

シンポニー皮下注 50mg シリンジ
シンポニー皮下注 50mg オートインジェクター
に係る
医薬品リスク管理計画書

ヤンセンファーマ株式会社

(別紙様式2)

シンポニー皮下注 50mg シリンジ
シンポニー皮下注 50mg オートインジェクターに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	シンポニー皮下注50mg シリンジ シンポニー皮下注50mg オートインジェクター	有効成分	ゴリムマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	関節リウマチ：87399 潰瘍性大腸炎：87239
提出年月日		令和5年9月22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	悪性腫瘍	該当なし
結核	肝機能障害	/
脱髄疾患	乾癬（新規発症又は既存症状の増悪）	
B型肝炎ウイルス再活性化	血清病様反応	
うっ血性心不全		
ループス様症候群		
重篤な血液障害		
重篤なアレルギー反応		
間質性肺炎		
1.2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における潰瘍性大腸炎への有効性		

↓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
特定使用成績調査 (SMP4L/潰瘍性大腸炎)
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査 (SMP4L/潰瘍性大腸炎)

↓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
医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
患者向け資材 (シンポニーによる治療をはじめの患者さんへ、自己注射のためのガイドブック) の作成と提供
納入前の確実な情報提供

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：ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	① 2011年7月1日 ② 2019年3月8日	薬効分類	関節リウマチ：87399 潰瘍性大腸炎：87239
再審査期間	関節リウマチ：8年 潰瘍性大腸炎：4年	承認番号	① 22300AMX00596000 ② 23100AMX00278000
国際誕生日	2009年4月7日		
販売名	① シンポニー皮下注 50mg シリンジ ② シンポニー皮下注 50mg オートインジェクター		
有効成分	ゴリムマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	① 1シリンジ 0.5mL 中にゴリムマブ（遺伝子組換え）50mg を含有する注射剤（プレフィルドシリンジ） ② 1シリンジ 0.5mL 中にゴリムマブ（遺伝子組換え）50mg を含有する注射剤（オートインジェクター）		
用法及び用量	<p><関節リウマチ> メトトレキサートを併用する場合 通常，成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として50mgを4週に1回，皮下注射する。なお，患者の状態に応じて1回100mgを使用することができる。</p> <p>メトトレキサートを併用しない場合 通常，成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として100mgを4週に1回，皮下注射する。</p> <p><潰瘍性大腸炎> 通常，成人にはゴリムマブ（遺伝子組換え）として初回投与時に200mg，初回投与2週後に100mgを皮下注射する。初回投与6週目以降は100mgを4週に1回，皮下注射する。</p>		
効能又は効果	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） 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法（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	関節リウマチの効能・効果に関して，2021年3月10日に再審査結果通知を受領。		

変更の履歴

前回提出日：
2023年7月18日

変更内容の概要：

1. 特定使用成績調査（SMP4L／潰瘍性大腸炎）の調査実施期間の記載を修正。また、実施計画書及び実施要綱の該当記載を修正。
2. 追加のリスク最小化活動に使用する「医療関係者向け資材（適正使用ガイド）」を改訂。
3. 追加のリスク最小化活動に使用する「患者向け資材（シンポニーによる治療をはじめの患者さんへ：関節リウマチ、潰瘍性大腸炎）」を改訂。
4. 追加のリスク最小化活動に使用する「患者向け資材（自己注射のためのガイドブック：関節リウマチ、潰瘍性大腸炎）」を改訂。

変更理由：

1. 調査終了のため、調査実施期間の項より（予定）の記載を削除。
2. 以下について、追記。
 - ・ オートインジェクター製剤の投与方法、注射部位に関する注意喚起
3. 以下について、追記。
 - ・ 各製剤（プレフィルドシリンジ、オートインジェクター）の注射部位情報
 - ・ 副作用情報として、免疫力低下により感染症にかかりやすくなる可能性がある旨の注意喚起（潰瘍性大腸炎用資材）
4. 以下について、追記。
 - ・ オートインジェクター製剤の保管方法、投与方法、注射部位、確認窓の表示に関する注意喚起

