ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤(ペフィシチニブ臭化水素酸塩錠) 薬価基準収載**スマイラフ[®]錠** 50mg
100mg劇薬、処方箋医薬品
(注意—医師等の処方箋により使用すること)Smyraf[®]

市販直後調査結果のご報告

(調査期間：2019年7月10日～2020年1月9日)

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、2019年7月10日に販売を開始いたしましたスマイラフ[®]錠50mg・100mgにつきまして、市販直後調査を実施してまいりましたが、2020年1月9日をもって終了いたしました。

本調査期間中に収集されました副作用の集計結果がまとまりましたので、ご報告申し上げます。

本調査の実施にあたり、多くの医療従事者の方々のご協力を賜り、ここに厚く御礼申し上げます。今後も本剤の適正使用のため、安全管理情報の収集に努める所存でございますので、引き続きご指導・ご鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。

謹白

2020年3月

アステラス製薬株式会社



目次

1. 調査対象	4
2. 市販直後調査実施期間中に報告された副作用の概要	4
2. 1. 副作用の収集状況	4
2. 2. 重篤症例一覧	8
2. 3. 医薬品リスク管理計画書(RMP)におけるリスクについて	9
【重要な特定されたリスク】	9
2. 3. 1. 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少について	9
2. 3. 2. 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)について	9
2. 3. 3. 帯状疱疹について	9
2. 3. 4. 消化管穿孔について	10
2. 3. 5. 間質性肺炎について	10
2. 3. 6. B型肝炎ウイルスの再活性化について	10
2. 3. 7. 肝機能障害について	10
【重要な潜在的リスク】	10
2. 3. 8. 悪性腫瘍について	10
2. 3. 9. 心血管系事象について	10
2. 3. 10. 横紋筋融解症、ミオパチーについて	10
2. 4. 継続投与試験(CL-RAJ2)における副作用発現状況	11
3. 適正使用のお願い	14
4. まとめ	15

1. 調査対象

販売名：スマイラフ®錠50mg・100mg

市販直後調査実施期間：2019年7月10日～2020年1月9日

副作用集計期間：2019年7月10日～2020年1月9日

調査対象医療機関数：病院195施設、診療所91施設

2. 市販直後調査実施期間中に報告された副作用の概要

2. 1. 副作用の収集状況

市販直後調査実施期間中に収集された副作用は、62例89件でした。

副作用の器官別大分類別収集状況は、胃腸障害20件が最も多く、次いで感染症および寄生虫症16件、臨床検査12件でした。また、重篤な副作用は14件でした(図1)。主な副作用は、悪心6件、肺炎、そう痒症各4件、带状疱疹、上咽頭炎、感覚鈍麻、腹部不快感、発疹、倦怠感、発熱、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各3件でした(表1)。副作用の年齢別発現状況は30歳代：1件、40歳代：7件、50歳代：13件、60歳代：21件、70歳代：21件、80歳代：16件、不明：10件でした(図2)。

