

**インレビックカプセル 100mg
に係る医薬品リスク管理計画書**

レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

(別紙様式2)

インレビックカプセル 100mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	インレビックカプセル 100mg	有効成分	フェドラチニブ塩酸塩水 和物
製造販売業者	レコルダティ・レア・ディ ーズ・ジャパン株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		2026年5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】
脳症 (ウェルニッケ脳症を含む)	膝炎	該当なし
骨髄抑制	心血管系事象	
感染症	二次性悪性腫瘍	
肝機能障害	間質性肺疾患	
ぶどう膜炎	重度の肝機能障害患者への使用	
出血		
腎機能障害患者への使用		
CYP3A 阻害剤との薬物相互作用		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
市販直後調査
骨髄線維症患者を対象とした特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
市販直後調査による情報提供
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 (インレビック治療を受ける患者さん・ご家族の方へ) の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

会社名：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2026年2月27日	薬効分類	874291
再審査期間	2035年6月23日まで	承認番号	30800AMX00091000
国際誕生日	2019年8月16日		
販売名	インレビックカプセル 100 mg		
有効成分	フェドラチニブ塩酸塩水和物		
含量及び剤形	1カプセル中にフェドラチニブ塩酸塩水和物 117.30 mg (フェドラチニブとして 100 mg) を含有する硬カプセル剤		
用法及び用量	通常、成人にはフェドラチニブとして1回 400 mg を1日1回経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	骨髄線維症		
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	・2025年6月24日：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社が承認を取得 ・2026年2月27日：レコルダティ・レア・ディジーズ・ジャパン株式会社が承継に準ずる承認を取得		

変更の履歴

前回提出日

変更内容の概要：

変更理由：

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	
脳症（ウェルニッケ脳症を含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>骨髄線維症（MF）の日本人患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（FEDR-MF-003 試験）、ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤未治療の MF 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（EFC12153 試験）及び JAK 阻害剤の治療歴を有する MF 患者を対象とした海外第 2 相臨床試験（ARD12181 試験）のフェドラチニブ（以下、本剤）400 mg 投与群において、脳症は 0.5%（1/221 例）に認められたが、ウェルニッケ脳症（WE）は認められなかった。</p> <p>骨髄増殖性腫瘍患者及び固形がん患者を対象に本剤の連続投与を行った 9 試験（TED12037/TED12015 試験、ARD11936 試験、ARD12042 試験、EFC12153 試験、ARD12181 試験、INT12497 試験、ARD12888 試験及び TES13519 試験）の統合解析において、本剤を投与された 608 例の被験者から、WE の疑いがある神経症状を有する被験者 8 例が特定された。本剤 500 mg を投与された 1 例は専門家により WE と特定され、本剤 400 mg を投与された 1 例では WE が否定された。残りの 6 例は、WE の疑いを含む脳症の診断を裏付けることができなかった。また、JAK 阻害剤の治療歴を有する MF 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（FEDR-MF-002 試験）において、本剤 400 mg を投与された 1 例に Grade 2 のビタミン B₁ 減少及び Grade 1 の WE が認められた。</p> <p>WE は、急性のビタミン B₁（チアミン）欠乏症に起因する。MF 患者では、脾腫により満腹感や食欲不振を来し栄養不良となることがある。非臨床試験では、臨床的に意味のある用量で本剤がラットの消化管又は脳におけるビタミン B₁ 輸送を阻害しないことが示されているが、本剤投与患者において高頻度に認められる悪心、嘔吐、下痢などの消化器系有害事象は、適切に管理されなければ、特に栄養不良が基礎疾患としてある MF 患者においてビタミン B₁ 欠乏のリスク因子となる。WE は適切に認識され治療されなければ死に至る可能性があるため、WE を含む脳症を重要な特定されたリスクとした。国内外の臨床試験でビタミン B₁ の予防投与（100 mg/日）を義務付けて以降 WE は認められておらず、ビタミン B₁ 予防投与により WE のリスク軽減は可能である。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による本事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p> <hr/> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（インレビック治療を受ける患者さん・ご家族の方へ）の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>
<p>骨髄抑制</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>MF の日本人患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（FEDR-MF-003 試験）の本剤 400 mg 投与群において血小板減少症が 35.7%（10/28 例）、貧血が 64.3%（18/28 例）、好中球減少が 17.9%（5/28 例）に認められ、Grade 3 以上はそれぞれ 14.3%（4/28 例）、57.1%（16/28 例）、7.1%（2/28 例）であった。</p> <p>JAK 阻害剤未治療の MF 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（EFC12153 試験）の本剤 400 mg 投与群において血小板減少症が 18.8%（18/96 例）、貧血が 56.3%（54/96 例）、好中球減少が 8.3%（8/96 例）に認められ、Grade 3 以上はそれぞれ 13.5%（13/96 例）、45.8%（44/96 例）、6.3%（6/96 例）であった。</p> <p>JAK 阻害剤の治療歴を有する MF 患者を対象とした海外第 2 相臨床試験（ARD12181 試験）の本剤 400 mg 投与群（漸増投与症例を含む）において血小板減少症が 29.9%（29/97 例）、貧血が 48.5%（47/97 例）、好中球減少が 2.1%（2/97 例）に認められ、Grade 3 以上はそれぞれ 23.7%（23/97 例）、38.1%（37/97 例）、2.1%（2/97 例）であった。</p>

