本剤100mg群で、上気道感染及び上咽頭炎（各15例、3.1%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（12例、2.5%）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（11例、2.3%）、尿路感染（10例、2.1%）であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0302、FINCH 2試験）

1剤以上の生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬で効果不十分又は不耐容な中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人40例を含む成人448例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）併用下、本剤200mg 1日1回投与、本剤100mg 1日1回投与、又はプラセボの投与を行った。主要評価項目は、投与12週時のACR20改善率であった。
本剤200mg群及び100mg群の投与12週時のACR20改善率は、プラセボ群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[23]。

投与12週時の改善率（FAS）

投与群	本剤200mg +csDMARD群	本剤100mg +csDMARD群	プラセボ +csDMARD群
ACR20[a)]	66.0 (97/147)	57.5 (88/153)	31.1 (46/148)
プラセボ +csDMARD群との差 (95%信頼区間）[b)] P値[c)]	34.9 (23.5, 46.3) <0.001	26.4 (15.0, 37.9) <0.001	−
ACR50[a)]	42.9 (63/147)	32.0 (49/153)	14.9 (22/148)
ACR70[a)]	21.8 (32/147)	14.4 (22/153)	6.8 (10/148)

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）ノンレスポンダー補完法
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）投与群、地域、bDMARD前治療数、RF又は抗CCP抗体の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で22.8（3.92）週、本剤100mg群で21.5（5.43）週、プラセボ群で19.8（6.60）週であった。有害事象を発現した患者の割合は各投与群で類似しており、本剤200mg群で102例（69.4%）、本剤100mg群で97例（63.4%）、プラセボ群で100例（67.6%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、上咽頭炎（6例、4.1%）、悪心（5例、3.4%）、リンパ球減少症及び頭痛（各4例、2.7%）、便秘（3例、2.0%）、本剤100mg群で、咽頭炎（3例、2.0%）であった。

17.1.3 国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0303、FINCH 3試験）

MTXによる治療経験のない中等度から重度の活動性関節リウマチ患者（日本人71例を含む成人1249例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ及び実薬対照比較試験を実施した。被験者には、本剤200mg 1日1回とMTXの併用投与、本剤100mg 1日1回とMTXの併用投与、本剤200mg 1日1回単独投与、又はMTX単独投与を行った。主要評価項目は、投与24週時のACR20改善率及び投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量であった。本剤200mgとMTXの併用群及び本剤100mgとMTXの併用群の投与24週時のACR20改善率は、MTX単独群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[24)]。

投与24週時の改善率（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	本剤200mg 群	MTX群
ACR20[a)]	81.0 (337/416)	80.2 (166/207)	78.1 (164/210)	71.4 (297/416)
MTX群との差 (95%信頼区間）[b)] P値[c)]	9.6 (3.6, 15.6) <0.001	8.8 (1.5, 16.1) 0.017	6.7 (−0.7, 14.1) −	−
ACR50[a)]	61.5 (256/416)	57.0 (118/207)	58.1 (122/210)	45.7 (190/416)
ACR70[a)]	43.8 (182/416)	40.1 (83/207)	40.0 (84/210)	26.0 (108/416)

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）ノンレスポンダー補完法
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）地域、RF又は抗CCP抗体の有無を共変量としたロジスティック回帰モデル

本剤200mgとMTXの併用群及び本剤100mgとMTXの併用群の投与24週時におけるmTSSのベースラインからの変化量は、MTX単独群と比較して統計学的有意差は認められなかった[24)]。

