

オレンシア点滴静注用250 mg/オレンシア皮下注125 mgシリンジ1 mL/オレンシア皮下注125 mgオートインジェクター1 mL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ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

オレンシア点滴静注用 250 mg/オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL/オレンシア皮下注 125 mg オートインジェクター1 mL に係る  
 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	オレンシア点滴静注用 250 mg/オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL/オレンシア皮下注 125 mg オートインジェクター1 mL	有効成分	アバタセプト (遺伝子組換え) (JAN)
製造販売業者	ブリistol・マイヤーズ スクイブ株式会社	薬効分類	873999
提出年月		平成30年6月	

1.1.安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
<a href="#">重篤な感染症 (結核及び慢性閉塞性肺疾患患者での感染症を含む)</a>	4	<a href="#">悪性腫瘍</a>	7	<a href="#">該当なし</a>	11
<a href="#">重篤な過敏症</a>	4	<a href="#">自己免疫疾患の誘発または悪化</a>	7		
<a href="#">間質性肺炎</a>	5	<a href="#">免疫原性</a>	8		
<a href="#">B型肝炎ウイルスの再活性化</a>	6	<a href="#">慢性閉塞性肺疾患の悪化</a>	9		
		<a href="#">脱髄疾患</a>	9		
1.2.有効性に関する検討事項					
<a href="#">関節の構造的損傷の防止</a>		12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>	13
<a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a>	13
<a href="#">市販直後調査 (点滴静注・pJIA)</a>	13
<a href="#">特定使用成績調査 (点滴静注・pJIA)</a>	13
3.有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
<a href="#">製造販売後臨床試験 (点滴静注・RA)</a>	15

↓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>	16
<a href="#">追加のリスク最小化活動</a>	16
<a href="#">市販直後調査による情報提供 (点滴静注・pJIA)</a>	16
<a href="#">納入前の確実な情報提供</a>	16
<a href="#">医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布 (点滴静注、皮下注)</a>	16
<a href="#">患者向け資材 (オレンシア®による関節リウマチの治療を受ける方へ、自己注射ガイドブック、オレンシア®による若年性特発性関節炎の治療を受ける方へ) の作成、配布</a>	17

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

平成 30 年 6 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都新宿区西新宿六丁目 5 番 1 号  
氏名：ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社  
代表取締役社長 ジャン・クリストフ・バルラン

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	①2010年7月23日 ②2013年6月28日 ③2016年2月25日	薬効分類	873999												
再審査期間	① 効能1：8年間 効能2：4年間 ②6年間 ③②の残余期間	承認番号	①22200AMX00863000 ②22500AMX01002000 ③22800AMX00359000												
国際誕生日	2005年12月23日														
販売名	① オレンシア点滴静注用 250 mg ② オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL ③ オレンシア皮下注 125 mg オートインジェクター1 mL														
有効成分	アバタセプト（遺伝子組換え）（JAN）														
含量及び剤型	① オレンシア点滴静注用 250 mg 1 バイアル中アバタセプト（遺伝子組換え）250 mg を含有するバイアル及び調製専用シリンジ  ②③ オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL 又はオートインジェクター1 mL 1 シリンジ 1 mL 又は1 オートインジェクター1 mL 中アバタセプト（遺伝子組換え）125 mg を含有する。														
用法及び用量	① オレンシア点滴静注用 250 mg 既存治療で効果不十分な下記疾患  関節リウマチ（効能1） 通常、成人にはアバタセプト（遺伝子組換え）として以下の用量を1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。 <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">患者の体重</th> <th style="width: 30%;">投与量</th> <th style="width: 40%;">バイアル数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>60 kg 未満</td> <td>500 mg</td> <td>2 バイアル</td> </tr> <tr> <td>60 kg 以上 100 kg 以下</td> <td>750 mg</td> <td>3 バイアル</td> </tr> <tr> <td>100 kg を超える</td> <td>1 g</td> <td>4 バイアル</td> </tr> </tbody> </table> 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（効能2） 通常、アバタセプト（遺伝子組換え）として1回 10 mg/kg（体重）を点滴静注する。初回投与後、2週、4週に投与し、以後4週間の間隔で投与を行うこと。			患者の体重	投与量	バイアル数	60 kg 未満	500 mg	2 バイアル	60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル	100 kg を超える	1 g	4 バイアル
患者の体重	投与量	バイアル数													
60 kg 未満	500 mg	2 バイアル													
60 kg 以上 100 kg 以下	750 mg	3 バイアル													
100 kg を超える	1 g	4 バイアル													

