

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」に係る医薬品リスク管理計画書

ファイザー株式会社

(別紙様式 2)

インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」
に係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」	有効成分	インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続 3]
製造販売業者	ファイザー株式会社	薬効分類	87239
提出年月日		令和 6 年 10 月 28 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】
<u>重篤な感染症 (肺炎, ニューモシスチス肺炎, 敗血症, 日和見感染等)</u>	<u>腸狭窄症, 狭窄, 閉塞 (クローン病)</u>	なし
<u>結核</u>	<u>悪性腫瘍</u>	
<u>遅発性過敏症</u>	<u>小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現</u>	
<u>重篤な血液障害</u>		
<u>抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群</u>		
<u>脱髄疾患</u>		
<u>肝機能障害</u>		
<u>重篤な infusion reaction</u>		
<u>間質性肺炎</u>		
<u>横紋筋融解症</u>		
<u>B 型肝炎の再活性化</u>		
<u>抗体産生</u>		

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
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u>
<u>一般使用成績調査 (関節リウマチ)</u>
<u>製造販売後データベース調査 (重篤な感染症, 結核, 重篤な血液障害, 間質性肺炎, 悪性腫瘍)</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
なし

↓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
<u>通常のリスク最小化活動</u>
<u>追加のリスク最小化活動</u>
<u>医療従事者向け資材: インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」適正使用ガイドによる情報提供</u>
<u>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</u>

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

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	2018年7月2日	薬効分類	87239
再審査期間	該当なし	承認番号	23000AMX00482000
国際誕生日	2017年12月13日		
販売名	インフリキシマブBS点滴静注用100mg「ファイザー」		
有効成分	インフリキシマブ（遺伝子組換え）［インフリキシマブ後続3］		
含量及び剤形	1バイアル中インフリキシマブ（遺伝子組換え）［インフリキシマブ後続3］ 100mgを含有する凍結乾燥製剤		
用法及び用量	<関節リウマチ> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）［インフリキシマブ後続3］として、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。 <ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）［インフリキシマブ後続3］として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。 <乾癬> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）［インフリキシマブ後続3］として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与		

	間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は患者の状態に応じて段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。 <強直性脊椎炎> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）［インフリキシマブ後続3］として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後6～8週間の間隔で投与を行うこと。 <クローン病> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）［インフリキシマブ後続3］として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。なお、6週の投与以後、効果が減弱した場合には、投与量の増量又は投与間隔の短縮が可能である。投与量を増量する場合は、体重1kg当たり10mgを1回の投与量とすることができる。投与間隔を短縮する場合は、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし、最短4週間の間隔で投与することができる。 <潰瘍性大腸炎> 通常、インフリキシマブ（遺伝子組換え）［インフリキシマブ後続3］として、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。
効 能 又 は 効 果	既存治療で効果不十分な下記疾患 - 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） - ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 - 尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症 - 強直性脊椎炎 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） - 中等度から重度の活動期にある患者 - 外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	2020年4月22日に、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得 2020年10月14日に、強直性脊椎炎の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得 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。 2024 年 5 月 8 日に、「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて」（医薬薬審発 1222 第 5 号，医薬安発 1222 第 2 号）に基づき，効能又は効果等における疾病名を「関節症性乾癬」から「乾癬性関節炎」に変更
--	--

変更の履歴
前回提出日： 令和6年7月11日
変更内容の概要： 1. 「1.1. 安全性検討事項」の「遅発性過敏症」「抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群」「脱髄疾患」「肝機能障害」「重篤な infusionreaction」「横紋筋融解症」「B 型肝炎の再活性化」「抗体産生」「小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現」から「一般使用成績調査（クローン病・潰瘍性大腸炎）」および「一般使用成績調査（乾癬）」を削除 2. 「1.1. 安全性検討事項」の「腸狭窄症，狭窄，閉塞（クローン病）」から「一般使用成績調査（クローン病・潰瘍性大腸炎）」を削除 3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」から「一般使用成績調査（クローン病・潰瘍性大腸炎）」および「一般使用成績調査（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症）」を削除 4. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「一般使用成績調査（クローン病・潰瘍性大腸炎）」および「一般使用成績調査（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症）」の「実施状況」および「報告書の作成予定日」を変更
変更理由： 「一般使用成績調査（クローン病・潰瘍性大腸炎）」および「一般使用成績調査（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症）」を終了し，報告書を提出したため

