スマイラフ錠 50mg
スマイラフ錠 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書

アステラス製薬株式会社

（別紙様式２）

スマイラフ錠 50mg、スマイラフ錠 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	スマイラフ錠 50mg スマイラフ錠 100mg	有効成分	ペフィシチニブ臭化水素酸塩
製造販売業者	アステラス製薬株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和8年8月13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】
好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少	悪性腫瘍	なし
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）	心血管系事象	
帯状疱疹	横紋筋融解症、ミオパチー	
消化管穿孔		
間質性肺炎		
B 型肝炎ウイルスの再活性化		
肝機能障害		
静脈血栓塞栓症		
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
製造販売後データベース調査〔重篤な感染症〕
製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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（スマイラフを服用される患者さんとご家族へ）の作成と提供
適正使用に関する納入前の確実な情報提供
企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

（別紙様式１）

医薬品リスク管理計画書

会社名：アステラス製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	平成 31 年 3 月 26 日	薬効分類	873999
再審査期間	8 年	承認番号	スマイラフ錠 50mg： 23100AMX00285000 スマイラフ錠 100mg： 23100AMX00286000
国際誕生日	平成 31 年 3 月 26 日		
販売名	スマイラフ錠 50mg スマイラフ錠 100mg		
有効成分	ペフィシチニブ臭化水素酸塩		
含量及び剤形	1 錠中にペフィシチニブとして 50mg 又は 100mg を含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはペフィシチニブとして 150mg を 1 日 1 回食後に経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。		
効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日： 令和 6 年 4 月 26 日
変更内容の概要： 1. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧において製造販売後データベース調査の実施状況を「実施中」に変更（軽微な変更）
変更理由： 1. 製造販売後データベース調査を開始したため

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	
好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、白血球数及び／又はリンパ球数の減少並びに胸腺、脾臓、リンパ節等のリンパ系器官で萎縮性変化が認められた。 ・サルを用いた反復投与毒性試験において、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少が認められている。 ・好中球数減少及びリンパ球数減少に関連する有害事象について、プラセボ対照並行群間比較試験（52 週間投与）の第 3 相試験 2 試験の併合解析（以降、第 3 相試験併合）全期間の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤全体で 6.7 (4.8, 9.4)、プラセボで 4.7 (1.8, 12.6)であった。本剤全体で最も多く発現した事象はリンパ球数減少で 3.8%（21/554 例）であり、次いでリンパ球減少症で 1.4%（8/554 例）であった。 ・ヘモグロビン減少に関連する有害事象について、第 3 相試験併合（全期間）の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤全体で 1.8 (0.9, 3.4)、プラセボで 2.3 (0.6, 9.4) であった。本剤全体で最も多く発現した事象は貧血で 1.4%（8/554 例）であり、次いでヘモグロビン減少で 0.2%（1/554 例）であった。 ・好中球数の平均値については、第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれも減少する傾向がみられた。リンパ球数の平均値についてもわずかに減少する傾向がみられた。 ・ヘモグロビンの平均値については、第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれも増加する傾向がみられた。 本剤の作用機序から好中球数・リンパ球数・ヘモグロビンが減少するおそれがあること、類薬でも同様の傾向を認めることから、重要な特定されたリスクとした。
	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。 1.　特定使用成績調査 【選択理由】 好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少の発現状況は、臨床試験において一定の情報が得られているが、選択除外基準や併用薬・併用療法等に制限が設けられた臨床試験のデータである点を考慮すると、実臨床での使用実態下における好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少の発現をモニタリングし、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、全例調査による特定使用成績調査を実施する。
	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、電子化された添付文書の「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」の項及び患者向医薬品ガイド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。 1.　医療従事者及び患者向け資材の作成と提供

