

エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「TY」
エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「TY」
エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「TY」
エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「TY」
に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は株式会社陽進堂にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

株式会社 陽進堂

エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「TY」
 エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「TY」
 エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「TY」
 エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「TY」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10mg シリンジ1.0mL 「TY」 エタネルセプト BS 皮下注25mg シリンジ0.5mL 「TY」 エタネルセプト BS 皮下注50mg シリンジ1.0mL 「TY」 エタネルセプト BS 皮下注50mg ペン1.0mL 「TY」 | 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2] |
| 製造販売業者 | 株式会社 陽進堂 | 薬効分類 | 873999 |
| 提出年月 | | 令和3年12月 | |

| 1.1. 安全性検討事項 | | | | | |
|---|---|---|----|---------------------------|-----|
| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 |
| 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） | 4 | 抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群 | 8 | 悪性腫瘍 | 13 |
| 結核 | 4 | 肝機能障害 | 9 | 乾癬の発現又は悪化 | 13 |
| 脱髄疾患 | 5 | 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑 | 10 | 免疫原性 | 14 |
| 重篤なアレルギー反応 | 6 | 抗好中球細胞質抗体陽性血管炎 | 11 | | |
| 重篤な血液障害 | 6 | 急性腎障害・ネフローゼ症候群 | 11 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
| 間質性肺炎 | 7 | 心不全 | 12 | 該当なし | 14 |
| B型肝炎の再活性化 | 8 | | | | |
| 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おける有効性 | | | | | 15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 |
|--|----|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | 16 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 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） | 16 |
| 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） | 17 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） | 19 |

↓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 |
|-----------------------------|----|
| 通常のリスク最小化活動 | 19 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 該当なし | 19 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年12月1日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所 : 富山県富山市婦中町萩島 3697-8

氏 名 : 株式会社 陽進堂

代表取締役社長 北村 博樹

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|--|
| 承認年月日 | 2019年3月26日 | 薬効分類 | 873999 |
| 再審査期間 | なし | 承認番号 | ① 23100AMX00304000 ② 23100AMX00303000 ③ 23100AMX00305000 ④ 23100AMX00306000 |
| 国際誕生日 | 2019年3月26日 | | |
| 販売名 | ① エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「TY」 ② エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「TY」 ③ エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「TY」 ④ エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「TY」 | | |
| 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2] | | |
| 含量及び剤型 | ① 1 シリンジ 1.0mL 中エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 10mg を含有するプレフィルドシリンジ ② 1 シリンジ 0.5mL 中エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 25mg を含有するプレフィルドシリンジ ③ 1 シリンジ 1.0mL 中エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 50mg を含有するプレフィルドシリンジ ④ 1 シリンジ 1.0mL 中エタネルセプト (遺伝子組換え) [エタネルセプト後続2] 50mg を含有するペン製剤 | | |

| | |
|---------------|--|
| <p>用法及び用量</p> | <p>①②③④ <関節リウマチ> 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2]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>①② <多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎> 本剤を、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2]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>効能又は効果</p> | <p>①② 既存治療で効果不十分な下記疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> •関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） •多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 <p>③④ 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）</p> |
| <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>共同開発会社：共和薬品工業株式会社 共同開発品目： エタネルセプト BS 皮下注 10mg シリンジ 1.0mL 「日医工」 エタネルセプト BS 皮下注 25mg シリンジ 0.5mL 「日医工」 エタネルセプト BS 皮下注 50mg シリンジ 1.0mL 「日医工」 エタネルセプト BS 皮下注 50mg ペン 1.0mL 「日医工」</p> <p>承継日：令和2年5月1日</p> |

変更の履歴

前回提出日：

令和2年4月1日

変更内容の概要：

(1) 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 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)、(多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象) の調査期間、登録期間の変更。

(2) 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧 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)、(多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象) および 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を「2025年5月予定」に変更。

