

ゼルヤンツ[®]錠 5mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

ゼルヤンツ[®]錠 5mg
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ゼルヤンツ [®] 錠 5mg	有効成分	トファンチニブクエン酸塩
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和6年3月8日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
重篤な感染症（結核、肺炎、 ニューモシスチス肺炎、敗血症、 日和見感染症を含む）	横紋筋融解症、ミオパチー	なし
帯状疱疹		
好中球減少、リンパ球減少、ヘモ グロビン減少		
肝機能障害		
B型肝炎ウイルスの再活性化		
消化管穿孔		
間質性肺疾患		
静脈血栓塞栓症		
悪性腫瘍		
心血管系事象		
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
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
特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成 と提供（潰瘍性大腸炎）
患者向け資材（ゼルヤンツを服用される患者 さんご家族の方へ）の作成と提供（潰瘍性大 腸炎）
適正使用に関する納入前の確実な情報提供

医薬品リスク管理計画書

会社名：ファイザー株式会社

品目の概要			
承認年月日	①2013年3月25日 ②2018年5月25日	薬効分類	873999
再審査期間	①関節リウマチ：8年 ②潰瘍性大腸炎：4年	承認番号	22500AMX00869000
国際誕生日	2012年11月6日		
販売名	ゼルヤンツ®錠5mg		
有効成分	トファシチニブクエン酸塩		
含量及び剤形	ゼルヤンツ®錠5mg：1錠中に、トファシチニブクエン酸塩8.078mg（トファシチニブとして5mg）を含有する錠剤。		
用法及び用量	<p>関節リウマチ：通常、トファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。</p> <p>潰瘍性大腸炎：導入療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回10mgを1日2回8週間経口投与する。なお、効果不十分な場合はさらに8週間投与することができる。維持療法では、通常、成人にトファシチニブとして1回5mgを1日2回経口投与する。なお、維持療法中に効果が減弱した患者では、1回10mgの1日2回投与に増量することができる。また、過去の薬物治療において難治性の患者（TNF阻害剤無効例等）では、1回10mgを1日2回投与することができる。</p>		
効能又は効果	<p>既存治療で効果不十分な関節リウマチ</p> <p>中等症から重症の潰瘍性大腸炎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）</p>		
承認条件	<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>潰瘍性大腸炎： 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>		
備考	<p>2020年9月1日付でファイザー株式会社からファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社へ製造販売承認を承継し、同日、ファイザー・ファーマシューティカルズ株式会社からファイザー株式会社へ社名変更した。</p> <p>「関節リウマチ」の効能又は効果に対する再審査結果通知日：2023年6月28日</p>		

変更の履歴

前回提出日：
2023年7月14日

変更内容の概要：

1. 「4. リスク最小化計画の概要：追加のリスク最小化活動」および「5.3. リスク最小化計画の一覧」に設定している医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を改訂（軽微変更）

変更理由：

1. 2024年1月の注意事項等情報の改訂等を反映

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（結核，肺炎，ニューモシスチス肺炎，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">● 本剤の作用機序（免疫調整）より感染症のリスクが予測される。● 関節リウマチを対象とした国内外の第1相試験，第2相試験，第3相試験および長期投与試験の併合解析（6300例，データカットオフ2016年5月10日）で，本剤5mg 1日2回（BID）投与あるいは本剤10mg BID投与被験者を併合した成績における重篤な感染症（因果関係を問わない）の発現率は2.47/100人・年であった。また，関節リウマチの製造販売後の安全性情報報告において，重篤な感染症や感染症による死亡例の報告がある。● 潰瘍性大腸炎を対象とした寛解導入試験3試験の最長9週までの併合解析において，重篤な感染症の発現割合は，本剤10mg BID投与群で0.9%（8/938例）であり，プラセボ群では0%（0/282例）であった。また，寛解維持試験の最長53週までの重篤な感染症の発現率は，本剤5mg BID投与群で1.35/100人・年，本剤10mg BID投与群で0.64/100人・年およびプラセボ群で1.94/100人・年であり，用量依存的な発現率の増加は認められなかった。 <p>潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む5試験で本剤5mg BID投与あるいは本剤10mg BID投与被験者を併合した解析（1156例，データカットオフ2016年7月8日）において，本剤全用量群での重篤な感染症の発現率（2.05/100人・年）は，寛解維持試験におけるプラセボ群の発現率と同様であった。</p> <p>本剤5mg BID投与および10mg BID投与とプラセボ投与との間で重篤な感染症の発現率に差は認められていないものの，本剤の作用機序から感染症のリスクが予測されることおよび臨床試験および製造販売後の安全性報告において感染症による死亡例も認められていることから，重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</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">➢ 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の重篤な感染症（結核，肺炎，ニューモシスチス肺炎，敗血症，日和見感染症を含む）の発現状況を把握するため。</p>

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「7. 用法及び用量に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11. 副作用」、「15. その他の注意」の項およ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。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 - 患者向け資材の作成と提供
 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

- 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。
- 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。
- 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）の早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで、患者の確実な理解を促す。