	2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における好中球減少、リンパ球減少及びヘモグロビン減少に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。
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： ・本剤のヤヌスキナーゼ（JAK）阻害活性による免疫抑制作用により、感染症の発現頻度が増加することが予想される。 ・重篤な感染症について、第 3 相試験併合（全期間）の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤全体で 3.0 (1.8, 5.0) であった。プラセボでの発現はなかった。また、プラセボ対照並行群間比較試験（52 週間投与）の第 3 相試験 2 試験、プラセボ対照用量設定試験（12 週間投与）の後期第 2 相試験及び継続投与試験の計 4 試験の併合解析（以降、第 2/3 相試験併合）での重篤な感染症の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は 2.5 (1.9, 3.2) であり、他の関節リウマチ（RA）治療薬で報告されている発現率と同程度であった。 本剤の薬理作用を踏まえると、重篤な感染症の発現リスクが増加する可能性があること、本剤全体における重篤な感染症の発現率はプラセボと比べ高い傾向がみられたこと、類薬でも同様の傾向を認めることから、重要な特定されたリスクとした。
	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 1. 特定使用成績調査 2. 製造販売後データベース調査 【選択理由】 重篤な感染症の発現状況は、臨床試験において一定の情報が得られているが、選択除外基準や併用薬・併用療法等に制限が設けられた臨床試験のデータである点を考慮すると、実臨床での使用実態下における重篤な感染症の発現をモニタリングし、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、全例調査による特定使用成績調査を実施する。 また、本剤における重篤な感染症の発現状況と、類薬による重篤な感染症の発現状況を比較し、本剤の投与と重篤な感染症の発現との関連及び想定されるリスク因子の影響を定量化する必要があると考え、この検討に必要な情報の取得が可能と考えられるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。
	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、電子化された添付文書の「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」

	の項及び患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者及び患者向け資材の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における重篤な感染症に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。
帯状疱疹	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・RA 患者では、非 RA 患者に比べて帯状疱疹の罹患率が高いことが報告されている。また、帯状疱疹は白人に比べて日本人若しくは日本人を含むアジア人での発現率が高い傾向がある。 ・帯状疱疹に関連する有害事象の第 3 相試験併合（全期間）の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤全体で 5.5 (3.7, 8.0)、プラセボで 2.3 (0.6, 9.4) であった。また、第 2/3 相試験併合の帯状疱疹及び水痘の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は 6.5 (5.5, 7.7) であり、欧米で実施した本剤の臨床試験の併合解析での発現率（95%信頼区間）1.4 (0.9, 2.4) よりも高かった。 RA 患者では罹患率が高く、また特に日本人を含むアジア人で発現率が高いことが類薬で報告されており、本剤でも同様の傾向がみられたこと、本剤全体における関連事象の発現率はプラセボと比べ高い傾向がみられたことから、重要な特定されたリスクとした。
	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 帯状疱疹の発現状況は、臨床試験において一定の情報が得られているが、選択除外基準や併用薬・併用療法等に制限が設けられた臨床試験のデータである点を考慮すると、実臨床での使用実態下における帯状疱疹の発現をモニタリングし、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、全例調査による特定使用成績調査を実施する。
	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、電子化された添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者及び患者向け資材の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における帯状疱疹に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。
消化管穿孔	
	重要な特定されたリスクとした理由：

	・インターロイキン 6 を介する伝達経路を阻害する RA 治療薬の臨床試験において、主に憩室炎に伴う消化管穿孔が報告されている。消化管穿孔のリスク因子としては、RA の治療でも用いられるグルココルチコイド又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の併用、憩室炎の既往などが知られている。 ・消化管穿孔に関連する有害事象について、第 2/3 相試験併合における 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤全体で 0.2 (0.1, 0.5) であり、RA 患者全般並びに類薬での発現率と同程度であった。 ・消化管穿孔に関連する有害事象が認められた 4 例（いずれも継続投与試験［CL-RAJ2］の患者）のうち、1 例は併発した結腸癌に起因して発症した事象と最終観察後に判断され、消化管穿孔に関連する有害事象は取り下げとなった。それ以外の 3 例について、いずれの症例も NSAIDs を治験参加前から長期間服用しており、2 例ではグルココルチコイドの併用も認められた。 消化管穿孔に対しては早期の治療が重要であり、適切に処置が行われない場合には致死的な経過をたどる恐れがある。本剤の臨床試験での報告に加え、類薬でも消化管穿孔に関連した報告があることから、重要な特定されたリスクとした。
	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 消化管穿孔の発現状況は、臨床試験において一定の情報が得られているが、選択除外基準や併用薬・併用療法等に制限が設けられた臨床試験のデータである点を考慮すると、実臨床での使用実態下における消化管穿孔の発現をモニタリングし、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、全例調査による特定使用成績調査を実施する。
	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、電子化された添付文書の「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」の項及び患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者及び患者向け資材の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における消化管穿孔に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。
間質性肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・RA は呼吸器系を含む全身性の炎症性疾患であり、間質性肺疾患を合併することが多い。また、メトトレキサート（MTX）を含む RA 治療薬においても関連事象が報告されている。 ・間質性肺炎に関連する有害事象について、第 3 相試験併合（全期間）の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤全体で 0.2 (0.0, 1.4)、プラセボで 2.3 (0.6, 9.4) であった。