変更理由：

(1) (2) 調査実施計画変更のため。

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> <p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）において発現した「重篤な感染症」に該当する有害事象は、本剤投与群 263 例中 5 例（1.9 %）であり、いずれも本剤との因果関係が否定できないと判断された。また、先行バイオ医薬品であるエンブレル®で、重篤な感染症が発現した例が報告されている（エンブレル®の添付文書）こと、薬理作用（免疫抑制機能）から、「重篤な感染症」を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・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（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象）2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重篤な感染症（真菌感染症を含む日和見感染症、敗血症を含む）の発現状況を把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">・通常のリスク最小化活動 <p>添付文書の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「高齢者への投与」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」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> <p>【選択理由】</p> <p>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）の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</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> <p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例 263 例中に結核は認められなかったが、先行バイオ医薬品であるエンブレル®で、播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発現し、死亡例も報告されて</p> |

| | |
|-------------|--|
| | <p>いる（エンブレル®の添付文書）こと、薬理作用（免疫抑制機能）から、「結核」を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 ・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（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における結核の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <p>添付文書の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「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。</p> <p>【選択理由】</p> <p>結核の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>本剤投与後に結核が発症す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>脱髄疾患</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中に脱髄疾患は認められなかったが、先行バイオ医薬品であるエンブレル®を含むTNF抑制作用を有する薬剤で、脱髄疾患の臨床症状・画像診断上の悪化が報告されている（エンブレル®の添付文書）ことから、「脱髄疾患」を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 ・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（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における脱髄疾患の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <p>添付文書の「警告」、「禁忌」、「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副</p> |

| | |
|--------------------------|---|
| | <p>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> <p>【選択理由】 脱髄疾患の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 本剤投与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： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中に重篤なアレルギー反応は認められなかったが、因果関係が否定できない注射部位反応（紅斑、内出血、そう痒感を含む）21例（8.0%）が認められていること、及び先行バイオ医薬品であるエンブレル[®]で、重篤なアレルギー反応が報告されている（エンブレル[®]の医薬品インタビューフォーム）ことから、「重篤なアレルギー反応」を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 ・ 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（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） <p>【選択理由】 製造販売後における重篤なアレルギー反応の発現状況を把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 添付文書の「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。 <p>【選択理由】 重篤なアレルギー反応の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 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： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中に重篤な血液障害は認められなかったが、因果関係が否定できない白血球減少症4例（1.5%）、好中球減少症4例（1.5%）などの血液障害の副作用が認められていること、及び先行バイオ医薬品であるエンブレル[®]で、重篤な再生不良性貧血、汎血球減少、白</p> |

| | |
|--------------|---|
| | <p>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（エンブレル®の医薬品インタビューフォーム）ことから、「重篤な血液障害」を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 ・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（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における重篤な血液障害の発現状況を把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常のリスク最小化活動 <p>添付文書の「慎重投与」、「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> <p>【選択理由】</p> <p>重篤な血液障害の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</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> <p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）において間質性肺炎は、本剤投与群263例中2例（0.8%）であった。このうち、本剤投与群263例中1例（0.4%）は本剤との因果関係が否定できないと判断された。また、先行バイオ医薬品であるエンブレル®で、間質性肺炎が報告されている（エンブレル®の医薬品インタビューフォーム）ことから、「間質性肺炎」を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 ・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（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における間質性肺炎の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> |

| | |
|-------------------------|---|
| | <p>・通常のリスク最小化活動 添付文書の「慎重投与」、「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> <p>【選択理由】 間質性肺炎の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 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> |
| 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： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中にB型肝炎の再活性化は認められなかったが、先行バイオ医薬品であるエンブレル®で、B型肝炎ウイルスの再活性化（B型肝炎の再燃等を含む）が疑われる症例が報告されている（エンブレル®の医薬品インタビューフォーム）ことから、「B型肝炎の再活性化」を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： 【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、以下を実施する。 1. 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） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）</p> <p>【選択理由】 製造販売後におけるB型肝炎の再活性化の発現状況を把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 添付文書の「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> <p>【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、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 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> |
| 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中に</p> |

| | |
|---------------------|--|
| | <p>抗dsDNA抗体陽性化を伴うループス様症候群は認められなかったが、先行バイオ医薬品であるエンブレル®で、臨床症状発現及び生検により、亜急性皮膚ループス又は円板状ループスにみられる発疹及びループス様症候群を伴う新たな自己抗体を発現した症例が報告されている（エンブレル®の医薬品インタビューフォーム）ことから、「抗dsDNA抗体陽性化を伴うループス様症候群」を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 ・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（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における抗dsDNA抗体陽性化を伴うループス様症候群の発現状況を把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・通常リスク最小化活動 <p>添付文書の「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「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> <p>【選択理由】</p> <p>抗dsDNA抗体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、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> <p>本剤投与後に抗dsDNA抗体陽性化を伴うループス様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>肝機能障害</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中に重篤な肝機能障害は認められなかったが、因果関係が否定できない肝機能異常1例（0.5%）及び非アルコール性脂肪肝1例（0.5%）が認められていること、及び先行バイオ医薬品であるエンブレル®で、臨床症状発現及び生検により、肝機能障害及び肝障害等の重篤な肝胆道系の副作用を発現した症例が報告されている（エンブレル®の医薬品インタビューフォーム）ことから、「肝機能障害」を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 ・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（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） |

