

令和8年5月14日 承認条件解除時

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

日医工株式会社

インフリキシマブBS点滴静注用100mg「日医工」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「日医工」	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2]
製造販売業者	日医工株式会社	薬効分類	239（その他の消化器官用剤）
提出年月日		令和5年10月06日	

1.1 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】			頁	【重要な潜在的リスク】	頁
<a href="#">重篤な感染症（肺炎、ニューモシステイス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）</a>	4	<a href="#">肝機能障害</a>	8	<a href="#">小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現</a>	15
<a href="#">結核</a>	5	<a href="#">重篤なinfusion reaction</a>	9	<a href="#">悪性腫瘍</a>	15
<a href="#">遅発性過敏症</a>	5	<a href="#">間質性肺炎</a>	10	<a href="#">腸狭窄症、腸閉塞（クローン病）</a>	16
<a href="#">重篤な血液障害</a>	6	<a href="#">横紋筋融解症</a>	11	<b>【重要な不足情報】</b>	頁
<a href="#">抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群</a>	7	<a href="#">B型肝炎の再活性化</a>	12	該当なし	17
<a href="#">脱髄疾患</a>	8	<a href="#">抗体産生</a>	13		
1.2 有効性に関する検討事項					
<a href="#">使用実態下での関節リウマチ患者における有効性の情報収集</a>	18頁	<a href="#">使用実態下での乾癬患者における有効性の情報収集</a>	18頁		
<a href="#">使用実態下でのクローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者における有効性の情報収集</a>	18頁				

↓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	頁
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>	19
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報を収集、評価	
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>	
<a href="#">関節リウマチを対象とした使用成績調査</a>	19
<a href="#">クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査</a>	21
<a href="#">乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査</a>	24
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">関節リウマチを対象とした使用成績調査</a>	27
<a href="#">クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査</a>	27
<a href="#">乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査</a>	27

↓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	頁
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>	28
添付文書による情報提供 患者向医薬品ガイドによる情報提供	
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>	
<a href="#">適正使用に関する納入前の確実な情報提供</a>	28
<a href="#">医療関係者向け資材の作成と提供</a>	28
<a href="#">初回納品前の医療機関に対する調査</a>	29

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： 日医工株式会社

品 目 の 概 要			
承認年月日	平成 29 年 9 月 27 日	薬効分類	239 (その他の消化器官用剤)
再審査期間	該当なし	承認番号	22900AMX00955000
国際誕生日	2017 年 9 月 27 日		
販売名	インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「日医工」		
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 2]		
含量及び剤型	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 2] 100 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	<p>&lt;関節リウマチ&gt;</p> <p>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 2] 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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>&lt;ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎&gt;</p> <p>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 2] 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。</p> <p>&lt;乾癬&gt;</p> <p>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 2] 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。</p> <p>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 1 kg 当たりの投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短縮した場合であれば 6 mg とする。また、最短の投与間隔は 4 週間とする。</p> <p>&lt;強直性脊椎炎&gt;</p> <p>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 2] として、体重 1 kg 当たり 5 mg 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。</p>		

	<p>&lt;クローン病&gt;</p> <p>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2〕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。</p> <p>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。</p> <p>&lt;潰瘍性大腸炎&gt;</p> <p>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2〕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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</li> <li>ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎</li> <li>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症</li> <li>強直性脊椎炎</li> </ul> <p>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）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>中等度から重度の活動期にある患者</li> <li>外瘻を有する患者</li> </ul>
<p>承認条件</p>	<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>備 考</p>	<p>先行バイオ医薬品(レミケード®点滴静注用 100)のインフリキシマブ後続2製剤</p> <p>共同開発会社：あゆみ製薬株式会社</p>

変更の履歴
<p>前回提出日</p> <p><u>2022年11月14日</u></p>
<p>変更内容の概要</p> <p>(1) <u>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 関節リウマチを対象とした使用成績調査の調査期間、登録期間の変更。</u></p> <p>(2) <u>5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧 追加の医薬品安全性監視活動 関節リウマチ患者に対する使用成績調査の報告書の作成予定日の変更。</u></p> <p>(3) <u>5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧 関節リウマチ患者に対する使用成績調査の報告書の作成予定日の変更。</u></p>
<p>変更理由</p> <p><u>(1),(2)及び(3) 関節リウマチを対象とした使用成績調査の調査期間、登録期間延長ため</u></p>