図1 副作用の器官別大分類別収集状況

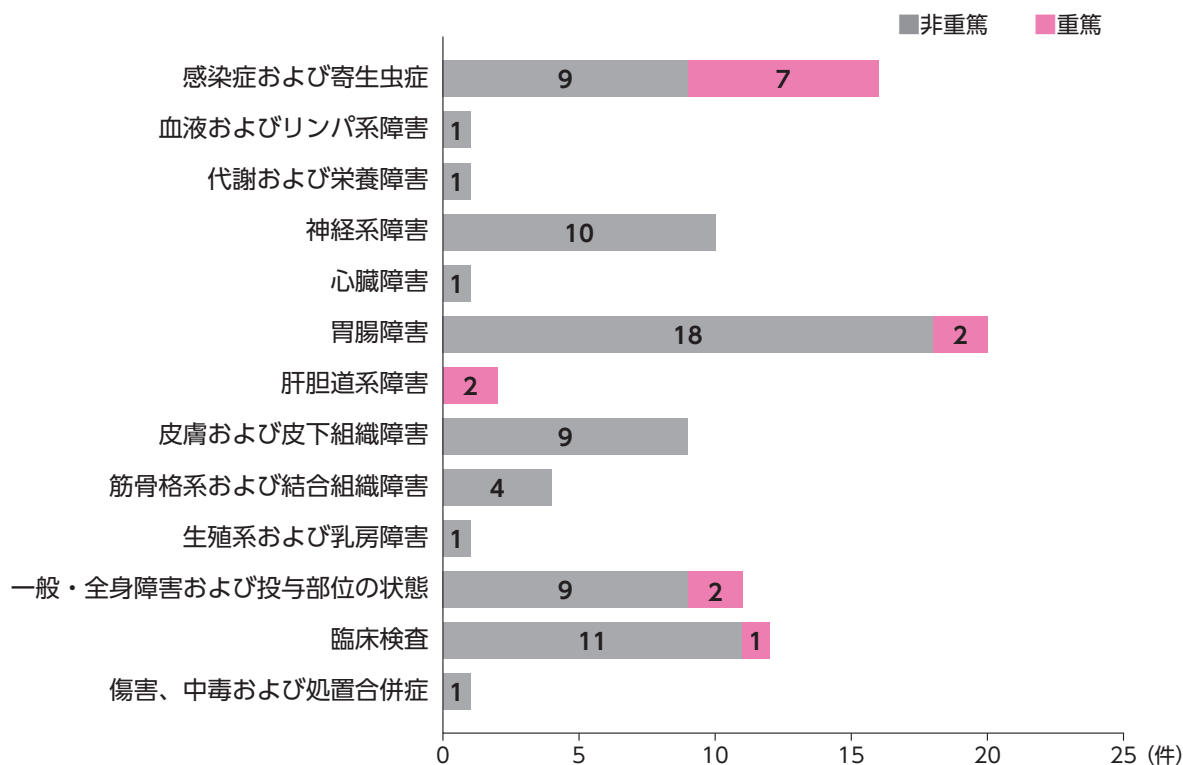


図2 副作用の年齢別発現状況

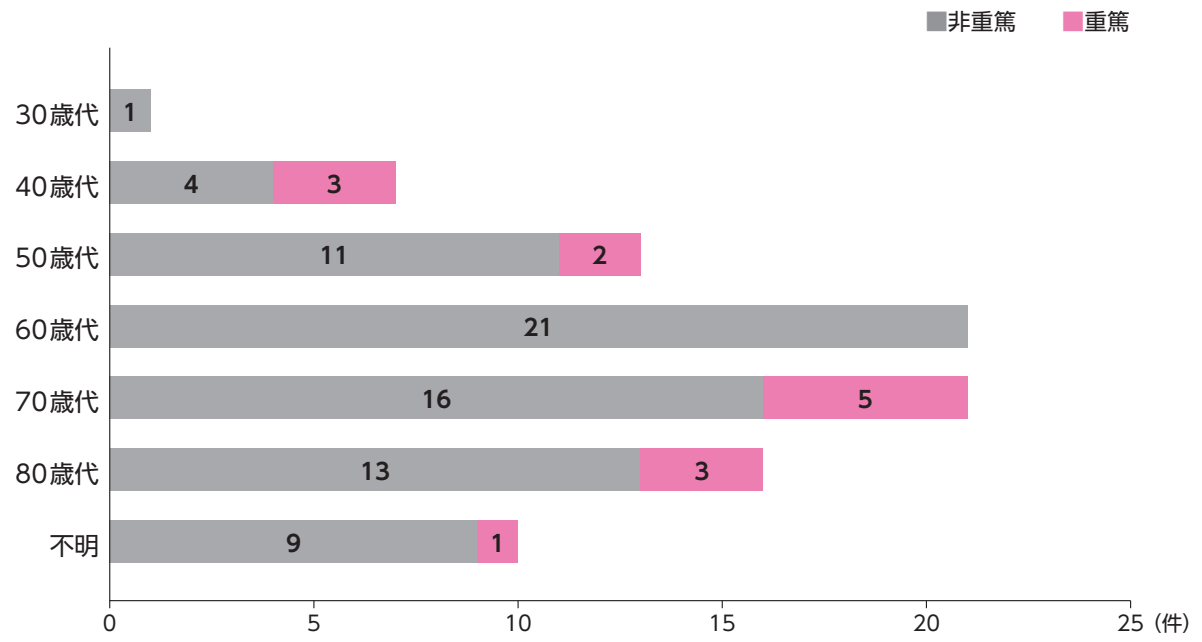


表1 副作用収集状況一覧

集計期間：2019年7月10日～2020年1月9日

器官別大分類		副作用名	総計	うち重篤
感染症および寄生虫症		気管支炎	1	1
		単純ヘルペス	1	
		带状疱疹	3	
		インフルエンザ	1	
		上咽頭炎	3	
		肺炎	4	4
		尿路感染	1	1
		感染性腸炎	1	1
		口腔ヘルペス	1	
血液およびリンパ系障害		貧血	1	
代謝および栄養障害	*	食欲減退	1	
神経系障害	*	浮動性めまい	2	
		頭痛	1	
	*	感覚鈍麻	3	
	*	筋緊張低下	1	
	*	錯感覚	2	
	*	傾眠	1	
心臓障害	*	動悸	1	
胃腸障害		腹部不快感	3	
	*	腹痛	1	
		上腹部痛	2	
		下痢	2	
	*	口内乾燥	1	
	*	腸炎	1	1
	*	舌炎	1	
	*	悪心 ^{注)}	1	1
		悪心	5	
		口内炎	2	
	*	舌潰瘍	1	
肝胆道系障害	*	胆管炎	1	1
	*	血性胆汁	1	1
皮膚および皮下組織障害	*	水疱	1	
		湿疹	1	
	*	そう痒症	4	
		発疹	3	
筋骨格系および結合組織障害	*	関節痛	2	
	*	筋肉痛	2	
生殖系および乳房障害	*	不正子宮出血	1	

表1 副作用収集状況一覧(続き)

集計期間：2019年7月10日～2020年1月9日

器官別大分類		副作用名	総計	うち重篤
一般・全身障害および投与部位の状態	*	無力症	1	
	*	顔面浮腫	1	
	*	倦怠感 ^{注)}	1	1
		倦怠感	2	
	*	末梢性浮腫	2	
		発熱	3	
	*	体調不良	1	1
臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	
	*	血中クレアチニン増加	1	
	*	血中尿酸増加	1	
	*	C-反応性蛋白増加	1	
		γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	
	*	顆粒球数減少	1	
		ヘモグロビン減少	1	
		リンパ球数減少	1	1
		好中球数減少	1	
	*	血小板数減少	1	
傷害、中毒および処置合併症	*	転倒	1	
			89	14

*：未知事象(添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用)