	<p>本剤は造血に重要な JAK2 を阻害するため、MF 患者において血小板減少症や貧血等の骨髄抑制を引き起こす。血小板減少症及び貧血は、本剤投与で高頻度に認められる副作用であるが、MF の基礎症状でもある。臨床試験において本剤との因果関係が否定できない重篤な骨髄抑制が複数例に認められていることから、骨髄抑制を重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による本事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「5. 効能又は効果に関連する注意」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>
<p>感染症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>MF の日本人患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（FEDR-MF-003 試験）の本剤 400 mg 投与群において、感染症が 64.3%（18/28 例）に認められ、Grade 3 以上は 10.7%（3/28 例）であった。</p> <p>JAK 阻害剤未治療の MF 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（EFC12153 試験）の本剤 400 mg 投与群において、感染症が 52.1%（50/96 例）に認められ、Grade 3 以上は 7.3%（7/96 例）であった。</p>

	<p>JAK 阻害剤の治療歴を有する MF 患者を対象とした海外第 2 相臨床試験（ARD12181 試験）の本剤 400 mg 投与群（漸増投与症例を含む）において、感染症が 52.6%（51/97 例）に認められ、Grade 3 以上は 8.2%（8/97 例）であった。</p> <p>感染症は MF 患者の病的状態及び死亡の原因として知られている。臨床試験で本剤との因果関係が否定できない重篤な感染症が認められていること、及び非臨床毒性試験において骨髄及びリンパ系に対する本剤の影響が認められていることを考慮し、感染症を重要な特定されたリスクに設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による本事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>MF の日本人患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（FEDR-MF-003 試験）の本剤 400 mg 投与群において、肝機能障害が 17.9%（5/28 例）に認められ、Grade 3 以上は 7.1%（2/28 例）であった。</p>

	<p>JAK 阻害剤未治療の MF 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験 (EFC12153 試験) の本剤 400 mg 投与群において、肝機能障害が 16.7% (16/96 例) に認められ、Grade 3 以上は 4.2% (4/96 例) であった。</p> <p>JAK 阻害剤の治療歴を有する MF 患者を対象とした海外第 2 相臨床試験 (ARD12181 試験) の本剤 400 mg 投与群 (漸増投与症例を含む) において、肝機能障害が 14.4% (14/97 例) に認められ、Grade 3 以上は 9.3% (9/97 例) であった。</p> <p>臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、本剤との因果関係が否定できない肝不全を含む重篤な肝機能障害が認められていることを考慮し、肝機能障害を重要な特定されたリスクとした。ラット及びイヌにおける非臨床反復投与毒性試験では、肝臓に胆管上皮の肥大及び増殖が認められ、肝臓が毒性の標的器官であることが示されている。また、本剤の高用量又は薬物相互作用による本剤の曝露量の上昇は、肝機能障害のリスク因子と考えられている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による本事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに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、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>
ぶどう膜炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p>

