医薬品リスク管理計画
（RMP）

本資材はRMPの一環として位置付けられた資材です

日本標準商品分類番号
873999

適正使用ガイド

関節リウマチ※版

※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）

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－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/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

治療の流れ

投与開始前

適正な投与患者の選択・・・6～11ページ

- 警告
- 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意
- 禁忌（次の患者には投与しないこと）
- 特定の背景を有する患者に関する注意
- 注意を要するその他の患者
- 併用注意（併用に注意すること）

患者へのインフォームドコンセント・・・11ページ

投与開始前に行う問診・検査・・・12～16ページ

適合

不適合
他の治療をご検討ください

投与開始時

ジセレカの投与・・・17ページ

- 用法及び用量に関連する注意

投与中

副作用のモニタリング・・・18～46ページ

- 専門医との連携
- 患者への注意事項
- 注意を要する事象とその対策

目次

Ⅰ. はじめに …… 4

Ⅱ. ジセレカの作用機序 …… 5

Ⅲ. 投与開始前の確認事項 …… 6

1. 警告 …… 6
2. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 …… 6
3. 禁忌（次の患者には投与しないこと） …… 6
4. 特定の背景を有する患者に関する注意 …… 7
5. 注意を要するその他の患者 …… 10
6. 併用注意（併用に注意すること） …… 11
7. インフォームドコンセント …… 11
8. 投与開始前に行う問診・検査 …… 12

Ⅳ. 投与開始時の確認事項 …… 17

1. 用法及び用量に関連する注意 …… 17

Ⅴ. 投与中の確認事項 …… 18

1. 専門医との連携 …… 18
2. 患者への注意事項 …… 18
3. 注意を要する事象とその対策 …… 19

①重篤な感染症 …… 19
②帯状疱疹 …… 22
③静脈血栓塞栓症 …… 24
④消化管穿孔 …… 25
⑤肝機能障害 …… 26
⑥間質性肺炎 …… 29
⑦好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 …… 30
⑧B型肝炎ウイルスの再活性化 …… 37
⑨悪性腫瘍 …… 38
⑩心血管系事象 …… 40
⑪横紋筋融解症、ミオパチー …… 44
⑫低リン血症 …… 46

Ⅵ. 安全性情報 …… 47

1. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象（12週時） …… 47
2. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象（全投与期間） …… 50

Ⅶ. 参考 …… 56

1. 併合データセット試験概要 …… 56

Ⅰ. はじめに

この適正使用ガイドは、関節リウマチの治療において、ジセレカ（一般名：フィルゴチニブマレイン酸塩）を適正にご使用いただくために、用法及び用量、投与前の注意、注意を要する事象等について解説したものです。

ジセレカは、ギリアド・サイエンシズ社（米国）とGalapagos NV社（ベルギー）により共同開発された「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）」及び「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）」に対するヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤です。JAKは、自然免疫応答及び獲得免疫応答に関与する複数のサイトカイン、成長因子、及びケモカイン受容体の下流のシグナル伝達の重要なメディエーターです。本剤はJAKを阻害することで、炎症性サイトカイン等の作用を広範に抑制することが期待されます。

ジセレカの使用に際しましては、最新の添付文書及び本適正使用ガイドを熟読のうえ、適正使用をお願いいたします。

※潰瘍性大腸炎患者に対するジセレカの使用につきましては、別冊（潰瘍性大腸炎版の適正使用ガイド）をご参照ください。

Ⅱ. ジセレカの作用機序

フィルゴチニブは、JAKに対する選択的なアデノシン三リン酸(ATP)競合的阻害剤です[1,2,3]。
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す。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、活性化します。
フィルゴチニブはJAKを選択的に阻害し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します[4]。

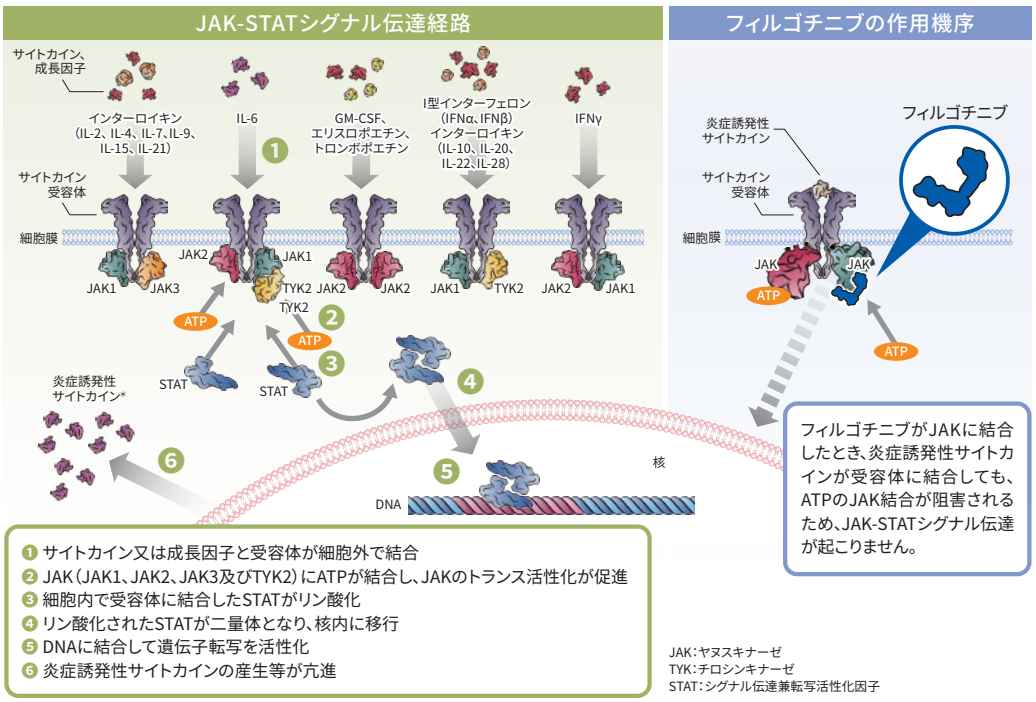
ヒト及びげっ歯類の全血を用いたアッセイにおけるSTATのリン酸化等に対するフィルゴチニブ及びその主要代謝物(GS- 829845)のIC_{50}は以下の表のとおりでした[2]。

● ヒト全血におけるSTATのリン酸化等に対するフィルゴチニブ及びGS-829845の阻害活性[2]

刺激	検討された反応	関与するJAK	IC_{50}(nmol/L)	
			フィルゴチニブ	GS-829845
IL-6	STAT1リン酸化	JAK1	629～1,180	11,850～11,917
IL-2	STAT5リン酸化	JAK1/JAK3	1,789	19,626
IFNα	STAT1リン酸化	JAK1/TYK2	506～1,127	15,423
IL-6	STAT3リン酸化	JAK1/JAK2/TYK2	2,632～3,410	28,860
IL-2	IFNγ産生	JAK1/JAK3	316	実施なし
GM-CSF	STAT5リン酸化	JAK2	17,453	＞100,000
TPO	STAT3リン酸化	JAK2	7,118	実施なし

刺激条件は以下のとおり：IL-6(10、30又は750ng/mL)、IL-2(4又は10ng/mL)、IFNα(5ng/mL又は1,000U/mL)、GM-CSF(20pg/mL)、TPO：トロンボポエチン(30ng/mL)

● JAK-STATシグナル伝達経路の概略[5,6]とフィルゴチニブの作用機序



＊：IFNα/β/γ、IL-2,4,6,7,9,10,15,20,21,22,28

文献5),6)より改変、作図

1)社内資料：非臨床薬理 - *In vitro* 生化学アッセイ[30、31、94、95、109、0163]
2)社内資料：非臨床薬理 - 全血アッセイ
3)社内資料：非臨床薬理 - 細胞アッセイ
4)Banerjee S, *et al*. Drugs. 77：521-546, 2017
5)O'Shea JJ, *et al*. Annu Rev Med. 66：311-28, 2015
6)Rawlings JS, *et al*. J Cell Sci. 117(Pt 8)：1281-3, 2004

III. 投与開始前の確認事項

1. 警告

1. 警告（抜粋）
＜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。

2. 効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果（抜粋）
○既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）
5. 効能又は効果に関連する注意（抜粋）
＜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。

3. 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、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. 特定の背景を有する患者に関する注意

対象	解説及び注意事項
● 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	・本剤は、免疫反応に関与するJAKファミリーを阻害するため、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性があります。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意してください。 ・本剤投与中に発熱、倦怠感等がみられた場合には、速やかに主治医に相談するよう患者にご指導ください。 ・**本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には、速やかに適切な処置を行い、感染症から回復し、病態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。**
● 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	・結核の既感染者では、本剤投与により結核を活動化させる可能性があります。 ・**本剤の投与前に、結核に関する問診、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実施してください。また、適宜、胸部CT検査等により結核感染の有無を確認してください。** ・**結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師にご相談ください。**以下のいずれかに該当する患者には、原則として本剤の投与前に適切な抗結核薬を投与してください。 1)胸部画像検査で陳旧性結核に合致する、又は推定される陰影を有する患者 2)結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 3)インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4)結核患者との濃厚接触歴を有する患者 ・本剤投与中も**胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行い、**結核の発現には十分に注意してください。 ・持続する咳、発熱等の結核を疑う症状が発現した場合には、速やかに主治医に連絡するよう患者にご指導ください。 ⇒結核スクリーニング検査については14ページをご参照ください
● 易感染性の状態にある患者	・易感染性の状態にある患者では、本剤の免疫反応を減弱する作用により、感染症を発現するリスクが増加する可能性があります。 ・本剤の投与に際しては十分な観察を行い、**感染症の発現や増悪に注意してください。** ⇒重篤な感染症については19ページをご参照ください
● B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)	・**本剤の投与前に、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。**本剤投与によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。 ・**B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者では、肝機能検査値やHBV DNAを定期的に確認し、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。HBV DNAが検出された場合は肝臓専門医にご相談ください。** ⇒B型肝炎ウイルス検査については15ページをご参照ください ⇒B型肝炎ウイルスの再活性化については37ページをご参照ください
● C型肝炎患者	・活動性C型肝炎患者は臨床試験では除外されています。
● 腸管憩室のある患者	・腸管憩室のある患者では、本剤の投与により消化管穿孔が現れることがあります。 ・**本剤投与中に異常が認められた場合には、投与を中止し、腹部X線検査、腹部CT検査等を実施するなど、十分に観察し、適切な処置を行ってください。** ⇒消化管穿孔については25ページをご参照ください

対象	解説及び注意事項
● 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者	・静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者では、本剤の投与により肺塞栓症及び深部静脈血栓症が現れることがあります。 ・本剤の投与に際しては十分な観察を行い、慎重に投与してください。 ・**本剤投与中に異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行ってください。** ⇒静脈血栓塞栓症については24ページをご参照ください
● 間質性肺炎の既往歴のある患者	・間質性肺炎の既往歴のある患者では、本剤の投与により間質性肺炎が現れることがあります。 ・本剤の投与開始後は**定期的に問診を行い、**間質性肺炎の発現に注意してください。 ・**本剤投与中に異常が認められた場合には、胸部X線検査、胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中止してください。また、ニューモシスチス肺炎との鑑別診断(β-Dグルカンの測定値等)を考慮に入れ、適切な処置を行ってください。** ⇒間質性肺炎については29ページをご参照ください
● 好中球減少のある患者	・本剤の投与により好中球数が更に減少することがあります。 ・好中球減少により、感染症を発現するリスクが増加する恐れがあります。 ・**本剤の投与前に好中球数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、好中球数を確認してください。** ・**好中球数が1,000/mm^{3}未満の場合は、本剤を投与しないでください。** ・**本剤投与開始後、好中球数が1,000/mm^{3}未満になった場合には、1,000/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断してください。** ⇒好中球数減少については30ページをご参照ください
● リンパ球減少のある患者	・本剤の投与によりリンパ球数が更に減少することがあります。 ・リンパ球減少により、感染症を発現するリスクが増加する恐れがあります。 ・**本剤の投与前にリンパ球数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、リンパ球数を確認してください。** ・**リンパ球数が500/mm^{3}未満の場合は、本剤を投与しないでください。** ・**本剤投与開始後、リンパ球数が500/mm^{3}未満になった場合には、500/mm^{3}以上となるまで本剤の投与を中断してください。** ⇒リンパ球数減少については30ページをご参照ください
● ヘモグロビン値減少のある患者	・本剤の投与によりヘモグロビン値が更に減少することがあります。 ・**本剤の投与前にヘモグロビン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、ヘモグロビン値を確認してください。** ・**ヘモグロビン値が8g/dL未満の場合は、本剤を投与しないでください。** ・**本剤投与開始後、ヘモグロビン値が8g/dL未満になった場合には、8g/dL以上となるまで本剤の投与を中断してください。** ⇒ヘモグロビン値減少については30ページをご参照ください

対象	解説及び注意事項
● 腎機能障害患者	・**末期腎不全患者(eGFR＜15mL/min/1.73m²)は**臨床試験で除外されています。**本剤を投与しないでください。** ・**重度の腎機能障害患者(15≦eGFR＜30mL/min/1.73m²)では、本剤投与の適否を慎重に検討したうえで、100mgを1日1回投与してください。**また、本剤投与中は患者の状態を十分に観察し、副作用の発現に注意してください。 ・**中等度の腎機能障害患者(30≦eGFR＜60mL/min/1.73m²)では、100mgを1日1回投与してください。** ⇒用法及び用量、用法及び用量に関連する注意については17ページをご参照ください
● 肝機能障害患者	・本剤の投与によりトランスアミナーゼ値が上昇することがあります。 ・**本剤の投与前にトランスアミナーゼ値を測定するとともに、投与開始後は十分に観察してください。** ・重度の肝機能障害(Child-Pugh分類 C*)のある患者は臨床試験では除外されています。**重度の肝機能障害のある患者には本剤を投与しないでください。** ＊Child-Pugh分類 C：肝障害度の評価方法であるChild-Pugh分類を用い、脳症、腹水、血清ビリルビン値(mg/dL)、血清アルブミン値(g/dL)、プロトロンビン活性値(%)の5項目につき、それぞれ障害の程度で点数をつけ、合計が10～15点のものを重度(Child-Pugh分類 C)とする。 ⇒肝機能障害については26ページをご参照ください
● 生殖能を有する者	・妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後少なくとも**1月経周期は適切な避妊を行うようご指導ください。** ・生殖可能な男性には、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について説明したうえで、投与を開始してください。** 〔動物実験(ラット、イヌ)の結果〕 ・ラットではヒトにジセレカ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、イヌではヒトにジセレカ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ました。 ⇒患者への注意事項については18ページをご参照ください
● 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でください。** 〔動物実験(ラット、ウサギ)の結果〕 ・ラット及びウサギでは、ヒトにジセレカ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)が認められました。
● 授乳婦	・**本剤投与中の授乳は控えるようご指導ください。**ヒト母乳中への移行は不明ですが、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ています。
● 小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していません。**小児等への投与は行わないでください。**
● 高齢者	一般に高齢者では生理機能が低下しています。**患者の状態を十分観察しながら、用量に留意して慎重に投与してください。**

5. 注意を要するその他の患者

対象	解説及び注意事項
● ヘルペスウイルスの既感染者	・ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化(帯状疱疹等)が報告されています。**帯状疱疹の徴候や症状の発現が認められた場合には、本剤の投与を中断して適切な処置を行ってください。** ・帯状疱疹の予防や症状軽減のために、ワクチンの活用もご検討ください。 ・皮膚の発疹や痛み等の症状が現れた場合には早期に受診するよう患者にご指導ください。 ⇒帯状疱疹については22ページをご参照ください
● ワクチン接種予定者	・感染症の発現リスクを否定できないため、**本剤投与開始直前及び投与中の生ワクチン※の接種は行わないでください。**
● 悪性腫瘍の既往歴のある患者	・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確認されていませんが、**悪性腫瘍の発現には注意してください。** ⇒悪性腫瘍については38ページをご参照ください
● 脂質異常症を有する患者	・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認められることがあります。 ・**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。 ⇒脂質代謝異常については40ページをご参照ください

※水痘、麻しん、風しん、BCG、ムンプス等

6. 併用注意（併用に注意すること）

現時点では本剤との併用に注意すべき薬剤はありません。

7. インフォームドコンセント

本剤で治療される患者及びそのご家族に対しては、事前に本剤投与のベネフィットとリスクを十分に説明してご理解いただき、治療について同意を得てから投与を開始してください。
本剤投与のベネフィットがリスクを上回る場合に投与してください。
患者とそのご家族の同意取得にあたっては、以下を参考にご説明ください。