	また、第 2/3 相試験併合の間質性肺炎に関連する有害事象の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は 0.3 (0.1, 0.6) であった。 ・間質性肺炎に関連する有害事象が認められた第 3 相試験［CL-RAJ4］の 3 例、及び継続投与試験［CL-RAJ2］の 4 例について、いずれも MTX を併用していた症例であった。 本剤全体における関連事象の発現率はプラセボにおける発現率を上回るものではないものの、間質性肺炎は RA 患者でよくみられる事象であり、類薬でも報告があることから、重要な特定されたリスクとした。
	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 間質性肺炎の発現状況は、臨床試験において一定の情報が得られているが、選択除外基準や併用薬・併用療法等に制限が設けられた臨床試験のデータである点を考慮すると、実臨床での使用実態下における間質性肺炎の発現をモニタリングし、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、全例調査による特定使用成績調査を実施する。
	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、電子化された添付文書の「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」の項及び患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者及び患者向け資材の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における間質性肺炎に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。
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： ・抗リウマチ生物学的製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルス（HBV）の再活性化が報告されている。また、日本では RA 患者における HBV 既往感染者の割合が多いことが報告されている。 ・B 型肝炎ウイルスの再活性化に関連する有害事象は、継続投与試験［CL-RAJ2］で 1 例（B 型肝炎再活性化）、第 3 相試験［CL-RAJ3］で 1 例（B 型肝炎 DNA 増加）発現した。いずれの事象も本剤との関連性は否定されなかった。 臨床試験において B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されていること、日本では RA 患者で HBV 既往感染者の割合が多く、類薬でも報告があることから、重要な特定されたリスクとした。
	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 第 2/3 相試験併合における、B 型肝炎ウイルスの再活性化に関連する有害事象は 2 例のみであり、実臨床で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をモニタリングし、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、全例調査による特定使用成績調査を実施する。
	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、電子化された添付文書の「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」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者及び患者向け資材の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・肝機能障害に関連する有害事象について、第 3 相試験併合（全期間）の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、本剤全体で 15.0 (11.9, 19.0)、プラセボで 21.9 (13.8, 34.8) であった。本剤の MTX 非併用群と比較すると、MTX 併用群で発現率が高かった。本剤全体で最も多く発現した事象は肝機能異常で 6.1%（34/554 例）であり、次いでアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加で 1.6%（9/554 例）であった。 ・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、ALT の平均値については、第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれでもわずかに上昇する傾向がみられた。個々の患者においては、その多くが正常範囲、若しくは基準値上限の 2 倍以下で推移した。 本剤全体における関連事象の発現率はプラセボの発現率を上回るものではなく、MTX 併用の影響も考えられた。AST、ALT について、個々の患者においては、その多くが正常範囲、若しくは基準値上限の 2 倍以下で推移したが、平均値は類薬と同様に上昇する傾向が認められたことから、重要な特定されたリスクとした。
	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 肝機能障害の発現状況は、臨床試験において一定の情報が得られているが、選択除外基準や併用薬・併用療法等に制限が設けられた臨床試験のデータである点を考慮すると、実臨

