

ジセレカ[®]錠 100 mg
ジセレカ[®]錠 200 mg
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の責任は、ギリアド・サイエンシズ株式会社に帰属するものであり、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。

ギリアド・サイエンシズ株式会社

ジセレカ®錠 200 mg、ジセレカ®錠 100 mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ジセレカ®錠 200 mg ジセレカ®錠 100 mg	有効成分	フィルゴチニブマレイン酸塩
製造販売業者	ギリアド・サイエンシズ株式会社	薬効分類	87399
提出年月		2020年11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
重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）	4	精子形成障害を伴う男性の生殖能低下	13	該当なし	19
		悪性腫瘍	14		
帯状疱疹	6	心血管系事象	16		
静脈血栓塞栓症	7	横紋筋融解症、ミオパチー	17		
消化管穿孔	8	低リン血症	18		
肝機能障害	9				
間質性肺炎	10				
好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少	11				
B型肝炎ウイルスの再活性化	12				
1.2. 有効性に関する検討事項					
該当なし		20頁			

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

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	21
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	21
特定使用成績調査 (GS-JP-417-5642)	21
製造販売後臨床試験 (GS-US-417-0304)	23
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
該当なし	24

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	24
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	24
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	24
患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠服用ガイドブック）	24
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	25

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

2020年 11月 13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区丸の内 1-9-2

グラントウキョウサウスタワー

氏名：ギリアド・サイエンシズ株式会社

代表取締役社長 ルーク・ハーマンス

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	2020年9月25日	薬効分類	873999
再審査期間	8年	承認番号	① 30200AMX00940000 ② 30200AMX00939000
国際誕生日	2020年9月25日		
販売名	① ジセレカ錠 200mg ② ジセレカ錠 100mg		
有効成分	フィルゴチニブマレイン酸塩		
含量及び剤型	1錠中フィルゴチニブとして200mg、又は100mgを含有するフィルムコーティング錠		
用法及び用量	通常、成人にはフィルゴチニブとして 200mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態に応じて 100mg を 1 日 1 回投与できる。		
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）		
承認条件	1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 2. 製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：

2020年10月29日

変更内容の概要：

1. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の実施状況を更新
2. 「1.1 安全性検討事項」、「4 リスク最小化計画の概要」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」における患者向け資材名称の記載整備

変更理由：

1. 最新の実施状況を反映したため
2. 記載整備

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（結核、肺炎、ニューモシチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）	
重要な特定されたリスクとした理由：	
	<p>関節リウマチを有する患者においては、基礎疾患や免疫抑制療法の併用が、感染症のリスクを高めることが知られているが、ヤヌスキナーゼ（JAK）/シグナル伝達兼転写活性化因子（STAT）経路は、免疫炎症反応に関与する多数のインターフェロン、インターロイキン及びサイトカインのシグナル伝達経路に関与しており、他の JAK 阻害剤や、サイトカイン腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤等の関節リウマチ治療に使用される他の免疫調節薬を使用した際に、重篤な感染症が報告されている。</p> <p>第 2 相/第 3 相併合安全性解析対象集団において全投与期間の重篤な感染症の発現率は、本剤 200mg 投与群で 1.7 例/100 人年、本剤 100mg 投与群で 2.5 例/100 人年、アダリムマブ投与群 3.4 例/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 2.3 例/100 人年であった。</p> <p>本剤の薬理作用、及び当該臨床試験の本剤投与群において重篤な感染症等の発現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。</p>
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	
【内容】	
	<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 <ol style="list-style-type: none">1. 特定使用成績調査
【選択理由】	
	<p>通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、国内の使用実態下における当該事象に関する情報を収集するため。</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、本剤添付文書の「1.警告」、「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」並びに「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

带状疱疹

重要な特定されたリスクとした理由：

関節リウマチを有する患者においては、基礎疾患や免疫抑制療法の併用が、带状疱疹のリスクを高めることが知られているが、JAK/STAT 経路は、免疫炎症反応に関与する多数のインターフェロン、インターロイキン及びサイトカインのシグナル伝達経路に関与しており、他の JAK 阻害剤や、TNF 阻害剤等の関節リウマチ治療に使用される他の免疫調節薬を使用した際に、带状疱疹が報告されている。

第 2 相／第 3 相併合安全性解析対象集団において全投与期間の带状疱疹の発現率は、本剤 200mg 投与群で 1.8 例/100 人年、本剤 100mg 投与群で 1.1 例/100 人年、アダリムマブ投与群 0.7 例/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 1.1 例/100 人年であった。

本剤の薬理作用、及び当該臨床試験の本剤投与群において带状疱疹の発現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
 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、国内の使用実態下における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「8. 重要な基本的注意」、並びに「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