- ジセレカは関節の構造的損傷の防止を含む、既存治療で効果不十分な関節リウマチの治療薬です。
- ジセレカはJAK活性を阻害し、関節リウマチの症状及び進行を抑制します。
- ジセレカは、関節リウマチを完治させる薬剤ではありません。
- すべての関節リウマチ患者に効果があらわれるわけではありません。
- ジセレカはJAK活性を阻害することから、結核を含む感染症を悪化又は顕在化させる可能性があります。
- 投与後に重篤な感染症、帯状疱疹等の副作用が発現する可能性があります（⇒19、22ページ）。感染が疑われる症状がみられた場合は速やかに主治医、看護師又は薬剤師にご相談ください。
- ジセレカとの関連性は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現が報告されています。
- 妊娠可能な女性では、ジセレカ投与中及び投与終了後少なくとも1月経周期は適切な避妊を行う必要があります。
- 生殖可能な男性では、ジセレカの投与による精子形成障害に伴う妊孕性低下の可能性があります。

8. 投与開始前に行う問診・検査

● 投薬前チェックリスト

以下の項目を確認のうえ、本剤の投与を開始してください。

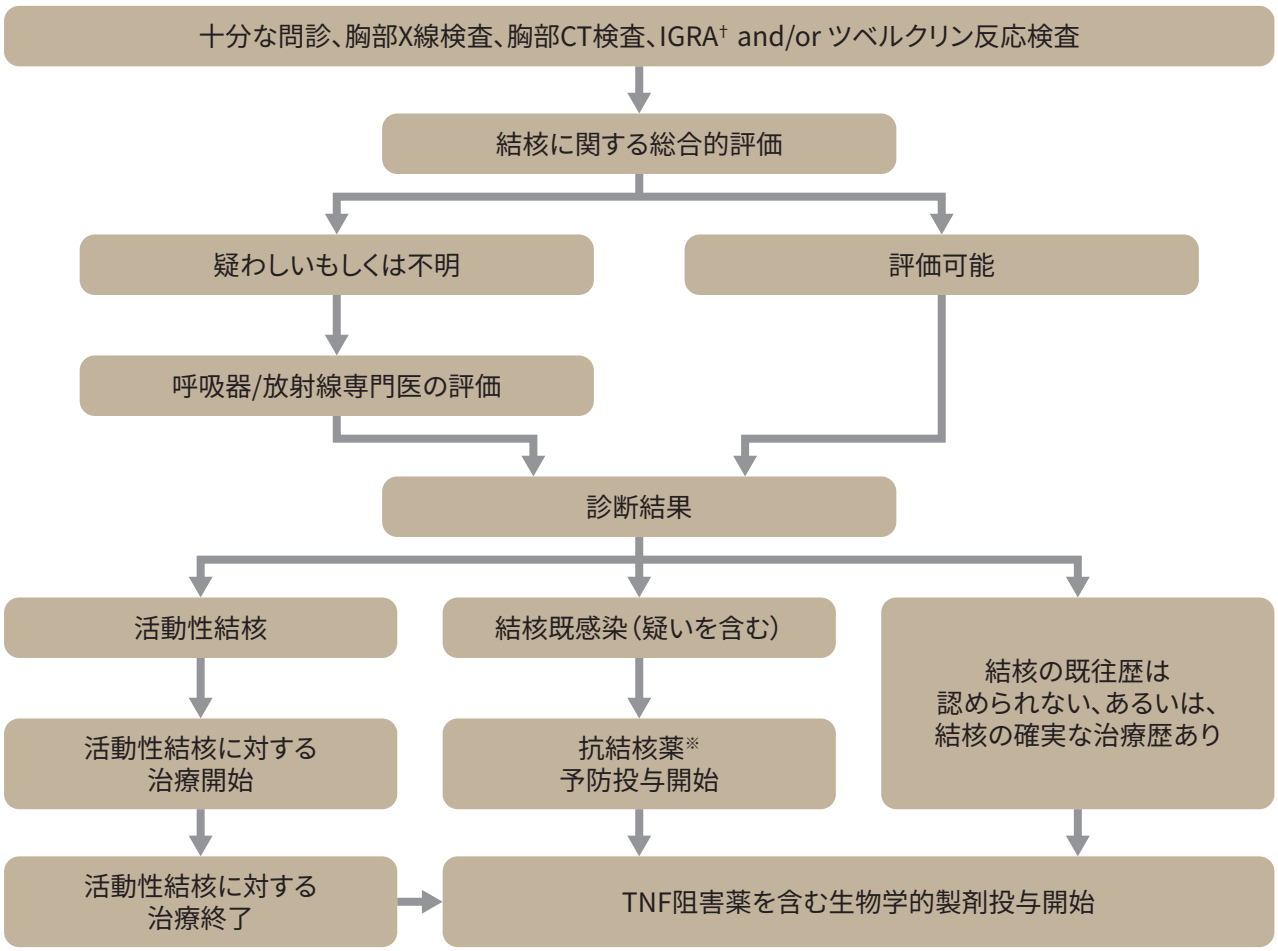
本剤の適応の確認			
本剤の使用目的	関節リウマチ □	その他 □	他の治療法をご検討ください。 ※潰瘍性大腸炎患者に投与する場合は、潰瘍性大腸炎版の適正使用ガイドをご参照ください。
関節リウマチの治療歴	治療歴あり □	治療歴なし □	本剤の効能又は効果は「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)」です。本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等による治療をご検討ください。
患者情報・既往歴の確認			
本剤の成分に対する過敏症の既往歴	無 □	有 □	本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
年　齢	成人 (65歳未満) □	高齢者 (65歳以上) □	一般に高齢者では生理機能が低下しています。患者の状態を十分観察しながら、用量に留意して慎重に投与してください。
		小児 □	小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、有効性及び安全性は確立していません。小児等への投与は行わないでください。
感染症の合併	無 □	有 □	本剤の投与開始前にベネフィットとリスクを考慮し、慎重に投与してください。本剤投与中は患者の状態を十分観察してください。 重篤な感染症(敗血症、結核、肺炎等)を有する患者への本剤の投与は禁忌です。 ⇒6ページ
授　乳	無 □	有 □	本剤投与中の授乳は行わないでください。
妊婦または妊娠している可能性	無 □	有 □	本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
血液検査結果の確認			
好中球減少 (1,000/mm^{3}未満)	無 □	有 □	本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
リンパ球減少 (500/mm^{3}未満)	無 □	有 □	
ヘモグロビン値減少 (8g/dL未満)	無 □	有 □	

腎機能の確認			
腎機能 eGFR値 （mL/min/1.73m^2）	eGFR≧60 （正常又は軽度） □		200mgを1日1回投与してください。 （患者の状態に応じて100mgを1日1回）
	30≦eGFR＜60 （中等度） □		100mgを1日1回投与してください。 ※重度の腎機能障害患者では投与の適否を慎重に判断してください。
	15≦eGFR＜30 （重度） □		
	eGFR<15 （末期腎不全） □		本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
肝機能の確認			
重度の肝機能障害 （Child-Pugh分類 C）	無 □	有 □	本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
結核感染の確認			
活動性結核	無 □	有 □	本剤の投与は禁忌です。 他の治療法をご検討ください。
胸部画像検査による 陳旧性結核所見	無 □	有 □	必要に応じて本剤の投与開始前に 抗結核薬を投与してください。 ⇒14ページ
結核の治療歴 （肺外結核を含む）	無 □	有 □	
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	陰性又は +1、2 □	陽性又は +3 □	
結核患者との濃厚接触歴	無 □	有 □	
B型肝炎の確認			
HBs抗原	陰性 □	陽性 □	肝臓専門医に相談し、適切に対応してください。⇒15ページ
HBc抗体/HBs抗体	陰性 □	陽性 □	本剤の投与開始前にHBV DNA定量検査を実施してください。20 IU/mL（1.3 LogIU/mL）以上の場合は肝臓専門医に相談し、適切に対応してください。⇒15ページ

＜結核スクリーニング検査＞

本剤の投与開始前に結核スクリーニング検査を実施してください。
結核の活動性が明らかになった場合は本剤を投与せず、結核の治療を優先して行ってください。
結核が否定できた場合又は十分な結核治療歴があると判断できた場合は本剤を投与できますが、本剤投与中の綿密な経過観察が必要です。

● 生物学的製剤投与時の結核予防対策 参考



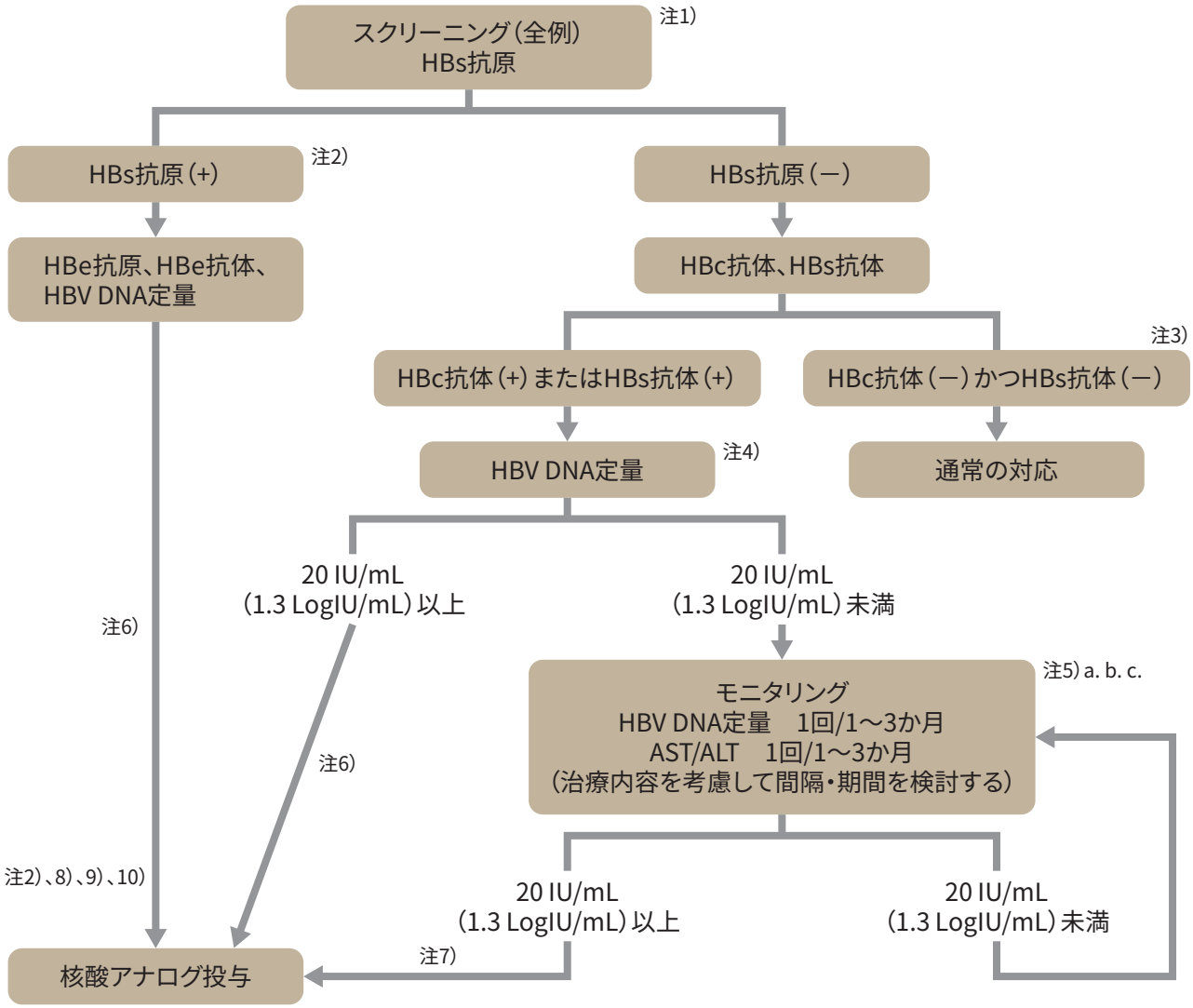
※TNF阻害薬投与に先立つ3週間、抗結核薬（INH等）の投与を行い、以後も計6～9カ月間並行して投与。
†インターフェロンγ遊離試験

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：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

＜B型肝炎ウイルス検査＞

本剤の投与開始前に下図に従ってスクリーニングを実施し、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認してください。
B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者では、肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行ってください。
HBV DNAが検出された場合は肝臓専門医に相談し、適切な処置を行ってください。

● 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン 参考



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、治療内容に応じて高感度HBs抗原測定（感度0.005 IU/mL）で代用することを考慮する。

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）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3.4版）」2021年5月，P.78-80
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b（2021年5月参照）

1. 用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量（抜粋）

＜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。

7. 用法及び用量に関連する注意（抜粋）

＜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］

解説

● 腎機能障害のある患者

腎排泄はフィルゴチニブ及びその主要代謝物（GS-829845）の重要な排泄経路であるため、腎機能障害を有する患者ではクリアランスの低下によりフィルゴチニブ及びGS-829845の曝露量が増加すると予測されます。腎機能障害を有する被検者の薬物動態に及ぼすフィルゴチニブ及びGS-829845の影響を評価した第Ⅰ相試験では、腎機能が正常な被検者（eGFR≧90mL/min/1.73m^2）と比較して、軽度の腎機能障害（eGFR 60～＜90mL/min/1.73m^2）のある被検者におけるAUCはフィルゴチニブが1.1倍、GS-829845が1.2倍、中等度の腎機能障害（eGFR 30～＜60mL/min/1.73m^2）のある被検者におけるAUCはフィルゴチニブが1.4倍、GS-829845が1.7倍、重度の腎機能障害（eGFR 15～＜30mL/min/1.73m^2）のある被検者におけるAUCはフィルゴチニブが1.5倍、GS-829845が2.7倍に増加しました。なお、末期腎不全患者を対象とした臨床試験は実施していません。
以上より、軽度の腎機能障害患者（eGFR≧60mL/min/1.73m^2）における用量調節は必要ありません。ただし、腎機能が正常な患者と同様に患者の状態に応じてジセレカの用量を1日1回100mgとしてください。中等度の腎機能障害患者（30mL/min/1.73m^2≦eGFR＜60mL/min/1.73m^2）又は重度の腎機能障害患者（15mL/min/1.73m^2≦eGFR＜30mL/min/1.73m^2）では、ジセレカの用量は1日1回100mgとし、重度の腎機能障害患者では投与の適否を慎重に判断してください。末期腎不全患者（eGFR＜15mL/min/1.73m^2）には、本剤を投与しないでください。

Ⅴ. 投与中の確認事項

1. 専門医との連携

重篤な感染症等の注意を要する事象(⇒19ページ)が発現した場合は、速やかな対処が必要です。患者の症状に合わせて、呼吸器専門医、放射線専門医、感染症専門医、肝臓専門医等の各専門医と連携し、適切な診断及び処置を行ってください。

2. 患者への注意事項

● 妊婦、授乳婦、妊娠可能な女性について

妊婦又は妊娠の可能性、妊娠の希望についてはあらかじめ患者に十分確認し、以下の点を事前にご説明ください。

妊婦及び妊娠している可能性がある	本剤による治療は受けられません。 ⇒妊婦については9ページをご参照ください
妊娠を希望している	主治医にご相談ください。 ⇒生殖能を有する者、妊婦については9ページをご参照ください
授乳中である	授乳は行わないでください。 ⇒授乳婦については9ページをご参照ください
妊娠可能な女性	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ってください。 ⇒生殖能を有する者については9ページをご参照ください

● 生殖可能な男性について

生殖可能な男性には、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について説明したうえで、投与を開始してください。

● 特に注意すべき症状

本剤投与後、患者がいつもと違う体調の変化を感じた場合には、速やかに主治医、看護師、薬剤師に連絡するようご指導ください。特に以下のような症状には注意が必要です。

発熱、咳、痰、全身倦怠感など 風邪のような症状が続く	重篤な感染症、結核、好中球減少症でみられる症状です。 ⇒重篤な感染症については19ページをご参照ください ⇒結核については19ページをご参照ください ⇒好中球数減少については30ページをご参照ください
皮疹、痛み、しびれ、掻痒	帯状疱疹でみられる症状です。 ⇒帯状疱疹については22ページをご参照ください
黄疸、食欲不振、発疹など	肝機能障害でみられる症状です。 ⇒肝機能障害については26ページをご参照ください
顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、 頭重感、動悸、息切れなど	ヘモグロビン値減少でみられる症状です。 ⇒ヘモグロビン値減少については30ページをご参照ください