注) 「使用上の注意」の「その他の副作用」に記載されているものの、重篤な副作用については「未知」として評価し、「*」で示しています。

【副作用収集状況一覧をご参照いただくときの注意事項】

- 副作用収集状況一覧の副作用名は、報告された副作用名をICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J22.1)の基本語(PT: Preferred Terms)に読み替えて集計しています。
- 調査中の症例も含めて集計していますので、副作用名、新規性、重篤性および本剤との因果関係等が確定していない症例も含まれています。また、調査によって得られた追加情報によりこれらが変更・修正等されることがあります。
- 重篤の件数は、医療従事者の方々から重篤と報告された件数と、重篤との報告ではないものの社内検討により重篤と判断した件数の合計です。

2. 2. 重篤症例一覧

市販直後調査期間中に報告された重篤な副作用10例14件の症例概要の一覧は以下の通りでした(表2)。

表2 重篤症例一覧

集計期間：2019年7月10日～2020年1月9日

No.	性別	年齢 (歳代)	各副作用 発現時の 一日投与量	副作用名	副作用の 重篤性評価	転帰	本剤投与開始から 副作用発現までの 期間(日)	原疾患・合併症名
1	男性	40	150mg 150mg 50mg	血性胆汁 胆管炎 尿路感染	重篤 重篤 重篤	軽快 軽快 軽快	63日 63日 103日	全身性エリテマトーデス ループス腎炎 腹水 譫妄 医療機器関連感染
2	女性	80	50mg	肺炎	重篤	死亡	45日	関節リウマチ 腎機能障害
3	女性	70	100mg	リンパ球数減少	重篤	軽快	61日	関節リウマチ
4	男性	50	50mg	気管支炎	重篤	回復	67日	関節リウマチ 慢性腎臓病 糖尿病
5	男性	70	150mg 不明 不明	浮動性めまい 体調不良 倦怠感	非重篤 重篤 重篤	回復 不明 不明	4日 不明 不明	関節リウマチ 線維筋痛
6	女性	70	150mg 150mg	感染性腸炎 上咽頭炎	重篤 非重篤	回復 回復	2日 2日	関節リウマチ 腎結石症
7	男性	70	150mg	肺炎	重篤	不明	不明	関節リウマチ 肺線維症
8	女性	80	150mg 150mg	腸炎 悪心	重篤 重篤	軽快 軽快	103日 103日	関節リウマチ
9	女性	50	150mg 150mg 150mg	口内乾燥 感覚鈍麻 肺炎	非重篤 非重篤 重篤	不明 不明 未回復	99日 不明 不明	関節リウマチ 感覚鈍麻 口内乾燥
10	女性	不明	100mg	肺炎	重篤	軽快	不明	関節リウマチ