静脈血栓塞栓症

重要な特定されたリスクとした理由：

他の JAK 阻害剤において静脈血栓塞栓症のリスクを高めることが知られている。

第 2 相／第 3 相併合安全性解析対象集団の全投与期間の静脈血栓塞栓症の関連する事象の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.2 例/100 人年、本剤 100mg 投与群で 0 例/100 人年、アダリムマブ投与群 0.3 例/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 0.6 例/100 人年であった。文献*にて報告されている RA 患者における DVT/PE の発現率を超えるものではないものの、当該臨床試験の本剤投与群において静脈血栓塞栓症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。

*Holmqvist ME, Neovius M, Eriksson J, Mantel A, Wallberg-Jonsson S, Jacobsson LT, et al. Risk of Venous Thromboembolism in Patients With Rheumatoid Arthritis and Association With Disease Duration and Hospitalization. JAMA 2012;308 (13):1350-6.

Ogdie A, Kay McGill N, Shin DB, Takeshita J, Jon Love T, Noe MH, et al. Risk of venous thromboembolism in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a general population-based cohort study. Eur Heart J 2018;39 (39):3608-14.

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
- 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、国内の使用実態下における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」並びに「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

消化管穿孔

重要な特定されたリスクとした理由：

IL-6 阻害薬は、他の治療法と比較し消化管穿孔のリスクが高いことが知られており、JAK 阻害剤である本剤は IL-6 シグナル伝達の下流を阻害する*。

第 2 相／第 3 相併合安全性解析対象集団において全投与期間の消化管穿孔の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.1 例/100 人年、本剤 100mg 投与群で 0 例/100 人年、アダリムマブ投与群 0 例/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 0 例/100 人年であった。

本剤の薬理作用、及び当該臨床試験の本剤投与群において消化管穿孔関連事象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。

* Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk for Gastrointestinal Perforation among Rheumatoid Arthritis Patients receiving Tofacitinib, Tocilizumab, or other Biologics [Author Manuscript]. Arthritis Rheumatol 2016;68 (11):2612-7.

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
1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、国内の使用実態下における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」並びに「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

肝機能障害

重要な特定されたリスクとした理由：

他の JAK 阻害剤で肝機能障害が報告されている。

プラセボ対照の ISS のデータにおいて、本剤とプラセボに有意差は認められなかったものの、臨床試験（GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303 試験）において対照薬群又はプラセボ群と比較して、本剤投与群の AST 及び ALT 値のグレード分類が高い傾向が認められた。なお、臨床試験全体にわたり Hy's Law に該当する症例は認められなかった。

第 2 相／第 3 相併合安全性解析対象集団において全投与期間の肝障害関連事象の発現率は、本剤 200mg 投与群で 5.4 例/100 人年、本剤 100mg 投与群で 5.6 例/100 人年、アダリムマブ投与群 11.4 例/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 8.7 例/100 人年であった。

肝障害関連事象の発現率は、当該臨床試験において本剤投与例がプラセボ/MTX 投与例を上回る傾向は認められなかったが、重篤な肝障害関連事象が本剤投与でも報告されており、RA 治療では肝障害を惹起しうる種々の薬剤との併用が行われる可能性が高いことも踏まえ、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
1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、国内の使用実態下における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」並びに「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセラカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

間質性肺炎

重要な特定されたリスクとした理由：

一般的に、間質性肺疾患は関節リウマチで最もよく見られる関節外合併症の1つであり、事象発現時には深刻な結果をもたらす可能性がある。

第2相/第3相併合安全性解析対象集団において全投与期間の間質性肺疾患の発現率は、本剤200mg投与群で0.3例/100人年、本剤100mg投与群で0.3例/100人年、アダリムマブ投与群0例/100人年、プラセボ/MTX投与群で0.3例/100人年であった。

間質性肺炎はRA患者でよく見られる深刻な結果をもたらす可能性のある事象であること、当該臨床試験において本剤投与群で間質性肺疾患の発現が報告されていること、類薬や生物学的製剤での発現状況から、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
1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、国内の使用実態下における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」並びに「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少

重要な特定されたリスクとした理由：

他の JAK 阻害薬と同様に、本剤において好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少が報告されている。

第 2 相／第 3 相併合安全性解析対象集団において全投与期間の好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少（貧血を含む）の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.9 例/100 人年、2.1 例/100 人年、2.2 例/100 人年、本剤 100mg 投与群で 1.2 例/100 人年、1.7 例/100 人年、3.1 例/100 人年、アダリムマブ投与群 2.4 例/100 人年、1.0 例/100 人年、4.1 例/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 0.8 例/100 人年、2.1 例/100 人年、5.6 例/100 人年であった。

本剤の薬理作用、及び当該臨床試験の本剤投与群において発現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
1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、国内の使用実態下における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」並びに「11.1 重大な副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセラカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

