

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」 (販売名) に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	インフリキシマブ BS 点滴静注用100mg 「CTH」	有効成分	インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1]
製造販売業者	セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社	薬効分類	239 (その他の消化器官用薬)
提出年月		令和2年11月	

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】		頁
重篤な感染症 (肺炎, ニューモシスティスジロヴェシ肺炎, 敗血症, 日和見感染等)	4	抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群	9	悪性腫瘍		13
Infusion reaction	5	B 型肝炎再活性化	9	腸, 肛門周辺膿瘍 (クローン病)		14
間質性肺炎	5	遅発性過敏症 (再投与の場合)	10	腸狭窄症, 狭窄, 閉塞 (クローン病)		14
結核	6	脱髄疾患	11	小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現		15
肝機能障害	7	重篤な血液障害 (汎血球減少, 血小板減少, 白血球減少, 顆粒球減少, 血球貪食症候群)	11	重要な不足情報		頁
抗体産生	8	横紋筋融解症	12	なし		16

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での関節リウマチ患者における有効性	16	乾癬患者における有効性の情報収集	16
クローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者における有効性の更なる情報収集	16		

↓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・学会情報及び外国措置報告等の情報の収集, 評価	17
追加の医薬品安全性監視活動	
関節リウマチを対象とした使用成績調査	17
クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査	20
乾癬を対象とした長期の使用成績調査	22
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
関節リウマチを対象とした使用成績調査	25
クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査	25
乾癬を対象とした長期の使用成績調査	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	
添付文書による情報提供	29
初回納品前の医療機関に対する調査	
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	
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	29
医療関係者向け資材	30

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「CTH」
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セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社にあります。当該製品の適切使用以外の営利目的に本資料を利用することが出来ません。

セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和2年11月6日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区新川1丁目16番3号住友不動産茅場町ビル3階

氏名：セルトリオン・ヘルスケア・ジャパン株式会社

(選任外国製造医薬品等製造販売業者)

代表取締役 チョイ・ジュシク 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	2014年7月4日	薬効分類	239(その他の消化器官用薬)
再審査期間	なし	承認番号	22600AMI00001000
国際誕生日	2012年 7月20日		
販売名	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「CTH」		
有効成分	インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1]		
含量及び剤型	1バイアル中にインフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1] 100 mgを含有する点滴静注用製剤		
用法及び用量	<p><関節リウマチ></p> <p>通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1] として、体重1 kg当たり3 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1 kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば6 mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎></p> <p>通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1] として、体重1 kg当たり5 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p><乾癬></p> <p>通常、インフリキシマブ(遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1] として、体重1 kg当たり5 mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1 kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば6 mgとす</p>		

	<p>る。また、最短の投与間隔は4週間とする。</p> <p><強直性脊椎炎></p> <p><u>通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続1]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。</u></p> <p><クローン病></p> <p>通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続1]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。</p> <p><潰瘍性大腸炎></p> <p>通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）[インフリキシマブ後続1]として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p>
<p>効能又は効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・既存治療で効果不十分な下記疾患 <ul style="list-style-type: none"> 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症 <u>強直性脊椎炎</u> ・次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） <ul style="list-style-type: none"> 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 ・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
<p>承認条件</p>	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>
<p>備 考</p>	<p>承認取得状況：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・2015年7月22日：「尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得 ・2017年3月29日：乾癬の用法・用量に、効果不十分又は効果が減弱した場合の投与量の増量及び投与間隔短縮を追加する承認事項一部変更承認を取得 ・2017年7月26日：有効期間延長の承認事項一部変更承認を取得 ・2018年3月7日：クローン病の用法・用量に、効果不十分又は効果が減弱した場合の投与間隔短縮を追加する承認事項一部変更承認を取得 ・2020年4月22日：「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得 ・2020年10月14日：「強直性脊椎炎」の効能・効果で承認事項一部変更承認を<u>取得</u> <p>共同開発会社：日本化薬株式会社</p> <p>共同開発品目：インフリキシマブBS点滴静注用100mg「NK」</p>

変更の履歴

前回提出日：

2020年5月19日

変更内容の概要：

1. 【用法及び用量】、【効能又は効果】の変更
2. 【備考】に承認事項一部変更承認日を記載
3. 安全性検討事項の「重要な不足情報」の変更
4. 有効性に関する検討事項の変更
5. リスク最小化計画の概要の変更
6. リスク最小化計画の一覧の変更
7. 医療関係者向け資材「適正使用ガイド」の更新

