

シムジア皮下注200mg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ユーシービージャパン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。

ユーシービージャパン株式会社

シムジア皮下注 200mg 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	シムジア皮下注200mg シリンジ	有効成分	セルトリズマブ ペゴル
製造販売業者	ユーシービージャパン株式会社	薬効分類	TNF α 阻害薬
提出年月日		平成27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
結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症	3	リンパ腫等を含む悪性腫瘍	8	該当なし	11
重篤なアレルギー反応	4	免疫原性	8		
脱髄疾患	4	乾癬の発現及び悪化	9		
重篤な血液障害(汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等)	5	心不全の増悪	10		
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群	6				
間質性肺炎	6				
1.2. 有効性に関する検討事項					12頁
使用実態下における有効性					

↓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	
開発から製造販売後までの一貫した安全対策を行うため、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安全性情報(有害事象)について総合的かつ統一的に評価検討し、薬剤の安全性プロファイルについて継続的にモニタリングを行う。	13
追加の医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	13
特定使用成績調査(長期及び悪性腫瘍、重篤感染症に関する調査)【長期使用に関する調査】	13
特定使用成績調査(セルトリズマブ ペゴルの関節リウマチ患者に対する長期継続投与試験終了後の有効性及び安全性(悪性腫瘍及び重篤感染症)に関する調査)【長期継続投与試験完了症例における1年後の follow-up 調査】	14

3. 有効性に関する調査・試験の概要	頁
使用成績調査	15

↓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	16
追加のリスク最小化活動	
適正使用のための資材の作成と提供(適正使用ガイド、安全対策マニュアル)	16
患者向け資材の作成と提供(シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ)	16
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	16

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

2015年6月9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八丁目 17 番 1 号

氏名：ユーシービージャパン株式会社

代表取締役社長 神原 政信

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	2012年12月25日	薬効分類	873999
再審査期間	8年間	承認番号	22400AMX01488000
国際誕生日	2007年9月7日		
販売名	シムジア皮下注 200 mg シリンジ		
有効成分	セルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え)		
含量及び剤型	含量：1 シリンジ (1 mL) 中 200 mg 含有 剤型：注射剤 (プレフィルドシリンジ)		
用法及び用量	通常、成人にはセルトリズマブ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 400 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以後 1 回 200 mg を 2 週間の間隔で皮下注射する。 なお、症状安定後には、1 回 400 mg を 4 週間の間隔で皮下注射できる。		
効能又は効果	関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)		
承認条件	適切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、感染症の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。 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	2012年12月25日に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」の効能・効果で承認取得。 2015年5月26日に「関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)」の効能・効果で承認事項の一部変更承認を取得。 再審査期間：2012年12月25日～2020年12月24日		

