

ケブザラ皮下注150mgシリンジ
ケブザラ皮下注200mgシリンジ
ケブザラ皮下注150mgオートインジェクター
ケブザラ皮下注200mgオートインジェクター
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サノフィ株式会社にあり
ます。当該情報を適正使用以外の営利目的で利用することはできません。

サノフィ株式会社

ケブザラ皮下注 150mg/200mg シリンジ、
ケブザラ皮下注 150mg/200mg オートインジェクターに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	① ケブザラ皮下注150mg シリンジ ② ケブザラ皮下注200mg シリンジ ③ ケブザラ皮下注150mg オートインジェクター ④ ケブザラ皮下注200mg オートインジェクター	有効成分	サリルマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	サノフィ株式会社	薬効分類	399
提出年月		平成30年10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
重篤な感染症	3	悪性腫瘍	8	なし	
腸管穿孔	3	免疫原性	8		
アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応	4				
間質性肺炎	5				
B型肝炎ウイルスの再活性化	5				
好中球減少、白血球減少、無顆粒球症	6				
血小板減少症	6				
肝機能障害	7				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし					

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	11
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (長期)	11
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 (長期)	13

↓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	14
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と配布	14
患者向け資材 (自己注射ガイドブック) の作成と配布	14
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	14

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

平成 30 年 10 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

氏名：サノフィ株式会社

代表取締役社長

ジャック・ナトン 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	2017年9月27日	薬効分類	399
再審査期間	8年	承認番号	① 22900AMX00958000 ② 22900AMX00959000 ③ <u>22900AMX00960000</u> ④ <u>22900AMX00961000</u>
国際誕生日	2017年1月12日		
販売名	① ケブザラ皮下注 150mg シリンジ ② ケブザラ皮下注 200mg シリンジ ③ <u>ケブザラ皮下注 150mgオートインジェクター</u> ④ <u>ケブザラ皮下注 200mgオートインジェクター</u>		
有効成分	サリルマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	①③ 1 剤剤中、サリルマブ（遺伝子組換え） 150mg ②④ 1 剤剤中、サリルマブ（遺伝子組換え） 200mg		
用法及び用量	通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回 200mg を2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態により1回 150mg に減量すること。		
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

平成 29 年 12 月 8 日

変更内容の概要：

- ① 「品目の概要」にケブザラ皮下注 150mgオートインジェクター、ケブザラ皮下注 200mgオートインジェクターに関する記載を追加
- ② 「1.医薬品リスク管理計画の概要」の「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」の項に「・患者向け資材の作成と配布」を追記
- ③ 「2.医薬品安全性監視計画の概要」及び「4. リスク最小化計画の概要」から「市販直後調査」の項を削除
- ④ 「2.医薬品安全性監視計画の概要」の「特定使用成績調査（長期）」の項に登録期間及び調査期間の具体的な開始及び終了年月を追加、「患者向けの資材」を改訂要否の検討対象に追加
- ⑤ 「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「追加のリスク最小化活動」に「患者向け資材（自己注射ガイドブック）の作成と配布」を追加
- ⑥ 「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」内の実施状況等を更新

変更理由：

- ① ケブザラ皮下注 150mgオートインジェクター、ケブザラ皮下注 200mgオートインジェクター発売のため
- ② 投薬制限解除のため
- ③ 市販直後調査終了のため
- ④ 特定使用成績調査実施計画書の登録期間及び調査期間の開始及び終了年月追記に伴う軽微変更にあわせた変更及び記載整備、投薬制限解除のため
- ⑤ 投薬制限解除のため
- ⑥ 市販直後調査終了及び特定使用成績調査（長期）開始のため

