

ナゾラ皮下注 30mg シリンジに係る 医薬品リスク管理計画書

大正製薬株式会社

ナノゾラ皮下注 30mg シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ナノゾラ皮下注30mg シリンジ	有効成分	オゾラリズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	大正製薬株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和4年9月26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】
重篤な感染症 (結核を除く)	悪性腫瘍	なし
結核	免疫原性	
脱髄疾患	乾癬	
重篤なアレルギー反応	B型肝炎ウイルスの再活性化	
重篤な血液障害	心不全の増悪	
ループス様症候群		
間質性肺炎		
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
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集、確認、分析に基づく安全性対策の検討及び実行
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
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
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
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
医療従事者向け資材の作成と提供
患者向け資材の作成と提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：大正製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年9月26日	薬効分類	873999
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00401000
国際誕生日	2022年9月26日		
販売名	ナノゾラ皮下注 30mg シリンジ		
有効成分	オゾラリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1 シリンジ 0.375mL 中にオゾラリズマブ（遺伝子組換え） 30mg を含有する注射剤（プレフィルドシリンジ）		
用法及び用量	通常、成人にはオゾラリズマブ（遺伝子組換え）として1 回 30mg を4週間の間隔で皮下投与する。		
効能又は効果	既存治療で効果不十分な関節リウマチ		
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			

変更の履歴
前回提出日 該当せず
変更内容の概要： 該当せず
変更理由： 該当せず

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	
重篤な感染症（結核を除く）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α の活性を抑制するため、感染症に対する宿主の免疫反応に影響する可能性がある。既存の抗 TNF 製剤を投与された関節リウマチ患者は、重篤な感染症の発現リスクが高まることが報告されている¹⁾。</p> <p>関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験（以下、国内臨床試験²⁾）において、因果関係が否定できない重篤な感染症（結核を除く）の発現率は本剤投与群で 2.6%（16/618 例）であり、肺炎及び蜂巣炎が各 0.6%（4/618 例）認められた。</p> <p>以上より、重篤な感染症（結核を除く）を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>1) Ozen G, et al. Risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic versus nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs. ACR Open Rheumatol. 2019;1:424-32.</p> <p>2) 関節リウマチ患者を対象とした国内臨床試験：関節リウマチ患者を対象とした第 I / II 相試験（2001-JA 試験）、第 II 相継続長期試験（2003-WW 試験）のうち 2001-JA 試験からの継続例、MTX 併用の第 II / III 相試験（3000-JA 試験）及び MTX 非併用の第 III 相試験（3001-JA 試験）の 4 試験</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。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。</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「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、感染症に関する注意について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. 市販直後調査による情報提供2. 医療関係者向け資材の作成と提供3. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して重篤な感染症（結核を除く）に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

結核	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤は、細胞性免疫反応を調節する TNF α の活性を抑制するため、結核を含む感染症に対する宿主の免疫反応に影響する可能性がある。既存の抗 TNF 製剤を投与された関節リウマチ患者は、結核の発現リスクが高まることが報告されている³⁾。</p> <p>国内臨床試験の本剤 80mg 4 週間隔投与群において因果関係が否定できない結核として播種性結核が認められ、転帰は死亡であった。発現率は本剤投与群で 0.2% (1/618 例) であった。</p> <p>以上より、結核を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>³⁾ Zhang Z, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF-α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open. 2017;7(3):e012567.</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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。</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「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、結核に関する注意について記載して注意喚起する。 ・ 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. 市販直後調査による情報提供 2. 医療関係者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して結核に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

脱髄疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>既存の抗 TNF 製剤を投与された関節リウマチ患者らにおいて脱髄疾患が発現するリスクが報告されている⁴⁾。</p> <p>本剤の国内臨床試験において、脱髄疾患は認められなかったが、本剤を含む抗 TNF 製剤による脱髄疾患の発現リスクを否定できないことから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>4) Seror R, et al. Pattern of demyelination occurring during anti-TNF-α therapy: a French national survey. Rheumatol. 2013;52:868-74.</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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。</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「警告」、「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、脱髄疾患に関する注意について記載して注意喚起する。 ・ 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. 市販直後調査による情報提供 2. 医療関係者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して脱髄疾患に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