3. 注意を要する事象とその対策

❶重篤な感染症

対処方法

- 本剤投与中は患者の状態を十分に観察してください。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場合には注意してください。

  ⇒p.21「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」をご参照ください。

- 本剤投与中に感染症が発現した場合は、患者を注意深く観察し、感染症が回復するまでは投与の中断をご検討ください。
- 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者、胸部レントゲン上結核治癒所見のある患者）では、定期的な胸部X線検査を実施する等、症状の発現に注意してください。
- 本剤投与中に結核の活動性が確認された場合は本剤の投与を中止し、呼吸器専門医、感染症専門医、放射線専門医等と連携しながら治療を行ってください。
- 呼吸器感染症予防のために、インフルエンザワクチンの接種をご検討ください。65歳以上の高齢者には肺炎球菌ワクチンの接種もご検討ください。

  ⇒「B型肝炎ウイルスの再活性化」についてはp.37をご参照ください。

患者への指導

- 少しでも感染の疑いがあった場合、自己判断で対処せずに速やかに主治医、看護師、薬剤師に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

本剤は、JAKシグナル伝達の阻害を介してサイトカイン受容体シグナル伝達を阻害すると考えられます。JAKは、自然免疫及び獲得免疫に関与する複数のサイトカイン、成長因子及びケモカイン受容体の下流にあるシグナル伝達の重要なメディエーターです。

本剤によるシグナル伝達経路の阻害により急性期反応が抑制されるため、感染症に対する免疫反応が抑制される可能性があります。

発現状況

海外第 II 相試験(DARWIN1、DARWIN2、DARWIN3試験)及び国際共同第 III 相試験(FINCH1、FINCH2、FINCH3、FINCH4試験)の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における発現例数に基づく曝露量で調整した重篤な感染症の発現率は、全体集団では1.9/100人年、日本人集団では3.2/100人年でした†。
海外第 II 相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における重篤な感染症の発現割合は、全体集団では3.2%(118/3,691例)、日本人集団では4.4%(10/229例)でした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

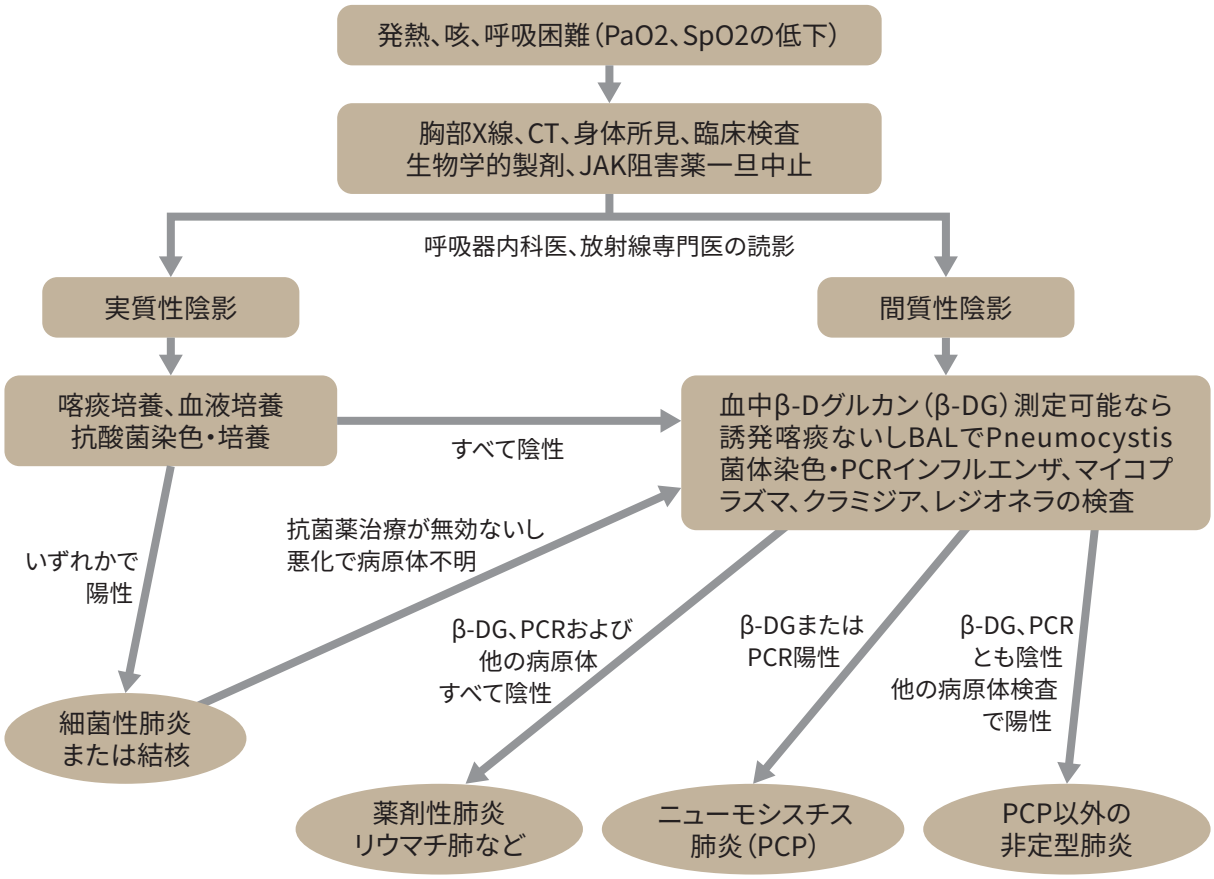
● いずれかの投与群に2例以上報告された重篤な感染症の発現割合
(海外第 II 相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団)

有害事象名	ジセレカ群			他の試験治療群※ (1,197例)
	200mg群 (2,267例)	100mg群 (1,647例)	全体群 (3,691例)	
治療下で発現した重篤な感染症	67(3.0)	51(3.1)	118(3.2)	15(1.3)
肺炎	18(0.8)	10(0.6)	28(0.8)	2(0.2)
蜂巣炎	4(0.2)	4(0.2)	8(0.2)	0
気管支炎	3(0.1)	3(0.2)	6(0.2)	2(0.2)
急性腎盂腎炎	2(＜0.1)	4(0.2)	6(0.2)	0
虫垂炎	0	4(0.2)	4(0.1)	2(0.2)
細菌性関節炎	3(0.1)	1(＜0.1)	4(0.1)	0
帯状疱疹	3(0.1)	1(＜0.1)	4(0.1)	0
下気道感染症	2(＜0.1)	2(0.1)	4(0.1)	0
腎盂腎炎	1(＜0.1)	2(0.1)	3(＜0.1)	0
敗血症	3(0.1)	0	3(＜0.1)	1(＜0.1)
敗血症性ショック	3(0.1)	1(＜0.1)	4(0.1)	0
尿路感染	2(＜0.1)	2(0.1)	4(0.1)	0
胃腸炎	2(＜0.1)	0	2(＜0.1)	2(0.2)
骨髄炎	1(＜0.1)	2(0.1)	3(＜0.1)	0
感染性関節炎	1(＜0.1)	1(＜0.1)	2(＜0.1)	0
四肢膿瘍	1(＜0.1)	1(＜0.1)	2(＜0.1)	0
憩室炎	2(＜0.1)	0	2(＜0.1)	0
丹毒	1(＜0.1)	1(＜0.1)	2(＜0.1)	0
インフルエンザ	0	2(0.1)	2(＜0.1)	0
限局性感染	2(＜0.1)	0	2(＜0.1)	0
慢性腎盂腎炎	1(＜0.1)	1(＜0.1)	2(＜0.1)	0
副鼻腔炎	1(＜0.1)	1(＜0.1)	2(＜0.1)	0
尿路性敗血症	0	2(0.1)	2(＜0.1)	0
水痘	0	2(0.1)	2(＜0.1)	0

例数(%)
MedDRA version 22.0
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

参考

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



日本リウマチ学会：関節リウマチ(RA)に対するTNF阻害薬使用の手引き（2020年2月1日改訂版）
https://www.ryumachi-jp.com/info/guideline_tnf.pdf（最終アクセス日：2020年7月13日）

❷帯状疱疹

対処方法

- 帯状疱疹の徴候や症状(痛みを伴う皮疹や水疱、しびれ、掻痒等)が認められた場合には、本剤の投与を中断し、抗ウイルス薬等の適切な治療を行ってください。
- 帯状疱疹の予防や症状軽減のために、ワクチンの活用もご検討ください。
- ただし、本剤投与中又は投与直前の生ワクチン接種は、感染症の発現リスクを否定できないため、行わないでください。

患者への指導

- あらかじめ、患者に帯状疱疹の徴候や症状(痛みを伴う皮疹や水疱、しびれ、掻痒等)について説明をしてください。
- 帯状疱疹の徴候や症状の発現が認められた場合には、次の受診日を待たず、できるだけ早期に主治医に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

帯状疱疹は、宿主の免疫機能の低下によって感覚神経節に潜伏感染している水痘・帯状疱疹ウイルスが再活性化することで生じます。ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化が認められた場合には適切な対処が必要です。

発現状況

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における発現例数に基づく曝露量で調整した帯状疱疹の発現率は、全体集団では1.6/100人年、日本人集団では2.6/100人年でした†。

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における帯状疱疹の発現割合は、全体集団では2.6%(97/3,691例)、日本人集団では3.5%(8/229例)でした†。

全体集団において、陰部帯状疱疹は1例(0.1%未満)、播種性帯状疱疹は1例(0.1%未満)、眼部帯状疱疹は1例(0.1%未満)に認められました。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● 帯状疱疹の発現割合及び発現例数に基づく曝露量で調整した発現率
(海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団)

ジセレカ群						他の試験治療群※	
200mg群 (2,267例) (曝露量：人年＝4047.72)		100mg群 (1,647例) (曝露量：人年＝2032.94)		全体群 (3,691例) (曝露量：人年＝6080.66)		(1,197例) (曝露量：人年＝658.54)	
発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)	発現割合 例数(%)	発現率 (/100人年)
74(3.3)	1.8	23(1.4)	1.1	97(2.6)	1.6	7(0.6)	1.1

※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

❸静脈血栓塞栓症

対処方法

- 本剤投与中は患者の状態を十分に観察してください。肥満、深部静脈血栓症や肺塞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場合には注意してください。

患者への指導

- 突然の呼吸困難、胸痛等の肺塞栓症の症状や、下肢の腫脹、疼痛、色調変化等の深部静脈血栓症の症状があらわれた場合、速やかに病院に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

関節リウマチ患者では、深部静脈血栓症、肺塞栓症等の静脈血栓塞栓症の発現リスクが増加することが報告されています。

本剤の臨床試験においても深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されており、適切な対処が必要です。

発現状況

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における発現例数に基づく曝露量で調整した深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現率は、全体集団では0.1/100人年、日本人集団では0.3/100人年でした†。

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現割合は、全体集団では0.2%（9/3,691例）、日本人集団では0.4%（1/229例）でした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現例数に基づく曝露量で調整した発現率
（海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団）

	ジセレカ群			他の試験治療群※（1,197例）（曝露量：人年＝658.54）
	200mg群（2,267例）（曝露量：人年＝4047.72）	100mg群（1,647例）（曝露量：人年＝2032.94）	全体群（3,691例）（曝露量：人年＝6080.66）	
発現率（/100人年）	0.2	0	0.1	0.6

※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

❹消化管穿孔

対処方法

- 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)が発現した場合は投与を中止し、腹部X線検査や腹部CT検査等を実施し、速やかに適切な処置を行ってください。
- 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID、低用量アスピリンを含む)及びグルココルチコイドの使用、並びに腸管憩室は消化管穿孔のリスク因子となるため、これらのリスク因子を有する場合は患者の病態を考慮のうえ、適切に対応してください。

患者への指導

- 腹痛や下血がみられた場合、病院に連絡するよう患者にご指導ください。

発現機序・背景

関節リウマチ患者では、重篤な有害事象の1つとして消化管穿孔が発現することがあり、主なリスク因子としてNSAIDの使用が知られています。
本剤の臨床試験においても、本剤投与後に消化管穿孔の発現が報告されています。

発現状況

海外第II相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における発現例数に基づく曝露量で調整した消化管穿孔の発現率は全体集団では0.1/100人年未満であり、日本人集団では0.3/100人年でした†。
海外第II相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における消化管穿孔の発現割合は、全体集団では0.1%(3/3,691例)、日本人集団では0.4%(1/229例)でした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験:完了、DARWIN2試験:完了、DARWIN3試験:2019年4月26日、FINCH1試験:完了、FINCH2試験:完了、FINCH3試験:完了、FINCH4試験:2019年9月16日

● 消化管穿孔の発現例数に基づく曝露量で調整した発現率
(海外第II相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団)

	ジセレカ群			他の試験治療群※
	200mg群 (2,267例) (曝露量:人年=4047.72)	100mg群 (1,647例) (曝露量:人年=2032.94)	全体群 (3,691例) (曝露量:人年=6080.66)	(1,197例) (曝露量:人年=658.54)
発現率 (/100人年)	0.1	0	0	0

※他の試験治療群:プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

❺肝機能障害

対処方法

- 本剤投与中は、ベースラインのトランスアミナーゼ値(ALT、AST)を測定するとともに、観察を十分に行い、肝機能障害の発現に注意してください。

患者への指導

- 倦怠感、発熱、食欲不振、嘔気、嘔吐、発疹、黄疸等の症状が急にあらわれたり、持続する場合は、主治医に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

発現機序は不明ですが、他のJAK阻害剤で肝機能障害が報告されています。本剤の臨床試験においてもトランスアミナーゼ値の上昇が報告されており、適切な対処が必要です。

発現状況

＜ALT上昇＞

海外第II相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群におけるGrade 3以上のALT上昇の発現割合は、全体集団ではGrade 3が1.7％(61/3,677例)、Grade 4が0.1％未満(1/3,677例)、日本人集団ではGrade 3が3.1％(7/229例)であり、Grade 4は認められませんでした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● Grade 3以上のALT上昇の発現割合

(海外第II相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団)

重症度	ジセレカ群			他の試験治療群※ (1,189例)
	200mg群 (2,256例)	100mg群 (1,640例)	全体群 (3,677例)	
Grade 3	40(1.8)	21(1.3)	61(1.7)	9(0.8)
Grade 4	1(＜0.1)	0	1(＜0.1)	0

例数(%)
CTCAE version 4.03
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

【参考】ALT増加の判定基準（CTCAE version 4.03）

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ALT	＞基準値上限～基準値上限の3.0倍	＞基準値上限の3.0～5.0倍	＞基準値上限の5.0～20.0倍	＞基準値上限の20.0倍	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ　http://www.jcog.jp/

＜AST上昇＞

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群におけるGrade 3以上のAST上昇の発現割合は、全体集団ではGrade 3が0.8％（28/3,677例）、Grade 4が0.1％未満（1/3,677例）、日本人集団ではGrade 3が0.9％（2/229例）であり、Grade 4は認められませんでした[†]。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● Grade 3以上のAST上昇の発現割合
（海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団）

重症度	ジセレカ群			他の試験治療群※（1,189例）
	200mg群（2,256例）	100mg群（1,640例）	全体群（3,677例）	
Grade 3	19(0.8)	9(0.5)	28(0.8)	2(0.2%)
Grade 4	1(＜0.1)	0	1(＜0.1)	0

例数(%)
CTCAE version 4.03
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

【参考】AST増加の判定基準（CTCAE version 4.03）

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
AST	＞基準値上限～基準値上限の3.0倍	＞基準値上限の3.0～5.0倍	＞基準値上限の5.0～20.0倍	＞基準値上限の20.0倍	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ　http://www.jcog.jp/

＜総ビリルビンの臨床検査値異常＞

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の安全性解析集団の全ジセレカ群におけるGrade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常の発現割合は、全体集団ではGrade 3が0.1%未満(2/3,677例)であり、Grade 4は認められませんでした。日本人集団(229例)では、Grade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常は認められませんでした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● Grade 3以上の総ビリルビンの臨床検査値異常の発現割合
(海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団)

重症度	ジセレカ群			他の試験治療群※ (1,189例)
	200mg群 (2,256例)	100mg群 (1,640例)	全体群 (3,677例)	
Grade 3	1(＜0.1)	1(＜0.1)	2(＜0.1)	0
Grade 4	0	0	0	0

例数(%)
CTCAE version 4.03
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

【参考】ビリルビン増加の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ビリルビン	＞基準値上限～基準値上限の1.5倍	＞基準値上限の1.5～3.0倍	＞基準値上限の3.0～10.0倍	＞基準値上限の10.0倍	—