	<p>ただし、体重 75 kg 以上 100 kg 以下の場合は 1 回 750 mg、体重 100 kg を超える場合は 1 回 1 g を点滴静注すること。</p> <p>②③ オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL 又はオートインジェクター 1 mL 通常、成人には、投与初日に負荷投与としてアバタセプト（遺伝子組換え）点滴静注用製剤の点滴静注を行った後、同日中に本剤 125 mg の皮下注射を行い、その後、本剤 125 mg を週 1 回、皮下注射する。また、本剤 125 mg の週 1 回皮下注射から開始することもできる。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>① 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（効能 1）</li> <li>・ 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（効能 2）</li> </ul> <p>②③ 関節リウマチ（既存治療で効果不十分な場合に限る）</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>関節リウマチ</p> <p>1) 大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、長期投与時の安全性、感染症等の発現について検討すること。</p> <p>2) 本剤の有効性（関節破壊の進展防止に関する評価を含む）及び安全性等を確認するため、適切な対照群をおいた二重盲検比較臨床試験を製造販売後に実施すること。</p>
<p>備考</p>	<p>2018 年 2 月 23 日に、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得。</p> <p>本剤は点滴静注用製剤と皮下注製剤の剤型を有していることから、本医薬品リスク管理計画書の活動において、点滴静注用製剤のみが対象の場合は「点滴静注」、皮下注製剤のみが対象の場合は「皮下注」と記載した。更に、皮下注製剤のシリンジ製剤のみが対象の活動の場合は「皮下注シリンジ」と記載した。また、対象疾患を特定して行う活動においては、関節リウマチが対象の場合は「RA」、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎が対象の場合は「pJIA」と記載した。</p>

## 変更履歴

前回の提出：

平成 30 年 2 月 9 日

変更内容の概要：

1. 医療従事者向け資材の更新。
2. 2 医薬品安全性監視計画の概要の更新。
3. 4 リスク最小化計画の概要の更新。
4. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の実施状況の更新。
5. 5.3 リスク最小化計画の一覧の更新。

変更理由：

1. 医療従事者向け（適正使用ガイド）の内容の更新のため。
2. オレンシア点滴静注用 250 mg 特定使用成績調査（RA・長期）及びオレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL 使用成績調査の終了に伴う、実施状況の更新のため。
- 3.及び 5. 記載を整備したため。
- 4.及び 5. pJIA に対する市販直後調査及び特定使用成績調査を開始したため。