投与24週時のmTSSのベースラインからの変化量（FAS）

投与群	本剤200mg +MTX群	本剤100mg +MTX群	本剤200mg 群	MTX群
ベースラインから の変化量[a)]	0.21±1.68 (355)	0.22±1.53 (184)	−0.04±1.71 (173)	0.51±2.89 (356)
MTX群との差 (95%信頼区間）[b,c)] P値[b)]	−0.29 (−0.61, 0.02) 0.068	−0.29 (−0.67, 0.10) −	−0.55 (−0.94, −0.16) −	−

a）平均値±標準偏差（ベースライン及び投与24週時の両方でデータがあった例数）
b）投与、来院（カテゴリカルとして）、来院別投与、地域、bDMARD前治療歴、RF又は抗CCP抗体の有無及びベースライン値を固定効果、被験者を変量効果とした反復測定混合効果モデル（MMRM）
c）MMRMモデルでの最小二乗平均及び95%信頼区間

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mgとMTXの併用群で46.4（13.29）週、本剤100mgとMTXの併用群で47.4（12.14）週、本剤200mg単独群で46.3（13.92）週、MTX単独群で44.7（14.42）週であった。各投与群の有害事象は本剤200mgとMTXの併用群で318例（76.4%）、本剤100mgとMTXの併用群で164例（79.2%）、本剤200mg単独群で143例（68.1%）、MTX単独群で305例（73.3%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mgとMTXの併用群で、悪心（34例、8.2%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（19例、4.6%）、上気道感染及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各14例、3.4%）、脱毛症（13例、3.1%）、白血球減少症（12例、2.9%）、上腹部痛（9例、2.2%）、本剤100mgとMTXの併用群で、悪心（26例、12.6%）、脱毛症（14例、6.8%）、上咽頭炎、下痢及び頭痛（各6例、2.9%）、尿路感染及びアフタ性潰瘍（各5例、2.4%）、本剤200mg単独群で、悪心（10例、4.8%）、上咽頭炎（6例、2.9%）、上腹部痛（5例、2.4%）であった。

****17.1.4 国際共同第Ⅱb/Ⅲ相試験（GS-US-418-3898、SELECTION試験）**

(1) 生物製剤による治療経験のない潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験

生物製剤による治療経験のない中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者（日本人37例を含む成人659例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。被験者には、本剤200mg 1日1回投与、本剤100mg 1日1回投与、又はプラセボ投与を行った。主要評価項目である投与10週時に内視鏡所見/直腸出血/排便回数（EBS）寛解（Mayoスコアの内視鏡サブスコアが0又は1、直腸出血サブスコアが0、及び排便回数サブスコアがベースラインから1ポイント以上減少して0又は1である場合と定義した）を達成した被験者の割合は、本剤200mg群がプラセボ群と比較して高く、統計学的有意差が認められた[25)]。

投与10週時の寛解率（ノンレスポンダー補完法、FAS）

本剤200mg群	プラセボ群	プラセボ群との差 (95%信頼区間）[a)] P値[b,c)]
26.1（64/245）	15.3（21/137）	10.8（2.1, 19.5） 0.0157

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無により層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定
c）仮説検定は、多重性を調整し、有意水準（両側）0.02499にて実施した。

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で11.0（1.05）週、プラセボ群で10.8（1.56）週であった。各投与群の有害事象は、本剤200mg群で103例（42.0%）、プラセボ群で57例（41.6%）であった。主な副作用（発現例数が2例以上）は、本剤200mg群で、貧血、好中球減少症、白血球減少症、潰瘍性大腸炎、悪心及び頭痛（各2例、0.8%）であった。

(2) 生物製剤で効果不十分又は不耐容な潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解導入試験

生物製剤で効果不十分又は不耐容な中等症から重症の活動性潰瘍性大腸炎患者（日本人72例を含む成人689例）を対象として無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。被験者には、本剤200mg 1日1回投与、本剤100mg 1日1回投与、又はプラセボ投与を行った。主要評価項目である投与10週時にEBS寛解を達成した被験者の割合は、本剤200mg群とプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった[26)]。

投与10週時の寛解率（ノンレスポンダー補完法、FAS）

本剤200mg群	プラセボ群[a)]	プラセボ群との差 (95%信頼区間）[b)] P値[c,d)]
11.5（30/262）	4.7（6/128）	6.8（0.9, 12.7） 0.0261