変更理由：

1.2.3.4.5.6.7. 効能・効果「強直性脊椎炎」の追加に伴う変更

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（肺炎，ニューモシスティスジロヴェシ肺炎，敗血症，日和見感染等）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）では感染症および寄生虫症（SOC）の発現は本剤投与群51例中26例（51.0%）であり，重篤な副作用として急性扁桃炎1例（2.0%），ニューモシスティスジロヴェシ肺炎1例（2.0%），クラミジア性肺炎1例（2.0%），尿路感染1例（2.0%），副鼻腔炎1例（2.0%）が報告された．また，非重篤な副作用として鼻咽頭炎9例（17.6%），咽頭炎4例（7.8%），気管支炎3例（5.9%），膀胱炎3例（5.9%），口腔ヘルペス3例（5.9%），帯状疱疹3例（5.9%），蓄膿，胃腸炎，ウイルス性胃腸炎，ヘルペスウイルス感染，インフルエンザ，中耳炎，爪囲炎，鼻炎，副鼻腔炎，上気道感染が各1例（2.0%）認められた．</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，下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。<ol style="list-style-type: none">1. 使用成績調査（関節リウマチ）2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）3. 長期の特定使用成績調査（乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>本剤の作用機序から投与量の増量時及び投与間隔短縮等により感染症のリスクが増加する可能性があり，日常診療下での感染症の発現状況（発現割合，重篤度及び好発時期）をより詳細に把握するために実施する．</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「警告」，「禁忌」，「用法及び用量に関連する注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する．・ 追加のリスク最小化活動として，企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する．また，医療関係者向け資料を作成し，注意喚起する． <p>【選択理由】</p> <p>重篤な感染症の発現状況に関して，本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し，適正な使用に関する理解を促す．</p>

<p>Infusion reaction</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象），海外反復静脈内投与PK試験（活動性強直性脊椎炎患者対象）及び海外第Ⅲ相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）において，本剤投与に伴い重篤なInfusion reactionの発現が認められた．国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）では本剤投与群51例中7例（13.7%）に注入に伴う反応（Infusion reaction）が発現し，そのうち重篤な副作用1例（2.0%）が報告された．</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，下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する． <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（関節リウマチ） 2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎） 3. 長期の特定使用成績調査（乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>本剤の日常診療下でのInfusion reactionの発現状況（発現割合，重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する．</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「警告」，「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」の項に記載して注意喚起する． ・ 追加のリスク最小化活動として，企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する．また，医療関係者向け資料を作成し，注意喚起する． <p>【選択理由】</p> <p>重篤なInfusion reactionの発現状況に関して，本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し，適正な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> <p>本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）において，本剤投与群51例中1例（2.0%）に間質性肺炎が認められ，重篤な副作用として報告された．</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，下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する．

	<ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（関節リウマチ） 2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎） 3. 長期の特定使用成績調査（乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>本剤の日常診療下における間質性肺炎の発現状況（発現割合，重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。その際，併用薬であるメトトレキサートの投与量を調査し，間質性肺炎の発現率への影響を検討する。</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「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」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また，医療関係者向け資料を作成し，注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>間質性肺炎の発現状況に関して，本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し，適正な使用に関する理解を促す。</p>
結核	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>結核は本剤の薬理学的作用から発症が予測される。本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）では本剤投与群51例において発現は認められなかったが，海外臨床試験（海外反復静脈内投与PK試験（活動性強直性脊椎炎患者対象），海外第Ⅲ相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）及び海外反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象））においては，潜伏結核が高頻度に報告され，播種性結核及び肺結核が認められた。</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，下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（関節リウマチ） 2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎） 3. 長期の特定使用成績調査（乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>本剤の作用機序から結核のリスクが増加する可能性があり，日常診療下での結核の発現状況（発現割合及び好発時期）をより詳細に把握する。</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「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」の項に記載

	<p>して注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資料を作成し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>結核のリスクを最小化するために、発現状況、検査方法及び抗結核薬の使用等について、本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</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>本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）において、本剤投与群51例に重篤な副作用は報告されていないが、非重篤な副作用としてAST増加3例（5.9%）、ALT増加3例（5.9%）、LDH増加2例（3.9%）、T-Bil増加1例（2.0%）、GGT増加1例（2.0%）が認められた。海外第III相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）においては、本剤投与群に中毒性肝炎1例、Remicade®投与群に急性胆嚢炎1例が認められた。海外反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）においては、本剤投与群1例にGrade 4の肝毒性が認められた。海外反復静脈内投与PK試験（活動性強直性脊椎炎患者対象）においては、本剤投与群3例、Remicade®投与群2例に高度の肝胆道系障害が認められた。</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、下記の調査の中で調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（関節リウマチ） 2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎） 3. 長期の特定使用成績調査（乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>本剤の日常診療下での肝機能障害の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。さらに、長期投与による肝機能障害の発現状況も把握する。</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「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資料を作成し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>肝機能障害の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>

抗体産生

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤はキメラ型抗体であり、マウス由来蛋白部分がある。そのため、ヒトには異種蛋白であり、本剤投与後、本剤に対する抗体が産生される場合がある。本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）において、投与後14週の抗インフリキシマブ抗体陽性例は、本剤投与群10例/51例（19.6%）、Remicade[®]投与群8例/53例（15.1%）であった。また、投与後30週の抗インフリキシマブ抗体陽性例は、本剤投与群13例/51例（25.5%）、Remicade[®]投与群14例/53例（26.4%）であった。海外第III相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）において、投与後30週の抗インフリキシマブ抗体陽性例は、本剤投与群122例/302例（40.4%）、Remicade[®]投与群122例/300例（40.7%）であった。抗体産生の発現率に関して本剤投与群とRemicade[®]投与群との間に差はないことが確認された。先行品の臨床試験において抗体産生が確認された患者群では、抗体が産生されなかった患者群に比べ、Infusion reactionの発現が多い傾向があり、また、先行品の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある旨の注意喚起がされていることから、重要な特定されたリスクと設定した。

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、下記の調査において必要に応じて実施する。
 1. 使用成績調査（関節リウマチ）
 2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）
 3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）