B 型肝炎ウイルスの再活性化

重要な特定されたリスクとした理由：

B 型肝炎ウイルスキャリア、又は既往感染のある関節リウマチ患者に、bDMARD が投与された際に、B 型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。臨床試験 (GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303、GS-US-417-0304 試験) の併合集団において、ベースライン時に HBc 抗体又は HBs 抗体陽性であった被験者に 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
1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、国内の使用実態下における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「8. 重要な基本的注意」並びに「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供 (ジセレカ錠 服用ガイドブック)
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

重要な潜在的リスク

精子形成障害を伴う男性の生殖能低下

重要な潜在的リスクとした理由：

ラット及びイヌの雄性生殖器系で本剤に関連する所見が認められており、精子産生の停止、精子細胞の喪失、及び精巣萎縮を示す用量依存的な精子形成障害が認められた。病理組織学的所見はイヌでは完全に回復し、ラットでは部分的に回復したが、精子数の減少はいずれの動物種においても完全には回復しなかった。本剤の精子形成障害の作用機序は不明であるが、本非臨床所見がヒトでも認められる可能性があることから、精子形成障害により雄の受胎能が低下する可能性がある。非臨床試験の結果より、重要な潜在的リスクとして設定した。

現在、外国人成人男性被験者を対象として本剤の精巣に関する安全性を評価することを目的とした臨床試験（GS-US-418-4279、GLPG0634-CL-227 試験）を盲検下にて実施中である。

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

【選択理由】

本剤投与において本事象が報告された場合に、安全性に関する詳細情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

悪性腫瘍における JAK 阻害の潜在的な役割は不明である。非臨床試験において本剤のがん原性は示されなかった。関節リウマチを有する患者では、肺、リンパ腫などの一部の悪性腫瘍のほか、全体的な悪性腫瘍のリスクが高くなることが知られている*。第 2 相/第 3 相併合安全性解析対象集団の本剤投与群における全体的な悪性腫瘍の標準化罹患比^注 (Standardized incidence ratio; SIR) は 1.0 (95%CI : 0.7, 1.3) であり、RA 集団における公表率*1.09 (95%CI : 1.06, 1.13) よりも低かった。しかし、臨床試験データは、悪性腫瘍の潜在的発生率を評価するには不十分である。

第 2 相/第 3 相併合安全性解析対象集団において全投与期間の悪性腫瘍 (NMSC を除く) の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.5 例/100 人年、本剤 100mg 投与群で 0.5 例/100 人年、アダリムマブ投与群 0.7 例/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 1.1 例/100 人年であった。

本剤における悪性腫瘍の標準化罹患比は RA 患者集団における標準化罹患比を上回るものではないものの、本剤は免疫調節薬剤であり、当該リスクを有する可能性が完全には否定できないことから、重要な潜在的リスクとして設定した。

^注米国国立がん研究所 (NCI) がん登録システム (Surveillance Epidemiology and End Results [SEER]) の一般集団のデータを用いて性別、年齢及び曝露量で調整した標準化罹患比 (SIR)
*Simon TA, et al. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. Arthritis research & therapy 2015;17:212.

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
 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、日常診療における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「1.警告」並びに「8. 重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

心血管系事象

重要な潜在的リスクとした理由：

関節リウマチ患者は心血管系疾患のリスクが高く、脂質変化が心血管系の有害転帰に及ぼす長期的影響は不明であるが、他の関節リウマチ治療薬においても関連事象の発現が報告されている。本剤投与により、総コレステロール及び高比重リポ蛋白（HDL）濃度が用量依存的に増加し、低比重リポ蛋白（LDL）濃度はわずかに増加した。

第 2 相／第 3 相併合安全性解析対象集団において全投与期間の主要心血管イベント（MACE）の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.5 例/100 人年、本剤 100mg 投与群で 0.6 例/100 人年、アダリムマブ投与群 0.3 例/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 0.8 例/100 人年であった。

脂質上昇と心血管系事象の発現との関連性は不明であるが、当該臨床試験の本剤投与群において HDL 及び LDL の増加が認められていることから、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
- 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、日常診療における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「8. 重要な基本的注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセラカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

横紋筋融解症、ミオパチー

重要な潜在的リスクとした理由：

他の JAK 阻害薬と同様に、本剤投与被験者においてクレアチンホスホキナーゼ（CPK）値の増加が認められた。

第2相／第3相併合安全性解析対象集団において全投与期間の CPK 増加又は筋障害の発現率は、本剤 200mg 投与群で 1.0 例/100 人年、本剤 100mg 投与群で 0.7 例/100 人年、アダリムマブ投与群 0.7 例/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 0.6 例/100 人年であった。なお、第2相／第3相併合安全性解析対象集団において、本剤投与に起因する CPK 上昇を伴う横紋筋融解症又はミオパチーは認められなかった。