【重篤症例一覧をご参照いただくときの注意事項】

- 報告された副作用名、原疾患・合併症名をICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J22.1)の基本語(PT: Preferred Terms)に読み替えて集計しています。

なお、適応外使用情報が記載されている症例がありますが、弊社では適正使用の観点から承認されていない用途での使用は推奨していません。ご使用の際には最新の製品添付文書をご確認いただきますようお願いいたします。

2. 3. 医薬品リスク管理計画書(RMP)におけるリスクについて

【重要な特定されたリスク】

2. 3. 1. 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少について

当該集計期間において、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少関連事象は5例5件報告されました。そのうち重篤な好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少関連事象の報告は1例1件でした。

報告された副作用名：貧血、顆粒球数減少、ヘモグロビン減少、リンパ球数減少、好中球数減少
各1件

副作用発現時の本剤投与量

5例の副作用発現時の本剤投与量は、50mg：1例、100mg：1例、150mg：3例でした。

副作用発現時のメトトレキサートの併用

5例の副作用発現時のメトトレキサートの併用は、報告あり：1例(投与量不明)、報告なし：4例でした。

2. 3. 2. 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)について

当該集計期間において、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)は7例7件報告されました。

報告された副作用名：肺炎4件、気管支炎、尿路感染、感染性腸炎 各1件

年齢

7例の年齢の内訳は、40歳代：1例、50歳代：2例、70歳代：2例、80歳代：1例、不明：1例でした。

副作用発現時の本剤投与量

7例の副作用発現時の本剤投与量は、50mg：3例、100mg：1例、150mg：3例でした。

副作用発現時のステロイドの併用

7例の副作用発現時のステロイドの併用は、報告あり：4例(プレドニゾロン5mg/日：2例、プレドニゾロン10mg/日：1例、メチルプレドニゾロン20mg/日：1例)、報告なし：3例でした。

2. 3. 3. 帯状疱疹について

当該集計期間において、帯状疱疹は3例3件報告されました。そのうち重篤な帯状疱疹の報告はありませんでした。

報告された副作用名：帯状疱疹 3件

年齢

3例の年齢の内訳は、60歳代：2例、70歳代：1例でした。

副作用発現時の本剤投与量

3例の副作用発現時の本剤投与量は、100mg：1例、150mg：2例でした。

2.3.4. 消化管穿孔について

当該集計期間において、消化管穿孔関連事象の報告はありませんでした。

2.3.5. 間質性肺炎について

当該集計期間において、間質性肺炎の報告はありませんでした。

2.3.6. B型肝炎ウイルスの再活性化について

当該集計期間において、B型肝炎ウイルスの再活性化の報告はありませんでした。

2.3.7. 肝機能障害について

当該集計期間において、肝機能障害関連事象は1例1件報告されました。そのうち重篤な肝機能障害関連事象の報告はありませんでした。

報告された副作用名： γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加1件

副作用発現時の本剤投与量

副作用発現時の本剤投与量は、150mgでした。

副作用発現時のメトトレキサートの併用

副作用発現時のメトトレキサートの併用の報告はありませんでした。

【重要な潜在的リスク】

2.3.8. 悪性腫瘍について

当該集計期間において、悪性腫瘍の報告はありませんでした。

2.3.9. 心血管系事象について

当該集計期間において、心血管系事象の報告はありませんでした。

2.3.10. 横紋筋融解症、ミオパチーについて

当該集計期間において、横紋筋融解症、ミオパチーの報告はありませんでした。

2. 4. 継続投与試験(CL-RAJ2)における副作用発現状況

継続投与試験(CL-RAJ2)において、日本で製造販売承認を取得した時点(2019年3月26日)から2020年1月9日までに国内で発現した副作用は以下の通りです(表3)。