【選択理由】

本剤がキメラ型抗体であることを踏まえると、投与の継続により抗体産生症例が増加すると考えられる。抗体産生が原因と思われる効果減弱症例やInfusion reaction等の発現率を確認し、抗インフリキシマブ抗体が測定された場合に情報収集する。

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「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資料を作成し、注意喚起する。

【選択理由】

抗インフリキシマブ抗体産生に関し、本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

抗dsDNA抗体陽性化を伴うループス様症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の臨床試験（国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）、海外反復静脈内投与PK試験（活動性強直性脊椎炎患者対象）、海外第III相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）、海外反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象））において、本剤投与群及びRemicade®投与群のいずれにおいても、全身性エリテマトーデス/ループス様症候群は認められなかった。

しかしレミケード®の添付文書では、「重要な基本的注意」の項に、レミケード®の投与により抗dsDNA抗体陽性化を伴うループス様症候群を疑わせる症状が発現することがあると注意喚起していた。また、「重大な副作用」においても注意喚起しているため、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。

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

【選択理由】

ループス様症候群の発現状況（重篤度及び好発時期）を詳細に把握するために、自発報告等、通常の医薬品安全性監視活動の中で情報を収集する。

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「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資料を作成し、注意喚起する。

【選択理由】

抗dsDNA抗体陽性化を伴うループス様症候群の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

B型肝炎再活性化

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の臨床試験（国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）、海外反復静脈内投与PK試験（活動性強直性脊椎炎患者対象）、海外第III相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）、海外反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象））において、本剤投与群及びRemicade®投与群のいずれにおいても、B型肝炎再活性化は認められなかったが、本剤の薬理学的作用からB型肝炎再活性化が予測され、レミケード®を含むTNF α 阻害薬の使用によりB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。

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

	<p>【選択理由】</p> <p>本剤の作用機序を踏まえると、本剤の投与によりB型肝炎再活性化が発現する可能性があり、その発現状況（重篤度及び好発時期）を把握するために、自発報告等による通常の医薬品安全性監視活動の中で情報を収集する。</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、添付文書の「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資料を作成し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>B型肝炎再活性化の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>遅発性過敏症（再投与の場合）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の臨床試験（国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）、海外反復静脈内投与PK試験（活動性強直性脊椎炎患者対象）、海外第III相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）、海外反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象））において、本剤投与に起因する遅発性過敏症は認められなかった。しかし、レミケード®の添付文書では、「警告」及び「重大な副作用」の項に、投与後3日以上経過後に重篤な遅発性過敏症があらわれることがあると注意喚起している。欧州SmPCには、Remicade®の無投与期間が長くなるほど遅発性過敏症のリスクが上昇することが示唆されているとの記載があるため、本剤においても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>再投与時の遅発性過敏症の発現状況（重篤度及び好発時期）を詳細に把握するため、自発報告等、通常の医薬品安全性監視活動の中で情報を収集する。</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「警告」、「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」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資料を作成し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>再投与時の遅発性過敏症の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者に対し確</p>

	実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。
脱髄疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外反復静脈内投与PK試験（活動性強直性脊椎炎患者対象）において本剤投与群に脱髄1例（0.8%）が認められた。国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）、海外第III相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）、海外反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）では、本剤投与群及びRemicade®投与群のいずれにおいても、多発性硬化症及びギラン・バレー症候群などの脱髄疾患の新たな発現及び悪化は認められなかった。</p> <p>レミケード®の添付文書において「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に、脱髄疾患の臨床症状又は画像診断上の悪化があらわれることがあると注意喚起していたため、本剤においても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>脱髄疾患の発現状況（重篤度及び好発時期）を詳細に把握するため、自発報告等、通常の医薬品安全性監視活動の中で情報を収集する。</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「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」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資料を作成し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>脱髄疾患の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
重篤な血液障害（汎血球減少，血小板減少，白血球減少，顆粒球減少，血球貪食症候群）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）において、本剤投与群51例で重篤な血液障害の副作用は認められなかった。非重篤な副作用としては鉄欠乏性貧血1例（2.0%）、リンパ節炎1例（2.0%）が認められた。海外反復静脈内投与PK試験（活動性強直性脊椎炎患者対象）及び海外第III相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）において、好中球減少症及び貧血の発現が認められた。そのうち、海外第III相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）での本剤投与群1例において発現した好中球減少症は重篤な副作用として報告された。</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、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（関節リウマチ） 2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎） 3. 長期の特定使用成績調査（乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>本剤の日常診療下での重篤な血液障害の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。</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「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資料を作成し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>重篤な血液障害の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>横紋筋融解症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）において、横紋筋融解症の発生は認められなかったが、レミケード®の国内症例が集積したことにより、本剤の添付文書の「重大な副作用、横紋筋融解症」の項に「脱力感、筋肉痛、CK上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと」を記載し、注意喚起を行ったため。</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>横紋筋融解症の発現を把握するため、自発報告等、通常の医薬品安全性監視活動の中で情報を収集する。</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「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資料を作成し、注意喚起する。

	<p>【選択理由】</p> <p>横紋筋融解症の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
--	---