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
重篤な感染症（肺炎，ニューモシスチス肺炎，敗血症，日和見感染等）	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから，本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品において，因果関係が否定できない重篤な感染症が報告されている^{*)}。本剤の第3相国際共同試験において重篤な感染症（因果関係を問わない）が9/323例（2.8%）に認められた。本剤の作用機序（TNFα抑制作用）より感染症のリスクが予測される。 ^{*)} レミケード点滴静注用100に係る医薬品リスク管理計画書
	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 1. 製造販売後データベース調査（重篤な感染症，結核，重篤な血液障害，間質性肺炎，悪性腫瘍） 【選択理由】 関節リウマチ，潰瘍性大腸炎，クローン病，乾癬を有する患者を対象に，本剤と先行バイオ医薬品の重篤な感染症（肺炎，ニューモシスチス肺炎，敗血症，日和見感染等）の発現状況を比較する。
	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，電子添文の「警告」，「禁忌」，「用法及び用量に関連する注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「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。 1. 医療従事者向け資材による情報提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 1. 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し，本剤の適正使用を促し，安全性の確保を図るため。 2. 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。

結核	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない結核が報告されている^{*)}。本剤の外国第1相臨床試験の本剤投与群49例および第3相国際共同試験の本剤投与群323例において結核の発現は認められなかったが、第3相国際共同試験において潜伏結核が2例（0.6%）、結核菌群検査陽性が2例（0.6%）に認められた（いずれも因果関係を問わない）。本剤の作用機序（TNFα抑制作用）より結核の活動化のリスクが予測される。 ^{*)} レミケード点滴静注用100に係る医薬品リスク管理計画書 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 1. 製造販売後データベース調査（重篤な感染症、結核、重篤な血液障害、間質性肺炎、悪性腫瘍） 【選択理由】 関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、乾癬を有する患者を対象に、本剤と先行バイオ医薬品の結核の発現状況を比較する。 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、電子添文の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「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。 1. 医療従事者向け資材による情報提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 1. 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 2. 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。
遅発性過敏症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品において因果関係が否定できない遅発性過敏症^{*)}が報告されている^{*)}。本剤の外国第1相試験および第3相国際共同試験においてMedDRA基本語の「4型過敏症」、「血清病」、「血清病様反応」に該当する有害事象は認められなかった。 [*]：投与1～14日後に発現した発熱および／または発疹を伴う関節痛および／または筋肉痛、または、投与1～14日後にかかわらず遅発性過敏症（血清病様反応を含む）と報告された事象 ^{*)} レミケード点滴静注用100に係る医薬品リスク管理計画書

	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 1. 一般使用成績調査（関節リウマチ） 【選択理由】 使用実態下における過敏症の発現状況を把握する。
	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、電子添文の「警告」，「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「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。 1. 医療従事者向け資材による情報提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 1. 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 2. 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。
重篤な血液障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品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ている^{*)}。本剤の外国第1相臨床試験において重篤な血液障害の発現は認められなかったが、第3相国際共同試験において重篤な貧血（因果関係を問わない）が1/323例（0.3%）認められた。 ^{*)} レミケード点滴静注用100に係る医薬品リスク管理計画書 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 1. 製造販売後データベース調査（重篤な感染症，結核，重篤な血液障害，間質性肺炎，悪性腫瘍） 【選択理由】 関節リウマチ，潰瘍性大腸炎，クローン病，乾癬を有する患者を対象に，本剤と先行バイオ医薬品の重篤な血液障害の発現状況を比較する。

	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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」，「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。 - 医療従事者向け資材による情報提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 - 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 - 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。
抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できないループス様症候群が報告されている^{*)}。本剤の外国第 1 相臨床試験および第 3 相国際共同試験において、ループス様症候群の発現は認められなかったが、第 3 相国際共同試験の日本人症例 23 例を対象に抗 dsDNA 抗体検査を実施したところ、陽性被験者の割合はスクリーニング時で 13.0% (3/23 例)，第 30 週で 39.1% (9/23 例)，早期中止／治療終了時で 13.0% (3/23 例) であった。 ^{*)} レミケード点滴静注用 100 に係る医薬品リスク管理計画書
	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 - 一般使用成績調査（関節リウマチ） 【選択理由】 使用実態下における抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群の発現状況を把握する。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」，「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。 - 医療従事者向け資材による情報提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 - 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 - 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。

