

レミケード点滴静注用 100 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田辺三菱製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

田辺三菱製薬株式会社

レミケード点滴静注用 100 に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	レミケード®点滴静注用100	有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	田辺三菱製薬株式会社	薬効分類	87239
提出年月		平成28年6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（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	強直性脊椎炎における8週間間隔投与時の安全性	17
結核	5	腸狭窄症，腸閉塞（クローン病，腸管型ベーチェット病）	14		
遅発性過敏症	6				
重篤な血液障害	7	小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現	15		
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群	8				
脱髄疾患	8				
肝機能障害	9				
重篤な infusion reaction	10				
間質性肺炎	10				
横紋筋融解症	11				
B 型肝炎の再活性化	12				
抗体産生	12				

1.2. 有効性に関する検討事項

長期使用時の有効性，眼外症状への影響（ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎）	18頁	長期使用時の有効性（腸管型，神経型，血管型ベーチェット病）	18頁
8週間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）	18頁	小児に関する有効性（川崎病）	18頁

↓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	19
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（川崎病）	19
使用成績調査（ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の全例調査）	19
特定使用成績調査（強直性脊椎炎の全例調査）	20
特定使用成績調査（腸管型，神経型，血管型ベーチェット病の長期使用に関する調査）	21
特定使用成績調査（川崎病の小児に関する調査）	22
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
使用成績調査（ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の全例調査）	25
特定使用成績調査（強直性脊椎炎の全例調査）	25
特定使用成績調査（腸管型，神経型，血管型ベーチェット病の長期使用に関する調査）	25
特定使用成績調査（川崎病の小児に関する調査）	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	26
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査（川崎病）	26
医療従事者向け資料の作成と提供	26
患者向け資料の作成と提供	26
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	27

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 6 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：大阪市中央区道修町 3-2-10

氏 名：田辺三菱製薬株式会社

代表取締役社長 三津家 正之

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	2002 年 1 月 17 日	薬効分類	87239
再審査期間	備考参照	承認番号	21400AMY00013000
国際誕生日	1998 年 8 月 24 日		
販売名	レミケート [®] 点滴静注用 100		
有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 バイアル中インフリキシマブ（遺伝子組換え）100mg を含有 ・ 凍結乾燥注射剤 		
用法及び用量	<p><関節リウマチ> 通常、<u>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</u>として、体重 1kg 当たり 3mg 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。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 1kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6mg 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> 通常、<u>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</u>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><乾癬> 通常、<u>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</u>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。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</p>		

	<p><u>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1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。</u></p> <p><強直性脊椎炎> 通常、<u>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</u>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。</p> <p><腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病> 通常、<u>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</u>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。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、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。</p> <p><川崎病の急性期> 通常、<u>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</u>として、体重1kg当たり5mgを単回点滴静注する。</p> <p><クローン病> 通常、<u>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</u>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。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。</p> <p><潰瘍性大腸炎> 通常、<u>インフリキシマブ（遺伝子組換え）</u>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、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>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） 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 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 川崎病の急性期 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） 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	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	<p>クローン病 承認年月日：2002年1月17日 2007年11月13日（「クローン病の維持療法」の効能・効果の追加に係る一部変更承認） 2011年8月17日（クローン病の用法・用量の変更に係る一部変更承認） 再審査期間：2002年1月17日～2012年1月16日 「クローン病の維持療法」の効能・効果の追加及び用法・用量の変更の再審査期間は残余期間が指定された。</p> <p>関節リウマチ 承認年月日：2003年7月17日 再審査期間：2003年7月17日～2009年5月16日 承認年月日：2009年7月7日（関節リウマチの用法・用量の変更に係る一部変更承認） 再審査期間：2009年7月7日～2013年7月6日</p> <p>ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 承認年月日：2007年1月26日 再審査期間：2007年1月26日～2017年1月25日</p> <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） 承認年月日：2010年1月20日 再審査期間：2010年1月20日～2014年1月19日 承認年月日：2016年5月13日（乾癬の用法・用量の変更に係る一部変更承認）</p> <p>強直性脊椎炎 承認年月日：2010年4月16日 再審査期間：2010年4月16日～2020年4月15日</p> <p>潰瘍性大腸炎 承認年月日：2010年6月18日 再審査期間：2010年6月18日～2012年1月16日 再審査期間はクローン病治療の残余期間が指定された。</p> <p>腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病，血管型ベーチェット病 承認年月日：2015年8月24日 再審査期間：2015年8月24日～2025年8月23日</p> <p>川崎病の急性期 承認年月日：2015年12月21日 再審査期間：2015年12月21日～2025年12月20日</p>