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>本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）において、本剤投与群51例で悪性腫瘍の発生は認められなかったが、Remicade®投与群53例中、子宮頸部上皮異形成1例が認められ、重篤な副作用として報告された。海外第III相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象）において、本剤投与群で腎新生物1例、Remicade®投与群で乳癌及び転移性卵巣癌各1例が認められた。海外反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）においてRemicade®投与群で前立腺腺腫1例が認められた。</p> <p>本剤を用いた乾癬を対象とした臨床試験は実施していないが、レミケード®の臨床試験に関し、その審査報告書（平成21年10月8日作成）で、「(4)-2 非黒色腫性皮膚癌の発現リスクについて」の項に「乾癬患者を対象とした海外臨床試験において、非黒色腫皮膚癌の発現率は本剤群1.1%（17/1564例）、プラセボ群0.2%（1/432例）であり、本剤群で高い傾向が示されている」と報告されている。</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 ・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（関節リウマチ） 2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎） 3. 長期の特定使用成績調査（乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>TNFα作用の抑制が腫瘍免疫等へ及ぼす影響は不明な点が多いが、TNFα阻害薬投与と悪性腫瘍発現との因果関係を完全に否定することはできないため、使用成績調査及び特定使用成績調査により悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の有無を確認し、発現した場合は、詳細に調査する。また、文献調査等での国内外の知見収集に努める。必要に応じて、薬剤疫学研究等の新たな安全性監視活動の実施を検討する。</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「警告」及び「重要な基本的注意」の項に記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発

	<p>現状況を公表する。また、医療関係者向け資材を作成し、注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>悪性リンパ腫、非黒色腫皮膚癌等の悪性腫瘍の発現状況に関して、本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>腸，肛門周囲膿瘍（クローン病）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤を用いたクローン病を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>レミケード®の添付文書では、その他の副作用：抵抗機構に、腸，肛門周囲膿瘍の記載はないが、膿瘍（1%～5%未満）が記載されている。Remicade®の欧州SmPCでは、重篤な感染症として膿瘍を有する患者は投与禁忌とされており、また、急性排膿性瘻孔を有する活動期のクローン病患者は、感染、特に膿瘍の原因が排除されるまでRemicade®の投与を開始してはならないと注意喚起されている。</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>クローン病における腸，肛門周囲膿瘍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「その他の副作用：抵抗機構」の項に膿瘍を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資材を作成し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>腸狭窄症，狭窄，閉塞（クローン病）</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤を用いたクローン病を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>しかしながら、レミケード®の添付文書では、「その他の副作用：消化器」の項に記載され、また、Remicade®の欧州SmPCでも副作用一覧表に記載されている。</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>クローン病患者における本剤使用による腸狭窄症，狭窄又は閉塞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「その他の副作用：消化器」の項に腸管狭窄及び腸閉塞を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資材を作成し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤を用いた小児を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>しかしながら、海外において、先行バイオ医薬品の子宮内曝露を受けた乳児が、生後3ヵ月時のBCGワクチン接種後に感染症を発現し死亡したとの報告があることから、本剤が投与された小児では、本剤投与とBCGを含む生ワクチン接種との間隔が短い場合には、生ワクチン接種に起因する感染症が発現するリスクが想定される。</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 of 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、下記の調査の中で、小児あるいは妊産婦への投与が確認された場合に実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（関節リウマチ） 2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎） 3. 長期の特定使用成績調査（乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>本剤使用した小児あるいは患者からの出生児における生ワクチン接種に起因する感染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「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に生ワクチン接種による感染症を記載して注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、企業ホームページに本剤投与における副作用の発現状況を公表する。また、医療関係者向け資材を作成し、注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤を使用する医療関係者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>

重要な不足情報	
強直性脊椎炎における8週間間隔投与時の安全性	
	<p><u>重要な不足情報とした理由：</u> 先行バイオ医薬品において、設定されているため。</p>
	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></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は、検討中。 <p><u>【選択理由】</u> 検討中。</p>
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><u>【内容】</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 ・ 追加のリスク最小化活動は、検討中。 <p><u>【選択理由】</u> 検討中。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での関節リウマチ患者における有効性の情報収集	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 関節リウマチを対象とした使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討するため。</p>
使用実態下でのクローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者における有効性の情報収集	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 長期の特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討するため。</p>
使用実態下での乾癬患者における有効性の情報収集	

	有効性に関する検討事項とした理由： 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： 乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 長期の特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討するため。
8 週間隔投与時の有効性、関節外症状に対する影響、仙腸関節、椎体の画像所見（2 年間）（強直性脊椎炎）	
	有効性に関する検討事項とした理由： 先行バイオ医薬品において、設定されているため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 検討中。
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 検討中。

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： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報を収集し、総合的かつ統一的に評価検討する。また、規制当局と連携して添付文書の改訂等を実行し、薬剤の安全性プロファイルの継続的なモニタリングを実施する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
関節リウマチを対象とした使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、敗血症、日和見感染等）、Infusion reaction、間質性肺炎、結核、肝機能障害、抗体産生、重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群）、悪性腫瘍、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現。</p> <p>【目的】 関節リウマチ患者を対象に、日常診療下にて使用された本剤の安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 実施期間：調査期間は、2014年11月28日から7年（登録期間は、2014年11月28日から6年） 目標症例数：1000例

・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は投与開始から1年間
(主な調査項目)

- ・ 副作用の有無
- ・ 重点調査項目：重篤な感染症，Infusion reaction，間質性肺炎，重篤な血液障害，悪性腫瘍，結核
- ・ 抗体産生：抗インフリキシマブ抗体（測定された場合，情報収集する）
- ・ 有効性評価項目：DAS28，EULAR改善率