| | |
|---------------------------------|--|
| | <p>【選択理由】 製造販売後における肝機能障害の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 添付文書の「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> <p>【選択理由】 肝機能障害の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 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> |
| <p>中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑</p> | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中に中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑は認められなかったが、先行バイオ医薬品であるエンブレル[®]で、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑を発現した症例が報告されている（エンブレル[®]の医薬品インタビューフォーム）ことから、「中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑」を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： 【内容】 ・通常の実薬品安全性監視活動 ・追加の実薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 1. 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） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑の発現状況を把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 添付文書の「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> <p>【選択理由】 中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 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： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中に抗好中球細胞質抗体陽性血管炎は認められなかったが、先行バイオ医薬品であるエンブレル®で、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎を発現した症例が報告されている（エンブレル®の医薬品インタビューフォーム）ことから、「抗好中球細胞質抗体陽性血管炎」を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： 【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（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における抗好中球細胞質抗体陽性血管炎の発現状況を把握するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 添付文書の「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> <p>【選択理由】 抗好中球細胞質抗体陽性血管炎の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 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> |
| 急性腎障害・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： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中に急性腎障害・ネフローゼ症候群は認められなかったが、先行バイオ医薬品であるエンブレル®で、急性腎障害及びネフローゼ症候群を発現した症例が報告されている（エンブレル®の医薬品インタビューフォーム）ことから、「急性腎障害・ネフローゼ症候群」を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： 【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（関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）患者対象） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）</p> |

| | |
|-----|---|
| | <p>【選択理由】 製造販売後における急性腎障害・ネフローゼ症候群の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 添付文書の「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> <p>【選択理由】 急性腎障害・ネフローゼ症候群の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 本剤投与後に急性腎障害・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> |
| 心不全 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中に心不全は認められなかったが、先行バイオ医薬品であるエンブレル®で、心不全を発現した症例が報告されている（エンブレル®の医薬品インタビューフォーム）ことから、「心不全」を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： 【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、以下を実施する。 1. 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） 2. 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）</p> <p>【選択理由】 製造販売後における心不全の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 添付文書の「禁忌」、「重大な副作用」、「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> <p>【選択理由】 心不全の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 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> |

| 重要な潜在的リスク | |
|-----------|---|
| 悪性腫瘍 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）において、「悪性腫瘍」に該当する有害事象は、本剤投与群263例中2例（0.8%）であり、いずれも本剤との因果関係が「おそらく関連なし」と判断された。しかしながら、先行バイオ医薬品であるエンブレル[®]で、関連性は明らかではないが、悪性腫瘍が発現した例が報告されている（エンブレル[®]の添付文書）ことから、「悪性腫瘍」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： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 製造販売後における悪性腫瘍の発現状況を把握するため、自発報告等、通常の医薬品安全性監視活動の中で情報を収集する。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 ・通常のリスク最小化活動 添付文書の「警告」、「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> <p>【選択理由】 悪性腫瘍の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。 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> |
| 乾癬の発現又は悪化 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由： 国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）において、「乾癬の発現又は悪化」に該当する有害事象は、本剤投与群263例中1例（0.4%）であり、本剤との因果関係は否定されている。しかしながら、先行バイオ医薬品であるエンブレル[®]で、乾癬が発現又は悪化した例が報告されている（エンブレル[®]の添付文書）ことから、「乾癬の発現又は悪化」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： 【内容】 ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】 製造販売後における乾癬の発現又は悪化の発現状況を把握するため、自発報告等、通常の医薬品安全性監視活動の中で情報を収集する。</p> |

| | |
|----------------|---|
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動 添付文書の「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>乾癬の発現又は悪化の発現状況に関する情報について、医療関係者等に対し確実に情報提供し、適正使用に関する理解を促すため。</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>本剤の国際共同第Ⅲ相臨床試験（関節リウマチ患者対象）における本剤投与症例263例中3例（1.1%）に抗エタネルセプト抗体陽性例が認められたが、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"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の実薬品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実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：なし <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要否を検討し、適切な措置を取る。</p> |
| <p>重要な不足情報</p> | |
| <p>該当なし</p> | |