変更の履歴

前回提出日：2016年4月18日

変更内容の概要：

- ・乾癬における用法・用量の一部変更承認に関連する記載追加

変更理由：

- ・乾癬における用法・用量の一部変更承認取得のため

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（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>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内臨床試験*では，因果関係が否定できない重篤な感染症が <u>3.6% (40/1096 例)</u> に認められた。 ・ 国内市販後において，因果関係が否定できない重篤な感染症が報告されており，転帰が死亡に至った症例が認められた。 <p>*：関節リウマチ，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，乾癬，強直性脊椎炎，潰瘍性大腸炎，腸管型ベーチェット病，神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病，川崎病を対象とした国内臨床試験1096例（以下国内臨床試験と記載）</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. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査） 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） 3. 市販直後調査（川崎病） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の感染症の発現状況，副作用詳細を把握するため。</p>
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	
<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」，「慎重投与」，「重大な副作用」の項に投与前，投与期間中及び当該事象発現時の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（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 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>感染症の発現状況に関する情報について，医療関係者等に提供し，適正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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内臨床試験では，因果関係が否定できない結核が <u>0.2% (2/1096 例)</u> に認められた。 ・ 国内市販後において，因果関係が否定できない結核（肺外結核を含む）が報告さ 	

	<p>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以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査） 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） 3. 市販直後調査（川崎病） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の結核の発現状況，副作用詳細を把握するため。</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，添付文書の「警告」，「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に投与前，投与期間中及び当該事象発現時の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（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 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>結核の発現状況に関する情報について，医療関係者等に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
遅発性過敏症	
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 国内臨床試験では，因果関係が否定できない遅発性過敏症*が 0.4%（4/1096 例）に認められた。 ・ 国内市販後において，因果関係が否定できない遅発性過敏症が報告されている。 <p>*：投与1～14日後に発現した発熱及び/又は発疹を伴う関節痛及び/又は筋肉痛とした。また，治験担当医師により遅発性過敏症（血清病様反応を含む）と報告された事象については規定された期間（投与1～14日後）に関わらず取り上げた。</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. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査） 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） 3. 市販直後調査（川崎病）

	<p>【選択理由】 製造販売後の遅発性過敏症の発現状況，副作用詳細を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</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」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に投与前，投与期間中及び当該事象発現時の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（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 遅発性過敏症の発現状況に関する情報について，医療関係者等に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内臨床試験では認められなかったものの，国内市販後において，因果関係が否定できない重篤な汎血球減少，血小板減少，白血球減少，顆粒球減少，血球貪食症候群，血小板減少性紫斑病が報告されている。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【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以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査） 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） 3. 市販直後調査（川崎病） <p>【選択理由】 製造販売後の重篤な血液障害の発現状況，副作用詳細を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</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「慎重投与」，「重大な副作用」の項に投与前，投与期間中及び当該事象発現時の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（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 重篤な血液障害の発現状況に関する情報について，医療関係者等に提供し，適正使用</p>

	に関する理解を促すため。
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内臨床試験で因果関係が否定できないループス様症候群が 0.1% (1/1096 例) に認められた。 ・ 国内市販後において、因果関係が否定できないループス様症候群が報告されている。
	<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. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査） 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） 3. 市販直後調査（川崎病） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群の発現状況，副作用詳細を把握するため。</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，添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に投与期間中及び当該事象発現時の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（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 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>抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群の発現状況に関する情報について，医療関係者等に提供し，適正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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内臨床試験で因果関係が否定できない脱髄疾患として慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが 0.1% (1/1096 例) に認められた。 ・ 国内市販後において，因果関係が否定できない脱髄疾患が報告されている。
	<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. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査）