	床での使用実態下における肝機能障害の発現をモニタリングし、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、全例調査による特定使用成績調査を実施する。
	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、電子化された添付文書の「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」、「10. 相互作用」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者及び患者向け資材の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤における肝機能障害に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。
静脈血栓塞栓症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ・第 2/3 相試験併合（海外第 2 相試験を含む）において、静脈の塞栓及び血栓に関連する有害事象が 6 例認められ、100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は 0.2（0.1, 0.4）であった。また、継続試験（CL-RAJ2）の最終結果の解析では、全期間における 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は 0.1（0.0, 0.4）であり、RA 患者における静脈血栓塞栓症（VTE）発現率の推定値（100 人年あたり 0.33～0.86）を上回る傾向は認められなかった。 ・2023 年 7 月 31 日までに市販後において静脈血栓塞栓症（疑い例含む）が 12 例報告され、そのうち本剤との因果関係が否定できない症例も認められた。 ・静脈血栓塞栓症は、他の JAK 阻害剤（トファシチニブ、バリシチニブ、ウパダシチニブ、フィルゴチニブの J-RMP に基づく）では、重要な特定されたリスクに分類されている。 ・JAK 阻害剤トファシチニブの市販後安全性試験「ORAL surveillance」（A3921133；NCT02092467）の結果、トファシチニブ群での 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は肺塞栓症で 0.33（0.23, 0.46）、深部静脈血栓症で 0.26（0.17, 0.38）であり、いずれも TNF 阻害剤群（0.06 （0.01, 0.17）、0.14（0.06, 0.29））より高かった。 現時点では本剤投与と静脈血栓塞栓症との因果関係を明確に示唆する情報は十分には得られていないが、本剤と静脈血栓塞栓症の関連性を否定できない症例を入手していること、また、静脈血栓塞栓症は、他の JAK 阻害剤において重要な特定されたリスクとされており、同様の作用機序を有する本剤においても、静脈血栓塞栓症のリスクが否定できないことから、重要な特定されたリスクとした。
	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 静脈血栓塞栓症は、第 2/3 相試験の併合（海外第 2 相試験を含む）、継続試験（CL-RAJ2）の最終結果、安全性監視活動の中で一定の発現が認められている。本剤及び他剤での発現状況を踏まえると、実臨床での使用実態下における静脈血栓塞栓症の発現をモニタリング

	し、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、実施中の全例調査による特定使用成績調査において、安全性検討事項に加えたうえで調査を継続する。
	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、電子化された添付文書の「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。 1. 医療従事者及び患者向け資材の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 静脈血栓塞栓症に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。

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： ・RA 患者において、免疫機構に影響を及ぼす可能性のある治療薬の投与は、悪性腫瘍の発現リスクにつながることが示唆されており、他の RA 治療薬においても関連事象が報告されている。 ・悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）について、第 3 相試験併合（全期間）での 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤全体で 0.6 (0.2, 1.8)、プラセボで 1.2 (0.2, 8.3) であった。 ・第 2/3 相試験併合の本剤投与例を国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」のデータベースと比較した悪性腫瘍の標準化罹患比（95%信頼区間）は 1.20 (0.79, 1.82) であった。 ・心血管系事象のリスク因子を有する RA 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る。 本剤全体における悪性腫瘍の発現率は RA 患者及びプラセボにおける発現率を上回るものではないものの、臨床試験における症例数及び評価期間は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上では十分とは言えないこと、本剤は免疫抑制作用を有するため、悪性腫瘍の発現に影響を与える可能性は否定できないことに加え、類薬の海外臨床試験結果を考慮し、重要な潜在的リスクとした。
	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 1. 特定使用成績調査 2. 製造販売後データベース調査 【選択理由】 悪性腫瘍の発現状況は、臨床試験において一定の情報が得られているが、選択除外基準や併用薬・併用療法等に制限が設けられた臨床試験のデータである点を考慮すると、実臨床での使用実態下において悪性腫瘍の発現をモニタリングし、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、全例調査による特定使用成績調査を実施する。 また、本剤の使用と悪性腫瘍の発現との関連を明らかにするために、本剤処方後の悪性腫瘍の発現頻度と、類薬処方後の悪性腫瘍の発現頻度を比較することができ、またこの検討に必要な情報の取得が可能と考えられるデータベースが存在することから、製造販売後データベース調査を実施する。

