

## バイオ後続品の医薬品リスク管理計画実施結果の概要

医薬品 の 名 称	販売名	インフリキシマブ BS 点滴静注用 100mg 「NK」	承認番号	22600AMX00758000	
			承認年月日	2014年7月4日	
	一般的名称	インフリキシマブ (遺伝子組換え) [インフリキシマブ後続1]	薬効分類	239 (その他の消化器官用薬)	
			国際誕生日	2012年7月20日	
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎</li> <li>・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) 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者</li> <li>・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療 (既存治療で効果不十分な場合に限る)</li> </ul>				
医薬品リスク管理 計画書策定日	2014年10月27日 (2022年2月24日最終改訂)				
評価期間	2014年7月4日～2022年7月19日				
医薬品リスク管理 計画の実施結果	<p>医薬品安全性監視活動の結果から、本剤の副作用発現状況、並びに安全性検討事項にあげたリスクの発現状況は、先行バイオ医薬品と同様のプロファイルと考えられ、新たな安全性の懸念はなかった。有効性においても新たな懸念はなかった。また、国内外より収集された情報を検討した結果、新たな安全性の問題はみられなかったため、使用上の注意の改訂等安全確保措置を講じる必要はないと判断する。</p> <p>また、市販後における副作用の発現状況等より、リスク最小化の資材等は適切に活用されたものとする。</p> <p>以上の結果から、RMPは適切に実施したと考え、今後は通常的安全性監視活動及びリスク最小化活動を継続する。今後も、情報収集に努め、新たな安全性の懸念があった場合は、適切な安全対策を適宜実施する。</p>				
公表論文	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Intest Res. 2019 Oct;17(4):504-515. (<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6821950/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6821950/</a>)</li> <li>・ J Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;36(8):2091-2100. (<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8451807/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8451807/</a>)</li> <li>・ Mod Rheumatol. 2022 Jul 1;32(4):718-727. (<a href="https://academic.oup.com/mr/article/32/4/718/6368303">https://academic.oup.com/mr/article/32/4/718/6368303</a>)</li> <li>・ J Dermatol. 2022 Oct;49(10):957-969. (<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9796256/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9796256/</a>)</li> <li>・ Drug Saf. 2023 Oct;46(10):991-1005. (<a href="https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-023-01340-1">https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-023-01340-1</a>)</li> </ul>				

## 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 「NK」	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1]
製造販売業者	日本化薬株式会社	薬効分類	239（その他の消化器官用薬）
最終提出年月日		2022年2月24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】
重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、敗血症、日和見感染等）	抗 dsDNA 抗体の陽性化を伴うループス様症候群	悪性腫瘍
Infusion reaction	B 型肝炎再活性化	腸、肛門周囲膿瘍（クローン病）
間質性肺炎	遅発性過敏症（再投与の場合）	腸狭窄症、狭窄、閉塞（クローン病）
結核	脱髄疾患	小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現
肝機能障害	重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群）	
抗体産生	横紋筋融解症	【重要な不足情報】 なし
1.2. 有効性に関する検討事項		
関節リウマチ患者を対象とした国内反復静脈内投与 PK 試験の継続投与試験（製造販売後臨床試験）	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	
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	使用実態下での乾癬患者における有効性の情報収集	

### ↓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
<b>通常の医薬品安全性監視活動</b>
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の情報の収集、評価
<b>追加の医薬品安全性監視活動</b>
<a href="#">関節リウマチ患者を対象とした国内反復静脈内投与 PK 試験の継続投与試験（製造販売後臨床試験）</a>
<a href="#">関節リウマチを対象とした使用成績調査</a>
<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>
<a href="#">乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査</a>
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
<a href="#">関節リウマチ患者を対象とした国内反復静脈内投与 PK 試験の継続投与試験（製造販売後臨床試験）</a>
<a href="#">関節リウマチを対象とした使用成績調査</a>
<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>
<a href="#">乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査</a>

### ↓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
<b>通常のリスク最小化活動</b>
添付文書による情報提供 初回納品前の医療機関に対する調査 患者向医薬品ガイドによる情報提供
<b>追加のリスク最小化活動</b>
<a href="#">企業ホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表</a>
<a href="#">医療関係者向け資料</a>

