

適正使用ガイド



JAK3/TECファミリーキナーゼ阻害剤 薬価基準収載

リットフーロ[®]カプセル50mg

Litfulo[®] capsules

リトレスチニブトシル酸塩カプセル

劇薬、処方箋医薬品^{注1} 注1 注意—医師等の処方箋により使用すること



1. 警告

1.1 本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、2.3、8.1-8.3、8.9、9.1.1、9.1.2、9.1.5、11.1.1、15.1.1、15.1.2参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.2、8.1、8.3、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核

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

JAK阻害剤において、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者に投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・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、9.1.5、11.1.1、15.1.1参照]

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

2.4 重度の肝機能障害(Child Pugh分類C)のある患者[9.3.1、16.6.2参照]

2.5 好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.6、9.1.6、11.1.2参照]

2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.6、9.1.7、11.1.2参照]

2.7 ヘモグロビン値が $8.0\text{g}/\text{dL}$ 未満の患者[8.6、9.1.8、11.1.2参照]

2.8 血小板数が $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.6、9.1.9、11.1.2参照]

2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

監修：杏林大学 医学部 皮膚科学教室 教授 大山 学 先生



略号一覧

略号・用語	省略していない表現または用語の定義
AA	alopecia areata : 円形脱毛症
ATP	adenosine triphosphate : アデノシン三リン酸
BMX	bone marrow tyrosine kinase on chromosome X : X染色体上の骨髄チロシンキナーゼ
BTK	Bruton's tyrosine kinase : ブルトン型チロシンキナーゼ
EPO	erythropoietin : エリスロポエチン
IFN	interferon : インターフェロン
IL	interleukin : インターロイキン
ITK	interleukin-2 inducible tyrosine kinase : インターロイキン2誘導性チロシンキナーゼ
JAK	Janus kinase : ヤヌスキナーゼ
NEC	not elsewhere classified : 他に分類されない
NK	natural killer : ナチュラルキラー
STAT	signal transducer and activator of transcription : シグナル伝達兼転写活性化因子
TEC	tyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma : 肝細胞癌内で発現するチロシンキナーゼ
TPO	thrombopoietin : トロンボポエチン
TXK	tyrosine kinase expressed in T cells : T細胞内で発現するチロシンキナーゼ
TYK2	tyrosine-kinase 2 : チロシンキナーゼ2

はじめに

この適正使用ガイドでは、リットフーロ（一般名：リトレシチニブトシル酸塩カプセル、以下本剤）を適正に使用していただくため、投与前の確認事項、投与にあたっての注意事項、投与中の確認事項、注意すべき事象とその対策などについて解説しています。

本剤の使用に際しては、最新の電子添文及び本適正使用ガイドを熟読の上、適正使用をお願いいたします。

円形脱毛症 (alopecia areata : AA) の病態生理は完全に解明されていませんが、AAの発症にはCD8陽性T細胞、NK細胞、およびマスト細胞が関与していると考えられており、これら細胞の分化および機能はJAK3並びにTECファミリーキナーゼにより制御されることが知られています。本剤は、JAK3及び5種類のTECファミリーキナーゼ (BMX、BTK、ITK、TEC及びTXK) を不可逆的に阻害する共有結合形成型の経口投与可能な低分子薬です。他の3種のJAKアイソフォーム (JAK1、JAK2及びTYK2) に比べてJAK3に対する選択性を示しました。また、キナーゼに対する選択性を広範に検討したところ、本剤はTECファミリーキナーゼ [BMX、BTK、ITK、TEC及びTXK] に対して選択性を示し、これらを不可逆的に阻害しました¹⁾。すなわち、JAK3に依存するIL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15及びIL-21の共通 γ 鎖受容体のシグナル伝達を阻害します。一方、本剤はヒト全血中でIL-15及びIL-21の共通 γ 鎖受容体のシグナル伝達を阻害しましたが、IL-10、IFN- α 、IFN- γ 、IL-6、IL-12、IL-23、IL-27などのJAK3に依存しないサイトカインのシグナル伝達は阻害せず、CD34陽性前駆細胞でのEPOのシグナル伝達も、巨核球及び血小板におけるTPOのシグナル伝達及び消失も阻害しませんでした¹⁾。また、本剤はTECファミリーキナーゼに依存するCD8陽性T細胞及びNK細胞の細胞溶解能も阻害しました¹⁾。IL-7、IL-15などの共通 γ 鎖サイトカインやCD8陽性T細胞及びNK細胞の細胞溶解能は、AAの病態に関与すると考えられています¹⁾。

本剤は、ラットのアジュバント誘発関節炎 (adjuvant-induced arthritis : AIA) モデルにおいて、JAKによってリン酸化されるSTAT3のリン酸化阻害作用を示しました¹⁾。また、マウスの化学物質誘発性炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease : IBD) モデルでは、大腸でのSTAT3及びSTAT5リン酸化の阻害、*ex vivo*刺激後の全血中で共通 γ 鎖サイトカインに関連するサイトカイン依存性のSTATリン酸化の阻害がみられました¹⁾。

本剤は、AAの病態生理に関与すると考えられるJAK3依存性のサイトカインとTECファミリーキナーゼに依存する免疫受容体のシグナル伝達を阻害することから、全身治療の対象となる12歳以上の青少年および成人AA患者を対象に1日1回投与のAA治療の経口製剤として開発が進められました。全頭型及び汎発型を含む円形脱毛症を有する患者を対象とした、国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相無作為化比較試験：ALLEGRO-2b/3 (B7981015試験) 等における有効性及び安全性データに基づき、2022年8月に本剤の医薬品製造販売承認申請を行い、2023年6月に「円形脱毛症 (ただし、脱毛部位が広範囲に及び難治の場合に限る)」を効能又は効果として承認されました。

1) 社内資料：効力を裏付ける試験 (承認時評価資料)

(投与にあたっては留意事項通知もご確認ください)
令和5年8月29日付 厚生労働省保険局医療課長通知 保医発0829第6号

国内承認審査に用いた安全性データの併合コホート(抜粋)

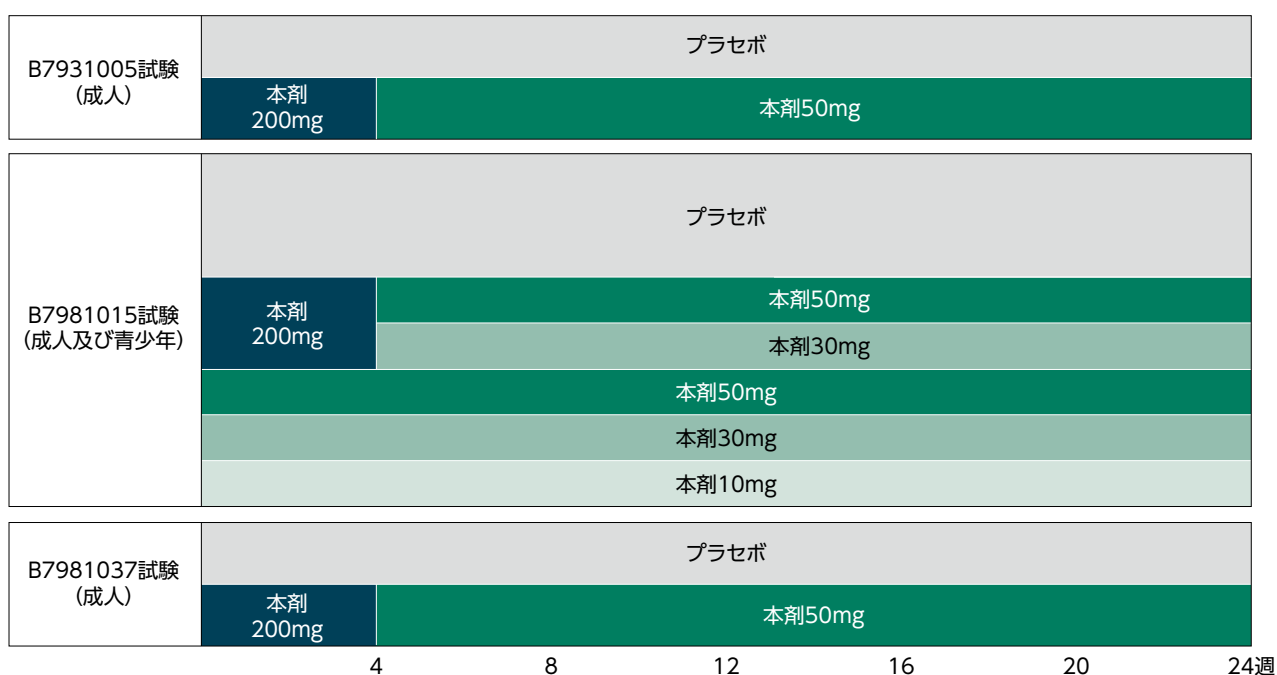
最長24週間の「プラセボ対照併合コホート」、「すべてのAA併合コホート」の概要は以下の通りです。

● プラセボ対照併合コホート(881例)

B7931005試験(前期第Ⅱ相試験、海外データ)、B7981015試験(国際共同後期第Ⅱ／第Ⅲ相試験)及びB7981037試験(前期第Ⅱ相試験、海外データ)の最初の24週間のデータ。

無作為割り付けされ、試験薬の投与を受けた患者を含めた：200/50mg1日1回(全3試験)(215例)、50/50mg1日1回(B7981015試験)(130例)、All50mg(全3試験の200/50mg1日1回及び50/50mg1日1回の併合)(345例)、All30mg(B7981015試験の200/30mg1日1回及び30/30mg1日1回の併合)(261例)、10mg1日1回(B7981015試験)(62例)、プラセボ1日1回(全3試験)(213例)。

ただし、B7931005試験で本剤以外の試験薬に無作為割り付けされた患者のデータは除外した。





● すべてのAA併合コホート (1294例)

B7931005試験(前期第Ⅱ相試験、海外データ)、B7981015試験(国際共同後期第Ⅱ／第Ⅲ相試験)、B7981037試験(前期第Ⅱ相試験、海外データ)及びB7981032試験(国際共同第Ⅲ相試験)の本剤投与を受けたすべての患者とし、本剤投与開始以降のデータを含めた。ただし、以下は除外した：

プラセボ投与期のデータ、B7931005試験の投与中止／再投与期間(レスポnder)及びクロスオーバー非盲検継続投与期のデータ、B7931005試験の開始時に、本剤以外の試験薬に割り付けされた患者のデータ、B7931005試験の開始時に本剤又はプラセボに割り付けされた患者の本剤以外の試験薬投与期のデータ、B7931005試験からB7981032試験へ移行した患者のB7931005試験でのデータ(B7931005試験の最終投与日とB7981032試験の初回投与日との間で200日超の間隔があるため)。

無作為割り付けされ、試験薬の投与を受けた患者を含めた：本剤全用量(全4試験)(1294例)、All50mg(全4試験の50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mgおよび200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合)(1228例)。

データカットオフ：2022年5月30日(1032試験、1037試験)

	最初のプラセボ対照期(24週または9ヵ月)		継続期間									
B7931005試験 (成人)	本剤 200mg	プラセボ 本剤50mg	休薬日 本剤 200mg	本剤50mg								
B7981015試験 (成人および青少年)	本剤 200mg	プラセボ	本剤 200mg	本剤50mg	本剤50mg (B7981032試験において最大36ヵ月)							
		本剤50mg		本剤50mg								
		本剤30mg		本剤30mg								
		本剤50mg		本剤50mg								
		本剤30mg		本剤30mg								
B7981032試験 (成人および青少年)	本剤 200mg	本剤50mg(最大35ヵ月)										
B7981037試験 (成人)	プラセボ		本剤 200mg	本剤50mg(最大14ヵ月)	12ヵ月 18ヵ月 24ヵ月 30ヵ月 36ヵ月							
	本剤 200mg	本剤50mg		本剤50mg(最大15ヵ月)								
	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	48週	