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ　http://www.jcog.jp/

❻間質性肺炎

対処方法

- 間質性肺炎の症状（発熱、咳、呼吸困難等）の発現が認められた場合は、速やかに胸部レントゲン検査、胸部のCT検査及び血液ガス検査等を実施し、本剤の投与を中断してください。
  ⇒p.21「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」をご参照ください。
- 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）も考慮に入れ、適切な処置を行ってください。
- 間質性肺炎の既往歴のある患者には、定期的に問診を行う等注意してください。

患者への指導

- 発熱、咳、呼吸困難等の呼吸器症状があらわれた場合、速やかに病院に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

関節リウマチ患者では、間質性肺炎の合併患者が少なくなく、抗リウマチ薬の投与によりその病像が変化することが知られています。

発現状況

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における間質性肺炎の発現割合は、全体集団で0.1%未満（2/3,691例）であり、日本人集団（229例）では認められませんでした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● 間質性肺炎の発現割合

（海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団）

	ジセレカ群			他の試験治療群※（1,197例）
	200mg群（2,267例）	100mg群（1,647例）	全体群（3,691例）	
発現割合 例数（%）	1（＜0.1）	1（＜0.1）	2（＜0.1）	0

※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

❼好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少

対処方法

- 本剤の投与開始後は定期的に血液検査を実施してください。
- 好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値の減少が認められた場合は、以下の基準を参考に、患者の病態を考慮し適切に対応してください。

	投与開始前	投与開始後
好中球数1,000/mm^{3}未満	投与しないでください	1,000/mm^{3}以上となるまで投与を中断してください
リンパ球数500/mm^{3}未満	投与しないでください	500/mm^{3}以上となるまで投与を中断してください
ヘモグロビン値8g/dL未満	投与しないでください	8g/dL以上となるまで投与を中断してください

患者への指導

- 細菌や真菌の感染のリスクが高まるため、感染を疑う症状(発熱、寒気、咽頭痛など)がみられた場合、病院に連絡するよう患者にご指導ください。
- 貧血を疑う症状(顔色が悪い、易疲労感、倦怠感、頭重感、動悸、息切れなど)がみられた場合、病院に連絡するよう患者にご指導ください。

発現機序・背景

他のJAK阻害剤と同様に、本剤投与により好中球やリンパ球、ヘモグロビン値が一定レベル未満に低下することがあり、感染症や貧血の発現リスクが上昇する可能性があります。

発現状況

＜好中球数減少＞

海外第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験の併合安全性解析集団治療別患者における、Grade 3及びGrade 4の好中球数減少の発現割合は、全体集団ではGrade 3が0.9%（33/3,677例）、Grade 4が0.1%（5/3,677例）、日本人集団ではGrade 3が0.9%（2/229例）、Grade 4が0.4%（1/229例）でした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN 1試験：完了、DARWIN 2試験：完了、DARWIN 3試験：2019年4月26日、FINCH 1試験：完了、FINCH 2試験：完了、FINCH 3試験：完了、FINCH 4試験：2019年9月16日

● Grade 3及びGrade 4の好中球数減少の発現割合
（海外第 II 相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団）

重症度	ジセレカ群			他の試験治療群※（1,188例）
	200mg群（2,256例）	100mg群（1,640例）	全体群（3,677例）	
Grade 3	18(0.8)	15(0.9)	33(0.9)	4(0.3)
Grade 4	2(＜0.1)	3(0.2)	5(0.1)	0

例数(%)
CTCAE version 4.03
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

【参考】好中球数減少の判定基準（CTCAE version 4.03）

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
好中球数（/mm³）	＜基準値下限～1500	＜1500～1000	＜1000～500	＜500	—

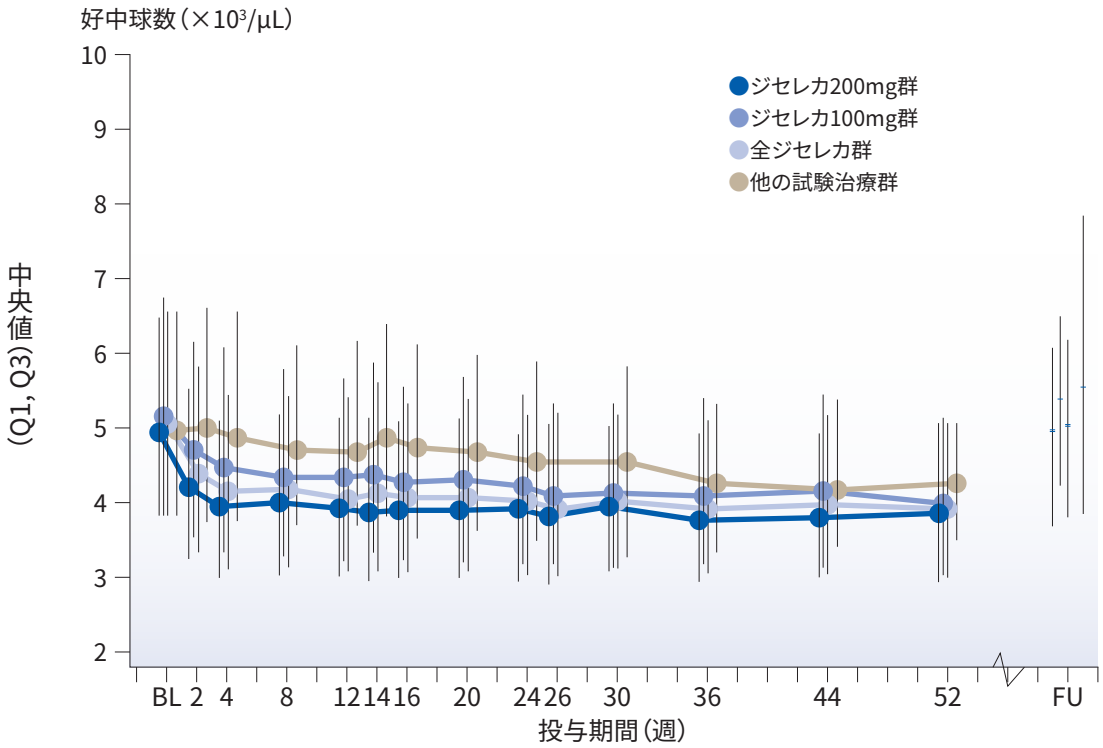
有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ　http://www.jcog.jp/

参考

国際共同第III相試験における併合主試験(FINCH1、FINCH2、FINCH3試験)では、本剤の投与開始後1ヵ月間で各ジセレカ群(ジセレカ200mg群、ジセレカ100mg群、全ジセレカ群)で好中球数(中央値)がわずかに低下しました。好中球数(中央値)の低下は3ヵ月後までには安定し、その後は投与期間を通して正常範囲内で推移しました*。

*本併合解析に含まれる3試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
FINCH1試験：2018年10月8日、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：2018年10月8日

● 好中球数(中央値)の推移(国際共同第III相試験：FINCH1、FINCH2、FINCH3試験の併合解析、ランダム化別患者、全体集団)



	BL	2	4	8	12	14	16	20	24	26	30	36	44	52	FU
ジセレカ200mg群(例):	1248	1210	1215	1194	1170	566	1136	1123	1091	412	787	629	448	307	101
ジセレカ100mg群(例):	840	821	802	808	776	577	755	746	726	409	546	443	301	214	71
全ジセレカ群(例):	2088	2031	2017	2002	1946	1143	1891	1869	1817	821	1333	1072	749	521	172
他の試験治療群(例):	1039	1008	992	978	941	526	875	850	829		250	196	143	91	115

Q1: 第1四分位、Q3: 第3四分位、BL: ベースライン、FU: 追跡期間

＜リンパ球数減少＞

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における、Grade 3及びGrade 4のリンパ球数減少の発現割合は、全体集団ではGrade 3が2.7%（98/3,677例）、Grade 4が0.1%未満（3/3,677例）、日本人集団ではGrade 3が5.7%（13/229例）であり、Grade 4は認められませんでした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN 1試験：完了、DARWIN 2試験：完了、DARWIN 3試験：2019年4月26日、FINCH 1試験：完了、FINCH 2試験：完了、FINCH 3試験：完了、FINCH 4試験：2019年9月16日

● Grade 3及びGrade 4のリンパ球数減少の発現割合
（海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団）

重症度	ジセレカ群			他の試験治療群※（1,188例）
	200mg群（2,256例）	100mg群（1,640例）	全体群（3,677例）	
Grade 3	67（3.0）	31（1.9）	98（2.7）	13（1.1）
Grade 4	1（＜0.1）	2（0.1）	3（＜0.1）	0

例数（%）
CTCAE version 4.03
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

【参考】リンパ球数減少の判定基準（CTCAE version 4.03）

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
リンパ球数（/mm³）	＜基準値下限～800	＜500～800	＜200～500	＜200	—

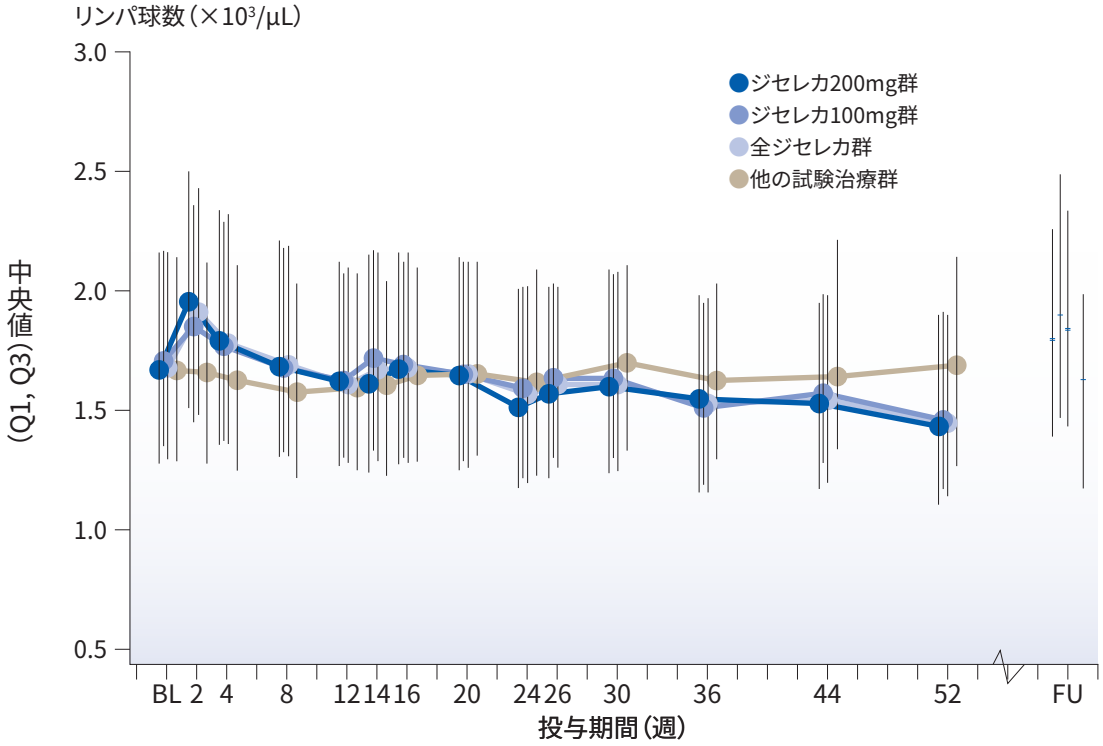
有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ　http://www.jcog.jp/

参考

国際共同第III相試験における併合主試験（FINCH1、FINCH2、FINCH3試験）では、本剤の投与開始後2週間で各ジセレカ群（ジセレカ200mg群、ジセレカ100mg群、全ジセレカ群）でリンパ球数（中央値）がわずかに増加しました。リンパ球数（中央値）は投与期間を通して正常範囲内で推移しました*。

＊本併合解析に含まれる3試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
FINCH1試験：2018年10月8日、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：2018年10月8日

● リンパ球数（中央値）の推移（国際共同第III相試験：FINCH1、FINCH2、FINCH3試験の併合解析、ランダム化別患者、全体集団）



	BL	2	4	8	12	14	16	20	24	26	30	36	44	52	FU
ジセレカ200mg群（例）:	1248	1210	1215	1194	1170	566	1136	1123	1091	412	787	629	448	307	101
ジセレカ100mg群（例）:	840	821	802	808	776	577	755	746	726	409	546	443	301	214	71
全ジセレカ群（例）:	2088	2031	2017	2002	1946	1143	1891	1869	1817	821	1333	1072	749	521	172
他の試験治療群（例）:	1039	1008	992	978	941	526	875	850	829		250	196	143	91	115

Q1: 第1四分位、Q3: 第3四分位、BL: ベースライン、FU: 追跡期間

＜ヘモグロビン値減少＞

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における、Grade 3及びGrade 4のヘモグロビン値減少の発現割合は、Grade 3が全体集団で0.8%(31/3,677例)、日本人集団で0.4%(1/229例)であり、Grade 4は認められませんでした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN 1試験：完了、DARWIN 2試験：完了、DARWIN 3試験：2019年4月26日、FINCH 1試験：完了、FINCH 2試験：完了、FINCH 3試験：完了、FINCH 4試験：2019年9月16日

● Grade 3及びGrade 4のヘモグロビン値減少の発現割合
(海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団)

重症度	ジセレカ群			他の試験治療群※ (1,188例)
	200mg群 (2,256例)	100mg群 (1,640例)	全体群 (3,677例)	
Grade 3	23(1.0)	8(0.5)	31(0.8)	11(0.9)
Grade 4	0	0	0	0

例数(%)
CTCAE version 4.03
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

【参考】ヘモグロビン値減少の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
ヘモグロビン値 (g/dL)	＜基準値下限～10.0	＜10.0～8.0	＜8.0	＜6.5	—

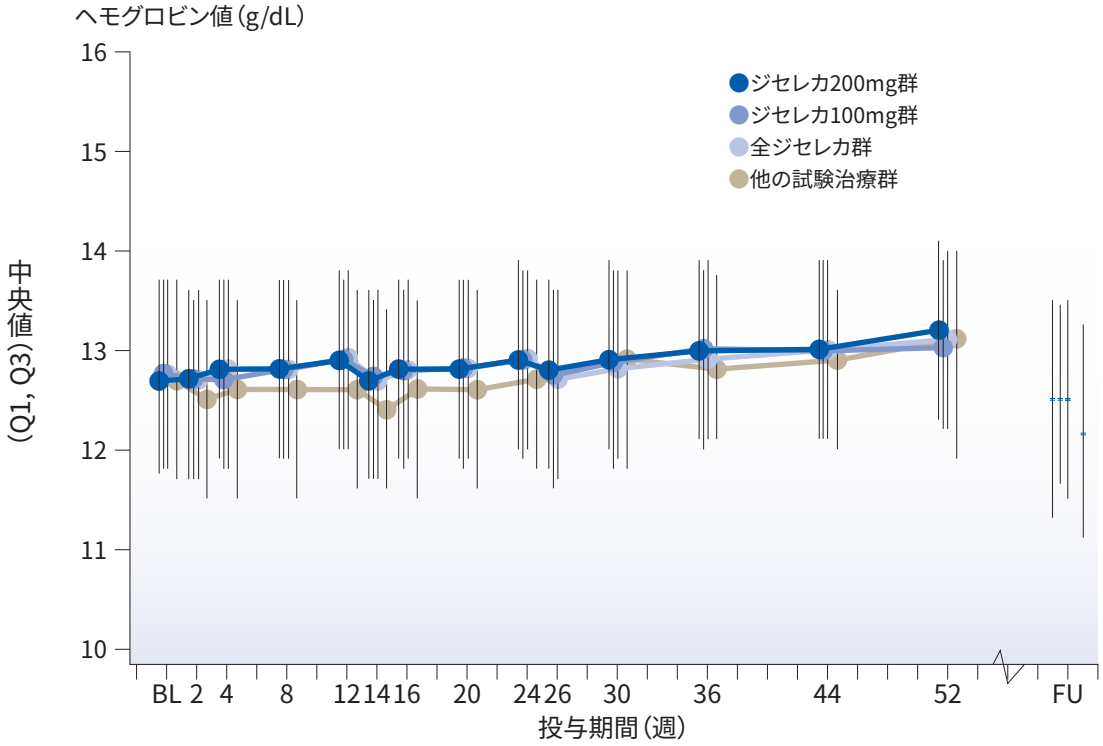
有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ　http://www.jcog.jp/

参考

国際共同第III相試験における併合主試験（FINCH 1、FINCH 2、FINCH 3試験）では、ヘモグロビン値（中央値）は各ジセレカ群（ジセレカ200mg群、ジセレカ100mg群、全ジセレカ群）で投与期間を通して正常範囲内で推移しました*。