# 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、ニューモシステイス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）では、感染症に関する有害事象の発現は本剤投与症例 228 例中、本剤との因果関係が否定できないものは 53 例（23.2%）であり、重篤な副作用として、带状疱疹 1 例（0.4%）、腹膜炎 1 例（0.4%）、肺炎 3 例（1.3%）が認められた<sup>※1</sup>。</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験において、重篤な感染症が発現したこと、及び本剤の薬理作用（免疫抑制機能）から、感染症の発生は重要なリスクと判断し設定した。</p> <p><small>※1 本治験は二重盲検期とオープン期で構成され、オープン期ではすべての被験者に本剤が投与された。従って、本剤のみが投与された被験者数 126 名、オープン期において先行バイオ医薬品から本剤へと切り替えられた被験者 102 名を全症例数とした。</small></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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li><li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li><li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の作用機序から本剤の投与により感染症のリスクが増加する可能性があり、日常診療下での感染症の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握するために実施する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「用法及び用量に関連する注意」、「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」の項に投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li><li>・ 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"><li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li><li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>感染症の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

<b>結核</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例 228 例中では認められなかったが、先行バイオ医薬品の国内臨床試験では、因果関係が否定できない結核が 0.2%（2/1096 例）に認められた。</p> <p>結核は本剤の作用機序から発症が予測されること及び先行バイオ医薬品の添付文書の「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」の項に記載されているため設定した。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の作用機序から結核のリスクが増加する可能性があり、日常診療下での結核の発現状況（発現割合及び好発時期）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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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」の項に投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>結核の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>遅発性過敏症</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例 228 例中、重篤な遅発性過敏症は認められなかったが、非重篤な因果関係が否定できない 4 型過敏症が 1 例（0.4%）認められたことより、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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>再投与時の遅発性過敏症の発現状況（重篤度及び好発時期）を詳細に把握するため、日常診療下での情報を収集する。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「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」の項に投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>遅発性過敏症の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>	
<p><b>重篤な血液障害</b></p>	
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）では、血液障害に関連する有害事象の発現は本剤投与群 228 例中、本剤との因果関係が否定できないものは 5 例（2.2%）であり、重篤な副作用として、汎血球減少症 1 例（0.4%）が認められたことより、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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の日常診療下での重篤な血液障害の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項に投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。 また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 重篤な血液障害の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例 228 例中では、本剤との因果関係が否定できないものは 1 例（0.4%）であったことより、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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> ループス様症候群の発現状況（重篤度及び好発時期）を詳細に把握するために、日常診療下での情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>

脱髄疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例 228 例中では認められなかったが、先行バイオ医薬品において、国内臨床試験では、因果関係が否定できない慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーが 0.1%（1/1096 例）認められ、製造販売後においても因果関係が否定できない脱髄疾患（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎、ギラン・バレー症候群等）が報告されている。</p> <p>先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「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」の項に記載されている。</p> <p>以上のことより、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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>脱髄疾患の発現状況（重篤度及び好発時期）を詳細に把握するため、日常診療下での情報を収集する。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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」の項に投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>脱髄疾患の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
肝機能障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例 228 例中では重篤な肝機能障害は認められなかったが、臨床検査の異常として非重篤な ALT（GPT）増加 8 例（3.5%）、AST（GOT）増加 2 例（0.9%）が認められたことより、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：

【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、下記の調査の中で調査項目として設定して発現を監視する。
  1. 使用成績調査（関節リウマチ）
  2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）
  3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）

【選択理由】

本剤の日常診療下での肝機能障害の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。さらに、長期投与による肝機能障害の発現状況も把握する。

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、添付文書の「重大な副作用」の項に投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。
- ・ 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の作成と提供
  2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

肝機能障害の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

**重篤な infusion reaction**

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例 228 例において重篤なものはなかったが、本剤との因果関係が否定できない非重篤な infusion reaction は、21 例（9.2%）において認められたことより、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、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。
  1. 使用成績調査（関節リウマチ）
  2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）
  3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）