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	
結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤が TNFαを抑制することにより、宿主の防御機構に影響を与える可能性があり、既存の感染症を増悪又は顕在化させるおそれがある。また、抗 TNFα 製剤により、重篤な感染症の発現率が増加することが示されており（Curtis et al, 2007）、免疫抑制療法及び抗 TNFα 製剤を含む生物学的製剤を使用しているリウマチ患者において B 型肝炎再燃が報告されている（Calabrese et al, 2004; Michel et al, 2003; Oniankitan et al, 2004; Ostuni et al, 2003）。</p> <p>国内全試験^{注1)}において、セルトリズマブ ペゴル（以下、「CZP」）群に結核の報告はなかった。重篤な感染症は、国内プラセボ対照試験^{注2)}においてプラセボ群 1 例（0.5 %）、CZP 群 8 例（2.3 %）、国内全試験において 22 例（4.2 %）報告された。また、真菌、日和見及びまれな感染症として重篤なニューモシスティスジロヴェシ肺炎 2 例（国内全試験の 0.4 %）が報告された。</p> <p>早期関節リウマチプラセボ対照試験^{注3)}では結核の報告はなかったが、重篤な感染症がプラセボ群 7 例（4.5%）、CZP 群 5 例（3.1%）で報告された。また、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎は、プラセボ群及び CZP 群でそれぞれ各 3 例（1.9%）報告された。さらに、B 型肝炎 DNA 測定値陽性が CZP 群で 1 例（0.6%）報告された。</p> <p>また、製造販売後においてもニューモシスティスジロヴェシ肺炎が認められている。</p> <p>海外プラセボ対照試験^{注4)}において、重篤な感染症として結核はプラセボ群 0 例、CZP 群 9 例（0.3 %）報告された。海外全試験において、結核は 50 例（1.2 %）報告された。海外プラセボ対照試験において、重篤な有害事象のうち最も多かった器官別大分類は「感染症および寄生虫症」であり、プラセボ群 0.6 %、CZP 群 3.5 %であった。海外全試験^{注4)}において重要な日和見感染 12 例が報告された（口腔、咽頭、膣カンジダ症を除いた真菌性消化管感染、真菌性気道感染、尿路感染、ゲオトリクム感染、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎）。</p> <p>注1) 国内全試験：MTX 併用時の有効性検証試験（CDP870-041 試験）、MTX 非併用時の有効性検証試験（RA0006 試験）、MTX 併用時の長期継続投与試験（CDP870-071 試験）および MTX 非併用時の長期継続投与試験（RA0007 試験）の 4 試験を合わせた総称</p> <p>注2) 国内プラセボ対照試験：MTX 併用時の有効性検証試験（CDP870-041 試験）および MTX 非併用時の有効性検証試験（RA0006 試験）の 2 試験を合わせた総称</p> <p>注3) 早期関節リウマチプラセボ対照試験：早期関節リウマチに対する有効性検証試験（RA0096 試験）</p> <p>注4) 海外プラセボ対照試験：関節リウマチグローバル開発プログラムにおいて実施されたプラセボ対照試験</p> <p>注5) 海外全試験：関節リウマチグローバル開発プログラムにおける全ての試験</p> <p>※ Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, et al. Risk of serious infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor α antagonists. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007;56:1125-33.</p> <p>Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2004;63(Suppl 2):18-24.</p> <p>Michel M, Duvoux C, Hezode C, Cherqui D. Fulminant hepatitis after infliximab in a patient with hepatitis B virus treated for an adult onset still's disease. <i>J Rheumatol.</i> 2003;30:1624-5.</p> <p>Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlatsky JM, et al. infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. <i>J Rheumatol.</i> 2004;31:107-9.</p> <p>Ostuni P, Botsios C, Punzi L, Sfriso P, Todesco S. Hepatitis B reactivation in a chronic hepatitis B surface antigen carrier with rheumatoid arthritis treated with infliximab and low dose methotrexate. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2003;62:686-7.</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 	

	<ul style="list-style-type: none"> ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施中である。 1. 使用成績調査 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） 3. 特定使用成績調査（長期継続投与試験完了症例における1年後のfollow-up調査） <p>【選択理由】 下記リスク最小化活動下における感染症またはB型肝炎再燃の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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て注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） 2. 患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ） 3. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 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】 臨床試験及び製造販売後における感染症の発現状況に関する情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>重篤なアレルギー反応</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>薬剤に関連したアレルギー反応は日常診療において一般的であり、本剤によるアレルギー反応の大部分の反応は次のとおり軽度なものであるが、時に致死的な非常に重度なアレルギー反応が起こることがあり注意を要するため。</p> <p>国内全試験において、即時型及び遅発型のアレルギー反応が少数例認められ、これらの事象はいずれも軽度又は中等度であった。また、注射部位反応の発現率は低く、国内プラセボ対照試験のCZP群の発現率が3.1%（プラセボ群0.5%）と、抗TNFα製剤としては低かった。</p> <p>早期関節リウマチプラセボ対照試験においても同様の結果であった。</p> <p>また、製造販売後においてもアレルギー反応が認められている。</p> <p>海外全試験において本剤投与後にアレルギー反応と関連すると考えられる重篤な血管浮腫（1例、0.04%）、呼吸困難（3例、0.1%）、低血圧（2例、0.1%）、発疹（2例、0.1%）、血清病（1例、0.04%）及び蕁麻疹（2例、0.1%）といった徴候はほとんど認められていない。</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"> ・通常のアレルギー監視活動 ・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施中である。 - 使用成績調査 <p>【選択理由】 下記リスク最小化活動下における過敏性反応の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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記載して注意喚起を行う。 ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） 2. 患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ） 3. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 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】 本剤の重篤なアレルギー反応の発生状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>脱髄疾患</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤を含む抗TNFα製剤の海外の臨床試験及び海外製造販売後報告において、脱髄疾患（多発性硬化症</p>