なお，下記の項目について，必要に応じて新たな対応を検討する．

1. 高齢者，小児，妊婦，産婦，授乳婦への投与に関しては，本調査に登録された症例における副作用の発現状況を確認する．
2. 本剤の投与量や投与間隔等の情報を入手し，増量や投与間隔の短縮が行われた症例を抽出して，その安全性及び有効性を確認する．
3. 併用薬であるメトトレキサートの投与量情報を入手し，間質性肺炎等の副作用発現状況との関連を確認する．

【実施計画の根拠】

これまで実施された本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）において，本剤投与後に重篤な感染症，Infusion reaction，間質性肺炎などが確認されており，日常診療下にて使用された際の副作用発現状況を確認する必要がある．また，本剤の臨床試験（国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象），海外反復静脈内投与PK試験（活動性強直性脊椎炎患者対象），海外第III相臨床試験（活動性関節リウマチ患者対象），海外反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象））において，先行品と同等／同質の有効性・安全性が確認できており，日常診療下にて使用された際の状況を確認する．

本剤がキメラ型抗体であることを踏まえると，投与の継続により抗体産生症例が増加すると考えられる．抗体産生が原因と思われる効果減弱症例やInfusion reaction等の発現率を確認し，抗インフリキシマブ抗体が測定された場合に情報収集する．

観察期間：

先行品のレミケード[®]は，関節リウマチの再審査が終了し，再審査報告書（平成23年11月11日作成）が公開されており，先行品の安全性プロファイルにおいて，承認申請時の臨床試験結果及び観察期間6ヵ月の使用成績調査結果と，観察期間2年の長期の特定使用成績調査結果の間で大きな差がないことが示唆されている．

先行品において長期の安全性プロファイルが確認されていること並びに本剤の臨床試験結果において先行品と本剤の安全性プロファイルに差がなかったことから，長期の特定使用成績調査は実施せず，国内臨床試験と同じ観察期間1年の使用成績調査を実施する．

調査期間：

本調査は、登録期間は6年間とし、最終登録症例の観察期間1年を考慮して、調査期間を7年とする。

目標症例数：

先行品の2003年7月～2005年8月に実施された使用成績調査（全例調査）において、安全性集計対象症例7522例中、感染症として肺炎が143例（1.9%）、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎が35例（0.5%）、敗血症が12例（0.2%）及び日和見感染症が149例（2.0%）報告されており、また、結核が24例（0.3%）報告されている。目標症例数は、発現率を把握することが重要と考えられる主な感染症及び結核（副作用発現率0.3%）を95%以上の確率で1例が検出できる1000例とした。

重点調査項目：

本剤はバイオ後続品であり、臨床試験により有効性と安全性は先行品と同等と認められている。製造販売後調査においては、日常診療下においても本剤の有効性と安全性が先行品と同等であるか、特に、副作用プロファイルを比較することが重要であると考えられる。

安全性検討事項の中から国内反復静脈内投与 PK 試験（活動性関節リウマチ患者対象）で確認された主な有害事象（重篤な感染症、Infusion reaction、間質性肺炎、重篤な血液障害、悪性腫瘍）と、海外臨床試験で確認された結核を重点調査項目とした。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 販売開始から、国際誕生日（7月20日）を起点として、最終報告書の提出まで1年ごと：途中段階における安全性情報の包括的な検討を実施する。
- ・ 1000例のデータ集積を終えた時期：安全性情報の包括的な検討を行い、最終報告書を作成する。

【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、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。

- ・ 重点調査項目等副作用について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、追加のリスク最小化活動（資材、企業ホームページにおける副作用発現状況の公表）の改訂可否を検討する。
- ・ 重点調査項目や重篤な副作用等の発現頻度等が明確になった場合には、リスク最小化活動（添付文書等の改訂）の可否を検討する。
- ・ 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可否について検討する。
- ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定可否について検討する。

クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査

【安全性検討事項】

重篤な感染症（肺炎，ニューモシスティスジロヴェシ肺炎，敗血症，日和見感染等），**Infusion reaction**，間質性肺炎，結核，肝機能障害，抗体産生，重篤な血液障害（汎血球減少，血小板減少，白血球減少，顆粒球減少，血球貪食症候群），悪性腫瘍，小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現。

【目的】

クローン病及び潰瘍性大腸炎患者を対象に，日常診療下にて長期に使用された本剤の安全性，有効性，その他の適正使用情報を把握する。

【実施計画】

- ・ 実施期間：調査期間は，2014年11月28日から4年4ヵ月（登録期間は，2014年11月28日から2年4ヵ月）
- ・ 目標症例数：本剤投与を4ヵ月以上継続した症例として300例（クローン病，潰瘍性大腸炎各100例以上）
- ・ 実施方法：中央登録方式の全例調査とする。観察期間は投与開始から2年間

