

ベスレミ皮下注250 μ gシリンジ
ベスレミ皮下注500 μ gシリンジ
に係る医薬品リスク管理計画書

ファーマエッセンシアジャパン株式会社

ベスレミに係る医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ベスレミ皮下注250µgシリンジ ベスレミ皮下注500µgシリンジ	有効成分	ロペグインターフェロン アル ファ-2b (遺伝子組換え)
製造販売業者	ファーマエッセンシア ジャパン株式会社	薬効分類	874291
提出年月日		令和8年2月19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】
肝機能障害	生殖発生毒性	なし
甲状腺機能障害		
精神神経障害		
眼障害		
心臓障害		
間質性肺疾患		
重度の皮膚障害		
骨髄抑制		
感染症		
消化管障害		
糖尿病		
出血		
急性腎障害		
血栓塞栓症		
自己免疫疾患		
溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病		
過敏症		
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
一般使用成績調査
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
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
自己投与に関する資材の作成と提供

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

会社名 : ファーマエッセンシアジャパン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023年3月27日	薬効分類	874291
再審査期間	8年	承認番号	①30500AMX00115000 ②30500AMX00116000
国際誕生日	2019年2月15日		
販売名	①ベスレミ皮下注250 μ gシリンジ ②ベスレミ皮下注500 μ gシリンジ		
有効成分	ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)		
含量及び剤形	①1シリンジ中ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 250 μ g (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として) ②1シリンジ中ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) 500 μ g (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) として)		
用法及び用量	<p><u>以下のA法又はB法により皮下投与する。</u></p> <p><u>A法：通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)) として1回100μg (他の細胞減少療法薬を投与中の場合は50μg) を開始用量とし、2週に1回投与する。患者の状態により適宜増減するが、増量は50μgずつ行い、1回500μgを超えないこと。</u></p> <p><u>B法：通常、成人には、ロペグインターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え) (インターフェロン アルファ-2b (遺伝子組換え)) として1回250μgを開始用量とし、忍容性が良好であれば2週後に1回350μg、さらに2週後に1回500μg、以降は2週に1回500μgを投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u></p>		
効能又は効果	真性多血症 (既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る)		
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	<u>2026年2月19日に、新規の用法及び用量で承認事項一部変更承認を取得。</u>
-----	---

変更の履歴

前回提出日：
令和7年5月1日

変更内容の概要：

1. 別紙様式1の「品目の概要」の用法及び用量を変更。
2. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1 安全性検討事項」の各リスクにおける「重要な特定されたリスクとした理由」に国内第Ⅲ相試験の副作用情報を追加。
3. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1 安全性検討事項」の「心臓障害」、「間質性肺疾患」、「重度の皮膚障害」、「感染症」および「出血」のリスクについて記載整備。
4. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」：追加の医薬品安全性監視活動「一般使用成績調査」の『実施計画』、『実施計画の根拠』を更新。
5. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」に記載されている一般使用成績調査の実施計画書の修正（添付資料）
6. 新規の用法及び用量の一部変更承認に伴い、医療従事者向け資材（『適正使用ガイド』、および『自己注射の患者指導のための手引き』）、患者向け資材（『自己注射ガイドブック』）を変更（添付資料）。

変更理由：

1. 用法及び用量の製造販売承認事項一部変更承認のため。
2. 国内第Ⅲ相試験の最終報告書が作成され、結果が得られたため。
3. 他の「重要な特定されたリスク」にそろえ記載整備したため。
4. 真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）患者に対する一般使用成績調査の実施計画を変更したため。
5. 用法及び用量の追加承認に伴い、一般使用成績調査の実施計画書を更新したため。
6. 資材に用法及び用量の製造販売承認事項一部変更承認に伴う情報を追記したため。