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験，及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）において，感染症および寄生虫症（SOC）の発現は 793 例中 332 例（41.9%）であり，肺炎は 7 例（0.9%），ニューモシスチス・イロベチイ肺炎は 1 例（0.1%）認められている。国内製造販売後においても，感染症および寄生虫症（SOC）は最も多く，死亡に至った事例を含む，本剤との因果関係が否定できない重篤な肺炎，ニューモシスチス・イロベチイ肺炎，敗血症等が報告されている。</p> <p>抗 TNFα 剤治療は病原体に対する免疫反応を減弱する作用を有しているため，重篤な感染症を引き起こすリスクがあることから，重要な特定されたリスクとして設定した。</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。<ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎） <p>選択理由：</p> <p>重篤な感染症に関して，製造販売後の発現状況を詳細に把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。また，重篤な感染症を重点調査項目として設定し，副作用発現状況をより詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>内容：</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動として，本剤の電子添文の「警告」，「禁忌」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「その他の副作用」，「その他の注意」の項に，感染症に関する注意を記載する。また，患者向医薬品ガイドにおいても，自覚症状等の情報を記載して注意喚起を図る。・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. 医療関係者向け資材の作成と提供2. 患者向け資材の作成と提供3. 納入前の確実な情報提供 <p>選択理由：</p> <p>医療関係者向け資材において，本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては，自覚症状等の情報を記載し，早期発見に向けて注意喚起を図る。</p>

結核	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験，及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）では，結核の報告はないが，国内製造販売後において，本剤との因果関係が否定できない重篤な結核事例の報告が集積されている。また，本剤の全海外臨床試験の併合解析（5717 例）では，結核の発現はプラセボ又は対照薬群で 0%であるのに対し，本剤群では 0.6%であった。</p> <p>抗 TNFα 剤治療は病原体に対する免疫反応を減弱する作用を有しているため，結核の発現又は再活性化を引き起こすリスクがあることから，重要な特定されたリスクとして設定した。</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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎） <p>選択理由：</p> <p>結核に関して，製造販売後の発現状況を詳細に把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。また，結核を重点調査項目として設定し，副作用発現状況をより詳細に把握する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>内容：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動として，本剤の電子添文の「警告」，「禁忌」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重要な基本的注意」，「重大な副作用」，「その他の注意」の項に，結核に関する注意を記載する。また，患者向医薬品ガイドにおいても，自覚症状等の情報を記載して注意喚起を図る。 ・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. 医療関係者向け資材の作成と提供 2. 患者向け資材の作成と提供 3. 納入前の確実な情報提供 <p>選択理由：</p> <p>医療関係者向け資材において，本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては，自覚症状等の情報を記載し，早期発見に向けて注意喚起を図る。</p>

脱髄疾患

重要な特定されたリスクとした理由：

関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験、及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）では、脱髄疾患の報告はないが、国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な多発性硬化症の発現事例が報告されている。また、本剤の全海外臨床試験の併合解析（5717 例）では、脱髄疾患の発現はプラセボ又は対照薬群で 0%であるのに対し、本剤群では 0.2%であった。

TNF α 阻害は薬剤誘発性神経障害発現を促進する可能性があり（Stubgen, 2008）¹⁾、本剤を含む抗 TNF α 剤の使用は脱髄疾患（中枢性及び末梢性）を引き起こすリスクがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

- 1) Stubgen JP. Tumor necrosis factor alpha antagonists and neuropathy. Muscle Nerve. 2008;37:281-292.

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

脱髄疾患に関して、製造販売後の発現状況を詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。また、脱髄疾患を重点調査項目として設定し、副作用発現状況をより詳細に把握する。

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、本剤の電子添文の「警告」、「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項に、脱髄疾患に関する注意を記載する。また、患者向医薬品ガイドにおいても、脱髄疾患に関する情報を記載して注意喚起を図る。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

選択理由：

医療関係者向け資材において、本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては、自覚症状等の情報を記載し、早期発見に向けて注意喚起を図る。

B 型肝炎ウイルス再活性化

重要な特定されたリスクとした理由：

関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験、及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）では、B 型肝炎ウイルス再活性化の報告はないが、国内製造販売後においては、本剤との因果関係が否定できない、B 型肝炎再活性化による死亡事例が報告されている。

本剤を含む抗 TNF α 剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化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て設定した。

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

B 型肝炎ウイルス再活性化に関して、製造販売後の発現状況を詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。

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、本剤の電子添文の「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」の項に、B 型肝炎ウイルス再活性化に関する注意を記載する。また、患者向医薬品ガイドにおいても、B 型肝炎の再燃に関する情報を記載して注意喚起を図る。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

選択理由：

医療関係者向け資材において、本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては、B 型肝炎ウイルス再活性化に関する情報を記載し、注意喚起を図る。

