

オルミエント錠4 mg、オルミエント錠2 mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は日本イーライリリー株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本イーライリリー株式会社

オルミエント錠 4 mg、オルミエント錠 2 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オルミエント錠 4 mg オルミエント錠 2 mg	有効成分	バリシチニブ
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	87 399
提出年月	令和3年4月		

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
帯状疱疹	4	横紋筋融解症、ミオパチー	13	なし	16
重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）	5	悪性腫瘍	14		
消化管穿孔	6	心血管系事象	15		
B型肝炎ウイルスの再活性化	7				
間質性肺炎	8				
好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少	9				
肝機能障害	11				
静脈血栓塞栓症	12				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性（関節リウマチ）	17				

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告	19
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（関節リウマチ）	19
製造販売後データベース調査（重篤な感染症）（関節リウマチ）	20
製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ）	20
製造販売後臨床試験（JADY 試験）（関節リウマチ）	21
市販直後調査（アトピー性皮膚炎）	22
特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎）	22
製造販売後臨床試験（JAIN 試験）（アトピー性皮膚炎）	23
製造販売後臨床試験（JAHN 試験）（アトピー性皮膚炎）	23
一般使用成績調査（SARS-CoV-2による肺炎）	24
市販直後調査（SARS-CoV-2による肺炎）	25
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査（関節リウマチ）	25

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	25
追加のリスク最小化活動	
医療従事者向け資材の作成と配布（適正使用ガイド）（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎）	25
医療従事者向け資材の作成と配布（適正使用ガイド）（SARS-CoV-2による肺炎）	25
患者向け資材の作成と配布（オルミエントを服用されている方へ）（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎）	26
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	26
市販直後調査による情報提供（アトピー性皮膚炎）	27
市販直後調査による情報提供（SARS-CoV-2による肺炎）	27

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年4月23日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 兵庫県神戸市中央区磯上通5丁目1番28号
氏 名 : 日本イーライリリー株式会社
代表取締役社長
シモーネ・トムセン 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	平成29年7月3日	薬効分類	87399
再審査期間	8年	承認番号	① 22900AMX00582000 ② 22900AMX00583000
国際誕生日	平成29年2月13日		
販売名	①オルミエント錠4mg ②オルミエント錠2mg		
有効成分	バリシチニブ		
含量及び剤型	①バリシチニブとして4mgを含有するフィルムコーティング錠 ②バリシチニブとして2mgを含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	〈関節リウマチ、アトピー性皮膚炎〉 通常、成人にはバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。 なお、患者の状態に応じて2mgに減量すること。 〈SARS-CoV-2による肺炎〉 通常、成人にはレムデシビルとの併用においてバリシチニブとして4mgを1日1回経口投与する。なお、総投与期間は14日間までとする。		
効能又は効果	• 既存治療で効果不十分な下記疾患 • 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） • アトピー性皮膚炎 • <u>SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）</u>		
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。 <関節リウマチ> 製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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	<ul style="list-style-type: none">● 令和2年12月25日に、既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者に対する承認事項一部変更承認を取得。● <u>令和3年4月23日に、SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）患者に対する承認事項一部変更承認を取得。</u>
--------	--

変更の履歴

前回提出日：
令和3年1月13日

変更内容の概要：

1. SARS-CoV-2による肺炎患者に関する追記

- 1. 1 安全性検討事項
 - 各項目にSARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験の結果を追記
 - 「静脈血栓塞栓症」に一般使用成績調査（SARS-CoV-2による肺炎）を追加
 - 「静脈血栓塞栓症」に医療従事者向け資材の作成と配布（SARS-CoV-2による肺炎）を追加
- 2. 医薬品安全性監視計画の概要
 - 一般使用成績調査（SARS-CoV-2による肺炎）を追加
 - 市販直後調査（SARS-CoV-2による肺炎）を追加
- 4. リスク最小化計画の概要
 - 市販直後調査による情報提供（SARS-CoV-2による肺炎）を追加
 - 医療従事者向け資材の作成と配布（適正使用ガイド）（SARS-CoV-2による肺炎）を追加
- 5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧
 - 市販直後調査（SARS-CoV-2による肺炎）を追加
 - 一般使用成績調査（SARS-CoV-2による肺炎）を追加
- 5. 3 リスク最小化計画の一覧
 - 市販直後調査による情報提供（SARS-CoV-2による肺炎）を追加
 - 医療従事者向け資材の作成と配布（適正使用ガイド）（SARS-CoV-2による肺炎）を追加

2. 組織体制図の更新

- 6. 2 安全管理業務のための組織体制
- 6. 3 製造販売後調査等業務のための組織体制

変更理由：

1. SARS-CoV-2による肺炎（ただし、酸素吸入を要する患者に限る）患者に対する承認事項一部変更承認取得に伴う変更
2. 組織体制図を最新のものに更新したため

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	
帯状疱疹	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> US Rheumatoid Arthritis Registry (Corrona) において、薬物治療を受けている関節リウマチ (RA) 患者の 100 人年あたりの帯状疱疹の発現率 (95%信頼区間) は、Tumor Necrosis Factor-α (TNF-α) 阻害剤 0.69 (0.53~0.91)、TNF-α 阻害剤以外の生物学的製剤 0.68 (0.46~1.01)、非生物学的製剤の疾患修飾性抗リウマチ薬 1.05 (0.69~1.59) (Pappas et al. 2015) と報告されている。 RA 患者を対象としたプラセボ投与群とバリシチニブ (以下、本剤) 4 mg 投与群がある二重盲検比較試験 6 試験の 24 週時までの併合解析における本剤 4 mg 投与群の帯状疱疹の発現割合は 1.8% (18/997 例) であり、プラセボ投与群の発現割合 0.4% (4/1070 例) と比較し高かった。 RA 患者を対象とした長期試験を含む臨床試験 9 試験の併合解析 (3492 例、データカットオフ 2016 年 1 月 1 日、追跡調査期間を含む) において合計 170 例 (4.9%、170/3492 例) の帯状疱疹が報告され、そのうち 43 例 (8.4%、43/514 例) が日本からの報告であった。帯状疱疹の 100 人年あたりの発現率 (95%信頼区間) は全体集団で 3.31 (2.83~3.84)、日本人集団で 6.50 (4.70~8.75) であった。170 例のうち 24 例 (14.1%) は重篤例であった。 アトピー性皮膚炎 (AD) 患者を対象とした二重盲検比較試験 4 試験の併合解析 (16 週時まで) における帯状疱疹の調整済み発現割合は、本剤 4mg 投与群で 0% (0/397 例)、本剤 2mg 投与群で 1.0% (4/392 例)、プラセボ投与群で 0.5% (3/650 例) であった。 AD 患者を対象とした長期投与を含む 8 試験の併合解析 (最長 68 週時まで) における帯状疱疹の発現割合は、2.1% (53/2531 例) であり 100 人年あたりの発現率は 2.3 であった。重篤例は報告されなかった。 <u>SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験* (同意取得から 29 日まで) において、本剤+レムデシビル併用群、プラセボ+レムデシビル投与群いずれもグレード 3 以上の帯状疱疹は報告されなかった。</u> <p><u>*本臨床試験では、グレード 3 以上の有害事象、グレード 2 以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。</u></p> <p>本剤の RA 患者における臨床試験において、プラセボ投与群よりも本剤投与群における帯状疱疹の発現率は高かった。さらに本剤投与群における帯状疱疹の発現率は、他の薬物治療を受けている RA 患者よりも高い傾向にあり、重篤例も報告されていること、特に RA 患者における日本人部分集団での発現率は全体集団よりも高い傾向が認められていることから、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 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 (関節リウマチ) <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下での帯状疱疹の発現状況を把握する。</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、添付文書の「8. 重要な基本的注意」「11. 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。