# 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	
<b>重篤な感染症（結核及び慢性閉塞性肺疾患患者での感染症を含む）</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般的に、免疫調節剤投与により重篤な感染症の有害事象発現率及び感染症による薬剤投与中止率がわずかに上昇する。また、関節リウマチ（RA）の点滴静注用製剤及び皮下注製剤の国内臨床試験並びに点滴静注用製剤の全例調査において、敗血症（0.1%）、肺炎（1.0%）、蜂巣炎（0.4%）、局所感染（0.1%未満）、尿路感染（0.3%）、気管支炎（1.2%）、憩室炎（0.1%未満）、急性腎盂腎炎（0.1%未満）等の重篤な感染症が副作用として報告されており、多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎（pJIA）の国内臨床試験において、胃腸炎1例（5.0%）が重篤な副作用として報告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、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 特定使用成績調査（点滴静注・RA・長期）</li><li>2. 特定使用成績調査（点滴静注・pJIA）</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>重篤な感染症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><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「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。</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. 納入前の確実な情報提供</li><li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li><li>3. 患者向け資材の作成、配布</li></ol></li></ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>緊急時の対応が適切かつ十分に実施される体制の確保に加え、臨床試験及び全例調査における感染症の発現状況に関する情報、及び初期症状や具体的な処置内容を医療関係者及び患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すため。</p>
<b>重篤な過敏症</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>蛋白製剤投与により本事象が発現する可能性がある。また、RA の点滴静注用製剤及び皮下注製剤の国内臨床試験並びに点滴静注用製剤の全例調査において、本剤投与に伴いショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）等の重篤な過敏症が副作用として報告されている。重篤な注入に伴う急性期事象の頻度は低いものの、発現した場合、重篤な転帰を辿る可能性も考えられることから設定した。なお、pJIA の国内臨床試験において、重篤な過敏症の発現は認められていない。</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></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>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"> <li>1. 使用成績調査（皮下注シリンジ）</li> <li>2. 特定使用成績調査（点滴静注・pJIA）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 本関連事象は本剤投与開始後早期に見られる例が殆どであるが、複数回投与後に認められる例もあるため、製造販売後における本事象の発現割合及び好発時期をより詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><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「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。</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. 納入前の確実な情報提供</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>3. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 緊急時の対応が適切かつ十分に実施される体制の確保に加え、臨床試験及び全例調査における重篤な過敏症の発現状況に関する情報、及び初期症状や具体的な処置内容を医療関係者及び患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： RA の点滴静注用製剤及び皮下注製剤の国内臨床試験並びに点滴静注用製剤の全例調査において、間質性肺炎が 0.4%（15/4317）副作用として報告されている。間質性肺炎の既往歴のある患者では間質性肺炎が増悪又は再発することがあり、重大な副作用となる場合もあることから設定した。なお、pJIA の国内臨床試験において、間質性肺炎の発現は認められていない。</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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（点滴静注・pJIA）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 本剤による間質性肺炎の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査や自発報告等での国内外の知見収集に努める。また、製造販売後調査において間質性肺炎の発現割合の推移についても定期的に確認する。これらの情報を基に、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> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 通常のリスク最小化活動として、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。</li> <li>2. 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. 納入前の確実な情報提供</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>3. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ol>

	<p><b>【選択理由】</b> 臨床試験及び全例調査における間質性肺炎の発現状況に関する情報や初期症状を、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することで早期発見を促し、重篤化を防ぐため。</p>
<p><b>B 型肝炎ウイルスの再活性化</b></p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由： 本剤の免疫抑制作用により、B 型肝炎ウイルスの再活性化が否定できないことから設定した。RA の点滴静注用製剤の国内臨床試験において、B 型肝炎ウイルスの活性化（HBs 抗原陽性及び HBV DNA 増加）が 217 例中 2 例で報告されているが、RA の皮下注製剤の国内臨床試験及び pJIA の国内臨床試験において、B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められていない。なお、上記臨床試験においては、登録時に B 型肝炎ウイルスの感染が確認された患者は除外されている。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（点滴静注・pJIA）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 本剤による B 型肝炎ウイルス再活性化の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査や自発報告等での国内外の知見収集に努める。また、製造販売後調査において B 型肝炎ウイルスの再活性化の発現割合の推移についても定期的に確認する。これらの情報を基に、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： <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」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。</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. 納入前の確実な情報提供</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>3. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b> 免疫抑制療法下における B 型肝炎ウイルス再活性化に関する情報を、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することで早期発見を促し、重篤化を防ぐため。</p>



## 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：

RA の悪性腫瘍の発現率は国内臨床試験及び海外臨床試験の前期と国内臨床試験及び海外長期継続投与期間で同程度であった。RA の海外臨床試験（プラセボ対照試験）における悪性腫瘍の有害事象発現率は、本剤を投与（中央値 12 ヶ月）した 2,111 例のうち 29 例（1.4%）で、プラセボ投与した 1,099 例のうち 12 例（1.1%）と同様であった。しかしながら、悪性腫瘍全体の発現率は低く、個々の腫瘍別での発現率が限られること、並びに臨床試験での観察期間は短く、潜在的な可能性は否定できないことから設定した。なお、pJIA の国内臨床試験において、悪性腫瘍の発現は認められていない。

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（点滴静注・RA・長期）
  2. 特定使用成績調査（点滴静注・pJIA）