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	
肝機能障害	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第III相：PROUD-PV試験（127例） 肝機能障害に関連した副作用は、23/127例、18.1%の患者に認められた。このうちGrade 3以上の副作用として、GGT増加（5/127例、3.9%）、ALT増加（1/127例、1%未満）、AST増加（1/127例、1%未満）、肝酵素上昇（1/127例、1%未満）が認められた。重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例） 肝機能障害に関連した副作用は、22/95例、23.2%の患者に認められた。このうちGrade 3以上の副作用として、GGT増加（5/95例、5.3%）、ALT増加（5/95例、5.3%）、AST増加（2/95例、2.1%）が認められた。重篤な副作用は認められなかった。</p> <p>海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例） 肝機能障害に関連した副作用は、12/51例、23.5%の患者に認められた。Grade 3以上かつ重篤な副作用としてトランスアミナーゼ上昇（1/51例、2.0%）が認められた。</p> <p>国内第II相：A19-201試験（29例） 肝機能障害に関連した副作用は、14/29例、48.3%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p>国内第III相：A23-301試験（21例） <u>肝機能障害に関連した副作用は、10/21例、47.6%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。</u></p> <p>肝機能障害は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。 以上より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> <ol style="list-style-type: none">1) 通常の医薬品安全性監視活動2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 真性多血症を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	<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「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」の項及び患者向医薬品ガイド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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供2. 自己投与に関する資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none">・医療関係者等に対し、肝機能障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の

理解を促すため。

甲状腺機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）

甲状腺機能障害に関連した副作用は、4/127例、3.1%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例）

甲状腺機能障害に関連した副作用は、5/95例、5.3%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例）

甲状腺機能障害に関連した副作用は、9/51例、17.6%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第II相：A19-201試験（29例）

甲状腺機能障害に関連した副作用は、3/29例、10.3%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第III相：A23-301試験（21例）

甲状腺機能障害に関連した副作用は、4/21例、19.0%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

甲状腺機能障害は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
真性多血症を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

- ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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「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」の項及び患者向医薬品ガイド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。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 自己投与に関する資材の作成と提供

【選択理由】

- ・医療関係者等に対し、甲状腺機能障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

精神神経障害

重要な特定されたリスクとした理由：

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）

精神神経障害に関連した副作用は、16/127例、12.6%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例）

精神神経障害に関連した副作用は、14/95例、14.7%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例）

精神神経障害に関連した副作用は、48/51例、94.1%の患者に認められた。このうちGrade 3以上はうつ病（3/51例、5.9%）であり3例中2例が重篤な副作用であった。また急性ストレス反応（1/51例、2.0%）が重篤な副作用として認められた。

国内第II相：A19-201試験（29例）

精神神経障害に関連した副作用は、3/29例、10.3%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第III相：A23-301試験（21例）

精神神経障害に関連した副作用は、1/21例、4.8%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

精神神経障害は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
真性多血症を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

- ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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「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」の項及び患者向医薬品ガイド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。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 自己投与に関する資材の作成と提供

【選択理由】

- ・医療関係者等に対し、精神神経障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

眼障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第III相：PROUD-PV試験（127例） 眼障害に関連した副作用は、3/127例、2.4%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p>海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例） 眼障害に関連した副作用は、4/95例、4.2%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p>海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例） 眼障害に関連した副作用は、2/51例、3.9%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p>国内第II相：A19-201試験（29例） 眼障害に関連した副作用は、1/29例、3.4%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p><u>国内第III相：A23-301試験（21例）</u> <u>眼障害に関連した副作用は、1/21例、4.8%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。</u></p> <p>眼障害は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。 以上より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> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常 of 医薬品安全性監視活動 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 真性多血症を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	<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 of 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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 ・追加 of 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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 自己投与に関する資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者等に対し、眼障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

心臓障害

重要な特定されたリスクとした理由：

海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例）、及び国内第III相：A23-301試験（21例）において、心臓障害に関連した副作用の発現は認められなかった。

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）

心臓障害に関連した副作用は、2/127例、1.6%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用は認められなかった。