	<p>2. 特定使用成績調査</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） <p>3. 市販直後調査（川崎病）</p> <p>【選択理由】 製造販売後の脱髄疾患の発現状況，副作用詳細を把握するため。</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，添付文書の「警告」，「禁忌」，「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に投与前，投与期間中及び当該事象発現時の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（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 脱髄疾患の発現状況に関する情報について，医療関係者等に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内臨床試験で因果関係が否定できない重篤な肝機能障害として肝機能異常が0.1%（1/1096例）に認められた。 ・ 国内市販後において，因果関係が否定できない肝機能障害が報告されている。
	<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以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査） 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） 3. 市販直後調査（川崎病） <p>【選択理由】 製造販売後の肝機能障害の発現状況，副作用詳細を把握するため。</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，添付文書の「重大な副作用」の項に投与期間中及び当該事象発現時の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（川崎病） 2. 医療従事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>4. 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】 肝機能障害の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重篤な infusion reaction</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"> ・ 国内臨床試験で因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が 0.3% (3/1096 例) に認められた。 ・ 国内市販後において、因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が報告されている。
	<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. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査） 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） 3. 市販直後調査（川崎病） <p>【選択理由】 製造販売後の重篤な infusion reaction の発現状況，副作用詳細を把握するため。</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，添付文書の「警告」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に投与前，投与期間中及び当該事象発現時の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（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 重篤な infusion reaction の発現状況に関する情報について，医療関係者等に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</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"> ・ 国内臨床試験で因果関係が否定できない間質性肺炎として，間質性肺疾患が <u>0.5% (5/1096 例)</u>，アレルギー性胞隔炎が 0.1% (1/1096 例) に認められた。 ・ 国内市販後において，因果関係が否定できない間質性肺炎が報告されている。
	<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

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査） 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） 3. 市販直後調査（川崎病） <p>【選択理由】 製造販売後の間質性肺炎の発現状況，副作用詳細を把握するため。</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，添付文書の「慎重投与」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項に投与前，投与期間中及び当該事象発現時の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（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 間質性肺炎の発現状況に関する情報について，医療関係者等に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>
横紋筋融解症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内臨床試験では認められなかったものの，国内市販後において，因果関係が否定できない横紋筋融解症が報告されている。
	<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"> ・ 通常のリスク最小化活動 ・ 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. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査） 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） 3. 市販直後調査（川崎病） <p>【選択理由】 製造販売後の横紋筋融解症の発現状況，副作用詳細を把握するため。</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，添付文書の「重大な副作用」の項に投与期間中及び当該事象発現時の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（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 横紋筋融解症の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
B 型肝炎の再活性化	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内臨床試験では認められていないが、国内市販後において抗 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 抗体または 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。</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】</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. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎（全例調査） 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） 2) 腸管型，神経型，血管型ベーチェット病（長期使用に関する調査） 3) 川崎病（小児に関する調査） 3. 市販直後調査（川崎病） <p>【選択理由】 製造販売後の B 型肝炎の再活性化の発現状況の詳細を把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】</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」の項に B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に投与する場合の注意事項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（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 B 型肝炎の再活性化の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
抗体産生	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向にあり、また、本剤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</p>

	<p>下した患者では効果の減弱の可能性があることから、重要な特定されたリスクと設定した。</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 ・ 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（川崎病） <p>【選択理由】</p> <p>本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。</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「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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（川崎病） 2. 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>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従事者に対し情報提供し、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> <ul style="list-style-type: none"> ・現時点では本剤との関連性は明らかではないものの、国内臨床試験で因果関係が否定できない悪性腫瘍が 0.7% (8/1096 例) に認められ、国内市販後においても報告されている。 ・米国食品医薬品局 (FDA) での注意喚起を受けて、抗 TNF 製剤を受けた小児および若年成人において悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されていることを重要な基本的注意の項に記載し、注意喚起している。 ・現時点では、関節リウマチ、クローン病、乾癬の製造販売後調査における検討で、悪性腫瘍の発現率は本剤の投与により大きく上昇するものではないという結果が得られている。
	<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. 使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 (全例調査) 2. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎 (全例調査) 2) 腸管型、神経型、血管型ベーチェット病 (長期使用に関する調査) 3. 市販直後調査 (川崎病) <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における悪性腫瘍の発現状況、副作用詳細を把握するため。</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、添付文書の「警告」「重要な基本的注意」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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査 (川崎病) 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 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>悪性腫瘍の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
腸狭窄症、腸閉塞 (クローン病、腸管型ベーチェット病)	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>腸閉塞等は、腸管の広範な潰瘍が急激に治癒する場合などクローン病の治癒過程で発生することが知られている*) ため。</p> <p>*) 松井敏幸：クローン病に対する抗 TNF-α 抗体療法, 消化器病セミナー, 94:107-125,2004</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 ・ 追加の医薬品安全監視活動として以下を実施する <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 腸管型，神経型，血管型パーチェット病（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の腸狭窄症，腸閉塞の発現状況，副作用の詳細を把握するため。</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，添付文書の「その他副作用」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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 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>腸狭窄症，腸閉塞の発現状況に関する情報について，医療関係者等に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</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>海外において，本剤の子宮内曝露を受けた乳児が，生後3ヵ月時にBCGワクチンの接種を受け，播種性マイコバクテリア感染症により生後4ヵ月半で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。海外での報告があるものの，本邦の治験及び市販後において，生ワクチンに起因する感染症発現は認められていないことから，「重要な潜在的リスク」とする。</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以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 川崎病（小児に関する調査） 2. 市販直後調査（川崎病） <p>【選択理由】</p> <p>本剤が投与された患児の生ワクチン接種に起因する感染症の発現状況を確認するため。</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，添付文書の「重要な基本的注意」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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 市販直後調査（川崎病） 2. 医療従事者向け資材の作成と提供 3. 患者向け資材の作成と提供 4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