#### 【選択理由】

本剤による悪性腫瘍の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査や自発報告等での国内外の知見収集に努める。また、長期投与時の発現状況を把握するため、点滴静注用製剤の特定使用成績調査における悪性腫瘍の発現割合の推移についても定期的に確認する。これらの情報を基に、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。

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「警告、重要な基本的注意、その他の注意、臨床成績」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. 納入前の確実な情報提供
  2. 医療従事者向け資材の作成、配布
  3. 患者向け資材の作成、配布

#### 【選択理由】

臨床試験における悪性腫瘍の発現状況に関する情報を、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することで早期発見を促し、重症化を防ぐため。

### 自己免疫疾患の誘発または悪化

重要な潜在的リスクとした理由：

アバタセプトの作用機序及びアバタセプトへの抗体が内因性 CTLA-4 へ交叉反応し、自己免疫疾患を誘発または悪化させるリスクは否定できないことから設定した。

RA の海外臨床試験（IM101174）における自己免疫疾患の有害事象発現率は、皮下投与時と点滴静脈内投与時の 6 ヶ月間の比較において、皮下投与群で 1.0%（7 名）、点滴静脈内投与群で 0.8%（6 名）であり両群の発現率は同程度であった。自己免疫疾患の有害事象は全て軽度から中程度であり、両群ともに抗アバタセプト抗体による自己免疫疾患の有害事象の報告はなかった。RA の国内試験（IM101250）では、皮下投与群、点滴

	<p>静脈内投与群ともに自己免疫疾患の発現はなかった。また、pJIA の国内臨床試験において、自己免疫疾患の誘発または悪化は認められていない。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 特定使用成績調査（点滴静注・pJIA）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤による自己免疫疾患の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査や自発報告等での国内外の知見収集に努める。また、製造販売後調査において自己免疫疾患の誘発または悪化の発現割合の推移についても定期的に確認する。これらの情報を基に、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：  <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「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。</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. 納入前の確実な情報提供</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> <li>3. 患者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>自己免疫疾患の発現状況に関する情報を、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することで早期発見を促し、重篤化を防ぐため。</p>
<b>免疫原性</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：  RA 及び pJIA の国内臨床試験及び海外臨床試験では免疫原性による安全性及び有効性への明らかな影響は認められていないものの、臨床試験での免疫原性陽性例は限られており、引き続き検討が必要と考えられることから設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <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、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査（皮下注シリンジ）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤の免疫原性（抗アバタセプト抗体、抗 CTLA-4 抗体、中和抗体）及び血清中薬物濃度が測定された場合、測定状況をより詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <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「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。</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. 納入前の確実な情報提供</li> <li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li> </ol> </li> </ul>

	<p><b>【選択理由】</b> 医療関係者に対し確実に情報提供を行うため。</p>
<p><b>慢性閉塞性肺疾患の悪化</b></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： RA の点滴静注用製剤及び皮下注製剤の国内臨床試験、点滴静注用製剤の全例調査、並びに pJIA の国内臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患の発現は認められていないが、RA の海外臨床試験において、慢性閉塞性肺疾患のある患者に本剤を投与したことにより慢性閉塞性肺疾患が悪化したとの報告があることから設定した。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <b>【選択理由】</b> 本剤による慢性閉塞性肺疾患の悪化の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査や自発報告等での国内外の知見収集に努める。これらの情報を基に、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： <b>【内容】</b> ・ 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与、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。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 納入前の確実な情報提供 2. 医療従事者向け資材の作成、配布 3. 患者向け資材の作成、配布 <b>【選択理由】</b> 慢性閉塞性肺疾患の初期症状を、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することで早期発見を促し、重篤化を防ぐため。</p>
<p><b>脱髄疾患</b></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 点滴静注用製剤の国内外の臨床試験において、本剤との関連は明確ではないが、脱髄疾患（海外臨床試験で認められた多発性硬化症 1 件を含む）が本剤投与例において認められている。また、本剤の免疫抑制作用により、JC ウイルスによる進行性多巣性白質脳症（PML）の発症が否定できない。</p>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： <b>【内容】</b> ・ 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（点滴静注・pJIA） <b>【選択理由】</b> 本剤による脱髄疾患の発現頻度は極めて低いと考えられることから、文献調査や自発報告等での国内外の知見収集に努める。また、製造販売後調査において脱髄疾患の発現割合の</p>