本剤の作用機序

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

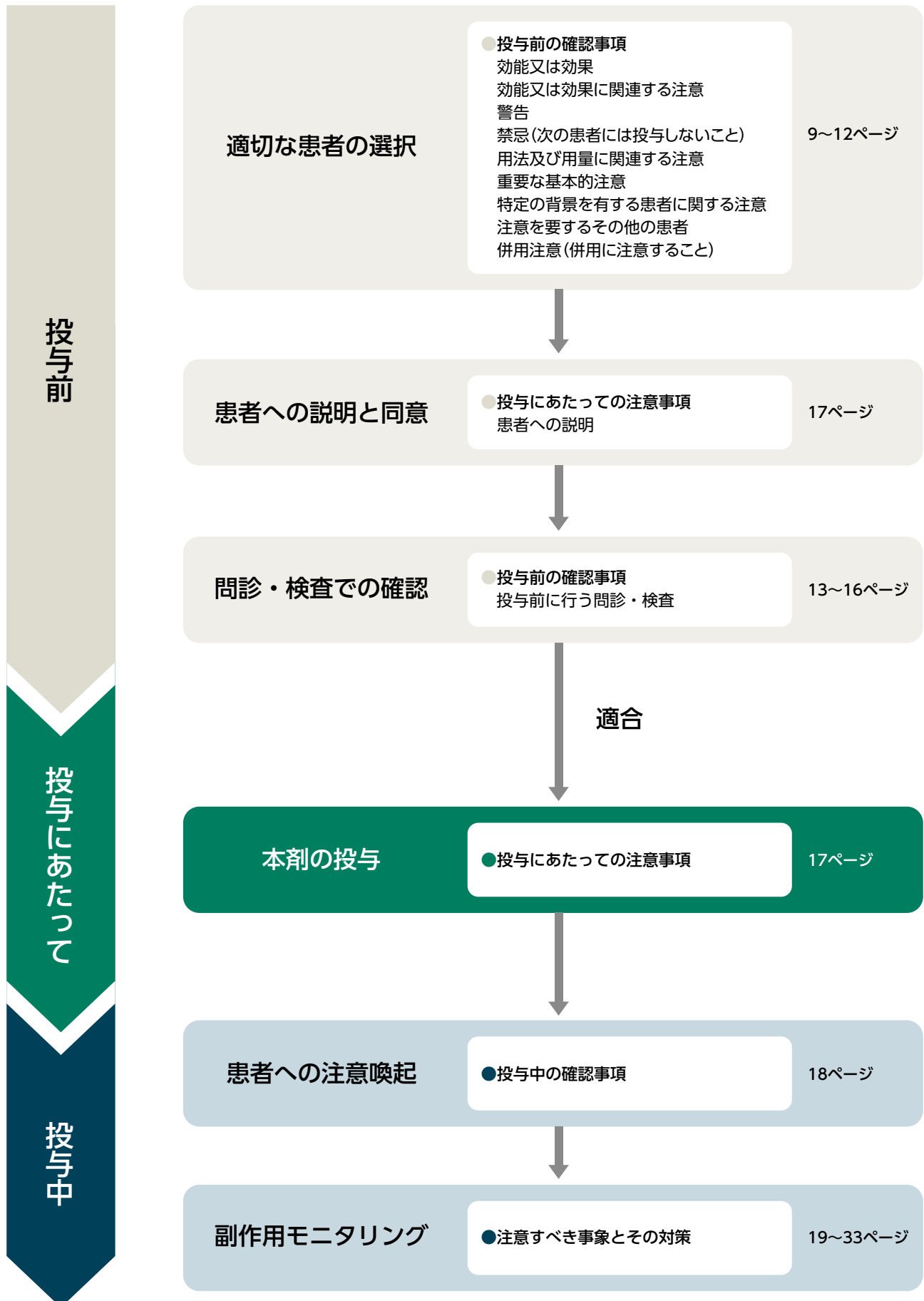
注意すべき事象とその対策

副作用

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレシニブとして50mgを1日1回経口投与する。

治療スケジュール





目次

本剤の作用機序	8
投与前の確認事項	9
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意、警告、禁忌	9
用法及び用量に関連する注意、重要な基本的注意	10
特定の背景を有する患者に関する注意	11
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)	12
投与前に行う問診・検査	13
参考 結核スクリーニング検査	14
参考 B型肝炎スクリーニング検査	15
投与にあたっての注意事項	17
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意、患者への説明	17
投与中の確認事項	18
注意すべき合併症(副作用)と専門医との連携について、警告記載の感染症、患者への注意事項、 特に注意すべき症状	18
注意すべき副作用とその対策	19
1. 感染症	19
1-1 重篤な感染症(結核、肺炎、ニューモシチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む)	20
1-2 帯状疱疹	21
2. 静脈血栓塞栓症	22
3. 肝機能障害	23
4. B型肝炎ウイルスの再活性化	24
5. 血液学的検査	25
5-1 好中球減少	25
5-2 リンパ球減少	26
5-3 ヘモグロビン減少	27
5-4 血小板減少	28
6. 出血	29
7. 悪性腫瘍	30
8. 横紋筋融解症・ミオパチー	31
9. 心血管系事象	32
10. 難聴・聴力低下	33
副作用一覧	34
Drug Information	39

本剤の作用機序

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき事象とその対策

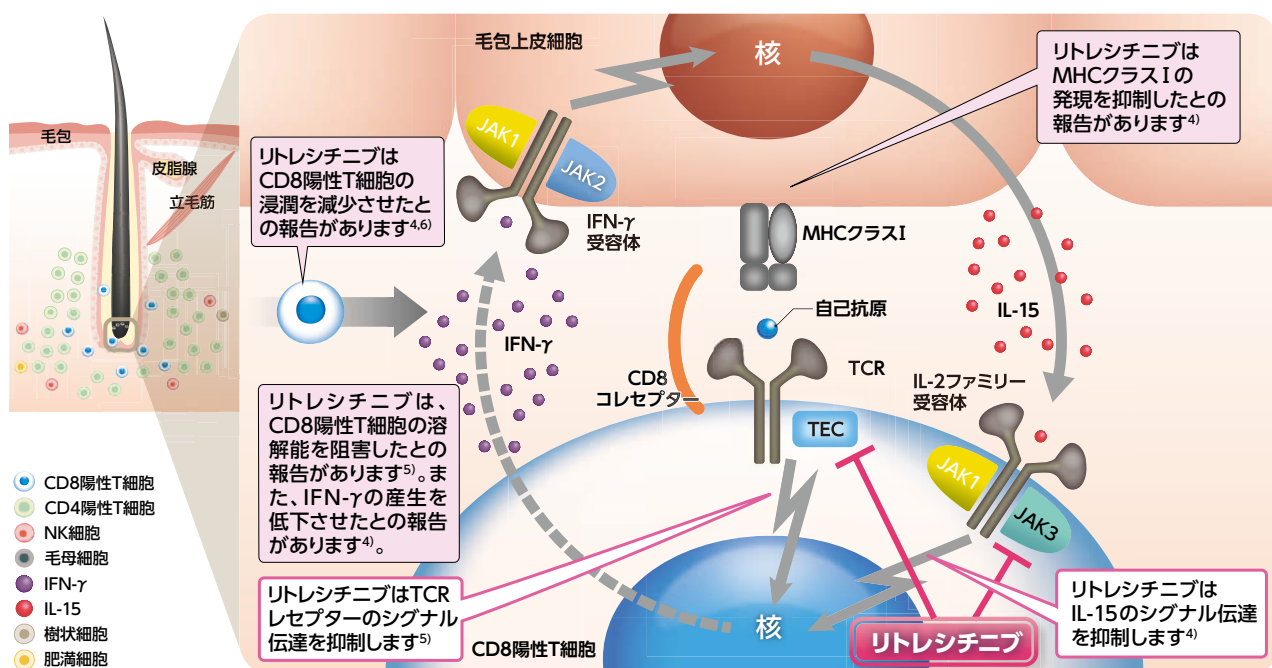
副作用一覧

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関連する注意」等の詳細は、最新の電子添文でご確認ください。

本剤の作用機序

本剤は、JAK3及び5種類のTECファミリーキナーゼ(BTK, BMX, ITK, TXK及びTEC)のATP結合部位に不可逆的に結合することにより、これらの酵素を阻害する経口投与可能な低分子化合物です¹⁾。円形脱毛症はCD8陽性T細胞、NK細胞およびマスト細胞などの各種免疫細胞による自己免疫反応が主な原因と考えられています。毛包の周辺組織に浸潤した免疫細胞から分泌されたIFN- γ は、毛包上皮細胞のMHCクラスI発現およびIL15産生を誘導し、CD8陽性T細胞の活性化そして毛包上皮細胞に対する過剰な免疫反応を起こし、脱毛が起こります^{2,3)}。また、JAK3阻害およびTECファミリーキナーゼの阻害作用¹⁾により、活性化した免疫細胞からのIFN- γ 産生抑制、毛包上皮細胞のMHCクラスI発現低下、IL-15シグナルの抑制、毛包組織周辺のCD8陽性T細胞数減少、CD8陽性T細胞等の細胞溶解能の抑制等が*in vitro*試験およびモデルマウスを用いた試験^{4,5)}ならびにヒトサンプルの解析⁶⁾で確認されています。

●本剤の作用機序(イメージ図)



Divito SJ, et al.: Nat Med. 2014; 20(9): 989-990より作図

1) 社内資料：効力を裏付ける試験(承認時評価資料)

2) Divito SJ, et al.: Nat Med. 2014; 20(9): 989-990

3) Howell MD, et al.: Front Immunol. 2019; 10: 2342

4) Dai Z, et al.: JCI Insight 2021; 6(7): e142205

5) Xu H, et al.: ACS Chem Biol. 2019; 14(6): 1235-1242

6) Guttman-Yassky E, et al.: J Allergy Clin Immunol. 2022; 149(4): 1318-1328

投与前の確認事項

効能又は効果

円形脱毛症(ただし、脱毛部位が広範囲に及び難治の場合に限る)

効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤投与開始時に、頭部全体の概ね50%以上に脱毛が認められ、過去6ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。
- 5.2 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

警告

1. 警告

1.1 本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、2.3、8.1-8.3、8.9、9.1.1、9.1.2、9.1.5、11.1.1、15.1.1、15.1.2参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.2、8.1、8.3、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核

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

JAK阻害剤において、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者に投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・経験をもつ医師が使用すること。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

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、9.1.5、11.1.1、15.1.1参照]
- 2.3 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。][1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 2.4 重度の肝機能障害(Child Pugh分類C)のある患者[9.3.1、16.6.2参照]
- 2.5 好中球数が $1,000/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.6、9.1.6、11.1.2参照]
- 2.6 リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者[8.6、9.1.7、11.1.2参照]

投与前の確認事項

- 2.7 ヘモグロビン値が8.0g/dL未満の患者 [8.6、9.1.8、11.1.2参照]
- 2.8 血小板数が100,000/mm³未満の患者 [8.6、9.1.9、11.1.2参照]
- 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

- 7.1 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、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口JAK阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
- 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から48週までには得られる。48週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAK3及びtyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC) ファミリーキナーゼを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.5、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し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化(帯状疱疹、口腔ヘルペス等)が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、1.2.1、11.1.1参照]
- 8.4 JAK阻害剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3参照]
- 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の接種は行わないこと。
- 8.6 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値及び血小板数を確認すること。[2.5-2.8、9.1.6-9.1.9、11.1.2参照]
- 8.7 総コレステロール、LDL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。临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行うこと。
- 8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]
- 8.9 固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.1、15.1.2参照]