	<ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） 患者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 帯状疱疹に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤が作用するJanusキナーゼ（JAK）／シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）経路は、様々な炎症性サイトカインやインターフェロン及びケモカイン受容体（CXCR4）シグナル、血液系成長促進物質である顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM-CSF）に関わる。これらのシグナル伝達経路が過度に阻害された場合、感染症に対する免疫応答能力を減弱させる可能性がある。 RA患者を対象としたプラセボ投与群と本剤4 mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の24週時までの併合解析において、重篤な感染症の発現割合は本剤4 mg投与群 [1.4% (14例)] とプラセボ投与群 [1.5% (16例)] に差は見られず、重症度が高度の感染の発現割合にも差は見られなかった。 RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析（3492例、データカットオフ2016年1月1日、追跡調査期間含む）の結果、重篤な感染症に関する有害事象の100人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、全体集団で2.92（2.47～3.43）であった。さらに死亡例も2例報告されている。 AD患者を対象とした二重盲検比較試験4試験の併合解析（16週時まで）における重篤な感染症の調整済み発現割合は、本剤4mg投与群で0.3%（1/397例）、本剤2mg投与群で0.4%（2/392例）、プラセボ投与群で0.7%（4/650例）であった。 AD患者を対象とした長期投与を含む8試験の併合解析（最長68週時まで）における重篤な感染症の発現割合は、1.9%（48/2531例）であり100人年あたりの発現率は2.1であった。 <u>SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から29日まで）における重篤な感染症の発現割合は、本剤+レムデシビル併用群で2.2%（11/507例）、プラセボ+レムデシビル投与群で3.7%（19/509例）であった。</u> <p><u>*本臨床試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。</u></p> <p>本剤の臨床試験の結果、本剤投与群とプラセボ投与群との間で重篤な感染症に関する有害事象の発現割合に差は認められなかった。しかしながら、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は否定できず死亡例も認められていることから、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 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（関節リウマチ） 製造販売後データベース調査（重篤な感染症）（関節リウマチ） 特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎） <p>【選択理由】 RA患者を対象とした本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報</p>

	<p>を取得するために、特定使用成績調査を実施する。また、本剤及び対照薬の使用、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、本剤投与と当該事象との関連性を検討するために、比較対照を設定した製造販売後データベース調査とする。</p> <p>また、AD患者を対象とした使用実態下で重篤な感染症の発現率を評価するため特定使用成績調査を実施する。</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、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」「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。 <ul style="list-style-type: none"> - 医療従事者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） - 患者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>重篤な感染症に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>消化管穿孔</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 消化管穿孔は、RA患者で観察される稀ではあるが重篤な有害事象である（Curtis et al. 2011、Závada et al. 2014）。消化管穿孔のリスクファクターには、グルココルチコイド又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の使用、憩室炎合併、加齢及び重度の併存疾患が知られている。あらゆるRA治療薬使用において、消化管穿孔は見られるが、インターロイキン6（IL-6）を介する伝達経路を阻害するRA治療薬が消化管穿孔のリスクを有することが知られている。 • RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析（3492例、データカットオフ2016年1月1日、追跡調査期間含む）において、本剤投与後に2例の消化管穿孔症例が報告されており、100人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、0.04（0.00～0.14）であった。報告された2例は、いずれも他の消化管穿孔のリスクファクター（グルココルチコイド及びNSAIDの併用）を有していた。 • AD患者を対象とした長期投与を含む8試験の併合解析（最長68週時まで）における消化管穿孔（SMQ）に該当する事象の発現割合は、0.1%（2/2531例）であり100人年あたりの発現率は0.09であったが、いずれの症例も消化管穿孔とは判定されなかった。 • <u>SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から29日まで）において、本剤+レムデシビル併用群、プラセボ+レムデシビル投与群いずれもグレード3以上の消化管穿孔は報告されなかった。</u> <p><u>*本臨床試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。</u></p> <p>本剤のRA患者を対象とした臨床試験から少数報告されており、本剤の薬理作用及び類薬や生物学的製剤での発現状況、使用される併用薬、事象の重大性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 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（関節リウマチ） <p>【選択理由】 日常診療下での消化管穿孔の発現状況を把握する。</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、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。 <ul style="list-style-type: none"> – 医療従事者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） – 患者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） – 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 消化管穿孔に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>B型肝炎ウイルスの再活性化</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • RA患者に対して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。 • RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析（3492例、データカットオフ2016年1月1日）において、HBV DNAが20例に検出された。臨床試験において、抗体陽性患者はHBV DNAをモニタリングしており、大多数は一過性で、HBVの流行地域での報告だった。 • AD患者を対象とした長期投与を含む8試験の併合解析（最長68週時まで、2531例）において本剤2mg投与群の被験者1名にHBV DNAが検出された。 • <u>SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から29日まで）において、本剤+レムデシビル併用群、プラセボ+レムデシビル投与群いずれもグレード3以上のB型肝炎ウイルスの再活性化は報告されなかった。</u> <p><u>*本臨床試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。</u></p> <p>臨床的に明らかなB型肝炎ウイルスの再活性化を呈した症例はなかったものの、本剤の臨床試験においてHBV DNAが検出されていること、日本ではRA患者におけるHBV既感染者の割合が多いことが示唆されていること（Mori S et al. 2015）、HBVの再活性化に伴うde novoのB型肝炎は高い割合で劇症化するとされていることから、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 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（関節リウマチ） <p>【選択理由】 日常診療下でのB型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況を把握する。</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、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」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。 <ul style="list-style-type: none"> – 医療従事者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） – 患者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） – 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>B型肝炎ウイルスの再活性化に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>間質性肺炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • RA患者では間質性肺炎はよく見られる事象であり、死亡例も多いと報告されており、日本においては注目度が高い（Lake and Proudman. 2014、Nelson R. 2004）。 • コホート研究では、生物学的製剤の治療を受けたRA患者における間質性肺疾患の100人年あたりの発現率は0～0.47であり、発現例数及び観察人年は、0～9例、735～5473人年であった（Curtis et al. 2015）。 • RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析（3492例、データカットオフ2016年1月1日）において、間質性肺疾患及び肺線維症の発現例数と100人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、10例、0.19（0.09～0.36）及び3例、0.06（0.01～0.17）であった。 • AD患者を対象とした長期投与を含む8試験の併合解析（最長68週時まで、2531例）では、間質性肺疾患及び肺線維症の発現は認められなかった。 • <u>SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から29日まで）において、本剤+レムデシビル併用群、プラセボ+レムデシビル投与群いずれもグレード3以上の間質性肺炎は報告されなかった。</u> <p><u>*本臨床試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。</u></p> <p>本剤の臨床試験における間質性肺疾患の発現率は、文献にて報告されている生物学的製剤の治療を受けたRA患者における発現率の範囲内ではあるものの、間質性肺炎はRA患者でよく見られる深刻な結果をもたらす可能性のある事象であること、本剤のRA患者を対象とした臨床試験において間質性肺疾患の発現が報告されていること、類薬や生物学的製剤での発現状況から、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 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（関節リウマチ） <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下での間質性肺炎の発現状況を把握する。</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、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。 <ul style="list-style-type: none"> -医療従事者向け資材の作成と配布 (<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>) -患者向け資材の作成と配布 (<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>) -適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 血液増殖促進因子であるエリスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）、顆粒球単球コロニー刺激因子（GM-CSF）、トロンボポエチンは JAK-シグナル伝達兼転写活性化因子（JAK-STAT）経路を介してシグナルを伝達する。これらのシグナル伝達経路が過剰に抑制された場合、赤血球、白血球、又は血小板の産生能力を損なう可能性がある。 • 好中球数： <p>RA 患者を対象としたプラセボ投与群と本剤 4 mg 投与群がある二重盲検比較試験 6 試験の 16 週時までの併合解析において、好中球数低値の発現割合は、プラセボ投与群 2.7%と比較して本剤 4 mg 投与群 8.3%で高かった。RA 患者を対象とした長期試験を含む臨床試験 8 試験の併合解析（第 II 相及び第 III 相試験）（3439 例、データカットオフ 2016 年 1 月 1 日）において、Common Terminology Criteria for Adverse Events（以下、CTCAE）グレード 3 未満から 3 以上に悪化した被験者は 0.7%（23/3439 例）であった。</p> <p>AD 患者を対象とした二重盲検比較試験 4 試験の併合解析（16 週時まで）において、試験期間中いずれかの時点で好中球数低値が認められた被験者は、プラセボ投与群 5.0%、本剤 2 mg 投与群 8.2%、本剤 4 mg 投与群 10.8%であった。AD 患者を対象とした長期投与を含む 8 試験の併合解析（最長 68 週時まで）では、試験期間中いずれかの時点で好中球数減少のグレード 3 以上の悪化が認められた被験者は 0.2%（6/2531 例）であった。<u>SARS-CoV-2 による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から 29 日まで）におけるグレード 3 以上の有害事象として報告された好中球数減少の発現割合は、本剤+レムデシビル併用群で 0.2%（1/507 例）、プラセボ+レムデシビル投与群で 0%（0/509 例）であった。</u></p> • リンパ球数： <p>RA 患者を対象としたプラセボ投与群と本剤 4 mg 投与群がある二重盲検比較試験 6 試験の 16 週時までの併合解析において、リンパ球数低値を示した被験者の割合は、プラセボ投与群 9.2%、本剤 4 mg 投与群 7.7%であった。RA 患者を対象とした長期試験を含む臨床試験 8 試験の併合解析（第 II 相及び第 III 相試験）（3439 例、データカットオフ 2016 年 1 月 1 日）において、CTCAE グレード 3 未満から 3 以上に悪化した被験者は 2.1%（72/3439 例）であった。</p> <p>AD 患者を対象とした二重盲検比較試験 4 試験の併合解析（16 週時まで）において、試験期間中いずれかの時点でリンパ球数低値が認められた被験者は、プラセボ投与群 8.0%、本剤 2 mg 投与群 8.3%、本剤 4 mg 投与群 7.5%であった。AD 患者を対象とした長期投与を含む 8 試験の併合解析（最長 68 週時まで）では、試験期間中いずれかの時点でリンパ球数減少のグレード 3 以上の悪化が認められた被験者は 0.5%（12/2531 例）であった。</p>

SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から29日まで）におけるグレード3以上の有害事象として報告されたリンパ球数減少の発現割合は、本剤+レムデシビル併用群で4.7%（24/507例）、プラセボ+レムデシビル投与群で6.9%（35/509例）であった。

- **ヘモグロビン値：**
RA患者を対象としたプラセボ投与群と本剤4mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時までの併合解析において、ヘモグロビン低値を示した被験者の割合は、プラセボ投与群24.5%、本剤4mg投与群27.4%であった。RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験8試験の併合解析（第II相及び第III相試験）（3439例、データカットオフ2016年1月1日）において、CTCAEグレード3未満から3以上に悪化した被験者は0.5%（18/3439例）であった。
AD患者を対象とした二重盲検比較試験4試験の併合解析（16週時まで）において、試験期間中いずれかの時点でヘモグロビン低値が認められた被験者は、プラセボ投与群3.7%、本剤2mg投与群4.6%、本剤4mg投与群6.9%であった。また、長期投与を含む8試験の併合解析（最長68週時まで）においてグレードが3以上に悪化した被験者は認められなかった。
SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から29日まで）におけるグレード3以上の有害事象として報告されたヘモグロビン値減少の発現割合は、本剤+レムデシビル併用群で5.9%（30/507例）、プラセボ+レムデシビル投与群で5.9%（30/509例）であった。

*本臨床試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。グレードの評価はDivision of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1に準じた。

本剤の作用機序から好中球数、リンパ球数、ヘモグロビン値が減少する可能性があること、RA患者における本剤の臨床試験において本剤投与群とプラセボ投与群に異常値の発現割合に差が認められていること、CTCAEグレード3以上の悪化が少数ではあるが認められていることから、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。
 - 特定使用成績調査（関節リウマチ）

【選択理由】

日常診療下での好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少の発現状況を把握する。

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、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」「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。
 - 医療従事者向け資材の作成と配布（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎）
 - 患者向け資材の作成と配布（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎）
 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