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おける有効性 | |
|------------------------------------|--|
| | 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： 特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） |
| | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 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 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 通常 of 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 of 医薬品安全性監視活動 | |
| 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） | |
| | <p>【安全性検討事項】 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）、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、B 型肝炎の再活性化、抗 dsDNA 抗体の陽性を伴うループス様症候群、肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、急性腎障害・ネフローゼ症候群、心不全</p> <p>【目的】 既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者（関節の構造的損傷の防止を含む）を対象に、使用実態下における本剤の長期における安全性を把握する。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none">・実施期間：販売開始から 5 年（登録期間は、販売開始から 3.5 年）・目標症例数：510 例（安全性解析対象症例）・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後 52 週間とする。 <p>（主な調査項目）</p> <ul style="list-style-type: none">・副作用の有無・安全性検討事項：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）、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、B 型肝炎の再活性化、抗 dsDNA 抗体の陽性を伴うループス様症候群、肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、急性腎障害・ネフローゼ症候群、心不全 <p>【実施計画の根拠】 製造販売後調査にて、使用実態下での安全性を引き続き検討することとした。 観察期間： 本剤の臨床試験結果において、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに大き</p> |

| | |
|---|---|
| | <p>な相違は無かったこと、また、臨床試験において安全性と有効性を 24 週、及び 52 週で評価していることから、臨床試験と同じ 52 週間とする。</p> <p>調査期間：本調査の調査期間は、登録期間を 3.5 年とし、最終登録症例の観察期間 52 週間、及び調査票回収の期間を考慮して 5 年とする。</p> <p>目標症例数：</p> <p>本邦において特に本剤における発現率を把握することが重要と考えられる間質性肺炎の副作用発現率は、国際共同第Ⅲ相試験での日本人集団において 0.8%（1 例/131 例）であったことから、発現率 0.8%の副作用を 95%以上の確率で 1 例検出できる症例数は 375 例と算出され、同じく重要な副作用である「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」及び「細菌性肺炎」も各々 0.8%（1 例/131 例）認められており、これらの副作用も検出可能と推定される。先行バイオ医薬品での調査も踏まえ 510 例（先行エタネルセプト製剤からの切り替え例含む）を収集することで、本剤の安全性プロファイルの傾向が検討可能と考えた。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <p>承認から、最終報告書の提出まで 1 年ごと。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【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> <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"> ・ 安全性検討事項等副作用について、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（医療従事者向け資材の作成と提供）の改訂要否を検討する。 ・ 安全性検討事項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。 |
| <p>特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）</p> | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>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）、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、B 型肝炎の再活性化、抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群、肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、急性腎障害・ネフローゼ症候群、心不全</p> |

【目的】

既存治療で効果不十分な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に、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握する。

【実施計画案】

- ・実施期間：販売開始から5年（登録期間は、販売開始から4年）
- ・目標症例数：50例（安全性解析対象症例）
- ・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後24週間とする。

（主な調査項目）

- ・副作用の有無
- ・安全性検討事項：

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）、結核、脱髄疾患、重篤なアレルギー反応、重篤な血液障害、間質性肺炎、B型肝炎の再活性化、抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群、肝機能障害、中毒性表皮壊死融解症・皮膚粘膜眼症候群・多形紅斑、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、急性腎障害・ネフローゼ症候群、心不全

【実施計画の根拠】

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、特定使用成績調査（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象）を実施する。

観察期間：

先行バイオ医薬品の製造販売後調査を参考に24週間とした。

調査期間：

本調査の調査期間は、登録期間を4年とし、最終登録症例の観察期間24週間、及び調査票回収の期間を考慮して5年とする。

目標症例数：

実施可能性等を考慮し、登録期間4年間で登録が見込まれる症例数として50例（先行エタネルセプト製剤からの切り替え例含む）とする。ただし、登録症例の収集状況により実施計画を見直す場合がある。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

承認から、最終報告書の提出まで1年ごと。安全性情報について包括的な検討を行うため。

| | |
|--|---|
| | <p>【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> <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"> ・ 安全性検討事項等副作用について、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（医療従事者向け資材の作成と提供）の改訂要否を検討する。 ・ 安全性検討事項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。 |
|--|---|

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（多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎患者対象） | |
| | 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項の「特定使用成績調査（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"> ・ 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 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 該当なし | |

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 | | | | |
|---|--------------------|----------------|------------|------------|
| 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 | | | | |
| 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) | 510 例 | 最終報告書の提出まで1年ごと | 販売開始後に実施予定 | 2025年5月予定。 |
| 特定使用成績調査(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 | 最終報告書の提出まで1年ごと | 販売開始後に実施予定 | 2025年5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 |
|------------------------------------|--------------------|----------------|------------|------------|
| 特定使用成績調査(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 | 最終報告書の提出まで1年ごと | 販売開始後に実施予定 | 2025年5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"> 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 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 該当なし |