	<p>【選択理由】 本剤治療を受ける患児においては、本剤投与と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発現の可能性が否定できないことから、生ワクチン接種に関する注意喚起を行うため。</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>重要な不足情報とした理由： 強直性脊椎炎に対する国内臨床試験は、6 週間間隔で実施されたため、8 週間間隔での投与時の安全性に関して、十分、確立していないため。</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 ・ 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. 特定使用成績調査 <ol style="list-style-type: none"> 1) 強直性脊椎炎（全例調査） <p>【選択理由】 市販後の強直性脊椎炎における 8 週間間隔投与時の副作用発現状況を把握するため。</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 ・ 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. 医療従事者向け資材の作成と提供 <p>【選択理由】 製造販売後において、強直性脊椎炎における 8 週間間隔投与時の安全性について、医療関係者等に注意喚起を行うため。</p>

1.2 有効性に関する検討事項

長期使用時の有効性，眼外症状への影響（ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎）	
	有効性に関する検討事項とした理由： ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎に対する国内臨床試験は最長1年の成績であるため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の全例調査）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査のデータを用いて，長期使用時の有効性，眼外症状に及ぼす影響を検討する。
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： 強直性脊椎炎に対する国内臨床試験は，6週間間隔投与で実施されたため。仙腸関節，椎体の変化については，国内臨床試験で実施されていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（強直性脊椎炎の全例調査）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査のデータを用いて，8週間間隔投与時の有効性，関節外症状に対する影響を検討する。 また，仙腸関節，椎体の画像所見を日常診療の範囲内で実施している場合は，追跡期間中の構造変化について，調査医師が4段階（改善，不変，悪化，判定不能）で判定する。
長期使用時の有効性（腸管型，神経型，血管型ベーチェット病）	
	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長期使用時（2年間）の有効性を把握するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（腸管型，神経型，血管型ベーチェット病の長期使用に関する調査）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査のデータを用いて，長期使用時の有効性に及ぼす影響を検討する。
小児に関する有効性（川崎病）	
	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小児に関する有効性を把握するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（川崎病の小児に関する調査）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 特定使用成績調査のデータを用いて，川崎病の小児に関する有効性を検討する。