<p>MFの日本人患者を対象とした国内第1/2相臨床試験（FEDR-MF-003試験）の本剤400mg投与群において、ぶどう膜炎が17.9%（5/28例）に認められ、Grade3以上は10.7%（3/28例）であった。</p> <p>JAK阻害剤の治療歴を有するMF患者を対象とした海外第3相臨床試験（FEDR-MF-002試験）の本剤400mg投与群において、ぶどう膜炎が3.7%（5/134例）に認められ、Grade3以上は2.2%（3/134例）であった。</p> <p>臨床試験において、本薬との因果関係が否定できない重篤なぶどう膜炎が複数例に認められていること、外国人患者（FEDR-MF-002試験）と比較して日本人患者（FEDR-MF-003試験）でぶどう膜炎の発現割合が高かったことを考慮し、ぶどう膜炎を重要な特定されたリスクとした。FEDR-MF-003試験及びFEDR-MF-002試験において本薬投与後にぶどう膜炎を発現した患者における本薬投与からぶどう膜炎発現までの期間の中央値（範囲）（日）は、それぞれ623.0（244～1,405）及び599.0（296～1,017）であり、全例が遅発性であった。日本人患者において発現割合が高かった要因のひとつは、日本人患者で本薬を長期投与されている患者の割合が高い傾向であったことと考えられる。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による本事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 患者向け資材（インレビック治療を受ける患者さん・ご家族の方へ）の作成と提供 <p>【選択理由】</p>

	<p>医療従事者及び患者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>
<p>出血</p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>MF の日本人患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（FEDR-MF-003 試験）の本剤 400 mg 投与群において、出血が 14.3%（4/28 例）に認められ、Grade 3 以上は 3.6%（1/28 例）であった。</p> <p>JAK 阻害剤未治療の MF 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（EFC12153 試験）の本剤 400 mg 投与群において、出血が 30.2%（29/96 例）に認められ、Grade 3 以上は 4.2%（4/96 例）であった。</p> <p>JAK 阻害剤の治療歴を有する MF 患者を対象とした海外第 2 相臨床試験（ARD12181 試験）の本剤 400 mg 投与群（漸増投与症例を含む）において、出血が 26.2%（26/97 例）に認められ、Grade 3 以上は 6.2%（6/97 例）であった。</p> <p>血小板減少症は、本剤投与で高頻度に認められる副作用であり、MF の基礎症状でもあることから、出血を重要な特定されたリスクとした。臨床試験において血小板減少を伴わない出血が複数例に認められており、本剤投与時には血小板減少の有無にかかわらず出血の発現に注意が必要である。</p>	
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>本剤による本事象の発現状況は臨床試験において一定の情報が得られており、通常の医薬品安全性監視活動で情報収集を行う。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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」及び「11.1 重大な副作用」の項並びに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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p>	

	<p>医療従事者及び患者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>
腎機能障害患者への使用	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>腎機能障害が本剤の PK に及ぼす影響を検討した海外第 1 相試験（POP13449 試験）において、重度及び中等度の腎機能障害被験者における本剤の総濃度（結合形+非結合形）の AUC (INF)は、健康被験者の AUC (INF)と比較してそれぞれ約 1.9 倍及び約 1.5 倍高かった。腎機能障害を有する患者では、本剤の血中濃度が上昇し副作用が強くあらわれるおそれがあるため、注意が必要である。本剤の添付文書において、重度の腎機能障害（CLcr 15 mL/min 以上 30 mL/min 未満）を有する患者に投与する場合は、本剤の 1 回用量を 200mg に減量するよう注意喚起を行っているため、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験において腎機能障害患者に本剤を使用したときの安全性情報は限られていることから、使用実態下における安全性情報を収集して評価し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項並びに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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>
CYP3A 阻害剤との薬物相互作用	

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は <i>in vitro</i> で複数の CYP により代謝されるが、主に CYP3A が関与する。強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとの薬物相互作用試験 (INT12893 試験) において、本剤 300 mg を単回投与したとき、本剤の AUC (INF) は約 3 倍に増加した。PBPK シミュレーションの結果、本剤 400 mg 併用時、強い阻害剤 (ケトコナゾール、リトナビル、イトラコナゾール、クラリスロマイシン等) は健康被験者において本剤の AUC を約 3 倍まで (本剤単回投与後) 又は約 2 倍まで (本剤 1 日 1 回投与後の定常状態) 増加させることが予測された (FEDR-DMPK-2852 試験)。</p> <p>強い CYP3A 阻害剤と併用したとき、本剤の血中濃度が上昇し副作用が増強されるおそれがあることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験において CYP3A 阻害剤との薬物相互作用に係る安全性情報は限られていることから、使用実態下における CYP3A 阻害剤と併用時の安全性情報を収集して評価し、必要な安全対策を実施するため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「7. 用法及び用量に関連する注意」及び「10. 相互作用」の項並びに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、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>