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	
重篤な感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： IL-6介在性のシグナル伝達を阻害する本剤の薬理学的作用により、感染症の発現頻度が増加することが予想され、国内及び海外臨床試験において重篤な感染症の発現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： 【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（長期）</p> <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期）により、製造販売後の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、以下を実施する。 ・ 添付文書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、以下を実施する。 ・ 医療関係者向け資材の作成と配布 ・ <u>患者向け資材の作成と配布</u> ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</p> <p>【選択理由】 本剤における感染症に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
腸管穿孔	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤と同様に IL-6受容体に結合するトシリズマブの関節リウマチ（RA）患者を対象とした臨床試験において、主に憩室炎に伴う消化管穿孔が認められている。本剤の薬理作用により、憩室炎のような急性腹症にみられる腹痛、発熱等の炎症反応が抑制されることにより発見が遅れ、穿孔に至る可能性が考えられることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p><海外臨床試験> プラセボ対照試験の併合集団（プール1）において、本剤が投与された1例で消化管穿孔がみられ [0.11 件/100 人年 (95% CI : 0.00, 0.63)]、プラセボが投与された患者（660 例）では、消化管穿孔は認められなかった。 DMARDs 併用試験での長期投与時の安全性併合集団（プール2）において、消化管穿孔が6例に認められた [0.16 件/100 人年 (95% CI : 0.06, 0.32)]。 プール1の1例及びプール2の6例を含む計7例の消化管穿孔のうち、6例で非ステロイド抗炎症剤（NSAIDs）又は副腎皮質ステロイドが併用されていた。消化管穿孔は、主に下部消化管穿孔及び膿瘍を含む憩室炎の合併によるものであった。</p> <p><国内臨床試験> 憩室炎及び消化管穿孔は認められなかった。</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】 通常 of 医薬品安全性監視活動 追加 of 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（長期） </p> <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期）により、製造販売後の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】 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 添付文書に記載して注意喚起する。 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 医療関係者向け資材の作成と配布 • <u>患者向け資材の作成と配布</u> • 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 </p> <p>【選択理由】 本剤における腸管穿孔に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外臨床試験において、プラセボ群と比較し本剤投与群で過敏症の発現率が高かったが、ほとんどは軽度又は中等度と判定された。しかし、重篤な過敏症反応が発現する可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動 追加 of 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（長期） </p> <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期）により、製造販売後の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】 通常 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 添付文書に記載して注意喚起する。 追加 of リスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 医療関係者向け資材の作成と配布 • <u>患者向け資材の作成と配布</u> • 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 </p> <p>【選択理由】 本剤におけるアナフィラキシー等の重篤な過敏症反応に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

間質性肺炎	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 関節リウマチ（RA）は、関節破壊を特徴とする呼吸器系を含む全身性疾患であり、RA 患者では間質性肺疾患を合併していることが多い。また、抗リウマチ薬又は抗リウマチ生物製剤においても間質性肺疾患が報告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><国内臨床試験> 国内のプラセボ対照メトトレキサート併用試験の本剤投与群（161 例）において、1 例に間質性肺疾患が認められた。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期）により、製造販売後の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、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 添付文書に記載して注意喚起する。 <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療関係者向け資材の作成と配布 • 患者向け資材の作成と配布 • 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 本剤における間質性肺炎に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
B 型肝炎ウイルスの再活性化	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 抗リウマチ生物製剤を投与された 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報告されている。本剤の IL-6 阻害作用を考慮すると、本剤でも生じる可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期）により、製造販売後の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、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 添付文書に記載して注意喚起する。

	<p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材の作成と配布 患者向け資材の作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 本剤における B 型肝炎ウイルスの再活性化に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>好中球減少、白血球減少、無顆粒球症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： IL-6 受容体阻害の影響として、非臨床試験及び臨床試験において本剤による好中球絶対数（ANC）の可逆的な減少が認められている。ANC 減少により感染症のリスクが増大する可能性があることから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期）により、製造販売後の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、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 添付文書に記載して注意喚起する。 <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材の作成と配布 患者向け資材の作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 本剤における好中球減少、白血球減少、無顆粒球症に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>血小板減少症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： IL-6 は血小板産生の増加を促進する作用を有することが知られており、本剤の IL-6 受容体阻害により血小板数がベースライン値から減少する可能性が考えられる。また、臨床試験において血小板数減少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： 【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。</p> <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期）により、製造販売後の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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 • 添付文書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、以下を実施する。 • 医療関係者向け資材の作成と配布 • <u>患者向け資材の作成と配布</u> • 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</p> <p>【選択理由】 本剤における血小板減少症に関する情報を医療関係者に対し確実に提供をし、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>肝機能障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>IL-6 は肝臓の急性期蛋白を誘導する。動物モデルにおいて、IL-6 は、様々な種類の肝傷害に対し肝保護的作用を持ち、肝臓の再生を促進することが示されている。したがって、IL-6 受容体阻害作用により肝毒性に対する肝細胞の感受性が上がる可能性がある。また、臨床試験において AST、ALT 等の肝機能検査値異常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】 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、以下を実施する。 • 特定使用成績調査（長期）</p> <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期）により、製造販売後の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】 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 • 添付文書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、以下を実施する。 • 医療関係者向け資材の作成と配布 • <u>患者向け資材の作成と配布</u> • 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</p> <p>【選択理由】 本剤における肝機能障害に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