特定の背景を有する患者に関する注意

対象	解説
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	<p>本剤投与により、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います。治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与してください。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。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してください。新たな感染症が認められた場合には、速やかに鑑別診断及び適切な処置を行い、経過を注意深く観察してください。処置に反応しない場合は本剤を休薬してください。重篤な感染症、敗血症、日和見感染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本剤を休薬してください。</p> <p>→ 感染症については、19ページをご参照ください。</p>
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	<p>本剤の投与に先立って結核感染の有無を確認してください。以下のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与してください。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 <p>→ 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。</p> <p>また、投与中も定期的に結核感染の有無を確認してください。</p>
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)	<p>肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。JAK阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されています。HBs抗原陽性、又はHBs抗原陰性且つHbc抗体陽性且つHBs抗体陰性、又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されています。</p> <p>→ B型肝炎スクリーニング検査については、15ページをご参照ください。</p>
C型肝炎患者	HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されています。
易感染性の状態にある患者	感染症を発現するリスクが高いです。
好中球減少(好中球数1,000/mm ³ 未満を除く)のある患者	<p>好中球減少が更に悪化するおそれがあります。</p> <p>→ 好中球減少については、25ページをご参照ください。</p>
リンパ球減少(リンパ球数500/mm ³ 未満を除く)のある患者	<p>リンパ球減少が更に悪化するおそれがあります。</p> <p>→ リンパ球減少については、26ページをご参照ください。</p>
ヘモグロビン値減少(ヘモグロビン値8.0/dL未満を除く)のある患者	<p>ヘモグロビン減少が更に悪化するおそれがあります。</p> <p>→ ヘモグロビン減少については、27ページをご参照ください。</p>
血小板減少(血小板数100,000/mm ³ 未満を除く)のある患者	<p>血小板減少が更に悪化するおそれがあります。</p> <p>→ 血小板減少については、28ページをご参照ください。</p>
静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者	<p>静脈血栓塞栓症のリスクを増加させる機序は不明ですが、類薬である他のJAK阻害剤で血栓塞栓症のリスクが認められており、本剤を投与された患者に、肺塞栓症が報告されています。</p> <p>→ 静脈血栓塞栓症については、22ページをご参照ください。</p>
肝機能障害患者 重度の肝機能障害(Child Pugh分類C)のある患者	<p>本剤を投与しないでください。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していません。</p> <p>→ 肝機能障害については、23ページをご参照ください。</p>

本剤の作用機序

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき事象とその対策

副作用

投与前の確認事項

対象	解説
生殖能を有する者	妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
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。ラット及びウサギの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で胎児毒性が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したときそれぞれ49倍及び55倍でした ¹⁾ 。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生後生存率及び出生児体重の低下、性成熟への影響並びに黄体数の減少が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき41倍でした ¹⁾ 。
授乳婦	本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されています ²⁾ 。
小児等	12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していません。

1) 社内資料：生殖発生毒性試験(承認時評価資料)

2) 社内資料：乳汁排泄試験(承認時評価資料)

注意を要するその他の患者

対象	解説
ワクチン接種予定の患者	本剤投与中のワクチンに対する応答は明らかになっていません。必要な予防接種は、本剤投与開始前の接種をご検討ください。また、本剤投与中の生ワクチンの接種は、感染症発現のリスクを否定できないため、行わないでください。
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、口腔ヘルペス等)が報告されています。ヘルペスウイルス等の再活性化(帯状疱疹を含む)の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て速やかに適切な処置を行ってください。 → 帯状疱疹については21ページをご参照ください。
脂質検査値異常が認められた患者	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あらわ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。临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行ってください。
悪性腫瘍の既往のある患者	固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されています。本剤との因果関係は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現には注意してください。 → 悪性腫瘍については30ページをご参照ください。

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム等	CYP3A基質であり、安全域が狭く、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現する可能性のある薬剤と併用する場合には慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A2の基質となる薬剤 テオフィリン等	CYP1A2基質であり、安全域が狭く、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現する可能性のある薬剤と併用する場合には慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮すること。	本剤がCYP1A2を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。



投与前に行う問診・検査

本剤の投与前に以下の項目について問診・検査を実施し、患者の状態を確認してください。

赤字に該当する患者には、本剤の投与は禁忌です。

確認事項					
年齢(12歳未満)	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する	12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していません。		
合併症	本剤の成分に対する過敏症の既往歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。	
	重篤な感染症(敗血症等)の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。	
	検査 血液学的検査	好中球数が1,000/mm ³ 未満	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。 → p.25~28 血液学的検査
		リンパ球数が500/mm ³ 未満	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	
		ヘモグロビン値が8.0g/dL未満	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	
		血小板数が100,000/mm ³ 未満	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	
	易感染性の状態	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	感染症を発現するリスクが高いため、十分に観察を行ってください。	
	静脈血栓塞栓症のリスク	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。	
重度の肝機能障害 (Child Pugh分類C)	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与は禁忌です。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していません。		
ヘルペスウイルスの既感染	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。		
感染症の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	患者の状態等を十分に観察し、慎重に投与してください。		
悪性腫瘍の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	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してください。		
生殖能	生殖能を有する者	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	妊娠する可能性のある女性に投与する場合には、投与中及び投与後少なくとも1ヵ月間は適切な避妊を行うよう指導してください。	
妊産婦	妊婦又は妊娠している可能性のある女性	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する <input type="checkbox"/> 不明(可能性あり)	本剤の投与は禁忌です。本剤は投与できません。	
	授乳中	<input type="checkbox"/> 該当しない	<input type="checkbox"/> 該当する	本剤投与中は授乳しないことが望ましいと指導してください。	
結核	検査 結核スクリーニング検査	活動性結核の合併	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	結核の既感染患者に本剤を投与する場合には、必要に応じて抗結核薬の予防投与を適切に実施してください。 → p.14 結核スクリーニング検査
		胸部画像検査での陳旧性結核の所見	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	
		結核の既往歴、結核治療歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	
		インターフェロン-γ遊離試験	<input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陰性以外	
		ツベルクリン反応検査	<input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陰性以外	
		結核患者との濃厚接触歴	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	
ウイルス B型肝炎	検査 B型肝炎スクリーニング検査	HBs抗原	<input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性	HBs抗原陽性、又はHBs抗原陰性且つHBc抗体陽性且つHBs抗体陰性、又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されています。 → p.15 B型肝炎スクリーニング検査
		HBc抗体又はHBs抗体	<input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性	
		HBV DNA	<input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性	
ウイルス C型肝炎	検査 C型肝炎	HCV抗体	<input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性	HCV抗体陽性、HCV RNA陽性の患者は臨床試験から除外されています。
		HCV RNA	<input type="checkbox"/> 陰性	<input type="checkbox"/> 陽性	

本剤の作用機序

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき事象とその対策

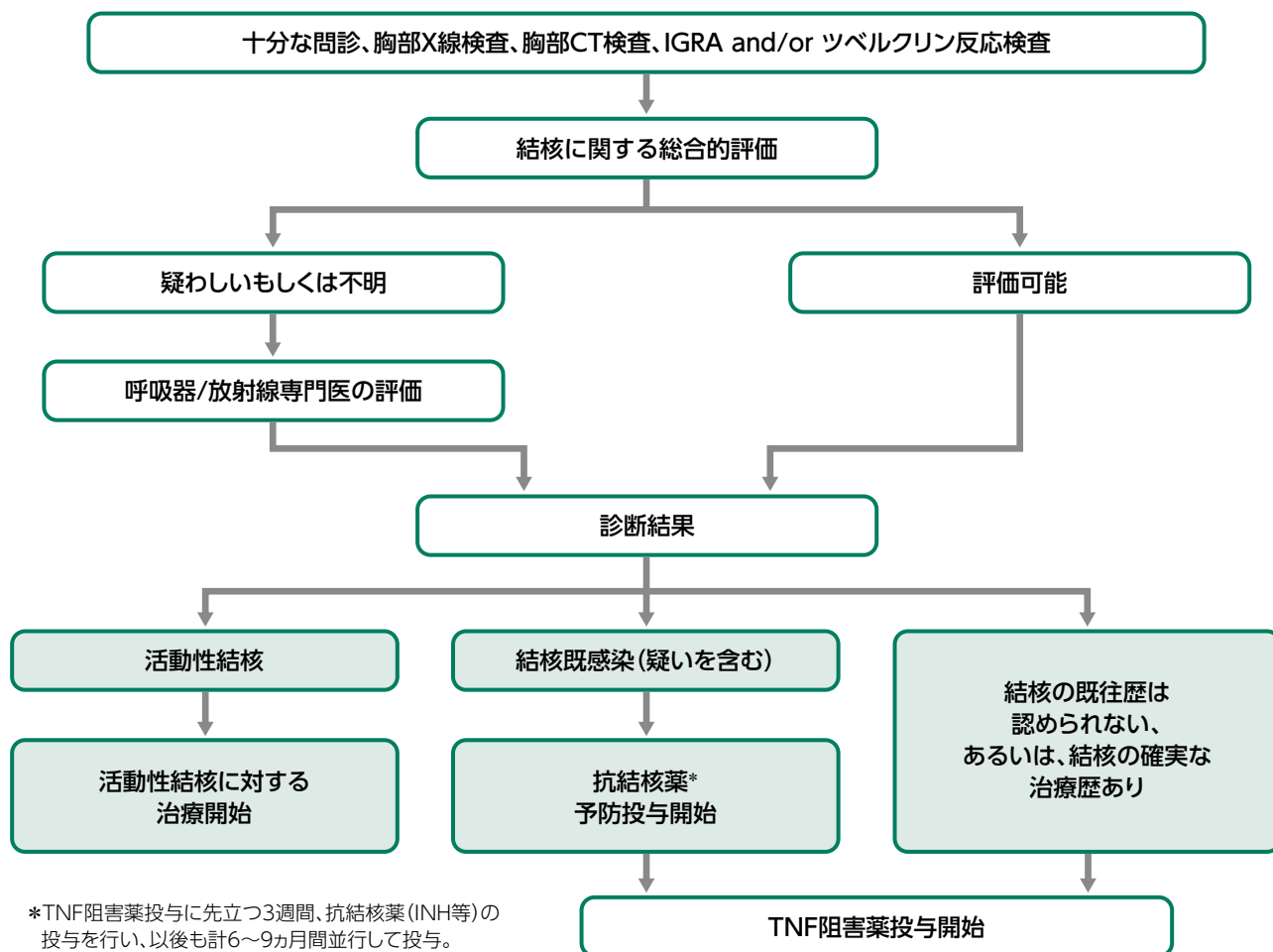
副作用

投与前の確認事項

併用薬	CYP3Aの基質となる薬剤	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤と、これらの薬剤を併用する場合には、注意してください。
	CYP1A2の基質となる薬剤	<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤と、これらの薬剤を併用する場合には、注意してください。
生ワクチンの接種の予定		<input type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/> 有	本剤の投与開始直前及び投与中の生ワクチン接種は避けてください。

参考 結核スクリーニング検査

●生物学的製剤(TNF阻害薬)投与時の結核予防対策 参考資料¹⁾



1)生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会編. 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, p56, 2014

●LTBI(潜在性結核感染)の治療法 参考^{1,2)}

薬剤名	標準量 (mg/kg/日)	最大量 (mg/body/日)	投与期間 (月)	格付け*(エビデンス)**	
				HIV(-)	HIV(+)
イソニアジド	5	300	9	A(II)	A(II)
イソニアジド	5	300	6	B(I)	C(I)
リファンピシン	10	600	4	B(II)	B(III)