脱髄疾患	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品を含む TNF 抑制作用を有する薬剤で発現が報告されている^{*)}。本剤の外国第 1 相臨床試験および第 3 相国際共同試験において脱髄疾患の発現は認められなかった。 ^{*)} レミケード点滴静注用 100 に係る医薬品リスク管理計画書
	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 1. 一般使用成績調査（関節リウマチ） 【選択理由】 使用実態下における脱髄疾患の発現状況を把握する。
	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、電子添文の「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「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。 1. 医療従事者向け資材による情報提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 1. 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 2. 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。
肝機能障害	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない重篤な肝機能障害が報告されている^{*)}。本剤の外国第 1 相臨床試験および第 3 相国際共同試験において重篤な肝機能障害の発現は認められなかったが、第 3 相国際共同試験において AST (GOT) 増加が 15/323 例 (4.6%) , ALT (GPT) 増加が 19/323 例 (5.9%) , 肝機能検査異常が 1/323 例 (0.3%) に認められた（いずれも因果関係を問わない有害事象）。 ^{*)} レミケード点滴静注用 100 に係る医薬品リスク管理計画書

	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 1. 一般使用成績調査（関節リウマチ） 【選択理由】 使用実態下における肝機能障害の発現状況を把握する。
	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、電子添文の「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。 1. 医療従事者向け資材による情報提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 1. 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 2. 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。
重篤な infusion reaction	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が報告されている^{*)}。本剤の第3相国際共同試験において、因果関係が否定できない重篤な infusion reaction が 1/323 例（0.3%）に認められた。 ^{*)} レミケード点滴静注用 100 に係る医薬品リスク管理計画書 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 1. 一般使用成績調査（関節リウマチ） 【選択理由】 使用実態下における infusion reaction の発現状況を把握する。

	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、電子添文の「警告」，「重要な基本的注意」，「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。 - 医療従事者向け資材による情報提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 - 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 - 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。
間質性肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品において因果関係が否定できない間質性肺炎が報告されている^{*)}。本剤の第3相国際共同試験において間質性肺疾患が1/323例(0.3%)に認められた。 ^{*)} レミケード点滴静注用100に係る医薬品リスク管理計画書
	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 - 製造販売後データベース調査（重篤な感染症，結核，重篤な血液障害，間質性肺炎，悪性腫瘍） 【選択理由】 関節リウマチ，潰瘍性大腸炎，クローン病，乾癬を有する患者を対象に，本剤と先行バイオ医薬品の間質性肺炎の発現状況を比較する。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「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。 - 医療従事者向け資材による情報提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 - 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 - 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。

横紋筋融解症	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品において、因果関係が否定できない横紋筋融解症が報告されている^{*)}。本剤の外国第 1 相臨床試験および第 3 相国際共同試験において横紋筋融解症は認められなかった。 ^{*)} レミケード点滴静注用 100 に係る医薬品リスク管理計画書
	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 1. 一般使用成績調査（関節リウマチ） 【選択理由】 使用実態下における横紋筋融解症の発現状況を把握する。
	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、電子添文の「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。 1. 医療従事者向け資材による情報提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 1. 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 2. 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。
B 型肝炎の再活性化	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。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または既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）における B 型肝炎ウイルス再活性化の報告事例がある^{*)}。外国第 1 相試験および第 3 相国際共同試験において B 型肝炎の再活性化は認められなかった。 ^{*)} レミケード点滴静注用 100 に係る医薬品リスク管理計画書
	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 1. 一般使用成績調査（関節リウマチ） 【選択理由】 使用実態下における B 型肝炎の再活性化の発現状況を把握する。

	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、電子添文の「重要な基本的注意」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による情報提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 - 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 - 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。
抗体産生	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な特定されたリスクに設定されていることから、本剤も重要な特定されたリスクに設定した。先行バイオ医薬品の臨床試験において、先行バイオ医薬品に対する抗体の産生が確認された患者集団は、抗体が産生されなかった患者集団に比べ、infusion reaction の発現が多い傾向にあった^{*)}。本剤の外国第 1 相試験において本剤に対する抗体の産生は 6/37 例（16.2%）に認められ、このうち 5 例（83.3%）に中和抗体産生が認められた。第 3 相国際共同試験において本剤に対する抗体の産生は 157/323 例（48.6%）に認められ、このうち 124 例（79.0%）に中和抗体産生が認められた。第 3 相国際共同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集団では、抗体が産生されなかった患者集団に比べ、血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、効果の減弱の可能性がある。本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある。 ^{*)} レミケード点滴静注用 100 に係る医薬品リスク管理計画書
	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 - 一般使用成績調査（関節リウマチ） 【選択理由】 使用実態下における抗体産生の発現状況を把握する。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」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。 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 - 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。