	<p>を含む) の臨床症状・画像診断上の発現もしくは悪化が報告されている。また、他の抗 TNFα 製剤における臨床試験において、多発性硬化症の活動性が増加したとの報告がある。</p> <p>国内全試験において、脱髄性疾患は報告されておらず、早期関節リウマチプラセボ対照試験でも報告されていない。</p> <p>製造販売後では多発性硬化症が 1 例報告されている。</p> <p>海外の臨床試験において多発性硬化症、視神経炎、ギラン・バレー症候群、横断性脊髄炎等の脱髄様疾患の報告はなかった。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <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、以下を実施中である。 <ul style="list-style-type: none"> - 使用成績調査 【選択理由】 下記リスク最小化活動下における脱髄疾患の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <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て注意喚起を行う。 ・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. 適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） 2. 患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ） 3. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 本剤によると考えられる脱髄疾患の発現状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
	<p>重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）</p>
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤を含む抗 TNFα 製剤において、汎血球減少症、再生不良性貧血等を含む重篤な血液障害が報告されている。TNFα が造血機能に及ぼす影響は不明であるが、造血機能に対する重要な生理学的制御因子である可能性が示唆されている。</p> <p>国内プラセボ対照試験において CZP 群で報告された重篤な血液学的事象は骨髄機能不全、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病及び血小板減少症各 1 例（0.3 %）、プラセボ群では白血球減少症 1 例（0.5 %）であった。国内全試験において新たに重篤として報告された事象はなかった。</p> <p>早期関節リウマチプラセボ対照試験では重篤な血液学的事象の報告はなかった。</p> <p>製造販売後においては、重篤な血液学的事象が認められている。</p> <p>海外プラセボ対照試験の CZP 群において貧血 2 例（プラセボ群 1 例）、汎血球減少症 2 例、白血球減少症 1 例（いずれも重篤）が報告された。更に、海外全試験 CZP 群において貧血 4 例、汎血球減少症 2 例、血小板減少症 3 例（いずれも重篤）が報告された。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <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、以下を実施中である。 <ul style="list-style-type: none"> - 使用成績調査 【選択理由】 下記リスク最小化活動下における再生不良性貧血、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症及び汎血球減少症の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <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記載して注意喚起を行う。 ・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. 適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） 2. 患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ） </p>

	<p>3. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 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】 本剤によると考えられる再生不良性貧血、好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症及び汎血球減少症の発現状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 海外プラセボ対照試験の CZP 群においてループス様症候群が 3 例 (0.1 %) 報告された。プラセボ群にループス様症候群の報告はなかった。海外全試験の CZP 群において全身性エリテマトーデス 1 例 (0.1 %未満)、全身性エリテマトーデス皮疹 2 例 (0.1 %未満)、皮膚エリテマトーデス 1 例 (0.1 %未満) が報告された。また、DNA 抗体 2 例 (0.1%未満)、DNA 抗体陽性 16 例 (0.4 %)、二本鎖 DNA 抗体 2 例 (0.1%未満)、抗核抗体陽性 31 例 (0.8 %)、抗核抗体増加 31 例 (0.8 %) が報告された。 TNFα は免疫機能において重要な役割を果たしており、免疫不全の基礎疾患があり、抗 TNFα 製剤の治療を受けている患者では、二次的な自己免疫障害の発現リスクが増加する可能性があるため。 国内全試験において、ループス症候群又はループス様症候群は報告されていない。また、早期関節リウマチプラセボ対照試験でも報告はなかった。 製造販売後においては全身性エリテマトーデスが認められている。</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、以下を実施中である。 <ul style="list-style-type: none"> - 使用成績調査 <p>【選択理由】 下記リスク最小化活動下におけるループス及びループス様疾患の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意、重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 ・ 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. 適正使用のための資材の作成と提供 (適正使用ガイド、安全対策マニュアル) 2. 患者向け資材の作成と提供 (シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ) 3. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 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】 本剤によると考えられるループス及びループス様疾患発現状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>
<p>間質性肺炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 国内プラセボ対照試験 CZP 群において間質性肺疾患が 2 例 (0.6%) 報告され、国内全試験では 4 例 (0.8%) 報告された。早期関節リウマチプラセボ対照試験では 5 例 (3.1%) 報告され、製造販売後でも間質性肺炎が認められている。 また、他の抗 TNFα 製剤においても間質性肺炎の報告がある。</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、以下を実施中である。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査 2. 特定使用成績調査 (長期使用に関する調査) <p>【選択理由】 下記リスク最小化活動下における間質性肺炎の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p>