	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、電子化された添付文書の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「15. その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者及び患者向け資材の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤及び類薬における悪性腫瘍に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。
心血管系事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： ・脂質異常症は虚血性心疾患のリスク因子として知られており、他の RA 治療薬においても関連事象が報告されている。 ・心血管系事象について、第 3 相試験併合（全期間）では本剤全体、プラセボともに発現は認められなかった。 ・脂質上昇に関連する有害事象について、第 3 相試験併合（全期間）の 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤全体で 7.8 (5.7, 10.7)、プラセボで 3.5 (1.1, 10.9) であった。本剤全体で最も多く発現した事象は脂質異常症で 2.2%（12/554 例）であり、次いで高コレステロール血症で 1.6%（9/554 例）であった。なお、本剤投与により認められた脂質上昇の有害事象は、脂質異常症治療薬の併用により多くの患者でコントロールが可能であった。 ・第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］の LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリドについて、いずれも増加する傾向がみられた。 ・心血管系事象のリスク因子を有する RA 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、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る。 第 3 相試験併合（全期間）では本剤全体において心血管系事象の発現は認められなかったが、心血管系事象発現のリスク因子である脂質異常症が認められていること、臨床試験における脂質上昇に関連する有害事象は、多くの患者で脂質異常症治療薬投与によりコントロール可能な程度であったものの、本剤全体における脂質上昇に関連する事象の発現率はプラセボと比べ高い傾向がみられたことに加え、類薬の海外臨床試験結果を考慮し、心血管系事象を重要な潜在的リスクとした。

	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 第 3 相試験併合（全期間）において、本剤全体における心血管系事象の発現は認められておらず、実臨床での使用実態下における心血管系事象の発現をモニタリングし、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、全例調査による特定使用成績調査を実施する。
	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、電子化された添付文書の「15. その他の注意」の項に記載するとともに、心血管系事象発現のリスク因子として知られている脂質上昇に関する注意を、電子化された添付文書の「8. 重要な基本的注意」及び「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイド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。 1. 医療従事者及び患者向け資材の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 本剤及び類薬における心血管系事象に関する情報、心血管系事象発現のリスク因子である脂質上昇に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。
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： ・サルを用いた反復投与毒性試験において、クレアチンホスホキナーゼ（CPK）の増加が認められ、筋組織への影響が示唆された。 ・CPK の平均値について、第 3 相試験［CL-RAJ3］及び第 3 相試験［CL-RAJ4］のいずれでも上昇する傾向がみられたが、多くは軽微な上昇であり、基準値上限の 5 倍を超える上昇を示した患者は限られていた。 ・横紋筋融解症、ミオパチーに関連する有害事象について、第 3 相試験併合（全期間）での 100 人年あたりの発現率（95%信頼区間）は本剤全体で 14.4 (11.4, 18.3)、プラセボで 2.4 (0.6, 9.4) であった。本剤全体で最も多く発現した事象は血中 CPK 増加で 9.2%（51/554 例）、次いで筋肉痛で 1.4% (8/554 例) であり、横紋筋融解症、ミオパチーに関連する有害事象の発現率が本剤で高かったのは血中 CPK 増加の発現が主な理由と考えられた。 ・第 3 相試験併合（全期間）では本剤全体、プラセボ共に横紋筋融解症及びミオパチーの発現は認められなかった。 第 3 相試験併合（全期間）では本剤全体において横紋筋融解症及びミオパチーの発現は認められなかったが、CPK の平均値は上昇する傾向が認められたこと、類薬で報告があることから、重要な潜在的リスクとした。

	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 1. 特定使用成績調査 【選択理由】 第 3 相試験併合（全期間）において、本剤全体における横紋筋融解症及びミオパチーの発現は認められておらず、実臨床での使用実態下における横紋筋融解症及びミオパチーの発現をモニタリングし、その発現状況の詳細を調査することは重要と考えられる。そのため、全例調査による特定使用成績調査を実施する。
	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、横紋筋融解症及びミオパチーに関連する有害事象として本剤全体で最も多く発現した血中 CK 増加に関する注意を、電子化された添付文書の「11.2 その他の副作用」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。 1. 医療従事者及び患者向け資材の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表 【選択理由】 横紋筋融解症及びミオパチーに関連する有害事象として本剤全体で最も多く発現した血中 CPK 増加に関する情報を、医療従事者及び患者に対して確実に提供し、適正な使用がなされるよう理解を促すため。

