

ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL
ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.4mL
ヒュミラ皮下注 80mg シリンジ 0.8mL
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アッヴィ合同会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アッヴィ合同会社

ヒュミラに係る 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

| | | | |
|-----------------------|--|-------------------------|----------------|
| 販売名 | ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.8 mL ヒュミラ皮下注20 mg シリンジ0.4 mL ヒュミラ皮下注40 mg シリンジ0.4 mL ヒュミラ皮下注80 mg シリンジ0.8 mL | 一般名 | アダリムマブ（遺伝子組換え） |
| 承認取得者名 | アッヴィ合同会社 | 薬効分類 | 他に分類されない代謝性医薬品 |
| 作成年月 (PMDA 初回提出年月) | 平成28年10月 | 最終更新年月 (PMDA 最新提出年月) | 平成29年3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 | 11 | なし | |
| B型肝炎の再活性化 | 4 | 乾癬の悪化及び新規発現 | 11 | | |
| 結核 | 5 | サルコイドーシスの悪化 | 12 | | |
| 脱髄疾患 | 6 | 免疫原性 | 13 | | |
| ループス様症候群 | 7 | 腸管狭窄（クローン病の場合） | 14 | | |
| 重篤なアレルギー反応 | 7 | | | | |
| 間質性肺炎 | 8 | | | | |
| 重篤な血液障害 | 9 | | | | |
| 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全 | 10 | | | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | | | | 頁 |
| 非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する有効性 | | | | | 16 |
| 腸管型ベーチェット病に関する有効性 | | | | | 16 |
| 潰瘍性大腸炎患者を対象とした長期使用に関する有効性 | | | | | 16 |
| 強直性脊椎炎に関する有効性 | | | | | 16 |
| 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する有効性 | | | | | 16 |
| クローン病を対象とした長期使用に関する有効性 | | | | | 17 |

↓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 | | |
| 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） | | 18 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | |
| 特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） | | 18 |
| 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） | | 18 |
| 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） | | 18 |
| 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） | | 19 |
| 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） | | 20 |
| 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） | | 21 |
| 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） | | 22 |

| | |
|---|----------|
| 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） | 22 |
| 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査 (WPAI: Work Productivity and Activity Impairment)） | 23 |
| 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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） | 25 |
| 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） | 25 |
| 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） | 25 |
| 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） | 25 |
| 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） | 25 |
| 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する有効性） | 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 | |
| 通常医薬品安全性監視活動の概要：添付文書、及び患者向医薬品ガイドの作成・改訂による情報提供 | 26 |
| 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）の作成と提供 | 26 |
| 納入前の確実な情報提供 | 26 |
| 自己投与に関する資材の作成及び提供 | 26 |
| 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） | 27 |

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 29 年 3 月 3 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区三田三丁目 5 番 27 号

氏名：アッヴィ合同会社

職務執行者 ジェームス・カルロス・フェリシアーノ 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 | 2008 年 4 月 16 日 | 薬効分類 | 399 |
| 再審査期間 | 8 年間 (2008 年 4 月 16 日から 2016 年 4 月 15 日) 効能又は効果①②③④⑥ 4 年間 (2013 年 5 月 16 日から 2017 年 5 月 15 日) 効能又は効果⑤⑦ 4 年間 (2016 年 9 月 28 日から 2020 年 9 月 27 日) 効能又は効果⑧ | 承認番号 | ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 22000AMX01598000 ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 22300AMX00614000 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 22800AMX00410000 ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 22800AMX00411000 |
| 国際誕生日 | 2002 年 12 月 31 日 | | |
| 販売名 | ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL, ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL, ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL, ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL | | |
| 有効成分 | アダリムマブ (遺伝子組換え) | | |
| 含量及び剤型 | ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL 1 シリンジ中アダリムマブ (遺伝子組換え) 20 mg を含む。 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL, ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 1 シリンジ中アダリムマブ (遺伝子組換え) 40 mg を含む。 ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 1 シリンジ中アダリムマブ (遺伝子組換え) 80 mg を含む。 | | |
| 用法及び用量 | ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 通常、アダリムマブ (遺伝子組換え) として、体重 15 kg 以上 30 kg 未満の場合は 20 mg を、体重 30 kg 以上の場合は 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。 ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL 関節リウマチ 通常、成人にはアダリムマブ (遺伝子組換え) として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。 | | |

| | |
|---------------|---|
| | <p>尋常性乾癬及び関節症性乾癬 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を皮下注射し、以後 2 週に 1 回、40 mg を皮下注射する。なお、効果不十分な場合には 1 回 80 mg まで増量できる。</p> <p>強直性脊椎炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として 40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1 回 80 mg まで増量できる。</p> <p>腸管型ベーチェット病 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>クローン病 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。なお、効果が減弱した場合には 1 回 80 mg に増量できる。</p> <p>潰瘍性大腸炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160 mg を、初回投与 2 週間後に 80 mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 80 mg を、初回投与 1 週間後に 40 mg を皮下注射する。初回投与 3 週間後以降は、40 mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> |
| <p>効能又は効果</p> | <p>ヒュミラ皮下注 20 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL</p> <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>①多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL ヒュミラ皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL</p> <p>②関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</p> <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>③尋常性乾癬、関節症性乾癬 ④強直性脊椎炎 ⑤腸管型ベーチェット病 ⑧非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎 ⑥中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） ⑦中等症又は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> |
| <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>関節リウマチ 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。</p> <p>腸管型ベーチェット病 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。</p> |
| <p>備考</p> | <p>再審査期間中 承認日 関節リウマチ：2008年4月16日 尋常性乾癬、関節症性乾癬：2010年1月20日</p> |