海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例）

心臓障害に関連した副作用は、4/51例、7.8%の患者に認められた。Grade 3以上かつ重篤な副作用として心房細動（1/51例、2.0%）が認められた。

国内第II相：A19-201試験（29例）

心臓障害に関連した副作用は、2/29例、6.9%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用は認められなかった。

心臓障害は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
真性多血症を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

- ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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「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」の項及び患者向医薬品ガイド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。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 自己投与に関する資材の作成と提供

【選択理由】

- ・医療関係者等に対し、心臓障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

間質性肺疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p><u>海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例）、国内第II相：A19-201試験（29例）及び国内第III相：A23-301試験（21例）において、間質性肺疾患に関連した副作用の発現は認められなかった。</u></p> <p>海外第III相：PROUD-PV試験（127例） 間質性肺疾患に関連した副作用は、1/127例、1%未満の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p>海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例） 間質性肺疾患に関連した副作用は、1/95例、1.1%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。</p> <p>間質性肺疾患は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。 以上より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> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常の医薬品安全性監視活動 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 真性多血症を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	<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「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」の項及び患者向医薬品ガイド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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 自己投与に関する資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者等に対し、間質性肺疾患に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

重度の皮膚障害

重要な特定されたリスクとした理由：

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）、海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例）、海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例）、国内第II相：A19-201試験（29例）及び国内第III相：A23-301試験（21例）の各試験において、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）および皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）のような重度の皮膚障害は認められなかった。
なお、その他の皮膚障害の発現状況は以下のとおりである。

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）

皮膚障害に関連した副作用は、15/127例、11.8%の患者に認められた。Grade 3以上の副作用の発現は乾癬（1/127例、1%未満）が認められ、重篤な副作用は認められなかった。

海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例）

皮膚障害に関連した副作用は、14/95例、14.7%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例）

皮膚障害に関連した副作用は、23/51例、45.1%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第II相：A19-201試験（29例）

皮膚障害に関連した副作用は、18/29例、62.1%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第III相：A23-301試験（21例）

皮膚障害に関連した副作用は、11/21例、52.4%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

重度の皮膚障害は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。

真性多血症を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

- ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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「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（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 自己投与に関する資材の作成と提供

【選択理由】

- ・医療関係者等に対し、重度の皮膚障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

骨髄抑制

重要な特定されたリスクとした理由：

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）

骨髄抑制に関連した副作用は、34/127例、26.8%の患者に認められた。このうちGrade 3以上の副作用の発現は、血小板減少症（1/127例、1%未満）、白血球減少症（2/127例、1.6%）、好中球減少症（1/127例、1%未満）であった。

海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例）

骨髄抑制に関連した副作用は、45/95例、47.4%の患者に認められた。このうちGrade 3以上の副作用の発現は、血小板減少症（3/95例、3.2%）、白血球減少症（1/95例、1.1%）貧血（1/95例、1.1%）、小球性貧血（1/95例、1.1%）が認められ、このうち貧血1例及び小球性貧血1例が重篤な副作用であった。

海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例）

骨髄抑制に関連した副作用は、28/51例、54.9%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は、認められなかった。

国内第II相：A19-201試験（29例）

骨髄抑制に関連した副作用は、5/29例、17.2%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第III相：A23-301試験（21例）

骨髄抑制に関連した副作用は、13/21例、61.9%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

骨髄抑制は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
真性多血症を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

- ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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「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。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 自己投与に関する資材の作成と提供

【選択理由】

- ・医療関係者等に対し、骨髄抑制に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

感染症

重要な特定されたリスクとした理由：

国内第II相：A19-201試験（29例）において、感染症に関連した副作用の発現は認められなかった。

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）

感染症に関連した副作用は、4/127例、3.1%の患者に認められた。Grade 3以上の副作用及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例）

感染症に関連した副作用は、6/95例、6.3%の患者に認められた。Grade 3以上の副作用及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例）

感染症に関連した副作用は、7/51例、13.7%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第III相：A23-301試験（21例）

感染症に関連した副作用は、1/21例、4.8%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

感染症の発現は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
真性多血症を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

- ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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「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（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 自己投与に関する資材の作成と提供

【選択理由】

- ・医療関係者等に対し、感染症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

消化管障害

重要な特定されたリスクとした理由：

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）

消化管障害に関連した副作用は、9/127例、7.1%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例）

消化管障害に関連した副作用は、9/95例、9.5%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例）

消化管障害に関連した副作用は、22/51例、43.1%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第II相：A19-201試験（29例）

消化管障害に関連した副作用は、8/29例、27.6%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第III相：A23-301試験（21例）

消化管障害に関連した副作用は、7/21例、33.3%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

消化管障害の発現は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
真性多血症を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

- ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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「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（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 自己投与に関する資材の作成と提供

【選択理由】

- ・医療関係者等に対し、消化管障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

糖尿病	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第III相：PROUD-PV試験（127例）、CONTINUATION-PV試験（95例）、第I/II相：PEGIVERA試験（51例）、国内第II相：A19-201試験（29例）及び国内第III相：A23-301試験（21例）において、糖尿病に関連した副作用の発現は認められなかった。</p> <p>糖尿病の発現は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。</p> <p>以上より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> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常の医薬品安全性監視活動 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 真性多血症を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	<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「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」の項及び患者向医薬品ガイド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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 自己投与に関する資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者等に対し、糖尿病に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

出血

重要な特定されたリスクとした理由：

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）において、出血に関連した副作用の発現は認められなかった。

海外第III相：CONTINUATION-PV試験（95例）

出血に関連した副作用は、2/95例、2.1%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

第I/II相：PEGIVERA試験（51例）

出血に関連した副作用2/51例、3.9%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第II相：A19-201試験（29例）

出血に関連した副作用は、1/29例、3.4%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第III相：A23-301試験（21例）

出血に関連した副作用は、1/21例、4.8%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

出血の発現は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
真性多血症を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

- ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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「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（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 自己投与に関する資材の作成と提供

【選択理由】

- ・医療関係者等に対し、出血に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

急性腎障害

重要な特定されたリスクとした理由：

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）、CONTINUATION-PV試験（95例）、及び国内第III相：A23-301試験（21例）において、急性腎障害に関連した副作用の発現は認められなかった。

海外第I/II相：PEGIVERA試験（51例）

急性腎障害に関連した副作用は、2/51例、3.9%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

国内第II相：A19-201試験（29例）

急性腎障害に関連した副作用は、1/29例、3.4%の患者に認められた。Grade 3以上及び重篤な副作用の発現は認められなかった。

急性腎障害の発現は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
真性多血症を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

- ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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「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」の項及び患者向医薬品ガイド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。
 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 自己投与に関する資材の作成と提供

【選択理由】

- ・医療関係者等に対し、急性腎障害に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

血栓塞栓症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第III相：PROUD-PV試験（127例）、CONTINUATION-PV試験（95例）、第I/II相：PEGINVERA試験（51例）、国内第II相：A19-201試験（29例）及び国内第III相：A23-301試験（21例）において、血栓塞栓症に関連した副作用の発現は認められなかった。</p> <p>血栓塞栓症の発現は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。</p> <p>以上より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> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常の医薬品安全性監視活動 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 真性多血症を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	<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「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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 自己投与に関する資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者等に対し、血栓塞栓症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

自己免疫疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第III相：PROUD-PV試験（127例）、CONTINUATION-PV試験（95例）、第I/II相：PEGINVERA試験（51例）、国内第II相：A19-201試験（29例）及び国内第III相：A23-301試験（21例）において、自己免疫疾患に関連した副作用の発現は認められなかった。</p> <p>自己免疫疾患の発現は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。</p> <p>以上より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> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常の医薬品安全性監視活動 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 真性多血症を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	<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「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイド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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 自己投与に関する資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者等に対し、自己免疫疾患に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病