重篤なアレルギー反応

重要な特定されたリスクとした理由：

モノクローナル抗体治療においては、抗薬物抗体が発生することによる過敏症反応のリスクが高まる可能性があり、既存の抗 TNF 製剤では重篤なアレルギー反応が認められている。

本剤の国内臨床試験において、重篤なアレルギー反応は認められなかったが、本剤を含む抗 TNF 製剤による重篤なアレルギー反応の発現リスクを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として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。

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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、重篤なアレルギー反応に関する注意について記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査による情報提供
 2. 医療関係者向け資材の作成と提供
 3. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して重篤なアレルギー反応に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。

重篤な血液障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>既存の抗 TNF 製剤において汎血球減少症を含む重篤な血液障害が認められている。</p> <p>本剤の国内臨床試験において、重篤な血液障害は認められなかったが、本剤を含む抗 TNF 製剤による重篤な血液障害の発現リスクを否定できないことから、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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。</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「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、重篤な血液障害に関する注意について記載して注意喚起する。 ・ 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. 市販後直後調査による情報提供 2. 医療関係者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して重篤な血液障害に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

ループス様症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>既存の抗 TNF 製剤を投与された関節リウマチ患者らにおいて、全身性エリテマトーデス及びループス様症候群の発現が報告されている⁵⁾。</p> <p>国内臨床試験において、因果関係が否定できないループス様症候群に該当する有害事象の発現率は本剤投与群で 0.5% (3/618 例) であり、全身性エリテマトーデス 2 例及びループス様症候群 1 例が認められた。</p> <p>以上より、ループス様症候群を重要な特定されたリスクとした。</p> <p>⁵⁾ De Bandt M, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. Arthritis Res Ther. 2005;7:R545-51.</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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。</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「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、ループス様症候群に関する注意について記載して注意喚起する。 ・ 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. 市販直後調査による情報提供 2. 医療関係者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対してループス様症候群に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

間質性肺炎

重要な特定されたリスクとした理由：

既存の抗 TNF 製剤を投与された関節リウマチ患者らにおいて、間質性肺炎が報告されている⁶⁾。

国内臨床試験において、因果関係が否定できない間質性肺炎の発現率は本剤投与群で 1.6% (10/618 例) であり、うち間質性肺疾患の発現率は本剤投与群で 1.3% (8/618 例) であった。

以上より、間質性肺炎を重要な特定されたリスクとした。

⁶⁾ Perez-Alvarez, R et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. Semin Arthritis Rheum. 2011;41:256-64.

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. 市販直後調査
 2. 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。

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「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに、間質性肺炎に関する注意について記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査による情報提供
 2. 医療関係者向け資材の作成と提供
 3. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に対して間質性肺炎に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>既存の抗 TNF 製剤を投与された関節リウマチ患者らにおいて悪性腫瘍であるリンパ腫の発現頻度がプラセボ群に比して高値との報告がされている⁷⁾。国内臨床試験において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率（95%信頼区間）は本剤投与群で2.60（1.48, 4.59）件/100人・年であり、うち肺腺癌 1 件で因果関係が否定されていない。なお、国内臨床試験において非黒色腫皮膚癌は認められなかった。</p> <p>以上より、既存の抗 TNF 製剤による悪性腫瘍のリスクが懸念されているが、TNF と悪性腫瘍との関連については明確化されておらず、他剤においても潜在的なリスクとされていること、本剤においても臨床試験の結果のみでは本剤の悪性腫瘍の発現リスクが不明であることから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>⁷⁾ Calip G, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and risk of non-Hodgkin lymphoma in a cohort of adults with rheumatologic conditions. <i>Int J Cancer</i>. 2018;143:1062-71.</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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。</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「警告」、「重要な基本的注意」及び「その他の注意」の項に、悪性腫瘍に関する注意について記載して注意喚起する。 ・ 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. 市販直後調査による情報提供 2. 医療関係者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における悪性腫瘍に関する情報を医療従事者に対し速やかに提供するため。また、医療従事者及び患者に対して悪性腫瘍に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。製造販売後の悪性腫瘍の発現状況に応じて、更なる注意喚起の要否を検討する。</p>