【選択理由】

本剤の日常診療下での infusion reaction の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項に投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>重篤な infusion reaction の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<b>間質性肺炎</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）では、本剤投与症例 228 例中、因果関係が否定できない重篤な間質性肺疾患 1 例（0.4%）が認められ、因果関係が否定できない非重篤な器質化肺炎 1 例（0.4%）が認められたことより、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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の日常診療下における間質性肺炎の発現状況（発現割合、重篤度及び好発時期）をより詳細に把握する。その際、併用薬であるメトトレキサートの投与量を調査し、間質性肺炎の発現率への影響を検討する。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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」の項に投与前、投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>間質性肺炎の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
---

### 横紋筋融解症

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例 228 例中では認められなかったが、先行バイオ医薬品において製造販売後に横紋筋融解症が報告されている。</p> <p>先行バイオ医薬品において、「重要な特定されたリスク」とされており、添付文書の「重大な副作用」の項に記載されている。</p> <p>以上のことより、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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>横紋筋融解症の発現を把握するため、日常診療下での情報を収集する。</p>

<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に投与期間中及び当該事象発現時の注意について記載し注意喚起する。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>横紋筋融解症の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
---

### B 型肝炎の再活性化

<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例 228 例中では、B 型肝炎の再活性化は認められなかったが、本剤の作用機序から B 型肝炎の再活性化が予測され、先行バイオ医薬品を含む抗 TNF 製剤を投与された B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体または HBs 抗体陽性）において、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。</p> <p>以上のことより、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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常 of 医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の作用機序を踏まえると、本剤の投与により B 型肝炎の再活性化が発現する可能性があり、その発現状況（重篤度及び好発時期）を把握するために、日常診療下での情報を収集する。</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、添付文書の「重要な基本的注意」の項に B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に投与する場合の注意事項について記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。
- ・ 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の作成と提供
  2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

**【選択理由】**

B 型肝炎の再活性化の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

**抗体産生**

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例 228 例中 53 例（23.2%）において、抗薬物抗体が認められている。本剤投与症例の抗薬物抗体陽性例は、陰性例に比べ、免疫反応関連有害事象の発現率が高いこと及び平均血清中薬物濃度（トラフ値）が低いことが原因と考えられる有効性の減弱が認められている。また、本剤はキメラ型抗体でありマウス由来蛋白部分があるためヒトには異種蛋白であり、本剤投与後、本剤に対する抗体が産生される場合がある。以上のことより、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 of 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、下記の調査において必要に応じて実施する。
  1. 使用成績調査（関節リウマチ）
  2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）
  3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）

**【選択理由】**

本剤がキメラ型抗体でありマウス由来蛋白部分があるためヒトには異種蛋白であることを踏まえると、投与の継続により抗体産生症例が増加すると考えられる。抗体産生が原因と思われる効果減弱症例や infusion reaction 等の発現率を確認し、抗インフリキシマブ抗体が測定された場合に情報収集する。

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、添付文書「重要な基本的注意」の項にて注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。
- ・ 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の作成と提供
  2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