*A: 推奨, B: 代替方法として選択可, C: A及びBを投与できないときに選択。

** I: 無作為割付臨床試験, II: 無作為割付でない、もしくは、ほかの集団で実施された臨床試験, III: 専門家の意見。

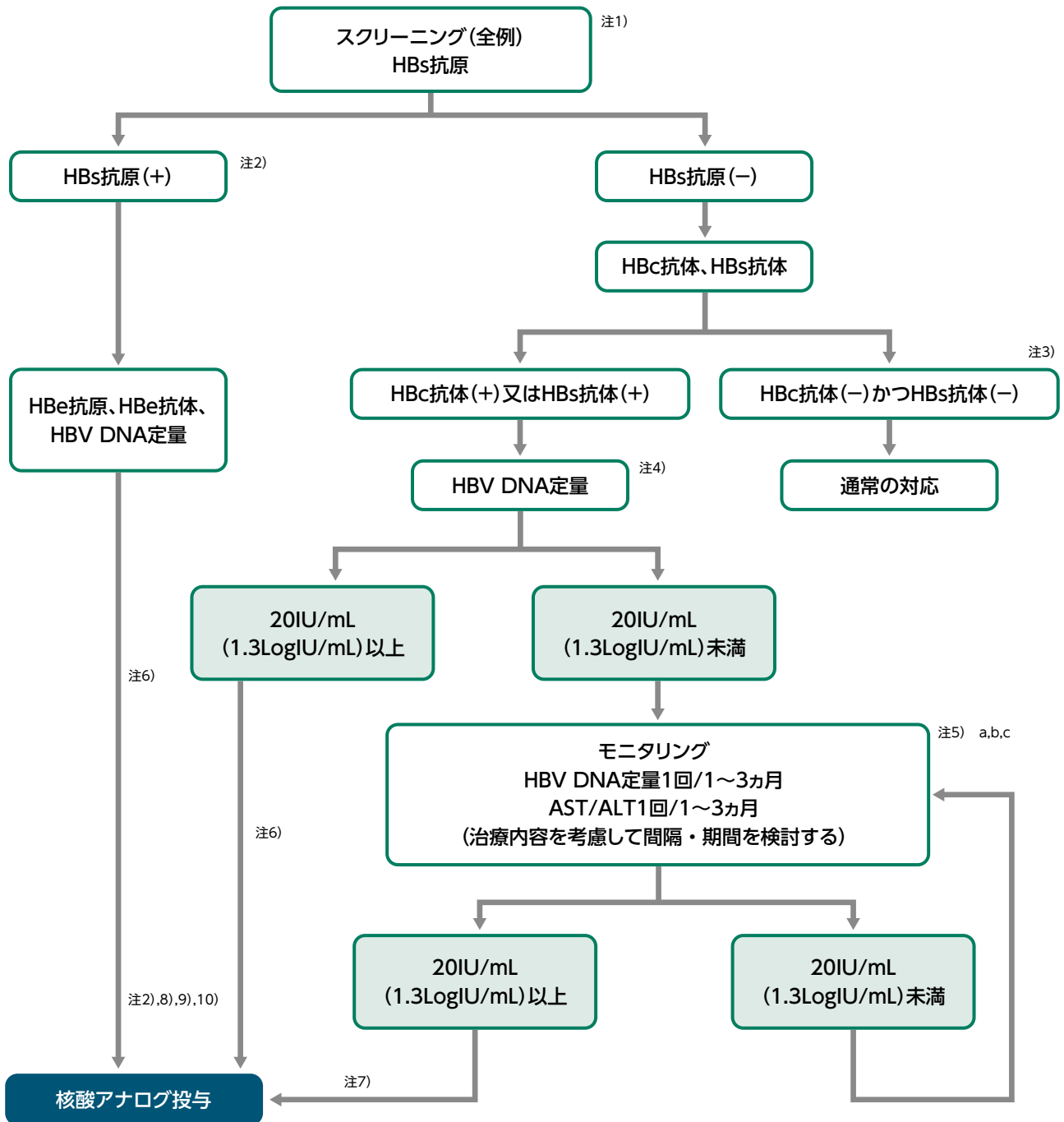
注) 格付け, エビデンスは, CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. MMWR Recomm Rep 2000; 49(RR-6): 1-54 に拠る。

1)生物学的製剤と呼吸器疾患・診療の手引き作成委員会編. 生物学的製剤と呼吸器疾患 診療の手引き, p56, 2014

2)日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核 88(5): 497-512, 2013

参考 B型肝炎スクリーニング検査

●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¹⁾



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、血液悪性疾患又は固形癌に対する通常の化学療法及びリウマチ性疾患・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。通常の化学療法及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抗体及び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。

投与前の確認事項

- 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抗体未測定の場合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)、フルダラビンをを用いる化学療法及び造血幹細胞移植：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。治療中及び治療終了後少なくとも12カ月の間、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. 通常の化学療法及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ヵ月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔及び期間を検討する。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、治療開始後及び治療内容の変更後(中止を含む)少なくとも6ヵ月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。なお、6ヵ月以降は3ヵ月ごとの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0.005IU/mL)あるいは高感度HBコア関連抗原測定(感度2.1 logU/mL)で代替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。ウィルス量が多い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、ウィ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、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、HBV DNAを追加測定して20IU/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抗体陽性又は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ヵ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抗原及び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ヵ月間は、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20IU/mL(1.3LogIU/mL)以上になった時点で直ちに投与を再開する。

1) 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/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/B_v4.pdf (2022年9月参照)

投与にあたっての注意事項

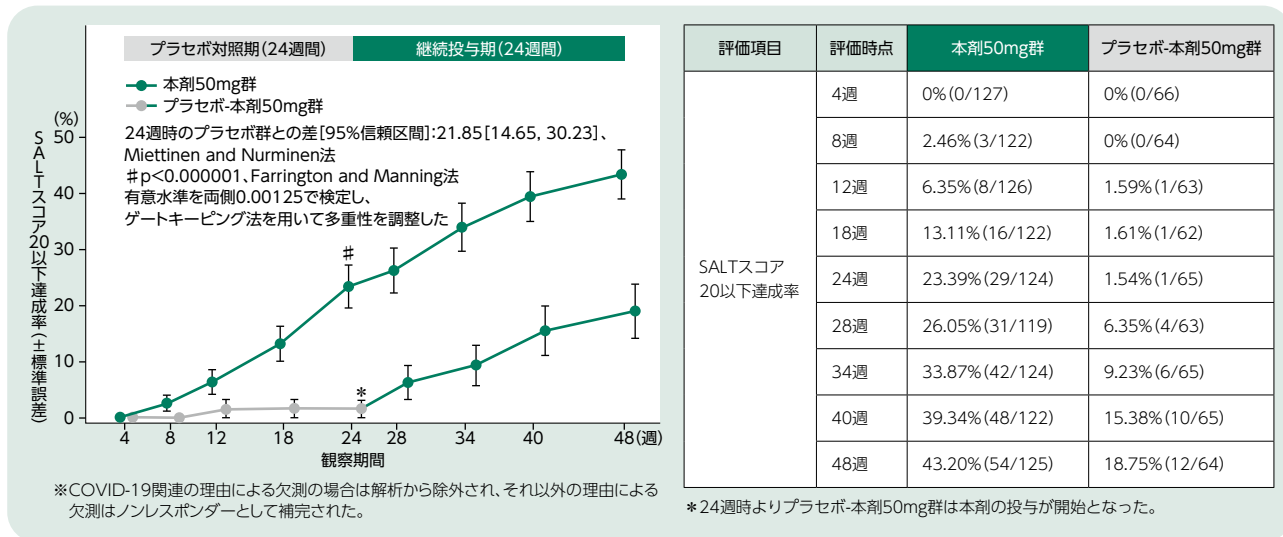
用法及び用量

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50mgを1日1回経口投与する。

用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口JAK阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
- 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から48週までには得られる。48週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

●B7981015試験：SALTスコア20以下達成率(主要評価項目：24週時のみ)



患者への説明

本剤の投与にあたっては、患者又はその家族に対して、本剤のベネフィット及びリスクをご理解いただくために十分説明し、同意を得てから投与を開始してください。

- 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してください。
- 本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現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ありませんが、悪性腫瘍の発現も報告されています。
- 本剤投与により帯状疱疹、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、難聴・聴力低下などの副作用が発現しています。
- 妊娠可能な女性への投与では、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
- 妊娠を希望する女性には、本剤を投与しないでください。
- 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、本剤を投与しないでください。
- 授乳婦には、本剤投与中は授乳しないことが望ましいと指導してください。

〈患者向け資料の紹介〉

患者説明用資料「リットフーロを服用される患者さんとご家族の方へ」をご用意しております。患者への説明にご活用ください。

投与中の確認事項

注意すべき合併症(副作用)と専門医との連携について

本剤の投与中に重篤な感染症、带状疱疹、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、難聴・聴力低下などの合併症(副作用)が発現した場合には、適切な治療が受けられるよう、必要に応じて連携先の各疾患領域の専門医師(感染症専門医、呼吸器専門医、放射線専門医等)へのコンサルテーション及び紹介受診を考慮してください。本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されています。また、本剤との関連性は明らかではないものの、悪性腫瘍の発現も報告されています。

警告記載の感染症

●重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど、感染症の発症に注意してください。

●結核

JAK阻害剤において、播種性結核(粟粒結核)及び肺外結核(脊椎、リンパ節等)を含む結核が報告されています。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実施してください。また、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無をご確認ください。結核の既往歴を有する患者及び結核の感染が疑われる患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与してください。

→ p.14「結核スクリーニング検査：生物学的製剤(TNF阻害薬)投与時の結核予防対策」も併せてご参照ください

患者への注意事項

本剤の投与中に異変を感じた場合には、速やかに医療機関(主治医、看護師、薬剤師等)に連絡するよう指導してください。特に、次のような症状に注意するよう指導ください。また、他院にて副作用の治療を行った場合、主治医にも副作用の発現があった旨を連絡するように指導してください。

特に注意すべき症状

感染症：発熱、悪寒、心拍数・呼吸数の増加、咳、のどの痛み、胸の痛み、息切れ、食思不振、腹痛、下痢、吐き気等

結核：咳、痰、血痰、胸痛などの呼吸器症状、発熱、冷汗、だるさ等

带状疱疹：痛みを伴う赤い発疹、水ぶくれ、微熱等

静脈血栓塞栓症：ふくらはぎの色の变化、痛み、腫れ、急な息苦しさ、胸苦しさ等

肝機能障害：全身倦怠感、食思不振、黄疸等

B型肝炎ウイルスの再活性化：だるさ、吐き気、嘔吐、褐色尿、黄疸等

好中球減少・リンパ球減少・ヘモグロビン減少・血小板減少：感染症症状、手足の点状出血、貧血症状、顔色が悪い、だるさ等

出血：挫傷、鼻出血、尿中血陽性等

難聴・聴力低下：人の声、音が聞こえづらい、耳鳴り、耳がつまる等



注意すべき副作用とその対策

1 感染症

対処法／注意事項など

- 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ま
す。
- 敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているた
め、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意してください。また、必要に応じて十分な
診療経験を有する医師と連携することも検討してください。
- 単純ヘルペス、带状疱疹、肺炎等の重篤な感染症があらわれることがあります。新たな感
染症が認められた場合には、速やかに鑑別診断及び適切な処置を行い、経過を注意深く
観察してください。処置に反応しない場合は本剤を休薬してください。
- 重篤な感染症、敗血症、日和見感染を発現した場合には、感染症がコントロールできるよ
うになるまで本剤を休薬してください。
- 本剤開始直前及び投与中の生ワクチンの接種は避けてください。

本剤の作用機序

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき事象とその対策

副作用一覧

1-1 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）※

※器官別大分類の「感染症及び寄生虫症」に分類される重篤な有害事象と定義しました。これには抗菌薬の非経口投与を必要とする感染症、治療のため入院を必要とする感染症又は重篤な有害事象としての報告が必要な他の基準に該当する感染症が含まれます。

発現機序／背景

JAK3はリンパ球の発生において重要なIL-2受容体γ鎖を介したサイトカインのシグナル伝達に関わりま
す¹⁾。また、TECファミリーキナーゼは、T細胞やB細胞に発現する免疫受容体のシグナルに関わり、CD8陽性
T細胞及びNK細胞の細胞溶解能において機能します^{2,3)}。本剤は、免疫反応に関与するJAK3及びTECファミ
リーキナーゼを阻害するため、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。

1) Russell SM, et al.: Science 1995; 270(5237): 797-800

2) Gomez-Rodriguez J, et al.: FEBS J. 2011; 278(12): 1980-1989

3) Xu H, et al.: ACS Chem Biol. 2019; 14(6): 1235-1242

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて、重篤な感染症を発現した患者は、本剤50/50mg群、プラセボ群ではい
ずれも認められませんでした。

すべてのAA併合コホートにおいて、重篤な感染症を発現した患者の割合は、本剤All50mg^{注)}群で1.0%
(12/1228例)、100人年あたりの発現率*は0.59でした。

B7981051試験(米国の医療請求データベースを用いた後向きコホート研究)の重篤な感染症の100人年あ
たりの発現率(95%信頼区間)は1.15(0.95, 1.39)及びB7981049試験(デンマーク国民健康登録簿を用い
た後向きコホート研究)は1.8(1.61, 2)でした。

最も多く認められた重篤な感染症は虫垂炎でした。

重篤な感染症はいずれも消失または軽快し、死亡に至った事象は認められませんでした。

重篤な感染症の重要なリスク因子(内因性及び外因性要因)は特定されませんでした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボか
ら本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行
し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

*Crude incidence rate(粗発現率)

〈日本人集団〉

いずれの併合コホートでも日本人に重篤な感染症は認められませんでした。



1-2 带状疱疹[※]