帯状疱疹	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の作用機序（免疫調節）より帯状疱疹のリスクが予測される。 ● 関節リウマチを対象とした国内外の第1相試験，第2相試験，第3相試験および長期投与試験の併合解析（6300例，データカットオフ2016年5月10日）で，本剤5mg 1日2回（BID）投与あるいは本剤10mg BID投与被験者を併合した成績における帯状疱疹（因果関係を問わない）の発現率は3.64/100人・年であった。 ● 潰瘍性大腸炎を対象とした寛解導入試験3試験の最長9週までの併合解析において，帯状疱疹の発現割合は，本剤10mg BID投与群で0.6%（6/938例），プラセボ群で0.4%（1/282例）であった。また，寛解維持試験の最長53週までの帯状疱疹の発現率はプラセボ群（0.97/100人・年）に比べて本剤5mg BID投与群（2.05/100人・年）および10mg BID投与群（6.64/100人・年）で高く，10mg BID投与群ではプラセボ群と統計的な有意差が認められた。 <p>長期非盲検試験を含む5試験で本剤5mg BID投与あるいは本剤10mg BID投与被験者を併合した解析（1156例，データカットオフ2016年7月8日）において，本剤全用量群での帯状疱疹の発現率（4.33/100人・年）は，寛解維持試験で報告された発現率の範囲内であり，帯状疱疹の発現率が本剤の投与期間に比例して増加しないことが示唆された。重篤な帯状疱疹は1件であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● アジア人における帯状疱疹の発現率は，関節リウマチ（白人：3.08/100人・年，黒人：2.81/100人・年，アジア人：5.69/100人・年，その他：3.09/100人・年）および潰瘍性大腸炎（白人：3.63/100人・年，黒人：0.00/100人・年，アジア人：7.11/100人・年，その他：7.14/100人・年）のいずれにおいても，アジア人以外の人種と比較して高かった。 <p>本剤の臨床試験において，プラセボ投与群に比べ本剤投与群における帯状疱疹の発現率は高かった。さらに，本剤投与群における帯状疱疹の発現率は，他の薬物治療を受けている被験者よりも高い傾向にあり，重篤例も報告されていること，特にアジア人部分集団での発現率は全体集団よりも高い傾向が認められていることから，重要な特定されたリスクとした。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</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"> ➢ 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の帯状疱疹の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として，電子添文の「8. 重要な基本的注意」，「11. 副作用」の項およ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"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 患者向け資材の作成と提供 ➤ 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"> • 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 • 帯状疱疹の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。 • 帯状疱疹の早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで、患者の確実な理解を促す。
好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>好中球減少：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 関節リウマチを対象とした国内外の臨床試験において、好中球数の用量依存的な減少が認められた。国内第3相試験では、投与開始から3ヵ月時までに軽度（$1500/\text{mm}^3$以上，$2000/\text{mm}^3$未満）の好中球減少症が認められた被験者の割合は、本剤10 mg 1日2回（BID）投与群（2.0%，24/1217例）であり、5 mg BID投与群（1.5%，18/1220例）およびプラセボ群（1.0%，7/681例）より高かった。 • 潰瘍性大腸炎を対象とした寛解導入試験後の52週間終了時点で絶対好中球数の減少がわずかに認められた。ベースラインからの平均変化量は、本剤5 mg BID投与群で$-0.7 \times 10^9/\text{L}$，10 mg BID投与群で$-1.5 \times 10^9/\text{L}$，プラセボ群で$-0.9 \times 10^9/\text{L}$であった。寛解維持試験において、ベースライン後の絶対好中球数が2回連続で$1.5 \times 10^9/\text{L}$未満の被験者の割合は、本剤5 mg BID投与群で0%（0/198例），10 mg BID投与群で0.5%（1/195例），プラセボ群で0%（0/198例）であった。 • 潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む5試験で本剤5 mg BID投与あるいは本剤10 mg BID投与被験者を併合した解析（1156例，データカットオフ2016年7月8日）において、ベースライン後の絶対好中球数が2回連続で$1.5 \times 10^9/\text{L}$未満の被験者の割合は、本剤全用量群で0.3%（4/1148例）であった。試験の中止基準（絶対好中球数が2回連続で$0.75 \times 10^9/\text{L}$未満）に該当する症例は0.1%（1/1148例）であった。 <p>好中球数減少と重篤な感染症の発現に明確な関連は認められていないが、一般的に感染症との関連が考えられることを考慮し、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>リンパ球減少：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 一般的に絶対リンパ球が$500/\text{mm}^3$未満になると重篤な感染症の発現頻度が増加するとされている（van Vollenhoven RF et al. 2013¹）。 • 関節リウマチを対象とした国内外の臨床試験において、リンパ球数が$500/\text{mm}^3$未満に減少した被験者で、治療を要した感染症または重篤な感染症の発現率が高かった。 • 潰瘍性大腸炎を対象とした寛解導入試験後の52週間終了時点における絶対リンパ球数の平均変化量は、本剤群ではプラセボ群に比べて大きかった（本剤5 mg BID投与群：$-0.47 \times 10^9/\text{L}$，10 mg BID投与群：$-0.44 \times 10^9/\text{L}$，プラセボ群：$-0.12 \times 10^9/\text{L}$）。寛解維持試験において、ベースライン後の絶対リンパ球数が2回連続して$1.0 \times 10^9/\text{L}$未

満の被験者の割合は、本剤 5 mg BID 投与群で 11.6% (23/198 例) , 10 mg BID 投与群で 8.2% (16/195 例) , プラセボ群で 3.5% (7/198 例) であった。

- 潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む 5 試験で本剤 5 mg BID 投与あるいは本剤 10 mg BID 投与被験者を併合した解析 (1156 例, データカットオフ 2016 年 7 月 8 日) において, ベースライン後の絶対リンパ球数が 2 回連続して $1.0 \times 10^9/L$ 未満の被験者の割合は, 本剤全用量群で 16.4% (188/1148 例) であり, また, 絶対リンパ球数減少に関する中止基準 (絶対リンパ球数が 2 回連続で $0.5 \times 10^9/L$ 未満) に該当する症例は 0.7% (8/1148 例) であった。

本剤の臨床試験において絶対リンパ球数が減少する傾向が認められ, $500/mm^3$ 未満になった症例があること, また, 関節リウマチを対象とした国内外の臨床試験において, 絶対リンパ球数が $500/mm^3$ 未満に減少した被験者で治療を要した感染症または重篤な感染症の発現率が高く, 絶対リンパ球数の減少と重篤な感染症の発現リスクに相関性が示されたことから, 重要な特定されたリスクに設定した。

ヘモグロビン減少:

- 関節リウマチを対象とした国内外の臨床試験において, 第 2 相試験では 10 mg BID を超える用量でヘモグロビン減少が認められた。また, 第 3 相試験の 3~6 ヶ月および長期投与試験において, 貧血の発現率は 5 mg BID 投与群 (2.19/100 人・年) に比べ, 10 mg BID 投与群 (4.77/100 人・年) で高い傾向にあった。
- 潰瘍性大腸炎を対象とした寛解導入試験後の 52 週間終了時点でヘモグロビンの増加が認められたが, ベースラインからの平均変化量は本剤投与群とプラセボ群で同様であった (0.7~1.0 g/dL)。寛解維持試験において, ベースラインからのヘモグロビン減少が 3 g/dL 以上またはヘモグロビンが 7 g/dL 以下に分類された被験者は, 本剤 5 mg BID 投与群で 0.5% (1/198 例) , 10 mg BID 投与群で 4.6% (9/195 例) , プラセボ群で 2.5% (5/198 例) であった。
- 潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む 5 試験で本剤 5 mg BID 投与あるいは本剤 10 mg BID 投与被験者を併合した解析 (1156 例, データカットオフ 2016 年 7 月 8 日) において, ベースラインからのヘモグロビン減少が 3 g/dL 以上またはヘモグロビンが 7 g/dL 以下に分類された被験者は本剤全用量群で 5.3% (61/1148 例) であり, 試験の中止基準 (ヘモグロビン値が 2 回連続で 8 g/dL 未満またはベースラインから 30%超の減少) に該当する症例は 1.2% (13 例) 認められた。

本剤の作用機序 [ヤヌスキナーゼ (JAK) 2 阻害] よりヘモグロビン減少のリスクが予測され (Strober et al. 2013²) , 臨床試験においてもその傾向が認められたことから, 重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由:

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として, 以下を実施する。
 - 特定使用成績調査 (潰瘍性大腸炎)

【選択理由】

製造販売後の好中球減少, リンパ球減少, ヘモグロビン減少の発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2. 禁忌」、 「8. 重要な基本的注意」、 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、 「11.1 重大な副作用」、 「15. その他の注意」の項およ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"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材の作成と提供 ➢ 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"> • 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 • 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。 • 好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少の早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで、患者の確実な理解を促す。
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"> • 関節リウマチを対象とした第2相試験では、ポピュレーションモデル解析により用量依存的なALTの上昇が認められた。関節リウマチを対象とした第3相試験において、用量依存性は認められなかったものの、ALT、ASTの上昇が認められた。12ヵ月時のASTおよびALTのベースラインからの変化量は、トファシニブ5mg1日2回（BID）投与群および10mg BID投与群のいずれにおいても5～6IU/L程度であった。第3相試験および長期投与試験において、重篤な有害事象は少なく、Hy's law基準（ASTがULNの3倍以上かつ総ビリルビンがULNの2倍以上と定義）に該当する被験者はいなかった。 • 潰瘍性大腸炎を対象とした寛解維持試験の52週間投与終了時点において、ALTおよびASTのわずかな増加が認められた。ベースラインからの平均変化量は、ALTでは本剤5mg BID投与群で4.65IU/L、10mg BID投与群で8.28IU/L、プラセボ群で5.73IU/Lであり、ASTでは本剤5mg BID投与群で6.44IU/L、10mg BID投与群で8.65IU/L、プラセボ群で5.93IU/Lの増加であった。また、寛解維持試験において、ALT（最高値）がULNの5倍以上（以下、ALT\geq5\timesULN）であった被験者はなく、AST（最高値）がULNの5倍以上（以下、AST\geq5\timesULN）であった被験者は、本剤5mg BID投与群で0%（0/198例）、10mg BID投与群で0.5%（1/196例）、プラセボ群で0%（0/198例）であった。 • 潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む5試験で本剤5mg BID投与あるいは本剤10mg BID投与被験者を併合した解析（1156例、データカットオフ2016年7月8日）において、ALT\geq5\timesULNまたはAST\geq5\timesULNであった被験者は、本剤全用量群でそれぞれ0.3%（3/1156例）および0.6%（7/1156例）であった。また、肝胆道系障害（器官別大分類）に含まれる重篤な有害事象は1件（急性胆嚢炎）であり、肝不全を示唆する有害事象、Hy's law例の確定例または潜在的な薬物性肝障害例は認められなかった。

	<p>ALT および AST の上昇について、プラセボ群に比べ本剤投与群で高い傾向が認められており、少数例ではあるが肝機能に関連する重篤な事象も報告されたことから、肝機能障害を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。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の肝機能障害の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として、電子添文の「2. 禁忌」，「7. 用法及び用量に関連する注意」，「8. 重要な基本的注意」，「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」，「11. 副作用」の項およ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"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材の作成と提供 ➢ 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"> • 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 • 肝機能障害の発現状況，早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。 • 肝機能障害の早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで、患者の確実な理解を促す。
<p>B 型肝炎ウイルスの再活性化</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"> • B 型肝炎ウイルス（HBV）キャリア患者に免疫抑制剤，抗悪性腫瘍剤等を投与した場合，HBV の再活性化に伴う de novo B 型肝炎が発現することが知られている（Lok AS et al. 1991³，Yeo W and Johnson PJ 2006⁴）。一般的に，de novo B 型肝炎は高い割合で劇症化し，劇症化した場合の死亡率も高い（Oketani M et al. 2012⁵，Umemura T et al. 2008⁶）。 • 本剤の関節リウマチを対象とした臨床試験で慢性ウイルス性肝炎の再活性化が確認された症例はなかった。なお，関節リウマチおよび潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験において，B 型肝炎ウイルス陽性患者はスクリーニング時に除外された。 • 本剤の関節リウマチに対する国内製造販売後調査において，HBV の再活性化が報告されている。