	<ul style="list-style-type: none"> ・本邦におけるベーチェット病患者数は 2002 年時点で約 15,000 人であり、本剤の投与可能な患者数は約 300 人と推定した。 ・現行治療での効果不十分例約 300 人のうち、市販後では、投与禁忌や投与基準に合致しない場合、患者から治療同意が得られないといった理由などにより、予想投与症例は約 100 人と考えられた。 ・今後増加数は年間 4%程度と報告されており、新規患者で本剤が投与される患者数は数人程度と予想されることから、100 例以上とした。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時、再審査申請時に、有効性情報・安全性情報について集計解析を実施する。 <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開始の決定基準】</p> <p>原則、節目となる時期に以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本使用成績調査の計画内容の変更要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を行なう。
特定使用成績調査（強直性脊椎炎の全例調査）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、結核、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、悪性腫瘍、強直性脊椎炎における 8 週間間隔投与時の安全性</p> <p>【目的】 強直性脊椎炎の治療に対し、本剤が使用される患者の使用実態下における安全性及び有効性を確認することを目的として実施する。 また、本調査では、本剤の安全性及び有効性の評価終了後、悪性腫瘍の発症に関する追跡調査を行う。</p> <p>【実施計画】 患者登録期間：2010 年 4 月（効能追加日）～部会報告迄 調査実施期間：2010 年 4 月（効能追加日）～2014 年 1 月 31 日 ※2012 年 2 月 1 日から部会報告迄の期間は患者登録のみを行った。 2012 年 1 月 31 日までに本剤投与が行われ患者登録された症例は観察期間内及び追跡期間内の評価を行う。 1 症例あたりの安全性、有効性及び関節外症状（合併症（ぶどう膜炎、炎症性腸疾患、乾癬）の経過）の観察期間は、強直性脊椎炎の適応症の承認後の投与開始から 6 ヶ月間とする。悪性腫瘍及び仙腸関節・椎体の画像所見の追跡は、投与開始 6 ヶ月目から 2 年目までとする。 調査予定症例数：100 例 実施方法：登録票を用いる全例調査方式 重点調査項目：重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む）、悪性腫瘍、投与時反応、血球減少、間質性肺炎、脱髄性疾患、心不全、ループス様症状を発現した症例</p> <p>【実施計画の根拠】 ■評価期間設定根拠</p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・本邦における使用実績より、有害事象は早期（半年以内）に発現することが多く、強直性脊椎炎を対象とした国内外の臨床試験においても、他効能の本剤の安全性プロファイルと同様な結果が得られている。 ・抗 TNF 抗体製剤による椎体の構造変化（modified Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score（mSASS スコア）変化量）に関する海外での報告は2年間の観察で実施されていることが多い。 ・インフリキシマブの4年間の観察を行った報告において、インフリキシマブ投与例の椎体の mSASS スコアの変化は2年後で有意な増加が認められている。 ・複数の論文の報告では、強直性脊椎炎におけるインフリキシマブの継続率の平均は1年後で約8割、2年後で約7割、4年後で約5割であり、構造変化を評価するためにはインフリキシマブが比較的継続されている2年間を評価期間とした。 <p>■症例数設定根拠</p> <ul style="list-style-type: none"> ・厚生労働省の「患者調査」による本邦における強直性脊椎炎患者数は約2,000人であり、本剤投与の対象となる患者数は約300人と推定した。 ・現行治療での効果不十分例約300人のうち、市販後では投与禁忌や投与基準に合致しない、患者から治療の同意が得られないといった理由などにより、本剤は1/3程度に投与されると推定し、予想投与症例は約100人と考えられた。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告時、再審査申請時に、有効性情報・安全性情報について集計解析を実施する。 <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開始の決定基準】</p> <p>原則、節目となる時期に以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要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を行なう。
<p>特定使用成績調査（腸管型、神経型、血管型ベーチェット病の長期使用に関する調査）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症、結核、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、悪性腫瘍、腸狭窄症、腸閉塞</p> <p>【目的】</p> <p>本調査は本剤の腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病の治療に対し、使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性を把握することを目的として実施する。</p> <p>【実施計画案】</p> <p>患者登録期間：2015年10月29日～2020年10月28日</p> <p>調査実施期間：2015年10月29日～2022年10月28日</p> <p>1 症例あたりの観察期間は2年間とする。</p> <p>調査予定症例数：150例（各病型25例以上）</p> <p>実施方法：腸管型、神経型及び血管型ベーチェット病で本剤が使用された全施設で調査を依頼し、中央登録方式にて実施する。</p> <p>重点調査項目：重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症）、間質性肺炎、悪性腫瘍、投与時反応、脱髄疾患、心不全、ループス様症候群、血球減少</p>