- RA患者を対象としたプラセボ投与群と本剤4 mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時までの併合解析において、肝障害に関連する可能性のある有害事象はプラセボ投与群2.3% (25/1070例)、本剤4 mg投与群4.2% (42/997例) に発現し、プラセボ投与群と比べ本剤4 mg投与群で高かった。本剤4 mg投与群でもっとも多く発現が見られた事象は狭域検索用語に該当するALT上昇で、プラセボ投与群で0.9% (10例)、本剤4 mg投与群で1.5% (15例) であり、次いでAST上昇 [プラセボ投与群0.5% (5例)、本剤4 mg投与群1.4% (14例)] であった。
- RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析の結果 (データカットオフ2015年8月10日)、本剤投与群において、ALT上昇について、基準値上限の3倍以上が2.9% (98/3407例)、5倍以上が0.9% (29/3407例)、10倍以上が0.2% (7/3407例) に認められた。Hy's lawのカテゴリに合致する症例はなかった。
- RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析 (3464例、データカットオフ2015年8月10日) において、肝障害に関連する有害事象の発現割合は7.0% (241/3464例)、5.7/100人年 (95%信頼区間：5.0～6.5) であった。ほとんどの症例で重症度は軽度から中等度であったが、重症度が高度の症例は0.3% (11/3464例) 認められた。
- AD患者を対象とした二重盲検比較試験4試験の併合解析 (16週時まで) において、肝障害に関連する有害事象の調整済み発現割合は、プラセボ投与群1.3% (9/650例)、本剤2 mg投与群0.5% (2/392例)、本剤4 mg投与群2.9% (11/397例) に発現した。本剤4 mg投与群で多く発現が見られた事象はAST上昇で、本剤4 mg投与群でのみ1.1% (4例) であった。Hy's lawのカテゴリ (総ビリルビンが基準値上限の2倍以上かつALTが基準値上限の3倍以上) に合致する症例はなかった。
- AD患者を対象とした長期投与を含む8試験の併合解析 (最長68週時まで) において、ALT上昇について、基準値上限の3倍以上が本剤投与群の1.6% (40/2531例)、基準値上限の5倍以上が本剤投与群の0.2% (5/2531例)、基準値上限の10倍以上が本剤投与群の0.1%以下 (1/2531例) に認められた。Hy's lawのカテゴリに合致する症例はなかった。
- SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験* (同意取得から29日まで) におけるグレード3以上の有害事象として報告された肝機能障害の発現割合は、本剤+レムデシビル併用群で4.3% (22/507例)、プラセボ+レムデシビル投与群で7.3% (37/509例) であった。

*本臨床試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。グレードの評価はDivision of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1.に準じた。

ALT上昇及び肝障害に関連する可能性のある有害事象について本剤投与群とプラセボ投与群に差が認められおり、少数例ではあるが重症度が高度の事象も報告されたことから、肝機能障害を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。
- 特定使用成績調査 (関節リウマチ)

【選択理由】

日常診療下での肝機能障害の発現状況を把握する。

	<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、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」「11.1 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。 <ul style="list-style-type: none"> – 医療従事者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） – 患者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） – 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>静脈血栓塞栓症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • RA患者における深部静脈血栓症／肺塞栓症（DVT/PE）を含む静脈血栓塞栓症（VTE）の100人年あたりの発現率は0.59（追跡期間中央値4.3年）（Holmqvist et al. 2012）及び0.61（平均追跡期間2.0年）（Kim et al. 2013）と報告されている。 • RA患者を対象としたプラセボ投与群と本剤4 mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時までの併合解析において、VTEの発現率はプラセボ投与群0.0%（0/1070例）、本剤4mg投与群0.4%（4/997例）であった。 • RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析（3492例、データカットオフ2016年1月1日、追跡調査期間含む）において、VTEの発現例数と100人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、28例、0.53（0.36～0.77）であり、死亡例も1例報告されている。 • AD患者（中等症～重症）を対象とした米国での診療報酬請求データベース（Truven MarketScan）での観察研究結果によると、100人年あたりのVTEの発現率（95%信頼区間）は、0.31（0.29, 0.34）であった。 • AD患者を対象とした二重盲検比較試験4試験の併合解析（16週時まで）におけるVTEの調整済みの発現割合は、プラセボ投与群で0.0%（0/650例）、本剤2mg投与群で0.0%（0/392例）、本剤4mg投与群で0.1%（1/397例）であった。 • AD患者を対象とした長期投与を含む8試験の併合解析（最長68週時まで）におけるVTEの発現割合は0.1%（3/2531例）、100人年あたりの発現率は、0.13であった。 • <u>SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から29日まで）における静脈血栓塞栓症関連事象の発現割合は、本剤+レムデシビル併用群で4.1%（21/507例）、プラセボ+レムデシビル投与群で3.1%（16/509例）であった。</u> <p><u>*本臨床試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。</u></p> <p>文献にて報告されているRA患者及びAD患者での観察研究結果におけるVTEの発現率を超えるものではないものの、RA患者を対象とした臨床試験において、プラセボ群と比較し本剤4mg群でVTEの発現率が高い傾向が認められており、死亡例も報告されていること、製造販売後に本剤との因果関係が否定できない症例が認められたこと、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 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

	<ul style="list-style-type: none"> - 特定使用成績調査（関節リウマチ） - <u>一般使用成績調査（SARS-CoV-2による肺炎）</u> <p>【選択理由】 日常診療下での静脈血栓塞栓症の発現状況を把握する。</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、添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項、「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。 <ul style="list-style-type: none"> - 医療従事者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎、SARS-CoV-2による肺炎</u>） - 患者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 静脈血栓塞栓症に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク	
横紋筋融解症、ミオパチー	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • RA患者を対象とした本剤の臨床試験で本剤投与後のCPK平均値の増加とCPK高値が認められた。同様の報告は類薬でも認められている（Wollenhaupt et al. 2014）。 • RA患者を対象としたプラセボ投与群と本剤4 mg投与群がある二重盲検比較試験6試験の16週時までの併合解析において、プラセボ投与群と比較して本剤4 mg投与群の平均CPK上昇は54 U/Lであった。また本剤投与後、CTCAEグレード3以上への悪化がプラセボ投与群0.3%（3/1039例）、本剤4 mg投与群0.8%（8/966例）に認められている。 • RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析（3492例、データカットオフ2016年1月1日）において、本剤投与後に5例のミオパチーが報告されており、100人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、0.1（0.03～0.23）であった。 • AD患者を対象とした二重盲検比較試験4試験の併合解析（16週時まで）において、CPKのベースラインからの変化量の平均値は、本剤2 mg群で6.4 U/L、本剤4 mg群で118.6 U/Lであった。 • AD患者を対象とした本剤の臨床試験で、CPK増加のグレードの悪化が認められた被験者の割合は、プラセボ群と比較して、本剤2 mg群及び本剤4 mg群で高かった。 • AD患者を対象とした長期投与を含む8試験の併合解析（最長68週時まで）において、横紋筋融解症の発現は認められなかった。 • <u>SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から29日まで）において、グレード3以上の有害事象として報告されたCPK上昇又は筋障害に関連する事象の発現割合は、本剤+レムデシビル併用群で0.4%（2/507例）、プラセボ+レムデシビル投与群で0.4%（2/509例）であった。本剤+レムデシビル併用群、プラセボ+レムデシビル投与群いずれも横紋筋融解症に関連する重篤な有害事象は報告されなかった。</u> <p>*本臨床試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏</p>