※以下の事象を含みます。

陰部带状疱疹、带状疱疹、皮膚播種性带状疱疹、神経合併症を伴う带状疱疹感染、带状疱疹性髄膜炎、带状疱疹性髄膜脳炎、带状疱疹性髄膜脊髄炎、带状疱疹性髄膜神経根炎、带状疱疹性壊死性網膜炎、耳带状疱疹、带状疱疹性咽頭炎、带状疱疹再燃、眼带状疱疹、ヘルペス後神経痛、水痘带状疱疹性胃炎、水痘带状疱疹性食道炎、水痘带状疱疹性肺炎、水痘带状疱疹性敗血症、水痘带状疱疹ウイルス感染

対処法／注意事項など

- ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化(带状疱疹、単純ヘルペス等)が報告されています。
- 投与前に患者に带状疱疹の説明を行い、本剤での治療中に皮膚に痛みを伴う発疹やしびれがあらわれたら、速やかに医師に相談するようご指導ください。
- 速やかに鑑別診断及び適切な処置を行い、経過を注意深く観察の上、処置に反応しない場合は本剤を休薬してください。

発現機序／背景

带状疱疹はJAK阻害剤の使用との関連性が報告されています¹⁾。本剤は、リンパ球の発生において重要な、IL-2受容体の γ 鎖を介して伝達されるサイトカインのシグナル伝達を阻害する²⁾ことから、带状疱疹発現に関連する可能性があります。

1) Winthrop KL.: Nat Rev Rheumatol 2017; 13(4): 234-243

2) Russell SM, et al.: Science 1995; 270(5237): 797-800

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて、带状疱疹を発現した患者の割合は、本剤50/50mg群で1.5%(2/130例)、プラセボ群では認められませんでした。100人年あたりの発現率^{*}は本剤50/50mg群で3.47でした。すべてのAA併合コホートにおいて、带状疱疹を発現した患者の割合は、本剤All50mg群^{注)}で1.5%(18/1228例)、100人年あたりの発現率^{*}は0.89でした。

〈日本人集団〉

プラセボ対照併合コホートの日本人(47例)において、带状疱疹は認められませんでした。すべてのAA併合コホートの日本人で带状疱疹を発現した患者の割合は、本剤All50mg群^{注)}で5.2%(4/77例)でした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

*Crude incidence rate(粗発現率)

本剤の作用機序

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき事象とその対策

副作用一覧

2 静脈血栓塞栓症[※]

※外部判定委員会により判定された事象と定義しました。

対処法／注意事項など

- 肺塞栓症及び深部静脈血栓症を含む静脈血栓塞栓症があらわれる場合があります。
- 静脈血栓塞栓症のリスク因子として高齢、肥満、深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往歴、遺伝性凝固障害、複合ホルモン避妊薬の投与又はホルモン補充療法、外科手術後の長期臥床等があります。これらのリスクを有する患者では、本剤を含むJAK阻害剤の投与を受けた患者で深部静脈血栓症及び肺塞栓症が報告されています。
- 下肢の腫脹・疼痛・色調変化、突然の呼吸困難、胸痛等、静脈血栓塞栓症を疑う症状が認められた場合には本剤の投与を中止し、適切な処置を行ってください。

発現機序／背景

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すが、本剤ならびに類薬である他のJAK阻害剤の臨床試験で静脈血栓塞栓症のリスクが報告されています。類薬である他のJAK阻害剤では、特に高用量及び心血管系疾患が多い集団において、静脈血栓塞栓症が認められています。

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて、静脈血栓塞栓症を発現した患者は認められませんでした。すべてのAA併合コホートにおいて、静脈血栓塞栓症を発現した患者の割合は、本剤All50mg群^{注)}で0.2% (3/1228例)、100人年あたりの発現率*は0.15でした。

〈日本人集団〉

いずれの併合コホートでも日本人に静脈血栓塞栓症は認められませんでした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

*Crude incidence rate(粗発現率)



3 肝機能障害※

※MedDRA SMQ「肝障害(SMQ)」(狭義および広域)に含まれるMedDRA PTと定義しました。

対処法／注意事項など

- 重度の肝機能障害患者には本剤を投与しないでください。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していません。
- 薬物性肝障害の既往の有無について詳細に聴取してください。
- 薬物性肝障害の既往のある患者が、肝障害の原因となった薬物を再度服用した場合、より重篤な肝障害が発現する可能性があることを念頭に置き、患者へ十分に説明してください¹⁾。
- トランスアミナーゼ値の上昇が認められ、薬物性肝障害が疑われる場合には、本剤の投与を中断してください。
- 症状は、全身症状(倦怠感、発熱、黄疸など)、消化器症状(食欲不振、吐き気、おう吐、腹痛など)、皮膚症状(発疹、じんましん、かゆみなど)等です。このような症状が出たらすぐに病院に連絡するよう、患者にご指導ください。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害(平成20年4月)
<https://www.pmda.go.jp/files/000240117.pdf> (最終アクセス日：2023年6月19日)

発現機序／背景

類薬である他のJAK阻害剤の臨床試験でトランスアミナーゼの増加が認められています。機序は完全に解明されていませんが、IL-6阻害作用に関係していると考えられています¹⁾。本剤はIL-6のシグナル伝達を阻害しますが、本剤の臨床試験でALT増加及び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ます。

1) Winthrop KL.: Nat Rev Rheumatol 2017; 13(4): 234-243

発現状況

本剤の臨床試験では、薬物誘発性肝障害疑い及びpotential Hy's lawに関連する肝機能検査値の変化*は報告されていません。プラセボ対照併合コホートにおいて、肝機能障害を発現した患者の割合は、本剤50/50mg群で0.8%(1/130例)、プラセボ群で0.5%(1/213例)、100人年あたりの発現率**は本剤50/50mg群で1.72、プラセボ群で1.06でした。

すべてのAA併合コホートにおいて肝機能障害を発現した患者の割合は、本剤All50mg群^{注)}で4.2%(51/1228例)、100人年あたりの発現率**は2.55でした。1%以上に認められた有害事象はALT増加(2.0%)、AST増加(1.2%)でした。

〈日本人集団〉

プラセボ対照併合コホートにおいて、肝機能障害を発現した患者は認められませんでした。

すべてのAA併合コホートにおいて、肝機能障害を発現した患者の割合は、本剤All50mg群^{注)}で2.6%(2/77例)でした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

* ALT又はASTが基準値上限の3倍超、かつ総ビリルビン値が基準値上限の2倍超

** Crude incidence rate(粗発現率)

4 B型肝炎ウイルスの再活性化

対処法／注意事項など

- 肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意してください。
- B型肝炎ウイルスの再活性化が疑われる場合は、対応を肝臓専門医にご相談ください。
→ p.15「B型肝炎スクリーニング検査」も併せてご参照ください。

発現機序／背景

B型肝炎ウイルス (HBV) キャリア患者に免疫抑制剤、抗悪性腫瘍剤等を投与した場合、HBVの再活性化に伴うde novo B型肝炎が発現することが知られています^{1,2)}。一般的に、de novo B型肝炎は高い割合で劇症化し、劇症化した場合の死亡率も高くなります^{3,4)}。

本剤の作用機序(免疫抑制作用)よりHBVが再活性化する可能性が否定できません。

1) Lok, A.S. et al.: Gastroenterology 1991; 100(1): 182-188

2) Yeo, W. et al.: Hepatology 2006; 43(2): 209-220

3) Oketani, M. et al.: Hepatol Res 2012; 42(7): 627-636

4) Umemura, T. et al.: Clin Infect Dis 2008; 47(5): e52-e56

発現状況

いずれの併合コホートでもB型肝炎ウイルスの再活性化は認められませんでした。

〈日本人集団〉

いずれの併合コホートでも日本人にB型肝炎ウイルスの再活性化は認められませんでした。



5 血液学的検査

5-1 好中球減少

対処法／注意事項など

- 投与開始時に好中球数が1,000/mm³未満の患者には本剤を投与しないでください。
- 本剤投与開始後、好中球数が継続して1,000/mm³未満となった場合は、好中球数が1,000/mm³を超えるまで休薬してください。
- 本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液学的検査を行ってください。

発現機序／背景

本剤ならびに類薬である他のJAK阻害剤の臨床試験で好中球数減少が認められています。

本剤はJAK2ホモ二量体のシグナル伝達は阻害しませんが、好中球数減少は、JAK2ホモ二量体を介した顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)もしくは顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)のシグナル伝達の阻害、又は炎症の消失と関連するとされています¹⁾。

1) Solimani, F. et al.: Front Immunol 2019; 10: 2847

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて、有害事象として好中球数減少を発現した患者の割合は、本剤50/50mg群で0% (0/130例)、プラセボ群で0.5% (1/213例)、100人年あたりの発現率*は本剤50/50mg群で0、プラセボ群で1.06でした。

すべてのAA併合コホートにおいて、有害事象として好中球数減少を発現した患者の割合は、本剤All50mg群^{注)}で0.4% (5/1228例)、100人年あたりの発現率*は0.24でした。

なお、プラセボ対照併合コホートでは、好中球数の中央値の増加量はプラセボ群で0.120 × 10³/mm³であったのに対し、本剤50/50mg群は0.570 × 10³/mm³であり、両群とも増加しました。

〈日本人集団〉

プラセボ対照併合コホートでの本剤50/50mg群(9例)およびプラセボ群(9例)では有害事象として好中球数減少は認められませんでした。

すべてのAA併合コホートの本剤All50mg群(77例)^{注)}では有害事象として好中球数減少は認められませんでした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

*Crude incidence rate(粗発現率)

5-2 リンパ球減少*

※MedDRA PT「リンパ球数減少」、「Bリンパ球数減少」、「CD4リンパ球減少」、「CD8リンパ球減少」、「ナチュラルキラー細胞数減少」、「Tリンパ球数減少」と定義しました。

対処法／注意事項など

- リンパ球数が $500/\text{mm}^3$ 未満の患者に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 $500/\text{mm}^3$ 未満の場合には、 $500/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬してください。
- 本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液学的検査を行ってください。

発現機序／背景

本剤及び類薬である他のJAK阻害剤でリンパ球数減少が認められています。リンパ球数減少は、特定のサイトカイン(IL-2、IL-7、IL-15)の阻害に起因すると考えられており、これらのサイトカインのシグナル伝達はJAK3を介するため¹⁾、JAK3選択的阻害剤の投与時にも認められることが推察されます。

1) Solimani, F. et al.: Front Immunol 2019; 10: 2847

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて、有害事象としてリンパ球数減少を発現した患者の割合は、本剤50/50mg群で1.5% (2/130例)、プラセボ群で0.9% (2/213例)、100人年あたりの発現率*は本剤50/50mg群で3.46、プラセボ群で2.13でした。

すべてのAA併合コホートでは、有害事象としてリンパ球数減少を発現した患者の割合はAll50mg群^{注)}で2.0% (24/1228例)、100人年あたりの発現率*は1.19でした。

プラセボ対照併合コホートの臨床検査結果では、投与開始後最初の2週間、プラセボ群と比較して本剤群のリンパ球数の中央値がベースライン値から減少しました。第4週時のリンパ球数の中央値のベースライン値からの変化量は、本剤50/50mg群で $-0.270 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、プラセボ群で $-0.030 \times 10^3/\text{mm}^3$ でした。

〈日本人集団〉

プラセボ対照併合コホートにおいて、有害事象としてリンパ球数減少を発現した患者は、本剤50/50mg群で0/9例、プラセボ群で1/9例でした。

すべてのAA併合コホートにおいて、有害事象としてリンパ球数減少を発現した患者の割合は、本剤All50mg群^{注)}で7.8% (6/77例)でした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

*Crude incidence rate (粗発現率)



5-3 ヘモグロビン減少

対処法／注意事項など

- 投与開始時にヘモグロビン値が8g/dL未満の患者に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8.0g/dL未満の場合には、8.0g/dL以上に回復するまで休薬してください。
- 本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液学的検査を行ってください。

発現機序／背景

類薬である他のJAK阻害剤の臨床試験でヘモグロビン値減少が認められています。JAK阻害によるヘモグロビンの変化は、JAK2ホモ二量体を介したエリスロポエチンのシグナル伝達の阻害によるものと考えられています¹⁾。