**【選択理由】**

抗インフリキシマブ抗体産生に関し、本剤を使用する医療従事者に対し情報提供し、適正な使用に関する理解を促す。

重要な潜在的リスク	
<b>小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>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。先行バイオ医薬品の海外での報告があるものの、本剤臨床試験において、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。</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤が投与された患児の生ワクチン接種に起因する感染症の発現状況を確認するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤治療を受ける患児においては、本剤投与と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発現の可能性が否定できないことから、生ワクチン接種に関する注意喚起を行うため。</p>
<b>悪性腫瘍</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）では、良性、悪性の新生物（嚢胞およびポリープを含む）の発現は本剤投与症例228例中、本剤との因果関係が否定できないものは3例（1.3%）であり、重篤な副作用として女性乳癌1例（0.4%）、急性白血病1例（0.4%）、非重篤な副作用として皮膚乳頭腫1例（0.4%）が認められたことより、本剤に起因するか明らかではないが、悪性腫瘍には特に注意し発現状況を確認していく必要があるため、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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、下記の調査の中で重点調査項目として設定して発現を監視する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（関節リウマチ）</li> <li>2. 長期の特定使用成績調査（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</li> <li>3. 長期の特定使用成績調査（乾癬）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>TNF<math>\alpha</math>作用の抑制が腫瘍免疫等へ及ぼす影響は不明な点が多いが、TNF<math>\alpha</math>阻害薬投与と悪性腫瘍発現との因果関係を完全に否定することはできないため、使用成績調査及び特定使用成績調査により悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現の有無を確認し、発現した場合は、詳細に調査する。また、文献調査等での国内外の知見収集に努める。必要に応じて、薬剤疫学研究等の新たな安全性監視活動の実施を検討する。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。</li> <li>・ 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"> <li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>悪性腫瘍の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p><b>腸狭窄症、腸閉塞（クローン病）</b></p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤を用いたクローン病を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>先行バイオ医薬品の海外の添付文書によれば、クローン病患者に対する臨床試験において、腸狭窄症、狭窄、閉塞が報告されているものもある。</p> <p>腸閉塞などは腸管の広範な潰瘍が急激に治癒するなどクローン病の治癒過程で発現することが知られている<sup>※2</sup>。クローン病患者においては、腸狭窄症、腸閉塞の発現には注意する必要があると考えられる。</p> <p>以上のことより、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>※2 松井敏幸：クローン病に対する抗TNF-<math>\alpha</math>抗体療法，消化器病セミナー，94:107-125，2004</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 特定使用成績調査 クローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者における長期の特定使用成績調査</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>クローン病患者における本剤使用による腸狭窄症、狭窄又は閉塞の発現状況を把握する。</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、添付文書の「その他の副作用」の項に記載し注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドによる情報提供を行う。
- ・ 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の作成と提供
  2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

**【選択理由】**

腸狭窄症、腸閉塞の発現状況に関する情報について、医療関係者等に提供し、適正使用に関する理解を促すため。

重要な不足情報

該当なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での関節リウマチ患者における有効性の情報収集	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 関節リウマチを対象とした使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討するため。
使用実態下でのクローン病患者及び潰瘍性大腸炎患者における有効性の情報収集	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 長期の特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討するため。
使用実態下での乾癬患者における有効性の情報収集	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における有効性を確認するため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 長期の特定使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、有効性に与える要因を検討するため。

## 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、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報を収集し、総合的かつ統一的に評価検討する。また、規制当局と連携して添付文書の改訂等を実行し、薬剤の安全性プロファイルの継続的なモニタリングを実施する。	
追加の医薬品安全性監視活動	
関節リウマチを対象とした使用成績調査	
<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）、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、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現、悪性腫瘍</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>関節リウマチ患者を対象に、日常診療下にて使用された本剤の安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実施期間：調査期間は、販売開始から <u>7年7ヵ月</u>（登録期間は、販売開始から <u>6年7ヵ月</u>）</li> <li>・ 目標症例数：300 例</li> <li>・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は投与開始から 1 年間（主な調査項目）</li> <li>・ 副作用の有無</li> <li>・ 重点調査項目：重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む）、悪性腫瘍、投与時反応（infusion reaction）、血球減少、間質性肺炎、脱髄疾患、心不全、ループス様症状、横紋筋融解症、遅発性過敏症、肝機能障害、B 型肝炎の再活性化</li> <li>・ 抗体産生：抗インフリキシマブ抗体（測定された場合、情報収集する）</li> <li>・ 有効性評価項目：DAS28、EULAR 改善率</li> </ul> <p>なお、下記の項目について、必要に応じて新たな対応を検討する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 本剤の投与量や投与間隔等の情報を入手し、投与量の増量及び投与間隔の短縮が行われた症例を抽出して、その安全性及び有効性を確認する。</li> <li>2. 併用薬であるメトトレキサートの投与量情報を入手し、間質性肺炎等の副作用発現状況との関連を確認する。</li> </ol>	

### 【実施計画の根拠】

本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）では、本剤投与後に重篤な感染症（肺炎）が確認されており、日常診療下にて使用された際の副作用発現状況を確認する必要がある。また、本剤の臨床試験（関節リウマチ患者対象）において、先行バイオ医薬品と同等／同質の有効性・安全性が確認できており、日常診療下にて使用された際の状況を確認する。

本剤がキメラ型抗体であることを踏まえると、投与の継続により抗体産生症例が増加すると考えられる。抗体産生が原因と思われる効果減弱症例や **infusion reaction** 等の発現率を確認し、抗インフリキシマブ抗体が測定された場合に情報収集する。