*本併合解析に含まれる3試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
FINCH 1試験：2018年10月8日、FINCH 2試験：完了、FINCH 3試験：2018年10月8日

● ヘモグロビン値（中央値）の推移（国際共同第III相試験：FINCH 1、FINCH 2、FINCH 3試験の併合解析、ランダム化別患者、全体集団）



	BL	2	4	8	12	14	16	20	24	26	30	36	44	52	FU
ジセレカ200mg群（例）:	1248	1210	1218	1195	1170	566	1136	1123	1092	412	787	629	448	307	101
ジセレカ100mg群（例）:	840	821	802	809	777	577	756	746	726	409	546	443	301	214	72
全ジセレカ群（例）:	2088	2031	2020	2004	1947	1143	1892	1869	1818	821	1333	1072	749	521	173
他の試験治療群（例）:	1039	1010	992	978	941	526	875	852	830		250	196	143	91	116

Q1: 第1四分位、Q3: 第3四分位、BL: ベースライン、FU: 追跡期間

❽ B型肝炎ウイルスの再活性化

対処方法

- 本剤投与前のスクリーニングと、投与中のモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。
  ⇒p.15「免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン」をご参照ください。
- B型肝炎の徴候や症状があらわれた場合には、肝臓専門医と連携して治療を行ってください。

発現機序・背景

関節リウマチ患者を対象とした本剤の臨床試験において、ベースライン時にHBc抗体又はHBs抗体陽性であった被験者に、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。

発現状況

HBV既往感染※1のある被験者は、国際共同第III相試験(FINCH 1、FINCH 2、FINCH 3及びFINCH 4試験)にのみ参加可能とされたことから、B型肝炎関連事象の検討については、これら4試験を併合した集団(国際共同第III相4試験併合集団)により実施しました。当該被験者ではスケジュールに従いHBV DNAがモニターされました。

国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者のB型肝炎関連事象※2の発現割合は、母数をHBc抗体又はHBs抗体陽性被験者としたとき、全体集団の200mg投与群で4.0%(7/174例)、100mg投与群で4.0%(6/149例)でした。B型肝炎関連事象はベースライン時にHBc抗体又はHBs抗体陽性であった被験者にのみ認められました†。

※1 HBc抗体又はHBs抗体陽性で、HBs抗原陰性かつHBV DNA陰性の状態
※2 以下のPTを含む事象：急性B型肝炎、B型肝炎、B型肝炎再活性化、B型肝炎ウイルスデオキシリボ核酸(HBV-DNA)ポリメラーゼ増加、B型肝炎抗体異常、B型肝炎抗体陽性、B型肝炎抗原陽性、B型肝炎コア抗原陽性、B型肝炎DNA測定陽性、B型肝炎DNA増加、B型肝炎e抗原陽性、B型肝炎表面抗原陽性、B型肝炎ウイルス検査陽性、B型肝炎コア抗体陽性
†併合解析に含まれる4試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
FINCH 1試験：完了、FINCH 2試験：完了、FINCH 3試験：完了、FINCH 4試験：2019年9月16日

● B型肝炎に関連する有害事象の発現割合
(国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団)

HBc抗体又はHBs抗体陽性被験者	ジセレカ群 200mg群(174例)	ジセレカ群 100mg群(149例)	他の試験治療群※3 (122例)
発現割合　例数(%)	7(4.0)	6(4.0)	2(1.6)
上記以外の被験者	**ジセレカ群 200mg群(1,602例)**	**ジセレカ群 100mg群(1,221例)**	**他の試験治療群※3 (917例)**
発現割合　例数(%)	0	0	0

MedDRA version 22.0
※3 他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

❾悪性腫瘍

対処方法

- 悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現を認めた場合は、各診療科の専門医と相談のうえ、治療方針を決定してください。

患者への指導

- 本剤との因果関係は明らかではありませんが、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されていますので、患者に十分説明した上で本剤を投与してください。

発現機序・背景

本剤との因果関係は明らかではありませんが、悪性リンパ腫、固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されています。

参考（添付文書「15.1 臨床使用に基づく情報」より）

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悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、トファシチニブクエン酸塩のTNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）は1.48（1.04、2.09）であり、95%信頼区間上限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ます。

発現状況

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における発現例数に基づく曝露量で調整した悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌［NMSC］を除く）の発現率は全体集団では0.5/100人年であり、日本人集団では1.0/100人年でした†。

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における発現割合は全体集団では0.9%（33/3,691例）、日本人集団では1.3%（3/229例）でした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● 悪性腫瘍（NMSCを除く）の発現例数に基づく曝露量で調整した発現率
（海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団）

	ジセレカ群			他の試験治療群※
	200mg群（2,267例）（曝露量：人年＝4047.72）	100mg群（1,647例）（曝露量：人年＝2032.94）	全体群（3,691例）（曝露量：人年＝6080.66）	（1,197例）（曝露量：人年＝658.54）
発現率（/100人年）	0.5	0.5	0.5	1.1

※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

⑩心血管系事象

対処方法

- 本剤投与中は定期的に脂質検査値を確認し、臨床上必要と認められた場合には、脂質異常症治療薬の投与等の適切な処置を考慮してください。脂質異常症は虚血性心疾患のリスク因子の1つです。
- 本剤投与中は脂質検査値のモニタリングを十分に行う等、心血管系事象の発現に注意してください。

患者への指導

- 本剤との因果関係は明らかではありませんが、心血管系疾患の発現が報告されていますので、患者に十分説明のうえ、本剤を投与してください。

発現機序・背景

心血管系疾患の発現率増加は、従来から、高血圧、2型糖尿病、喫煙、脂質異常症等がリスク因子とされていますが、関節リウマチによる慢性炎症も心血管系疾患に関連することが示されています。
因果関係は不明ですが、本剤の臨床試験においても、判定済み主要心血管イベント(判定済みMACE)※の発現が報告されています。

※海外第II相試験及び国際共同第III相試験の併合解析におけるMACEは、心血管死、非致死的心筋梗塞及び非致死的脳卒中と定義した。独立した心血管系安全性評価判定委員会(CVEAC)が各試験で報告されたすべての潜在的MACEを定期的に評価・判定し、潜在的MACEが認められた各被験者をいずれかの主要カテゴリー(心血管死、非致死的心筋梗塞又は非致死的脳卒中)に分類した。CVEACによって判定されたMACEを「判定済みMACE」とした。

参考(添付文書「15.1 臨床使用に基づく情報」より)

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)の発現率について、トファシチニブクエン酸塩のTNF阻害剤群に対するハザード比(95%信頼区間)は1.33(0.91、1.94)であり、95%信頼区間上限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ます。

発現状況

＜判定済み主要心血管イベント（判定済みMACE）＞

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における発現例数に基づく曝露量で調整した判定済みMACEの発現率は全体集団では0.5/100人年であり、日本人集団では0.3/100人年でした†。

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群における判定済みMACEの発現割合は全体集団では0.9%（32/3,691例）、日本人集団では0.4%（1/229例）でした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● 判定済みMACEの発現例数に基づく曝露量で調整した発現率
（海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団）

	ジセレカ群			他の試験治療群※
	200mg群（2,267例）（曝露量：人年＝4047.72）	100mg群（1,647例）（曝露量：人年＝2032.94）	全体群（3,691例）（曝露量：人年＝6080.66）	（1,197例）（曝露量：人年＝658.54）
発現率（/100人年）	0.5	0.6	0.5	0.8

※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

● 判定済みMACEの発現割合
（海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団）

有害事象名	ジセレカ群			他の試験治療群※
	200mg群（2,267例）	100mg群（1,647例）	全体群（3,691例）	（1,197例）
治療下で発現したMACE	19(0.8)	13(0.8)	32(0.9)	5(0.4)
心血管死	6(0.3)	4(0.2)	10(0.3)	0
非致死的心筋梗塞	4(0.2)	5(0.3)	9(0.2)	2(0.2)
非致死的脳卒中	10(0.4)	4(0.2)	14(0.4)	3(0.3)

例数（%）
MedDRA version 22.0
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

＜脂質代謝異常＞

海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群におけるGrade 3以上の空腹時コレステロール増加の発現割合は、全体集団ではGrade 3が0.3%（12/3,483例）、Grade 4が0.1%未満（1/3,483例）でした。日本人集団（225例）では、Grade 3以上の空腹時コレステロール増加は認められませんでした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● Grade 3以上の空腹時コレステロール増加の発現割合
（海外第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団）

重症度	ジセレカ群			他の試験治療群※（1,090例）
	200mg群（2,127例）	100mg群（1,537例）	全体群（3,483例）	
Grade 3	11（0.5）	1（＜0.1）	12（0.3）	0
Grade 4	0	1（＜0.1）	1（＜0.1）	0

例数（%）
CTCAE version 4.03
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

【参考】コレステロール増加の判定基準（CTCAE version 4.03）

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
コレステロール（mg/dL）	＞基準値上限～300	＞300～400	＞400～500	＞500	—

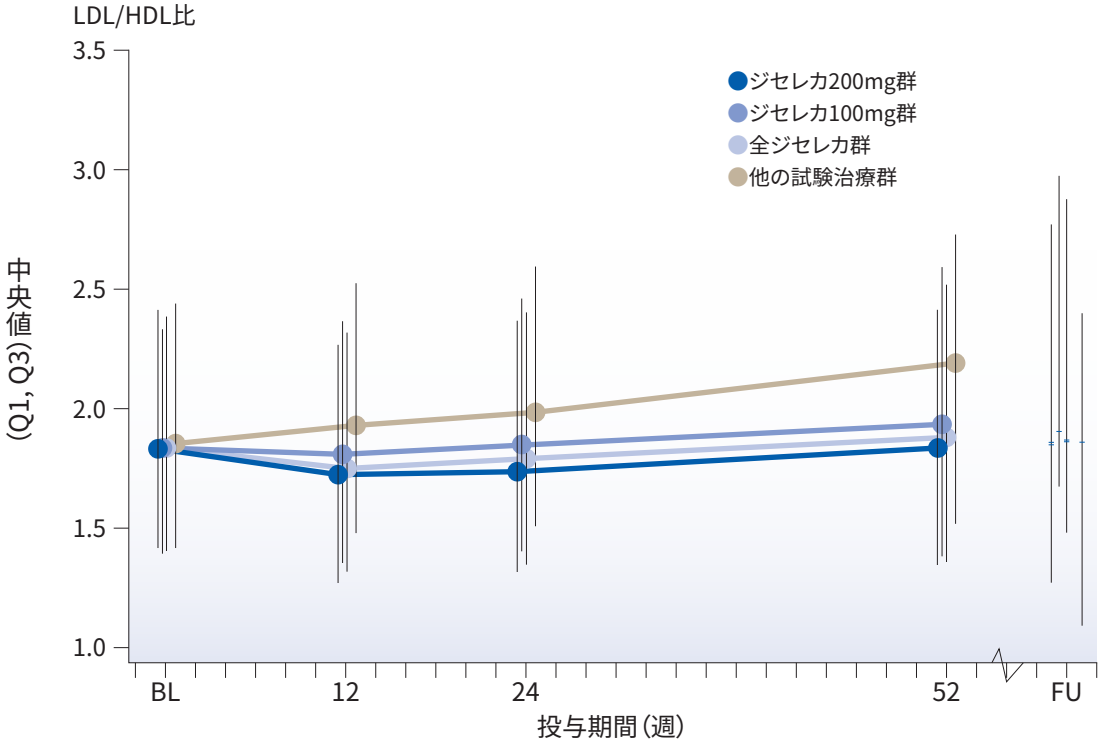
有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版より引用、改変
JCOGホームページ　http://www.jcog.jp/

参考

国際共同第III相試験における併合主試験（FINCH 1、FINCH 2、FINCH 3試験）では、ジセレカの用量依存的に総コレステロール値及びHDL値の増加がみられました。また、わずかにLDL値が増加しましたが、LDL/HDL比は概ね一定でした。脂質検査値の変化は本剤の投与開始から最初の12週間に認められ、その後は安定して推移しました*。

*本併合解析に含まれる3試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
FINCH 1試験：2018年10月8日、FINCH 2試験：完了、FINCH 3試験：2018年10月8日

● 来院日別のLDL/HDL比（中央値）の推移（国際共同第III相試験：FINCH 1、FINCH 2、FINCH 3試験の併合解析、ランダム化別患者、全体集団）



	BL	12	24	52	FU
ジセレカ200mg群（例）	1122	1120	1051	303	33
ジセレカ100mg群（例）	773	761	699	210	15
全ジセレカ群（例）	1895	1881	1750	513	48
他の試験治療群（例）	934	913	802	91	28

Q1: 第1四分位、Q3: 第3四分位、BL: ベースライン、FU: 追跡期間

⑪横紋筋融解症、ミオパチー

対処方法

- 本剤投与中に、筋障害に関連するクレアチンホスホキナーゼ(CPK)値の増加が現れることがあるので、CPK増加を認めた場合には観察を行い、適切な処置を行ってください。

患者への指導

- 手足や全身の筋肉痛、しびれ、尿の色が赤褐色になるなどの症状があらわれた場合、病院に連絡するようご指導ください。

発現機序・背景

他のJAK阻害剤と同様に、本剤の臨床試験においてCPK増加が報告されています。

発現状況

＜CPK増加＞

海外第II相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者の全ジセレカ群におけるGrade 3及びGrade 4のCPK増加の発現割合は、全体集団ではGrade 3が0.9％(29/3,126例)、Grade 4が0.6％(18/3,126例)、日本人集団ではGrade 3が0.4%(1/229例)、Grade 4が0.9%(2/229例)でした†。第II/III相安全性解析対象集団の主要な臨床試験併合データセットにおいて、本剤投与に起因するCPK上昇を伴う横紋筋融解症又はミオパチーは認められませんでした。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● Grade 3及びGrade 4のCPK増加の発現割合
(海外第II相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団)

重症度	ジセレカ群			他の試験治療群※ (1,031例)
	200mg群 (1,769例)	100mg群 (1,363例)	全体群 (3,126例)	
Grade 3	18(1.0)	11(0.8)	29(0.9)	6(0.6)
Grade 4	11(0.6)	7(0.5)	18(0.6)	0

例数(%)
CTCAE version 4.03
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

【参考】CPK増加の判定基準（CTCAE version 4.03）

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
CPK	＞基準値上限 ～基準値上限 の2.5倍	＞基準値上限 の2.5倍～5倍	＞基準値上限 の5倍～10倍	＞基準値上限 の10倍	—

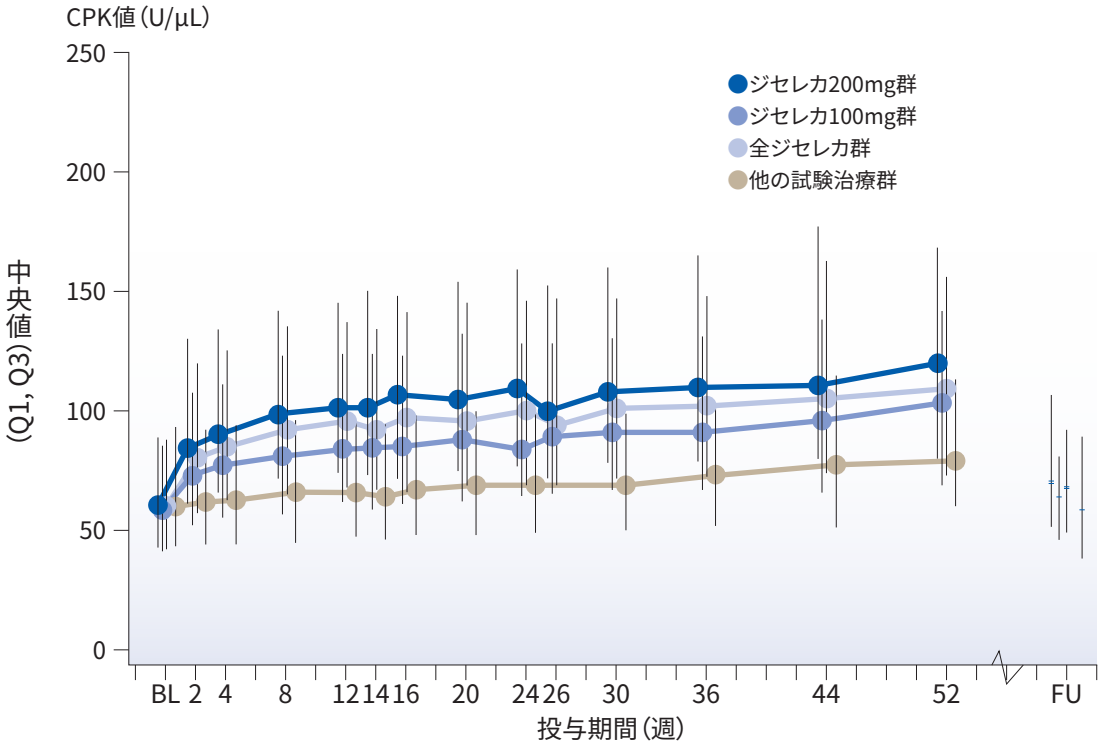
有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ　http://www.jcog.jp/