重要な潜在的リスク	
腸狭窄症，狭窄，閉塞（クローン病）	
	重要な潜在的リスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な潜在的リスクに設定されていることから，本剤も重要な潜在的リスクに設定した。腸閉塞等は，腸管の広範な潰瘍が急激に治癒する場合などクローン病の治癒過程で発生することが知られている^{*)}。クローン病を対象とした本剤の臨床試験は実施していない。 ^{*)} 松井敏幸：クローン病に対する抗 TNF-α抗体療法，消化器病セミナー 2004;94:107-25.
	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】 使用実態下における腸狭窄症，狭窄，閉塞（クローン病）の発現状況を把握する。
	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，電子添文の「その他の副作用：消化器」の項に腸閉塞および腸管狭窄を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。 1. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 1. 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。
悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 先行バイオ医薬品において重要な潜在的リスクに設定されていることから，本剤も重要な潜在的リスクに設定した。本剤の第3相国際共同試験において悪性腫瘍が 2/323 例（0.6%）（結腸癌および咽頭扁平上皮癌）に認められたが，いずれも医師により本剤との因果関係は否定された。
	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 1. 製造販売後データベース調査（重篤な感染症，結核，重篤な血液障害，間質性肺炎，悪性腫瘍） 【選択理由】 関節リウマチ，潰瘍性大腸炎，クローン病，乾癬を有する患者を対象に，本剤と先行バイオ医薬品の悪性腫瘍の発現状況を比較する。

	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、電子添文の「警告」，「重要な基本的注意」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による情報提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 - 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 - 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。
小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現	
	重要な潜在的リスクとした理由： 海外において、先行バイオ医薬品の子宮内曝露を受けた乳児が、生後3ヵ月時にBCGワクチンの接種を受け、播種性マイコバクテリア感染症により生後4ヵ月半で死亡したとの報告がある^{*)}ことから、本剤が投与された小児では、本剤投与とBCGを含む生ワクチン接種との間隔が短い場合には、生ワクチン接種に起因する感染症が発現するリスクが想定される。先行バイオ医薬品において海外での報告がある^{*)}ものの、本剤および先行バイオ医薬品^{*)}の本邦の治験および市販後においては、生ワクチンに起因する感染症発現は認められていないことから、「重要な潜在的リスク」とする。 ^{*)} レミケード点滴静注用100に係る医薬品リスク管理計画書
	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 - 一般使用成績調査（関節リウマチ） 【選択理由】 使用実態下における小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現の発現状況を把握する。
	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、電子添文の「重要な基本的注意」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による情報提供 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 - 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 - 納入前に本剤の情報提供をすることで適正使用を確保するため。

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

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・学会情報およ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（および実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（関節リウマチ）	
	【安全性検討事項】 〔重要な特定されたリスク〕 遅発性過敏症，抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群，脱髄疾患，肝機能障害，重篤な infusion reaction，横紋筋融解症，B 型肝炎の再活性化，抗体産生 〔重要な潜在的リスク〕 小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現 【目的】 使用実態下における本剤の安全性および有効性を把握する。 【実施計画】 調査期間：2019 年 2 月～2024 年 8 月 登録期間：2019 年 2 月～2024 年 1 月 調査対象：関節リウマチ患者に対して本剤が使用された患者 目標症例数：300 例 観察期間：30 週 実施方法：中央登録方式 【症例数の設定根拠】 300 例のデータを集積することで，一般使用成績調査において真の発現率が 1%以上の有害事象を約 95%の確率で 1 例以上収集することが可能である。 また，臨床試験の成績に基づくと，infusion reaction，過敏症および肝機能障害の発現率は他の事象よりも高いことが予測される。一般使用成績調査における infusion reaction，過敏症および肝機能障害の真の発現率をそれぞれ 5%，10%，5%と仮定した場合，300 例の集積で各事象を 10 例以上収集できる確率はそれぞれ約 94%以上である。 なお，本剤の国際共同第 3 相臨床試験において，重篤な infusion reaction は 1 例発現しているが，遅発性過敏症は発現していないため，重篤な infusion reaction および遅発性過敏症は発現頻度が低いことが推測される。そのため，本調査では infusion reaction および過敏症の発現について広く情報収集したうえで発現割合の集計とその要因分析を行うとともに，重篤性や治療の有無などの観点から評価を行う。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 承認から最終報告書の提出まで 1 年ごとに安全性の検討，報告を行う。