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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て注意喚起を行う。・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. 適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド、安全対策マニュアル）2. 患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ）3. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 |
|--|

【選択理由】

本剤によると考えられる間質性肺炎の発現状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク

リンパ腫等を含む悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

国内プラセボ対照試験において報告された悪性腫瘍は、プラセボ群に肺新生物 1 例（0.5 %）であった。国内全試験の CZP 群では、3 例（0.6 %）（結腸癌、乳癌、胃癌）報告された。早期関節リウマチプラセボ対照試験では CZP 群で子宮頸部癌が 1 例（0.6%）報告された。また、製造販売後においても悪性腫瘍が認められている。海外プラセボ対照試験の CZP 群において、悪性腫瘍は 21 例報告された。2 例以上発現した事象は、舌新生物（2 例）、基底細胞癌（4 例）であった。海外全試験において、CZP 群に悪性腫瘍が 129 例報告された（悪性乳房および乳頭新生物 11 例、悪性結腸新生物 6 例、黒色腫を除いた悪性および詳細不明の皮膚新生物 28 例）、皮膚黒色腫（眼球を除く）7 例（HLT）。関節リウマチ（以下「RA」）を対象とした CZP の開発プログラムのデータからは、癌の発現リスクが高い特定のサブグループは認められていない。また、本剤との因果関係は特定されていない。いくつかの研究において、RA と悪性腫瘍の関連及び抗 TNF α 製剤が悪性腫瘍の発現に及ぼす可能性について検討されている。疫学的手法を用いた 3 件の大規模研究（Wolfe and Michaud, 2004, Askling et al, 2005, Setoguchi et al, 2006）からは、RA に関連して固形腫瘍のリスクは増加しないが、リンパ腫のリスクは約 2 倍に増加するという結論が得られている。CZP の開発プログラムでは悪性腫瘍のリスクが高いサブグループは特定されていないが、疫学調査で抗 TNF α 製剤によりリンパ腫のリスクが高いことが示唆されたこと、製造販売後でもリンパ腫を含む悪性腫瘍が報告されていることから重要な潜在的リスクに設定した。

※ Wolfe F, Michaud K. Lymphoma in rheumatoid arthritis: The effect of methotrexate and antitumor necrosis factor therapy in 18,572 patients. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1740-51.

Askling J, Fored CM, Baecklund E, et al. Haematopoietic malignancies in rheumatoid arthritis: Lymphoma risk and characteristics following TNF antagonists. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:1414-20.

Setoguchi S, Solomon DH, Weinblatt M, et al. Tumor necrosis factor antagonist use and cancer in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2757-64.