継続投与試験(CL-RAJ2)は、後期第Ⅱ相試験(CL-RAJ1)および第Ⅲ相試験(CL-RAJ3、CL-RAJ4)を完了した患者さんのうち、移行基準を満たした患者さんを対象として、本剤の長期の安全性および有効性を検討するために実施した試験です。本試験の実施期間は2012年2月から、治験実施国である日本・韓国・台湾のいずれかの一地域で承認された時点から最長6か月までの期間とし、最長2019年9月まで実施いたしました。本試験終了後も追跡調査対象となる場合があり、2020年1月9日までに発現した副作用を含めて副作用収集状況一覧を作成したため、集計期間は継続投与試験(CL-RAJ2)の終了日と異なります。

なお、継続投与試験(CL-RAJ2)の全期間で収集された安全性の集計結果については論文等にて公表予定です。

表3 継続投与試験(CL-RAJ2)における副作用収集状況一覧

集計期間：2019年3月26日～2020年1月9日

器官別大分類	副作用名	総計	うち重篤
感染症および寄生虫症	気管支炎	2	
	蜂巣炎	3	3
	結膜炎	1	
	膀胱炎	4	
	憩室炎	1	1
	胃腸炎	2	
	ウイルス性胃腸炎	1	
	歯肉炎	3	
	単純ヘルペス	2	
	带状疱疹	16	3
	肝膿瘍	1	1
	上咽頭炎	36	
	腹膜炎	1	1
	咽頭炎	4	1
	肺炎	5	5
	肺炎球菌性肺炎	1	1
	副鼻腔炎	3	
	扁桃炎	1	
	上気道感染	4	
	肛門膿瘍	1	1
	横隔膜下膿瘍	1	1
	感染性腸炎	1	1
	RSウイルス感染	1	
ヘルペス眼感染	1	1	
口腔ヘルペス	3		

表3 継続投与試験(CL-RAJ2)における副作用収集状況一覧(続き)

集計期間：2019年3月26日～2020年1月9日

器官別大分類		副作用名	総計	うち重篤
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)	*	骨転移	1	1
	*	肝転移	1	1
	*	食道癌	1	1
	*	進展型小細胞肺癌	1	1
	*	膵管内乳頭粘液性腫瘍	1	
血液およびリンパ系障害		貧血	3	
	*	鉄欠乏性貧血	2	
		リンパ球減少症	2	
代謝および栄養障害		高脂血症	1	
神経系障害		ヘルペス後神経痛	2	
眼障害	*	眼精疲労	1	
	*	眼瞼炎	1	
	*	緑内障	1	1
	*	硝子体浮遊物	1	
耳および迷路障害	*	耳鳴	1	
	*	耳不快感	1	
心臓障害	*	第二度房室ブロック	1	
	*	上室性期外収縮	1	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽	1	
	*	鼻出血	1	
	*	鼻漏	1	
		上気道の炎症	5	
	*	上気道咳症候群	1	
胃腸障害		慢性胃炎	2	
		齲歯	1	
		下痢	1	
	*	消化不良	1	
		排便回数増加	1	
	*	胃ポリープ	1	
		悪心	1	
	*	歯周病	1	
		口内炎	2	
	嘔吐	1		
肝胆道系障害		肝機能異常	3	
皮膚および皮下組織障害		皮膚炎	1	
	*	アレルギー性皮膚炎	1	
		湿疹	1	

表3 継続投与試験(CL-RAJ2)における副作用収集状況一覧(続き)

集計期間：2019年3月26日～2020年1月9日

器官別大分類		副作用名	総計	うち重篤
筋骨格系および結合組織障害	*	関節痛	1	
		背部痛	1	
		筋痙縮	1	
	*	四肢痛	1	
	*	関節リウマチ	2	2
	*	腱炎	1	
	*	弾発指	1	
	*	線維筋痛	1	
生殖系および乳房障害	*	後天性陰嚢水腫	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	*	薬物相互作用	1	
臨床検査		血中クレアチンホスホキナーゼ増加	9	
	*	胸部X線異常	1	
		低比重リポ蛋白増加	1	
		リンパ球数減少	10	
		白血球数減少	3	
		B型肝炎DNA測定陽性	1	
			185	27