	<p><u>症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。グレードの評価は Division of AIDS (DAIDS) Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, Version 2.1.に準じた。</u></p> <p>本剤の臨床試験において横紋筋融解症として確定された事象はなかったものの、CTCAE グレード3以上のCPK高値を示した被験者及びミオパチーが報告されていることから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： 【内容】 <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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（関節リウマチ） 【選択理由】 日常診療下での横紋筋融解症、ミオパチーの発現状況を把握する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「11.2 その他の副作用〔CK上昇〕」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。 <ul style="list-style-type: none"> – 医療従事者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） – 患者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） – 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 横紋筋融解症、ミオパチーに関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • RAで見られるような慢性的な炎症は悪性腫瘍のリスクを高めることが報告されている（Grivennikov et al. 2010、Sansone and Bromberg 2011、Franks and Slansky 2012）。RA患者における悪性腫瘍の100人年あたりの発現率は0.21～1.78と報告されている（Solomon et al. 2014、Westhovens et al. 2014）。 • RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析（3492例、データカットオフ2016年1月1日、追跡調査期間含む）において、非黒色腫皮膚癌（NMSC）以外の悪性腫瘍の発現例数と100人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、38例、0.73（0.51～1.00）であった。 • AD患者の様々な悪性腫瘍のリスクは、文献では結論が出ていない。最近報告された2つの文献では、悪性腫瘍全体でリスクの増加は特定されなかった。黒色腫や非黒色腫を含む皮膚癌のデータには様々な文献報告があり、AD患者でのリスク増加を示唆するものと、しないものがある（Andersen et al. 2017；Paller et al. 2018）。 • AD患者を対象とした長期投与を含む8試験の併合解析（2531例、最長68週時まで）において、NMSC以外の悪性腫瘍の発現例数と100人年あたりの発現率は、5例、0.22であった。 • <u>SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から29日まで）において、本剤+レムデシビル併用群、プラセボ+レムデシビル投与群いずれもグレード3以上の悪性腫瘍は報告されなかった。</u> <p><u>*本臨床試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。</u></p>

	<p>RA患者における本剤の悪性腫瘍の発現率は、一般RA集団における発現率を上回るものではなく、AD患者における本剤の悪性腫瘍の発現は5例であった。しかしながら、臨床試験における本剤に長期曝露された症例数及び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、また、本剤が免疫調整作用を有するため、悪性腫瘍に対する宿主防御機構が影響を受ける可能性は否定できないことから、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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（関節リウマチ） – 製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ） <p>【選択理由】</p> <p>本剤の使用状況、患者背景及び当該事象の発現状況に関する情報を取得するために、特定使用成績調査を実施する。また、本剤及び対照薬の使用、患者背景、並びに当該事象の発現に関する情報を取得可能と想定されるデータベースが存在することから、本剤投与と当該事象との関連性を検討するために、比較対照を設定した製造販売後データベース調査とする。</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、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。 <ul style="list-style-type: none"> – 医療従事者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） – 患者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） – 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>悪性腫瘍に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>心血管系事象</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • RA患者において心血管リスクの増加が報告されている（Kume et al. 2014）。観察研究での Major Adverse Cardiovascular Events（MACE）の RA患者での 100人年あたりの発現率（95%信頼区間）は 1.42（1.29～1.55）と報告されている（Liao and Solomon 2015）。 • 重症で主に活動性のアトピー性湿疹は、単独で心血管系イベントのリスクを軽度増加させる（一般的な集団と比較して約 10%～40%のリスク増）（Silverwood et al. 2018；Yuan et al. 2018）。また、デンマーク及び英国で実施された研究では、重症の AD患者で、通常、MACEの複合アウトカムとみなされる 3つのアウトカムの 100人年あたりの発現率は、心筋梗塞が 0.20、脳卒中が 0.27、心血管系死亡が 0.29 及び 0.44 であった（Andersen et al. 2016；Silverwood et al. 2018）。 • 臨床試験において、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平均値（絶対値）は、本剤投与開始後上昇した。また RA患者を対象とした臨床試験においては、本剤 4 mg 投与群でプラセボ投与群及び本剤 2 mg 投与群に比べ、高脂血症に関連した有害事象の統計的に有意な増加が見られた。 • RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験 9試験の併合解析（3464例、データカットオフ 2015年 8月 10日、追跡調査期間含む）において、本剤投与群において、委員会判定された MACEは 16例で、100人年あたりの発現率は 0.46、委員

<p>会判定された他の心血管イベントは25例で100人年あたりの発現率は0.72であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> RA患者を対象とした長期試験を含む臨床試験9試験の併合解析（3492例、データカットオフ2016年1月1日、追跡調査期間含む）において、MACEの発現例数と100人年あたりの発現率（95%信頼区間）は、25例、0.55（0.35～0.81）であった。 AD患者を対象とした長期投与を含む8試験の併合解析（最長68週時まで、2531例）において、委員会判定されたMACEは2例で、100人年あたりの発現率は0.09であった。 <u>SARS-CoV-2による肺炎患者を対象とした二重盲検比較試験*（同意取得から29日まで）におけるグレード3以上の有害事象として報告されたMACEの発現割合は、本剤+レムデシビル併用群で0.8%（4/507例）、プラセボ+レムデシビル投与群で1.4%（7/509例）であった。</u> <p><u>*本臨床試験では、グレード3以上の有害事象、グレード2以上の本剤投与と関連のある過敏症反応、グレードを問わない静脈血栓塞栓症関連事象のみを収集した。</u></p> <p>本剤におけるMACEの発現率はRA患者集団における発現率を上回ることにはなかったものの、臨床試験において心血管系事象のリスク因子の1つである脂質異常が認められていること、臨床試験における本剤に長期曝露された症例数及び期間はMACEの発現リスクを評価する上では十分とは言えないことから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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（関節リウマチ） <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下での心血管系事象の発現状況を把握する。</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、添付文書の「8. 重要な基本的注意」「11.2 その他の副作用（LDLコレステロール上昇）」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。 <ul style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） 患者向け資材の作成と配布（<u>関節リウマチ、アトピー性皮膚炎</u>） 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>心血管系事象に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な不足情報
該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性（関節リウマチ）	
有効性に関する検討事項とした理由：	<ul style="list-style-type: none"> 日常診療下での使用実態下における有効性を確認するため。
有効性に関する調査・試験の名称：	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（関節リウマチ）

調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：

- 日常診療下での使用実態下における本剤の安全性及び有効性を確認することを目的として、製造販売後に本剤の投与を開始する患者を対象に特定使用成績調査を実施する。

【参考文献】

Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, Hansen PR, Skov L, Thyssen JP. Risk of myocardial infarction, ischemic stroke, and cardiovascular death in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(1):310-312.e3.

Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma. [published correction appears in *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(3):241]. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(1):35-41.

Curtis JR, Xie F, Chen L, Spettell C, McMahan RM, Fernandes J, Delzell E. The incidence of gastrointestinal perforations among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):346-351.

Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor alpha agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:319.

Franks AL, Slansky JE. Multiple associations between a broad spectrum of autoimmune diseases, chronic inflammatory diseases and cancer. *Anticancer Res*. 2012 Apr;32(4):1119-36.

Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010 Mar 19;140(6):883-99.

Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, Mantel Å, Wällberg-Jonsson S, Jacobsson LT, Askling J. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis and association with disease duration and hospitalization. *JAMA*. 2012;308(13):1350-1356.

Kim SC, Schneeweiss S, Liu J, Solomon DH. Risk of venous thromboembolism in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(10):1600-1607.

Kume K, Amano K, Yamada S. Tofacitinib improves arterial stiffness with methotrexate-resistant active rheumatoid arthritis: a cohort study [abstract]. In: *The European League Against Rheumatism 2014 Annual Congress*; 11-14 June 2014; Paris (France). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(Suppl2):961. Abstract AB0463.