	<p>本剤の作用機序（免疫調節）より HBV が再活性化する可能性は完全には否定できず、関節リウマチの製造販売後調査において B 型肝炎ウイルス の再活性化が報告されていることから重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の B 型肝炎ウイルス の再活性化の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： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項およ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"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材の作成と提供 ➢ 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 • B 型肝炎ウイルス の再活性化の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。 • B 型肝炎ウイルス の再活性化の早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで、患者の確実な理解を促す。 </p>
<p>消化管穿孔</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"> • インターロイキン-6 (IL-6) 受容体阻害剤を投与することにより、消化管穿孔の発現頻度が増加するとの報告がある (Strangfeld A et al. 2017⁷)。 • 本剤は JAK を阻害することで IL-6 のシグナル伝達を抑制するため消化管穿孔を発現する可能性がある。 • 関節リウマチを対象とした国内外の第 1 相試験、第 2 相試験、第 3 相試験および長期投与試験の併合解析 (6300 例、データカットオフ 2016 年 5 月 10 日) で、本剤 5 mg 1 日 2 回 (BID) 投与あるいは 10 mg BID 投与被験者を併合した成績における消化管穿孔 (因果関係を問わない) の発現率は 0.12/100 人・年であった。 • 潰瘍性大腸炎を対象とした寛解導入試験 3 試験の最長 9 週間までの併合解析では、消化管穿孔 (腹膜反転部より低位の瘻孔および膿瘍を除く) は、本剤 10 mg BID 投与群で 0.1% (1/938 例)、プラセボ群で 0.4% (1/282 例) に認められた。寛解維持試験では、本剤群では認められず、プラセボ群では 1 例 (0.97/100 人・年) に認められ、用量依存的な発現率の増加は認められなかった。 • 潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む 5 試験で本剤 5 mg BID 投与あるいは本剤 10 mg BID 投与被験者を併合した解析 (1156 例、データカットオフ 2016 年 7

	<p>月 8 日) で、消化管穿孔 (腹膜反転部より低位の瘻孔および膿瘍を除く) の発現率 (0.21/100 人・年, 3 例) は、寛解維持試験で報告された発現率の範囲内であり、本剤の投与期間に比例して増加しないことが示唆された。重篤な消化管穿孔は 3 例報告され、うち 2 例は試験中止に至った。</p> <p>関節リウマチおよび潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験において消化管穿孔が報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査 (潰瘍性大腸炎) <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 製造販売後の消化管穿孔の発現状況を把握するため。
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、 「11.1 重大な副作用」の項およ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"> ➢ 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 ➢ 患者向け資材の作成と提供 ➢ 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"> • 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 • 消化管穿孔の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。 • 消化管穿孔の早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで、患者の確実な理解を促す。
<p>間質性肺疾患</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"> • 間質性肺疾患は関節リウマチで最もよく見られる関節外合併症の 1 つであり (Antin-Ozerkis et al. 2010⁸)、関節リウマチ患者の死亡の約 6% では間質性肺疾患が直接的な原因であると推測される (Olson et al. 2011⁹, Kelly et al. 2014¹⁰)。生物学的製剤の治療を受けた関節リウマチ患者における間質性肺疾患の発現率は、0~0.47/100 人・年であった (Curtis et al. 2015¹¹)。 • 間質性肺疾患の発現に関するリスク因子として、アジア人、高疾患活動性、ステロイドまたはメトトレキサートの投与などがある (Inokura 2011¹², Koike et al 2012¹³)。 • 関節リウマチを対象とした国内外の第 1 相試験、第 2 相試験、第 3 相試験および長期投与試験の併合解析 (6300 例、データカットオフ 2016 年 5 月 10 日) で、本剤 5 mg 1 日 2 回 (BID) 投与あるいは本剤 10 mg BID 投与被験者を併合した成績における間質

	<p>性肺疾患（因果関係を問わない）の発現率は0.17/100人・年であった。人種別の発現率は、白人で0.15/100人・年、黒人で0.35/100人・年、アジア人で0.24/100人・年、その他の人種で0.14/100人・年であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 潰瘍性大腸炎を対象とした臨床試験では、間質性肺疾患は認められていない。 <p>本剤の関節リウマチを対象とした臨床試験における間質性肺疾患の発現率は、TNF阻害剤などの生物学的製剤や他のJAK阻害剤の治療を受けた関節リウマチ患者における発現率の範囲内ではあるものの、間質性肺炎は関節リウマチ患者でよく見られる深刻な結果をもたらす可能性のある事象であること、アジア人での発現率が高いと推測されることから、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"> 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の間質性肺疾患の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として、電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項およ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"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 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"> 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 間質性肺疾患の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。 間質性肺疾患の早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで、患者の確実な理解を促す。
<p>静脈血栓塞栓症</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"> 心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の関節リウマチ患者を対象として実施された海外市販後臨床試験の最終解析（本剤5mg 1日2回（BID）群1455例、本剤10mg BID群1456例、本剤併合群2911例、TNF阻害剤群1451例、データカットオフ：2021年6月1日）において、TNF阻害剤群と比較し、本剤5mg BID群、本剤10mg BID群で用量依存的に静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症）の発現頻度が高い傾向が認められ、 Kaplan-Meier 曲線を用いた検討からも用量依存的な静脈血栓塞栓症のリスク上昇の傾向が認められた。

- 関節リウマチを対象として国内外で実施された第3相試験*（試験開始から3か月時点まで）において、主治医により報告された本剤との因果関係を否定できない静脈血栓塞栓症発現率は、血栓性静脈炎として0.1%未満（1/2430例）であった。また長期投与試験*における発現率は深部静脈血栓症0.1%（3/3227例）、静脈血栓症は0.1%未満（1/3227例）であった。

関節リウマチを対象とした開発プログラム[§]における100人・年あたりの肺塞栓症の発現率（因果関係を問わない有害事象）は0.12（28/7061例）、このうち本剤5mg BID群[‡]は0.10（8/3066例）、10mg BID群[‡]は0.13（20/3995例）であった。また深部静脈血栓症は0.15（36/7061例）、このうち本剤5mg BID群は0.16（13/3066例）、10mg BID群は0.15（23/3995例）であった。

* 申請時データ（データカットオフ：2011年3月29日）

§ データカットオフ：2017年3月2日

‡ 本剤の投与量は1日平均投与量が15mg未満の症例を5mg BID投与群、15mg以上の症例を10mg BID投与群とした。

- 潰瘍性大腸炎を対象として国内外で実施された第3相試験**において、主治医により報告された本剤との因果関係を否定できない静脈血栓塞栓症の発現率は血栓性静脈炎として0.1%（1/1156例）、静脈血栓症として0.1%（1/1156例）であった。