*：未知事象(添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用)

【副作用収集状況一覧をご参照いただくときの注意事項】

- 副作用収集状況一覧の副作用名は、報告された副作用名をICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J22.1)の基本語(PT: Preferred Terms)に読み替えて集計しています。
- 調査中の症例も含めて集計していますので、副作用名、新規性、重篤性および本剤との因果関係等が確定していない症例も含まれています。また、調査によって得られた追加情報によりこれらに変更・修正等されることがあります。
- 重篤の件数は、医療従事者の方々から重篤と報告された件数と、重篤との報告ではないものの社内検討により重篤と判断した件数の合計です。

3. 適正使用のお願い

本剤の適正使用に向けて以下の資料を配布しています。これらの資料等をご活用いただき、適切な患者さんの選定および患者さんへのご指導を引き続きお願いいたします。

■ 製品に関する資料

医療従事者向け資料

スマイラフ®錠適正使用ガイド



医薬品リスク管理計画 (RMP)

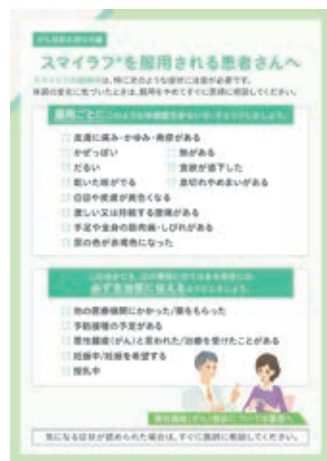
患者さん向け資料

スマイラフ®を服用される患者さんとご家族へ

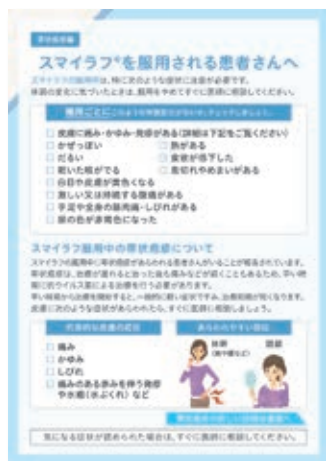


医薬品リスク管理計画 (RMP)

スマイラフ®を服用される患者さんへ (がん検診お知らせ編)



(帯状疱疹編)



(2020年2月時点)

4. まとめ

本調査の結果からは、使用上の注意改訂等の安全確保措置を必要とするものではありませんでした。一方で、収集された副作用として重篤な感染症が多く報告されました。本剤投与にあたっては引き続き、添付文書の【使用上の注意】2. 重要な基本的注意(1)に記載の通り、感染症の発現や増悪に注意し、本剤投与中に重篤な感染症を発現した場合には速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止するようお願いいたします。

市販直後調査は2020年1月9日で終了いたしました。今後も情報収集に努め、「スマイラフ®錠 50mg・100mg」の適正使用につながる情報提供を必要に応じて実施してまいります。医療従事者の方々におかれましては、引き続きご協力を賜りますよう、よろしくお願いいたします。

スマイラフ®錠を処方いただいた患者さんについては特定使用成績調査(全例調査)へのご協力をお願いしています。

特定使用成績調査(全例調査)へご協力いただく際には、一般社団法人 日本リウマチ学会より発行の以下のガイドラインの「対象患者」等をご参照の上、適正使用の推進にご協力を賜りますよう、よろしくお願いいたします。

当該ガイドラインに関する情報は、

一般社団法人 日本リウマチ学会ホームページ>情報・出版物>ガイドライン>全例市販後調査のためのペフィシチニブ使用ガイドよりご覧いただけます。

「全例市販後調査のためのペフィシチニブ使用ガイド」:

https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_pecificitinib/

製造販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町2-5-1

【文献請求先及び問い合わせ先】 メディカルインフォメーションセンター ☎ 0120-189-371
【医薬品情報サイト】 <https://amn.astellas.jp/>

(' 20年5月印刷) DMC-NK
SMR37001A02