（主な調査項目）

- ・ 副作用の有無
- ・ 重点調査項目：重篤な感染症，**Infusion reaction**，間質性肺炎，重篤な血液障害，悪性腫瘍，結核
- ・ 抗体産生：抗インフリキシマブ抗体（測定された場合，情報収集する）
- ・ 有効性評価項目：
 1. クローン病：
 - ① CDAIスコアによる改善度（評価時期：寛解導入療法は，投与開始日，14週，54週，24ヵ月及び投与中止・終了時とする。また，寛解維持療法は，投与開始日，16週，56週，24ヵ月及び投与中止・終了時とする）
 - ② CRP（評価時期は，CDAIスコアに準ずる）
 - ③ 全般改善度（有効，やや有効，無効，悪化，判定不能の5段階で実施。評価時期は，CDAIスコアに準ずる）
 - ④ 内視鏡所見（評価時期は，投与開始前および観察期間内）
 2. 潰瘍性大腸炎：
 - ① MayoスコアまたはパーシャルMayoスコアによる改善度（評価時期：寛解導入療法は，投与開始日，14週，54週，24ヵ月及び投与中止・終了時とする。また，先行品投与開始14週以降の切り替え症例の場合は，投与開始日，16週，56週，24ヵ月及び投与中止・終了時とする）
 - ② CRP（評価時期は，Mayoスコアに準ずる）
 - ③ 全般改善度（有効，やや有効，無効，悪化，判定不能の5段階で実施。評価時期は，Mayoスコアに準ずる）

④ 内視鏡所見（評価時期は、投与開始前および観察期間内）

なお、下記の項目について確認し、必要に応じて新たな対応を検討する。

1. 高齢者、小児、妊婦、産婦、授乳婦への投与に関しては、本調査に登録された症例における副作用の発現状況を確認する。
2. 本剤の投与量や投与間隔等の情報を入手し、クローン病において増量または、投与間隔の短縮が行われた症例を抽出して、その安全性及び有効性を確認する。
3. 潰瘍性大腸炎患者への投与においては、大腸切除への移行状況について情報を入手する。

【実施計画の根拠】

本剤は、活動性関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内反復静脈内投与PK試験、海外反復静脈内投与PK試験及び海外第Ⅲ相臨床試験、並びに活動性強直性脊椎炎患者を対象とした海外反復静脈内投与PK試験において、先行品と同等／同質の有効性・安全性が確認できている。しかし、本剤は、クローン病及び潰瘍性大腸炎患者に対する臨床試験を実施していないため、日常診療下にて長期に使用された際の安全性及び有効性を確認する。

本剤の国内反復静脈内投与PK試験（活動性関節リウマチ患者対象）において、本剤投与後に重篤な感染症、Infusion reaction、間質性肺炎などが確認されているため、重点調査項目とした。

また、本剤がキメラ型抗体であることを踏まえると、投与の継続により抗体産生症例が増加すると考えられる。抗体産生が原因と思われる効果減弱症例やInfusion reaction等の発現率を確認し、抗インフリキシマブ抗体が測定された場合に情報収集する。

観察期間：

本剤は、クローン病及び潰瘍性大腸炎に対する臨床試験を実施していないことから、長期の特定使用成績調査を実施し、安全性のプロファイルを確認すると共に有効性を確認する。

調査期間：

本調査は、登録期間は2年4ヵ月とし、最終登録症例の観察期間2年を考慮して、調査期間を4年4ヵ月とする。

目標症例数：

本剤は、クローン病及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験を実施していないため、本調査の中で本領域に対する長期の安全性と有効性を確認する。

国内反復静脈内投与 PK 試験（活動性関節リウマチ患者対象）において、重篤な感

	<p>染症が 5/51 例（重篤な副作用として急性扁桃炎 1 例（2.0%）、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎 1 例（2.0%）、クラミジア性肺炎 1 例（2.0%）尿路感染 1 例（2.0%）、副鼻腔炎 1 例（2.0%））、重篤な Infusion reaction が 1/51 例（2.0%）、間質性肺炎が 1/51 例（2.0%）認められ、Remicade®投与群では、1/53 例（1.9%）に子宮頸部上皮異形成が認められている。これら副作用発現率 1%の事象を、95%以上の確率で 1 例を検出するために、目標症例数を 300 例とした。なお、クローン病及び潰瘍性大腸炎の登録症例数がどちらかの疾患に偏らないようにそれぞれ 100 例以上とした。</p> <p>重点調査項目： 先行品において、関節リウマチ患者への使用とクローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者への使用で安全性のプロファイルに差がない事が確認されているため、重点調査項目は、関節リウマチを対象とした使用成績調査と同様に、重篤な感染症、Infusion reaction、間質性肺炎、重篤な血液障害、悪性腫瘍、結核を設定した。</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"> ・ 販売開始から、国際誕生日（7 月 20 日）を起点として、最終報告書の提出まで 1 年ごと：途中段階における安全性情報の包括的な検討を実施する。 ・ 300例のデータ集積を終えた時期：安全性情報の包括的な検討を行い、最終報告書を作成する。 <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、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目等副作用について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、追加のリスク最小化活動（資材、企業ホームページにおける副作用発現状況の公表）の改訂可否を検討する。 ・ 重点調査項目や重篤な副作用等の発現頻度等が明確になった場合には、リスク最小化活動（添付文書等の改訂）の可否を検討する。 ・ 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可否について検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定可否について検討する。
<p>乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、敗血症、日和見感染等）、Infusion reaction、間質性肺炎、結核、肝機能障害、抗体産生、重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群）、悪性腫瘍、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現。</p> <p>【目的】</p>

乾癬（尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症）患者を対象に，日常診療下にて使用された本剤の安全性，有効性，その他の適正使用情報を把握する。