潰瘍性大腸炎を対象とした開発プログラム^{§§}における100人・年あたりの肺塞栓症の発現率（因果関係を問わない有害事象）は0.19（4/1157例）、このうち本剤5mg BID群[‡]は0（0/201例）、10mg BID投与群[‡]は0.25（4/956例）であった。また深部静脈血栓症の発現は認められなかった。

** 申請時データ（データカットオフ：2016年7月8日）

§§ データカットオフ：2017年11月10日

‡ 本剤の投与量は1日平均投与量が15mg未満の症例を5mg BID投与群、15mg以上の症例を10mg BID投与群とした。

上述の通り、心血管リスク因子を有する50歳以上の関節リウマチ患者に対する海外市販後臨床試験の解析結果において、用量依存的な肺塞栓症および深部静脈血栓症の増加が認められたこと、関節リウマチおよび潰瘍性大腸炎を対象とした国内外第3相試験において静脈血栓塞栓症が報告されていることから重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）

【選択理由】

製造販売後の静脈血栓塞栓症の発現状況を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「5. 効能又は効果に関連する注意」、 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、 「11.1 重大な副作用」、 「17. 臨床成績」の項およ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"> ➤ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➤ 患者向け資材の作成と提供 ➤ 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"> • 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促す。 • 静脈血栓塞栓症の予防、発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。 静脈血栓塞栓症の早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで、患者の確実な理解を促す。
悪性腫瘍	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤の悪性腫瘍に対する影響は明確にはないが、本剤の JAK 阻害を介した細胞内におけるサイトカインのシグナル伝達の抑制が、悪性腫瘍に対する免疫監視機構に必要な獲得免疫および自然免疫の活性に影響を及ぼすと考えられる。 • 心血管系事象のリスク因子（喫煙、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患の既往等）を1つ以上有する50歳以上の関節リウマチ患者を対象として実施された海外市販後臨床試験の最終解析（本剤5 mg BID 群 1455 例、本剤10 mg BID 群 1456 例、本剤併合群 2911 例、TNF 阻害剤群 1451 例、データカットオフ：2021年6月1日）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の100人・年当たりの発現率（95%信頼区間）は、本剤5 mg BID 群、10 mg BID 群、本剤併合群および TNF 阻害剤群でそれぞれ、1.13（0.87,1.45）、1.13（0.86,1.45）、1.13（0.94,1.35）および0.77（0.55,1.04）であった。TNF 阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比（95%信頼区間）は1.48（1.04,2.09）であり、95%信頼区間の上限があらかじめ設定していた非劣性マージン（1.8）を超え、非劣性が検証されず、TNF 阻害剤群と比較して本剤併合群で悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率が高かった。特に肺癌および悪性リンパ腫の発現率は、TNF 阻害剤に比較して本剤併合群で高い傾向が認められた。また、皮膚扁平上皮癌を含む非黒色腫皮膚癌についても、TNF 阻害剤群と比較して本剤併合群で高い傾向が認められた。 • 関節リウマチを対象とした国内外の第1相試験、第2相試験、第3相試験および長期投与試験の併合解析（6300 例、データカットオフ2016年5月10日）で、本剤5 mg 1日2回（BID）投与あるいは本剤10 mg BID 投与被験者を併合した成績における悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、因果関係を問わない）の発現率は0.75/100人・年であった。非黒色腫皮膚癌の発現率は、本剤5 mg BID 投与群で0.351/100人・年、本剤10 mg BID 投与群で0.835/100人・年であり、既存の抗 TNF 薬の発現率 [0.23～0.35/100人・年（Mariette et al. 2011¹⁴）] に比較して高く、用量依存的に増加することが示された。 • 潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む5試験で本剤5 mg BID 投与あるいは本剤10 mg BID 投与被験者を併合した解析（1156 例、データカットオフ2016年7月8日）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、因果関係を問わない）の発現率は0.50/100人・年であった。その発現率は、潰瘍性大腸炎の既存治療薬（米国承認薬）の外部観察研究データ（米国の Truven MarketScan のデータベースを使用）で報告

	<p>された発現率（0.41～1.36/100人・年）と同程度であった。悪性腫瘍を発現した3例の被験者は死亡に至った。</p> <ul style="list-style-type: none"> 潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む5試験で本剤5 mg BID投与あるいは本剤10 mg BID投与被験者を併合した解析（1156例，データカットオフ2016年7月8日）において，非黒色腫皮膚癌の発現率は0.71/100人・年であった。本剤投与の中止に至った非黒色腫皮膚癌の症例はなく，重篤な事象は2件であった。 日本での非黒色腫皮膚癌の発現頻度は関節リウマチでは他国／他地域と比較して低く，潰瘍性大腸炎の臨床試験では報告されていない。 <p>心血管リスク因子を有する50歳以上の関節リウマチ患者に対する海外市販後臨床試験の解析結果において，本剤における悪性腫瘍の発現率は，TNF阻害剤に比較して高い傾向が認められていること，本剤が悪性腫瘍に対する宿主防御機構に影響を与え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"> ▶ 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の悪性腫瘍の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として，電子添文の「1. 警告」，「8. 重要な基本的注意」，「11.1 重大な副作用」，「17. 臨床成績」の項およ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。 <ol style="list-style-type: none"> 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 患者向け資材の作成と提供 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"> 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い，リスクに関する理解を促すため。 悪性腫瘍の発現状況，早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。 悪性腫瘍の早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで，患者の確実な理解を促す。
<p>心血管系事象</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"> 関節リウマチおよび潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の臨床試験において，コレステロールの逆輸送系における cholesterol ester の分画異化率が低下したことに起因すると推測される血清脂質 [総コレステロール，LDL-コレステロール（LDL-c）およびHDL-コレステロール（HDL-c）] の上昇が認められている。