| |
|---|
| <p>強直性脊椎炎及びクローン病：2010年10月27日</p> <p>若年性特発性関節炎：2011年7月1日</p> <p>腸管型ベーチェット病：2013年5月16日</p> <p>潰瘍性大腸炎：2013年6月14日</p> <p>非感染性の中間部，後部又は汎ぶどう膜炎：2016年9月28日</p> |
|---|

| |
|---|
| 変更の履歴 |
| <p>前回提出日</p> <p>2016年11月21日</p> |
| <p>変更内容の概要：</p> <p>1. 「5.1 医薬品安全監視計画の一覧」</p> <p>・ <u>節目となる予定の時期の修正，対象（特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査），及び特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査））</u></p> <p>・ <u>報告書の作成予定日の修正，対象（特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査），特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査），及び特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者を対象とした長期使用に関する調査））</u></p> <p>2. 「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」</p> <p>・ <u>節目となる予定の時期，対象（特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査，特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査），特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査），及び特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査））</u></p> <p>・ <u>報告書の作成予定日の修正，対象（特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査），特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査），及び特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者を対象とした長期使用に関する調査））</u></p> |
| <p>変更理由：</p> <p>1. <u>記載整備のため</u></p> <p>2. <u>記載整備のため</u></p> |

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、細胞性免疫反応を調節する TNFα の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。 ・非感染性ぶどう膜炎、関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）、尋常性乾癬・関節症性乾癬、クローン病、若年性特発性関節炎、強直性脊椎炎、腸管型ペーチェット病、及び潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験（以下、国内臨床試験とする。）において、1298 例中肺炎は 36 例（2.8%）、結核は 4 例（0.3%）、敗血症は 4 例（0.3%）の、因果関係が否定できない重篤な感染症が報告された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない重篤な感染症が報告され、その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ペーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI：Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での、重篤な感染症の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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投与期間中及び当該事象発現時の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. 医療関係者向け資材の作成と提供 <ul style="list-style-type: none"> ・適正使用ガイド <ol style="list-style-type: none"> 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な感染症に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。 |
| 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：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤を含む抗 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、致命的な例も報告された。 |

| | |
|-----------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・国内臨床試験において、因果関係が否定できないB型肝炎の再活性化の症例が報告された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できないB型肝炎の再活性化の症例が報告され、その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象としたWPAI調査（WPAI：Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での、B型肝炎の再活性化の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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、及び患者向医薬品ガイド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. 医療関係者向け資材の作成と提供 <ul style="list-style-type: none"> ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・B型肝炎の再活性化に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。 |
| <p>結核</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"> ・本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFαの生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。 ・結核既感染者では、本剤投与により症状の顕在化及び悪化の恐れがある。 ・国内臨床試験において、因果関係が否定できない結核は1298例中4例（0.3%）に確認された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない結核症例が報告され、その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） |

| | |
|------|--|
| | <p>5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査）</p> <p>6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査）</p> <p>7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査）</p> <p>8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査）</p> <p>9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI : Work Productivity and Activity Impairment））</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での、結核の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイド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. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・ 適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 結核に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。 |
| 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"> ・ 海外の臨床試験において、本剤を含む抗 TNF 療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。 ・ 国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない脱髄疾患が報告された。 |
| | <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"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI : Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での、脱髄疾患の発現状況を把握するために実施する。なお、中間部ぶどう膜炎では、中枢神経系の脱髄疾患への関与が考えられるため。</p> |
| | <p>リスク最小化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 |

| | |
|------------|---|
| | <p>意」，「重大な副作用」の項，及び患者向医薬品ガイド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，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・脱髄疾患に対する情報を，医療関係者等に対し確実に提供し，適正使用を推進する。 |
| 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"> ・海外の臨床試験において，抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められた。 ・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は1298例中1例（0.1%）が確認された。 ・国内製造販売後調査，及び自発報告において，因果関係が否定できないループス様症候群が報告された。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI：Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での，ループス様症候群の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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，及び患者向医薬品ガイド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. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ループス様症候群に対する情報を，医療関係者等に対し確実に提供し，適正使用を推進する。 |
| 重篤なアレルギー反応 | |

| | |
|--------------|---|
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内製造販売後調査，及び自発報告において，因果関係が否定できないアナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応が報告された。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI：Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での，重篤なアレルギー反応の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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，及び患者向医薬品ガイド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. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤なアレルギー反応に対する情報を，医療関係者等に対し確実に提供し，適正使用を推進する。 |
| <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"> ・間質性肺炎の既往歴のある患者では，間質性肺炎が増悪又は再発することがある。 ・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は 1298 例中 9 例（0.7%）で確認された。 ・国内製造販売後調査，及び自発報告において，因果関係が否定できない間質性肺炎が報告され，その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） |