#### 観察期間：

先行バイオ医薬品は、関節リウマチの再審査が終了し、再審査報告書（平成 23 年 11 月 11 日作成）が公開されており、先行バイオ医薬品の安全性プロファイルにおいて、承認申請時の臨床試験結果及び観察期間 6 ヶ月の使用成績調査結果と、観察期間 2 年の長期の特定使用成績調査結果の間で大きな差がないことが示唆されている。

本剤の国内第Ⅲ相試験において、本剤投与群では（本剤投与を 1 年間 [54 週間] 投与したとき）、有害事象は 108 例（85.7%）に認められ、本剤との因果関係が否定できない有害事象は 71 例（56.3%）に認められた。対照薬投与群では（対照薬を投与し、30 週以降の投与から本剤投与に切り換え、通算で 1 年間 [54 週間] 投与したとき）、有害事象は 99 例（85.3%）に認められ、対照薬との因果関係が否定できない有害事象は 62 例（53.4%）に認められた。本臨床試験全体における有害事象の発現率は本剤投与群と対照薬投与群と同様であり、報告された有害事象の種類も両群で概ね同様であった。

先行バイオ医薬品において長期の安全性プロファイルが確認されていること並びに本剤の臨床試験結果において先行バイオ医薬品と本剤の安全性プロファイルに差がなかったことから、長期の特定使用成績調査は実施せず、国内臨床試験と同じ観察期間 1 年の使用成績調査を実施する。

#### 調査期間：

本調査は、登録期間は 6 年 7 ヶ月間 とし、最終登録症例の観察期間 1 年を考慮して、調査期間を 7 年 7 ヶ月 とする。

#### 目標症例数：

2021 年 12 月に提出の本剤の医薬品リスク管理計画に関する評価報告書の調査結果等を踏まえ、目標症例数は、副作用発現率 1% の事象を、95% 以上の確率で 1 例を検出可能な 300 例とする。

### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 承認から 2 年以内は半年ごと、以後、最終報告書の提出まで 1 年ごと：途中段階における安全性情報の包括的な検討を実施する。
- ・ 300 例のデータ集積を終えた時期：安全性情報の包括的な検討を行い、最終報告書を作成する。

### 【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】

	<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"> <li>・ 重点調査項目等副作用について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、追加のリスク最小化活動（医療関係者向け資材の作成と提供）の改訂要否を検討する。</li> <li>・ 重点調査項目や重篤な副作用等の発現頻度等が明確になった場合には、リスク最小化活動（添付文書等の改訂）の要否を検討する。</li> <li>・ 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。</li> <li>・ 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する。</li> </ul>
--	--

### クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査

	<p><b>【安全性検討事項】</b></p> <p>重篤な感染症（肺炎、ニューモシステイス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）、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、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現、悪性腫瘍、腸狭窄症・腸閉塞（クローン病）</p> <p><b>【目的】</b></p> <p>クローン病及び潰瘍性大腸炎患者を対象に、日常診療下にて長期に使用された本剤の安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する。</p> <p><b>【実施計画】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実施期間：調査期間は、販売開始から 5 年（登録期間は、販売開始から 3 年）</li> <li>・ 目標症例数：本剤投与を 4 ヶ月以上継続した症例として 300 例（クローン病、潰瘍性大腸炎各 100 例以上）とする。</li> <li>・ 実施方法：中央登録方式の全例調査とする。観察期間は投与開始から 2 年間</li> </ul> <p>(主な調査項目)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 副作用の有無</li> <li>・ 重点調査項目：重篤な感染症（結核、ニューモシステイス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む）、悪性腫瘍、投与時反応（infusion reaction）、血球減少、間質性肺炎、脱髄疾患、心不全、ループス様症状、横紋筋融解症、遅発性過敏症、肝機能障害、B 型肝炎の再活性化、腸狭窄症・腸閉塞（クローン病）</li> <li>・ 抗体産生：抗インフリキシマブ抗体（測定された場合、情報収集する）</li> </ul>
--	---