うっ血性心不全

重要な特定されたリスクとした理由：

関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験、及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）では、うっ血性心不全の報告はないが、国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤なうっ血性心不全の発現事例が報告されている。また、本剤の全海外臨床試験の併合解析（5717 例）では、うっ血性心不全の発現はプラセボ又は対照薬群で 0.2% であるのに対し、本剤群では 0.4%であった。

TNF α は虚血性障害において心筋細胞の保護に有益な効果があることが報告されている（Mann, 2005）²⁾。うっ血性心不全を悪化させる 1 つの要因として、TNF α 阻害作用は TNF α による有益な作用を喪失させ、うっ血性心不全の悪化をもたらすリスクがあることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

- 2) Mann DL. Targeted anticytokine therapy and the failing heart. Am J Cardiol. 2005;95(suppl):9C-16C.

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

うっ血性心不全に関して、製造販売後の発現状況を詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。

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、本剤の電子添文の「禁忌」、「重大な副作用」、「その他の注意」の項に、うっ血性心不全に関する注意を記載する。また、患者向医薬品ガイドにおいても、うっ血性心不全に関する情報を記載して注意喚起を図る。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

選択理由：

医療関係者向け資材において、本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては、うっ血性心不全に関する情報を記載し、注意喚起を図る。

ループス様症候群

重要な特定されたリスクとした理由：

関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験、及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）では、自己免疫疾患としてシェーグレン症候群が 793 例中 1 例（0.1%）に認められている。国内製造販売後においても、本剤との因果関係が否定できない重篤なループス様症候群、ループス腎炎等の自己免疫疾患の発現事例が報告されている。また、本剤の全海外臨床試験の併合解析（5717 例）では、自己免疫疾患の発現はプラセボ又は対照薬群で 0% であるのに対し、本剤群では 0.1% で認められている。

TNF α 阻害は、自己抗体や全身性エリテマトーデス、ループス様症候群等の発症と関連がある（De Bandt M et al, 2005）³⁾ ことから、重要な特定されたリスクとして設定した。

- 3) De Bandt M, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. Arthritis Res Ther. 2005;7(3):R545-R551.

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

ループス様症候群等の自己免疫疾患に関して、製造販売後の発現状況を詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。

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、本剤の電子添文の「重大な副作用」、「その他の副作用」の項に、ループス様症候群に関する注意を記載する。また、患者向医薬品ガイドにおいても、ループス様症候群に関する情報を記載して注意喚起を図る。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

選択理由：

医療関係者向け資材において、本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては、自覚症状等の情報を記載し、早期発見に向けて注意喚起を図る。

重篤な血液障害

重要な特定されたリスクとした理由：

関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験、及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）において、血液およびリンパ系障害（SOC）の発現は 793 例中 29 例（3.7%）であり、白血球減少症が 17 例（2.1%）、好中球減少症が 1 例（0.1%）認められている。国内製造販売後においても、本剤との因果関係が否定できない重篤な血液障害の発現事例が報告されている。また、本剤の全海外臨床試験の併合解析（5717 例）では、血液障害の発現はプラセボ又は対照薬群で 2.8%であるのに対し、本剤群では 7.3%であった。

本剤を含む抗 TNF α 剤の使用により、好中球減少症や白血球減少症、血小板減少症、汎血球減少症等の血球減少症の報告があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

血液障害に関して、製造販売後の発現状況を詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。

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、本剤の電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」、「その他の副作用」の項に、血液障害に関する注意を記載する。また、患者向医薬品ガイドにおいても、血液障害に関する情報を記載して注意喚起を図る。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

選択理由：

医療関係者向け資材において、本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては、血液障害に関する情報を記載し、注意喚起を図る。

重篤なアレルギー反応

重要な特定されたリスクとした理由：

関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験、及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）では、重篤なアナフィラキシー反応や多形紅斑、スティーブンス・ジョンソン症候群等の報告はないが、国内製造販売後においては本剤との因果関係が否定できない発現事例が報告されている。また、本剤の全海外臨床試験の併合解析（5717 例）では、重篤な全身性過敏症の発現はプラセボ又は対照薬群で 0%であるのに対し、本剤群では 0.1%未満で認められている。

モノクローナル抗体治療により治療薬への抗体が発現することがあり、抗体が発現した患者では過敏性反応がより発現しやすくなる可能性があることから、重要な特定されたリスクとして設定した。

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

重篤なアレルギー反応に関して、製造販売後の発現状況を詳細に把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。また、重篤なアレルギー反応を重点調査項目として設定し、副作用発現状況をより詳細に把握する。