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）前治療としての2種類以上の生物製剤（TNFα阻害剤及びベドリズマブ）で治療不成功と判断されなかった米国及び韓国で組み入れられた男性被験者は、本剤100mg群又はプラセボ群に割り付けされたため、本剤200mg群とプラセボ群との比較はプラセボ群からこれらの被験者を除外して行った。
b）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
c）初回投与時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び前治療の生物製剤の数（1剤以下又は2剤以上）により層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定
d）仮説検定は、多重性を調整し、有意水準（両側）0.02499にて実施した。

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で10.6（1.93）週、プラセボ群で10.5（2.22）週であった。各投与群の有害事象は、本剤200mg群で169例（64.5%）、プラセボ群で100例（70.4%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、頭痛（7例、2.7%）及び潰瘍性大腸炎（6例、2.3%）であった。

(3) 潰瘍性大腸炎患者を対象とした寛解維持試験

寛解導入試験において投与10週時にEBS寛解又はMayoスコア改善（ベースラインからのMayoスコアの3ポイント以上かつ30%以上の減少、うち直腸出血サブスコアについては1ポイント以上の減少もしくはそのサブスコアが0又は1である場合と定義した）のいずれかを達成した潰瘍性大腸炎患者（日本人54例を含む成人664例）を対象として、無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験を実施した。寛解導入試験で本剤200mg群、本剤100mg群及びプラセボ群であった被験者には、それぞれ本剤

200mg 1日1回投与又はプラセボ投与、本剤100mg 1日1回投与又はプラセボ投与、及びプラセボ投与を行った。主要評価項目である投与58週時にEBS寛解を達成した被験者の割合は、本剤200mg群及び本剤100mg群が、それぞれのプラセボへの切替え群（寛解導入試験での本剤200mg投与又は本剤100mg投与から寛解維持試験開始時にプラセボ投与へ切替えられた被験者）と比較して高く、統計学的有意差が認められた[25]。

投与58週時の寛解率（ノンレスポンダー補完法、FAS）

寛解維持試験投与群（投与11～58週）	本剤200mg群	プラセボへの切替え群	プラセボへの切替え群との差（95%信頼区間）[a] P値[b]
生物製剤未治療及び既治療[c]	37.2 (74/199)	11.2 (11/98)	26.0（16.0, 35.9） <0.0001
生物製剤未治療	48.6 (52/107)	16.7 (9/54)	－
生物製剤既治療[c]	23.9 (22/92)	4.5 (2/44)	－
寛解維持試験投与群（投与11～58週）	**本剤100mg群**	**プラセボへの切替え群**	**プラセボへの切替え群との差（95%信頼区間）[a] P値[b]**
生物製剤未治療及び既治療[c]	23.8 (41/172)	13.5 (12/89)	10.4（-0.0, 20.7） 0.0420
生物製剤未治療	26.7 (28/105)	16.7 (9/54)	－
生物製剤既治療[c]	19.4 (13/67)	8.6 (3/35)	－

データは評価項目を達成した患者の割合（被験者数）を示す。
a）正規近似（連続性補正）に基づく95%信頼区間
b）寛解維持試験ベースライン時の経口全身性副腎皮質ステロイド又は免疫調節剤の併用有無、及び寛解導入試験における参加コホートにより層別化されたコクラン・マンテル・ヘンツェル検定
c）生物製剤で効果不十分又は不耐容な中等症又は重症の活動性潰瘍性大腸炎患者

各投与群の治験薬に対する平均（標準偏差）曝露期間は、本剤200mg群で39.4（14.33）週、本剤200mgからプラセボへの切替え群で28.8（17.68）週、本剤100mg群で34.5（16.84）週、本剤100mgからプラセボへの切替え群で29.2（18.57）週であった。各投与群の有害事象は、本剤200mg群で135例（66.8%）、本剤200mgからプラセボへの切替え群で59例（59.6%）、本剤100mg群で108例（60.3%）、本剤100mgからプラセボへの切替え群で60例（65.9%）であった。主な副作用（発現割合が2%以上）は、本剤200mg群で、潰瘍性大腸炎及び好中球減少症（各4例、2.0%）本剤100mg群で潰瘍性大腸炎（4例、2.2%）であった。