【実施計画】

- ・ 実施期間：調査期間は，承認事項一部変更承認（効能・効果）取得日（2015年7月22日）から5年5ヵ月（登録期間は，2015年7月22日から4年5ヵ月）
- ・ 目標症例数：本剤投与を6ヵ月（30日×6）以上継続した症例として100例ただし，そのうち関節症性乾癬患者を10例以上とし，膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者も可能な限り登録する。
- ・ 実施方法：中央登録方式の全例調査とする。観察期間は投与開始から1年間とし，二次無効を含めた本剤の有効性と安全性を確認する。ただし，悪性腫瘍および結核に関しては，必要に応じて調査終了後にも追跡調査を実施する。

（主な調査項目）

- ・ 副作用の有無
- ・ 重点調査項目：重篤な感染症，Infusion reaction，間質性肺炎，重篤な血液障害，悪性腫瘍，結核
- ・ 抗体産生：抗インフリキシマブ抗体（測定された場合，情報収集する）
- ・ 有効性評価項目・評価時期

① PASIスコア改善率およびPASIスコア75%改善率

評価時期：

先行品未投与症例は，投与開始日（本剤投与前），投与開始14週，30週，54週とし，先行品からの切替症例は，投与開始日（本剤投与前），投与開始16週，32週，56週とする。また，投与中止・終了時も評価する。

上記評価時期に加えて，本剤投与後に増量が行われた場合には，増量投与の投与前及び増量投与後の初回投与日も評価する。投与間隔の短縮が行われた場合には，投与間隔短縮の投与前及び投与間隔短縮後の初回投与日も評価する。

② PGA（Physician's Global Assessment；医師の重症度評価）：医師が乾癬皮疹の全般的な重症度を評価する指標。PASIと同様に紅斑，浸潤，落屑を6段階で評価する（0：Cleared；なし，1：Minimal；軽微，2：Mild；軽度，3：Moderate；中等度，4：Marked；高度，5：Severe；極めて高度）。

評価時期：PASIスコアに準ずる。

③ 関節症性乾癬症例に対する関節症状の有効性評価

評価指標：DAS28

評価時期：PASIスコアに準ずる。

なお，下記の項目について確認し，必要に応じて新たな対応を検討する。

1. 高齢者，小児，妊婦，産婦，授乳婦への投与に関しては，本調査に登録された症例における副作用の発現状況を確認する。

2. 他の治療法との併用実態（割合、患者背景、併用期間等）および併用時の安全性を確認する。
3. 悪性腫瘍発現時に追跡調査を実施する。

【実施計画の根拠】

本剤は、活動性関節リウマチ患者を対象とした国内第I/II相臨床試験、海外第I相パイロット試験、海外第III相臨床試験及び活動性強直性脊椎炎患者を対象とした海外第I相臨床試験において、先行品と同等／同質の有効性・安全性が確認できている。しかし、本剤は、乾癬患者を対象とした臨床試験を実施していないため、乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査を実施し、日常診療下にて使用された際の安全性を確認すると共に、有効性を確認する。

また、先行品は、特定使用成績調査において、乾癬に対する特異な副作用は認められず、他の効能・効果における安全性プロファイルと乾癬における安全性プロファイルが同様であることが確認されている（「乾癬」承認条件解除に関するお知らせ、2012/5/8発より）。本調査においても、得られた安全性プロファイルは、他の効能・効果の使用成績調査で得られた安全性プロファイルと比較・検討する。

観察期間：

観察期間は、二次無効を含めた有効性と安全性を確認するために1年とする。観察期間中に悪性腫瘍または結核が発現した症例に関しては、追跡調査を実施する。

調査期間：

本調査は、登録期間を4年5ヵ月間とし、最終登録症例の観察期間1年を加えて、調査期間を5年5ヵ月とする。

目標症例数：

本剤の国内第I/II相臨床試験において、重篤な感染症が5/51例（9.8%。内訳：重篤な副作用として急性扁桃炎1例（2.0%）、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎1例（2.0%）、クラミジア性肺炎1例（2.0%）、尿路感染1例（2.0%）、副鼻腔炎1例（2.0%））で確認されている。

また、本剤は、「関節リウマチを対象とした使用成績調査」および「クローン病および潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査」（以下、「他の使用成績調査」）を実施し、本剤の安全性と有効性を確認している。本調査は、ポアソン分布を参照して目標症例数を100例とし、副作用発現率3%以上の事象（発現率9.8%の「重篤な感染症」等）を、95%以上の確率で1例以上、検出可能とし、他の使用成績調査と安全性のプロファイルを比較する。

なお、目標症例100例は、本剤投与6ヵ月以上の継続例とし、6ヵ月以上の継続例100例の組み入れが確保できた時点で登録を終了する。100例のうち関節症性乾癬患者を10例以上組み入れ、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者も可能な限り組み入れる

	<p>こととする。</p> <p>実施方法：中央登録方式の全例調査とし、登録症例の進捗を管理しながら調査を実施する。</p> <p>重点調査項目：</p> <p>先行品の特定使用成績調査により、乾癬と他の効能・効果とは、安全性プロファイルが同様であることが確認されている。従って、本調査の重点調査項目は、本剤の他の使用成績調査と同様に、重篤な感染症、Infusion reaction、間質性肺炎、重篤な血液障害、悪性腫瘍、結核とした。</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"> ・ 販売開始から、国際誕生日（7月20日）を起点として、最終報告書の提出まで1年ごと：途中段階における安全性情報の包括的な検討を実施する。 ・ 100例のデータ集積を終えた時期：安全性情報の包括的な検討を行い、最終報告書を作成する。 <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、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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目等副作用について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、リスク最小化活動（企業ホームページにおける副作用発現状況の公表等）の可否を検討する。 ・ 重点調査項目や重篤な副作用等の発現頻度等が明確になった場合には、リスク最小化活動（添付文書等の改訂）の可否を検討する。 ・ 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可否について検討する。 ・ 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する。
--	---