1. 追加の医薬品安全性監視活動の結果概要

追加の医薬品安全性監視活動			
【調査種類】 製造販売後臨床試験			
【タイトル】 関節リウマチ患者を対象としたCT-P13 第I/II 相臨床試験の継続投与試験			
目的	試験デザイン 実施期間	対象患者 症例数	検討事項
<p>関節リウマチ患者を対象とした第I/II 相臨床試験において、レミケード®群に割り付けられた被験者も含めて54週の投与を終了し、同意の得られた症例にCT-P13を投与する計画である。第I/II相臨床試験でCT-P13群であった症例については54週以降の長期安全性データを集積するとともに、レミケード®群であった症例についてはレミケード®からCT-P13に切り替えた後の安全性データを集積する。また、副次的に有効性について検討する。</p> <p>さらに、CT-P13の承認後は治験を製造販売後臨床試験に切り替えて実施する。バイオ後続品の指針及び抗リウマチ薬の評価のガイドラインにおいて、承認から上市までの実薬の提供が記載されており、製造販売後臨床試験としてのCT-P13の提供が必要となるため、引き続き製造販売後臨床試験として試験を継続し、長期の安全性及び有効性データを集積する。</p>	<p>単群の併用試験。対照群は設定なし。</p> <p>2012年■月■日～2015年■月■日</p>	<p>関節リウマチ患者</p> <p>投与症例数 71例</p> <p>安全性解析対象症例数 71例</p> <p>有効性解析対象症例数 71例</p>	<p>(1) 主要評価項目</p> <p>1) 安全性評価</p> <p>下記について、有害事象の内容、発現頻度及びその程度を検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>第 I/II 相臨床試験の CT-P13 群の長期投与による安全性への影響</li> <li>第 I/II 相臨床試験のレミケード®群の CT-P13 への切り替えによる安全性への影響</li> </ul> <p>(2) 副次的評価項目</p> <p>1) 有効性評価</p> <p>下記パラメータについて検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>48 週毎の手及び足の X 線画像による mTSS の初回投与開始前（第 I/II 相臨床試験）からの変化量</li> <li>24 週毎の ACR20, ACR50, ACR70 改善例の割合</li> <li>24 週毎における被験者毎の各 ACR 評価項目</li> <li>24 週毎の VAS 及び HAQ</li> <li>24 週毎の初回投与開始前（第 I/II 相臨床試験）からの DAS28 変化量</li> <li>24 週毎の DAS28 の反応良好例の割合</li> <li>24 週毎の SDAI 及び CDAI</li> <li>24 週毎の初回投与開始前（第 I/II 相臨床試験）からの HAQ スコア変化量</li> </ul> <p>2) 安全性評価</p> <p>下記パラメータについて検討する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>抗インフリキシマブ抗体、IFN-<math>\gamma</math>遊離試験における陽性化、ECG所見、バイタルサイン、身体所見、一般臨床検査値、感染（TBを含む）、infusion reaction</li> </ul>
<p>本剤の副作用発現状況、並びに安全性検討事項にあげたリスクの発現状況は、先行バイオ医薬品と同様のプロファイルと考えられ、新たな安全性の懸念はなかった。有効性においても新たな懸念はなかった。</p>			

【調査種類】 使用成績調査			
【タイトル】 関節リウマチを対象とした使用成績調査			
目的	調査方法 実施期間	対象患者 症例数	検討事項
<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>中央登録方式の一般使用成績調査</p> <p>2014年11月28日～20■■年■■月■■日</p>	<p>既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む）</p> <p>収集症例数 1,001例</p> <p>安全性解析対象症例数 987例</p> <p>有効性解析対象症例数 987例</p>	<p>1) 安全性検討事項 重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、敗血症、日和見感染等）、<b>Infusion reaction</b>、間質性肺炎、結核、肝機能障害、抗体産生、重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群）、悪性腫瘍、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現。</p> <p>2) 有効性に関する検討事項 DAS28, EULAR改善率</p>
<p>本剤の副作用発現状況、並びに安全性検討事項にあげたリスクの発現状況は、先行バイオ医薬品と同様のプロファイルと考えられ、新たな安全性の懸念はなかった。有効性においても新たな懸念はなかった。</p>			
【調査種類】 特定使用成績調査			
【タイトル】 クロウン病および潰瘍性大腸炎を対象とした長期の特定使用成績調査			
目的	調査方法 実施期間	対象患者 症例数	検討事項
<p>クロウ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>中央登録方式の全例調査</p> <p>2014年11月28日～20■■年■■月■■日</p>	<p>・次のいずれかの状態を示すクロウ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） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 ・中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場</p>	<p>1) 安全性検討事項 重篤な感染症（肺炎、ニューモシスティスジロヴェシ肺炎、敗血症、日和見感染等）、<b>Infusion reaction</b>、間質性肺炎、結核、肝機能障害、抗体産生、重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群）、悪性腫瘍、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現。</p> <p>2) 有効性に関する検討事項 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、やや有効、無効、悪化、判定不能の5段階で実施。評価時期は、CDAI スコアに準ずる）</p>