<p>推移についても定期的に確認する。これらの情報を基に、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「その他の注意」の項に、海外市販後でPMLを再発した症例があることを記載して注意喚起を行っている。</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. 納入前の確実な情報提供</li><li>2. 医療従事者向け資材の作成、配布</li><li>3. 患者向け資材の作成、配布</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を、医療関係者及び患者に対し確実に情報提供することで早期発見を促し、重篤化を防ぐため。</p>

重要な不足情報
---------

該当なし
------

## 1.2 有効性に関する検討事項

関節の構造的損傷の防止	
	有効性に関する検討事項とした理由： これまでに実施された国内臨床試験では関節の構造的損傷の防止に対する有効性が検討されていないため。
	有効性に関する調査・試験の名称： メトトレキサートに対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象としたアバタセプトのメトトレキサート併用療法とメトトレキサート単独療法の有効性及び安全性を検討する多施設共同ランダム化二重盲検試験（第IV相臨床試験：IM101338ST）
	調査・試験の目的、内容及び主要の概要並びに選択理由： 本剤の関節の構造的損傷の防止に対する有効性を検討するため、メトトレキサートに対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象としたアバタセプトのメトトレキサート併用療法とメトトレキサート単独療法の有効性及び安全性を検討する製造販売後臨床試験を実施する。

## 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・確認・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	
市販直後調査（点滴静注・pJIA）	
実施期間：新効能又は効果承認日以降 6 ヶ月 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内	
特定使用成績調査（点滴静注・pJIA）	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 重篤な感染症、重篤な過敏症、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍、自己免疫疾患の誘発または悪化、脱髄疾患</p> <p><b>【目的】</b> 本剤が pJIA 患者に使用されることが予想されるため、本剤を pJIA に使用した時の安全性及び有効性に関する情報を収集し、本剤を安全にまた適正に使用するための情報を得ることを目的とする。</p> <p><b>【実施計画】</b> 実施期間：            (1) 調査期間：承認から 2 年 6 ヶ月            (2) 登録期間：承認から 1 年 6 ヶ月            (3) 観察期間：52 週間            目標症例数：80 例            実施方法：全例調査方式            重点調査項目：重篤な感染症、重篤な過敏症</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b>            現在得られていない製造販売後の医薬品の使用実態下における日本人の小児患者への投与情報を収集し、小児への投与時に注意すべきリスクの特定等を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>目標症例数の根拠：                日本リウマチ学会編集の「若年性特発性関節炎初期診療の手引き 2015」によると、本邦の若年性特発性関節炎（JIA）の有病率は、小児人口の 10～15 人／10 万人で、そのうち本剤の治療対象となる関節型は全体の約 50%を占めるとされている。平成 26 年の総務省の調査によると 18 歳未満の人口は約 2,000 万人で、そこから推定される関節型の患者数は約 1,250 例と考えられる。関節型の患者のうち生物学的製剤の適応となるのはメトトレキサート療法による不応例（25～30%）であるが、既に生物学的製剤で治療されている患者が 6 割程度いるとの報告がある。一方で生物学的製剤が効果不十分で新たな治療を必要とする患者がいることを考慮すると、生物学的製剤の治療対象となる患者はメトトレキサート療法による不応例の約 50%と考えられ、年間 175 例程度と推定される。                一方、日本リウマチ財団リウマチ情報センターによると、JIA の発症率は年間 1 人／10 万人と推定されていることから、新規発症の関節型の JIA 患者でメトトレキサート療法の不応例は年間 28 例程度と考えられる。</li> </ul>	

以上より、1年間の生物学的製剤の治療対象となる症例数は、既存患者175例、新規患者28例で、登録期間の1年6カ月では約300例と考えられた。本剤がその20%に投与されると仮定すると、新規投与されるpJIA患者数は60例と推定された。

さらに、国内第3相臨床試験に参加した患者は、承認されるまでの間、治験に参加することが出来る。2017年2月時点で18例が継続参加していることから、これらの患者が全て本調査に登録されることを加味し、本調査の予定症例数を80例と設定した。

