

令和5年12月22日 承認条件解除時

エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」
エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」
エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL「MA」
エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL「MA」
エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」
エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」
に係る

医薬品リスク管理計画書

持田製薬株式会社

エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 /エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」
 エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」
 エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」
 エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」
 エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」に係る
 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|--|------------|--------------------------------|
| 販売名 | エタネルセプト BS 皮下注用 10mg 「MA」 エタネルセプト BS 皮下注用 25mg 「MA」 エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「MA」 エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「MA」 エタネルセプト BS 皮下注 25mg ペン 0.5mL 「MA」 エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「MA」 | 有効成分 | エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続 1] |
| 製造販売業者 | 持田製薬株式会社 | 薬効分類 | 873999 |
| 提出年月日 | | 令和5年11月30日 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | |
|--|---|---------------------------|
| 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な特定されたリスク】 | 【重要な潜在的リスク】 |
| 重篤な感染症 (真菌感染症を含む日和見感染症、敗血症を含む) | 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 | 悪性腫瘍 |
| 結核 | 肝機能障害 | 乾癬の発現又は悪化 |
| 脱髄疾患 | 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑 | 免疫原性 |
| 重篤なアレルギー反応 | 抗好中球細胞質抗体陽性血管炎 | 【重要な不足情報】 |
| 重篤な血液障害 | 急性腎不全・ネフローゼ症候群 | なし |
| 間質性肺炎 | 心不全 | |
| B 型肝炎の再活性化 | | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| 使用実態下での関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) に対する有効性 | | |
| 使用実態下での多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する有効性 | | |

↓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 |
|-------------------------------|
| 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 |
| なし |
| 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 |
| なし |

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：持田製薬株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|--|
| 承認年月日 | 1. 2018年1月19日 2. 2019年8月6日 | 薬効分類 | 873999 |
| 再審査期間 | なし | 承認番号 | 1. 23000AMX00005000 23000AMX00006000 23000AMX00007000 23000AMX00008000 23000AMX00009000 2. 30100AMX00161000 |
| 国際誕生日 | 2018年1月19日 | | |
| 販売名 | 1. エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」 エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」 エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」 エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」 エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」 2. エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」 | | |
| 有効成分 | エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1] | | |
| 含量及び剤形 | エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」 1バイアル中エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]10mgを含む。 エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」 1バイアル中エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後 | | |

| | |
|----------------------|--|
| | <p>続1]25mgを含む。</p> <p>エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」</p> <p>1シリンジ中エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]25mgを含む。</p> <p>エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」</p> <p>1シリンジ中エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]50mgを含む。</p> <p>エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」</p> <p>1キット中エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]25mgを含む。</p> <p>エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」</p> <p>1キット中エタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]50mgを含む。</p> |
| <p>用法及び用量</p> | <p>エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」</p> <p>エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」</p> <p>関節リウマチ</p> <p>本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]として10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>本剤を日本薬局方注射用水1mLで溶解し、通常、小児にはエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]として0.2～0.4mg/kgを1日1回、週に2回、皮下注射する。（小児の1回投与量は成人の標準用量（1回25mg）を上限とすること）</p> <p>エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」</p> <p>エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」</p> <p>エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」</p> <p>エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」</p> <p>本剤を、通常、成人にはエタネルセプト（遺伝子組換え）[エタネルセプト後続1]として10～25mgを1日1回、週に2回、又は25～50mgを1日1回、週に1回、皮下注射する。</p> |
| <p>効能又は効果</p> | <p>エタネルセプトBS皮下注用10mg「MA」</p> <p>エタネルセプトBS皮下注用25mg「MA」</p> <p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <p>①関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</p> <p>②多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> |

| | |
|------|---|
| | エタネルセプトBS皮下注25mgシリンジ0.5mL「MA」 エタネルセプトBS皮下注50mgシリンジ1.0mL「MA」 エタネルセプトBS皮下注25mgペン0.5mL「MA」 エタネルセプトBS皮下注50mgペン1.0mL「MA」 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） |
| 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 | |

| 変更の履歴 | |
|----------|--|
| 前回提出日： | 令和5年7月27日 |
| 変更内容の概要： | <ol style="list-style-type: none"> 1. 「1.1 安全性検討事項」追加の医薬品安全性監視活動の記載の削除 2. 「1.2 有効性に関する検討事項」使用実態下での多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する有効性の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」の記載の変更 3. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）の記載の削除 4. 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）の記載の削除 5. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）の報告書の作成予定日の変更（軽微な変更） 6. 「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）の報告書の作成予定日の変更（軽微な変更） |
| 変更理由： | 1.~6.：使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）を終了したため |