重要な特定されたリスクとした理由：

海外第III相：PROUD-PV試験（127例）、CONTINUATION-PV試験（95例）、第I/II相：PEGIVERA試験（51例）、国内第II相：A19-201試験（29例）、及び国内第III相：A23-301試験（21例）において、溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病に関連した副作用の発現は認められなかった。

溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病の発現は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。

以上より重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 1) 通常の医薬品安全性監視活動
- 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
真性多血症を対象とした一般使用成績調査

【選択理由】

- ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。

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「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（適正使用ガイド）の作成と提供
 2. 自己投与に関する資材の作成と提供

【選択理由】

- ・医療関係者等に対し、溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>海外第III相：PROUD-PV試験（127例）、CONTINUATION-PV試験（95例）、第I/II相：PEGIVERA試験（51例）、国内第II相：A19-201試験（29例）及び国内第III相：A23-301試験（21例）において、過敏症に関連した副作用の発現は認められなかった。</p> <p>過敏症の発現は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。</p> <p>以上より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> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常の医薬品安全性監視活動 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 真性多血症を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	<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「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. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 自己投与に関する資材の作成と提供 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者等に対し、過敏症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

重要な潜在的リスク	
生殖発生毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>海外第Ⅲ相：PROUD-PV試験（127例）、CONTINUATION-PV試験（95例）第Ⅰ/Ⅱ相：PEGIVERA試験（51例）、国内第Ⅱ相：A19-201試験（29例）<u>及び国内第Ⅲ相：A23-301試験（21例）</u>において、生殖発生毒性に関連した副作用の発現は認められなかった。</p> <p>カニクイザルを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠カニクイザルの器官形成期（妊娠20～48日）に、週2回の頻度でP1101を皮下投与した結果、摂餌量及び体重減少、並びに流産及び胚・胎児死亡が0.675 mg/kg及び2 mg/kgで認められた。</p> <p>生殖発生毒性の発現は、他のインターフェロン製剤において報告されており、当該事象が発現する可能性が否定できない。 以上より重要な潜在的リスクとした</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 通常の医薬品安全性監視活動 2) 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 真性多血症を対象とした一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・製造販売後における発現状況を把握し、必要な安全対策を実施するため。
	<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「妊婦」、「授乳婦」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者等に対し、生殖発生毒性に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし

2 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 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・評価・分析に基づく安全対策の検討及び実行	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
一般使用成績調査（真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る））	
<p>【安全性検討事項】 肝機能障害、甲状腺機能障害、精神神経障害、眼障害、心臓障害、間質性肺疾患、重度の皮膚障害、骨髄抑制、感染症、消化管障害、糖尿病、出血、急性腎障害、血栓塞栓症、自己免疫疾患、溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病および過敏症</p> <p>【目的】 使用実態下における本剤の真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）患者に対する安全性及び有効性を評価し、併せて問題点等を迅速に把握することを目的として実施する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 症例登録予定期間：2024年3月1日～2028年2月末日（4年） ● 実施予定期間：2024年3月1日～2030年2月末日（6年） ● 目標例数：A法及びB法合算で200例（安全性解析対象症例として） ● 対象患者：真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る）患者のうち、本剤が初めて投与された患者を対象とする。 ● 実施方法：中央登録方式 ● 観察期間：本剤の投与開始から最長2年（104週間）を観察期間とする <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 目標例数設定根拠： 海外臨床試験（PROUD-PV試験、CONTINUATION-PV試験、PEGIVERA試験）および国内臨床試験（A19-201試験）の本剤の症例数を考慮し、本調査の症例数を200例と設定した。上記安全性検討事項の有害事象の発現率が、発現しなかった場合を除き、200例収集することができれば、1-2%の発現率の有害事象を95%の確率で1件以上は検出可能であり、安全性検討事項に設定した事象を、少なくとも1例は把握できると考えた。また、B法に該当する国内臨床試験（A23-301試験）での用法及び用量とA法の用法及び用量で有害事象に差異がないことから、目標例数を変更せず、A法とB法いずれかの用法及び用量で投与されたのち、登録された症例を合算して200例とした。 ● 観察期間設定根拠： 国内第II相試験（A19-201試験および同試験継続試験A20-201試験）と概ね同じ2年間とした。PROUD-PV試験及びCONTINUATION-PV試験において、重要な特定されたリスクに関連する事象の重篤（Grade 3以上）な副作用（全12例）の初回発現は、PROUD-PV試験の1年間に8例、これに続くCONTINUATION-PV試験の1年目で3例、2年目で0例、3年目で1例であり、はじめの2年間に重篤な副作用の92%（11例/12例）が発現することから、観察期間を2年と設定することで本調査の安全性検討事項の発現状況を把握できるものとした。また、国内臨床試験（A23-301試験）の観察期間は6か月であったが、A法の用法及び用量で実施している調査の観察期間と同一の期間とした。 	