参考

国際共同第III相試験における併合主試験(FINCH1、FINCH2、FINCH3試験)では、ジセレカ群のCPK値(中央値)が増加しました。CPK値の中央値(Q1、Q3)は、全投与群で評価期間を通して正常範囲内で推移しました*。

＊本併合解析に含まれる3試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
FINCH1試験：2018年10月8日、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：2018年10月8日

● 来院日別のCPK値（中央値）の推移（国際共同第III相試験：FINCH1、FINCH2、FINCH3試験の併合解析、ランダム化別患者、全体集団）



ジセレカ200mg群（例）:	1248	1220	1228	1200	1177	570	1147	1127	1098	412	792	633	449	313	100
ジセレカ100mg群（例）:	839	827	816	815	789	580	762	748	729	409	547	446	303	218	75
全ジセレカ群（例）:	2087	2047	2044	2015	1966	1150	1909	1875	1827	821	1339	1079	752	531	175
他の試験治療群（例）:	1039	1019	1001	986	952	527	880	855	836		252	199	143	93	118

Q1: 第1四分位、Q3: 第3四分位、BL: ベースライン、FU: 追跡期間

⑫低リン血症

対処方法

- 本剤投与中に、血清リン濃度の臨床検査値異常が報告されていますので、低リン血症を認めた場合には観察を行い、適切な処置を行ってください。

発現機序・背景

機序は不明ですが、本剤の臨床試験において、血清リン濃度の臨床検査値異常が報告されています。

発現状況

海外第 II 相試験及び国際共同第 III 相試験の併合安全性解析集団治療別におけるGrade 3及びGrade 4の血清リン濃度低下の発現割合は、全体集団ではGrade 3が2.0%(73/3,677例)、Grade 4が0.1%未満(1/3,677例)、日本人集団ではGrade 3が2.2%(5/229例)であり、Grade 4は認められませんでした†。

†併合解析に含まれる7試験のデータカットオフ日は以下のとおりであった。
DARWIN1試験：完了、DARWIN2試験：完了、DARWIN3試験：2019年4月26日、FINCH1試験：完了、FINCH2試験：完了、FINCH3試験：完了、FINCH4試験：2019年9月16日

● Grade 3及びGrade 4の血清リン濃度低下の発現割合
(海外第 II 相試験及び国際共同第III相試験の併合安全性解析集団治療別患者における全体集団)

重症度	ジセレカ群			他の試験治療群※ (1,189例)
	200mg群 (2,256例)	100mg群 (1,640例)	全体群 (3,677例)	
Grade 3	48(2.1)	26(1.6)	73(2.0)	6(0.5)
Grade 4	1(＜0.1)	0	1(＜0.1)	0

例数(%)
CTACAE version 4.03
※他の試験治療群：プラセボ±MTX又はcsDMARD、及びMTX単独

【参考】血清リン濃度低下の判定基準(CTCAE version 4.03)

臨床検査	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
低リン酸血症 (mg/dL)※	＜基準値下限 ～2.5	＜2.5～2.0	＜2.0～1.0	＜1.0	死亡

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG 版より引用、改変
JCOGホームページ　http://www.jcog.jp/

※血清リン濃度

1. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象(12週時)

海外第II相試験及び国際共同第III相試験で本剤が投与された併合安全性解析集団ランダム化別患者において、投与開始から最初の12週間で2,398例中457例(19.1%)に治験医師が因果関係ありと判断した有害事象が認められました。

第II/III相試験※(全体集団)	合計
安全性解析集団(ランダム化別患者)ジセレカ群例数	2,398
治験医師が最初の12週間に因果関係ありと判断した有害事象発現例数(%)	457(19.1)

※海外第II相試験(DARWIN1、DARWIN2、DARWIN3試験)、国際共同第III相試験(FINCH1、FINCH2、FINCH3、FINCH4試験)

治験医師がジセレカ投与との因果関係ありと判断した有害事象(12週時)

治験医師が最初の12週間に因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n=2,398)		日本人集団(n=154)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害				
白血球減少症	17(0.7)	0	2(1.3)	0
リンパ球減少症	15(0.6)	1(<0.1)	0	0
好中球減少症	14(0.6)	3(0.1)	1(0.6)	1(0.6)
貧血	4(0.2)	0	1(0.6)	0
血小板減少症	3(0.1)	0	1(0.6)	0
骨髄機能不全	1(<0.1)	1(<0.1)	1(0.6)	1(0.6)
心臓障害				
動悸	1(<0.1)	0	0	0
洞性徐脈	1(<0.1)	0	0	0
耳および迷路障害				
回転性めまい	2(<0.1)	0	1(0.6)	0
耳鳴	1(<0.1)	0	0	0
眼障害				
アレルギー性結膜炎	1(<0.1)	0	0	0
眼乾燥	1(<0.1)	0	0	0
角膜炎	1(<0.1)	0	0	0
胃腸障害				
悪心	79(3.3)	1(<0.1)	3(1.9)	0
上腹部痛	20(0.8)	2(<0.1)	1(0.6)	0
下痢	15(0.6)	1(<0.1)	1(0.6)	0
消化不良	17(0.7)	0	1(0.6)	0
腹部不快感	10(0.4)	0	3(1.9)	0
口腔内潰瘍形成	9(0.4)	1(<0.1)	0	0
口内炎	6(0.3)	0	1(0.6)	0
腹痛	7(0.3)	0	0	0
便秘	8(0.3)	0	0	0
嘔吐	6(0.3)	0	0	0
心窩部不快感	6(0.3)	0	0	0
胃食道逆流性疾患	5(0.2)	0	1(0.6)	0
アフタ性潰瘍	5(0.2)	0	1(0.6)	0
胃炎	4(0.2)	0	0	0

治験医師が最初の12週間に因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n=2,398)		日本人集団(n=154)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
口内乾燥	3(0.1)	0	1(0.6)	0
鼓腸	3(0.1)	0	0	0
酸消化性障害	1(<0.1)	0	0	0
慢性胃炎	1(<0.1)	0	1(0.6)	0
齲歯	1(<0.1)	0	1(0.6)	0
おくび	1(<0.1)	0	0	0
排便回数増加	1(<0.1)	0	0	0
胃腸障害	1(<0.1)	0	0	0
歯肉出血	1(<0.1)	0	0	0
口唇びらん	1(<0.1)	0	0	0
巨大結腸	1(<0.1)	0	0	0
口腔粘膜びらん	1(<0.1)	0	0	0
逆流性胃炎	1(<0.1)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	9(0.4)	0	0	0
倦怠感	3(0.1)	0	2(1.3)	0
末梢性浮腫	3(0.1)	0	0	0
薬物不耐性	3(0.1)	1(<0.1)	0	0
インフルエンザ様疾患	3(0.1)	0	0	0
注射部位内出血	2(<0.1)	0	1(0.6)	0
発熱	2(<0.1)	0	0	0
無力症	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
胸部不快感	1(<0.1)	0	0	0
顔面浮腫	1(<0.1)	0	0	0
熱感	1(<0.1)	0	0	0
治癒不良	1(<0.1)	0	0	0
炎症	1(<0.1)	0	0	0
注射部位疼痛	1(<0.1)	0	0	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	5(0.2)	0	3(1.9)	0
胆汁うっ滞性肝炎	1(<0.1)	0	0	0
肝毒性	1(<0.1)	0	0	0

治験医師が最初の12週間に因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝2,398)		日本人集団(n=154)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
高トランスアミナーゼ血症	1(＜0.1)	0	0	0
免疫系障害				
過敏症	1(＜0.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	20(0.8)	0	7(4.5)	0
上気道感染	15(0.6)	0	3(1.9)	0
尿路感染	9(0.4)	0	0	0
気管支炎	7(0.3)	0	1(0.6)	0
肺炎	8(0.3)	5(0.2)	1(0.6)	1(0.6)
胃腸炎	7(0.3)	0	1(0.6)	0
咽頭炎	6(0.3)	1(＜0.1)	2(1.3)	1(0.6)
帯状疱疹	4(0.2)	0	0	0
副鼻腔炎	5(0.2)	0	0	0
膀胱炎	5(0.2)	0	2(1.3)	0
インフルエンザ	3(0.1)	0	2(1.3)	0
口腔ヘルペス	3(0.1)	0	0	0
爪囲炎	4(0.2)	1(＜0.1)	0	0
蜂巣炎	3(0.1)	0	0	0
結膜炎	2(＜0.1)	0	0	0
歯膿瘍	2(＜0.1)	0	0	0
ウイルス性上気道感染	2(＜0.1)	0	0	0
皮膚真菌感染	2(＜0.1)	0	0	0
単純ヘルペス	1(＜0.1)	0	0	0
扁桃炎	2(＜0.1)	0	0	0
カンジダ感染	1(＜0.1)	0	0	0
爪真菌症	1(＜0.1)	0	0	0
精巣上体炎	1(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
丹毒	1(＜0.1)	0	0	0
歯肉炎	1(＜0.1)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	1(＜0.1)	0	0	0
喉頭炎	1(＜0.1)	0	0	0
限局性感染	1(＜0.1)	0	0	0
下気道感染	1(＜0.1)	0	0	0
眼部単純ヘルペス	1(＜0.1)	0	0	0
中耳炎	1(＜0.1)	0	0	0
レンサ球菌咽頭炎	1(＜0.1)	0	0	0
咽頭扁桃炎	1(＜0.1)	0	0	0
気道感染	1(＜0.1)	0	0	0
敗血症性ショック	1(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
尿道炎	1(＜0.1)	0	0	0
膣感染	1(＜0.1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
過量投与	2(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
偶発的過量投与	1(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
大腿骨頸部骨折	1(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
舌損傷	1(＜0.1)	0	0	0
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18(0.8)	3(0.1)	1(0.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	16(0.7)	0	0	0
肝酵素上昇	8(0.3)	1(＜0.1)	2(1.3)	1(0.6)

治験医師が最初の12週間に因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝2,398)		日本人集団(n=154)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7(0.3)	2(＜0.1)	3(1.9)	1(0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	4(0.2)	0	0	0
リパーゼ増加	4(0.2)	3(0.1)	0	0
好中球数減少	3(0.1)	0	0	0
リンパ球数減少	1(＜0.1)	1(＜0.1)	1(0.6)	1(0.6)
腎クレアチニンクリアランス減少	2(＜0.1)	0	0	0
白血球数減少	2(＜0.1)	0	1(0.6)	0
血中コレステロール増加	2(＜0.1)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	2(＜0.1)	0	0	0
肝機能検査値異常	2(＜0.1)	0	1(0.6)	0
肝機能検査値上昇	2(＜0.1)	0	2(1.3)	0
血圧上昇	1(＜0.1)	0	0	0
心電図QT延長	1(＜0.1)	0	0	0
好中球数増加	1(＜0.1)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
体重増加	1(＜0.1)	0	0	0
アミラーゼ増加	1(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
血中アルカリホスファターゼ異常	1(＜0.1)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1(＜0.1)	0	0	0
血中ビリルビン増加	1(＜0.1)	0	1(0.6)	0
血中カルシウム増加	1(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
細胞マーカー増加	1(＜0.1)	0	1(0.6)	0
心電図PR短縮	1(＜0.1)	0	0	0
低比重リポ蛋白増加	1(＜0.1)	0	1(0.6)	0
後骨髄球数増加	1(＜0.1)	0	0	0
血小板数減少	1(＜0.1)	0	0	0
血小板数増加	1(＜0.1)	0	0	0
代謝および栄養障害				
高コレステロール血症	10(0.4)	0	0	0
高トリグリセリド血症	9(0.4)	0	0	0
食欲減退	8(0.3)	0	0	0
脂質異常症	4(0.2)	0	2(1.3)	0
高脂血症	2(＜0.1)	0	0	0
食欲亢進	1(＜0.1)	0	0	0
体液貯留	1(＜0.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織				
関節リウマチ	2(＜0.1)	1(＜0.1)	1(0.6)	0
関節痛	2(＜0.1)	0	0	0
滑液包炎	1(＜0.1)	0	0	0
指炎	1(＜0.1)	0	0	0
関節腫脹	1(＜0.1)	0	0	0
筋骨格痛	1(＜0.1)	0	0	0
筋肉痛	1(＜0.1)	0	0	0
四肢痛	1(＜0.1)	0	0	0
リウマチ障害	1(＜0.1)	0	0	0
神経系障害				
頭痛	26(1.1)	1(＜0.1)	2(1.3)	0
浮動性めまい	10(0.4)	0	2(1.3)	0
傾眠	6(0.3)	0	1(0.6)	0
味覚異常	4(0.2)	0	0	0

治験医師が最初の12週間に因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団（n＝2,398）		日本人集団（n＝154）	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
錯感覚	2(＜0.1)	0	0	0
注意力障害	1(＜0.1)	0	0	0
体位性めまい	1(＜0.1)	0	0	0
片頭痛	1(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
味覚障害	1(＜0.1)	0	0	0
精神障害				
不安	3(0.1)	0	0	0
不眠症	1(＜0.1)	0	0	0
うつ病	1(＜0.1)	0	0	0
リビドー亢進	1(＜0.1)	0	0	0
腎および尿路障害				
非感染性膀胱炎	1(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
排尿困難	1(＜0.1)	0	0	0
頻尿	1(＜0.1)	0	0	0
腎機能障害	1(＜0.1)	0	1(0.6)	0
腎臓痛	1(＜0.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
口腔咽頭痛	3(0.1)	0	2(1.3)	0
咳嗽	1(＜0.1)	0	0	0
呼吸困難	1(＜0.1)	1(＜0.1)	0	0
カタル	1(＜0.1)	0	1(0.6)	0
しゃっくり	1(＜0.1)	0	0	0
咽頭潰瘍	1(＜0.1)	0	0	0
胸水	1(＜0.1)	0	0	0
上気道咳嗽症候群	1(＜0.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	26(1.1)	0	1(0.6)	0
発疹	3(0.1)	0	0	0
ざ瘡	4(0.2)	0	2(1.3)	0
そう痒症	1(＜0.1)	0	0	0
皮膚乾燥	2(＜0.1)	0	0	0
多汗症	2(＜0.1)	0	0	0
皮膚嚢腫	1(＜0.1)	0	0	0
皮膚炎	1(＜0.1)	0	0	0
水泡性皮膚炎	1(＜0.1)	0	0	0
毛髪成長異常	1(＜0.1)	0	0	0
色素沈着障害	1(＜0.1)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1(＜0.1)	0	0	0
皮膚刺激	1(＜0.1)	0	0	0
顔面腫脹	1(＜0.1)	0	0	0
血管障害				
高血圧	3(0.1)	1(＜0.1)	0	0
ほてり	1(＜0.1)	0	0	0
静脈炎	1(＜0.1)	0	0	0

MedDRA Version 22.0

2. 治験医師が因果関係ありと判断した有害事象(全投与期間)

海外第II相試験及び国際共同第III相試験において、本剤が投与された併合安全性解析集団治療別患者3,691例中1,289例(34.9%)に治験医師が因果関係ありと判断した有害事象が認められました。

第II/III相試験※(全体集団)	合計
安全性解析集団(治療別患者)ジセレカ群例数	3,691
治験医師が因果関係ありと判断した有害事象発現例数(%)	1,289(34.9)

※海外第II相試験(DARWIN1、DARWIN2、DARWIN3試験)、国際共同第III相試験(FINCH1、FINCH2、FINCH3、FINCH4試験)

治験医師がジセレカ投与との因果関係ありと判断した有害事象(全投与期間)