重要な潜在的リスク	
膵炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>MF の日本人患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（FEDR-MF-003 試験）、JAK 阻害剤未治療の MF 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（EFC12153 試験）及び JAK 阻害剤の治療歴を有する MF 患者を対象とした海外第 2 相臨床試験（ARD12181 試験）の本剤 400 mg 投与群において、膵炎（膵酵素増加を含む）が 11.8%（26/221 例）に認められ、Grade 3 以上は 7.7%（17/221 例）であった。</p> <p>MF 患者では、アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が高頻度で認められた。本剤の高用量では、アミラーゼ及びリパーゼのより重度の増加が認められ、Grade 3 及び 4 のリパーゼ増加は、海外第 1 相試験（TED12037 試験）の高用量（680 mg 及び 800 mg）投与時に認められた用量制限毒性であった。以上の臨床試験結果を考慮し、膵炎を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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、特定使用成績調査を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>特定使用成績調査において使用実態下における本剤投与時の安全性情報を収集し、膵炎の発現リスクを検討するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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」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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>
心血管系事象	

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>MF の日本人患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（FEDR-MF-003 試験）、JAK 阻害剤未治療の MF 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（EFC12153 試験）及び JAK 阻害剤の治療歴を有する MF 患者を対象とした海外第 2 相臨床試験（ARD12181 試験）の本剤 400 mg 投与群において、心血管系事象に関連する有害事象 [主要心血管イベント（Major Adverse Cardiovascular Events、以下、「MACE」）を含む、不整脈を除く] は 6.8%（15/221 例）に認められた。Grade 3 以上は 6.3%（14/221 例）であった。</p> <p>心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である主要な MACE の発現率について、トファシチニブクエン酸塩の TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.33（0.91, 1.94）であり、95%信頼区間上限はあらかじ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。</p> <p>臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない重篤な心血管系事象の発現例数は限られており、現時点において本剤投与による心血管系事象の発現リスクは明らかではない。しかしながら、製造販売後の安全性情報において、本薬との因果関係が否定できない重篤な心血管系事象による重篤例が報告されていること及び他の JAK 阻害剤で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。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において本事象の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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」の項に記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>

二次性悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

MF の日本人患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（FEDR-MF-003 試験）、JAK 阻害剤未治療の MF 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（EFC12153 試験）及び JAK 阻害剤の治療歴を有する MF 患者を対象とした海外第 2 相臨床試験（ARD12181 試験）の本剤 400 mg 投与群において、二次性悪性腫瘍は 7.2%（16/221 例）に認められた。Grade 3 以上は 5.0%（11/221 例）であった。

心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率について、トファシチニブクエン酸塩の TNF 阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）は 1.48（1.04, 2.09）であり、95%信頼区間上限はあらかじ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。

臨床試験及び製造販売後の安全性情報において、本剤との因果関係が否定できない重篤な二次性悪性腫瘍が複数例認められていること及び他の JAK 阻害剤での海外臨床試験結果を考慮し、二次性悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとした。臨床データベースのレビューにより、本剤を投与された全被験者における急性骨髄性白血病への移行率は本集団で予測される割合の範囲内であることが確認され、他の二次性悪性腫瘍の発現率の増加傾向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

【選択理由】

製造販売後において本事象の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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」の項に記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。

【選択理由】

	医療従事者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。
間質性肺疾患	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>MF の日本人患者を対象とした国内第 1/2 相臨床試験（FEDR-MF-003 試験）、JAK 阻害剤未治療の MF 患者を対象とした海外第 3 相臨床試験（EFC12153 試験）及び JAK 阻害剤の治療歴を有する MF 患者を対象とした海外第 2 相臨床試験（ARD12181 試験）の本剤 400 mg 投与群において、間質性肺疾患に関連する有害事象は 0.5%（1/221 例）に認められた（肺臓炎）。Grade 3 以上の事象は認められなかった。</p> <p>臨床試験又は製造販売後の安全性情報において、本剤との因果関係が否定できない間質性肺疾患は認められていないが、類薬で報告されていることを考慮し、間質性肺疾患を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において本事象の発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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」の項並びに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、医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>
重度の肝機能障害患者への使用	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>肝機能障害が本剤の PK に及ぼす影響を検討した FEDR-CP-001 試験及び POP13450 試験において、軽度（Child-Pugh スコア 5 以上 6 以下）又は中等度（Child-Pugh スコア 7 以</p>