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、本剤の電子添文の「重大な副作用」の項に、重篤なアレルギー反応に関する注意を記載する。また、患者向医薬品ガイドにおいても、具体的な症状とともにアレルギー反応に関する情報を記載し、注意喚起を図る。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

選択理由：

医療関係者向け資材において、本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては、自覚症状等の情報を記載し、早期発見に向けて注意喚起を図る。

間質性肺炎

重要な特定されたリスクとした理由：

関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験，及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）において，間質性肺炎が 793 例中 4 例（0.5%）認められている。国内製造販売後においても，本剤との因果関係が否定できない重篤な間質性肺炎の発現事例が報告されていることから，重要な特定されたリスクとして設定した。

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

間質性肺炎に関して，製造販売後の発現状況を詳細に把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。

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，本剤の電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」の項に，間質性肺炎に関する注意を記載する。患者向医薬品ガイドにおいても，間質性肺炎に関する情報を記載し，注意喚起を図る
- ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

選択理由：

医療関係者向け資材において，本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては，自覚症状等の情報を記載し，早期発見に向けて注意喚起を図る。

重要な潜在的リスク

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験，及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）において，良性，悪性および詳細不明の新生物（SOC）の発現は，793 例中 9 例（1.1%）に認められている。国内製造販売後においても，本剤との因果関係は不明であるが，死亡に至った事例を含む悪性腫瘍の発現が報告されている。また，本剤の全海外臨床試験の併合解析（5717 例）では，悪性腫瘍の発現はプラセボ又は対照薬群で 0.3%であるのに対し，本剤群では 1.2%であった。

抗 TNF α 剤は，慢性的な炎症疾患下では腫瘍プロモーターとしての役割を担い，悪性腫瘍のリスクが高まる可能性がある（Balkwill F, 2006）⁴⁾ ことから，重要な潜在的リスクとして設定した。

- 4) Balkwill F. TNF- α in promotion and progression of cancer. Cancer Metastasis Rev. 2006;25(3):409-416.

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

悪性腫瘍に関して，製造販売後の発現状況を詳細に把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。また，悪性腫瘍を重点調査項目として設定し，副作用発現状況をより詳細に把握する。

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，本剤の電子添文の「警告」，「重要な基本的注意」，「その他の注意」の項に，悪性腫瘍に関する注意を記載する。また，患者向医薬品ガイドにおいても，悪性腫瘍に関する情報を記載し，注意喚起を図る。
- ・追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

選択理由：

医療関係者向け資材において，本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては，悪性腫瘍に関する情報を記載し，注意喚起を図る。

肝機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験，及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）において，肝障害が 5 例（0.6%）に認められている。国内製造販売後においても，本剤との因果関係は不明であるが，重篤な肝機能異常や肝障害，薬物性肝障害等が報告されている。また，本剤の全海外臨床試験の併合解析（5717 例）では，重篤な肝毒性の発現はプラセボ又は対照薬群で 0.1%であるのに対し，本剤群では 0.3%であった。他の抗 TNF α 剤でみられているように，本剤による治療中に肝酵素上昇が報告されていることから，重要な潜在的リスクとして設定した。

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

肝機能障害に関して，製造販売後の発現状況を詳細に把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。

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，本剤の電子添文の「その他の副作用」の項に，肝酵素上昇に関する注意を記載し，注意喚起を図る。

選択理由：

医療従事者に対し，確実な情報提供及び注意喚起等を行い，本剤の適正使用に関する理解を促す。

乾癬（新規発症又は既存症状の増悪）

重要な潜在的リスクとした理由：

関節リウマチ患者を対象とした本剤の国内臨床試験，及び潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の国際共同試験の日本人症例及び国内臨床試験（計日本人 793 例）では，乾癬が 793 例中 6 例（0.8%）に認められている。国内製造販売後においても，本剤との因果関係は不明であるが，重篤な膿疱性乾癬の発現事例が報告されている。また，本剤の全海外臨床試験の併合解析（5717 例）では，乾癬の発現はプラセボ又は対照薬群で 0.3%であるのに対し，本剤群では 1.7%であった。

乾癬は抗 TNF α 剤の使用にて発現が報告されており，抗 TNF α 剤の中止により回復すると考えられている。乾癬及び関節症性乾癬以外の自己免疫性疾患及びリウマチ性疾患に抗 TNF α 剤を使用した患者における乾癬発症症例の FDA レビューからも，大部分の患者は薬剤中止で症状の改善が認められたことが確認されている（FDA ALERT [8/4/2009]）⁵⁾ ことから，重要な潜在的リスクとして設定した。

- 5) Information for Healthcare Professionals: Tumor Necrosis Factor (TNF) Blockers (marketed as Remicade, Enbrel, Humira, Cimzia, and Simponi). FDA ALERT. 8/4/2009.

