リットフーロカプセル 50 mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

（別紙様式２）

リットフーロカプセル 50 mg
に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	リットフーロカプセル 50 mg	有効成分	リトレシチニブトシル酸塩
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和 7 年 12 月 1 日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
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）	悪性腫瘍	なし
帯状疱疹	消化管穿孔	
静脈血栓塞栓症	間質性肺炎	
肝機能障害	横紋筋融解症，ミオパチー	
B 型肝炎ウイルスの再活性化	心血管系事象	
好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，血小板減少	難聴・聴力低下	
出血		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査
3.有効性に関する調査･試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供

（別紙様式 1）

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023 年 6 月 26 日	薬効分類	873999
再審査期間	8 年	承認番号	30500AMX00133000
国際誕生日	2023年6月23日		
販売名	リットフーロカプセル 50 mg		
有効成分	リトレシチニブトシル酸塩		
含量及び剤形	1カプセル中リトレシチニブとして50 mg（リトレシチニブトシル酸塩 80.128 mg）		
用法及び用量	通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレシチニブとして50 mgを1日1回経口投与する。		
効能又は効果	円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	2023年6月26日に，「円形脱毛症（ただし、脱毛部位が広範囲に及ぶ難治の場合に限る）」の効能又は効果で製造販売承認を取得		

変更の履歴
前回提出日： 2024 年 10 月 4 日
変更内容の概要： 1.　「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3. リスク最小化計画の一覧」の追加のリスク最小化活動として設定した医療従事者向け資材（適正使用ガイド）及び患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の改訂（軽微な変更）
変更理由： 1.　販売提携先の削除のため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク
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）
重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の臨床試験で重篤な感染症が認められており，本剤の作用機序（免疫抑制作用）により，感染症のリスクが増大することが予測されるため。 • 円形脱毛症（AA）患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析［B7931005，B7981015 および B7981037 試験における 24 週間のプラセボ対照期の併合データ，プラセボ群：213 例，50 mg 群（50 mg の 24 週間投与）：130 例］において，重篤な感染症（因果関係を問わない）はプラセボ群および 50 mg 群で認められなかった。 • AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析（All 50 mg 群*1228 例，データカットオフ 2022 年 5 月 30 日）において，重篤な感染症（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 1.0%（12/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は，0.59 であった。2 例以上に発現した重篤な感染症は，虫垂炎（4 例）および COVID-19（2 例）であり，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。 *50 mg 投与例，200/50 mg 投与例（プラセボ→50 mg 投与例，プラセボ→200/50 mg 投与例の本剤が投与された後のデータを含む）ならびに B7981015 試験の 10 mg，30 mg および 200/30 mg 投与群の参加者で B7981032 試験に移行し，本剤 50 mg が投与された後のデータを併合した成績
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における重篤な感染症（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）の発現状況を把握するため
リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「1. 警告」，「2. 禁忌」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」，「15. その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。

	➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】 • 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，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）の発現リスクについて理解を促す。
帯状疱疹	
	重要な特定されたリスクとした理由： 帯状疱疹はヤヌスキナーゼ阻害剤の使用との関連性が報告されており，本剤の臨床試験で帯状疱疹が認められている。関節リウマチ患者では，帯状疱疹のリスクは北南米および欧州と比較してアジア地域で高いとの報告がある（Winthrop KL et al. 2014）。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，帯状疱疹（因果関係を問わない）の発現頻度は 50 mg 群で 1.5%（2/130 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 3.47 であった。プラセボ群では認められなかった。 • AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，帯状疱疹（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 1.5%（18/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は，0.89 であった。重篤例は認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における帯状疱疹の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「8. 重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】

	• 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，帯状疱疹の発現リスクについて理解を促す。
静脈血栓塞栓症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤が静脈血栓塞栓症のリスクを増加させる機序は不明であるが，他のヤヌスキナーゼ阻害剤で血栓塞栓症のリスクが認められているため。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，静脈血栓塞栓症と判定された事象（因果関係を問わない）は認められなかった。 • AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，肺塞栓症と判定された事象（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 0.1%（1/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 0.05 であった。深部静脈血栓症と判定された事象は認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における静脈血栓塞栓症の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】 • 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，静脈血栓塞栓症の発現リスクに関する理解を促す。

肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ヤヌスキナーゼ阻害剤による治療でトランスアミナーゼの増加が報告されている。機序は完全に解明されていないが，インターロイキン-6（IL-6）阻害作用に関係していると考えられる。リトレシチニブは IL-6 のシグナル伝達を阻害しないが，本剤の臨床試験で ALT 増加および AST 増加などの肝機能障害に関連する有害事象が認められているため。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，肝機能障害に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度はプラセボ群で 0.5%（1/213 例），50 mg 群で 0.8%（1/130 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）はプラセボ群で 1.06，50 mg 群で 1.72 であった。 • AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，肝機能障害に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 4.2%（51/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 2.55 であった。1%以上認められた有害事象は ALT 増加（2.0%）および AST 増加（1.2%）であった。 • 薬物誘発性肝障害疑いおよび potential Hy’s law に関連する肝機能検査値の変化は報告されていない。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における肝機能障害の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「2. 禁忌」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】 • 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，肝機能障害の発現リスクに関する理解を促す。

B 型肝炎ウイルスの再活性化	
	重要な特定されたリスクとした理由： 他のヤヌスキナーゼ阻害剤投与時にB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているため。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析および AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。なお，本剤の臨床試験では HBs 抗原陽性患者，HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陽性かつ HBs 抗体陰性患者はスクリーニング時に除外され，日本および B 型肝炎有病率が 5.0%を超えると報告されている国に居住しているまたは実施国の標準治療で必要とされている場合においては，HBs 抗原陰性かつ HBs 抗体が陽性患者は HBV DNA 検査で検出されない場合は組み入れられ，HBV DNA をモニタリングしていた（日本においては HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性かつ HBs 抗体陽性患者で過去に B 型肝炎の予防接種を受けた患者はモニタリング不要とした)。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】 • 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現リスクに関する理解を促す。

好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，血小板減少	
	重要な特定されたリスクとした理由： 本剤ならびに他のヤヌスキナーゼ阻害剤の臨床試験で好中球数減少，リンパ球数減少，ヘモグロビン値減少および血小板数減少の有害事象が認められているため。 • 本剤の JAK2 に対する阻害の IC_{50} は 10000 nmol/L 超であり，JAK2/JAK2 のシグナル伝達ペアに依存的な EPO，TPO，GM-CSF，IL-3 などのシグナル伝達は阻害しないことから，造血系への影響を免れる可能性が考えられる。また，本剤の JAK1 阻害活性は極めて低いことからヘモグロビン値および好中球数に対する薬理作用に基づく影響は予想されず，臨床試験においてヘモグロビン値および好中球数に臨床的に意味のある変動は認められていない。 • ラットおよびイヌを用いた反復投与毒性試験において，リンパ球数の減少および赤血球パラメータへの影響が認められた。 • リンパ球数：AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，リンパ球数減少に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度はプラセボ群で 0.9%（2/213 例），50 mg 群で 1.5%（2/130 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）はプラセボ群で 2.13，50 mg 群で 3.46 であった。AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，リンパ球数減少に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 2.0%（24/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 1.19 であった。 • 血小板数：AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，血小板数減少（因果関係を問わない）の発現頻度は 50 mg 群で 0.8%（1/130 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 1.72 であり，プラセボ群では認められなかった。AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，血小板数減少（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 0.2%（3/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 0.15 であった。 • 好中球数：AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，好中球数減少（因果関係を問わない）の発現頻度はプラセボ群で 0.5%（1/213 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 1.06 であり，50 mg 群では認められなかった。AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，好中球数減少（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 0.4%（5/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 0.24 であった。 • ヘモグロビン値：AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，ヘモグロビン値減少（因果関係を問わない）は 50 mg 群およびプラセボ群で認められなかった。AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，ヘモグロビン値減少（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 0.7%（9/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 0.44 であった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。

	➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，血小板減少の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「2. 禁忌」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11.1 重大な副作用」，「15.その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】 • 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，血小板減少の発現リスクに関する理解を促す。
出血	
	重要な特定されたリスクとした理由： 既承認のブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤では出血がリスクとして特定されており，また，本剤の臨床試験においても出血関連事象が認められている。ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤の投与により出血事象が多く発現する理由は，ブルトン型チロシンキナーゼ阻害および TEC 阻害だけに起因するものではなく，ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤による細胞内シグナル伝達阻害に加えて，腫瘍負荷による造血機能抑制の複合作用により出血事象が多く発現するものと考えられる。本剤はブルトン型チロシンキナーゼ阻害作用を有し，本剤の臨床試験で出血に関連する有害事象が認められているため。 • 非臨床毒性試験において，ヒトへの 50 mg 投与時の非結合型 AUC の 34 倍までの曝露量で，イヌでは 9 ヵ月間，ラットでは 2 年間投与しても出血または出血の兆候は認められていない。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，出血に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度はプラセボ群で 1.9%（4/213 例），50 mg 群で 5.4%（7/130 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）はプラセボ群で 4.25，50 mg 群で 12.49 であった。 • AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，出血に関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 6.9%（85/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 4.36 であった。1%以上認められた有害事象は挫傷および鼻出血である。挫傷の重症度は中等度の 2 件を除きいずれも軽度であり，治験薬の投与の中止に至るものはなかった。ほとんどは外傷性に起因しており，すべての事象は回復した。また，鼻出血は中等度の 1 件を除きいずれも軽度で，治験薬の投与

	の中止に至るものはなかった。重篤な有害事象として硬膜下血腫および上部消化管出血が認められたが，それぞれ転倒による頭部挫傷に起因する，および Forrest 分類 III の十二指腸潰瘍に起因するため因果関係は否定された。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における出血の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「11.1 重大な副作用」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】 • 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，出血の発現リスクに関する理解を促す。

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤の悪性腫瘍に対する影響は明確になってはいないが，本剤の免疫抑制作用が，悪性腫瘍に対する免疫監視機構の低下に影響を及ぼすと考えられるため。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，悪性腫瘍と判定された事象は 50 mg 群およびプラセボ群で認められなかった。 • AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）と判定された事象（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 0.6%（7/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 0.34 であった。最も多く認められた悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）は乳癌（女性 4 例）であった。All 50 mg 群の発現頻度および 100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は，0.3%（4/1228 例）および 0.19 であった。本剤の投与開始から乳癌発現までの期間の範囲は 68～299 日（中央値：156 日）であり，乳癌の診断までの期間は短かった。さらに 2 例にはリスク因子（エストロゲン補充療法，乳癌の家族歴および出産経験なしを含む）が特定された。 また，非黒色腫皮膚癌と判定された事象（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 0.2%（3/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 0.15 であった。内訳は基底細胞癌 2 例，およびボーエン病 1 例であった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における悪性腫瘍の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「1. 警告」，「8. 重要な基本的注意」，「15. その他の注意」の項および患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】 • 医療従事者および患者に対し情報提供を行い，悪性腫瘍の発現リスクについて理解を促す。

消化管穿孔	
	重要な潜在的リスクとした理由： IL-6 受容体阻害剤を投与することにより，消化管穿孔の発現頻度が増加するとの報告がある（Strangfeld A et al. 2017）。本剤は IL-6 のシグナル伝達を阻害しないが，他のヤヌスキナーゼ阻害剤の臨床試験で報告されているため。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，消化管穿孔に関連する事象は認められなかった。 • AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，消化管穿孔に関連する有害事象（因果関係を問わない）として十二指腸潰瘍／びらん性十二指腸炎の 1 例が認められており，発現頻度は All 50 mg 群で 0.1%（1/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 0.05 であった。消化管穿孔（MedDRA 基本語）の発現は認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における消化管穿孔の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 • 臨床試験において，本事象は認められておらず，本剤投与による発現リスクは明らかではないことから，現時点での使用上の注意喚起は必要ないと判断した。
間質性肺炎	
	重要な潜在的リスクとした理由： 本剤が間質性肺炎のリスクを増加させる機序は不明であるが，他のヤヌスキナーゼ阻害剤の臨床試験で報告されているため。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析および AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，間質性肺炎は認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動