17.3 その他

17.3.1 心電図への影響

外国人健康被験者を対象としたQT/QTc評価試験において、フィルゴチニブ及びGS-829845は、臨床曝露量を超える曝露量（関節リウマチ患者にフィルゴチニブ200mgを投与したときの定常状態におけるC_{max}のそれぞれ約4.4倍及び2.1倍）でQT/QTc間隔に影響を及ぼさなかった[27]。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

フィルゴチニブは、ヤヌスキナーゼ（JAK）に対する選択的かつ可逆的なアデノシン三リン酸（ATP）競合的阻害剤である。JAKは、サイトカイン又は成長因子-受容体相互作用から生じるシグナルを細胞膜に伝達し、造血、サイトカインシグナル伝達、及び免疫細胞機能の細胞プロセスに影響を及ぼす細胞内酵素である。シグナル伝達経路内で、JAKは遺伝子発現を含む細胞内活性を調節するシグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）をリン酸化し、活性化する。フィルゴチニブはSTATのリン酸化と活性化を阻害することによってシグナル伝達経路を調節する。

18.2 JAK阻害活性

生化学アッセイにおいて、フィルゴチニブはJAK1、JAK2、JAK3及びTYK2を阻害し、IC_{50}はそれぞれ10～53nmol/L、28～70nmol/L、311～810nmol/L及び116～177nmol/Lであった[28]。細胞アッセイにおいて、フィルゴチニブはJAK1を介した種々のSTATのリン酸化を阻害し、IC_{50}は179～3364nmol/Lであった[29]。サイトカイン及び成長因子刺激全血アッセイにおいて、フィルゴチニブは、JAK1依存性のSTAT1のリン酸化及びJAK2依存性のSTAT3又はSTAT5のリン酸化を阻害し、IC_{50}はそれぞれ506～1180nmol/L及び7118～17453nmol/Lであった[30]。フィルゴチニブの主要代謝物であるGS-829845の活性は、in vitroでフィルゴチニブの約1/10であったが、同様のJAK選択性を示した[28]。

18.3 コラーゲン誘発関節炎モデルに対する抑制作用

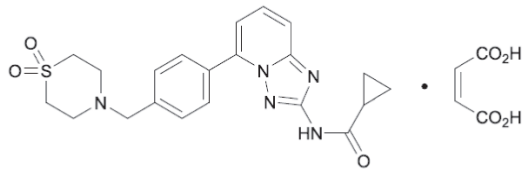
フィルゴチニブはラットのコラーゲン誘発関節炎モデルにおいて、炎症スコア、足蹠浮腫、Larsenスコア及び踵骨浸食を用量依存的に抑制した[31]。

**18.4 腸管炎症モデルに対する抑制作用

フィルゴチニブはマウスのデキストラン硫酸ナトリウム誘発性腸管炎症モデル及びT細胞養子移入モデルにおいて、体重、便の硬さ、腸出血及び結腸炎症の病理組織学的炎症像を改善し、腸管炎症を抑制した[32]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般名：フィルゴチニブマレイン酸塩（Filgotinib Maleate）[JAN]
化学名：*N*-(5-{4-[(1,1-Dioxo-λ⁶-thiomorpholin-4-yl)methyl]phenyl}[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridin-2-yl)cyclopropanecarboxamide monomaleate
分子式：$C_{21}H_{23}N_5O_3S \cdot C_4H_4O_4$
分子量：541.58
構造式：