- 一般的に、血清脂質の上昇が主要な心血管系事象の発現リスクの増加について関連性があることが知られている (Imano et al. 2011¹⁵, Okamura et al. 2007¹⁶)。関節リウマチを対象とした国内外の第 1 相試験, 第 2 相試験, 第 3 相試験および長期投与試験の併合解析 (6300 例, データカットオフ 2016 年 5 月 10 日) で, 本剤 5 mg 1 日 2 回 (BID) 投与あるいは本剤 10 mg BID 投与被験者を併合した成績における心血管系事象の発現率は 0.38/100 人・年であった。
- 心血管系事象のリスク因子 (喫煙, 高血圧, 糖尿病, 冠動脈疾患の既往等) を 1 つ以上有する 50 歳以上の関節リウマチ患者を対象として実施された海外市販後臨床試験の最終解析 (本剤 5 mg BID 群 1455 例, 本剤 10 mg BID 群 1456 例, 本剤併合群 2911 例, TNF 阻害剤群 1451 例, データカットオフ: 2021 年 6 月 1 日) において, 主要な心血管系事象^{注)} (Major Adverse Cardiovascular Events: MACE) の 100 人・年当たりの発現率 (95%信頼区間) は, 本剤 5 mg BID 群, 10 mg BID 群, 本剤併合群および TNF 阻害剤群でそれぞれ, 0.91 (0.67,1.21), 1.05 (0.78,1.38), 0.98 (0.79,1.19) および 0.73 (0.52,1.01) であった。TNF 阻害剤群に対する本剤併合群のハザード比 (95%信頼区間) は 1.33 (0.91,1.94) であり, 95%信頼区間の上限があらかじめ設定していた非劣性マージン (1.8) を超え, 非劣性が検証されず, TNF 阻害剤群と比較して本剤併合群で MACE の発現率が高かった。特に心筋梗塞の発現率は, TNF 阻害剤群と比較して本剤併合群で高い傾向が認められた。
注) 海外市販後臨床試験の MACE の定義は以下のとおりであった。
 - ・心血管死: 致死的な急性心筋梗塞, 心突然死, 致死的な心不全, 致死的な脳卒中, 致死的な心血管処置, 致死的な心血管出血, その他の心血管関連死 (末梢動脈疾患)
 - ・非致死的な心筋梗塞
 - ・非致死的な脳卒中 (虚血又は出血性の新たな画像所見が認められる可逆的な限局性神経欠損を含む)
- 潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む 5 試験で本剤 5 mg BID 投与あるいは本剤 10 mg BID 投与被験者を併合した解析 (1156 例, データカットオフ 2016 年 7 月 8 日) における心血管系事象の発現率は本剤全用量群で 0.28/100 人・年であった。主要な心血管系事象を発現した被験者は 4 例 (出血性卒中, 大動脈解離, 急性冠動脈症候群, 心筋梗塞) 認められたが, 脂質パラメータの異常変動がみられた被験者はいなかった。
- 潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む 5 試験で本剤 5 mg BID 投与あるいは本剤 10 mg BID 投与被験者を併合した解析 (1156 例, データカットオフ 2016 年 7 月 8 日) において, LDL-c, HDL-c, 総コレステロールの異常変動例 (ベースライン値に関わらない) の割合は, それぞれ 31.3%, 3.8%, 27.6% であった。寛解導入試験後の 52 週間投与終了時点におけるベースラインからの LDL-c の平均増加率は, 寛解維持試験のプラセボ群で 15.7%, 本剤 5 mg BID 投与群で 28.6%, 10 mg BID 投与群で 35.4% と用量依存的な増加が認められた。潰瘍性大腸炎患者における血清脂質への本剤の影響はおおむね関節リウマチ患者での報告と同様であった。

心血管リスク因子を有する 50 歳以上の関節リウマチ患者に対する海外市販後臨床試験の解析結果において, 本剤における心血管系事象の発現率は, TNF 阻害剤と比較して高い傾向が認められていること, 本剤の投与により心血管系事象発現のリスク因子の 1 つである

	<p>血清脂質の用量依存的な増加が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の心血管系事象の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として、電子添文の「5. 効能又は効果に関連する注意」、 「8. 重要な基本的注意」、 「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」、 「11.1 重大な副作用」、 「17. 臨床成績」の項およ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"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材の作成と提供 ➢ 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"> • 医療従事者および患者に対し確実な情報提供を行い、リスクに関する理解を促すため。 • 心血管系事象の発現状況，早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。 • 心血管系事象の早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで，患者の確実な理解を促す。

重要な潜在的リスク

横紋筋融解症，ミオパチー

重要な潜在的リスクとした理由：

- JAK/STAT シグナル伝達の阻害により筋肉量およびクレアチンキナーゼ（CK）の軽度上昇をもたらす可能性を示唆する報告がある（Price et al. 2014¹⁷， Tierney et al. 2014¹⁸， Doles et al.2014¹⁹）。
- 関節リウマチ患者を対象とした第2相試験において，平均CK値については用量依存的变化が確認されたが，本剤投与と乳酸脱水素酵素またはミオグロビンの平均値の変化との関連は認められなかった。各筋バイオマーカーに対する本剤投与の影響は異なっていることが示されたことから，本剤投与により観察されたCKの変化はミオパチー進行の徴候ではない可能性が示唆された。
- 関節リウマチを対象とした第3相試験において，投与開始から3ヵ月時，3ヵ月時から6ヵ月時，6ヵ月以降におけるCK増加の曝露量あたりの発現率は，本剤5mg 1日2回（BID）投与群で3.13/100人・年，2.50/100人・年，1.82/100人・年であり，10mg BID投与群では9.01/100人・年，4.13/100人・年，2.51/100人・年であった。6ヵ月時までには用量依存的变化がみられたが，それ以降はおおむね安定していた。第3相試験（3111例，データカットオフ2011年3月29日）において，基準値上限5倍以上のCK増加がみられた症例は8例であり，横紋筋融解症は1件報告された。
- 潰瘍性大腸炎を対象とした寛解導入試験3試験の最長9週間までの併合解析では，CK（最高値）がULNの5倍以上（以下，CK \geq 5 \times ULN）の被験者の割合は，本剤10mg BID群（2.0%，18/905例）とプラセボ群（1.7%，4/234例）で同程度であった。寛解維持試験でもCK \geq 5 \times ULNであった被験者の割合は，プラセボ群（3.0%，6/198例）と本剤5mg BID投与群（2.5%，5/198例）で同程度であったが，本剤10mg BID投与群（6.6%，13/196例）ではCK \geq 5 \times ULNの被験者の割合が高かったことから，用量反応性が示唆された。
- 潰瘍性大腸炎を対象とした長期非盲検試験を含む5試験で本剤5mg BID投与あるいは本剤10mg BID投与被験者を併合した解析（1156例，データカットオフ2016年7月8日）で，横紋筋融解症の定義に該当する事象は報告されなかった。