	• 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における間質性肺炎の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動：なし 【選択理由】 • 臨床試験において，本事象は認められておらず，本剤投与による発現リスクは明らかではないことから，現時点での使用上の注意喚起は必要ないと判断した。
横紋筋融解症，ミオパチー	
	重要な潜在的リスクとした理由： 他のヤヌスキナーゼ阻害剤ならびに本剤の臨床試験でCK値の増加が認められているため。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，横紋筋融解症，ミオパチーに関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度はプラセボ群で 1.9%（4/213 例），50 mg 群で 3.1%（4/130 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）はプラセボ群で 4.25，50 mg 群で 6.99 であった。 • AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，横紋筋融解症，ミオパチーに関連する有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 7.0%（86/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 4.37 であった。このうち，血中クレアチンホスホキナーゼ増加の発現頻度は All 50 mg 群で 3.3%（40/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 1.99 であった。MedDRA 基本語の横紋筋融解症およびミオパチーの発現は認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における横紋筋融解症，ミオパチーの発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動：通常のリスク最小化活動として，電子添文の「11.2 その他の副作用（CK 増加）」の項に記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。

	➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】 • 医療医療従事者および患者に対し情報提供を行い，横紋筋融解症，ミオパチーの発現リスクについて理解を促す。
心血管系事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： ヤヌスキナーゼ阻害剤による治療は，脂質パラメータ（TC，LDL-C および HDL-C を含む）の上昇と関連することが報告されている。また心血管リスク因子を 1 つ以上有する 50 歳以上の RA 患者でトファシチニブ（ヤヌスキナーゼ阻害剤）の投与後に MACE が報告されているため。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，主要な心血管系事象（Major Adverse Cardiovascular Events：MACE）と判定された事象（因果関係を問わない）は認められなかった。 • AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，MACE と判定された事象（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群で 0.2%（3/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 0.15 であった。急性呼吸不全／心肺停止，急性心筋梗塞および網膜動脈閉塞各 1 例が認められ，いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における心血管系事象の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】 • 医療医療従事者および患者に対し情報提供を行い，心血管系事象の発現リスクについて理解を促す。

難聴・聴力低下	
	重要な潜在的リスクとした理由： 非臨床毒性試験で脳幹聴覚誘発電位（BAEP）の所見（本所見は聴覚中枢系の影響と考えられた）が認められたため。 • AA 患者を対象とした二重盲検比較試験 3 試験の併合解析において，感音性難聴の有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は 50 mg 群で 0.8%（1/130 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）は 1.72 であり，プラセボ群では認められなかった。聴力低下および難聴はいずれの群でも認められなかった。 • AA 患者を対象とした臨床試験 4 試験の併合解析において，感音性難聴，聴力低下および難聴の有害事象（因果関係を問わない）の発現頻度は All 50 mg 群それぞれ 0.6%（7/1228 例），0.2%（3/1228 例）および 0.2%（2/1228 例）であり，100 人年あたりの発現率（crude incidence rate）はそれぞれ 0.34，0.15 および 0.10 であった。 • 本剤の臨床試験で潜在的な聴覚関連事象と判定された事象を評価した結果，本剤投与に伴う蝸牛聴器毒性（感音性難聴など）および後迷路性聴器毒性（中枢性聴覚障害など）を示唆する所見は認められなかった。 • イヌを用いた 9 ヵ月間反復投与毒性試験で聴覚経路に関連する脳幹（上オリーブ核，外側毛帯）に軸索ジストロフィーが認められ，BAEP 検査において聴覚閾値の上昇と波形の変化が認められた。軸索ジストロフィーは，同等以上の曝露量で実施したイヌの 8 週間およびラットの 6 ヵ月間反復投与毒性試験ならびにマウスの 6 ヵ月間およびラットの 2 年間がん原性試験では認められなかった。
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 ➢ 特定使用成績調査 【選択理由】 • 特定使用成績調査において製造販売後の使用実態下における難聴・聴力低下の発現状況を把握するため
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動として， 難聴については電子添文の「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供 【選択理由】 • 医療医療従事者および患者に対し情報提供を行い，難聴・聴力低下の発現リスクについて理解を促す。