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（真菌感染症を含む日和見感染症、敗血症を含む） | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。・国際共同第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係を否定できない重篤な感染症の発現は 8 例 10 件であり、急性腎盂腎炎が 2 件、尿路性敗血症が 1 件、上気道感染が 1 件、インフルエンザ性肺炎が 1 件、肺炎が 1 件、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎が 1 件、サイトメガロウイルス性肺炎が 1 件、気管支炎が 1 件、蜂巣炎が 1 件報告された。以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。 |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「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 合併症・既往歴等のある患者」及び「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に重篤な感染症が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| 結核 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・本剤は、細胞性免疫反応を調整する TNF の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主側防御に影響を及ぼすことがある。・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同等性試験において、重篤な副作用の報告はないが、国際共同第Ⅲ相試験において、非重篤な副作用として潜伏結核が 5 例報告されている。また、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2017 年 5 月 9 日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤な結核が報告されている。・本剤を含む TNF 阻害薬で治療を開始した関節リウマチ患者の 1 年間の結核リスクが、非 TNF 阻害薬治療群よりも有意に高いことが示されている*。 <p>以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>【参考資料】</p> <p>*：Lim CH, Lin CH, Chen DY, Chen YM, Chao WC, Liao TL, Chen HH. One-Year Tuberculosis</p> |

| | |
|------|---|
| | <p>Risk in Rheumatoid Arthritis Patients Starting Their First Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy from 2008 to 2012 in Taiwan: A Nationwide Population-Based Cohort Study. PLoS One 2016;11(11).</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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「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 合併症・既往歴等のある患者」及び「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に結核が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| 脱髄疾患 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同源性試験、国際共同第Ⅲ相試験において、重篤な副作用の報告はないが、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2017年5月9日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤な多発性硬化症、視神経炎、ギラン・バレー症候群等の脱髄疾患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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「警告」「禁忌」「特定の背景を有する患者に関する注意 合併症・既往歴等のある患者」及び「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤服用後に脱髄疾患が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</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>・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同等性試験、国際共同第Ⅲ相試験において、重篤な副作用の報告はないが、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2017年5月9日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤な血管浮腫、アナフィラキシー、気管支痙攣及び蕁麻疹等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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「禁忌」及び「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に重篤なアレルギー反応が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| <p>重篤な血液障害</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同等性試験、国際共同第Ⅲ相試験において、重篤な副作用の報告はないが、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2017年5月9日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤な再生不良性貧血、汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、血球貪食症候群等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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「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 合併症・既往歴等のある患者」及び「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に重篤な血液障害が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</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：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国際共同第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係を否定できない重篤な間質性肺炎が3例発現したことから、重要な特定されたリスクに設定した。 |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「特定の背景を有する患者に関する注意 合併症・既往歴等のある患者」及び「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に間質性肺炎が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| <p>B型肝炎の再活性化</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"> ・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同等性試験、国際共同第Ⅲ相試験において、重篤な副 |

| | |
|--|--|
| | <p>作用の報告はないが、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2017年5月9日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤なB型肝炎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：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意 合併症・既往歴等のある患者」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> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後にB型肝炎の再活性化が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</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：</p> <p>・海外第I相試験、国内生物学的同等性試験、国際共同第III相試験において、重篤な副作用の報告はないが、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2017年5月9日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤なループス様症候群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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「重要な基本的注意」「重大な副作用」及び「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する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群が生じる可能性があ</p> |

| | |
|--------------------------|---|
| | ることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。 |
| 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"> ・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同等性試験、国際共同第Ⅲ相試験において、重篤な副作用の報告はないが、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2017年5月9日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤な肝機能異常及び肝障害等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>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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に肝機能障害が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同等性試験、国際共同第Ⅲ相試験において、重篤な副作用の報告はないが、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2017年5月9日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤な皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）および多形紅斑等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>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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「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。 <p>【選択理由】</p> |

| | |
|----------------|--|
| | <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| 抗好中球細胞質抗体陽性血管炎 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同等性試験、国際共同第Ⅲ相試験において、重篤な副作用の報告はないが、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2017年5月9日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤な抗好中球細胞質抗体陽性血管炎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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に抗好中球細胞質抗体陽性血管炎が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| 急性腎不全・ネフローゼ症候群 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同等性試験、国際共同第Ⅲ相試験において、重篤な副作用の報告はないが、医薬品医療機器総合機構の医薬品副作用データベース（2017年5月9日閲覧）によると、先行バイオ医薬品の国内製造販売後において重篤な急性腎障害及びネフローゼ症候群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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「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。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に急性腎不全・ネフローゼ症候群が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| <p>心不全</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"> ・国際共同第Ⅲ相試験において、本剤との因果関係を否定できない重篤な急性心不全が1例発現したことから重要な特定されたリスクに設定した。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of 医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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 of リスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」「重大な副作用」及び「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する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に心不全が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| <p style="text-align: center;">重要な潜在的リスク</p> | |
| <p>悪性腫瘍</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同等性試験、国際共同第Ⅲ相試験での報告はない。 ・医薬品医療機器総合機構にて抗 TNF 製剤による小児や若年成人における悪性腫瘍の発現に関し検討した結果、直接的な比較は困難であるが、製造販売後に得られた抗 TNF 製剤使用時の悪性腫瘍の発生率と①承認時の海外臨床試験の発生率、②抗 TNF 製剤非使用例における発生率は同程度であることから、現時点では、抗 TNF 製剤と悪性腫瘍との関連性が明らかではないとした状況に変化がないとの判断であり、検討時点においても、抗 TNF 製剤と悪性腫瘍との関連性は不明であるとの結論であった*。 ・先行バイオ医薬品の電子添文では「重要な基本的注意」において、臨床試験及びその後5年間の長期試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されていること、先行バイオ医薬品を含む抗 TNF 製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ |

| | |
|--|---|
| | <p>腫等の悪性腫瘍が報告されていること、また、先行バイオ医薬品に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意することとの記載がある。</p> <p>以上のことから、本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍等の発現には注意を要するため、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>【参考資料】</p> <p>*：医薬品・医療機器等安全性情報 No.270 平成 22 年 6 月 厚生労働省医薬食品局</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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「警告」及び「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する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に悪性腫瘍が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| | <p>乾癬の発現又は悪化</p> |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海外第Ⅰ相試験、国内生物学的同等性試験、国際共同第Ⅲ相試験での報告はない。 ・文献において、TNF-α の産生亢進による IFN-α 産生抑制があるところに投与されることで、相対的に形質細胞様樹状細胞の IFN-α 産生が促進され、その結果サイトカイン産生のインバランスが生じ乾癬が誘発されるとする説が有力とされている*。 ・先行バイオ医薬品の電子添文では「重要な基本的注意」において、先行バイオ医薬品投与により乾癬が発現又は悪化することが報告されていること、また、重症な場合には本剤投与の中止を考慮するよう注意喚起されている。 <p>以上のことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>【参考資料】</p> <p>*：内田 敬久、佐野 沙織、渡邊 友也、廣田 理映、澤城 晴名、相原 道子. 薬剤性乾癬 34 例の臨床的検討. 日本皮膚科学会雑誌 2016; 126(3): 295-302.</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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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「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する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p> <p>本剤投与後に乾癬の発現又は悪化が生じる可能性があることから、患者に注意喚起する必要があると考えられるため。</p> |
| <p>免疫原性</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤投与後の抗エタネルセプト抗体陽性例は、健康被験者を対象とした海外第Ⅰ相試験では6.8%(3/44例)、関節リウマチ患者を対象とした日韓共同第Ⅲ相試験では1.6%(3/187例)認められたが、先行バイオ医薬品の抗エタネルセプト抗体陽性率に比し高値ではなかった。また、本剤の抗エタネルセプト抗体陽性例に特筆すべき有害事象は認められなかった。</p> <p>しかしながら、本剤はタンパク質製剤であり、免疫反応の原因となる可能性があることから、免疫原性を重要な潜在的リスクに設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動及び医薬品安全性監視活動の実施を検討することが適切と判断したため。</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"> ● リスク最小化活動は行わない <p>【選択理由】</p> <p>現時点では本リスクに関する十分なエビデンスは得られていないため、リスク最小化活動は実施しないが、今後の安全性監視活動による安全性情報の集積状況に応じて、リスク最小化活動の可否を検討し、適切な措置を取る。</p> |
| <p style="text-align: center;">重要な不足情報</p> | |
| <p>なし</p> | |

1.2 有効性に関する検討事項

| | |
|--------------------------------------|--|
| 使用実態下での関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）に対する有効性 | |
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者に対して長期に使用されることが想定されるが、臨床試験における投与症例数は限られていたことから、使用実態下での長期使用時の有効性を確認する。</p> |
| | <p>有効性に関する調査・試験の名称： なし</p> |
| | <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： なし</p> |
| 使用実態下での多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎に対する有効性 | |
| | <p>有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者を対象とした臨床試験を実施していないため、使用成績調査を実施し、使用実態下での有効性を確認する。</p> |
| | <p>有効性に関する調査・試験の名称： なし</p> |
| | <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： なし</p> |

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| |
|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告による副作用、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。 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 |
| なし |

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

| |
|----|
| 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： 電子添文による情報提供、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 |
| なし |

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|--|--------------------------|----------------------|------|--------------------------------------|
| 自発報告による副作用、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。 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 | 報告書の 作成予定日 |
| 特定使用成績調査（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） | 520 例 | 承認から最終報告書の提出まで 1 年ごと | 終了 | 作成済み （2023 年 3 月提出） |
| 使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） | 50 例（先行バイオ医薬品からの切り替え例含む） | 承認から最終報告書の提出まで 1 年ごと | 終了 | <u>作成済み</u> <u>（2023 年 8 月提出）</u> |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称 | 節目となる症例数 ／目標症例数 | 節目となる 予定の時期 | 実施状況 | 報告書の 作成予定日 |
|--------------------------------------|--------------------------|----------------------|------|--------------------------------------|
| 特定使用成績調査（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） | 520 例 | 承認から最終報告書の提出まで 1 年ごと | 終了 | 作成済み （2023 年 3 月提出） |
| 使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） | 50 例（先行バイオ医薬品からの切り替え例含む） | 承認から最終報告書の提出まで 1 年ごと | 終了 | <u>作成済み</u> <u>（2023 年 8 月提出）</u> |

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|------------------------------|----------------|------|
| 電子添文による情報提供、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 |
| なし | | |