・有効性評価項目：

1. クロウン病：

- 1) CDAI スコアによる改善度（評価時期：寛解導入療法は、投与開始日、14 週、54 週、24 ヶ月及び投与中止・終了時とする。また、寛解維持療法は、投与開始日、16 週、56 週、24 ヶ月及び投与中止・終了時とする）
- 2) CRP（評価時期は、CDAI スコアに準ずる）
- 3) 全般改善度（有効、不変、悪化、判定不能の 4 段階で実施。評価時期は、CDAI スコアに準ずる）
- 4) 内視鏡所見（評価時期は、投与開始前および観察期間内）

2. 潰瘍性大腸炎：

- 1) Mayo スコアまたはパーシャル Mayo スコアによる改善度（評価時期：寛解導入療法は、投与開始日、14 週、54 週、24 ヶ月及び投与中止・終了時とする。また、寛解維持療法は、投与開始日、16 週、56 週、24 ヶ月及び投与中止・終了時とする）
- 2) CRP（評価時期は、Mayo スコアに準ずる）
- 3) 全般改善度（有効、不変、悪化、判定不能の 4 段階で実施。評価時期は、Mayo スコアに準ずる）
- 4) 内視鏡所見（評価時期は、投与開始前および観察期間内）

なお、下記の項目について、必要に応じて新たな対応を検討する。

1. 本剤の投与量や投与間隔等の情報を入手し、投与量の増量及び投与間隔の短縮が行われた症例を抽出して、その安全性及び有効性を確認する。
2. 潰瘍性大腸炎患者の投与においては、大腸切除への移行状況について情報を入手する。

【実施計画の根拠】

本剤は、クローン病及び潰瘍性大腸炎患者に対する臨床試験を実施していないため、日常診療下にて長期に使用された際の安全性及び有効性を確認する。

本剤の国内第Ⅲ相試験（関節リウマチ患者対象）では、本剤投与後に重篤な感染症（肺炎）、間質性肺炎、汎血球減少症、女性乳癌が確認されており、日常診療下にて使用された際の副作用発現状況を確認する必要がある。また、本剤の臨床試験（関節リウマチ患者対象）において、先行バイオ医薬品と同等／同質の有効性・安全性が確認できており、先行バイオ医薬品で発現した **infusion reaction** 及び結核についても日常診療下にて使用された際の状況を確認する。

本剤がキメラ型抗体であることを踏まえると、投与の継続により抗体産生症例が増加すると思われる。抗体産生が原因と思われる効果減弱症例や **infusion reaction** 等の発現率を確認し、抗インフリキシマブ抗体が測定された場合に情報収集する。

**観察期間：**

本剤は、クローン病及び潰瘍性大腸炎に対する臨床試験を実施していないことから、長期の特定使用成績調査を実施し、安全性のプロファイルを確認すると共に有効性を確認する。

**調査期間：**

本調査は、登録期間は3年間とし、最終登録症例の観察期間2年を考慮して、調査期間を5年とする。

**目標症例数：**

本剤は、クローン病及び潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験を実施していないため、本調査の中で本領域に対する長期の安全性と有効性を確認する。

副作用発現率1%の事象を、95%以上の確率で1例を検出するために、目標症例数を300例とした。なお、クローン病及び潰瘍性大腸炎の登録症例数がどちらかの疾患に偏らないようにそれぞれ100例以上とする。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

- ・承認から2年以内は半年ごと、以後、最終報告書の提出まで1年ごと：途中段階における安全性情報の包括的な検討を実施する。
- ・300例のデータ集積を終えた時期：安全性情報の包括的な検討を行い、最終報告書を作成する。

**【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の見直しを行う。

- ・重点調査項目等副作用について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、追加のリスク最小化活動（医療関係者向け資料の作成と提供）の改訂要否を検討する。
- ・重点調査項目や重篤な副作用等の発現頻度等が明確になった場合には、リスク最小化活動（添付文書等の改訂）の要否を検討する。
- ・新たな安全性検討事項の有無を含めて、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リスク最小化策の策定要否について検討する。

## 乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査

### 【安全性検討事項】

重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）、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、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現、悪性腫瘍

### 【目的】

乾癬（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）の患者を対象に、日常診療下にて使用された本剤の安全性、有効性、その他の適正使用情報を把握する。