本剤の投与が横紋筋融解症あるいはミオパチーの発現に寄与する可能性は低いと考えるが，CK増加が用量依存的に認められていること，臨床試験において横紋筋融解症の報告があることから，重要な潜在的リスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動

【選択理由】

製造販売後の横紋筋融解症，ミオパチーの発現状況を把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動は行わない。 • 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"> ➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 ➢ 患者向け資材の作成と提供 ➢ 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"> • 横紋筋融解症，ミオパチーの発現状況，早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し適正使用に関する理解を促す。 • 横紋筋融解症，ミオパチーの早期発見につながる自覚症状を患者に情報提供することで，患者の確実な理解を促す。
重要な不足情報	
該当なし	

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

【参考文献】

1. Vollenhoven RF, Riese R, Krishnaswami S, Kawabata T, Fosser C, Rottinghaus S, Lamba M and Zwillich SH. Relationship Between Lymphocyte Count and Risk Of Infection In Rheumatoid Arthritis Patients Treated With Tofacitinib. *Arthritis Rheum* 2013;65(Suppl.): S994.
2. Strober B, Buonanno M, Clark JD, Kawabata T, Tan H, Wolk R, Valdez H, Langley RG, Harness J, Menter A, Papp K. Effect of tofacitinib, a Janus kinase inhibitor, on haematological parameters during 12 weeks of psoriasis treatment. *Br J Dermatol*. 2013 Nov;169(5):992-9.
3. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, Wong KL, Chan TK, Todd D. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic chemotherapy. Report of a prospective study. *Gastroenterology* 1991; 100: 182-188
4. Yeo W, Johnson PJ. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology* 2006; 43: 209-220
5. Oketani M, Ido A, Uto H, Tsubouchi H. Prevention of hepatitis B virus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy or chemotherapy. *Hepatology Res*. 2012; 42: 627-36.
6. Umemura T, Tanaka E, Kiyosawa K, Kumada H. Mortality secondary to fulminant hepatic failure in patients with prior resolution of hepatitis B virus infection in Japan. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: e52-6.
7. Strangfeld A, Richter A, Siegmund B, Herzer P, Rockwitz K, Demary W, Aringer M, Meißner Y, Zink A, and Listing J. Risk for lower intestinal perforations in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab in comparison to treatment with other biologic or conventional synthetic DMARDs. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar; 76(3): 504–510.
8. Antin-Ozerkis D, Evans J, Rubinowitz A, Homer RJ, Matthay RA. Pulmonary manifestations of rheumatoid arthritis. *Clin Chest Med*. 2010 Sep;31(3):451-78
9. Olson AL, Swigris JJ, Sprunger DB, Fischer A, Fernandez-Perez ER, Solomon J, Murphy J, Cohen M, Raghu G, Brown KK. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease-associated mortality. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):372-8
10. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, Dawson J, Sathi N, Ahmad Y, Koduri G, Young A. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Sep;53(9):1676-82
11. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:319.
12. Inokuma S. Leflunomide-induced interstitial pneumonitis might be a representative of disease-modifying antirheumatic drug-induced lung injury. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:603-11.

13. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol* 2012;22(4):498-508.
14. Mariette X, Matucci-Cerinic M, Pavelka K, Taylor P, van Vollenhoven R, Heatley R, Walsh C, Lawson R, Reynolds A, Emery P. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1895-904
15. Imano H, Noda H, Kitamura A, Sato S, Kiyama M, Sankai T, Ohira T, Nakamura M, Yamagishi K, Ikeda A, Shimamoto T, Iso H. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of coronary heart disease among Japanese men and women: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Prev Med*. 2011 May;52(5):381-6.
16. Okamura T, Tanaka H, Miyamatsu N, Hayakawa T, Kadowaki T, Kita Y, Nakamura Y, Okayama A, Ueshima H. The relationship between serum total cholesterol and all-cause or cause-specific mortality in a 17.3-year study of a Japanese cohort. *Atherosclerosis*. 2007 Jan;190(1):216-23. Epub 2006 Mar 10.
17. Price FD, von Maltzahn J, Bentzinger CF, Dumont NA, Yin H, Chang NC, Wilson DH, Frenette J, Rudnicki MA. Inhibition of JAK-STAT signaling stimulates adult satellite cell function. *Nat Med*. 2014 Oct;20(10):1174-81
18. Tierney MT, Aydogdu T, Sala D, Malecova B, Gatto S, Puri PL, Latella L, Sacco A. STAT3 signaling controls satellite cell expansion and skeletal muscle repair. *Nat Med*. 2014 Oct;20(10):1182-6
19. Doles JD, Olwin BB. The impact of JAK-STAT signaling on muscle regeneration. *Nat Med*. 2014 Oct; 20(10): 1094–1095.

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（潰瘍性大腸炎）	
<p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症（結核，肺炎，ニューモシチス肺炎，敗血症，日和見感染症を含む），帯状疱疹，好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，肝機能障害，B型肝炎ウイルスの再活性化，消化管穿孔，間質性肺疾患，静脈血栓塞栓症，悪性腫瘍，心血管系事象，横紋筋融解症，ミオパチー</p> <p>【目的】</p> <p>日常診療下で潰瘍性大腸炎患者に本剤を長期間投与した場合の安全性および有効性について検討する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：調査期間：2018年5月～2021年6月（登録期間：2018年5月～全例調査の承認条件解除時）。</p> <p>調査対象：本剤の適応追加承認日以降に，中等症～重症の活動期にある潰瘍性大腸炎に本剤が投与された患者。</p> <p>目標症例数：安全性解析対象症例として470例。</p> <p>実施方法：全例調査方式にて実施する。観察期間は本剤投与開始日から60週間とし，投与期間が60週間を超える症例は，調査期間終了時まで継続して観察を行う。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・観察期間： <ul style="list-style-type: none"> 第3相国際共同寛解導入試験（A3921094）および第3相国際共同寛解維持試験（A3921096）の投与期間はそれぞれ8週間および52週間であり，寛解維持試験を完了した場合の合計の投与期間は60週間となることから，これら寛解導入試験および寛解維持試験の結果と本調査の結果を比較検討することを考慮して，本調査における観察期間を60週間と設定した。 長期投与時の悪性腫瘍の発現状況を確認するために，60週を超える期間について継続して観察することとした。 ・目標症例数： <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験の結果より，日本人UC患者に本剤を長期投与したときの帯状疱疹の発現率は，全体の発現率と比較して高かった。そのため，日本人UC患者における帯状疱疹の真の発現率を8/100人年と仮定した場合，帯状疱疹の発現率の95%信頼区間の下限が4/100人年（臨床試験全体の成績）を下回らない確率が80%の時，470例となる。 <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：安全性および有効性について包括的な検討を行うため。 	