	<p>【実施計画の根拠】</p> <p>■評価期間設定根拠 国内臨床試験（TA-650-23）は、評価期間を 54 週間としていた。またこれまでの既承認効能の長期使用に関する製造販売後調査で、「ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎」の調査では観察期間を投与開始から 2 年間、他効能の調査においても最長 2 年間を設定している事も踏まえ、国内臨床試験および他効能での製造販売後調査と比較/検討できるよう本調査の 1 症例あたりの観察期間を投与開始から 2 年間とする。</p> <p>■症例数設定根拠 ベーチェット病の平成 25 年度 特定疾患（難病）医療受給者証所持者数及び、平成 17 年のベーチェット病臨床調査個人票データから、病型毎の患者数は、腸管型約 1,900 例、神経型約 900 例、血管型約 460 例と推計される。</p> <p>腸管型約 1,900 例のうち、生物学的製剤の投与対象となる既存治療無効例は約 570 例と推計される。そのうち既存の生物学的製剤が未使用の約 170 例が本剤の投与対象であるが、本剤投与禁忌や投与基準に合致しない、治療同意が得られない等の理由により投与されない症例を考慮し、一方で既存の生物学的製剤投与例の無効例は本剤に切替え投与されると想定すると、本剤が新規に投与される症例は約 100 例と推計される。</p> <p>神経型約 900 例のうち、生物学的製剤の投与対象となる慢性進行型での既存治療無効例および急性型での重症かつ既存治療無効例は合わせて約 150 例と推計される。そのうち実臨床で本剤が未使用である約 75 例が本剤の投与対象であるが、本剤投与禁忌や投与基準に合致しない、治療同意が得られない等の理由により投与されない症例を考慮すると、本剤が新規に投与される症例は約 25 例と推計される。</p> <p>血管型約 460 例のうち、生物学的製剤の投与対象となる既存治療無効例は約 150 例と推計される。そのうち実臨床で本剤が未使用である約 120 例が本剤の投与対象であるが、本剤投与禁忌や投与基準に合致しない、治療同意が得られない等の理由により投与されない症例を考慮すると、本剤が新規に投与される症例は約 25 例と推計される。</p> <p>以上、各病型における推計結果を勘案し、上記のとおり設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時及び再審査申請時に、有効性情報・安全性情報について集計解析を実施する。</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】 原則、節目となる時期に以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。 ・新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要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を行なう。</p>
<p>特定使用成績調査（川崎病の小児に関する調査）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、結核、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、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>

本調査は本剤の小児患者における川崎病の治療に対し、使用実態下における安全性及び有効性を把握することを目的として実施する。
また、本調査では、本剤の安全性及び有効性の評価終了後、小児における生ワクチン接種に起因する感染症の発現に関する追跡を行う。

【実施計画案】

患者登録期間：2016年3月14日～2018年3月13日*

調査実施期間：2016年3月14日～2018年9月13日*

1 症例あたりの観察期間は1ヵ月とする。

また、生ワクチン接種の有無及び生ワクチン接種に起因する感染症発現の有無については、上記の観察期間に加え、本剤投与1ヵ月後から川崎病発症6ヵ月までを追跡調査期間として設定し、確認を行う。

*：早期に調査予定症例数に達した場合には登録および調査期間を短縮することがある。

調査予定症例数：140例（うち2歳未満の症例数として35例程度）

実施方法：川崎病で本剤が使用された全施設で調査を依頼し、中央登録方式にて実施する。契約施設においては、本剤が使用された全症例を対象に調査する。

重点調査項目：重篤な感染症（結核、ニューモシステイス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む）、投与時反応、血球減少、間質性肺炎、脱髄性疾患、心不全、ループス様症状、生ワクチン接種に起因する感染症

【実施計画の根拠】

■評価期間設定根拠

- ・ 川崎病は発症から1ヵ月までは急性炎症反応を伴う急性期とされているため、川崎病全国調査*1と同様に評価期間は1ヵ月とした。
- ・ 国内臨床試験では、本剤は投与1ヵ月後には、血中からほぼ消失しており、投与30日以降に発現した副作用も認められなかったため。
- ・ BCGなどの生ワクチンの添付文書では、併用禁忌として「免疫抑制的な作用を持つ薬剤の投与を受けている者、特に長期または大量の投与を受けている者、または投与中止後6ヵ月以内の者」を設定していることから川崎病発症後6ヵ月を追跡調査期間とした。

■症例数設定根拠

本剤の海外臨床試験において本剤を投与された10歳以下の被験者における重篤な感染症の発現頻度は8.9%(7/79例)であった。川崎病の製造販売後調査における2歳未満の患児での発現率が同程度と仮定した場合、重篤な感染症を95%以上の確率で少なくとも1例検出するためには、33例以上必要である。

第22回川崎病全国調査成績*1によると、直近（平成23年、24年）の川崎病患者26,691例のうち、12-23ヵ月の患者の割合は約25%であったことから、調査症例数は140例（うち2歳未満の症例数として35例程度）と設定する*2。

*1：特定非営利活動法人日本川崎病研究センター川崎病全国調査担当グループ。第22回川崎病全国調査成績。2013年9月

*2：添付文書の小児等への投与の項において「国内臨床試験において、1歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注意すること」と注意喚起しており、12ヵ月未満の患者への投与は限定されると想定している。このため、12-23ヵ月の患者割合を基に2歳未満の患者数を算出した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