| | |
|----------------|--|
| | <p>6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査）</p> <p>7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査）</p> <p>8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査）</p> <p>9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI : Work Productivity and Activity Impairment））</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での、間質性肺炎の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイド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. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・ 適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性肺炎に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。 |
| <p>重篤な血液障害</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"> ・ 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者では、血液疾患が悪化するおそれがある。 ・ 国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない重篤な血液障害が報告され、その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI : Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での、重篤な血液障害の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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」、「重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイド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. 医療関係者向け資材の作成と提供 |

| | |
|-------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・重篤な血液障害に対する情報を，医療関係者等に対し確実に提供し，適正使用を推進する。 |
| 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内製造販売後調査，及び自発報告において，因果関係が否定できない劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全が報告され，その中には致命的な転帰に至った症例も認められた。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI：Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での，劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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投与期間中及び当該事象発現時の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. 医療関係者向け資材の作成と提供 <ul style="list-style-type: none"> ・適正使用ガイド <ol style="list-style-type: none"> 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全に対する情報を，医療関係者に対し確実に提供し，適正使用を推進する。 |

| 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"> ・本剤を含む抗 TNF 製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。関節リウマチは慢性炎症性疾患であり、免疫抑制剤を長期間投与した場合、悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。 ・国内臨床試験において、因果関係が否定できない悪性腫瘍が報告された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない悪性腫瘍が報告された。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI：Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での、悪性腫瘍の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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投与期間中に悪性腫瘍の報告がある旨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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・悪性腫瘍に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。 |
| 乾癬の悪化及び新規発現 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤を含む抗 TNF 療法において、既存の乾癬の悪化若しくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。 ・国内臨床試験において、因果関係が否定できない乾癬の悪化及び新規発現が報告された。 ・国内製造販売後調査、及び自発報告において、因果関係が否定できない乾癬の悪化及び新規発現が報告された。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ペーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI : Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】 本剤における製造販売後での、乾癬の悪化及び新規発現の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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」, 「その他の副作用」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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 <ul style="list-style-type: none"> ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】 ・乾癬の悪化及び新規発現に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。</p> |
| サルコイドーシスの悪化 | |
| | <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、サルコイドーシスに伴うぶどう膜炎患者で、サルコイドーシスの悪化が報告された。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ペーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI : Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】 本剤における製造販売後での、サルコイドーシスの悪化の発現状況を把握するために実施する。</p> |

| | |
|------|--|
| | <p>リスク最小化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」、「その他の副作用」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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成と提供 <ul style="list-style-type: none"> ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・サルコイドーシスの悪化に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。 |
| 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"> ・本剤の投与により、本剤に対する抗体（抗アダリムマブ抗体）が産生されることがある。 ・国内臨床試験における産生率は、関節リウマチ 44.0%（メトトレキサート併用下では 19.3%）、尋常性乾癬 11.6%、強直性脊椎炎 16.0%、若年性特発性関節炎 20.0%（メトトレキサート併用下では 15.0%）、腸管型ベーチェット病 5.0%、クローン病 6.1%及び潰瘍性大腸炎 7.8%であった。 ・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では、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。 |
| | <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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） 2. 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） 3. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） 4. 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） 5. 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） 6. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） 7. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） 8. 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） 9. 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI：Work Productivity and Activity Impairment）） <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での、抗アダリムマブ抗体産生の状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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. 医療関係者向け資材の作成と提供 <ul style="list-style-type: none"> ・適正使用ガイド 2. 納入前の確実な情報提供 3. 市販直後調査による情報提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・抗アダリムマブ抗体産生に対する情報を、医療関係者等に対し確実に提供し、適正使用を推進する。 |

| | |
|----------------|--|
| 腸管狭窄（クローン病の場合） | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内臨床試験において，因果関係が否定できない腸管狭窄が報告された。 ・国内製造販売後調査，及び自発報告において，因果関係が否定できない腸管狭窄が報告された。 |
| | <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。 <p>1. 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査）</p> <p>【選択理由】</p> <p>本剤における製造販売後での，クローン病における腸管狭窄の発現状況を把握するために実施する。</p> |
| | <p>リスク最小化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」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。 <p>1. 医療関係者向け資材の作成と提供</p> <ul style="list-style-type: none"> ・適正使用ガイド <p>2. 納入前の確実な情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クローン病における腸管狭窄に対する情報を，医療関係者等に対し確実に提供し，適正使用を推進する。 |