重要な不足情報
なし

1.2 有効性に関する検討事項

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・学会情報及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及び実行	
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】 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、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、消化管穿孔、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー 【目的】 本剤が投与される RA 患者全例を対象として、以下の点を含め、本剤の日常診療下での使用実態下における安全性及び有効性を確認する。 ・3 年（156 週）間における重篤な感染症、悪性腫瘍及び死亡に至った事象の発現状況を確認する。 ・1 年（52 週）間における有効性を確認する。 【実施計画】 実施期間：本剤販売開始から全例調査の承認条件解除まで 登録期間：本剤販売開始から全例調査の承認条件解除まで 2022 年 3 月 31 日までに本剤が投与開始された症例を調査票回収対象とし、2022 年 4 月 1 日以降に本剤が投与された患者については、調査票の作成・回収を伴わない症例登録を継続する。なお、全例調査に係る承認条件の解除が通知されるまでの間は、症例登録を継続し、必要に応じて調査票を回収し適切な情報が入手できる体制を維持する。 想定症例数：3,000 例 実施方法：全例調査方式（中央登録方式）にて実施する。 観察期間：重篤な有害事象、死亡に至った事象、重篤な感染症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、悪性腫瘍、心血管系事象、消化管穿孔、帯状疱疹、肝機能障害、静脈血栓塞栓症、横紋筋融解症及びミオパチーについては 3 年間、その他の有害事象、副作用及び有効性については 1 年間とする。なお、悪性腫瘍及び死亡に至った有害事象については、本剤投与中止又は継続に関わらず 3 年間観察する。 【実施計画の根拠】 ・観察期間： 悪性腫瘍及び死亡に至った事象の発現状況を確認するため 3 年間と設定した。 ・想定症例数： 重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現割合に基づいて設定した。臨床試験において、全期間を通じた重篤な感染症の発現割合は本剤群で 2.5～2.9%であった。この結果に基づき、2.9%を閾値として、母発現割合を閾値の 1.5 倍（4.35%）と仮定し、特定使用成績調査で得られる発現割合が臨床試験の結果を上回るか検討する。このとき、連続修正を行った正規近似法で有意水準片側 5%、検出力 80%と設定した場合、1,017 例が必要となる。 同様に、臨床試験における全期間を通じた悪性腫瘍の発現割合は本剤群で 0～1.1%であった。この結果に基づき、1.1%を閾値として、母発現割合を閾値の 1.5 倍（1.65%）と仮定し、上と同様に設定した場合、2,735 例が必要となる。 以上から、脱落等を考慮して 3,000 例を調査予定症例数と設定した。

	【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。 最終集計時：全症例データ固定が終わった段階で最終報告書を作成・提出する。 【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、得られた結果を踏まえ、更なる注意喚起や検討が必要と判断する場合には、電子化された添付文書の改訂及び新たなリスク最小化策の作成要否や安全性監視活動の実施要否を含めた RMP の見直しを行う。
製造販売後データベース調査（重篤な感染症）	
	【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） 【目的】 本剤処方後の重篤な感染症の発現頻度と、類薬処方後の重篤な感染症の発現頻度を比較し、本剤の使用と重篤な感染症の発現との関連及び想定されるリスク因子の影響を評価する。 【実施計画】 データベース：MDV データベース データ期間：2008 年 4 月 1 日～2026 年 6 月 30 日 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：16 歳以上の RA 患者 曝露群：本剤群 対照群：生物学的製剤群 想定患者数：曝露群 約 600 例、対照群 約 15,000 例 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・重篤な感染症：傷病名、入院、感染症ラボ検査の実施 【実施計画の根拠】 ・他の RA 治療薬と比較した本剤の重篤感染症リスクの大きさ及びリスク因子との関連の強さを検討できる可能性が最も高いと考え、製造販売後データベース調査を選択した。 ・疾患特性と症例集積を考慮し MDV データベースの利用を予定している。 ・調査デザイン：人年法を用いて曝露群及び対照群の重篤な感染症の発現率を推定するため、コホートデザインを選択した。 ・想定症例数：事前に実施したフィージビリティ調査及び特定使用成績調査の登録状況等を考慮し、本調査においては曝露群 600 例程度、対照群 15,000 例程度が調査の対象となると想定した。また、本剤の第 3 相試験併合（全期間）では、100 人年あたりの重篤な感染症の発現率は、本剤全体で 3.0（95%信頼区間：1.8, 5.0）であった。また、フィージビリティ調査において、gap period 及び grace period を本剤群は 60 日、対照群は 180 日とした場合の追跡期間の平均値は本剤群で 298.9 日、対照群で 318.3 日であり、両群を合計した対象者 5,649 例のうち 211 例（3.7%）にアウトカムイベントが発生していた。本剤の投与に伴い、対照群に対して重篤な感染症の発現リスクが増加すると仮定した場合の検出力を以下の設定により算出した。 ・本剤群のハザード：3.0、3.7/100 人年 ・フォローアップ期間：3 年間 ・ハザード比：1.5、2.0 ・第 1 種過誤確率：片側 0.025