Lake F, Proudman S. Rheumatoid arthritis and lung disease: from mechanisms to a practical approach. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014 Apr;35(2):222-38.

Liao KP, Liu J, Lu B, Solomon DH, Kim SC. Association between lipid levels and major adverse cardiovascular events in rheumatoid arthritis compared to non-rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(8):2004-10.

Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol*. 2015 Sep 28;21(36):10274-89.

Nelson R. Financing to Global Fund slashed by the Bush administration. *Lancet*. 2004 Feb 7;363(9407):461.

Pappas DA, Hooper MM, Kremer JM, Reed G, Shan Y, Wenkert D, Greenberg JD, Curtis JR. Herpes zoster reactivation in patients with rheumatoid arthritis: analysis of disease characteristics and disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(12):1671-1678.

Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, Boguniewicz M, Russell JJ, Block JK, Tofte S, Dunn JD, Feldman SR, Clark AR, Schwartz G, Eichenfield LF. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821-838.

Sansone P, Bromberg J. Environment, inflammation, and cancer. *Curr Opin Genet Dev*. 2011 Feb;21(1):80-5.

Silverwood RJ, Forbes HJ, Abuabara K, Ascott A, Schmidt M, Schmidt SAJ, Smeeth L, Langan SM. Severe and predominantly active atopic eczema in adulthood and long term risk of cardiovascular disease: population based cohort study. *BMJ*. 2018;361:k1786.

Solomon DH, Kremer JM, Fisher M, Curtis JR, Furer V, Harrold LR, Hochberg MC, Reed G, Tsao P, Greenberg JD. Comparative cancer risk associated with methotrexate, other non-biologic and biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):489-497.

Westhovens R, Kremer JM, Emery P, Russell AS, Alten R, Barre E, Dougados M. Long-term safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 7-year extended study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(4):553-562.

Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, Curtis JR, Wood SP, Soma K, Nduaka CI, Benda B, Gruben D, Nakamura H, Komuro Y, Zwillich SH, Wang L, Riese RJ. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol*. 2014 May;41(5):837-52.

Yuan M, Cao WF, Xie XF, Zhou HY, Wu XM. Relationship of atopic dermatitis with stroke and myocardial infarction: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(49):e13512.

Závada J, Lunt M, Davies R, Low AS, Mercer LK, Galloway JB, et al. The risk of gastrointestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the BSRBR-RA. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73(1):252-255.

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（関節リウマチ）	
<p>【安全性検討事項】 帯状疱疹、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、消化管穿孔、B型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、肝機能障害、横紋筋融解症、ミオパチー、悪性腫瘍、心血管系事象、静脈血栓塞栓症</p> <p>【目的】 本剤が投与される関節リウマチ患者全例を対象とし、以下の点を含め、日常診療下での使用実態下における安全性及び有効性について確認すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 24週投与時における重篤な感染症の発現状況 • 長期投与時における、重篤な感染症、主要心血管イベント、悪性腫瘍及び死亡の発現状況 • 24週投与時の有効性（DAS28-ESR、DAS28-CRP、SDAI及びCDAI） <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 実施期間：4年間（登録期間：1年間、観察期間：3年間） • 目標症例数：3000例（安全性解析対象として2850例） • 実施方法：全例調査方式 <p>【重点調査項目】 帯状疱疹、重篤な感染症（結核を含む）、好中球数減少及び好中球減少症、リンパ球数減少及びリンパ球減少症、ヘモグロビン値減少及び貧血、消化管穿孔、B型肝炎ウイルスの再活性化、肝機能障害、脂質増加及び高脂血症、間質性肺炎、悪性腫瘍（リンパ腫を含む）、心血管系事象、横紋筋融解症及びミオパチー、静脈血栓塞栓症</p> <p>【実施計画の根拠】 目標症例数の設定根拠： まず、本剤投与24週以内の重篤な感染症の発現割合に基づいて設定した。臨床試験において、24週までに発生した重篤な感染症の発現割合は1.6%であった。この結果に基づき、1.6%を閾値として、母発現割合を閾値の1.5倍（2.4%）と仮定し、有意水準5%（片側）、検出力90%と設定した場合、2652例必要となる。 同様に臨床試験における全期間を通じた悪性腫瘍発現割合は1.5%であることから、1.5%を閾値として、母発現割合を閾値の1.5倍（2.25%）と仮定した場合、2832例必要となる。 以上の観点から安全性解析対象として2850例を目標例数とし、脱落を考慮して、3000例を調査予定症例数と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、調査終了時</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>追加の措置</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品リスク管理計画書を改訂する。 ・ 添付文書、患者向医薬品ガイド等の資材を改訂する。 ・ 適正使用のための追加の資材を作成する。 <p>開始の決定基準 当該特定使用成績調査での副作用の発現状況が臨床試験成績で示された副作用の発現状況と大きく異なる場合。</p>
<p>製造販売後データベース調査（重篤な感染症）（関節リウマチ）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）</p> <p>【目的】 本剤処方後の重篤な感染症の発現率と、生物学的製剤処方後の重篤な感染症の発現率を比較することで、使用実態下における本剤使用と重篤な感染症の発現との関連を評価する。</p> <p>【実施計画】 データソース：MDV データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：RA 患者 曝露群：本剤使用患者 対照群：本剤以外の生物学的製剤使用の RA 患者 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・ 感染症：ICD-10 コード、治療薬処方、入院等の診療および処置・検査項目 （なお、アウトカム定義の詳細はバリデーション研究を踏まえて検討する。）</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の使用と当該事象の発生に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在するため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 検出力が十分な時期、または機構と合意した時期に解析を実施する。 ・ 安全性情報について最終的な検討を行うため、再審査申請時に報告書を作成・提出する。</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】 結果に応じて、追加のリスク最小化活動または、追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
<p>製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 悪性腫瘍</p> <p>【目的】 本剤処方後の悪性腫瘍の発現率と、生物学的製剤処方後の悪性腫瘍の発現率を比較することで、使用実態下における本剤使用と悪性腫瘍の発現との関連を評価する。</p>