性　状：白色～微黄白色の固体
溶解性：ジメチルスルホキシド又は*N*-メチルピロリドンにやや溶けやすく、ジメチルホルムアミドにやや溶けにくく、テトラヒドロフラン又はメタノールに溶けにくく、エタノール（95）、アセトン、2-プロパノール又はアセトニトリルに極めて溶けにくい。
融　点：約237℃（フィルゴチニブ遊離塩基として）
分配係数：Log P=1.4（1-オクタノール/pH7.4のリン酸塩緩衝液）

21．承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈関節リウマチ〉

21.2 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。

**〈潰瘍性大腸炎〉

21.3 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。

22．包装

ジセレカ®錠200mg：14錠（14錠×1）PTP
ジセレカ®錠100mg：14錠（14錠×1）PTP

23．主要文献

1）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
2）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
3）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）社内資料：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（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
5）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
6）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
7）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）JYS-0008
8）社内資料：母集団薬物動態解析-RA（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.5）JYS-0029

9) 社内資料：母集団薬物動態解析-UC（2022年3月28日承認、CTD 2.7.2.6.2.1）JYS-0220
10) 社内資料：バイオアベイラビリティ（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1.1）JYS-0032
11) 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）JYS-0007
12) 社内資料：血漿蛋白結合率（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.3.1.2）JYS-0042
13) 社内資料：男性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 2.7.2.2.2.3、2.7.2.3.4.4）JYS-0011
14) 社内資料：外因性要因；P-gp（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.3.1、2.7.2.3.4.6）JYS-0030
15) 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
16) 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）JYS-0006
17) 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）JYS-0013
18) 社内資料：薬物相互作用；リファンピシン及びメトホルミン（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.3）JYS-0016
19) 社内資料：薬物相互作用；トランスポーター（2020年9月25日承認、CTD 2.6.4.7.5）JYS-0031
20) 社内資料：薬物相互作用；ミダゾラム（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.1）JYS-0014
21) 社内資料：薬物相互作用；エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレル（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.4.2）JYS-0015
22) Combe B. et al.：Ann Rheum Dis. 2021 Jul 80（7）：848-858 JYS-0186
23) Genovese MC. et al.：JAMA. 2019 Jul 23；322（4）：315-325 JYS-0061
24) Westhovens R. et al.：Ann Rheum Dis. 2021 Jan 15；80（6）：727-738 JYS-0187
25) Feagan BG. et al.：Lancet. 2021 Jun 19；397（10292）：2372-2384 JYS-0195
26) 社内資料：SELECTION（2022年3月28日承認、CTD 2.7.6.2.1）JYS-0221
27) 社内資料：QT/QTc間隔に及ぼす影響を評価した第Ⅰ相試験（2020年9月25日承認、CTD 2.7.2.2.2.5、2.7.2.3.3.3.2）JYS-0009
28) 社内資料：非臨床薬理-In vitro生化学アッセイ（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.1）JYS-0024
29) 社内資料：非臨床薬理-細胞アッセイ（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.2）JYS-0026
30) 社内資料：非臨床薬理-全血アッセイ（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1.3）JYS-0025
31) 社内資料：非臨床薬理-ラットCIAモデル（2020年9月25日承認、CTD 2.4.2.1.2、2.6.2.2.2）JYS-0028
32) 社内資料：非臨床薬理-マウスDSS誘発性腸管炎症モデル及びT細胞養子移入モデル（2022年3月28日承認、CTD 2.4.2.1.1、2.6.2.2.1）JYS-0222

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ギリアド・サイエンシズ株式会社
メディカルサポートセンター
〒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
フリーダイアル　0120-506-295
FAX　03-5958-2959
受付時間：9：00～17：30（土・日・祝日及び会社休日を除く）

エーザイ株式会社　hhcホットライン
〒112-8088　東京都文京区小石川4-6-10
フリーダイアル　0120-419-497

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ギリアド・サイエンシズ株式会社
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

26.2 販売元

エーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

**26.3 プロモーション提携

EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

®：登録商標

05-GS
DI-T-JYS105

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）

JYS23PI0692OT
T-JYS01T801G㊙
2023年6月作成