1) Watowich SS.: J Investig Med 2011; 59(7): 1067-1072

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて有害事象としてヘモグロビン値減少は、本剤50/50mg群、プラセボ群のいずれも認められませんでした。

すべてのAA併合コホートにおいて、有害事象としてヘモグロビン値減少を発現した患者の割合は本剤All50mg群^{注)}で0.7%(9/1228例)、100人年あたりの発現率*は0.44でした。

プラセボ対照併合コホートの臨床検査結果では、ヘモグロビンのベースライン値からの変化量が本剤50/50mg群で第2週時に-0.2g/dL、第24週時に-0.1g/dL、プラセボ群で第2週時に-0.2g/dL、第24週時に-0.1g/dLでした。

〈日本人集団〉

いずれの併合コホートでも、日本人に有害事象としてヘモグロビン値減少は認められませんでした。貧血により試験中止に至った患者は認められませんでした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

* Crude incidence rate (粗発現率)

5 -4 血小板減少

対処法／注意事項など

- 血小板数が投与開始時に $100,000/\text{mm}^3$ 未満の患者には本剤を投与しないでください。
- 本剤の投与開始後、 $100,000/\text{mm}^3$ 未満となった場合には、 $100,000/\text{mm}^3$ 以上に回復するまで休薬してください。
- 本剤の投与開始前及び投与開始後は定期的に血液学的検査を行ってください。

発現機序／背景

本剤及び類薬である他のJAK阻害剤の臨床試験で血小板数減少が認められています。JAK阻害剤は、トロンボポエチン産生を抑制することによって血小板産生を減少させる可能性があるとしてされています¹⁾。

1) Meyer SC, et al.: Blood 2014; 124(14): 2280-2284

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて、有害事象として血小板数減少を発現した患者の割合は、本剤50/50mg群で0.8%(1/130例)、プラセボ群で0%(0/213例)、100人年あたりの発現率*は本剤50/50mg群で1.72、プラセボ群で0でした。

すべてのAA併合コホートでは、有害事象として血小板数減少を発現した患者の割合は本剤All50mg群^{注)}で0.2%(3/1228例)、100人年あたりの発現率*は0.15でした。

プラセボ対照併合コホートの臨床検査結果において、すべての本剤群で第2週時に血小板数の中央値がベースラインから減少しました[プラセボ対照併合コホートの本剤50/50mg群： $-35 \times 10^3/\text{mm}^3$ (ベースライン時 $256 \times 10^3/\text{mm}^3$)、プラセボ群： $4.0 \times 10^3/\text{mm}^3$ (ベースライン時 $261 \times 10^3/\text{mm}^3$)]。

〈日本人集団〉

いずれの併合コホートでも日本人に有害事象として血小板数減少は認められませんでした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

*Crude incidence rate(粗発現率)



6 出血^{*}

^{*}MedDRA SMQ「出血(SMQ)」(狭域)に含まれるMedDRA PT(CTD2.7.4 Appendix 3.5)と定義しました。

対処法／注意事項など

- 鼻出血、尿中血陽性、挫傷等の出血があらわれることがあります。
- 出血が発現した場合は、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行ってください。

発現機序／背景

出血リスクの上昇と本剤と類薬であるBTK阻害剤の関連性が報告されています¹⁾。本剤はBTK阻害作用を有し、既承認のBTK阻害剤では出血がリスクとして特定されています。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ます。既存の抗悪性腫瘍剤として承認されているBTK阻害剤の投与により出血事象が多く発現する理由は、BTK阻害のみに起因するものではなく、BTK阻害剤による細胞内シグナル伝達阻害に加えて、腫瘍による造血機能抑制等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ます。

1) Estupiñán HY, et al.: Front Cell Dev Biol 2021; 9: 630942

発現状況

本剤の臨床試験において、血小板数の変化と出血の発現に関連性は認められませんでした。

プラセボ対照併合コホートにおいて、出血を発現した患者の割合は、本剤50/50mg群で5.4%(7/130例)、プラセボ群で1.9%(4/213例)、100人年あたりの発現率^{*}は本剤50/50mg群で12.49、プラセボ群で4.25でした。本剤50/50mg群で認められた出血7例の内訳は、挫傷2例、鼻出血1例、月経中間期出血1例、骨挫傷1例、歯肉出血1例、内出血発生の増加傾向1例でした。プラセボ群で認められた出血4例の内訳は鼻出血1例、重度月経出血1例、尿潜血陽性1例、血管穿刺部位内出血1例でした。

すべてのAA併合コホートにおいて、出血を発現した患者割合は、All50mg群^{注)}で6.9%(85/1228例)、100人年あたりの発現率^{*}は4.36でした。

〈日本人集団〉

プラセボ対照併合コホートにおいて、出血を発現した患者は、本剤50/50mg群で1/9例、プラセボ群で0/9例でした。

すべてのAA併合コホートにおいて、出血を発現した患者の割合は、All50mg群^{注)}で9.1%(7/77例)でした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

^{*}Crude incidence rate(粗発現率)

7 悪性腫瘍^{*}

^{*}外部判定委員会により判定された事象と定義しました。

対処法／注意事項など

- 固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されています。本剤との因果関係は明らかではありませんが、悪性腫瘍の発現に注意してください。
- 悪性腫瘍の患者では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与してください。

発現機序／背景

非臨床試験に基づく情報として、ラットのがん原性試験(24ヵ月投与)において、100mg/kg/日の雌で良性胸腺腫、100mg/kg/日の雄で良性甲状腺濾胞細胞腺腫の発現頻度の上昇が認められ、このときの非結合型AUC24は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき29倍でした¹⁾。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、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²⁾。免疫調節機序を有する薬剤では免疫監視機構が低下する可能性があるため、悪性腫瘍は免疫調節機序を有する薬剤の注目すべき事象です。JAK阻害剤及び他の免疫調節薬の影響を受ける可能性のあるサイトカインまたは細胞型(NK細胞など)の作用により免疫システムは腫瘍抑制機能として働くと考えられています³⁾。極端に免疫が抑制されている患者(HIV感染または腎移植患者)が罹患している腫瘍を分析した結果、ウイルス又は細菌による感染症に関連する腫瘍が過剰に発現していますが、年齢をマッチさせた対照群と比較した上皮癌(卵巣癌及び前立腺癌など)の発現頻度には上昇は認められませんでした⁴⁾。

1) 社内資料：ラットがん原性試験(承認時評価資料)

2) Ytterberg SR, et al.: N Engl J Med 2022; 386(4): 316-326

3) Winthrop KL.: Nat Rev Rheumatol 2017; 13(4): 234-243

4) Grulich AE, et al.: Lancet 2007; 370(9581): 59-67

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて、悪性腫瘍は本剤50/50mg群、プラセボ群のいずれも認められませんでした。

すべてのAA併合コホートにおいて、悪性腫瘍は本剤All50mg群^{注)}で0.8%(10/1228例)、100人年あたりの発現率^{*}は、0.49でした。10例の内訳は非黒色腫皮膚癌3例(基底細胞癌2例、及びボーエン病1例)、乳癌3例、悪性黒色腫1例、甲状腺乳頭癌1例、精巣癌1例、乳腺浸潤性小葉癌1例でした。

〈日本人集団〉

いずれの併合コホートでも日本人に悪性腫瘍、基底細胞癌及び扁平上皮癌を含む非黒色腫皮膚癌は認められませんでした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

^{*}Crude incidence rate(粗発現率)

8 横紋筋融解症・ミオパチー※

※MedDRA 標準検索式で「横紋筋融解症、ミオパチー」(狭域及び広域)に含まれる基本語と定義しました。

対処法／注意事項など

- 本症を疑った場合には、可能性のある原因医薬品を同定し、速やかに中止してください¹⁾。
- 初期において、腎機能がまだ障害されていない場合は輸液を積極的に行い、1時間尿量を100mL以上に保つなど腎保護をはかってください¹⁾。
- ミオグロビンによる二次的な腎障害の予防・治療が重要となります¹⁾。
- 急性腎不全が進行した場合には、血液透析を行い回復を待ちますが、腎障害が不可逆的である場合もあります¹⁾。
- 血漿交換を行い、原因医薬品、血中ミオグロビンの除去を行う症例もあります。症例ごとに重症度に応じて治療法は検討してください。とくに腎障害に関しては、専門医の関与が必要です¹⁾。

1)厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症(平成18年11月)
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1c09.pdf>
(最終アクセス日：2023年6月19日)

発現機序／背景

類薬である他のJAK阻害剤の臨床試験で血中クレアチンホスホキナーゼ値の増加が認められています。本剤及び類薬である他のJAK阻害剤の臨床試験でCK値の増加が認められています。

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて、横紋筋融解症、ミオパチーを発現した患者の割合は、本剤50/50mg群で3.1%(4/130例)、プラセボ群で1.9%(4/213例)、100人年あたりの発現率*は本剤50/50mg群で6.99、プラセボ群で4.25でした。

すべてのAA併合コホートにおいて、横紋筋融解症、ミオパチーを発現した患者の割合は、All50mg群^{注)}で7.0%(86/1228例)、100人年あたりの発現率*は4.37でした。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、All50mg群で3.3%(40/1228例)であり、100人年あたりの発現率*は1.99でした。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ませんでした。

〈日本人集団〉

いずれの併合コホートでも日本人に横紋筋融解症は認められませんでした。

注)B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

*Crude incidence rate(粗発現率)

9 心血管系事象[※]

※判定の対象となる心血管事象には、死亡(心血管系、非心血管系)及び非致死性の事象(心筋梗塞、冠動脈血行再建、うっ血性心不全、脳血管イベント、末梢血管疾患、肺塞栓症及びDVTを含むVTE、不安定狭心症のための入院)を含めました。

対処法／注意事項など

- 本剤との因果関係は明らかではありませんが、心筋梗塞などの心血管系有害事象(MACE)の発現が報告されています。
- JAK阻害剤による治療は脂質パラメータの上昇と関連することが報告されています。
- 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。
- 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を踏まえ、心血管リスク因子を有する場合は慎重な判断・観察のもと、投与してください。臨床上必要と認められた場合には、適切な処置を考慮してください。

発現機序／背景

本剤及び類薬である他のJAK阻害剤で心血管系事象が報告されています。心血管系事象のリスク因子を有する50歳以上の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有害事象(MACE)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¹⁾。

1)Ytterberg SR, et al.: N Engl J Med 2022; 386(4): 316-326

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて、MACE(心血管死または非致死性事象)は本剤50/50mg群、プラセボ群のいずれも認められませんでした。

すべてのAA併合コホートにおいて、MACEを発現した患者の割合はAll50mg群^{注)}で0.2%(3/1228例)、100人年あたりの発現率*は、0.15でした。急性呼吸不全／心肺停止、急性心筋梗塞及び網膜動脈閉塞各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ました。

〈日本人集団〉

いずれの併合コホートでも日本人にMACEと判定された事象は認められませんでした。

注)B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

*Crude incidence rate(粗発現率)

10 難聴・聴力低下*

※聴覚関連事象は外部判定委員会により判定された事象と定義しました。

対処法／注意事項など

- 難聴・聴力低下事象があらわれることがあります。
- 聴力に関する自覚症状がある、あるいは難聴等の重症の既往がある場合には、本剤投与前に専門医による現症評価を実施してください。
- 聴力に関する自覚症状が発現した場合は、専門医と相談の上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ってください。

発現機序／背景

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)が認められています。具体的には、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ました。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ませんでした。なお、臨床試験において、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)及び後迷路性聴器毒性(中枢性聴覚障害など)を示唆するエビデンスは認められませんでした。また、イヌの試験で認められたBAEPの所見に関する特定の評価項目を設定したB7981037試験(参考資料)¹⁾で、本剤を9ヵ月間投与し、ヒト脳幹の聴覚伝達路の完全性評価に標準的に用いられる測定法である刺激強度80dBでのBAEPのI-V波間潜時をプラセボと比較しました。結果、BAEPに対する影響は認められませんでした。さらに、刺激強度80dBでのBAEPのV波振幅に対しても本剤投与による影響は認められませんでした。

1) 社内資料：臨床に関する概括評価(承認時評価資料)