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、以下を実施中である。
 1. 使用成績調査
 2. 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）
 3. 特定使用成績調査（長期継続投与試験完了症例における1年後のfollow-up調査）

【選択理由】

下記リスク最小化活動下における悪性腫瘍の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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て注意喚起を行う。
- ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド、安全対策マニュアル）
 2. 患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ）
 3. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表
 4. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本剤による悪性腫瘍の発現状況等の情報及び具体的な処置内容を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

免疫原性

重要な潜在的リスクとした理由：

抗本薬抗体陽性例は、抗本薬抗体値が 1 回以上「>2.4 unit/mL」となった症例とした。国内全試験において、抗本薬抗体陽性例は 73 例であり、陽性になった後に有害事象が発現した症例は 69.9%（51/73 例）、陽性になる前に有害事象が発現した症例は 57.5%（42/73 例）であった。抗本薬抗体が陰性の症例での有害事象の発現率は 89.9%（409/455 例）であった。また、重篤な有害事象の発現率は、

	<p>それぞれ 9.6% (7/73 例)、11.0% (8/73 例) および 10.5% (48/455 例) であった。早期関節リウマチプラセボ対照試験において、抗本薬抗体が陽性になった症例は少なく、全例 (14/14 例) で有害事象が発現したが、いずれの事象も重篤でない事象であった。</p> <p>海外プラセボ対照試験において、抗本薬抗体陽性例は 116 例であり、陽性になった後に有害事象を発現した症例は 50.0% (58/116 例)、陽性になる前に有害事象を発現した症例は 65.5% (76/116 例) であった。抗本薬抗体が陰性の症例の有害事象の発現率は 68.1% (950/1394 例) であった。また、重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 5.2% (6/116 例)、8.6% (10/116 例) および 10.2% (142/1394 例) であった。抗本薬抗体の陽性例の症例数は少なく慎重に解釈する必要があるが、抗体陽性化による有害事象発現率の上昇や発現事象に大きな違いはみられなかった。</p> <p>また、抗本薬抗体の陽性化により、本薬の血中濃度が低下し、本薬の効果が減弱する可能性がある。</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】 <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、以下を実施中である。 <ul style="list-style-type: none"> - 使用成績調査 【選択理由】 下記リスク最小化活動下における免疫原性に関連する事象の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 ・ 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. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 本剤によると考えられる免疫原性に関連する事象の発現状況に関する特記すべき注意喚起事項はない。新たな情報が得られた場合に検討する。</p>
	<p>乾癬の発現及び悪化</p>
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 国内全試験において、乾癬は報告されていない。また、早期関節リウマチプラセボ対照試験でも報告はなかった。</p> <p>製造販売後においては乾癬が認められている。</p> <p>海外プラセボ対照試験の CZP 群において、乾癬 3 例 (0.1 %)、膿疱性乾癬 2 例 (0.1 %)、プラセボ群において乾癬 1 例 (0.2%) が報告された。海外全試験において、CZP 群に乾癬 27 例 (0.7 %)、膿疱性乾癬 3 例 (0.1 %) が報告された。</p> <p>本剤以外の抗 TNFα 製剤は乾癬の治療に使われるが、他の抗 TNFα 製剤による治療を受けた患者において、掌蹠膿疱症の発現を含む乾癬の新たな発現及び悪化したケースが認められている。TNFα は乾癬の炎症過程において重要な役割を担っており、形質細胞様樹状細胞成熟の抑制を通じて IFN-α の調整に不可欠な役割も担っている (Nickoloff et al, 2004)。また、組換え型 IFN の投与により乾癬の皮膚障害を誘発させることから (Ladoyanni et al, 2005)、抗 TNFα 製剤は IFN-α を増加させ、乾癬を誘発させる可能性があるため、重要な潜在的なリスクとして設定した。</p> <p>※ Nickoloff BJ Nestle FO Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. J Clin Invest 2004;113:1664- 1675.</p> <p>Ladoyanni ENambi R Psoriasis exacerbated by Interferon-alpha in a patient with chronic myeloid leukemia. J Drugs Dermatol 2005;4:221- 222.</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】 <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、以下を実施中である。 <ul style="list-style-type: none"> - 使用成績調査 【選択理由】 下記リスク最小化活動下における掌蹠膿疱性乾癬を含む乾癬の発現及び悪化の発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 ・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. 患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ） 2. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 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】</p> <p>本剤によると考えられる掌蹠膿疱性乾癬を含む乾癬の発現及び悪化の発現状況に関する特記すべき注意喚起事項はない。新たな情報が得られた場合に検討する。</p>
<p>心不全の増悪</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内全試験において、虚血性心イベントは報告されていない。 また、早期関節リウマチプラセボ対照試験においても、CZP群で虚血性心イベントは報告されていない。 海外プラセボ対照試験のCZP群において、虚血性冠動脈障害（HLT）が13例（0.7%）報告され、海外全試験CZP群では虚血性冠動脈障害（HLT）が46例（1.9%）報告されている。しかしながら、他の抗TNFα製剤におけるうっ血性心不全を対象とした臨床試験において、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている（Sarzi-Puttini, et al, 2004）ので、重要な潜在的なリスクに設定した。 ※ Sarzi-Puttini P, Fabiola A, et al. TNFα, rheumatoid arthritis, and heart failure: a rheumatological dilemma. <i>Autoimmunity Reviews</i>. 2004 ;5 :153-161.</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、以下を実施中である。 <ul style="list-style-type: none"> - 使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>下記リスク最小化活動下における虚血性心イベントの発現頻度、重篤度、発現状況及び好発時期を把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として、添付文書の「その他の副作用、その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起を行う。 ・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. 適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド） 2. 患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ） 3. 企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表 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>虚血性心イベントに関する情報を医療関係者及び患者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。</p>