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

乾癬に関して，製造販売後の発現状況を詳細に把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。

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，本剤の電子添文の「その他の副作用」の項に，乾癬に関する注意を記載し，注意喚起を図る。

選択理由：

医療従事者に対し，確実な情報提供及び注意喚起等を行い，本剤の適正使用に関する理解を促す。

血清病様反応

重要な潜在的リスクとした理由：

関節リウマチ，関節症性乾癬及び軸性脊椎関節炎患者に対する本剤の皮下投与において，抗ゴリムマブ抗体は 52 週までに投与患者の 5%で検出された。また，潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の皮下投与において，抗ゴリムマブ抗体は 54 週までに投与患者の 2.7%で検出された。抗体陽性の被験者群の血清中ゴリムマブ濃度の中央値は，抗体陰性の被験者群と比較して低値を示したものの，抗体陽性被験者数が限られていたことから，抗体が本剤の血中濃度及び臨床的な有効性に及ぼす影響については，明確な結論を出すことはできなかった。

抗体が出現することにより，免疫複合体を形成し，血清病様反応を引き起こすおそれがあることから，重要な潜在的リスクとして設定した。

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。
 1. 特定使用成績調査（SMP4L/潰瘍性大腸炎）

選択理由：

血清病様反応に関して，製造販売後の発現状況を詳細に把握するため，追加の医薬品安全性監視活動として潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査を実施する。

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，本剤の電子添文の「重大な副作用」の項に，重篤なアレルギー反応に関する注意を記載する。また，患者向医薬品ガイドにおいても，具体的な症状とともにアレルギー反応に関する情報を記載し，注意喚起を図る。
- ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。
 1. 医療関係者向け資材の作成と提供
 2. 患者向け資材の作成と提供

選択理由：

医療関係者向け資材において，本剤を使用する医療関係者に確実に情報提供し，適正使用に関する理解を促す。患者向け資材においては，自覚症状等の情報を記載し，早期発見に向けて注意喚起を図る。

重要な不足情報

該当なし

1. 2 有効性に関する検討事項

使用実態下における潰瘍性大腸炎への有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 本剤は国内の日常診療における使用実態下での有効性に関する情報は得られていないことから、検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（プロトコール番号：SMP4L）
	調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由： 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」における「追加の医薬品安全性監視活動」の項の「特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）」を参照。

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	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（SMP4L／潰瘍性大腸炎）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，結核，脱髄疾患，B型肝炎ウイルス再活性化，うっ血性心不全，ループス様症候群，重篤な血液障害，重篤なアレルギー反応，間質性肺炎，悪性腫瘍，肝機能障害，乾癬（新規発症又は既存症状の増悪），血清病様反応</p> <p>【目的】 シンポニー皮下注 50 mg シリンジ及びシンポニー皮下注 50 mg オートインジェクター（以下，本剤）の潰瘍性大腸炎に対する長期使用実態下（52週間）における安全性及び有効性について確認する。また，悪性腫瘍の発現状況を確認するため，本剤投与開始日より最長3年間の追跡調査を行う。</p> <p>【実施計画】 調査実施期間：2017年5月11日から2022年12月31日 登録期間：2017年5月11日から2018年9月30日 調査予定症例数：300例（安全性解析対象例） 実施方法：中央登録方式 観察期間・追跡調査期間：本剤の投与開始日より52週間を観察期間とする。なお，本剤投与を終了又は中止した場合，最終投与後4週間（原則）を含め観察期間とする。また，観察期間終了後，本剤投与継続の有無に関わらず，本剤投与開始日より最長3年間，悪性腫瘍の発現状況確認のため，追跡調査を行う（追跡調査期間）。</p> <p>重点調査項目：重篤な感染症，結核，脱髄疾患，重篤なアレルギー反応，悪性腫瘍</p> <p>【実施計画の根拠】 本邦における関節リウマチへの使用経験は一定数あるものの，本剤の潰瘍性大腸炎に対する情報は限られていることから，使用実態下における安全性及び有効性について確認する目的で特定使用成績調査を実施する。</p> <p>調査予定症例数：発現率が1%以上の副作用を95%以上の確率で少なくとも1例以上検出するために必要となる300例を目標症例数とした。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 「安全性定期報告」及び「再審査申請」により定期的に安全性の検討を行い，再審査期間終了後に作成する「最終報告書」にて収集された安全性情報について包括的な検討を行う。</p> <p>【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，以下を含め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本調査の計画内容の変更要否について検討する。・新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討する。