【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中間解析実施時：報告時点までの調査単位期間中に収集した情報に基づき、包括的な評価を実施するため
- 再審査申請時（最終報告書提出時）：予定期間の終了日（2031年3月）までに収集した全ての情報に基づき、安全性及び有効性の包括的な評価を実施するため

【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措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期に、以下の事項について評価し、医薬品リスク管理計画の見直しを実施する。

- 重要な特定されたリスク又は重要な潜在的リスクに該当する事象について、新たな情報が得られた場合、本調査計画の改訂要否を検討するとともに、追加の医薬品安全性監視及びリスク最小化活動の必要性を検討する。
- 使用成績調査結果等により収集された安全性情報について、新たな安全性の問題又はリスクが確認された場合、収集された安全性情報について臨床試験結果と比較しながら、新たな安全性検討事項の追加要否も含めて本調査計画の改訂要否について検討する。

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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：肝機能障害、甲状腺機能障害、精神神経障害、眼障害、心臓障害、間質性肺疾患、重度の皮膚障害、骨髄抑制、感染症、消化管障害、糖尿病、出血、急性腎障害、血栓塞栓症、自己免疫疾患、溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病、過敏症</p> <p>【目的】 本剤の安全性および過量の薬液を含む製剤に起因する投薬過誤の防止に関する情報を医療関係者に確実に情報提供し、安全性に配慮しながら使用するよう理解と注意を促すため。</p> <p>【具体的内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・本剤の納入時及び本資材の改訂時に医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼する。 ・企業ホームページ及び医薬品医療機器総合機構ホームページに掲載する。 <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更なる措置】 医薬品安全性監視活動により得られた新規の安全性情報に基づき、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。 節目となる予定の時期：安全性定期報告時、及び再審査申請時</p>
自己投与に関する資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：肝機能障害、甲状腺機能障害、精神神経障害、眼障害、心臓障害、間質性肺疾患、重度の皮膚障害、骨髄抑制、感染症、消化管障害、糖尿病、出血、急性腎障害、血栓塞栓症、自己免疫疾患、溶血性尿毒症症候群・血栓性血小板減少性紫斑病、過敏症</p> <p>【目的】 医療関係者による自己投与に関する適切な指導を可能とするため。また、自己投与が妥当と判断された患者及び家族に対し、自己投与の手技について正しい理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・医療関係者向け資材『自己注射の患者指導のための手引き』 ・患者向け資材『自己注射ガイドブック』 <p>の二つの資材の提供、説明を行い、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】 安全性定期報告時、及び再審査申請時</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	該当なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2024年1月提出）
一般使用成績調査（真性多血症（既存治療が効果不十分又は不適當な場合に限る））	200例	・安全性定期報告時及び中間解析（目標症例数の半数（100例））実施時 ・再審査申請時（最終報告書提出時）	2024年3月開始	・安全性定期報告の対象期間終了ごと、および目標症例数の半数（100例）のデータが集積された時点（中間報告） ・再審査申請時（最終報告書提出時：2031年6月予定）

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供		
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	販売開始から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	定期報告提出時 再審査申請時	実施中
自己投与に関する資材の作成と提供	定期報告提出時 再審査申請時	実施中