| |
|---------|
| 重要な不足情報 |
|---------|

| |
|------|
| 該当なし |
|------|

1.2. 有効性に関する検討事項

| | |
|------------------------------|---|
| 非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する有効性 | |
| | 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有効性を確認するため。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： ・特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎を対象とした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： 本剤を非感染性ぶどう膜炎患者に長期使用した際の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する。内容及び手法の概要については、後述の「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項に記載した。 |
| 腸管型ベーチェット病に関する有効性 | |
| | 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： ・特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤を使用した腸管型ベーチェット病患者全例における以下の事項を把握することを目的とする。①未知の副作用（特に重要な副作用について）、②使用実態下における副作用の発現状況、③安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因 内容及び手法の概要については、後述の「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項に記載した。 |
| 潰瘍性大腸炎患者を対象とした長期使用に関する有効性 | |
| | 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有効性を確認するため。 |
| | 有効性に関する調査・試験の名称： ・特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤を使用した潰瘍性大腸炎患者における以下の事項を把握することを目的とする。①未知の副作用（特に重要な副作用について）、②使用実態下における副作用の発現状況、③安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因 内容及び手法の概要については、後述の「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項に記載した。 |
| 強直性脊椎炎に関する有効性 | |
| | 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： ・特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤を使用した強直性脊椎炎患者全例における以下の事項を把握することを目的とする。①未知の副作用（特に重要な副作用について）、②使用実態下における副作用の発現状況、③安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握。 内容及び手法の概要については、後述の「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項に記載した。 |
| 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する有効性 | |
| | 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： ・特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） |

| | |
|------------------------|--|
| | <p>調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤を使用した多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者全例における以下の事項を把握することを目的とする。①未知の副作用（特に重要な副作用について），②使用実態下における副作用の発現状況，③安全性，有効性等に影響を与えると考えられる要因 内容及び手法の概要については，後述の「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項に記載した。</p> |
| クローン病を対象とした長期使用に関する有効性 | |
| | <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長期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： ・ 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査）</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： 本剤をクローン病患者に長期使用した際の安全性（特に悪性腫瘍，重篤な感染症等の発現状況）及び有効性に関する情報を収集し，安全性，有効性についての確認，検討を行うことを目的とする。内容及び手法の概要については，後述の「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項に記載した。</p> |

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、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行） | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） | |
| | <p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，B型肝炎の再活性化，結核，脱髄疾患，ループス様症候群，重篤なアレルギー反応，間質性肺炎，重篤な血液障害，劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全，悪性腫瘍，乾癬の悪化及び新規発現，サルコイドーシスの悪化，免疫原性</p> <p>【目的】 非感染性ぶどう膜炎患者に長期使用した際の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する。</p> <p>【実施計画案】 実施期間：2016年10月11日～2020年6月30日 登録期間：2016年10月11日～2018年6月30日 調査予定症例数：250例 実施方法：中央登録方式にて実施する。 重点調査項目：重篤な感染症，B型肝炎の再活性化，結核，脱髄疾患，ループス様症候群，重篤なアレルギー反応，間質性肺炎，重篤な血液障害，劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全 観察期間：本剤投与開始後1年間とする。観察期間終了後，投与中止の有無に限らず，投与開始2年後までを追跡調査期間と設定し，追跡調査を実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】 臨床試験において，日本人のデータが限られているため，日本人における安全性について検討を行う。非感染性ぶどう膜炎では長期管理が必要であるため，1年間の観察期間とした。悪性腫瘍に関しては，本剤の他の適応症と同様に，2年間の観察期間とした。 症例数の設定根拠：本剤の重要な特定されたリスクの1つである重篤な感染症の本調査における発現率を，過去の調査の発現率から約2.3%（234/10167）95%信頼区間を±2.0%と設定した時，必要な安全性解析対象症例数は216例であることから，脱落例を考慮して250例と設定した。</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"> ・最終集計時：収集した全登録症例のデータを固定した段階で最終集計を実施する。 ・安全性定期報告ごとに，安全情報について包括的な検討を行うため。 <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】 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討項目について，好発時期やリスク要因が明確になった場合には，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。 |
| 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） | |
| | 実施期間：承認日から6ヵ月間 評価，報告の予定期間：調査終了から2ヵ月間 |
| 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） | |
| | <p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，B型肝炎の再活性化，結核，脱髄疾患，ループス様症候群，重篤なアレルギー反応，間質性肺炎，重篤な血液障害，劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全，悪性腫瘍，乾癬の悪化及び新規発現，サルコイドーシスの悪化，免疫原性</p> |

| | |
|-----------------------------------|---|
| | <p>【目的】 本剤を使用した腸管型ベーチェット病患者全例における以下の事項を把握することを目的とする。</p> <p>① 未知の副作用（特に重要な副作用について） ② 使用実態下における副作用の発現状況 ③ 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因</p> <p>【実施計画】 調査期間：2013年5月16日から2017年5月15日（再審査期間終了） 登録期間：2013年5月16日から2015年8月15日（登録期間終了後は使用記録にて患者情報を収集する） 調査予定症例数：全例 実施方法：中央登録方式による全例調査 重点調査項目：感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤投与後に発現する安全性情報については、好発時期やリスク要因について、十分な検討が出来ていないため、これらの検討を行う。 症例数設計の根拠：本剤の腸管型ベーチェット病の適応症は、本邦が世界初である。また、臨床試験がオープン試験で20例のみの成績であることを踏まえ、全例調査とした。</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"> ・全登録症例についてデータ固定が終わった段階で最終報告を行う。 ・安全性定期報告ごとに、安全情報について包括的な検討を行う。 <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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、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。 |
| <p>特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査）</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、B型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性</p> <p>【目的】 本剤を使用した潰瘍性大腸炎患者における以下の事項を把握することを目的とする。</p> <p>①未知の副作用（特に重要な副作用について） ②使用実態下における副作用の発現状況 ③安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因</p> <p>【実施計画】 調査期間：2013年7月から2018年3月 登録期間：2013年7月から2016年7月 登録症例数が調査予定症例数に達する場合は、登録期間及び調査期間を短縮する。 調査予定症例数：1500例 実施方法：中央登録方式 重点調査項目：感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎 なお、腸管感染症発現時には、可能な限り、原因となったウイルス若しくは菌を調査する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> |

