

トルツ皮下注 80mg オートインジェクター
トルツ皮下注 80mg シリンジ
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。

日本イーライリリー株式会社

トルツ皮下注 80mg オートインジェクター
トルツ皮下注 80mg 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	トルツ [®] 皮下注80 mg オートインジェクター トルツ [®] 皮下注80 mg シリンジ	有効成分	イキセキズマブ(遺伝子組換え)
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	他に分類されない代謝性医薬品
	提出年月		平成28年7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	4	悪性腫瘍	7	該当無し	8
重篤な過敏症反応	4	免疫原性	8		
好中球数減少	5				
炎症性腸疾患(クローン病及び潰瘍性大腸炎)	6				
1.2. 有効性に関する検討事項					
日常診療下での長期使用実態における有効性	9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	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	9
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	9
特定使用成績調査(長期)	9
製造販売後臨床試験(IIF-JE-RHAT 試験)	10
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)	11
製造販売後臨床試験(IIF-JE-RHAT 試験)	11

↓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	11
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査	11
医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布	11
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	12

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

平成 28 年 7 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 : 兵庫県神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号
氏 名 : 日本イーライリリー株式会社
代表取締役社長
パトリック・ジョンソン 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	2016年7月4日	薬効分類	87399
再審査期間	8年	承認番号	①22800AMX00440000 ②22800AMX00439000
国際誕生日	2016年3月22日		
販売名	①トルツ®皮下注 80 mg オートインジェクター ②トルツ®皮下注 80 mg シリンジ		
有効成分	イクセキズマブ (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	1 シリンジ中イクセキズマブ (遺伝子組換え) 80 mg (注射剤)		
用法及び用量	通常、成人にはイクセキズマブ (遺伝子組換え) として初回に 160 mg を皮下投与し、2 週後から 12 週後までは 1 回 80 mg を 2 週間隔で皮下投与し、以降は 1 回 80 mg を 4 週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下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症		
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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤はヒトインターロイキン（IL）-17Aに対するヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、IL-17Aに結合しIL-17Aの受容体への結合を阻害することによりその作用を抑制する。生物学的製剤の投与に伴う免疫調整は、重篤な感染症を引き起こす可能性がある。 乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相プラセボ対照試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験）の併合解析の結果、感染症の発現割合は本剤群で27.2%（633/2328例）、プラセボ群で22.9%（181/791例）、重篤な感染症の発現割合は本剤群で0.6%（13/2328例）、プラセボ群で0.4%（3/791例）であった。 <p>以上より、臨床試験において重篤な感染症の発現割合は本剤群とプラセボ群の間で同程度であるものの、感染症の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていること、また、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。 <ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 日常診療下での重篤な感染症の発現状況を把握し、特定使用成績調査において本剤の臨床試験の安全性プロファイルと大きく異なることを確認する。
	<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「警告、禁忌、慎重投与、重要な基本的注意、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"> 市販直後調査における情報提供 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。
重篤な過敏症反応	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>乾癬患者を対象とした臨床試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験、RHAT試験、RHBL試験、RHAJ試験、RHAG試験）の併合解析の結果、血管浮腫や蕁麻疹等の重篤な過敏症反応の発現割合は0.3%（14/4204例）であった。また、臨</p>

	<p>床試験において、本剤投与から約14日後に、本剤との因果関係は不明であるがアナフィラキシー反応として報告されている症例も2例あることから、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>【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"> － 市販直後調査 － 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 日常診療下での重篤な過敏症反応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「禁忌、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"> － 市販直後調査における情報提供 － 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 － 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 重篤な過敏症反応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。
好中球数減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • IL-17は好中球特異的に作用するケモカインの放出を介して好中球の動員に役割を果たすことが知られている（Witowski et al. 2000）。 • 乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相プラセボ対照試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験）の併合解析の結果、Grade 2以上の好中球数減少の発現割合は、本剤群で2.3%（53/2328例）、プラセボ群で0.5%（4/791例）であった。 • 乾癬患者を対象とした臨床試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験、RHAT試験、RHBL試験、RHAJ試験、RHAG試験）の併合解析の結果、Grade 3以上の好中球数減少の発現割合は0.2%（9/4204例）であった。 <p>以上より、本剤の作用機序により好中球数が減少する可能性があること、臨床試験においてGrade 2以上の好中球数減少の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群の方が高い傾向が認められたこと、Grade 3以上の好中球数減少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"> － 市販直後調査 － 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 日常診療下での好中球数減少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「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"> － 市販直後調査における情報提供 － 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 － 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 好中球数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。
<p>炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</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"> • 乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相プラセボ対照試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験）の併合解析の結果、炎症性腸疾患の発現割合は本剤群で0.2%（4/2328例）であり、プラセボ群では認められなかった。 • 乾癬患者を対象とした臨床試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験、RHAT試験、RHBL試験、RHAJ試験、RHAG試験）の併合解析の結果、クローン病の100人年当たりの発現率は0.2（Patient years（PY）=4729.7）、潰瘍性大腸炎の100人年当たりの発現率は0.2（PY=4729.7）であり、女性の乾癬患者を対象とした米国における前向き観察研究で報告された100人年当たりの発現率（クローン病：0.04、潰瘍性大腸炎：0.02）と比較して高い傾向が認められた（Li et al. 2013）。また、組入れ前にクローン病と診断されていた被験者では、試験中にクローン病の増悪は認められなかったが、潰瘍性大腸炎と診断されていた被験者の約半数（4/11例）で試験中に潰瘍性大腸炎の増悪が認められた。 • クローン病及び潰瘍性大腸炎は頻繁に増悪を起こす慢性疾患であり、発現した場合、個々の患者とそのQOLに大きな影響を与える。臨床試験でのクローン病の発現症例のうち、回復したと報告された症例は半数以下であり、潰瘍性大腸炎の症例のほとんどが未回復と考えられた。 • IL-17の中和により炎症性腸疾患のリスクが上昇するメカニズムは不明だが、Th17細胞は炎症性腸疾患の病態に重要な役割を果たすと想定する報告もあり（Skroza et al. 2013）、本剤のIL-17A中和作用が炎症性腸疾患の病態に影響を及ぼす可能性を否定できない。 <p>以上を踏まえて、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）を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 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。 <ul style="list-style-type: none"> － 市販直後調査 － 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 日常診療下での炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）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 of 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"> － 市販直後調査における情報提供 － 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 － 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 炎症性腸疾患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。
--	---