重要な不足情報
該当なし

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）
追加の医薬品安全性監視活動
特定使用成績調査

【安全性検討事項】

［重要な特定されたリスク］

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，肝機能障害，B 型肝炎ウイルスの再活性化，好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，血小板減少，出血

［重要な潜在的リスク］

悪性腫瘍，消化管穿孔，間質性肺炎，横紋筋融解症・ミオパチー，心血管系事象，難聴・聴力低下

【目的】

使用実態下における本剤長期使用時の安全性の確認および本剤使用時の有効性の確認

【実施計画】

登録期間：調査開始から 3 年間

観察期間：本剤投与開始から 3 年間（3 年までに投与中止の場合には投与中止まで）とする。

調査方式：中央登録方式

目標症例数：安全性解析対象として 800 例

【症例数の設定根拠】

本調査の目標症例数は，重篤な感染症の発現頻度に基づき設定した。円形脱毛症患者を対象とした第2相/第3相試験（B7931005，B7981015[日本人患者を含む]，B7981037，B7981032試験[日本人患者を含む]）の併合データにおいて，導入量の有無を問わず，本剤50 mg投与を受けた治験参加者における重篤な感染症の発現割合は1.0%（12/1228例）であり，日本人の発現症例はなかった。

使用実態下における重篤な感染症の真の発現割合を1.0%と仮定した場合，最初の1年間の観察期間で800例の症例数による発現症例の期待値は8例であり，95%以上の確率で3~14例観察できる。また，800例の症例数により正確な95%信頼区間の幅（信頼区間上限値－信頼区間下限値）は1.6%以下の精度で重篤な感染症を評価することができる。

	【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・　安全性定期報告提出時 ・　再審査申請資料もしくは最終報告書提出時 安全性・有効性情報について包括的な検討を行い，調査終了時に最終的な報告を行う。 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・　新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・　新たな安全性検討事項に対する，リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 ・　既存の安全性検討事項に対する，リスク最小化活動の見直しについて検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療従事者者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 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，肝機能障害，B 型肝炎ウイルスの再活性化，好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，血小板減少，出血，悪性腫瘍，横紋筋融解症，ミオパチー，心血管系事象，難聴・聴力低下 【目的】 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し，本剤の適正使用を促し，安全性の確保を図る。 【具体的な方法】 本剤納入先に資材を提供し，本剤の適正使用を推進する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告提出時点で，副作用の発現傾向，当該資材の配布状況等を確認し，リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には，当該資材の改訂，資材配布方法の検討，または新たな対策資材の作成を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告提出時
患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 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，肝機能障害，B 型肝炎ウイルスの再活性化，好中球減少，リンパ球減

	少，ヘモグロビン減少，血小板減少，出血，悪性腫瘍，横紋筋融解症，ミオパチー，心血管系事象，難聴・聴力低下 【目的】 本リスクに関する情報を患者に提供し，本剤の適正使用に理解を促すとともに，患者の安全性の確保を図る。 【具体的な方法】 本剤納入先に資材を提供し，資材の活用を依頼する。 【節目となる予定の時期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告提出時点で，副作用の発現傾向，当該資材の配布状況等を確認し，リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には，当該資材の改訂，資材配布方法の検討，または新たな対策資材の作成を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告提出時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用，文献・学会情報および外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（および実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定の時期	実施状況	報告書の作成予定日
市販直後調査	該当なし	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2024 年 5 月提出）
特定使用成績調査	安全性定期報告で収集された症例数／最終目標症例数：800 例	安全性定期報告書提出時，最終報告書提出時	実施中	最終報告書作成時

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文および患者向医薬品ガイドによる情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	販売開始から 6 ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の 作成と提供	報告の予定時期：安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材（リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供	報告の予定時期：安全性定期報告提出時	実施中