| | |
|----------------------------------|---|
| | <p>本剤投与後に発現する安全性情報については、好発時期やリスク要因について、十分な検討が出来ていないため、これらの検討を行う。</p> <p>症例数設定の根拠：</p> <p>本調査においては、実臨床での調査であることから、抗 TNFα 製剤の使用経験のある症例の登録の割合が高くなることを予想される。このような患者が登録されることにより、脱落率も国内臨床試験時よりも高率になることを考慮し、52 週時点の脱落率を 70% の場合で算出した。次に、クローン病の全例調査において、有効性評価項目である CDAI の記載がなかった例数が全体の約 30% であったことから、Mayo スコアの評価がされない割合を 30%、寛解率を 30%、95% 信頼区間の推定精度を $\pm 5\%$ とし、症例数を 1500 例と設定した。なお、国内臨床試験において重要な有害事象として結核が 1 例 (1/177 例, 0.6%) 発現しており、この発現率を基準として 1500 例を集積した場合、発現率の 95% 信頼区間は 0.3 から 1.1% となり評価が可能である。</p> <p>次に、抗 TNFα 製剤の使用歴の有無別について、上記 1500 例で設定した時の寛解率の精度の検討を行った。検討時の条件については、以下の条件を設定した。本剤クローン病の全例調査のデータから、抗 TNFα 製剤使用歴の有無別の割合が、使用歴あり 80%、使用歴なし 20% であった。クローン病の承認直後は、前治療薬の抗 TNFα 製剤の無効例等の待機症例が多く存在したことから、本調査でも同様の比率で登録される可能性が考えられる。従って、本調査における抗 TNFα 製剤使用率も同程度とし、使用歴あり 80%、使用歴なし 20% と設定した。52 週時の Mayo スコアの寛解率について、抗 TNFα 製剤の使用歴ありの寛解率を海外臨床試験 (M06-827 試験) のデータから 10%、使用歴なし群の寛解率を上記 1500 例を算出した際に用いた 30% と設定した。</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"> ・全登録症例についてデータ固定が終わった段階で最終報告を行う。 ・安全性定期報告ごとに、安全情報について包括的な検討を行う。 <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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、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。 |
| <p>特定使用成績調査 (強直性脊椎炎に関する全例調査)</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症、B 型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性</p> <p>【目的】</p> <p>本剤を使用した強直性脊椎炎患者全例における以下の事項を把握することを目的とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 未知の副作用 (特に重要な副作用について) ② 使用実態下における副作用の発現状況 ③ 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因 <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：2010 年 10 月 27 日から 2017 年 5 月 28 日 登録期間：2010 年 10 月 27 日から 2015 年 5 月 28 日 調査予定症例数：100 例</p> <p>100 例登録後も、規制当局の最終評価が得られるまで患者登録を継続する。</p> <p>実施方法：中央登録方式による全例調査。</p> <p>観察期間：本剤投与開始後 24 週間とする。観察期間終了後、投与中止の有無に限らず、投与開始 2 年後までを追跡調査期間と設定し、追跡調査を実施する。</p> <p>重点調査項目：感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うつ血性心不全、間質性肺炎</p> <p>【実施計画の根拠】</p> |