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 国内臨床試験において有効性に関する情報は限定的であり、使用実態下での有効性を確認する必要がある。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概略並びに選択理由： 使用実態下での有効性を確認することを目的とし、使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性の情報も入手する。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 医薬品安全性監視活動	
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要： 開発から製造販売後まで of 一貫した安全対策を行うため、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安全性情報（有害事象）について総合的かつ統一的に評価検討し、薬剤 of 安全性プロファイルについて継続的にモニタリングを行う。	
追加 of 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症 ・重篤なアレルギー反応 ・脱髄疾患 ・重篤な血液障害（汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等） ・抗 dsDNA 抗体 of 陽性化を伴うループス様症候群 ・間質性肺炎 ・リンパ腫等を含む悪性腫瘍 ・免疫原性 ・乾癬 of 発現及び悪化 ・心不全 of 増悪 <p>【目的】 本調査は、本剤 of 使用実態下で of 安全性に関する問題点・疑問点等を把握することを目的とし、未知 of 副作用、副作用 of 発現状況及び安全性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。また、有効性評価指標が得られた中から、有効性に影響を与えると考えられる要因について検討を行う。</p> <p>【実施計画】 目標症例数：3,000 例 調査期間：2013 年 3 月～2017 年 3 月 調査方法：中央登録方式 重点調査項目：感染症（結核を含む）、アレルギー反応、間質性肺炎、自己免疫疾患、脱髄性疾患、心不全、悪性腫瘍、汎血球数減少、肝機能障害</p> <p>【実施計画 of 根拠】 国内臨床試験において、重大な問題となる副作用等は認められなかったが、症例数が少なく、副作用 of 発現状況 of 把握が不十分であった可能性もあることから、製造販売後 of 使用実態下で of 副作用等 of 発現状況を確認する必要があると考える。海外 of 臨床試験及び製造販売後に報告された有害事象から、リスク・ベネフィットに影響を与える安全性上 of 問題はみられていない。しかし、抗 TNFα 製剤では、結核を含む感染症、悪性腫瘍（特にリンパ腫）、うっ血性心不全、脱髄性疾患、ループス様疾患等、特定 of 有害事象との関連性が示されており、これら of 有害事象については個別に解析し、情報収集 of ための計画及びリスク最小化計画を示している（EU-RMP）。 [目標症例数]：0.1 % of 頻度で発現する未知 of 副作用を 95 % of 信頼度で少なくとも 1 件検出できるよう 3,000 例とした。</p> <p>【節目となる予定 of 時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時及び目標症例数到達時点。安全情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【当該医薬品安全性監視活動 of 結果に基づいて実施される可能性のある追加 of 措置及びその開始 of 決定基準】 節目となる時期に、以下 of 内容を含めた医薬品リスク管理計画の見直しを行う。 ・副作用 of 発現状況、好発時期、リスク要因により、新たな安全性 of 懸念あるいは既知 of 安全性 of 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 of 改訂要否を検討する。 ・新たな安全性検討事項 of 有無も含めて、本調査 of 計画内容 of 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 of 策定要否について検討を行う。</p>
特定使用成績調査（長期及び悪性腫瘍、重篤感染症に関する調査） 【長期使用に関する調査】	
	<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症 ・リンパ腫等を含む悪性腫瘍 ・間質性肺炎