これらのパラメータ設定と、上記の想定例数をもとに Freedman の方法を用いて算出すると、検出力は以下の通りとなった。

本剤群のハザード（/100 人年）	ハザード比	検出力
3.0	1.5	77.5%
3.0	2.0	98.6%
3.7	1.5	84.4%
3.7	2.0	99.5%

【節目となる予定の時期及びその根拠】
・安全性定期報告時：データの集積状況や調査の進捗状況を、機構と相談の上決定した適当なタイミングで安全性定期報告時に併せて報告する。
・報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、検出力検討の結果より適切と考えられるタイミングで最終解析を実施し、報告書を作成する。

【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、得られた結果を踏まえ以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。
・本剤投与による重篤な感染症発現のリスク因子が明らかとなった場合には、リスク最小化策の変更要否を検討する。
・更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕

【安全性検討事項】
悪性腫瘍

【目的】
本剤処方後の悪性腫瘍の発現頻度と、類薬処方後の悪性腫瘍の発現頻度を比較し、本剤の使用と悪性腫瘍の発現との関連を評価する。

【実施計画】
データベース：MDV データベース
データ期間：2008 年 4 月 1 日～2026 年 6 月 30 日
調査デザイン：コホートデザイン
対象集団：16 歳以上の RA 患者
曝露群：本剤群
対照群：生物学的製剤群
想定患者数：曝露群 約 600 例、対照群 約 15,000 例
アウトカム定義に用いるデータ項目：
・悪性腫瘍：傷病名、画像診断あるいは臨床検査の実施

【実施計画の根拠】
・比較群を置いた長期の前向き追跡の実現可能性が最も高いと考え、製造販売後データベース調査を選択した。
・疾患特性と症例集積を考慮し MDV データベースの利用を予定している。
・調査デザイン：人年法を用いて曝露群及び対照群の悪性腫瘍の発現率を推定するため、

コホートデザインを選択した。
・想定症例数：事前に実施したフィージビリティ調査及び特定使用成績調査の登録状況等を考慮し、本調査においては曝露群 600 例程度、対照群 15,000 例程度が調査の対象となると想定した。また、本剤の第 3 相試験併合（全期間）では、100 人年あたりの悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、本剤全体で 0.6（95%信頼区間：0.2-1.8）であった。また、フィージビリティ調査において、追跡期間の平均値は本剤群で 331.5 日、対照群で 350.4 日と両群ともに約 1 年間であり、両群を合計した対象者 5,185 例のうち 147 例（2.8%）にアウトカムイベントが発生していた。本剤の投与に伴い、対照群に対して悪性腫瘍の発現リスクが増加すると仮定した場合の検出力を以下の設定により算出した。
・本剤群のハザード：0.6、2.8/100 人年
・フォローアップ期間：3 年間
・ハザード比：1.5、2.0
・第 1 種過誤確率：片側 0.025