予定症例数の80例について、「若年性特発性関節炎初期診療の手引き2015」をもとに病型毎の症例数を推定すると、少関節炎31例、リウマトイド因子陰性多関節炎21例、リウマトイド因子陽性多関節炎28例となる。なお、目標症例数を80例と設定することで3.75%の頻度で発現する副作用を95%の信頼度で少なくとも1例検出することが可能となる。

**【節目となる予定の時期及びその根拠】**

安全性定期報告時：安全情報について包括的な検討を行うため。

**【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、RMPの見直しを行う。

- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 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を行う。
- 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。



### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

#### 製造販売後臨床試験（点滴静注・RA）

##### 【試験の名称】

メトトレキサートに対して効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象としたアバタセプトのメトトレキサート併用療法とメトトレキサート単独療法の有効性及び安全性を検討する多施設共同ランダム化二重盲検試験（第IV相臨床試験：IM101338ST）

##### 【目的】

関節の構造的損傷の防止に対する本剤の有効性の検討

##### 【実施計画】

実施期間：2012年11月～2017年3月

試験デザイン：多施設共同ランダム化二重盲検試験（第IV相臨床試験）

メトトレキサート効果不十分な活動性関節リウマチ患者を対象として、アバタセプトのメトトレキサート併用療法（アバタセプト+メトトレキサート群）とメトトレキサート単独療法（プラセボ+メトトレキサート群）の有効性について、以下を比較検討する。

- 投与開始4ヵ月後（16週目）におけるACR20%改善率
- 投与開始6ヵ月後（24週目）におけるmodified van der Heijde Sharp法によるTotal Sharp Scoreのベースラインからの変化量により評価した関節破壊の進行抑制

目標症例数：アバタセプトのメトトレキサート併用療法群200例、メトトレキサート単独療法群200例

##### 【実施計画の根拠】

「抗リウマチ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」及びアバタセプト点滴静脈内投与時の臨床試験成績（海外試験IM101-102）等に基づき、試験デザイン、目的、試験期間等を設定した。対照群にはプラセボを使用するが、併用薬としてMTX、経口副腎皮質ステロイド薬及びNSAIDsを可能とした。また、副腎皮質ステロイド薬の関節内、筋肉内、静脈内注射を6ヵ月間毎に2回まで可能とした。さらに6ヵ月後以降は1剤のDMARDs追加を可能とするとともに、アバタセプトによるRescue治療を設けることで倫理面に配慮した。