	<p>【目的】 本調査は、本剤の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性に関する問題点・疑問点等を把握することを目的とし、未知の副作用、副作用の発現状況及び安全性、有効性に影響を与えられらるる要因について検討を行う。また、悪性腫瘍の発現状況については本剤投与中止後も追跡調査を実施する。</p> <p>【実施計画】 目標症例数：最少登録症例数として 650 例（52 週間までの安全性解析対象症例として 500 例） 調査期間：2013 年 9 月～2018 年 9 月 調査方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の長期投与時における情報を収集し、長期投与に伴い注意すべきリスクを特定する。 〔目標症例数〕：承認時の長期継続投与試験において 52 週時点で継続していた症例は約 86 %であり、製造販売後の使用実態下での状況を考慮し 52 週継続率を 80 %と仮定した場合、観察期間（52 週）完了例として 500 例、更に、最長 156 週継続率を 50 %と仮定した場合、観察期間（156 週）完了例として 300 例程度の症例数が確保可能として最少登録症例数を 650 例と設定した。</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目標症例数到達時点。安全情報について包括的な検討を行うため。</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。 ・副作用の発現状況、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>
<p>特定使用成績調査（セルトリズマブ ペゴルの関節リウマチ患者に対する長期継続投与試験終了後の有効性及び安全性（悪性腫瘍及び重篤感染症）に関する調査）【長期継続投与試験完了症例における 1 年後の follow-up 調査】</p>	
	<p>【目的】 CZP の関節リウマチ患者に対する長期継続投与試験（CDP870 の MTX 併用時の長期継続投与試験及び CDP870 の MTX 非併用時の長期継続投与試験（以下、併せて「本臨床試験」）に参加した被験者を対象に、本臨床試験終了後の CZP から本剤への投与継続例及び投与非継続例別の疾患活動性の検討及び悪性腫瘍及び重篤感染症の発現状況を確認する。</p> <p>【実施計画】 目標症例数：347 例 観察期間：本臨床試験終了時点～2014 年 4 月 調査実施期間：2013 年 10 月～2015 年 9 月 調査方法：レトロスペクティブ調査</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の長期使用後、生物学的製剤非継続例の疾患活動性及び悪性腫瘍・重篤感染症の発現状況等のリスクについて十分に検討できていない。 〔目標症例数〕：本臨床試験終了時点まで治験薬の投与を継続した被験者全例を対象とする。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告時及び目標症例数到達時点。安全情報について包括的な検討を行うため。</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。 ・副作用の発現状況、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>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査	
2.	医薬品安全性監視計画の概要の項 使用成績調査参照

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	
適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド、安全対策マニュアル）	
<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） ・重篤なアレルギー反応（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） ・脱髄疾患（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） ・重篤な血液障害（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） ・抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） ・間質性肺炎（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） ・リンパ腫等を含む悪性腫瘍（適正使用ガイド、安全対策マニュアル） ・心不全の増悪（適正使用ガイド） <p>【目的】</p> <p>本剤の包括的な情報、適正な患者の選択、投与期間中の注意事項等についての情報を提供する。（適正使用ガイド）</p> <p>感染症、結核、間質性肺炎、アレルギー反応、血液障害、肝機能障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、悪性腫瘍に関して、発生を未然に予防し発生した場合には速やかに対処できるよう情報を提供する。（安全対策マニュアル）</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が本資材を提供、説明する。 <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さらなる措置】</p> <p>販売開始後 6 ヶ月間は毎月、それ以降隔月にて副作用の発現頻度等を確認していた。調査からの結果が得られた各時点でも同様に副作用の発現頻度等を確認するとともに販売推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断された場合、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、実施方法の改訂、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</p>	
患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ）	
<p>【安全性検討事項】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症 ・重篤なアレルギー反応 ・脱髄疾患 ・重篤な血液障害（汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等） ・抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 ・間質性肺炎 ・リンパ腫等を含む悪性腫瘍 ・乾癬の発現及び悪化 ・心不全の増悪 <p>【目的】</p> <p>本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状等について、患者の理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に MR が本資材を提供、説明し、資材の活用を依頼する。 <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さらなる措置】</p> <p>販売開始後 6 ヶ月間は毎月、それ以降隔月にて副作用の発現頻度等を確認していた。調査からの結果が得られた各時点でも同様に副作用の発現頻度等を確認するとともに販売推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断された場合、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、実施方法の改訂、追加資材の作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告時</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】</p>	