発現状況

プラセボ対照併合コホートにおいて、感音性難聴と判定された事象(因果関係を問わない)の発現頻度は、本剤50/50mg群で0.8%(1/130例)、プラセボ群で0%(0/213例)、100人年あたりの発現率*は本剤50/50mg群で1.72、プラセボ群で0でした。内訳はMedDRA基本語として感音性難聴1例であり、聴力低下及び難聴はいずれの群でも認められませんでした。

すべてのAA併合コホートでは、感音性難聴と判定された事象(因果関係を問わない)の発現頻度はAll50mg群^{注)}で1.0%(12/1228例)であり、100人年あたりの発現率*は0.59でした。内訳はMedDRA基本語として感音性難聴7例、聴力低下3例、難聴2例及び聴力凶異常、片耳難聴各1例の有害事象でした。

いずれの併合コホートにおいても、中枢性聴覚障害と判定された事象(因果関係を問わない)は認められませんでした。また、青少年(12歳以上18歳未満)では感音性難聴と判定された事象は認められませんでした。

〈日本人集団〉

プラセボ対照併合コホートでは日本人に感音性難聴と判定された事象(因果関係を問わない)は認められませんでした。すべてのAA併合コホートでは、感音性難聴と判定された事象(因果関係を問わない)が発現した患者の割合はAll50mg群^{注)}で1.3%(1/77例)でした。内訳はMedDRA基本語として感音性難聴1例でした。

注) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験において、50mg投与例、200/50mg投与例(いずれもプラセボから本剤に切り替え後の成績を含む)ならびにB7981015試験の10mg、30mg及び200/30mg投与群の被験者でB7981032試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合(このうち日本人はB7981015試験とB7981032試験にのみ参加)

* Crude incidence rate(粗発現率)

副作用一覧(すべての併合コホート)

円形脱毛症患者を対象とした主要な臨床試験(B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981037試験)および尋常性白斑患者を対象とした臨床試験(B7981019試験)を併合解析し、いずれかの群で発現頻度0.3%以上の副作用*を記載する。n:例数

臨床試験については、尋常性白斑患者を対象としたB7981019試験の安全性データベースを安全性併合解析に含めた。AA患者集団および尋常性白斑患者集団が類似していること(疾患の病態生理、年齢分布、併存疾患など)、AA患者を対象とした試験とリトシニブの用法・用量が同様であること、尋常性白斑患者およびAA患者を対象とした試験で同様の安全性モニタリングが行われていることから、尋常性白斑患者を対象とした試験をAAの安全性評価に含めることは妥当と考えた。

副作用、n(%)	本剤All50mg群 ^{注1)} (N=1521)	本剤全用量群 ^{注2)} (N=1628)
すべての副作用	525 (34.5)	659 (40.5)
血液およびリンパ系障害	30 (2.0)	40 (2.5)
貧血	3 (0.2)	7 (0.4)
白血球減少症	4 (0.3)	8 (0.5)
リンパ球減少症	8 (0.5)	13 (0.8)
血小板減少症	3 (0.2)	5 (0.3)
耳および迷路障害	31 (2.0)	40 (2.5)
感音性難聴	12 (0.8)	13 (0.8)
耳痛	4 (0.3)	5 (0.3)
耳鳴	12 (0.8)	18 (1.1)
胃腸障害	88 (5.8)	127 (7.8)
腹部膨満	5 (0.3)	6 (0.4)
腹痛	5 (0.3)	5 (0.3)
上腹部痛	9 (0.6)	14 (0.9)
慢性胃炎	4 (0.3)	4 (0.2)
便秘	3 (0.2)	7 (0.4)
下痢	18 (1.2)	28 (1.7)
口内乾燥	6 (0.4)	6 (0.4)
消化不良	6 (0.4)	9 (0.6)
悪心	25 (1.6)	37 (2.3)
嘔吐	6 (0.4)	9 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	36 (2.4)	50 (3.1)
無力症	2 (0.1)	5 (0.3)
疲労	16 (1.1)	23 (1.4)
発熱	5 (0.3)	7 (0.4)
感染症および寄生虫症	208 (13.7)	258 (15.8)
膿疱性ざ瘡	11 (0.7)	12 (0.7)
膀胱炎	6 (0.4)	6 (0.4)
毛包炎	38 (2.5)	48 (2.9)
胃腸炎	4 (0.3)	5 (0.3)
単純ヘルペス	7 (0.5)	13 (0.8)
带状疱疹	13 (0.9)	14 (0.9)
上咽頭炎	33 (2.2)	47 (2.9)
口腔ヘルペス	12 (0.8)	14 (0.9)
咽頭炎	4 (0.3)	7 (0.4)
鼻炎	4 (0.3)	6 (0.4)



副作用、n (%)	本剤All50mg群 ^{注1)} (N=1521)	本剤全用量群 ^{注2)} (N=1628)
副鼻腔炎	6 (0.4)	11 (0.7)
扁桃炎	4 (0.3)	5 (0.3)
上気道感染	41 (2.7)	54 (3.3)
尿路感染	18 (1.2)	21 (1.3)
ウイルス性上気道感染	6 (0.4)	11 (0.7)
臨床検査	88 (3.8)	117 (7.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (0.9)	16 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8 (0.5)	10 (0.6)
血中コレステロール増加	4 (0.3)	4 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	12 (0.8)	16 (1.0)
ヘモグロビン減少	3 (0.2)	5 (0.3)
リンパ球数減少	16 (1.1)	19 (1.2)
ナチュラルキラー細胞数減少	5 (0.3)	5 (0.3)
好中球数減少	3 (0.2)	6 (0.4)
血小板数減少	4 (0.3)	7 (0.4)
SARS-CoV-2検査陽性	7 (0.5)	7 (0.4)
体重増加	7 (0.5)	12 (0.7)
代謝および栄養障害	11 (0.7)	15 (0.9)
高コレステロール血症	4 (0.3)	4 (0.2)
高脂血症	3 (0.2)	5 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	30 (2.0)	41 (2.5)
関節痛	3 (0.2)	6 (0.4)
筋痙縮	7 (0.5)	7 (0.4)
筋肉痛	8 (0.5)	13 (0.8)
顎痛	4 (0.3)	4 (0.2)
神経系障害	74 (4.9)	104 (6.4)
浮動性めまい	10 (0.7)	14 (0.9)
頭痛	47 (3.1)	66 (4.1)
感覚鈍麻	4 (0.3)	6 (0.4)
錯感覚	6 (0.4)	7 (0.4)
精神障害	14 (0.9)	16 (1.0)
不眠症	6 (0.4)	6 (0.4)
睡眠障害	4 (0.3)	4 (0.2)
生殖系および乳房障害	12 (0.8)	19 (1.2)
不規則月経	4 (0.3)	6 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	42 (2.8)	50 (3.1)
咳嗽	13 (0.9)	15 (0.9)
鼻出血	7 (0.5)	8 (0.5)
口腔咽頭痛	11 (0.7)	11 (0.7)
鼻漏	5 (0.3)	6 (0.4)
副鼻腔うっ血	3 (0.2)	5 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	147 (9.7)	196 (12.0)
ざ瘡	63 (4.1)	81 (5.0)
脱毛症	3 (0.2)	5 (0.3)

本剤の作用機序

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき事象とその対策

副作用一覧

副作用一覧(すべての併合コホート)

副作用、n (%)	本剤All50mg群 ^{注1)} (N=1521)	本剤全用量群 ^{注2)} (N=1628)
円形脱毛症	4 (0.3)	4 (0.2)
ざ瘡様皮膚炎	9 (0.6)	15 (0.9)
アレルギー性皮膚炎	4 (0.3)	5 (0.3)
そう痒症	12 (0.8)	21 (1.3)
発疹	8 (0.5)	11 (0.7)
蕁麻疹	21 (1.4)	26 (1.6)

MedDRA/J ver. 24.1

注1) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981019試験(尋常性白斑患者を対象とした試験)、B7981037試験において、本剤を200/50mg、100/50mg及び50/50mgで投与された患者。

注2) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981019試験(尋常性白斑患者を対象とした試験)、B7981037試験において、本剤を投与された全患者。

* 社内資料：臨床的安全性(承認時評価資料)

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレスチニブとして50mgを1日1回経口投与する。



副作用一覧(すべての併合コホート、日本人集団)

副作用、n(%)	本剤All50mg群 ^{注1)} (N=96)	本剤全用量群 ^{注2)} (N=99)
すべての副作用	47(49.0)	53(53.5)
血液およびリンパ系障害	5(5.2)	5(5.1)
鉄欠乏性貧血	1(1.0)	1(1.0)
リンパ節炎	1(1.0)	1(1.0)
リンパ球減少症	3(3.1)	3(3.0)
耳および迷路障害	2(2.1)	3(3.0)
難聴	1(1.0)	1(1.0)
感音性難聴	1(1.0)	1(1.0)
耳不快感	0	1(1.0)
耳鳴	1(1.0)	2(2.0)
胃腸障害	6(6.3)	7(7.1)
口唇炎	1(1.0)	1(1.0)
便秘	1(1.0)	1(1.0)
下痢	1(1.0)	2(2.0)
口内乾燥	1(1.0)	1(1.0)
消化不良	0	1(1.0)
胃炎	1(1.0)	1(1.0)
悪心	1(1.0)	1(1.0)
口内炎	1(1.0)	1(1.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	3(3.1)	3(3.0)
倦怠感	1(1.0)	1(1.0)
発熱	2(2.1)	2(2.0)
感染症および寄生虫症	27(28.1)	30(30.3)
膿疱性ざ瘡	1(1.0)	1(1.0)
膀胱炎	2(2.1)	2(2.0)
毛包炎	5(5.2)	6(6.1)
胃腸炎	3(3.1)	3(3.0)
歯肉炎	1(1.0)	1(1.0)
単純ヘルペス	1(1.0)	1(1.0)
带状疱疹	4(4.2)	4(4.0)
麦粒腫	1(1.0)	1(1.0)
膿痂疹	1(1.0)	1(1.0)
感染	1(1.0)	1(1.0)
インフルエンザ	0	1(1.0)
咽喉頭炎	1(1.0)	1(1.0)
上咽頭炎	7(7.3)	7(7.1)
咽頭炎	1(1.0)	3(3.0)
足部白癬	1(1.0)	1(1.0)
扁桃炎	2(2.1)	2(2.0)
ウイルス感染	1(1.0)	1(1.0)
臨床検査	9(9.4)	12(12.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(2.1)	2(2.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(2.1)	2(2.0)
リンパ球数減少	7(7.3)	9(9.1)

本剤の作用機序

投与前の確認事項

投与にあたっての注意事項

投与中の確認事項

注意すべき事象とその対策

副作用一覧

副作用一覧(すべての併合コホート、日本人集団)

副作用、n(%)	本剤All50mg群 ^{注1)} (N=96)	本剤全用量群 ^{注2)} (N=99)
好中球数減少	0	1(1.0)
SARS-CoV-2検査陽性	1(1.0)	1(1.0)
白血球数減少	1(1.0)	1(1.0)
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)	3(3.1)	3(3.0)
皮膚乳頭腫	3(3.1)	3(3.0)
神経系障害	6(6.3)	6(6.0)
味覚不全	1(1.0)	1(1.0)
頭痛	4(4.2)	5(5.1)
ヘルペス後神経痛	1(1.0)	1(1.0)
生殖系および乳房障害	1(1.0)	1(1.0)
乳房痛	1(1.0)	1(1.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4(4.2)	4(4.0)
喘息	1(1.0)	1(1.0)
咳嗽	1(1.0)	1(1.0)
鼻出血	1(1.0)	1(1.0)
鼻漏	1(1.0)	1(1.0)
皮膚および皮下組織障害	12(12.5)	14(14.1)
ざ瘡	8(8.3)	9(9.1)
嚢胞性ざ瘡	1(1.0)	1(1.0)
ざ瘡様皮膚炎	1(1.0)	1(1.0)
薬疹	0	1(1.0)
皮下出血	1(1.0)	1(1.0)

MedDRA/J ver. 24.1

注1) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981019試験(尋常性白斑患者を対象とした試験)、B7981037試験において、本剤を200/50mg、100/50mg及び50/50mgで投与された患者。

注2) B7931005試験、B7981015試験、B7981032試験、B7981019試験(尋常性白斑患者を対象とした試験)、B7981037試験において、本剤を投与された全患者。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレスチニブとして50mgを1日1回経口投与する。