	<p>【実施計画】 データソース：MDV データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象コホート：RA 患者 曝露群：本剤使用患者 対照群：本剤以外の生物学的製剤使用の RA 患者 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・悪性腫瘍：ICD-10 コード、治療薬処方、入院等の診療および処置（手術含む） ・検査項目 （なお、アウトカム定義の詳細はバリデーション研究を踏まえて検討する。）</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の使用と当該事象の発生に関する情報が取得可能と想定されるデータベースが存在するため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・検出力が十分な時期、または機構と合意した時期に解析を実施する。 ・安全性情報について最終的な検討を行うため、再審査申請時に報告書を作成・提出する。</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】 結果に応じて、追加のリスク最小化活動または、追加の医薬品安全性監視活動の実施を検討する。</p>
<p>製造販売後臨床試験（JADY 試験）（関節リウマチ）</p>	
	<p>【目的】 RA 患者を対象とした過去の本剤に関する試験を完了した患者を対象に、本剤の長期安全性及び忍容性を検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：2012 年 12 月～2024 年 7 月（実施中） ・ JADY 試験デザイン：RA 患者を対象とした baricitinib [4 及び 2 mg、QD（1 日 1 回）] の安全性及び有効性を検討する第 III 相多施設共同長期継続投与試験として開始し、本剤承認取得後に製造販売後臨床試験として実施する。 ・ 先行試験（JADA、JADZ、JADV、JADX、JADW 又は JAGS 試験）を完了した被験者を対象に実施中であり、今後終了する第 III 相試験を完了した被験者を組み入れることがある。 ・ 本試験は、スクリーニング期間（先行試験の最終来院時）、JADY 試験への組み入れから最長 84 ヶ月の投与期間（Part A）、投与後観察期間（Part B）からなる。被験者は baricitinib 4 又は 2 mg QD 投与を受ける。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 登録例数：約 2400～3500 例 ➢ 安全性評価項目：有害事象、注目すべき有害事象（AESI）、バイタルサイン及び身体特性、臨床検査値等 ➢ 有効性評価項目：ACR20、ACR50 及び ACR70 指標、DAS28-ESR 及び DAS28-hsCRP、EULAR28、HAQ-DI、SDAI 及び CDAI 等 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 最終報告書作成時</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>追加の措置</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品リスク管理計画書を改訂する。 ・ 添付文書、患者向医薬品ガイド等の資材を改訂する。 ・ 適正使用のための追加の資材を作成する。 <p>開始の決定基準</p> <p>長期投与時の副作用の発現状況が申請時までの臨床試験成績で示された副作用の発現状況と大きく異なる場合。</p>
市販直後調査（アトピー性皮膚炎）	
	<p>実施期間：適応追加の承認取得後 6 ヶ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：調査期間終了から 2 ヶ月以内</p>
特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）</p> <p>【目的】</p> <p>既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎（AD）患者を対象とし、主要目的としてバリシチニブを投与した時の安全性プロファイルを確認し、副次目的としてその有効性を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：3年4ヶ月（登録期間：1年9ヶ月、観察期間：68週） ・ 調査予定症例数：安全性解析対象として 500 例 ・ 実施方法：中央登録方式 <p>【実施計画の根拠】</p> <p>目標症例数の設定根拠：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ AD の臨床試験の解析において、68 週後までの重篤な感染症の発現割合は 1.8%（29/1646 例）であった。本調査における事象の発現割合が臨床試験の発現割合閾値の 2 倍（3.6%）と推定すると、片側検定で検出力を 80%としたとき、本調査での発現割合は臨床試験の発現割合と同様とする帰無仮説を棄却するためには 436 例が必要である。調査脱落例を考慮し、500 例とした。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>安全性定期報告時、調査終了時</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>追加の措置</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品リスク管理計画書を改訂する。 ・ 添付文書、患者向医薬品ガイド等の資材を改訂する。 ・ 適正使用のための追加の資材を作成する。 <p>開始の決定基準</p> <p>当該特定使用成績調査での副作用の発現状況が臨床試験成績で示された副作用の発現状況と大きく異なる場合。</p>

製造販売後臨床試験（JAIN 試験）（アトピー性皮膚炎）

【目的】

シクロスポリンに対して効果不十分又は不耐性、もしくはシクロスポリン治療不適格の中等症から重症の成人アトピー性皮膚炎患者を対象としたバリシチニブと外用コルチコステロイドの併用投与の安全性及び有効性を評価する。

【実施計画】

- 実施期間：2018年6月～適応追加の承認取得後6ヵ月間（予定）
- JAIN 試験デザイン：アトピー性皮膚炎患者を対象としたバリシチニブの安全性及び有効性を検討する第 III 相多施設共同試験として開始し、本剤承認取得後に製造販売後臨床試験として実施する。
- 本試験は、スクリーニング及びベースライン期間、二重盲検プラセボ対象投与期間、二重盲検長期継続投与期間、Bridging Extension 期間及び追跡調査期間からなる。被験者はバリシチニブ〔4、2及び1 mg、QD（1日1回）〕もしくはプラセボの投与を受ける。
 - 登録例数：約463例（うち、日本人79例を含む）
 - 安全性評価項目：有害事象、注目すべき有害事象（AESI）、バイタルサイン及び身体所見、臨床検査値等
 - 有効性評価項目：IGA、EASI、SCORAD75、Itch NRS、ADSS、Skin pain NRS 等

【節目となる予定の時期及びその根拠】

最終報告書作成時

【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】

追加の措置

- 医薬品リスク管理計画書を改訂する。
- 添付文書、患者向医薬品ガイド等の資材を改訂する。
- 適正使用のための追加の資材を作成する。

開始の決定基準

長期投与時の副作用の発現状況が申請時までの臨床試験成績で示された副作用の発現状況と大きく異なる場合。

製造販売後臨床試験（JAHN 試験）（アトピー性皮膚炎）

【目的】

中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者を対象に、バリシチニブの有効性及び安全性を検討する。

【実施計画】

- 実施期間：2017年10月～適応追加の承認取得後6ヵ月間（予定）
- JAHN 試験デザイン：アトピー性皮膚炎患者を対象としたバリシチニブの安全性及び有効性を検討する第 III 相多施設共同長期投与試験として開始し、本剤承認取得後に製造販売後臨床試験として実施する。
- 先行試験（JABL、JAHM、JAIY 試験）を完了した被験者を対象に実施中であり、今後終了する第 III 相試験を完了した被験者を組み入れることがある。
- 本試験は、スクリーニング期間（先行試験の最終来院時）、JAHN 試験への組み入れから52週の投与期間（投与期間1）、無作為割付によるバリシチニブの中止及び減量を行う52週から200週の投与期間（投与期間2）、及び追跡調査期間からなる。被験者はバリシチニブ〔4、2及び1 mg、QD（1日1回）〕もしくはプラセボの投与を受ける。

	<p> ▶ 登録例数：約 1647 例 (うち、日本人 244 例を含む) ▶ 安全性評価項目：有害事象、注目すべき有害事象 (AESI)、バイタルサイン及び身体所見、臨床検査値等 ▶ 有効性評価項目：IGA、EASI、Itch NRS 等 </p> <p> 【節目となる予定の時期及びその根拠】 最終報告書作成時 </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】 追加の措置 <ul style="list-style-type: none"> • 医薬品リスク管理計画書を改訂する。 • 添付文書、患者向医薬品ガイド等の資材を改訂する。 • 適正使用のための追加の資材を作成する。 </p> <p> 開始の決定基準 長期投与時の副作用の発現状況が申請時までの臨床試験成績で示された副作用の発現状況と大きく異なる場合。 </p>
<p><u>一般使用成績調査 (SARS-CoV-2 による肺炎)</u></p>	
	<p> 【安全性検討事項】 <u>静脈血栓塞栓症 (VTE)</u> </p> <p> 【目的】 <u>SARS-CoV-2 による肺炎 (ただし、酸素吸入を要する患者に限る) 患者を対象とし、主要目的としてバリシチニブを投与した時の安全性プロファイルを確認し、副次目的としてその有効性を確認する。</u> </p> <p> 【実施計画】 (計画中) <u>患者登録予定期間：11 ヶ月</u> <u>調査実施予定期間：12 ヶ月</u> <u>目標登録症例数：250 例 (観察期間：1 ヶ月)</u> <u>実施方法：連続登録方式</u> </p> <p> 【実施計画の根拠】 <u>目標症例数の設定根拠：</u> <u>臨床試験において、本剤群の静脈血栓塞栓症の発現割合は 4%であった。この結果に基づき、日常診療下での母発現割合を 2 倍 (8.0%) と仮定した場合、有意水準 2.5% (片側)、検出力 80%で、臨床試験の発現割合と同様とする帰無仮説を棄却するためには 235 例必要となる。以上より、目標症例数は、安全性解析対象症例として 250 例とした。</u> </p> <p> 【節目となる予定の時期及びその根拠】 <u>安全性定期報告時、調査終了時</u> </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】 <u>追加の措置</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>医薬品リスク管理計画書を改訂する。</u> • <u>添付文書、患者向医薬品ガイド等の資材を改訂する。</u> • <u>適正使用のための追加の資材を作成する。</u> </p>