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"> • 臨床試験において本剤に長期曝露した症例数は限られており、長期曝露に伴って発現する可能性のある悪性腫瘍の発現状況に関する情報は不足している。 • 乾癬患者を対象とした国際共同第III相プラセボ対照試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験）の併合解析の結果、悪性腫瘍の100人年当たりの発現率は、本剤群で1.1（PY=534.5）、プラセボ群で1.1（PY=180.0）であり、本剤群とプラセボ群の間に差は認められなかった。 • 乾癬患者を対象とした臨床試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験、RHAT試験、RHBL試験、RHAJ試験、RHAG試験）の併合解析の結果、悪性腫瘍の100人年当たり発現率は1.0（PY=4729.7）であり、観察研究において一般の乾癬患者で報告されている発現率と同程度であった（Margolis et al. 2001）。 <p>以上より、臨床試験において悪性腫瘍の発現率は、プラセボ群や一般の乾癬患者と同程度であったが、臨床試験における評価例数及び評価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"> － 市販直後調査 － 特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 長期投与における安全性情報の収集及び検討を行う。
	<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"> － 市販直後調査における情報提供 － 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 － 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p>

	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍に関する情報を医療関係者及び患者に提供する。製造販売後の当該事象の集積状況に応じ、適切な安全確保措置をとる。
免疫原性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤はIgG4サブタイプのヒト化免疫グロブリンであり、炎症性サイトカインIL-17Aに対するモノクローナル抗体であることから、免疫原性反応が発現する可能性がある。 乾癬患者を対象とした国際共同第III相プラセボ対照試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験）の併合解析の結果、イキセキズマブが投与された患者の約1%（25/2293例）に中和抗体が確認され、イキセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。なお、抗イキセキズマブ抗体の発現の有無別によるアレルギーや過敏症に関連する重篤な有害事象の発現割合に差は認められなかった。 <p>以上より、臨床試験において抗イキセキズマブ抗体発現の有無別でアレルギーや過敏症に関連する重篤な有害事象の発現割合に差は認められなかったが、抗イキセキズマブ抗体が認められていることから、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：</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、製造販売後臨床試験（IIF-JE-RHAT試験）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性情報の収集及び検討を行う。
	<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。 <ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 免疫原性に関する情報を医療関係者に提供する。製造販売後の当該事象の集積状況に応じ、適切な安全確保措置をとる。

重要な不足情報
該当無し

【参考文献】

Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1200-5.

Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):778-83.

Skroza N, Proietti I, Pampena R, La Viola G, Bernardini N, Nicolucci F, Tolino E, Zuber S, Soccodato V, Potenza C. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int.* 2013;2013:983902.

Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, Polubinska A, Friess H, Gahl GM, Frei U, Jörres A. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol.* 2000;165(10):5814-21.

1. 2 有効性に関する検討事項

日常診療下での長期使用実態における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： <ul style="list-style-type: none"> 日常診療下での長期使用実態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（長期）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： <ul style="list-style-type: none"> 日常診療下での長期使用実態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。

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	
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	
追加の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ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査（長期）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、悪性腫瘍</p> <p>【目的】 既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象として、日常診療下での長期使用実態における本剤の安全性を確認することを主要目的とし、有効性を確認することを副次目的とする。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> 実施期間：5年間（登録期間2年間、観察期間1年間、追跡調査期間2年間） 目標症例数：700例（安全性解析対象症例） 実施方法：本剤を初めて投与される、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象として連続調査方式にて実施