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n=3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害				
リンパ球減少症	66(1.8)	11(0.3)	1(0.4)	0
白血球減少症	57(1.5)	3(<0.1)	3(1.3)	0
好中球減少症	34(0.9)	7(0.2)	2(0.9)	2(0.9)
貧血	33(0.9)	2(<0.1)	3(1.3)	0
血小板減少症	8(0.2)	2(<0.1)	1(0.4)	0
白血球増加症	2(<0.1)	0	0	0
鉄欠乏性貧血	2(<0.1)	0	2(0.9)	0
汎血球減少症	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
無顆粒球症	1(<0.1)	0	0	0
大球性貧血	1(<0.1)	0	0	0
骨髄機能不全	1(<0.1)	1(<0.1)	1(0.4)	1(0.4)
リンパ節症	1(<0.1)	0	0	0
大赤血球症	1(<0.1)	0	0	0
白血球障害	1(<0.1)	0	0	0
心臓障害				
洞性徐脈	9(0.2)	0	0	0
急性心筋梗塞	3(<0.1)	3(<0.1)	0	0
心室性期外収縮	2(<0.1)	0	1(0.4)	0
第一度房室ブロック	2(<0.1)	0	0	0
左室肥大	2(<0.1)	0	0	0
心筋虚血	2(<0.1)	0	0	0
動悸	1(<0.1)	0	0	0
狭心症	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
不安定狭心症	1(<0.1)	0	0	0
冠動脈硬化症	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
徐脈	1(<0.1)	0	0	0
両脚ブロック	1(<0.1)	0	0	0
左脚ブロック	1(<0.1)	0	0	0
冠動脈疾患	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
冠動脈狭窄	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
期外収縮	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
心筋梗塞	1(<0.1)	0	0	0
ストレス心筋症	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
上室性期外収縮	1(<0.1)	0	0	0
上室性頻拍	1(<0.1)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性疾患				
V型高脂血症	2(<0.1)	0	0	0
耳および迷路障害				
回転性めまい	5(0.1)	0	1(0.4)	0
耳痛	1(<0.1)	0	0	0
耳鳴	1(<0.1)	0	0	0
内分泌障害				
甲状腺腫瘤	1(<0.1)	0	0	0
眼障害				
白内障	2(<0.1)	0	0	0
眼乾燥	2(<0.1)	0	0	0
眼瞼炎	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
結膜下出血	1(<0.1)	0	0	0
アレルギー性結膜炎	1(<0.1)	0	0	0
眼そう痒症	1(<0.1)	0	0	0
虹彩炎	1(<0.1)	0	0	0
角膜炎	1(<0.1)	0	0	0
近視	1(<0.1)	0	0	0
眼瞼腫脹	1(<0.1)	0	0	0
視力低下	1(<0.1)	0	0	0
胃腸障害				
悪心	111(3.0)	1(<0.1)	8(3.5)	0
上腹部痛	34(0.9)	2(<0.1)	2(0.9)	0
下痢	27(0.7)	1(<0.1)	2(0.9)	0
消化不良	24(0.7)	0	1(0.4)	0
嘔吐	18(0.5)	1(<0.1)	0	0
腹痛	18(0.5)	1(<0.1)	1(0.4)	0
腹部不快感	15(0.4)	0	6(2.6)	0
口内炎	14(0.4)	0	7(3.1)	0
口腔内潰瘍形成	12(0.3)	1(<0.1)	0	0
便秘	13(0.4)	0	1(0.4)	0
胃炎	11(0.3)	0	0	0
アフタ性潰瘍	11(0.3)	0	1(0.4)	0
胃食道逆流性疾患	9(0.2)	0	1(0.4)	0

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
心窩部不快感	8(0.2)	0	0	0
口内乾燥	7(0.2)	0	1(0.4)	0
慢性胃炎	5(0.1)	0	1(0.4)	0
鼓腸	5(0.1)	0	0	0
齲歯	3(<0.1)	0	2(0.9)	0
胃腸障害	2(<0.1)	0	0	0
口唇水疱	2(<0.1)	0	0	0
胃潰瘍	2(<0.1)	0	0	0
びらん性胃炎	2(<0.1)	0	0	0
過敏性腸症候群	2(<0.1)	0	0	0
膵炎	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
急性膵炎	2(<0.1)	2(<0.1)	0	0
消化性潰瘍	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
腹部膨満	1(<0.1)	0	0	0
口角口唇炎	1(<0.1)	0	0	0
胃障害	1(<0.1)	0	0	0
酸消化性障害	1(<0.1)	0	0	0
歯髄障害	1(<0.1)	0	0	0
腸憩室	1(<0.1)	0	0	0
穿孔性十二指腸潰瘍	1(<0.1)	1(<0.1)	1(0.4)	1(0.4)
腸炎	1(<0.1)	0	0	0
おくび	1(<0.1)	0	0	0
排便回数増加	1(<0.1)	0	0	0
胃穿孔	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
胃ポリープ	1(<0.1)	0	0	0
胃腸の炎症	1(<0.1)	0	0	0
歯肉出血	1(<0.1)	0	0	0
血便排泄	1(<0.1)	0	0	0
出血性びらん性胃炎	1(<0.1)	0	0	0
口唇障害	1(<0.1)	0	0	0
口唇びらん	1(<0.1)	0	0	0
口唇潰瘍	1(<0.1)	0	0	0
巨大結腸	1(<0.1)	0	0	0
口唇腫脹	1(<0.1)	0	0	0
嚥下痛	1(<0.1)	0	0	0
潰瘍性食道炎	1(<0.1)	0	0	0
口腔粘膜びらん	1(<0.1)	0	0	0
慢性膵炎	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
逆流性胃炎	1(<0.1)	0	0	0
歯痛	1(<0.1)	0	0	0
上部消化管出血	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	22(0.6)	0	0	0
発熱	10(0.3)	0	0	0
薬物不耐性	8(0.2)	2(<0.1)	0	0
無力症	4(0.1)	1(<0.1)	0	0
末梢性浮腫	5(0.1)	0	0	0
インフルエンザ様疾患	5(0.1)	0	0	0
注射部位内出血	4(0.1)	0	2(0.9)	0
倦怠感	4(0.1)	0	2(0.9)	0

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
治癒不良	2(<0.1)	0	0	0
非心臓性胸痛	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
注射部位紅斑	1(<0.1)	0	0	0
注射部位疼痛	1(<0.1)	0	0	0
浮腫	1(<0.1)	0	0	0
胸部不快感	1(<0.1)	0	0	0
嚢胞	1(<0.1)	0	0	0
顔面浮腫	1(<0.1)	0	0	0
熱感	1(<0.1)	0	0	0
異常高熱	1(<0.1)	0	0	0
炎症	1(<0.1)	0	0	0
異物感	1(<0.1)	0	0	0
口渇	1(<0.1)	0	0	0
肝胆道系障害				
肝機能異常	14(0.4)	2(<0.1)	7(3.1)	1(0.4)
高トランスアミナーゼ血症	4(0.1)	0	0	0
脂肪肝	4(0.1)	0	2(0.9)	0
肝炎	3(<0.1)	2(<0.1)	0	0
胆石症	3(<0.1)	0	0	0
肝毒性	3(<0.1)	1(<0.1)	0	0
急性胆嚢炎	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
薬物性肝障害	2(<0.1)	0	0	0
肝障害	2(<0.1)	0	0	0
非アルコール性脂肪性肝疾患	2(<0.1)	0	0	0
胆道ジスキネジア	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
胆嚢炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
胆汁うっ滞性肝炎	1(<0.1)	0	0	0
免疫系障害				
過敏症	3(<0.1)	1(<0.1)	0	0
オーバーラップ症候群	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
季節性アレルギー	1(<0.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	94(2.5)	0	35(15.3)	0
上気道感染	88(2.4)	4(0.1)	8(3.5)	0
尿路感染	75(2.0)	1(<0.1)	0	0
気管支炎	72(2.0)	5(0.1)	5(2.2)	0
帯状疱疹	65(1.8)	2(<0.1)	8(3.5)	1(0.4)
肺炎	36(1.0)	17(0.5)	7(3.1)	3(1.3)
副鼻腔炎	34(0.9)	0	3(1.3)	0
咽頭炎	28(0.8)	1(<0.1)	6(2.6)	1(0.4)
潜伏結核	29(0.8)	0	2(0.9)	0
インフルエンザ	23(0.6)	1(<0.1)	7(3.1)	0
胃腸炎	22(0.6)	1(<0.1)	3(1.3)	0
膀胱炎	22(0.6)	0	7(3.1)	0
口腔ヘルペス	15(0.4)	0	1(0.4)	0
気道感染	16(0.4)	0	0	0
蜂巣炎	13(0.4)	6(0.2)	1(0.4)	0
ウイルス性上気道感染	11(0.3)	0	0	0
爪囲炎	9(0.2)	1(<0.1)	1(0.4)	0
結膜炎	8(0.2)	0	0	0

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
咽頭扁桃炎	9(0.2)	0	0	0
単純ヘルペス	7(0.2)	1(<0.1)	1(0.4)	0
扁桃炎	6(0.2)	1(<0.1)	1(0.4)	1(0.4)
ウイルス性気道感染	7(0.2)	0	0	0
鼻炎	6(0.2)	0	1(0.4)	0
丹毒	6(0.2)	0	0	0
ウイルス感染	6(0.2)	0	0	0
急性副鼻腔炎	6(0.2)	0	1(0.4)	0
皮膚真菌感染	5(0.1)	0	0	0
中耳炎	6(0.2)	0	2(0.9)	0
耳感染	5(0.1)	0	0	0
歯肉炎	5(0.1)	0	4(1.7)	0
喉頭炎	5(0.1)	0	0	0
下気道感染	5(0.1)	2(<0.1)	0	0
口腔カンジダ症	5(0.1)	0	0	0
細菌性気管支炎	5(0.1)	0	2(0.9)	0
せつ	3(<0.1)	0	0	0
限局性感染	5(0.1)	1(<0.1)	0	0
歯周炎	5(0.1)	0	1(0.4)	0
急性腎盂腎炎	5(0.1)	2(<0.1)	0	0
歯膿瘍	4(0.1)	0	0	0
歯感染	4(0.1)	0	0	0
気管炎	5(0.1)	0	0	0
膿痂疹	3(<0.1)	0	0	0
レンサ球菌咽頭炎	3(<0.1)	0	0	0
膣感染	3(<0.1)	0	0	0
毛包炎	3(<0.1)	0	1(0.4)	0
麦粒腫	3(<0.1)	0	0	0
爪真菌症	2(<0.1)	0	0	0
外耳炎	3(<0.1)	0	0	0
腎盂腎炎	3(<0.1)	2(<0.1)	2(0.9)	2(0.9)
足部白癬	3(<0.1)	0	2(0.9)	0
カンジダ感染	2(<0.1)	0	0	0
憩室炎	2(<0.1)	1(<0.1)	1(0.4)	1(0.4)
ウイルス性胃腸炎	2(<0.1)	0	0	0
クリプトコッカス性肺炎	2(<0.1)	0	1(0.4)	0
皮膚感染	2(<0.1)	0	0	0
外陰膣炎	2(<0.1)	0	0	0
四肢膿瘍	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
体部白癬	2(<0.1)	0	1(0.4)	0
慢性扁桃炎	2(<0.1)	0	0	0
陰部ヘルペス	2(<0.1)	0	0	0
咬傷感染	2(<0.1)	0	0	0
食道カンジダ症	2(<0.1)	1(<0.1)	1(0.4)	0
眼部単純ヘルペス	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
細菌性肺炎	2(<0.1)	1(<0.1)	2(0.9)	0
敗血症	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
敗血症性ショック	2(<0.1)	2(<0.1)	0	0
水痘	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
感染性関節炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
ウイルス性気管支炎	1(<0.1)	0	0	0
消化管感染	1(<0.1)	0	0	0
肺炎球菌性肺炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
結核	1(<0.1)	0	0	0
外陰部膣カンジダ症	1(<0.1)	0	0	0
腹部感染	1(<0.1)	0	0	0
顎膿瘍	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
細菌性関節炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
細菌感染	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
細菌尿	1(<0.1)	0	0	0
バルトリン腺炎	1(<0.1)	0	0	0
感染性滑液包炎	1(<0.1)	0	0	0
よう	1(<0.1)	0	0	0
細菌性結膜炎	1(<0.1)	0	0	0
ウイルス性耳感染	1(<0.1)	0	0	0
精巣上体炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
大腸菌性尿路感染	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
硬膜外膿瘍	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
眼瞼感染	1(<0.1)	0	0	0
ヘリコバクター感染	1(<0.1)	0	0	0
播種性帯状疱疹	1(<0.1)	1(<0.1)	1(0.4)	1(0.4)
感染性皮膚嚢腫	1(<0.1)	0	0	0
感染性皮膚潰瘍	1(<0.1)	0	0	0
感染感受性増加	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
リンパ節感染	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
リンパ節結核	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
リンパ管炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
乳腺炎	1(<0.1)	0	0	0
乳様突起炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
肺炎球菌性髄膜炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
結核性髄膜炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
爪感染	1(<0.1)	0	0	0
眼帯状疱疹	1(<0.1)	0	0	0
口腔真菌感染	1(<0.1)	0	0	0
口腔感染	1(<0.1)	0	0	0
中咽頭カンジダ症	1(<0.1)	0	0	0
骨髄炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
脊髄傍膿瘍	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
ウイルス性肺炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
肺結核	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
歯髄炎	1(<0.1)	0	0	0
慢性腎盂腎炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
RSウイルス細気管支炎	1(<0.1)	0	0	0
細菌性気道感染	1(<0.1)	0	0	0
根管感染	1(<0.1)	0	0	0
ブドウ球菌性膿瘍	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
ブドウ球菌性敗血症	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
皮下組織膿瘍	1(<0.1)	0	0	0
硬膜下蓄膿症	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
頭部白癬	1(<0.1)	0	0	0

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
顔面白癬	1(<0.1)	0	0	0
白癬感染	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
舌真菌感染	1(<0.1)	0	0	0
レンサ球菌性扁桃炎	1(<0.1)	0	0	0
気管支炎	1(<0.1)	0	0	0
尿道炎	1(<0.1)	0	0	0
ウイルス性尿路感染症	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
ウイルス性咽頭炎	1(<0.1)	0	0	0
ウイルス性発疹	1(<0.1)	0	0	0
外陰膣真菌感染	1(<0.1)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症				
過量投与	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
腹部創傷離開	1(<0.1)	0	0	0
偶発的過量投与	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
内臓の熱傷	1(<0.1)	0	0	0
大腿骨頸部骨折	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
足骨折	1(<0.1)	0	0	0
インフュージョンリアクション	1(<0.1)	0	0	0
関節損傷	1(<0.1)	0	0	0
四肢損傷	1(<0.1)	0	0	0
爪剥離	1(<0.1)	0	0	0
術後創傷合併症	1(<0.1)	0	0	0
処置合併症	1(<0.1)	0	0	0
胸骨骨折	1(<0.1)	0	0	0
舌損傷	1(<0.1)	0	0	0
歯牙破折	1(<0.1)	0	0	0
臨床検査				
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	79(2.1)	14(0.4)	2(0.9)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	65(1.8)	3(<0.1)	1(0.4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	28(0.8)	4(0.1)	0	0
結核菌群検査陽性	31(0.8)	0	0	0
肝酵素上昇	22(0.6)	1(<0.1)	7(3.1)	1(0.4)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	21(0.6)	3(<0.1)	4(1.7)	1(0.4)
血中コレステロール増加	21(0.6)	0	0	0
リンパ球数減少	18(0.5)	5(0.1)	4(1.7)	3(1.3)
血中クレアチニン増加	16(0.4)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	14(0.4)	4(0.1)	2(0.9)	1(0.4)
低比重リポ蛋白増加	13(0.4)	0	1(0.4)	0
リパーゼ増加	11(0.3)	6(0.2)	0	0
白血球数減少	11(0.3)	0	2(0.9)	0
体重増加	9(0.2)	1(<0.1)	2(0.9)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	8(0.2)	0	0	0
肝機能検査値上昇	7(0.2)	1(<0.1)	3(1.3)	0
好中球数減少	7(0.2)	1(<0.1)	0	0
アミラーゼ増加	6(0.2)	2(<0.1)	0	0
血中テストステロン減少	6(0.2)	0	0	0
血中遊離テストステロン減少	5(0.1)	0	0	0
Bリンパ球数減少	4(0.1)	0	0	0
血中ブドウ糖増加	4(0.1)	0	0	0
Tリンパ球数減少	4(0.1)	0	0	0