免疫原性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>既存の抗 TNF 製剤において、本剤の投与による抗薬物抗体（ADA）の産生が認められている。</p> <p>本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ及びⅢ相臨床試験⁸⁾において、本剤を4週間隔で52週間投与したところ、ADA陽性となった被験者及びADAの抗体価が一定以上増加した被験者の合計は、国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験では30.8%、第Ⅲ相臨床試験では46.8%であり、中和抗体陽性となった被験者はそれぞれ7.0%、27.7%であった。以上より、既存の抗 TNF 製剤と同様に、本剤投与によるADA抗体価増加又は陽性化が認められたが、陰性者と比較し有害事象発現率に違いはみられなかった。なお、中和抗体の陽性化により、本剤の薬物動態及び有効性への影響が示唆される。臨床試験の結果のみでは、ADA陽性化による有害事象発現及び有効性への影響を否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>⁸⁾ 関節リウマチ患者を対象とした以下の国内臨床試験：メトトレキサート併用の第Ⅱ/Ⅲ相試験（3000-JA試験）及びメトトレキサート非併用の第Ⅲ相試験（3001-JA試験）の2試験</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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。</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「その他の注意事項」の項に、免疫原性に関する注意について記載して注意喚起する。 ・ 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. 市販後直後調査による情報提供 2. 医療関係者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における免疫原性に関する情報が得られた場合は医療従事者に対し速やかに提供するため。また、医療従事者及び患者に対して免疫原性に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。製造販売後の免疫原性の発現状況に応じて、更なる注意喚起の要否を検討する。</p>

乾癬	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 既存の抗 TNF 製剤を投与された関節リウマチ患者らにおいて、乾癬の発現が報告されている⁹⁾。 本剤の国内臨床試験において、因果関係が否定できない乾癬の発現率は本剤投与群で 0.5% (3/618 例) であり、膿疱性乾癬 1 例及び乾癬様皮膚炎 2 例が認められた。 以上より、本剤を含む既存抗 TNF 製剤では乾癬の発症が報告されており、また、本剤の臨床試験の結果のみでは乾癬の発現リスクを十分に評価できないことから、重要な潜在的リスクとした。 ⁹⁾ Brown G, et al. Tumor necrosis factor-α inhibitor-induced psoriasis: Systematic review of clinical features, histopathological findings, and management experience. J Am Acad Dermatol. 2017;76:334-41.</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】 ・ 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. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 【選択理由】 製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・ 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に、乾癬について記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 市販直後調査による情報提供 2. 医療関係者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 製造販売後における乾癬に関する情報を医療従事者に対し速やかに提供するため。また、医療従事者及び患者に対して乾癬に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。製造販売後の乾癬の発現状況に応じ、更なる注意喚起の要否を検討する。</p>

B型肝炎ウイルスの再活性化

重要な潜在的リスクとした理由：

既存の抗 TNF 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 型肝炎ウイルスの再活性化が認められている。

国内臨床試験において本剤投与群で重篤な肝炎は認められなかったが、因果関係が否定できない B 型肝炎 DNA 測定陽性が認められた。発現率は本剤投与群で 0.3%（2/618 例）であり、非重篤症例であった。

以上より、本剤を含む抗 TNF 製剤で B 型肝炎ウイルスの再活性化が認められており、また、本剤の臨床試験の結果のみでは再活性化の発現リスクを十分に評価できないことから、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として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。

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「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「その他の副作用」の項に、B 型肝炎ウイルスの再活性化について記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査による情報提供
 2. 医療関係者向け資材の作成と提供
 3. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

製造販売後における 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に対し速やかに提供するため。また、医療従事者及び患者に対して、B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。製造販売後の B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況に応じて、更なる注意喚起の可否を検討する。