### 【実施計画】

- ・ 実施期間：調査期間は、販売開始から 6 年（登録期間は、販売開始から 5 年）
- ・ 目標症例数：本剤投与を 6 ヶ月（30 日×6）以上継続した症例として 100 例とする。  
ただし、そのうち関節症性乾癬患者を 10 例以上とし、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者も可能な限り登録する。
- ・ 実施方法：中央登録方式の全例調査とする。観察期間は投与開始から 1 年間とし、二次無効を含めた本剤の有効性と安全性を確認する。ただし、悪性腫瘍および結核に関しては、必要に応じて調査終了後にも追跡調査を実施する。

（主な調査項目）

- ・ 副作用の有無
- ・ 重点調査項目：重篤な感染症（結核、ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症を含む）、悪性腫瘍、投与時反応（infusion reaction）、血球減少、間質性肺炎、脱髄疾患、心不全、ループス様症状、横紋筋融解症、遅発性過敏症、肝機能障害、B 型肝炎の再活性化
- ・ 抗体産生：抗インフリキシマブ抗体（測定された場合、情報収集する）
- ・ 有効性評価項目・評価時期
  1. PASI スコア改善率および PASI スコア 75%改善率  
評価時期：インフリキシマブ製剤未投与症例は、投与開始日（本剤投与前）、投与開始 14 週、30 週、54 週とし、インフリキシマブ製剤からの切り替え症例は、投与開始日（本剤投与前）、投与開始 16 週、32 週、56 週とする。また、投与中止・終了時も評価する。
  2. PGA（Physician's Global Assessment；医師の重症度評価）：医師が乾癬皮疹の全般的な重症度を評価する指標。PASI と同様に紅斑、浸潤、落屑を 6 段階で評価する（0：Cleared：なし、1：Minimal：軽微、2：Mild：軽度、3：Moderate：中等度、4：Marked：高度、5：Severe；極めて高度）。  
評価時期：PASI スコアに準ずる。
  3. 関節症性乾癬症例に対する関節症状の有効性評価  
評価指標：DAS28  
評価時期：PASI スコアに準ずる。

なお、下記の項目について、必要に応じて新たな対応を検討する。

1. 本剤の投与量や投与間隔等の情報を入手し、投与量の増量及び投与間隔の短縮が行われた症例を抽出して、その安全性及び有効性を確認する。
2. 他の治療法との併用実態（割合、患者背景、併用期間等）および併用時の安全性を確認する。
3. 悪性腫瘍発現時に追跡調査を実施する。

#### 【実施計画の根拠】

本剤は、活動性関節リウマチ患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、先行バイオ医薬品と同等／同質の有効性・安全性が確認できている。しかし、本剤は、乾癬患者を対象とした臨床試験を実施していないため、乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査を実施し、日常診療下にて使用された際の安全性を確認すると共に、有効性を確認する。

また、先行バイオ医薬品は、特定使用成績調査において、乾癬に対する特異な副作用は認められず、他の効能・効果における安全性プロファイルと乾癬における安全性プロファイルが同様であることが確認されている（「乾癬」承認条件解除に関するお知らせ、2012/5/8 発より）。

本調査においても、得られた安全性プロファイルは、他の効能・効果の使用成績調査で得られた安全性プロファイルと比較・検討する。

#### 観察期間：

観察期間は、二次無効を含めた有効性と安全性を確認するために1年とする。観察期間中に悪性腫瘍または結核が発現した症例に関しては、追跡調査を実施する。

#### 調査期間：

本調査は、登録期間を5年間とし、最終登録症例の観察期間1年を加えて、調査期間を6年とする。

#### 目標症例数：

目標症例数は、100例とする。

本剤投与6ヵ月以上の継続例とし、6ヵ月以上の継続例100例の組み入れが確保できた時点で登録を終了する。100例のうち関節症性乾癬患者を10例以上組み入れ、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者も可能な限り組み入れることとする。

#### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・ 承認から2年以内は半年ごと、以後、最終報告書の提出まで1年ごと：途中段階における安全性情報の包括的な検討を実施する。
- ・ 100例のデータ集積を終えた時期：安全性情報の包括的な検討を行い、最終報告書を作成する。

#### 【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の見直しを行う。

	<ul style="list-style-type: none"><li>• 重点調査項目等副作用について、好発時期やリスク要因が明確になった場合には、追加のリスク最小化活動（医療関係者向け資材の作成と提供）の改訂要否を検討する。</li><li>• 重点調査項目や重篤な副作用等の発現頻度等が明確になった場合には、リスク最小化活動（添付文書等の改訂）の要否を検討する。</li><li>• 新たな安全性検討事項の有無を含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討する。</li><li>• 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する。</li></ul>
--	---