| | |
|---|--|
| | <p>本剤投与後に発現する安全性情報については、好発時期やリスク要因について、十分な検討が出来ていないため、これらの検討を行う。</p> <p>症例数設定の根拠：強直性脊椎炎患者を対象とした国内臨床試験における重篤な感染症の発現率は4.9% (2/41 例) であり、95%の確率で少なくとも1例の重篤な感染症を検出できる例数は約60例である。しかしながら、本調査では未知の副作用の検出も目的としていることから、実施可能症例数を考慮した上で、3%の頻度で発現する副作用を95%の確率で検出できる症例数として約100例を設定した。</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"> ・観察期間24週時の調査票100例を収集・固定した段階で中間報告を行う。 ・全登録症例について調査票（観察期間24週間）のデータ固定が終わった段階で観察期間24週間の報告を行う。 ・全登録症例について追跡調査期間のデータ固定が終わった段階で最終報告を行う。 ・安全性定期報告ごとに、安全情報について包括的な検討を行う。 <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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、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。 |
| <p>特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査）</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症、B型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性</p> <p>【目的】</p> <p>本剤を使用した多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者全例における以下の事項を把握することを目的とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 未知の副作用（特に重要な副作用について） ② 使用実態下における副作用の発現状況 ③ 安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因 <p>【実施計画】</p> <p>調査期間：2011年07月01日～2018年2月26日 登録期間：2011年07月01日～2016年2月26日 調査予定症例数：100例</p> <p>100例登録後も、規制当局の最終評価が得られるまで患者登録を継続する。</p> <p>実施方法：中央登録方式による全例調査</p> <p>観察期間：本剤投与開始後24週間とする。観察期間終了後、投与中止の有無に限らず、投与開始2年後までを追跡調査期間と設定し、追跡調査を実施する。</p> <p>重点調査項目：感染症、結核、悪性腫瘍、投与部位反応、自己免疫疾患、汎血球減少、脱髄疾患、うっ血性心不全、間質性肺炎</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤投与後に発現する安全性情報については、好発時期やリスク要因について、十分な検討が出来ていないため、これらの検討を行う。</p> <p>症例数設定の根拠：2007年の厚生労働科学研究「小児慢性特定疾患治療研究事業の登録・管理・評価に関する研究」によると、登録患者数は1723人である。潜在症例を勘案すると、推定患者数は4,000人と考えられる。その25%が多関節型若年性特発性関節炎と考えられ、メトトレキサート療法による不応例は25～30%とされている。生物学的製剤の適応となるのは、このメトトレキサート不応例の約270例であるが、多関節型若年性特発性関節炎の新患者数から実施可能性を考慮し、登録例数を100例と設定した。</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"> ・全登録症例について調査票（観察期間 24 週間）のデータ固定が終わった段階で観察期間 24 週間の中間報告を行う。 ・全登録症例について追跡調査期間のデータ固定が終わった段階で最終報告を行う。 <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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、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。 |
| <p>特定使用成績調査（クローン病を対象とした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、B 型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性、腸管狭窄（クローン病の場合）</p> <p>【目的】</p> <p>本剤をクローン病患者に長期使用した際の安全性（特に悪性腫瘍、重篤な感染症等の発現状況）及び有効性に関する情報を収集し、安全性、有効性についての確認、検討を行うことを目的とする。</p> <p>【実施計画】</p> <p>登録期間：2011 年 11 月から 2013 年 10 月 調査期間：2011 年 11 月から 2017 年 3 月 調査予定症例数：500 例 実施方法：中央登録方式 重点調査項目：悪性腫瘍、重篤な感染症等</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤投与後に発現する安全性情報については、好発時期やリスク要因について、十分な検討が出来ていない。これらの検討を行うとともに、現在得られていない長期投与時の情報（特に悪性腫瘍、感染症等の発現状況）を収集し、長期投与に伴い注意すべきリスクの特定等を実施する。</p> <p>症例数の設定根拠：本剤の承認時点でのクローン病患者を対象とした国内外の臨床試験における悪性腫瘍の発現頻度は、それぞれ 1.1%（1/90）及び 1.1%（16/1459）であり、国内外とも悪性腫瘍の発現頻度が約 1.0%であった。このことから、悪性腫瘍の発現例を少なくとも 1 例、95%以上の確率で検出するために、調査予定症例数を約 300 例とした。観察期間中の中止・脱落例を見込んで登録症例数を 500 例とした。</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"> ・再審査終了日(2016 年 4 月 15 日)までにデータ固定された症例について中間報告を行う。 ・全登録症例について データ固定が終わった段階で最終報告を行う。 ・安全性定期報告ごとに、安全情報について包括的な検討を行うため。 <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の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、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。 |
| <p>特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査）</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症、B 型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発</p> |

| | |
|--|--|
| | <p>現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性</p> <p>【目的】 日常診療実態下において、日本人関節リウマチ患者を対象として本剤と高用量（≥ 12 mg/週）メトトレキサートの併用時における安全性及び有効性を把握することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2012年9月から2017年3月 登録期間：2012年9月から2014年12月 調査予定症例数：350例 実施方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤投与後に発現する安全性情報については、好発時期やリスク要因について、十分な検討が出来ていない。これらの検討を行うとともに、104週間の経過観察を実施することで、現在得られていない長期投与時の情報を収集し、長期投与に伴い注意すべきリスクの特定等を実施する。</p> <p>症例数の設定根拠：本剤の投与開始52週後の Disease Activity Score 28 が 2.6 未満である症例を 55%（文献値 42.7% * に対して期待する観察値 55%，推計差 12.3%）であると推定し、有意水準 5%（両側），検出力 90% で検出する為に必要な症例数は 171 例である。本剤の使用成績調査（観察期間 24 週間）における脱落率が約 32% であったことから本調査における投与 52 週間の脱落率を 50% と仮定し、調査予定症例数を 350 例とした。</p> <p>*引用文献 T. Takeuchi, Y. Tanaka, Y. Kaneko et al., Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice; HARMONY study, Mod Rheumatol. 22: 327-338, 2012</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・全登録症例について 104 週間のデータ固定が終わった段階で最終報告を行う。</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】 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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性検討項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、資料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。 |
| <p>特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査（WPAI：Work Productivity and Activity Impairment））</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、B型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性</p> <p>【目的】 賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象に、本剤使用実態下における、投与後 24 週時の労働生産性への影響、有効性及び安全性を把握することを目的とする。</p> <p>【実施計画】 調査期間：2014年12月から2017年3月 登録期間：2014年12月から2016年9月 登録症例に達する場合は、登録期間及び調査期間を退縮する。 調査予定症例数：130例 実施方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤投与後に発現する安全性情報については、好発時期やリスク要因について、十分な検討が出来ていないため、これらの検討を行う。</p> |