- ・結核及び重篤な日和見感染症を含む感染症
- ・重篤なアレルギー反応
- ・脱髄疾患
- ・重篤な血液障害（汎血球減少症、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等）
- ・抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群
- ・間質性肺炎
- ・リンパ腫等を含む悪性腫瘍
- ・免疫原性
- ・乾癬の発現及び悪化
- ・心不全の増悪

【目的】

本剤の包括的な安全管理情報の提供を行う。

特に下記の有害事象の発生を未然に予防し発生した場合には速やかに対処できるよう、適正な患者の選択や投与期間中の注意事項について徹底した情報提供を行う。

- ・感染症・結核
- ・間質性肺炎
- ・アレルギー反応
- ・血液障害
- ・肝機能障害
- ・抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群
- ・脱髄疾患
- ・悪性腫瘍

【具体的な方法】

本剤の初回納入前に当社の担当者が納入予定医療機関を訪問し、本剤は緊急時の対応が十分可能な医療施設において、本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応についての十分な知識と関節リウマチ治療の経験をもつ医師が使用することの重要性を説明し理解を得る。

また、本剤の納入前に以下の資材を活用し本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応、また適正な患者選択の徹底した情報提供を行う。

- ・適正使用ガイド：投与前チェックリストを中心に患者選択についての情報提供
 - ・シムジア投与ガイド：投与時の注意事項の注意喚起
 - ・シムジアを安全にお使いいただくために：投与後の患者の管理についての情報提供
- 必要に応じて、以下のサポート資材も活用する
- ・患者向け資材（自己管理など）
 - ・シムジア JP（医療関係者向けと患者向け WEB サイト）
 - ・患者向けコールセンターの設置

【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さらなる措置】

販売開始後 6 ヶ月間は毎月、それ以降隔月にて副作用の発現頻度等を確認していた。調査からの結果が得られた各時点でも同様に副作用の発現頻度等を確認するとともに販売推移を確認する。これらの結果から、リスク最小化策のさらなる強化が必要と判断された場合、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、実施方法の改訂、追加資材の作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告時

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 of 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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数/ 目標症例数	節目となる 予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
使用成績調査	3,000 例	安全性定期報告時 2018 年 6 月	実施中	2018 年 6 月
特定使用成績調査 (長期及び悪性腫瘍、重篤感染症に関する調査)	500 例 (52 週間までの安全性解析対象症例として)	安全性定期報告時 2020 年 6 月	実施中	2020 年 6 月
特定使用成績調査 (セルトリズマブペゴルの関節リウマチ患者に対する長期継続投与試験終了後の有効性及び安全性(悪性腫瘍及び重篤感染症)に関する調査)	347 例	安全性定期報告時 2016 年 6 月	実施中	2016 年 6 月

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	3,000 例	安全性定期報告時 2018 年 6 月	実施中	2018 年 6 月

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 患者向医薬品ガイド		
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
適正使用のための資材の作成と提供（適正使用ガイド、安全対策マニュアル）	安全性定期報告提出時	実施中
患者向け資材の作成と提供（シムジアによる関節リウマチ治療を受けられる方へ）	安全性定期報告提出時	実施中
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	安全性定期報告提出時	実施中