	<p>上 9 以下) の肝機能障害を有する被験者における本剤の曝露量 (総濃度及び非結合形薬物の C_{max} 及び AUC (INF)) は、肝機能正常被験者における曝露量と大きな差はなかった。しかし、重度 (Child-Pugh スコア 10 以上 15 以下) の肝機能障害を有する被験者における非結合形本剤の AUC の幾何平均値は、健康成人に対して 1.41 倍高かった。当該患者において非結合形本剤の曝露量が増加する可能性があること、及び重度の肝機能障害患者における本剤の安全性情報は極めて限られていることを考慮し、重度の肝機能障害患者における使用を重要な潜在的リスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>臨床試験において重度の肝機能障害患者に本剤を使用したときの安全性情報は限られていることから、使用実態下における安全性情報を収集して評価し、必要な安全対策を実施するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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」の項並びに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、医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成及び提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して本事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用を推進するため。</p>

<p>重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

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	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>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）</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<p>実施期間：販売開始から6ヵ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内</p>
骨髄線維症患者を対象とした特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>腭炎</p> <p>【目的】</p> <p>本調査は、骨髄線維症（MF）の患者に対して本剤を投与した場合の使用実態下における本剤投与時の安全性情報を収集し、腭炎の発現リスクを検討することを目的として実施する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：調査開始から5年間</p> <p>登録期間：調査開始から3年間</p> <p>目標症例数：260例（安全性解析対象として235例）</p> <p>観察期間：本剤投与開始から1年間</p> <p>実施方法：中央登録方式にて実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>目標症例数：</p> <p>ヤヌスキナーゼ（JAK）阻害剤未治療のMF患者を対象とした海外第3相臨床試験（EFC12153試験）において、本調査の安全性検討事項とした「腭炎」の発現率は1.0%</p>

	<p>(1/96 例) であった。1.0%の頻度で発現する事象を 90%以上の確率で 1 例以上が検出可能な症例数は 235 例であることから、脱落例を考慮し、本調査の目標症例数を 260 例とした。</p> <p>観察期間：</p> <p>EFC12153 試験における「膝炎」の発現時期は 7 サイクル目であった。また、FEDR-MF-003 試験における本薬投与開始から 24 サイクル目までの発現状況を確認したところ、「膝炎」の発現時期は 13 サイクル目であり 14 サイクル目以降の発現は認められなかった。初発発現事象が 13 サイクル目までに発現していることから 1 年間の観察期間で本調査の安全性検討事項とした「膝炎」を観察することができると考えた。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告提出時 <p>根拠：安全性情報について、定期的な検討を実施するため</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最終報告書作成時 <p>根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため</p> <p>【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】</p> <p>節目となる時期に、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合には、安全性監視活動における計画の変更要否並びにリスク最小化策の変更要否について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項の有無について検討を行う。 ・新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動の計画要否並びにリスク最小化策の策定要否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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>脳症（ウェルニッケ脳症を含む）、骨髄抑制、感染症、肝機能障害、ぶどう膜炎、出血、腎機能障害患者への使用、CYP3A 阻害剤との薬物相互作用、膵炎、心血管系事象、二次性悪性腫瘍、間質性肺疾患、重度の肝機能障害患者への使用</p> <p>【目的】</p> <p>本剤の安全性の包括的な情報、安全性検討事項に関する注意喚起及び適正使用のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤を納入時に MR が提供及び説明し、資材の活用を依頼する。 ● 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。 <p>【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】</p> <p>安全性定期報告作成時に各安全性検討事項の発現状況を確認する。この結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たな安全性検討事項や現在の安全性検討事項において新たに注意喚起すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（インレビック治療を受ける患者さん・ご家族の方へ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>脳症（ウェルニッケ脳症を含む）、ぶどう膜炎</p>

<p>【目的】</p> <p>本剤の安全性に関する情報を患者に提供することで、副作用を未然に防ぎ、重篤化を防ぐため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none">● MR 等が当該資料を医療従事者に提供し、資材の活用を依頼する。● 企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構のホームページに掲載する。 <p>【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のある更なる措置】</p> <p>安全性定期報告作成時に安全性検討事項の発現状況を確認する。この結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、又は新たに注意喚起すべき内容が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>

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	なし	販売開始6ヵ月後	販売開始時より実施予定	販売開始から8ヵ月以内
特定使用成績調査	260例	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告提出時 ・最終報告書作成時 	準備中	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告提出時 ・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	販売開始時より実施予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告提出時	販売開始時より実施予定
患者向け資材（インレビック治療を受ける患者さん・ご家族の方へ）の作成と提供	安全性定期報告提出時	販売開始時より実施予定