免疫抑制効果を有する薬剤により悪性腫瘍を発現する可能性が知られている。本剤は免疫抑制作用を有しており、悪性腫瘍を発現する可能性があることから重要な潜在的リスクとした。

<海外臨床試験>

プラセボ対照試験の併合集団における悪性腫瘍の発現率は本剤投与群及びプラセボ群間で大きな差はなかった（本剤 200mg+DMARDs 群：0.9 件/100 人年、本剤 150mg+DMARDs 群：1.1 件/100 人年、プラセボ+DMARDs 群：1.0 件/100 人年）。

DMARDs 併用試験での長期投与時の安全性併合集団における悪性腫瘍の発現率 [0.8 件/100 人年] は、プラセボ対照期間でみられたものと大きな差はなく、経時的に一定であった。

標準化罹患比（SIR）に基づくと、一般的な集団又は関節リウマチ患者と比較して、本剤が投与された患者では、悪性腫瘍の発現率の増加はみられなかった。また、これまでの臨床試験で見られた悪性腫瘍の発現率及び種類は、本集団の人口統計から予期されないものではなかった。

<国内臨床試験>

DMARDs との併用療法試験（LTS13618）の本剤 200mg 併用群に 2 例の悪性腫瘍（女性乳癌、胃癌各 1 例）が認められた。当該 2 例の患者は悪性腫瘍の既往歴を有していなかった。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
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（長期）

【選択理由】

特定使用成績調査（長期）により、製造販売後の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、以下を実施する。
- ・ 添付文書に記載して情報提供する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
- ・ 医療関係者向け資材の作成と配布
 - ・ 患者向け資材の作成と配布
 - ・ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本剤における悪性腫瘍に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

免疫原性

重要な潜在的リスクとした理由：

国内のプラセボ対照第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験では、投与開始後 24 週までに抗サリルマブ抗体は本剤 200mg+メトトレキサート投与群、本剤 150mg+メトトレキサート投与群及びプラセボ+メトトレキサート投与群でそれぞれ 1.3%（1/80）、1.2%（1/81）、1.2%（1/81）で持続

	<p>的に認められ、そのうち中和抗体は本剤 200mg+メトトレキサート投与群 1.3%(1/80) に認められた。海外試験併合安全性集団では、抗サリルマブ抗体は本剤 200mg+DMARDs 投与群、本剤 150mg+DMARDs 投与群及びプラセボ+DMARDs 投与群でそれぞれ 4.0% (24/607) 、5.6% (34/607) 、2.0% (12/608) で持続的に認められ、そのうち中和抗体はそれぞれ 1.0% (6/607) 、1.6% (10/607) 、0.2% (1/608) に認められた。抗サリルマブ抗体形成は本剤の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。</p> <p>本剤はモノクローナル抗体であり、免疫原性による臨床的な影響として過敏症反応の発現を考慮する必要がある。また、本剤の投与中止をもたらすような有効性の欠如又は有効性の消失が抗薬物抗体によって生じる可能性が考えられ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：</p> <p>【内容】 通常 医薬品安全性監視活動 追加 医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】 特定使用成績調査（長期）により、製造販売後の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】 通常 リスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 添付文書に記載して情報提供する。 <p>追加 リスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 医療関係者向け資材の作成と配布 • <u>患者向け資材の作成と配布</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】 本剤における免疫原性に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>	
<p>なし</p>	