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

関節リウマチを対象とした使用成績調査	
2	医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査	
2	医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査	
2	医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
<p>通常のリスク最小化活動の概要：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・添付文書による情報提供 ・初回納品前の医療機関に対する調査 <p>医療機関より卸が本剤の初回発注を受けたら、その発注情報に基づき、当社の担当者が発注元の医療機関に対して、①緊急時に十分に措置できる医療施設であること、②使用予定疾患（関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、強直性脊椎炎）の専門医が在籍していることの確認、使用予定疾患が乾癬の場合は日本皮膚科学会が認めた生物学的製剤承認施設であること、この確認ができた後に卸に納品を指示します。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・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	
企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、敗血症、日和見感染等）、Infusion reaction、間質性肺炎、結核、肝機能障害、抗体産生、重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群）、悪性腫瘍。</p> <p>【目的】</p> <p>製造販売後における自発報告及び調査における副作用発現状況の最新情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 本剤専用のWebページを作成する。 2. 実施期間：販売開始から最終報告書提出まで 3. 更新頻度：3ヵ月に1回 <p>【節目となる予定の時期及び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>販売開始から、国際誕生日（7月20日）を起点として、最終報告書の提出まで1年ごとに、Webページの更新頻度及び実施期間について検討する。</p>
医療関係者向け資材	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、敗血症、日和見感染等）、Infusion reaction、間質性肺炎、結核、肝機能障害、抗体産生、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群、B型肝炎再活性化、遅発性過敏症、脱髄疾患、重篤な血液障害</p>

<p>(汎血球減少，血小板減少，白血球減少，顆粒球減少，血球貪食症候群)，横紋筋融解症，悪性腫瘍，腸・肛門周囲膿瘍（クローン病），腸狭窄症・狭窄・閉塞（クローン病），小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現。</p> <p>【資材の内容】 適正使用ガイド</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周知する。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に医薬情報担当者が資材を提供し，説明する。</p> <p>【節目となる予定の時期及び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】 販売開始から，国際誕生日（7月20日）を起点として，最終報告書の提出まで1年ごとに，内容の更新が必要か検討する。</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				
自発報告，文献・学会情報及び外国措置報告等より報告された有害事象症例の収集・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
関節リウマチを対象とした使用成績調査	1000例	<ul style="list-style-type: none"> 販売開始から，国際誕生日（7月20日）を起点として，最終報告書の提出まで1年ごと 1000例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時） 	実施中	1000例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）
クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査	300例	<ul style="list-style-type: none"> 販売開始から，国際誕生日（7月20日）を起点として，最終報告書の提出まで1年ごと 300例のデータ集積を終 	実施中	300例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）

		えた時期（最終報告書作成時）		
関節リウマチ患者を対象とした国内反復静脈内投与PK試験の継続投与試験（製造販売後臨床試験）	国内反復静脈内投与PK試験のうち、54週の最終投与が終了した Remicade®群及び本剤群のうち、54週以降の本剤投与継続または切り替えの同意を得られた症例	総括報告書作成時	終了	初回報告時に提出予定
乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査	100例	<ul style="list-style-type: none"> 販売開始から、国際誕生日（7月20日）を起点として、最終報告書の提出まで1年ごと 100例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時） 	実施中	100例のデータ集積を終えた時期（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
関節リウマチを対象とした使用成績調査	1000例	<ul style="list-style-type: none"> 販売開始から、国際誕生日（7月20日）を起点として、最終報告書の提出まで1年ごと 1000例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時） 	実施中	1000例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）
クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査	300例	<ul style="list-style-type: none"> 販売開始から、国際誕生日（7月20日）を起点として、最終報告書の提出まで1年ごと 300例のデータ集積を終 	実施中	300例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）

		えた時期（最終報告書作成時）		
関節リウマチ患者を対象とした国内反復静脈内投与PK試験の継続投与試験（製造販売後臨床試験）	国内反復静脈内投与PK試験のうち、54週の最終投与が終了したRemicade®群及び本剤群のうち、54週以降の本剤投与継続または切り替えの同意を得られた症例	総括報告書作成時	終了	初回報告時に提出予定
乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査	100例	<ul style="list-style-type: none"> 販売開始から、国際誕生日（7月20日）を起点として、最終報告書の提出まで1年ごと 100例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時） 	実施中	100例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
<ul style="list-style-type: none"> 添付文書による情報提供 初回納品前の医療機関に対する調査 医療機関より卸が本剤の初回発注を受けたら、その発注情報に基づき、当社の担当者が発注元の医療機関に対して、①緊急時に十分に措置できる医療施設であること、②使用予定疾患（関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、<u>強直性脊椎炎</u>）の専門医が在籍していることの確認、使用予定疾患が乾癬の場合は日本皮膚科学会が認めた生物学的製剤承認施設であること、この確認ができた後に卸に納品を指示する。 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
企業のホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表	販売開始から、国際誕生日（7月20日）を起点として、1年ごと	実施中

医療関係者向け資材	販売開始から、国際誕生日（7月20日）を起点として、1年ごと	実施中
-----------	--------------------------------	-----