心不全の増悪	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>既存の抗 TNF 製剤において、心不全症状の悪化及び死亡率の上昇が報告されている¹⁰⁾。</p> <p>本剤の国内臨床試験において、うっ血性心不全は認められていない。</p> <p>以上より、既存の抗 TNF 製剤では心不全の増悪のリスクが認められており、また、臨床試験の結果のみでは本剤の心不全の増悪の発現リスクを否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>¹⁰⁾ Sarzi-Puttini P, et al. TNF-α, rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. Autoimmun Rev. 2005;4:153-61.</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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 2. 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、広く情報を収集し、当該事象の発現状況をより詳細に把握するため。</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「禁忌」及び「その他の注意」の項に、心不全の増悪に関する注意について記載して注意喚起する。 ・ 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. 市販後直後調査による情報提供 2. 医療関係者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心不全の増悪に関する情報を医療従事者に対し速やかに提供するため。また、医療従事者及び患者に対して、心不全の増悪に関する情報を提供し、適正な使用に関する理解を促すため。製造販売後の心不全の増悪の発現状況に応じて、更なる注意喚起の要否を検討する。</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

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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、分析に基づく安全性 対策 of 検討及び実行	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月 評価、報告 of 予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内

特定使用成績調査

【安全性検討事項】

重篤な感染症（結核を除く）、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、ループス様症候群、間質性肺炎、悪性腫瘍、免疫原性、乾癬、B型肝炎ウイルスの再活性化、心不全の増悪

【目的】

使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。

- (1) 使用実態下における副作用発現状況
- (2) 未知の副作用発現状況
- (3) 安全性、有効性等に影響を与えられようとする要因

【実施計画】

対象患者：既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者

実施期間：調査開始から6年

登録期間：調査開始から2年

調査予定症例数：1,000例（安全性解析対象例数）

実施方法：中央登録方式

観察期間：3年間（156週）

なお、観察期間中に本剤の投与を中止・終了した場合は、悪性腫瘍及び死亡に至った事象の発現状況について本剤投与開始後3年間の追跡調査を行う。

【実施計画の根拠】

観察期間：本剤は長期投与されることが想定されることから、3年間（156週）の長期使用実態下での安全性及び有効性について確認することとした。

調査予定症例数：本剤の国内臨床試験における日本人患者統合（52週）の本剤30mg 4週間隔投与群での重篤な感染症（結核を除く）及び悪性腫瘍の発現率は、それぞれ4.5%（11/247例）、3.2%（8/247例）であった。結核については、日本人患者統合（52週）の本剤30mg 4週間隔投与群において発現はなかったが、本剤群合計では0.2%（1/618例）に認められた。

臨床試験時と市販後の医療現場では、患者背景や健康状態が異なることを考慮し、上記結核の発現率を0.3%と仮定し、95%の確率で少なくとも1例検出できる症例数は999例となる。以上より、調査予定症例数1,000例と設定した。

また、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、心不全の増悪は本剤の国内臨床試験では認められなかったが、仮に発現率を 0.3%とした場合、調査予定症例数 1,000 例で少なくとも 1 例検出できる確率は 95%となる。

【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。

最終報告書作成時：全症例のデータを固定後、最終報告書を作成・報告する。

【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、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

- ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- ・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
- ・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更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：販売開始から6ヵ月 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
医療従事者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症（結核を除く）、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、ループス様症候群、間質性肺炎、悪性腫瘍、免疫原性、乾癬、B型肝炎ウイルスの再活性化、心不全の増悪</p> <p>【目的】 安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を医療従事者に対して周知する。</p> <p>【具体的な方法】 医療従事者に資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。</p> <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】 安全性定期報告書提出時、再審査申請時に、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断した時、新たな安全性検討事項が認められた時に、資材の改訂、追加資材の作成などを検討する。</p>

患者向け資材の作成と提供

【安全性検討事項】

重篤な感染症（結核を除く）、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、ループス様症候群、間質性肺炎、悪性腫瘍、免疫原性、乾癬、B型肝炎ウイルスの再活性化、心不全の増悪

【目的】

本剤の副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の理解を促すため。

【具体的な方法】

医療従事者に資材を提供、説明し、患者への情報提供資材としての活用を依頼する。

【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】

安全性定期報告書提出時、再審査申請時に、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断した時、新たな安全性検討事項が認められた時に、資材の改訂、追加資材の作成などを検討する。

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、分析に基づく安全性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	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	計画中	調査終了から 2ヵ月以内
特定使用成績調査	1,000例（安全性 解析対象例数）	安全性定期 報告時 最終報告書 作成時	計画中	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
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ヵ月間	計画中
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	計画中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告時	計画中