1.2 有効性に関する検討事項
該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期）	
<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、腸管穿孔、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、好中球減少、白血球減少、無顆粒球症、血小板減少症、肝機能障害、悪性腫瘍、免疫原性</p> <p>【目的】 本調査の目的は、既存治療で効果不十分な関節リウマチの患者を対象として、本剤の長期投与における使用実態下での安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項について把握することである。</p> <ol style="list-style-type: none">1) 医薬品の使用実態下における副作用の発現状況の把握2) 安全性または有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因3) 未知の副作用 <p>【実施計画】 目標症例数：1,000例（安全性解析対象症例数） 調査期間：2018年6月~2024年11月（6.5年間） 登録期間：2018年6月~2021年11月（3.5年間） 調査方法：中央登録方式 観察期間：1年間（52週） 追跡調査：観察期間終了後、最大2年間 観察期間終了時点で本剤の投与を継続している症例を対象に、重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現について追跡調査を実施する。 重点調査項目：重篤な感染症（結核を含む）、腸管穿孔、重篤な過敏症反応、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、重篤な血液障害、肝機能障害、悪性腫瘍、心血管系事象</p> <p>【実施計画の根拠】 市販後に本剤を処方された関節リウマチ患者における重篤な感染症及び悪性腫瘍（NMSCを除く）の真の発現率は不明であるが、国内第Ⅱ/Ⅲ相及び第Ⅲ相臨床試験における本剤200mgの併合群において、重篤な感染症及び悪性腫瘍（NMSCを除く）の発現率はそれぞれ2.7%（5/185例）及び1.08%（2/185例）であった。しかしながら、これら臨床試験に登録された患者は、市販後の医療現場において予測される投与患者と同様な患者背景を有していたとは限らず、市販後の患者に比べて健康状態が良かった可能性がある。</p> <p>このような点を考慮して、上記の発現率の2倍の値（5.4%及び2.16%）を本調査での真の発現率と仮定した場合、発現率の95%信頼区間の下限値が80%の検出力で臨床試験における発現率を超えるために必要な例数は、重篤な感染症及び悪性腫瘍（NMSCを除く）でそれぞれ354例及び906例となる。</p> <p>一方、本調査の調査予定症例数1,000例は、真の有害事象年間発現率0.3%の事象を少なくとも1例、95%の確率で検出できる症例数であり、この発現率0.3%に対応する誤差範囲は95%信頼区間の片側幅0.34%となる。</p> <p>調査症例数1,000例により、重篤な感染症及び悪性腫瘍（NMSCを除く）を記述的に検討することが可能となる。</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。安全性情報について包括的な検討を行うため。
- ・全症例のデータ固定後、最終報告書を作成・提出する。

【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の見直しを行う。

- ・安全性検討事項について、発現状況、好発時期、リスク要因により、新たな安全性の懸念あるいは既知の安全性の懸念に対する新たな側面が明らかになった場合には、添付文書、医療関係者向け資材及び患者向けの資材の改訂要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、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。

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（長期）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（長期）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： 添付文書に記載して注意喚起・情報提供する。	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、腸管穿孔、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、好中球減少、白血球減少、無顆粒球症、血小板減少症、肝機能障害、悪性腫瘍、免疫原性</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】 納入施設に対し、MRが配布・説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告の報告時に内容の更新が必要か検討する。</p>
患者向け資材（自己注射ガイドブック）の作成と配布	
	<p>【安全性検討事項】 <u>重篤な感染症、腸管穿孔、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、好中球減少、白血球減少、無顆粒球症、血小板減少症、肝機能障害、悪性腫瘍、免疫原性</u></p> <p>【目的】 <u>・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。</u> <u>・本剤における自己注射の安全性に関する情報と自己注射の方法について患者の理解を促す。</u></p> <p>【具体的な方法】 納入施設に対し、MRが配布・説明し、資材の活用を依頼する。</p> <p>【節目となる時期及び措置】 <u>安全性定期報告の報告時に内容の更新が必要か検討する。</u></p>
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、腸管穿孔、アナフィラキシー等の重篤な過敏症反応、間質性肺炎、B型肝炎ウイルスの再活性化、好中球減少、白血球減少、無顆粒球症、血小板減少症、肝機能障害、悪性腫瘍、免疫原性</p> <p>【目的】 医療従事者に本剤の適正使用を推進し、患者の安全確保を図るため。</p> <p>【具体的な方法】 原則として本剤の納入前に、処方予定医師に対し、本剤の安全性プロファイルや適正使用及び安全対策について説明し、理解を得る。</p> <p>【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告の報告時に実施状況を確認する。</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、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例の評価				
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	終了	作成済み (2018年9月提出)
特定使用成績調査 (長期)	安全性解析対象として1,000例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	全症例のデータ固定後の最終報告書作成時

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
特定使用成績調査 (長期)	安全性解析対象として1,000例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	全症例のデータ固定後の最終報告書作成時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書に記載して注意喚起・情報提供する。		
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6ヵ月後	<u>終了</u>
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	安全性定期報告提出時	<u>実施中</u>
<u>患者向け資材（自己注射ガイドブック）の作成と配布</u>	<u>安全性定期報告提出時</u>	<u>投薬制限解除時より実施予定</u>
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	安全性定期報告提出時	<u>実施中</u>