	<ul style="list-style-type: none"> 重点調査項目：重篤な感染症、真菌感染症、結核、好中球数減少、過敏症、悪性腫瘍及び炎症性腸疾患 <p>【実施計画の根拠】 目標症例数の設定根拠： 症例数は重篤な感染症に着目して設定した。臨床試験において、重篤な感染症の発現割合は1.6%（69/4202）であった。この結果に基づき、1.6%を閾値とし、母発現率を閾値の2倍（3.2%）と仮定した場合、有意水準2.5%（片側）、検出力80%で、664例必要となる。 上記の観点による推定精度を確保するために、安全性解析対象例として700例を目標症例数とする。さらに、脱落を考慮して調査予定症例数を740例とする。</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】 <u>追加の措置</u></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などの資材を改訂する。 適正使用のための追加の資材を作成する。 <p><u>開始の決定基準</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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（IIF-JE-RHAT 試験）</p>	
	<p>本試験は、中等症から重症の日本人乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者）を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、単群、非盲検、長期投与試験（第Ⅲ相試験）を、承認取得後は製造販売後臨床試験に切り替えて継続実施するものである。</p> <p>【目的】 中等症から重症の日本人乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者）における本剤の長期投与時の有効性及び安全性を評価する。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> 投与期間：承認後6ヵ月間、観察期間：最長6ヵ月間 試験デザイン：本試験は、中等症から重症の日本人乾癬患者（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者）を対象に本剤の有効性及び安全性を評価する、多施設共同、単群、非盲検、長期投与試験（第Ⅲ相試験）を、承認取得後は製造販売後臨床試験として継続実施するものである。 登録例数：73例 安全性評価項目：重篤な有害事象、有害事象、特に配慮すべき有害事象、併用薬、身体所見、胸部X線検査及び結核検査、バイタルサイン、心電図、血圧、及び臨床検査値（免疫原性試験〔抗薬物抗体〕及び好中球数などの安全性関連免疫マーカーを含む） 有効性評価項目：皮膚症状〔Psoriasis Area and Severity Index（PASI）、static Physician Global Assessments（sPGA）〕、関節症状*〔米国リウマチ学会（ACR）基準、Pain Visual Analog Scale（VAS）〕 <p>*関節評価を行う患者のみ</p>

	<p>【設定根拠】 本試験は、第Ⅲ相臨床試験（IIF-JE-RHAT試験）を、承認取得後は製造販売後臨床試験に切り替えて継続実施するものであり、第Ⅲ相臨床試験（IIF-JE-RHAT試験）に組み入れられた被験者のうち、継続投与される被験者（73例）が対象である。</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】 <u>追加の措置</u></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などの資材を改訂する。 • 適正使用のための追加の資材を作成する。 <p><u>開始の決定基準</u> 本試験における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>
--	---

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「特定使用成績調査（長期）」を参照
製造販売後臨床試験（IIF-JE-RHAT試験）	
	「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「製造販売後臨床試験（IIF-JE-RHAT試験）」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	
	実施期間：販売開始から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
医療関係者向けの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、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、悪性腫瘍、免疫原性</p> <p>【目的】</p>

	<p>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、医療関係者の適正使用に関する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】 医療関係者への直接的な資材配布 企業ホームページへの掲載</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】 安全性定期報告時、市販直後調査期間終了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】 重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、悪性腫瘍、免疫原性</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。また、適切な投与対象に関する情報提供を行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の納入前に、適正使用ガイド等の適正使用資材を用いて、本剤の安全性情報及び副作用発現時の対応並びに重篤な感染症の診断・治療が可能な専門医と協力体制を構築しておくことの重要性について処方予定医師に説明する。 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】 該当無し</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

<p>通常の医薬品安全性監視活動</p>				
<p>自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、製造販売後調査などより報告される有害事象症例の評価及び当局への報告</p>				
<p>追加の医薬品安全性監視活動</p>				
<p>追加の医薬品安全性監視活動の名称</p>	<p>節目となる症例数 ／目標症例数</p>	<p>節目となる 予定の時期</p>	<p>実施状況</p>	<p>報告書の 作成予定日</p>
<p>市販直後調査</p>	<p>該当せず</p>	<p>販売開始か ら6ヵ月後</p>	<p>販売開始時 より実施 (予定)</p>	<p>調査期間終 了から2ヵ 月以内</p>

特定使用成績調査（長期）	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700例	安全性定期報告時、調査終了時	販売開始時より実施（予定）	未定
製造販売後臨床試験（IIF-JE-RHAT 試験）	登録症例数：73例	最終報告書作成時（予定）	実施中	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（長期）	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700例	安全性定期報告時、調査終了時	販売開始時より実施（予定）	未定
製造販売後臨床試験（IIF-JE-RHAT 試験）	登録症例数：73例	最終報告書作成時（予定）	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などによる情報提供		
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	販売開始から6ヵ月後	販売開始時より実施（予定）
医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布	安全性定期報告時 市販直後調査期間終了時 特定使用成績調査終了時	販売開始時より実施（予定）
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	該当無し	販売開始時より実施（予定）