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腎クレアチニンクリアランス減少	3(<0.1)	0	0	0
B型肝炎DNA測定陽性	3(<0.1)	1(<0.1)	0	0
肝機能検査異常	3(<0.1)	1(<0.1)	1(0.4)	0
好中球数増加	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
卵胞刺激ホルモン増加	3(<0.1)	0	0	0
血中トリグリセリド増加	3(<0.1)	0	0	0
CD4リンパ球減少	3(<0.1)	0	0	0
CD8リンパ球減少	3(<0.1)	0	0	0
心電図QT延長	2(<0.1)	0	0	0
ヘモグロビン減少	2(<0.1)	0	0	0
血中ビリルビン増加	2(<0.1)	0	1(0.4)	0
血中カルシウム増加	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
細胞マーカー増加	2(<0.1)	0	2(0.9)	0
血小板数減少	2(<0.1)	0	0	0
評価不能な事象	2(<0.1)	0	0	0
血圧上昇	1(<0.1)	0	0	0
血小板数増加	1(<0.1)	0	0	0
Bリンパ球数増加	1(<0.1)	0	0	0
細菌検査陽性	1(<0.1)	0	0	0
抱合ビリルビン増加	1(<0.1)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ異常	1(<0.1)	0	0	0
血中β-Dグルカン増加	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
血中抱合ビリルビン増加	1(<0.1)	0	0	0
血中黄体形成ホルモン減少	1(<0.1)	0	0	0
血中黄体形成ホルモン増加	1(<0.1)	0	0	0
拡張期血圧上昇	1(<0.1)	0	0	0
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1(<0.1)	0	0	0
C反応性蛋白増加	1(<0.1)	0	0	0
コンピュータ断層撮影異常	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
心電図P波逆転	1(<0.1)	0	0	0
心電図PR短縮	1(<0.1)	0	0	0
心電図QRS複合異常	1(<0.1)	0	0	0
心電図QT短縮	1(<0.1)	0	0	0
心電図T波振幅増大	1(<0.1)	0	0	0
ヘマトクリット減少	1(<0.1)	0	0	0
高密度リポ蛋白質(HDL)増加	1(<0.1)	0	0	0
脂質増加	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
後骨髄球数増加	1(<0.1)	0	0	0
単球数減少	1(<0.1)	0	0	0
NK細胞数減少	1(<0.1)	0	0	0
白血球数減少	1(<0.1)	0	0	0
尿沈渣	1(<0.1)	0	0	0
尿中白血球エステラーゼ陽性	1(<0.1)	0	0	0
体重減少	1(<0.1)	0	0	0
白血球数増加	1(<0.1)	0	0	0
代謝および栄養障害				
脂質異常症	48(1.3)	0	8(3.5)	0
高コレステロール血症	47(1.3)	0	1(0.4)	0
高トリグリセリド血症	23(0.6)	0	0	0
高脂血症	15(0.4)	0	2(0.9)	0

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
食欲減退	13(0.4)	0	0	0
食欲亢進	3(<0.1)	0	0	0
後天性混合型高脂血症	2(<0.1)	0	0	0
耐糖能障害	2(<0.1)	0	1(0.4)	0
高リパーゼ血症	2(<0.1)	2(<0.1)	0	0
低ナトリウム血症	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
低リン酸血症	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
2型糖尿病	2(<0.1)	0	0	0
糖尿病	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
異常体重増加	1(<0.1)	0	0	0
体液貯留	1(<0.1)	0	0	0
高アミラーゼ血症	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
高カリウム血症	1(<0.1)	0	0	0
高リン酸塩血症	1(<0.1)	0	0	0
乳糖不耐症	1(<0.1)	0	0	0
ビタミンD欠乏	1(<0.1)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害				
関節リウマチ	24(0.7)	3(<0.1)	7(3.1)	0
関節痛	5(0.1)	0	0	0
背部痛	3(<0.1)	0	0	0
関節炎	2(<0.1)	0	0	0
滑液包炎	2(<0.1)	0	0	0
筋骨格痛	2(<0.1)	0	0	0
筋肉痛	2(<0.1)	0	0	0
関節硬直	1(<0.1)	0	0	0
肋軟骨炎	1(<0.1)	0	0	0
指炎	1(<0.1)	0	0	0
関節腫脹	1(<0.1)	0	0	0
筋力低下	1(<0.1)	0	0	0
筋骨格筋系胸痛	1(<0.1)	0	0	0
骨壊死	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
四肢痛	1(<0.1)	0	0	0
足底筋膜症	1(<0.1)	0	0	0
リウマチ障害	1(<0.1)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)				
皮膚乳頭腫	3(<0.1)	0	0	0
非ホジキンリンパ腫	2(<0.1)	2(<0.1)	0	0
脂肪腫	1(<0.1)	0	0	0
膵臓腺癌	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
肛門性器疣贅	1(<0.1)	0	0	0
胆管癌	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
膀胱癌	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
膀胱腫瘍	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
子宮頸部癌	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
結膜黒色腫	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
子宮内膜癌	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
限局性結節性過形成	1(<0.1)	0	0	0
胃癌	1(<0.1)	1(<0.1)	1(0.4)	1(0.4)
肝臓血管腫	1(<0.1)	0	0	0

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
腎血管筋脂肪腫	1(<0.1)	0	0	0
原発不明癌	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
メラノサイト性母斑	1(<0.1)	0	0	0
髄膜腫	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
肝転移	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
肺転移	1(<0.1)	0	0	0
リンパ節転移	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
新生物	1(<0.1)	0	0	0
食道癌	1(<0.1)	1(<0.1)	1(0.4)	1(0.4)
転移性食道扁平上皮癌	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
膵癌	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
扁平上皮癌	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
子宮平滑筋腫	1(<0.1)	0	0	0
神経系障害				
頭痛	37(1.0)	2(＜0.1)	3(1.3)	0
浮動性めまい	12(0.3)	0	2(0.9)	0
傾眠	7(0.2)	0	1(0.4)	0
味覚異常	6(0.2)	0	0	0
錯感覚	4(0.1)	0	0	0
ヘルペス後神経痛	3(<0.1)	0	0	0
片頭痛	2(<0.1)	1(<0.1)	1(0.4)	0
失神	1(<0.1)	0	0	0
注意力障害	1(<0.1)	0	0	0
体位性めまい	1(<0.1)	0	0	0
異常感覚	1(<0.1)	0	0	0
感覚鈍麻	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
虚血性脳卒中	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
精神障害	1(<0.1)	0	0	0
神経痛	1(<0.1)	0	0	0
神経根障害	1(<0.1)	0	0	0
くも膜下出血	1(<0.1)	0	0	0
味覚障害	1(<0.1)	0	0	0
一過性脳虚血発作	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
振戦	1(<0.1)	0	0	0
妊娠、産褥および周産期の状態				
自然流産	3(<0.1)	2(<0.1)	1(0.4)	0
不全流産	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
精神障害				
不安	4(0.1)	0	0	0
うつ病	4(0.1)	0	0	0
不眠症	2(<0.1)	0	0	0
リビドー亢進	1(<0.1)	0	0	0
腎および尿路障害				
腎結石	4(0.1)	0	0	0
腎機能障害	3(<0.1)	0	2(0.9)	0
腎不全	2(<0.1)	0	0	0
慢性腎臓病	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
排尿困難	2(<0.1)	0	0	0
腎嚢胞	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
非感染性膀胱炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
急速進行性糸球体腎炎	1(<0.1)	0	0	0
血尿	1(<0.1)	0	0	0
水腎症	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
白血球尿	1(<0.1)	0	0	0
頻尿	1(<0.1)	0	0	0
腎臓痛	1(<0.1)	0	0	0
尿細管間質性腎炎	1(<0.1)	0	0	0
生殖系および乳房障害				
前立腺炎	3(<0.1)	0	0	0
乳房腫瘤	2(<0.1)	0	0	0
子宮腺筋症	1(<0.1)	0	0	0
無月経	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
遅発月経	1(<0.1)	0	0	0
閉経後出血	1(<0.1)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咳嗽	14(0.4)	0	2(0.9)	0
口腔咽頭痛	10(0.3)	0	3(1.3)	0
呼吸器障害	9(0.2)	0	0	0
上気道の炎症	6(0.2)	4(0.1)	3(1.3)	0
呼吸困難	5(0.1)	3(<0.1)	0	0
肺塞栓症	5(0.1)	4(0.1)	0	0
肺腫瘤	4(0.1)	0	3(1.3)	0
気管支障害	2(<0.1)	0	0	0
慢性閉塞性肺疾患	2(<0.1)	0	0	0
労作性呼吸困難	2(<0.1)	0	0	0
間質性肺疾患	2(<0.1)	2(<0.1)	0	0
肺臓炎	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
急性呼吸不全	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
アレルギー性気管支炎	1(<0.1)	0	0	0
カタル	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
鼻出血	1(<0.1)	0	0	0
しゃっくり	1(<0.1)	0	0	0
上気道分泌増加	1(<0.1)	0	0	0
肺硬化	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
鼻閉	1(<0.1)	0	0	0
咽頭潰瘍	1(<0.1)	0	0	0
胸水	1(<0.1)	0	0	0
肺線維症	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
肺結節性リンパ過形成	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
アレルギー性鼻炎	1(<0.1)	0	0	0
鼻漏	1(<0.1)	0	0	0
副鼻腔うっ血	1(<0.1)	0	0	0
上気道咳嗽症候群	1(<0.1)	0	0	0
喘鳴	1(<0.1)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害				
脱毛症	39(1.1)	0	1(0.4)	0
発疹	11(0.3)	0	2(0.9)	0
ざ瘡	5(0.1)	0	2(0.9)	0
そう痒症	2(<0.1)	0	0	0
光線過敏性反応	3(<0.1)	0	0	0

治験医師が因果関係ありと判断した有害事象例数(%)	全体集団(n＝3,691)		日本人集団(n=229)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
皮膚潰瘍	3(<0.1)	2(<0.1)	0	0
皮膚炎	2(<0.1)	0	0	0
アレルギー性皮膚炎	1(<0.1)	0	0	0
皮膚乾燥	2(<0.1)	0	0	0
湿疹	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
紅斑	2(<0.1)	0	0	0
多汗症	2(<0.1)	0	0	0
色素沈着障害	2(<0.1)	0	0	0
皮膚病変	1(<0.1)	0	0	0
皮膚嚢腫	1(<0.1)	0	0	0
水疱性皮膚炎	1(<0.1)	0	0	0
接触性皮膚炎	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
薬疹	1(<0.1)	0	1(0.4)	0
発毛異常	1(<0.1)	0	0	0
多毛症	1(<0.1)	0	0	0
爪甲脱落症	1(<0.1)	0	0	0
バラ色ひこう疹	1(<0.1)	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1(<0.1)	0	0	0
そう痒性皮疹	1(<0.1)	0	0	0
脂漏性皮膚炎	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
皮膚亀裂	1(<0.1)	0	0	0
皮膚刺激	1(<0.1)	0	0	0
皮膚壊死	1(<0.1)	0	0	0
顔面腫脹	1(<0.1)	0	0	0
血管障害				
高血圧	19(0.5)	1(<0.1)	2(0.9)	0
深部静脈血栓症	3(<0.1)	1(<0.1)	0	0
ほてり	2(<0.1)	0	0	0
大動脈硬化症	2(<0.1)	1(<0.1)	0	0
静脈炎	2(<0.1)	0	0	0
表在性静脈炎	1(<0.1)	0	0	0
大動脈瘤	1(<0.1)	1(<0.1)	0	0
本態性高血圧	1(<0.1)	0	0	0
起立性低血圧	1(<0.1)	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1(<0.1)	0	0	0
表在性血栓性静脈炎	1(<0.1)	0	0	0

MedDRA Version 22.0

1. 併合データセット試験概要

＜併合データセット＞

本剤の安全性データは、以下の7試験併合解析の結果を用いました。

第Ⅱ/Ⅲ相試験併合安全性解析対象集団：4つの国際共同第Ⅲ相試験（FINCH1、FINCH2、FINCH3、FINCH4試験）及び3つの海外第Ⅱ相試験（DARWIN1、DARWIN2、DARWIN3）を併合したデータセットです。本剤200mg群と100mg群の合計を「全ジセレカ群」とし、他の試験治療はプラセボ+メトトレキサート（MTX）又は従来型疾患修飾性抗リウマチ薬（csDMARD）及びMTX単独投与としました。試験期間中にプラセボ群から本剤投与群へ切替え後のデータを含む本剤投与例全体の集計を示しました。
日本人集団：第Ⅱ/Ⅲ相併合安全性解析対象集団のうち、日本国内の施設で登録された患者集団と定義しました。日本人患者は国際共同第Ⅲ相試験（FINCH1、FINCH2、FINCH3、FINCH4試験）のみで登録されました。
重症度のグレード：CTCAE version 4.03に準じる。
副作用名：MedDRA（ICH国際医薬用語集） version 22.0

◆国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0301：FINCH1試験）

国際共同第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験。MTX継続投与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1,759例（日本人147例を含む）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討した。内訳はジセレカ200mg群477例、ジセレカ100mg群480例、実薬対照（アダリムマブ）群325例、プラセボ対照群477例で、投与期間は最長52週とした。

◆国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0302：FINCH2試験）

国際共同第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験。生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（bDMARD）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449例（日本人40例を含む）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討した。内訳はジセレカ200mg群148例、ジセレカ100mg群153例、プラセボ群148例で、投与期間は最長24週とした。なお、投与14週時点の腫脹関節数（66関節）及び疼痛関節数（68関節）において、投与1日目と比較して20%以上の改善を認めなかった患者は試験を中止し、治験責任医師の判断で関節リウマチの標準治療を行った。

◆国際共同第Ⅲ相試験（GS-US-417-0303：FINCH3試験）

国際共同第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ及び実薬対照試験。MTX未治療の中等度から重度の活動性関節リウマチ患者1,252例（日本人71例を含む）を対象に、本剤の単独投与又はMTXとの併用投与の有効性、安全性、忍容性に加え、労働生産性、疲労、QOLに対する効果を検討した。内訳はジセレカ200mg+MTX群417例、ジセレカ100mg+MTX群207例、ジセレカ200mg単独群210例、MTX単独群418例で、投与期間は最長52週とした。

◆国際共同第III相試験（GS-US-417-0304：FINCH4試験）

国際共同第III相、二重盲検、長期継続投与試験。先行する3試験（FINCH1、FINCH2※、FINCH3試験）のうち1つを完了した関節リウマチ患者1,239例（日本人72例を含む）を対象に、本剤の単独投与又はMTXとの併用投与の有効性、安全性、忍容性に加え、労働生産性、疲労、QOLに対する効果を検討した。先行する3試験において本剤を投与されていた患者は同用量（100mg又は200mg 1日1回）で継続し、アダリムマブ+MTX群、プラセボ+csDMARD群、MTX単独群、又はFINCH2試験で関節リウマチに対する有効性の欠如により盲検下での試験薬の投与を中止した患者は、ジセレカ100mg群又はジセレカ200mg群のいずれかに再割り付けした。内訳はジセレカ200mg群666例、ジセレカ100mg群573例で、投与期間は最長6年とした。データカットオフ日：2019年9月16日。

※FINCH2試験のうち、関節リウマチに対する有効性の欠如により標準治療を受けていた患者を含む。

◆海外第II相試験（GLPG0634-CL-203：DARWIN1試験）

海外第IIb相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験。MTX単独療法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594例を対象に、異なる用量及び用法における本剤の有効性をプラセボと比較検討した。内訳はジセレカ50mg† 1日1回群82例、ジセレカ100mg 1日1回群85例、ジセレカ200mg 1日1回群86例、ジセレカ25mg† 1日2回群86例、ジセレカ50mg 1日2回群85例、ジセレカ100mg 1日2回群84例、プラセボ群86例で、投与期間は最長24週とした。

†ジセレカの規格は100mg及び200mgです。

◆海外第II相試験（GLPG0634-CL-204：DARWIN2試験）

海外第IIb相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験。MTX単独療法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283例を対象に、異なる用量における本剤の有効性をプラセボと比較検討した。内訳はジセレカ50mg 1日1回群72例、ジセレカ100mg 1日1回群70例、ジセレカ200mg 1日1回群69例、プラセボ群72例で、投与期間は最長24週とした。

◆海外第II相試験（GLPG0634-CL-205：DARWIN3試験）

海外第II相、非盲検、長期継続投与試験。先行する2試験（DARWIN1、DARWIN2試験）のうち1つを完了し、治験責任医師により本継続投与試験における治療でベネフィットが継続して得られると判断された患者739例を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討した。DARWIN1試験においてプラセボを投与されていた患者はジセレカ200mg1日1回群又はジセレカ100mg 1日2回群に割り付け、米国男性患者を除くその他の患者は、ジセレカ200mgで投与を開始し、先行する2試験と同レジメンで継続した。米国男性患者は、非臨床試験の結果に基づく米国食品医薬品局（FDA）の要請によりジセレカ100mgを1日1回投与した。投与期間は二重盲検期間24週＋非盲検期間最長96ヵ月とした。データカットオフ日：2019年4月26日。

最新の添付文書情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医薬品情報検索ページ」
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/　にてご確認ください。

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）

JYS22PI0509EX
DI-J-908
2022年5月作成