	開始の決定基準 当該一般使用成績調査での副作用の発現状況が臨床試験成績で示された副作用の発現状況と大きく異なる場合。
市販直後調査（SARS-CoV-2による肺炎）	
	実施期間：適応追加の承認取得後6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査期間終了から2ヵ月以内

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（関節リウマチ）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「特定使用成績調査（関節リウマチ）」を参照

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： 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の作成と配布（適正使用ガイド）（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎）	
	<p>【安全性検討事項】 帯状疱疹、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、消化管穿孔、B型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、肝機能障害、横紋筋融解症、ミオパチー、悪性腫瘍、心血管系事象、静脈血栓塞栓症</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療について情報提供し、医療従事者の適正使用に関する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者への直接的な資材配布 ● 企業ホームページへの掲載 <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】 安全性定期報告時及び特定使用成績調査終了時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</p>
医療従事者向け資材の作成と配布（適正使用ガイド）（SARS-CoV-2による肺炎）	

	<p>【安全性検討事項】 <u>静脈血栓塞栓症</u></p> <p>【目的】 <u>SARS-CoV-2 による肺炎患者での本剤使用における留意点、副作用の早期検出と適切な診断・治療について情報提供し、医療従事者の適正使用に関する理解を促す。</u></p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>医療従事者への直接的な資材配布</u> • <u>企業ホームページへの掲載</u> <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】 <u>安全性定期報告時及び特定使用成績調査終了時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</u></p>
<p>患者向け資材の作成と配布（オルミエントを服用されている方へ） <u>（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎）</u></p>	
	<p>【安全性検討事項】 帯状疱疹、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、消化管穿孔、B 型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、肝機能障害、横紋筋融解症、ミオパチー、悪性腫瘍、心血管系事象、静脈血栓塞栓症</p> <p>【目的】 本剤による副作用発現について患者の理解を深め、副作用発現に早期に対応できるようにする。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤納入時に提供・説明し、資材の活用を依頼する。 • 企業ホームページへの掲載 <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】 安全性定期報告時及び特定使用成績調査終了時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</p>
<p>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</p>	
	<p>【安全性検討事項】 帯状疱疹、重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、消化管穿孔、B 型肝炎ウイルスの再活性化、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、肝機能障害、横紋筋融解症、ミオパチー、悪性腫瘍、心血管系事象、静脈血栓塞栓症</p> <p>【目的】 本剤の安全性情報及び適正使用情報について、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。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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、本剤の使用にあたっては、本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応について、

	<p>十分な知識を持つことの重要性を説明する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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 を説明する。 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 ても本剤の安全性情報について情報提供を行う。 <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。</p>
市販直後調査による情報提供（アトピー性皮膚炎）	
	<p>実施期間：適応追加の承認取得後6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査期間終了から2ヵ月以内</p>
市販直後調査による情報提供（SARS-CoV-2による肺炎）	
	<p>実施期間：適応追加の承認取得後6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査期間終了から2ヵ月以内</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 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象症例の 評価及び当局への報告				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性 監視活動 of 名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査（関節 リウマチ）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	2018年2 月28日終 了	調査期間終 了から2ヵ 月以内
市販直後調査（アト ピー性皮膚炎）	該当せず	適応追加 of 承認取得 から6ヵ月後	実施中	調査期間終 了から2ヵ 月以内
市販直後調査 （SARS-CoV-2によ る肺炎）	該当せず	適応追加 of 承認取得 から6ヵ月後	実施中	調査期間終 了から2ヵ 月以内
特定使用成績調査 （関節リウマチ）	安全性定期報告書 作成時に集積され た症例数／安全性 解析対象として 2850例	安全性定期報告時、 調査終了時	実施中	未定
製造販売後データベ ース調査（重篤な感 染症）（関節リウマ チ）	該当せず	・検出力が十分な時 期/機構と合意した時 期 ・最終報告書作成時	計画中	未定

製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）（関節リウマチ）	該当せず	・検出力が十分な時期/機構と合意した時期 ・最終報告書作成時	計画中	未定
製造販売後臨床試験（JADY 試験）（関節リウマチ）	登録症例数：2400例～3500例（うち日本人：約400例）	最終報告書作成時	実施中	未定
特定使用成績調査（アトピー性皮膚炎）	安全性定期報告書作成時に集積された症例数/安全性解析対象として500例	安全性定期報告時、調査終了時	計画中	未定
製造販売後臨床試験（JAHN 試験）（アトピー性皮膚炎）	登録症例数：1647例（うち日本人：244例）	最終報告書作成時	実施中	未定
製造販売後臨床試験（JAIN 試験）（アトピー性皮膚炎）	登録症例数：463例（うち日本人：79例）	最終報告書作成時	実施中	未定
一般使用成績調査（SARS-CoV-2による肺炎）	安全性定期報告書作成時に集積された症例数/安全性解析対象として250例	安全性定期報告時、調査終了時	計画中	未定

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
特定使用成績調査（関節リウマチ）	安全性定期報告書作成時に集積された症例数/安全性解析対象として2850例	安全性定期報告時、調査終了時	実施中	未定

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイド等による情報提供		
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（関節リウマチ）	販売開始から6ヵ月後	2018年2月28日終了

市販直後調査による情報提供（アトピー性皮膚炎）	適応追加の承認取得から 6 カ月後	実施中
<u>市販直後調査による情報提供（SARS-CoV-2による肺炎）</u>	<u>適応追加の承認取得から 6 カ月後</u>	<u>実施中</u>
医療従事者向け資材の作成と配布（適正使用ガイド） <u>（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎）</u>	安全性定期報告時 特定使用成績調査終了時	実施中
<u>医療従事者向け資材の作成と配布（適正使用ガイド）（SARS-CoV-2による肺炎）</u>	<u>安全性定期報告時</u> <u>特定使用成績調査終了時</u>	<u>実施中</u>
患者向け資材の作成と配布（オルミエントを服用されている方へ） <u>（関節リウマチ、アトピー性皮膚炎）</u>	安全性定期報告時 特定使用成績調査終了時	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