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（SMP4L／潰瘍性大腸炎）	
	「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」の「特定使用成績調査（SMP4L／潰瘍性大腸炎）」を参照。

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 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	
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，結核，脱髄疾患，B型肝炎ウイルス再活性化，うっ血性心不全，ループス様症候群，重篤な血液障害，重篤なアレルギー反応，間質性肺炎，悪性腫瘍，血清病様反応</p> <p>【目的】 安全性検討事項について注意喚起し，医薬品の適正使用を医療従事者に対して周知する。</p> <p>【具体的な方法】 納入施設に対し，医薬情報担当者が配布，説明し，資材の活用を依頼する。</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】 安全性定期報告の報告時，再審査申請時に内容の更新が必要か検討する。</p>
患者向け資材（シンポニーによる治療をはじめめる患者さんへ，自己注射のためのガイドブック）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，結核，脱髄疾患，B型肝炎ウイルス再活性化，うっ血性心不全，ループス様症候群，重篤な血液障害，重篤なアレルギー反応，間質性肺炎，悪性腫瘍，血清病様反応</p> <p>【目的】 本剤の副作用の早期発見につながる自覚症状，また，自己注射にて使用する際の安全性及び方法について，患者の理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 納入施設に対し，医薬情報担当者が配布，説明し，資材の活用を依頼する。</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】 安全性定期報告の報告時，再審査申請時に内容の更新が必要か検討する。</p>

納入前の確実な情報提供

【安全性検討事項】

重篤な感染症，結核

【目的】

本剤の適正使用を促進し，安全確保するため。

【具体的な方法】

初回納入施設に対して，本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応について，情報提供を行う。

【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】

安全性定期報告の報告時，再審査申請時に実施方法等について検討する。

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				
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 (関節リウマチ)	該当せず	2012年5月10日	終了	作成済み (2012年5月10日 提出)
使用成績調査 (SMP1U ／関節リウマチ)	3000例 (安全性解 析対象例として)	2016年7月5日	終了	作成済み (2016年7月5日 提出)
長期使用に関する特定 使用成績調査 (SMP2L ／関節リウマチ)	300例 (安全性解 析対象例として)	2016年7月5日	終了	作成済み (2016年7月5日 提出)
悪性腫瘍及び重篤な感 染症に関する特定使用 成績調査 (SMP3O／関 節リウマチ)	552例	2016年7月5日	終了	作成済み (2016年7月5日 提出)
市販直後調査 (潰瘍性大腸炎)	該当せず	2017年11月24日	終了	作成済み (2017年11月24 日提出)
特定使用成績調査 (SMP4L／潰瘍性大腸 炎)	300例 (安全性解 析対象例として)	再審査申請済み (2021年6月24日 提出)，最終報告 の報告時	終了	再審査申請済み (2021年6月24日 提出)，最終報告 の報告時

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査 ・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査（SMP1U ／関節リウマチ）	3000例（安全性解 析対象例として）	2016年7月5日	終了	作成済み （2016年7月5 日提出）
長期使用に関する特定 使用成績調査（SMP2L ／関節リウマチ）	300例（安全性解 析対象例として）	2016年7月5日	終了	作成済み （2016年7月5 日提出）
特定使用成績調査 （SMP4L／潰瘍性大腸 炎）	300例（安全性解 析対象例として）	再審査申請済み （2021年6月24 日提出）、最終 報告の報告時	終了	再審査申請済み （2021年6月24 日提出）、最終 報告の報告時

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（関節リウマチ）	終了	作成済み （2012年5月10日提出）
市販直後調査（潰瘍性大腸炎）	終了	作成済み （2017年11月24日提出）
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告の報告時、 再審査申請時	実施中*
患者向け資材（シンポニーによる治療をはじめる患者さんへ）の作成と提供	安全性定期報告の報告時、 再審査申請時	実施中*
患者向け資材（自己注射のためのガイドブック）の作成と提供	安全性定期報告の報告時、 再審査申請時	実施中
納入前の確実な情報提供	安全性定期報告の報告時、 再審査申請時	実施中*

*：医薬品リスク管理計画書策定以前より開始