症例数設定根拠：米国・カナダにおける乾癬患者 557 例（関節症性乾癬（PsA）137 例を含む）を対象とした仕事の生産性および活動障害の状況に係わる過去の調査では、本剤投与前と投与 16 週後の WPAI の overall work impairment（OWI）の変化量は -13.4 ± 23.8 （平均±標準偏差）であった*。本調査においても、同様の OWI の変化量を示すことを推定して、有意水準 5%（両側）、検出力 80%で検出するために必要な症例数を 87 例と算出した。また、本剤の尋常性乾癬および関節症性乾癬に対する全例調査において、関節症性乾癬の脱落率は約 20%であったこと、本剤の関節リウマチに対する特定使用成績調査において、賃金労働者における OWI 評価可能率は、約 85%であった。本調査において、24 週後の脱落率を 20%、OWI 評価可能率を 85%と仮定した場合、必要症例数は 128 例である。これより、本調査の予定症例数を 130 例に設定した。

*:Alexa Boer Kimball et al. J Am Acad Dermatol 2012;66:e67-76

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・全登録症例についてデータ固定が終わった段階で最終報告を行う。
- ・安全性定期報告時、安全情報について包括的な検討を行う。

【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。

- ・安全性検討項目について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査）を参照 |
| 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） | |
| | 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（腸管型ベーチェット病に関する全例調査）を参照 |
| 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） | |
| | 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（潰瘍性大腸炎患者を対象とした長期使用に関する調査）を参照 |
| 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） | |
| | 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（強直性脊椎炎に関する全例調査）を参照 |
| 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） | |
| | 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（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査）を参照 |
| 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する有効性） | |
| | 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（クローン病を対象とした長期使用に関する有効性）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 | |
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要：添付文書、及び患者向医薬品ガイドの作成・改訂による情報提供 | |
| 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）の作成と提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、B型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性、腸管狭窄（クローン病の場合）</p> <p>【目的】 上記安全性検討項目に関する注意喚起、及び適切な診断・治療のための本剤の使用方法に関する情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 ・本剤を使用、あるいは今後使用予定の医療関係者等にMRが提供、説明し、本剤の適正使用を推進する。</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、及び各製造販売後調査結果報告書作成時点で、副作用の発現傾向、当該資材の配布状況等を確認し、リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には、当該資材の改訂、資材配布方法の検討、又は新たな対策資材の作成を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |
| 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、B型肝炎の再活性化、結核、脱髄疾患、ループス様症候群、重篤なアレルギー反応、間質性肺炎、重篤な血液障害、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、肝不全、悪性腫瘍、乾癬の悪化及び新規発現、サルコイドーシスの悪化、免疫原性、腸管狭窄（クローン病の場合）</p> <p>【目的】 本剤の適正使用を促進し、安全性を確保する。</p> <p>【具体的な方法】 本剤を始めて使用する医師、医療機関に対して、本剤を投与する前には安全対策資材を用いて情報提供を行う。特に、既に本剤が納入されている医療機関において、非感染性ぶどう膜炎の治療を目的として眼科で本剤が投与される医療機関に確実な情報提供を実施するために、日本眼炎症学会が作成を予定しているガイドライン等で設定する医師及び施設要件について、承認時の医療機関向けのダイレクトメール、眼科関連雑誌への広告掲載及び同学会セミナー等でのアナウンスにより、眼科領域に広く情報提供を行い、当該ガイドラインの遵守を依頼し、ぶどう膜炎に対する本剤の適正使用を実施する。その上で、本剤が納入されている眼科のある施設では、書面にて薬剤部等に対してぶどう膜炎に関するガイドラインが作成される予定であることを説明するとともに、ぶどう膜炎に対して本剤が使用される予定が判明した場合には、医薬情報担当者等に連絡をもらえるように徹底する。連絡を受けた場合には、医薬情報担当者が当該施設の眼科を訪問し、安全対策資材を用いて確実に情報提供を実施する予定である。なお、本剤がぶどう膜炎患者に使用される際の医師要件及び施設要件に該当しない場合には、ガイドラインを遵守した使用を依頼する。</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に、各安全性検討項目の発現状況から、更新について検討する。</p> |
| 自己投与に関する資材の作成及び提供 | |
| | <p>【目的】 患者が、本剤の自己注射の安全性に関する情報の理解と、自己注射の方法を理解することを目的とする。</p> <p>【具体的な方法】 「ヒュミラ®自己注射のためのガイドブック」を作成・配布し、医療機関に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に，各安全性検討項目の発現状況から，更新について検討する。</p> |
| 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） | |
| | <p>実施期間：承認日から6ヵ月間 評価，報告の予定期間：調査終了から2ヵ月以内</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 |
| 特定使用成績調査（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） | 250 例/250 例 | ・安全性定期報告時 | 2016 年 10 月より実施 | 最終報告：2020 年 12 月 |
| 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） | 該当せず | 承認日から 6 ヶ月間 | 承認時より実施中 | 承認日から 8 ヶ月後 |
| 特定使用成績調査（腸管型ペーチェット病に関する全例調査） | 全例/全例 | ・安全性定期報告時 | 2013 年 05 月 16 日より実施* | 最終報告：2017 年 8 月 |
| 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者に関する長期調査） | 1500 例/1500 例 | ・安全性定期報告時 ・最終報告：2018 年 7 月予定 | 2013 年 7 月より実施* | ・最終報告：2018 年 7 月予定 |
| 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） | 100 例/全例 | ・最終報告（観察及び追跡調査期間 2 年間）：2018 年予定 | 2010 年 10 月 27 日より実施* | ・最終報告（観察及び追跡調査期間 2 年間）：2018 年 5 月予定 |
| 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） | 100 例/全例 | ・中間報告（観察期間 24 週間）：2018 年予定 ・最終報告（観察及び追跡調査期間 2 年間）：2018 年 8 月予定 | 2011 年 07 月 01 日より実施* | ・中間報告（観察期間 24 週間）：2018 年予定 ・最終報告（観察及び追跡調査 2 年間）：2018 年 8 月予定 |
| 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） | 500 例/500 例 | ・最終報告：2018 年 8 月予定 | 2011 年 11 月より実施* | ・最終報告：2018 年 8 月予定 |
| 特定使用成績調査（関節リウマチ患者を対象とした高用量メトトレキサート併用時における安全性及び有効性の調査） | 350 例/350 例 | ・最終報告（観察期間 104 週間）：2017 年 11 月予定 | 2012 年 9 月より実施* | ・最終報告：2017 年 11 月予定 |
| 特定使用成績調査（賃金労働就労に従事する関節症性乾癬患者を対象とした WPAI 調査 －（WPAI：Work Productivity and Activity Impairment） | 130 例/130 例 | ・最終報告：2018 年 10 月予定 | 2014 年 12 月より実施* | ・最終報告：2018 年 10 月予定 |