安全性定期報告時及び再審査申請時に、有効性情報・安全性情報について集計解析を実施する。

	<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>原則、節目となる時期に以下の内容を含めた RMP の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none">・ 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本特定使用成績調査の計画内容の変更要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を行なう。
--	---

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の全例調査）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査（ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の全例調査）を参照
特定使用成績調査（強直性脊椎炎の全例調査）	
	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（強直性脊椎炎の全例調査）を参照
特定使用成績調査（腸管型，神経型，血管型ベーチェット病の長期使用に関する調査）	
	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（腸管型，神経型，血管型ベーチェット病の長期使用に関する調査）を参照
特定使用成績調査（川崎病の小児に関する調査）	
	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（川崎病の小児に関する調査）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	
市販直後調査（川崎病）	
	実施時期：効能又は効果承認以降から6ヵ月間 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、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、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、強直性脊椎炎における8週間間隔投与時の安全性</p> <p>【目的】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の安全性の包括的な情報の提供（安全性プロファイル情報の提供） ・ 本剤の重要な特定されたリスクである、結核、ニューモシスティス肺炎、間質性肺炎、重篤な infusion reaction の発現の予防あるいは重篤化を防ぐため。 <p>【具体的な方法】 本剤納入時に MR が提供・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】 原則、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される場合、あるいは新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加の資材作成など追加のリスク最小化策を検討する。</p>
患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、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、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】 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ため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入時に提供・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】 原則、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される場合、あるいは新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加の資材作成など追加のリスク最小化策を検討する。</p>

適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【安全性検討事項】

重篤な感染症，結核，遅発性過敏症，重篤な血液障害，抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群，脱髄疾患，肝機能障害，重篤な infusion reaction，間質性肺炎，横紋筋融解症，B 型肝炎の再活性化，抗体産生，悪性腫瘍，腸狭窄症，腸閉塞（クローン病，腸管型ベーチェット病），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】

本剤の適正使用を促進し，安全性を確保するため．

【具体的な方法】

医療機関より卸が本剤の初回発注を受けたら，発注元の医療機関に対して，添付文書等の適正使用に関する情報を提供した後に，卸に本剤納品を指示する．

【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】

原則，安全性定期報告書提出時，再審査申請時に，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．

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，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（川崎病）	該当せず	・ 効能又は効果承認以降から6ヵ月後	実施中	効能又は効果承認以降から8ヵ月後
使用成績調査 （ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の全例調査）	100例以上	・ 安全性定期報告書提出時 ・ 再審査申請時	実施中	再審査申請書作成時 （2017年1月25日）
特定使用成績調査 （強直性脊椎炎の全例調査）	100例	・ 安全性定期報告書提出時 ・ 再審査申請時	実施中	再審査申請書作成時 （2020年4月15日）
特定使用成績調査 （腸管型，神経型，血管型ベーチェット病の長期使用に関する調査）	150例（各病型25例以上）	・ 安全性定期報告書提出時 ・ 再審査申請時	実施中	再審査申請書作成時 （2025年8月23日）
特定使用成績調査 （川崎病の小児に関する調査）	140例	・ 安全性定期報告書提出時 ・ 再審査申請時	実施中	再審査申請書作成時 （2025年12月20日）

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
使用成績調査 (ベーチェット病による 難治性網膜ぶどう膜炎の 全例調査)	100 例以上	・安全性定期報告 書提出時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請書 作成時(2017 年1月25日)
特定使用成績調査 (強直性脊椎炎の全例調 査)	100 例	・安全性定期報告 書提出時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請書 作成時(2020 年4月15日)
特定使用成績調査 (腸管型, 神経型, 血管型 ベーチェット病の長期使 用に関する調査)	150 例(各病型 25 例以上)	・安全性定期報告 書提出時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請書 作成時(2025 年8月23日)
特定使用成績調査 (川崎病の小児に関する 調査)	140 例	・安全性定期報告 書提出時 ・再審査申請時	実施中	再審査申請書 作成時(2025 年12月20日)

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（川崎病）	効能又は効果承認以降から 6 ヶ 月後	実施中
医療従事者向け資材の作成と 提供	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	実施中
患者向け資材の作成と提供	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	実施中
適正使用に関する納入前の 確実な情報提供	・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時	実施中