<ul style="list-style-type: none">・ 再審査申請時：安全性および有効性について包括的な検討を行うため（最終報告書として、調査終了時のデータを用いて報告書を作成）。 <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書の見直しを行う。</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。・ 既存の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の見直し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

該当なし

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： 電子添文およ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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供（潰瘍性大腸炎）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症（結核，肺炎，ニューモシスチス肺炎，敗血症，日和見感染を含む），帯状疱疹，好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，肝機能障害，B型肝炎ウイルスの再活性化，消化管穿孔，間質性肺疾患，静脈血栓塞栓症，悪性腫瘍，心血管系事象，横紋筋融解症，ミオパチー</p> <p>【目的】 本剤の重篤な感染症（結核，肺炎，ニューモシスチス肺炎，敗血症，日和見感染を含む），帯状疱疹，好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，肝機能障害，B型肝炎ウイルスの再活性化，消化管穿孔，間質性肺疾患，静脈血栓塞栓症，悪性腫瘍，心血管系事象，横紋筋融解症，ミオパチーの発現状況，早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 本剤納入施設に提供し，本剤の適正使用を依頼する。また，医療従事者が本資材を適宜入手できるよう弊社医療従事者向けWebサイトに掲載する。</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】 安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点において，資材提供状況および副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合，また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，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（ゼルヤンツを服用される患者さんとご家族の方へ）の作成と提供（潰瘍性大腸炎）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症（結核，肺炎，ニューモシスチス肺炎，敗血症，日和見感染を含む），帯状疱疹，好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，肝機能障害，B型肝炎ウイルスの再活性化，悪性腫瘍，消化管穿孔，間質性肺疾患，静脈血栓塞栓症，心血管系事象，横紋筋融解症，ミオパチー</p> <p>【目的】 本剤の重篤な感染症（結核，肺炎，ニューモシスチス肺炎，敗血症，日和見感染を含む），帯状疱疹，好中球減少，リンパ球減少，ヘモグロビン減少，肝機能障害，悪性腫瘍，消化管穿孔，間質性肺疾患，静脈血栓塞栓症，心血管系事象，横紋筋融解症，ミオパチーの早期発見につながる自覚症状について，患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p>

	<p>本剤納入先に提供し、資材の活用を依頼する。また、医療従事者が本資材を適宜入手できるよう 弊社医療従事者向けWebサイトに掲載する。</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】 安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点において、資材提供状況および副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また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、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告書提出時</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（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）、带状疱疹、好中球減少、リンパ球減少、ヘモグロビン減少、肝機能障害、B型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍、心血管系事象、消化管穿孔、間質性肺疾患、静脈血栓塞栓症、横紋筋融解症、ミオパチー</p> <p>【目的】 納入前に本剤の情報提供することで適正使用を確保するため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤を納入をする医療施設に対し、納入前に医療従事者向け資材（適正使用ガイド）等により医療従事者へ適正使用情報を提供し、本剤の適正使用に関して理解を得た施設にのみ本剤を納入する。 また、本剤を納入する調剤薬局は、本剤の適正使用に関して理解を得た医療施設から発行される処方箋に伴い調剤を行う薬局のみであり、納入前に医療従事者向け資材（適正使用ガイド）等により医療従事者へ適正使用情報を提供し、本剤の適正使用に関して理解を得た上で本剤を納入する。</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】 安全性定期報告時および製造販売後調査結果が得られた時点において、資材提供状況および副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また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、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>【報告の予定時期】 安全性定期報告書提出時</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				
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				
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（潰瘍性大腸炎）	該当なし	適応追加の承認取得から2, 4, 6ヵ月後	終了	作成済（2019年2月提出）
特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）	定期報告で収集された症例数／最終目標症例数：全症例（470例）	1. 安全性定期報告の時期 2. 開始後4年頃（最終報告書作成時）	終了	1. 安全性定期報告として報告書を作成済み 2. 再審査申請時に報告書を作成済み（2022年8月提出） 3. すべての調査票を収集、評価し最終報告書を作成済み（2023年2月提出）
製造販売後臨床試験（潰瘍性大腸炎）	定期報告で収集された症例数／目標症例数：なし	安全性定期報告時試験総括報告書作成時	終了	安全性定期報告時に試験総括報告書を作成済み（2022年2月提出）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
電子添文およ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		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況

市販直後調査による情報提供 (潰瘍性大腸炎)	実施期間：適応追加の承認取得後 6 ヶ月 間 評価の予定時期：適応追加の承認取得か ら 2, 4, 6 ヶ月後 報告の予定時期：適応追加の承認取得か ら 8 ヶ月以内	終了
医療従事者向け資材（適正使 用ガイド）の作成と提供（潰 瘍性大腸炎）	安全性定期報告時および製造販売後調査 結果が得られた時点	実施中
患者向け資材（ゼルヤンツを 服用される患者さんご家族 の方へ）の作成と提供（潰瘍 性大腸炎）	安全性定期報告時および製造販売後調査 結果が得られた時点	実施中
適正使用に関する納入前の確 実な情報提供	安全性定期報告時および製造販売後調査 結果が得られた時点	実施中