		合に限る) 収集症例数 669例  安全性解析 対象症例数 664例  有効性解析 対象症例数 664例	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，先行品投与開始 14 週以降の切り替え症例の場合は，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，やや有効，無効，悪化，判定不能の 5 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）
--	--	--	---

本剤の副作用発現状況、並びに安全性検討事項にあげたリスクの発現状況は、先行バイオ医薬品と同様のプロファイルと考えられ、新たな安全性の懸念はなかった。有効性においても新たな懸念はなかった。

【調査種類】 特定使用成績調査  
【タイトル】 乾癬を対象とした長期の特定使用成績調査

目的	調査方法 実施期間	対象患者 症例数	検討事項
乾癬（尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症）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。	中央登録方式の全例調査  2015年7月22日 ～20■■年■■月■■日	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬， 関節症性乾癬，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症  収集症例数 165例  安全性解析 対象症例数 165例  有効性解析 対象症例数 165例	1) 安全性検討事項 重篤な感染症（肺炎，ニューモシスティスジロヴェン肺炎，敗血症，日和見感染等）， Infusion reaction，間質性肺炎，結核，肝機能障害，抗体産生，重篤な血液障害（汎血球減少，血小板減少，白血球減少，顆粒球減少，血球貪食症候群），悪性腫瘍，小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現  2) 有効性に関する検討事項 ①PASIスコア改善率およびPASIスコア75%改善率 ②PGA（Physician's Global Assessment；医師の重症度評価） ③関節症性乾癬症例に対する関節症状の有効性評価 ④その他の有効性評価 Body Surface Area involvement（BSA，病巣範囲），Dermatology Life Quality Index（DLQI，皮膚疾患特異的QOL評価尺度），Nail Psoriasis Severity Index（NAPSI，爪乾癬の評価）についても可能な限り評価する。

本剤の副作用発現状況、並びに安全性検討事項にあげたリスクの発現状況は、先行バイオ医薬品と同様のプロファイルと考えられ、新たな安全性の懸念はなかった。有効性においても新たな懸念はなかった。

## 2. 追加のリスク最小化活動の結果概要

追加のリスク最小化活動		
【タイトル】企業のホームページにおける本剤の副作用発現状況の公表		
目的	実施期間	実施内容
製造販売後における自発報告及び調査における副作用発現状況の最新情報を提供する。	2014年11月～継続中	本剤専用のWebページを作成し、2-3ヵ月に1回の頻度で、副作用発現状況の最新情報を提供している。  安全性検討事項：重篤な感染症（肺炎、ニューモシステイロウイルス肺炎、敗血症、日和見感染等）、Infusion reaction、間質性肺炎、結核、肝機能障害、抗体産生、重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群）、悪性腫瘍
企業のホームページに掲載している本剤の副作用発現状況一覧は、医療関係者に閲覧されていた。		
【タイトル】医療関係者向け資材		
目的	実施期間	実施内容
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。	2014年11月～継続中	発売開始時より、医薬情報担当者が納入時に「適正使用ガイド」を提供して、医療従事者に安全性検討事項及び適正使用に関する内容を説明している。2020年10月に、「強直性脊椎炎」の効能又は効果の追加及び引用しているガイドライン等の改訂に伴い、「適正使用ガイド」の改訂を行った。  安全性検討事項：重篤な感染症（肺炎、ニューモシステイロウイルス肺炎、敗血症、日和見感染等）、Infusion reaction、間質性肺炎、結核、肝機能障害、抗体産生、抗dsDNA抗体の陽性を伴うループス様症候群、B型肝炎再活性化、遅発性過敏症、脱髄疾患、重篤な血液障害（汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群）、横紋筋融解症、悪性腫瘍、腸・肛門周囲膿瘍（クローン病）、腸狭窄症・狭窄・閉塞（クローン病）、小児における生ワクチン接種に起因する感染症発現
市販後における副作用の発現状況等より、本資材は適切に活用されたものとする。		