	【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書（RMP）の見直しを行う。 - 新たな安全性検討事項の有無も含め、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。
製造販売後データベース調査（重篤な感染症，結核，重篤な血液障害，間質性肺炎，悪性腫瘍）	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症，結核，重篤な血液障害，間質性肺炎，悪性腫瘍 【目的】 主要目的 - 関節リウマチ，潰瘍性大腸炎，クローン病または乾癬を有するすべての患者を対象に，本剤と先行品（レミケード）の処方を受けた患者における重篤な感染症の発現率を評価する。 副次目的 - 各疾患サブコホート内において，本剤と先行品の処方を受けた患者における重篤な感染症の発現率を評価する。 - 関節リウマチ，潰瘍性大腸炎，クローン病または乾癬を有するすべての患者を対象に，本剤と先行品の処方を受けた患者における結核，重篤な血液障害，間質性肺炎および悪性腫瘍の発現率を評価する。 - 各疾患サブコホート内において，本剤と先行品の処方を受けた患者における結核，重篤な血液障害，間質性肺炎および悪性腫瘍の発現率を評価する。 【実施計画】 データベース：Medical Data Vision® データ期間：2018年12月～2023年11月 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：関節リウマチ，潰瘍性大腸炎，クローン病，乾癬を有する患者 曝露群：本剤処方患者 対照群：先行バイオ医薬品処方患者 想定症例数： 曝露群：安全性検討事項を評価するために関節リウマチ，潰瘍性大腸炎，クローン病および乾癬の4疾患全体で1000例程度 対照群：曝露群の2倍の症例数 対象コホート：コホートは以下の4つの疾患サブコホートから構成される。 関節リウマチ：関節リウマチ患者のうち，本剤または先行バイオ医薬品を使用した患者。

潰瘍性大腸炎：潰瘍性大腸炎患者のうち、本剤または先行バイオ医薬品を使用した患者。 クローン病：クローン病患者のうち、本剤または先行バイオ医薬品を使用した患者。 乾癬：乾癬患者のうち、本剤または先行バイオ医薬品を使用した患者。 アウトカム定義に用いるデータ項目： ・重篤な感染症：①傷病名 ②診療行為 ・結核：①傷病名 ②医薬品処方 ・重篤な血液障害：①傷病名 ②医薬品処方 ③診療行為 ・間質性肺炎：①傷病名 ②医薬品処方 ③診療行為 ・悪性腫瘍：①傷病名 ②診療行為 【実施計画の根拠】 ・調査の方法： 重篤な感染症、結核、重篤な血液障害、間質性肺炎、悪性腫瘍の発現は、アウトカム定義を行ったうえで医療情報データベースより情報収集が可能なこと、MDV で十分な症例数が見込まれること、および長期間の観察が想定されることから、医療情報データベースを活用した追加の安全性監視活動を選択した。 ・調査デザイン： 本剤の使用とアウトカムの発現との関連を比較対照において評価するため、先行バイオ医薬品を対照群としたコホートデザインを用いる。 ・想定症例数： データ期間から想定される取得可能な曝露群は関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病および乾癬の4疾患全体で1000例程度である。 解析に用いる対照群の症例数は曝露群の2倍とした。 先行バイオ医薬品の重篤な感染症の発現率を3%、その他の事象の発現率を0.5%と仮定し、本剤使用患者と先行バイオ医薬品を1:2の患者数で比較した場合のリスク差、リスク比の確率的挙動について以下のとおり検討した。 重篤な感染症について、本剤群で300例の患者数が集積された場合、本剤群の真の発現率が9%（リスクが先行バイオ医薬品の3倍）であれば、リスク比の点推定値が2を超える、3を超える確率はそれぞれ91.5%、49.3%であり、点推定値は1.85~5.17の間に90%の確率で分布した。また、この時、リスク比の95%信頼区間の下限値は96.1%の確率で1を上回った。一方でリスク差に注目すると、点推定値は0.0317~0.0900の間に90%の確率で分布し、95%信頼区間の下限値は96.1%の確率で0を上回った。また、95%信頼区間全体が90%の確率で包含される区間は0.0018~0.1332であり、その区間幅は0.1314となった。 発現率が0.5%程度であるその他の事象について、本剤群で1000例の患者数が集積された場合、本剤群の真の発現率が1.5%（リスクが先行バイオ医薬品の3倍）であれば、リスク比の点推定値が2を超える、3を超える確率はそれぞれ84.4%、48.6%であり、点推定値は1.50~6.67の間に90%の確率で分布した。また、この時、リスク比の95%信頼区間の下限値は79.3%の確率で1を上回った。一方でリスク差に注目すると、点推定値は0.0030~0.0170の間に90%の確率で分布し、95%信頼区間の下限値は79.3%の確率で0を上回った。また、
--