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

関節リウマチを対象とした使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
クローン病及び潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照
乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項を参照

#### 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： <ul style="list-style-type: none"> <li>・添付文書による情報提供</li> <li>・患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul>
追加のリスク最小化活動	
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）、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、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現、悪性腫瘍、腸狭窄症・腸閉塞（クローン病）</p> <p><b>【目的】</b>            本剤の適正使用を促進し、安全性を確保するため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b>            医療機関より卸が本剤の初回発注を受けたら、発注元の医療機関に対して、添付文書等の適正使用に関する情報を提供した後に、卸に本剤納品を指示する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及び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】</b>            原則、医薬品リスク管理計画に関する評価報告書提出時、最終報告書の提出時に、各安全性検討事項の発現状況から、更新について検討する。</p>
医療関係者向け資材の作成と提供	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）、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、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現、悪性腫瘍、腸狭窄症・腸閉塞（クローン病）</p> <p><b>【資材の内容】</b>            適正使用ガイド</p> <p><b>【目的】</b>            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周知する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b>            納入時に医薬情報担当者が資材を提供し、説明する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及び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】</b>            承認から2年以内は半年ごと、以後、最終報告書の提出まで1年ごとに、内容の更新が必要か検討する。</p>

### 初回納品前の医療機関に対する調査

**【安全性検討事項】**

重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティス肺炎、敗血症、日和見感染を含む）、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、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現、悪性腫瘍、腸狭窄症・腸閉塞（クローン病）

**【目的】**

本剤の適正使用を促進し、安全性を確保するため。

**【具体的な方法】**

医療機関より卸が本剤の初回発注を受けたら、その発注情報に基づき、当社の担当者が発注元の医療機関に対して、

- 1) 緊急時に十分に措置できる医療施設であること
- 2) 使用予定疾患（関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、強直性脊椎炎）の専門医が在籍していること
- 3) 使用予定疾患が乾癬の場合は、日本皮膚科学会が認めた生物学製剤承認施設であることの確認ができた後に卸に納品を指示する。

**【節目となる予定の時期及び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】**

原則、医薬品リスク管理計画に関する評価報告書提出時、最終報告書の提出時に、各安全性検討事項の発現状況から、更新について検討する。

## 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				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査により報告される有害事象症例の評価。				
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
関節リウマチ患者に対する使用成績調査	300例	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認から2年以内は半年ごと、以後、最終報告書の提出まで1年ごと</li> <li>300例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）</li> </ul>	実施中	<u>2025年12月</u> 予定
クローン病及び潰瘍性大腸炎患者に対する特定使用成績調査	300例	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認から2年以内は半年ごと、以後、最終報告書の提出まで1年ごと</li> <li>300例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）</li> </ul>	実施中	2023年12月予定
乾癬患者に対する特定使用成績調査	100例	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認から2年以内は半年ごと、以後、最終報告書の提出まで1年ごと</li> <li>100例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）</li> </ul>	実施中	2024年3月予定

## 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
関節リウマチ患者に対する使用成績調査	300 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認から2年以内は半年ごと、以後、最終報告書の提出まで1年ごと</li> <li>300 例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）</li> </ul>	実施中	<u>2025 年 12 月</u> 予定
クローン病及び潰瘍性大腸炎患者に対する特定使用成績調査	300 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認から2年以内は半年ごと、以後、最終報告書の提出まで1年ごと</li> <li>300 例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）</li> </ul>	実施中	2023 年 12 月 予定
乾癬患者に対する特定使用成績調査	100 例	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認から2年以内は半年ごと、以後、最終報告書の提出まで1年ごと</li> <li>100 例のデータ集積を終えた時期（最終報告書作成時）</li> </ul>	実施中	2024 年 3 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		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 添付文書による情報提供</li> <li>・ 患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul>		
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
医療関係者向け資材の作成と提供	承認から2年以内は半年ごと、以後1年ごと	実施中
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	承認から2年以内は半年ごと、以後1年ごと	実施中
初回納品前の医療機関に対する調査	承認から2年以内は半年ごと、以後1年ごと	実施中