これらのパラメータ設定と、上記の想定例数をもとに Freedman の方法を用いて算出すると、検出力は以下の通りとなった。

本剤群のハザード（/100 人年）	ハザード比	検出力
0.6	1.5	29.1%
0.6	2.0	57.9%
2.8	1.5	75.1%
2.8	2.0	98.1%

【節目となる予定の時期及びその根拠】
・安全性定期報告時：データの集積状況や調査の進捗状況を、機構と相談の上決定した適当なタイミングで安全性定期報告時に併せて報告する。
・報告書作成時：安全性情報について最終的な検討を行うため、検出力検討の結果より適切と考えられるタイミングで最終解析を実施し、報告書を作成する。

【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、得られた結果を踏まえ以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。
・リスクのカテゴリの変更要否を検討する。
・リスク最小化策の変更要否を検討する。
・更なる検討が必要と判断する場合には、新たな安全性監視活動の実施要否を検討する。

3　有効性に関する調査・試験の計画の概要

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： 電子化された添付文書及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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	安全性検討事項：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、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、消化管穿孔、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー 目的：本剤による副作用の可能性、及び早期発見につながる症状について、医療従事者の確実な理解を促すため 具体的な方法：医療従事者へ資材を配布し、資材の活用を依頼する。 節目となる予定時期、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置：安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂や提供方法等を確認する。
患者向け資材（スマイラフを服用される患者さんとご家族へ）の作成と提供	
	安全性検討事項：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、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、消化管穿孔、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー 目的：本剤による副作用の可能性、及び早期発見につながる症状について、患者の理解を促すため 具体的な方法：医療従事者へ資材を配布し、資材の活用を依頼する。 節目となる予定時期、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置：安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には、資材の改訂や提供方法等を確認する。
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
	安全性検討事項：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、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、消化管穿孔、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー 目的：本剤による副作用の可能性、及び早期発見につながる症状について、本剤使用前に情報提供を行うことで、有害事象の発現または重篤化回避のための理解を促すため 具体的な方法： ・本剤の納入前に、納入予定施設を訪問し、処方予定医師に対し、本剤の安全性プロファイルや適正使用、副作用発現時の対応、安全対策、全例調査への協力等について、十分な知識を持つことの重要性を説明し、理解を得る。 ・重篤な感染症等に対する迅速な対応や定期的な検査が可能な施設で使用すること又は前

	記を満たす施設と協力体制を構築した上で使用することの重要性を説明し、理解を得る。 ・他科･他施設との協力体制が構築されている場合には、協力先の医師に対しても本剤の安全性について情報提供を行う。 節目となる予定時期、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置：安全性定期報告時及び特定使用成績調査終了時に、各安全性検討事項の発現状況から、更新について検討する。
企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表	
	安全性検討事項：好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、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、消化管穿孔、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー 目的：製造販売後における副作用発現状況の最新情報を提供するため 具体的な方法：企業ホームページにおいて、収集された副作用件数、本剤の情報や適正使用に係る注意喚起、副作用発現状況を踏まえた注意喚起等を公表する。 節目となる予定時期、実施した結果に基づき採択される可能性のある更なる措置：安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し、本情報提供方法及び内容等について検討する。

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・学会情報及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及び実行				
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	調査終了から2ヵ月以内	終了	作成済（2020年3月提出）
特定使用成績調査	3,000例／3,000例	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	実施中	全症例のデータ固定後の最終報告書作成時
製造販売後データベース調査〔重篤な感染症〕	該当なし／想定症例数：曝露群600 例、対照群15,000 例	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	実施中	最終報告書作成時
製造販売後データベース調査〔悪性腫瘍〕	該当なし／想定症例数：曝露群600 例、対照群15,000 例	・安全性定期報告時 ・報告書作成時	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

有効性に関する調査・試験の名称	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
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		
電子化された添付文書及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	安全性定期報告時	実施中
患者向け資材（スマイラフを服用される患者さんとご家族へ）の作成と提供	安全性定期報告時	実施中
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	安全性定期報告時 特定使用成績調査終了時	実施中
企業ホームページにおける医療従事者向けの本剤の副作用発現状況の公表	安全性定期報告時	実施中