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

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（非感染性ぶどう膜炎患者を対象とした長期使用に関する調査） | 250 例/250 例 | ・安全性定期報告時 | 2016 年 10 月より実施 | <u>最終報告：2020 年 12 月</u> |
| 特定使用成績調査（腸管型ベーチェット病に関する全例調査） | 全例/全例 | ・安全性定期報告時 | 2013 年 05 月 16 日より実施* | <u>最終報告：2017 年 8 月</u> |
| 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎患者を対象とした長期使用に関する調査） | 1500 例/1500 例 | ・安全性定期報告時 ・最終報告： <u>2018 年 7 月予定</u> | 2013 年 7 月より実施* | ・最終報告： <u>2018 年 7 月予定</u> |
| 特定使用成績調査（強直性脊椎炎に関する全例調査） | 100 例/全例 | ・最終報告（観察及び追跡調査期間 2 年間）： <u>2018 年 5 月予定</u> | 2010 年 10 月 27 日より実施* | ・最終報告（観察及び追跡調査期間 2 年間）： <u>2018 年 5 月予定</u> |
| 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に関する全例調査） | 100 例/全例 | ・中間報告（観察期間 24 週間）： <u>2018 年 7 月予定</u> ・最終報告（観察及び追跡調査期間 2 年間）： <u>2018 年 8 月予定</u> | 2011 年 07 月 01 日より実施* | ・中間報告（観察期間 24 週間）： <u>2018 年 7 月予定</u> ・最終報告（観察及び追跡調査 2 年間）： <u>2018 年 8 月予定</u> |
| 特定使用成績調査（クローン病を対象とした長期使用に関する調査） | 500 例/500 例 | ・最終報告： <u>2018 年 8 月予定</u> | 2011 年 11 月より実施* | ・最終報告： <u>2018 年 8 月予定</u> |

*医薬品リスク管理計画策定以前より開始

5.3. リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--|---------------------------------------|----------|
| 添付文書を作成し、必要に応じて改訂するとともに、医療従事者に情報を提供する。 | | |
| 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 |
| 医療関係者向け資材の作成と提供 ・適正使用ガイド | 安全性定期報告書提出時 | 実施中 |
| 納入前の確実な情報提供 | 安全性定期報告書提出時 | 実施中 |
| 自己投与に関する資材の作成及び提供 ・自己注射のためのガイドブック | 安全性定期報告書提出時 | 実施中 |
| 市販直後調査（適応症 非感染性ぶどう膜炎） | 実施期間：承認日から6ヵ月間 評価の予定時期：調査終了から2ヵ月以内 | 承認時より実施中 |