	95%信頼区間全体が 90%の確率で包含される区間は-0.0031~0.0281 であり、その区間幅は 0.0312 であった。 以上の検討から、4 疾患全体で本剤群 1000 例（先行バイオ医薬品が 2000 例）の患者数は、先行バイオ医薬品に比べて真に本剤群のリスクが増加する場合に、高い確率でそのリスクを捉えることが可能であると考ええる。また、4 疾患全体で本剤群 300 例（先行バイオ医薬品が 600 例）の患者数は、先行バイオ医薬品に比べて真に本剤群の重篤な感染症のリスクが増加する場合に、高い確率でそのリスクを捉えることが可能であると考ええる。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 本製造販売後データベース調査については、4 疾患全体で本剤群 1000 例の集積が見込まれる承認から 5 年後に実施する（ただし、データベース内に含まれる本剤投与症例数に応じて節目の時期を決定する）。 【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書（RMP）の見直しを行う。 • 新たな安全性検討事項の有無も含め、本データベース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

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：インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」適正使用ガイドによる情報提供	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症（肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染等）、結核、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、悪性腫瘍、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現 【目的】 本リスクに関する情報を医療従事者に提供し、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 【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。 【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】 評価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。 報告の予定時期：承認から最終報告書の提出まで 1 年ごとの評価報告書提出時
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症（肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染等）、結核、遅発性過敏症、重篤な血液障害、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、脱髄疾患、肝機能障害、重篤な infusion reaction、間質性肺炎、横紋筋融解症、B 型肝炎の再活性化、抗体産生、腸狭窄症・狭窄・閉塞（クローン病）、悪性腫瘍、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現 【目的】 医療従事者に対して、本リスクに関する情報を下記資材等を活用して情報提供することによって、本剤の適正使用を促し、安全性の確保を図るため。 医療従事者向け資材 【具体的な方法】 本剤を納入する施設に対し、納入前に医療従事者向け資材等を活用して医療従事者へ適正使用情報を提供し、適正使用に対する理解を得た上で本剤の納入を行う。 【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】

	評価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。 報告の予定時期：承認から最終報告書の提出まで1年ごとの評価報告書提出時
--	--

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				
副作用，文献・学会情報およ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（および実行）				
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
一般使用成績調査（関節リウマチ）	300 例	評価報告 of 時期および調査終了時	実施中	2025 年 9 月
一般使用成績調査（クローン病・潰瘍性大腸炎）	300 例（クローン病・潰瘍性大腸炎で各 100 例以上）	評価報告 of 時期および調査終了時	終了	作成済み （2024 年 9 月提出）
一般使用成績調査（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症）	100 例（尋常性乾癬を 50 例以上，乾癬性関節炎を 5 例以上とし，膿疱性乾癬および乾癬性紅皮症は可能な限り収集する。）	評価報告 of 時期および調査終了時	終了	作成済み （2024 年 9 月提出）
製造販売後データベース調査（重篤な感染症，結核，重篤な血液障害，間質性肺炎，悪性腫瘍）	関節リウマチ，潰瘍性大腸炎，クローン病および乾癬の 4 疾患全体で本剤群 1000 例程度	評価報告 of 時期および調査終了時	実施中	2025 年 7 月

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 of 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 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 時期	実施状況
医療従事者向け資材による情報提供（インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg「ファイザー」適正使用ガイド）	評価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	評価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
---------------------	--------------------------	-----