##### 【節目となる予定の時期及びその根拠】

試験終了時

##### 【当該臨床試験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】

試験終了時に、RMPの見直しを行う。

#### 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： 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	
<b>市販直後調査による情報提供（点滴静注・pJIA）</b>	
実施期間：新効能又は効果承認日以降 6 ヶ月 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内	
<b>納入前の確実な情報提供</b>	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 重篤な感染症、重篤な過敏症、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルス再活性化、悪性腫瘍、自己免疫疾患の誘発または悪化、免疫原性、慢性閉塞性肺疾患の悪化、脱髄疾患</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> 本剤を初めて使用する医師、医療機関に対して、本剤を投与する前に適正使用に関する情報提供を確実に行う。緊急時の対応が十分可能な医療施設において、RA 又は pJIA の治療に精通した医師に使用されることを徹底し、医療機関に添付文書等の適正使用に関する情報を提供した上で、医薬品卸業者に本剤納品をするよう連絡する。</p> <p>また、既に本剤が納入されている医療機関に対しても、RA 又は pJIA の治療を目的として本剤が投与される医療機関に確実な情報提供を実施するために、関連学会の協力のもと実施する教育研修会等でのアナウンスにより、広く情報提供を行い、RA 又は pJIA の治療に精通した医師により使用されるよう、本剤の適正使用を徹底する。その上で、本剤が新たな診療科で使用される予定が判明した場合には、医薬情報担当者等に連絡をもらえるように徹底する。連絡を受けた場合には、医薬情報担当者が当該施設を訪問し、安全対策資材を用いて確実に情報提供を実施する予定である。</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> 販売開始後、安全性定期報告書作成時点で安全性検討事項の発現状況から、更新の要否について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>	
<b>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布（点滴静注、皮下注）</b>	
<p><b>【安全性検討事項】</b> 重篤な感染症、重篤な過敏症、間質性肺炎、B 型肝炎ウイルス再活性化、悪性腫瘍、自己免疫疾患の誘発または悪化、免疫原性、慢性閉塞性肺疾患の悪化、脱髄疾患</p> <p><b>【目的】</b> 本剤の安全性の包括的な情報に加え、主に感染症の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> 納入時に医薬品情報担当者等が情報を提供、説明し、資材の活用を依頼する。また、資材は企業ホームページにも掲載する。</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>  販売開始後の安全性定期報告作成時点で重篤な感染症、重篤な過敏症等の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改定、追加の資材作成等を検討する。  報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
<p><b>患者向け資材（オレンシア®による関節リウマチの治療を受ける方へ、自己注射ガイドブック、オレンシア®による若年性特発性関節炎の治療を受ける方へ）の作成、配布</b></p>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>  重篤な感染症、重篤な過敏症、間質性肺炎、B型肝炎ウイルス再活性化、悪性腫瘍、自己免疫疾患の誘発または悪化、慢性閉塞性肺疾患の悪化、脱髄疾患</p> <p><b>【目的】</b>  本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者又はその家族に確実な理解を促す。また、皮下投与製剤については、患者及び介護者に対して、日常生活の中でも自己投与に関する情報を確認できる資材を提供することで、医療従事者による患者指導の内容を自宅でも振り返ることができ、より確実に本剤を投与することを促す。</p> <p><b>【具体的な方法】</b>  納入時に医薬情報担当者等が提供、説明し、資材の活用を依頼する。また、資材は企業ホームページにも掲載する。</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>  販売開始後の安全性定期報告書作成時点で感染症、重篤な過敏症等の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、配布方法等の実施方法の改定、追加の資材作成等を検討する。  報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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（RA）	該当せず	発売開始後 6 ヶ月	終了	オレンシア点滴静注用 250 mg; 作成済み（2011 年 5 月提出） オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL; 作成済み（2014 年 4 月提出）
市販直後調査（pJIA）	該当せず	承認取得後 6 ヶ月	実施中	新効能又は効果承認取得から 8 ヶ月後
オレンシア点滴静注用 250 mg 使用成績調査	3000 例	安全性定期報告時 最終報告書作成時	終了	作成済み（2013 年 1 月提出）
オレンシア点滴静注用 250 mg 特定使用成績調査（RA・長期）	600 例	安全性定期報告時	終了	作成済み（2018 年 3 月提出）
オレンシア点滴静注用 250 mg 特定使用成績調査（pJIA）	80 例	安全性定期報告時	実施中	調査終了時
オレンシア皮下注 125 mg シリンジ 1 mL 使用成績調査	370 例	安全性定期報告時	終了	作成済み（2018 年 3 月提出）

## 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
オレンシア点滴静注用 250 mg 製造販売後臨床試験	400 例	試験終了時	実施中	開始後 5 年

### 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 (RA)	発売開始後 6 ヶ月	終了
市販直後調査による情報提供 (pJIA)	承認取得後 6 ヶ月	<u>実施中</u>
納入前の確実な情報提供	安全性定期報告書提出時 最終報告書提出時	実施中
<u>医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布 (点滴静注)</u>	<u>安全性定期報告書提出時</u>	<u>実施中</u>
<u>医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成、配布 (皮下注)</u>	<u>安全性定期報告書提出時</u>	<u>実施中</u>
<u>患者向け資材 (オレンシア®による関節リウマチの治療を受ける方へ) の作成、配布</u>	<u>安全性定期報告書提出時</u>	<u>実施中</u>
<u>患者向け資材 (自己注射ガイドブック) の作成、配布</u>	<u>安全性定期報告書提出時</u>	<u>実施中</u>
<u>患者及びその家族向け資材 (オレンシア®による若年性特発性関節炎の治療を受ける方へ) の作成、配布</u>	<u>安全性定期報告書提出時</u>	<u>実施中</u>