販売名	リットフー口カプセル50mg	日本標準商品分類番号	873999
承認番号	30500AMX00133	貯法	室温保存
承認年月	2023年6月	有効期間	3年
薬価収載年月	2023年8月		
販売開始年月	2023年9月		

1. 警告

1.1 本剤投与により、肺炎、敗血症、ウイルス感染等による重篤な感染症の新たな発現もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

また、本剤投与により重篤な副作用が発現し、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。[2.2、2.3、8.1-8.3、8.9、9.1.1、9.1.2、9.1.5、11.1.1、15.1.1、15.1.2参照]

1.2 感染症

1.2.1 重篤な感染症

敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致死的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。[2.2、8.1、8.3、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1参照]

1.2.2 結核

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

JAK阻害剤において、ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者に投与後活動性結核が認められた例も報告されている。[2.3、8.2、9.1.2、11.1.1参照]

1.3 本剤についての十分な知識と適応疾患の治療の知識・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)

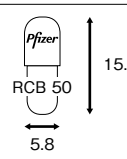
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 重篤な感染症(敗血症等)の患者[症状が悪化するおそれがある。][1.1、1.2.1、8.1、9.1.1、9.1.5、11.1.1、15.1.1参照]
- 2.3 活動性結核の患者[症状が悪化するおそれがある。][1.1、1.2.2、8.2、9.1.2、11.1.1参照]
- 2.4 重度の肝機能障害(Child Pugh分類C)のある患者[9.3.1、16.6.2参照]
- 2.5 好中球数が1,000/mm³未満の患者[8.6、9.1.6、11.1.2参照]
- 2.6 リンパ球数が500/mm³未満の患者[8.6、9.1.7、11.1.2参照]
- 2.7 ヘモグロビン値が8.0g/dL未満の患者[8.6、9.1.8、11.1.2参照]
- 2.8 血小板数が100,000/mm³未満の患者[8.6、9.1.9、11.1.2参照]
- 2.9 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	リットフー口カプセル50mg
有効成分	1カプセル中 リトレンチニブとして50mg (リトレンチニブシル酸塩80.128mg)
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスボリン、グリセリン脂肪酸エステル(カプセル本体)ヒドロメロース、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、青色一号

3.2 製剤の性状

販売名	外形(mm)	識別コード	色調等
リットフー口カプセル50mg		RCB 50	キャップ:淡青色 ボディ:淡黄色 3号硬カプセル 内容物:白色～淡紅色の粉末

4. 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)

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤投与開始時に、頭部全体の概ね50%以上に脱毛が認められ、過去6ヵ月程度毛髪に自然再生が認められない患者に投与すること。
- 5.2 円形脱毛症以外の脱毛症に対する適応はない。

6. 用法及び用量

通常、成人及び12歳以上の小児には、リトレンチニブとして50mgを1日1回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 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、本剤と免疫調整生物製剤、他の経口JAK阻害剤、シクロスポリン等の強力な免疫抑制剤との併用はしないこと。本剤とこれらの薬剤との併用経験はない。
- 7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から48週までには得られる。48週までに治療反応が得られない場合は、投与中止を考慮すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、免疫反応に関与するJAK3及びtyrosine kinase expressed in hepatocellular carcinoma (TEC)ファミリーキナーゼを阻害するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。本剤の投与に際しては十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、患者に対し、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。[1.1、1.2.1、2.2、9.1.1、9.1.5、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し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合(持続する咳、発熱等)には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。[1.1、1.2.2、2.3、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.3 ヘルペスウイルスを含むウイルスの再活性化(帯状疱疹、口腔ヘルペス等)が報告されていることから、ヘルペスウイルス等の再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。徴候や症状の発現が認められた場合には、患者に受診するよう説明し、本剤の投与を中断し速やかに適切な処置を行うこと。また、ヘルペスウイルス以外のウイルスの再活性化にも注意すること。[1.1、1.2.1、11.1.1参照]
- 8.4 JAK阻害剤によるB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されているので、本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。[9.1.3参照]
- 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の接種は行わないこと。
- 8.6 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少及び血小板減少があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与開始後は定期的に好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値及び血小板数を確認すること。[2.5-2.8、9.1.6-9.1.9、11.1.2参照]
- 8.7 総コレステロール、LDL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行うこと。
- 8.8 肝機能障害があらわれることがあるので、トランスアミナーゼ値上昇に注意するなど観察を十分に行うこと。[11.1.4参照]
- 8.9 固形癌等の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.1、15.1.2参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 - 9.1.1 感染症(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療所見のある患者)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。
(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、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。
 - ・胸部画像検査で陈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
 [1.1、1.2.2、2.3、8.2参照]
- 9.1.3 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HBe抗体又はHBs抗体陽性)
肝機能検査値やHBV DNAのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。JAK阻害剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。なお、HBs抗原陽性、又はHBs抗原陰性かつHBe抗体陽性かつHBs抗体陰性、又はHBV DNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。[8.4参照]
- 9.1.4 C型肝炎患者
HCV抗体陽性及びHCV RNA陽性の患者は臨床試験では除外されている。
- 9.1.5 易感染性の状態にある患者
感染症を発現するリスクが高い。[1.1、1.2.1、2.2、8.1、11.1.1参照]
- 9.1.6 好中球減少(好中球数1,000/mm³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。[2.5、8.6、11.1.2参照]

- 9.1.7 リンパ球減少 (リンパ球数500/mm³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。[2.6.8.6.11.1.2参照]
- 9.1.8 ヘモグロビン値減少 (ヘモグロビン値8.0g/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。[2.7.8.6.11.1.2参照]
- 9.1.9 血小板減少 (血小板数100,000/mm³未満を除く)のある患者
血小板減少が更に悪化するおそれがある。[2.8.8.6.11.1.2参照]
- 9.1.10 静脈血栓塞栓症のリスクを有する患者
[11.1.3参照]
- 9.3 肝機能障害患者
- 9.3.1 重度の肝機能障害 (Child Pugh分類C)のある患者
投与しないこと。重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない。[2.4.16.6.2参照]
- 9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。
- 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。ラット及びウサギの胚・胎児発生試験において、器官形成期の経口投与で胎児毒性が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したときそれぞれ49倍及び55倍であった。ラットの出生前及び出生後の発生に関する試験では、出生後生存率及び出生児体重の低下、性成熟への影響並びに黄体数の減少が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき41倍であった。[2.9参照]
- 9.6 授乳婦
本剤投与中は授乳しないことが望ましい。ラットで乳汁中へ移行することが報告されている。
- 9.7 小児等
12歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤はCYP3A1に対する中程度の阻害作用及びCYP1A2に対する阻害作用を有する。[16.7.2参照]

10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3Aの基質となる薬剤 ミダゾラム等 [16.7.2参照]	CYP3A基質であり、安全域が狭く、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現する可能性のある薬剤と併用する場合には慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮すること。	本剤がCYP3Aを阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
CYP1A2の基質となる薬剤 テオフィリン等	CYP1A2基質であり、安全域が狭く、血中濃度の上昇により重篤な副作用が発現する可能性のある薬剤と併用する場合には慎重に投与し、必要に応じて減量を考慮すること。	本剤がCYP1A2を阻害することにより、これらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 感染症

帯状疱疹 (0.9%)、口腔ヘルペス (0.8%)、単純ヘルペス (0.5%)、COVID-19 (0.2%)、敗血症 (0.1%) 等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するまで本剤を休薬すること。[1.1.1.2.1.1.2.2.2.2.3.8.1-8.3.9.1.1.9.1.5.15.1.1参照]

11.1.2 リンパ球減少 (1.6%)、血小板減少 (0.3%)、ヘモグロビン減少 (0.2%)、好中球減少 (0.2%)
リンパ球数：本剤投与開始後、500/mm³未満となった場合には、500/mm³以上に回復するまで休薬すること。

血小板数：本剤投与開始後、100,000/mm³未満となった場合には、100,000/mm³以上に回復するまで休薬すること。

ヘモグロビン値：本剤投与開始後、8.0g/dL未満となった場合には、8.0g/dL以上に回復するまで休薬すること。

好中球数：本剤投与開始後、1,000/mm³未満となった場合には、1,000/mm³以上に回復するまで休薬すること。[2.5-2.8.8.6.9.1.6-9.1.9参照]

11.1.3 静脈血栓塞栓症 (頻度不明)

[9.1.10参照]

11.1.4 肝機能障害

ALT (0.9%)、AST (0.5%) の上昇等を伴う肝機能障害 (頻度不明) があらわれることがある。[8.8参照]

11.1.5 出血

鼻出血 (0.5%)、尿中血陽性 (0.1%)、挫傷 (0.1%) 等の出血 (頻度不明) があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満
胃腸障害	悪心、下痢、腹痛	口内乾燥、消化不良、嘔吐、腹部膨満、便秘、慢性胃炎

	1%以上	1%未満
一般・全身障害及び投与部位の状態	疲労	発熱
感染症及び寄生虫症	気道感染、咽頭炎、毛包炎、尿路感染	胃腸炎、副鼻腔炎、膀胱炎、皮膚感染、鼻炎、扁桃炎
筋骨格系及び結合組織障害		筋肉痛、筋痙攣、頭痛
血液及びリンパ系障害		貧血、白血球減少症
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、口腔咽頭痛、鼻漏
耳及び迷路障害		難聴、耳鳴、耳痛
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯覚、感覚鈍麻
生殖系及び乳房障害		不規則月経
精神障害		不眠症、睡眠障害
代謝及び栄養障害		高コレステロール血症
皮膚及び皮下組織障害	ざ瘡、蕁麻疹	そう痒症、発疹、脱毛症、アレルギー性皮膚炎
臨床検査		CK増加、SARS-CoV-2検査陽性、体重増加、血中コレステロール増加

注) 発現頻度は円形脱毛症患者を対象とした臨床試験及び尋常性白斑患者を対象とした臨床試験のデータを併合し集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 円形脱毛症患者を対象とした臨床試験4試験の併合解析において、本剤50mg併合群 [50mg投与例、200/50mg投与例 (200mgを4週間投与後50mg投与)] (プラセボ→50mg投与例、プラセボ→200/50mg投与例の本剤が投与された後のデータを含む)並びに第II/III相プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較用量設定試験の10mg、30mg及び200/30mg投与例 (200mgを4週間投与後30mg投与) の被験者で非盲検非対照長期投与試験に移行し、本剤50mgが投与された後のデータを併合]の重篤な感染症の発現頻度 (因果関係を問わない) は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。また、悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) 及び非黒色腫皮膚癌の発現頻度 (因果関係を問わない) はそれぞれ0.6% (7/1228例) 及び0.2% (3/1228例) であり、100人年あたりの発現率はそれぞれ0.34及び0.15であった。[1.1.1.2.1.2.2.8.9.11.1参照]

15.1.2 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。[1.1.8.9参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットのがん原性試験 (24ヵ月投与) において、100mg/kg/日の雌で良性胸腺腫、100mg/kg/日の雄で良性甲状腺濾胞細胞腫の発現頻度の上昇が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき29倍であった。イヌの9ヵ月間反復投与毒性試験において、軸索ジストロフィーが20mg/kg/日以上で認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき14倍であった。また、本剤はJAK阻害作用を有することから免疫系及び造血系へ影響を及ぼす可能性があり、非臨床試験ではリンパ球数及び赤血球数の減少等に加えて、免疫抑制に起因する二次的な作用 (日和見感染症など) がみられた。ラットの受胎能試験において、本剤を投与した雄と交配した無処置の雌において着床前胚損失率の上昇が認められ、このときの血漿中薬物濃度は円形脱毛症患者に本剤50mgを1日1回投与したときの血漿中濃度と比較したとき55倍であった。精子形成 (精子数、精子形成率、運動性及び形態) に対する影響はみられなかった。

21. 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。

22. 包装

14カプセル [7カプセル (PTP) ×2]

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号 (平成18年3月6日付) に基づき、2024年8月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

- 電子添文の改訂に十分ご注意ください。
- 詳細は電子添文をご参照ください。

2023年6月作成 (第1版)

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先:
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467
https://pfizerpro.jp/

販売情報提供活動に関するご意見:
0120-407-947
https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html

LIT51N006B