筋障害を伴う CPK 増加は多く認められていないものの、当該臨床試験の本剤投与群において grade 4 を含む CPK 高値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
1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、日常診療における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「11.2 その他の副作用」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

低リン血症

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤において低リン血症、血中リン減少、血清リン濃度低下の患者が報告されている。低リン血症と報告された有害事象のほとんどは非重篤であり、血清リンの臨床検査値異常は一過性であった。

第2相／第3相併合安全性解析対象集団において全投与期間の grade3 以上の血清リン濃度低下の発現割合は本剤 200mg 投与群で 2.2% (49/2,267 例)、本剤 100mg 投与群で 1.6% (26/1,647 例)、アダリムマブ投与群 0.9% (3/325 例)、プラセボ/MTX 投与群で 0.5% (6/1,197 例) であった。

血清リン濃度が低下する機序は不明であるが、血清リン濃度低下の臨床検査値異常はプラセボ/MTX 投与例と比較して本剤投与例で多く報告されたことから、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
 1. 特定使用成績調査

【選択理由】

通常の医薬品安全性監視活動に加え、特定使用成績調査を通じ、日常診療における当該事象に関する情報を収集するため。

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、本剤添付文書の「15. その他の注意」の項、及び患者向医薬品ガイドに本リスクに関する記載をすることにより、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. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供
2. 患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠 服用ガイドブック）
3. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

本リスクがあることを、医療従事者及び患者へ確実に情報提供する必要があるため。

重要な不足情報

該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

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・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内
特定使用成績調査（GS-JP-417-5642）	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p><重要な特定されたリスク></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む） ● 帯状疱疹 ● 静脈血栓塞栓症 ● 消化管穿孔 ● 肝機能障害 ● 間質性肺炎 ● 好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少 ● B型肝炎ウイルスの再活性化 <p><重要な潜在的リスク></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 悪性腫瘍 ● 心血管系事象 ● 横紋筋融解症、ミオパチー ● 低リン血症 <p>【目的】</p> <p>日常診療下で本剤による治療を受ける関節リウマチ患者全例を対象として、本剤の安全性及び有効性に関する以下の情報を収集し、評価する。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 主要目的：注目すべき有害事象*について、投与開始後3年間の発現状況を把握する。 <p>*重篤な有害事象、重篤な感染症、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、間質性肺炎、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、B型肝炎ウイルスの再活性化、悪性腫瘍、心血管系事象、心血管系事象、横紋筋融解症、ミオパチー及び低リン血症</p> <ul style="list-style-type: none"> - 副次目的：投与開始後24週間の有効性 <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 調査実施予定期間：本剤販売開始～7年間

- 患者登録予定期間：本剤販売開始～3.5年間
- 目標症例数：1000 例（安全性解析対象症例として）
- 実施方法：全例調査方式（中央登録方式）
- 観察期間：
 - 悪性腫瘍及び死亡：本剤の投与状況（中止又は継続）関わらず投与開始後3年間
 - 悪性腫瘍及び死亡以外の注目すべき有害事象及び特殊状況報告（妊娠等）：本剤投与開始後3年間
 - その他すべての有害事象及び有効性：本剤投与開始後24週間

【実施計画の根拠】

目標症例数の設定根拠：

本調査の目標症例数は、以下に示す根拠に加え、本調査の実施可能性及び国内における既存の関節リウマチ治療の選択肢の状況も考慮して設定した。第3相臨床試験において、本剤 71.0 週間投与時点での日本人関節リウマチ患者における重篤な感染症の発現割合は 4.4%（229 例中 10 例）であった（試験：GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303 及び GS-US-417-0304）。本調査で仮に重篤な感染症の発現割合が 6.2%を上回った場合において、有意水準片側 5%、検出力 80%で検出可能な症例数として 1000 例（安全性解析対象症例）を設定した。また、第3相臨床試験において、本剤 71.0 週間投与時点での日本人関節リウマチ患者における悪性腫瘍の発現割合は 1.3%（229 例中 3 例）であった（試験：GS-US-417-0301、GS-US-417-0302、GS-US-417-0303 及び GS-US-417-0304）。本調査で設定された目標症例数 1000 例は、悪性腫瘍の発現割合が 2.4%を上回った場合において有意水準片側 5%、検出力 80%で検出するのに十分な症例数である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 重要な安全性情報が本調査から得られた場合には、インターネットによる公表等により情報提供を行う。
- 安全性定期報告時に、安全性の集計及び検討を行う。
- 中間解析として 1000 例の 24 週間のデータが集計可能あるいは調査開始から 3 年時のいずれか早い時点で、投与後 24 週間までの安全性及び有効性の集計を行う。
- 全登録患者のデータ固定時に、全観察期間の安全性及び有効性の包括的な集計を行う。

【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】

本調査の結果に基づき新たな安全性に係る懸念が確認された場合は、本剤の医薬品リスク管理計画書の改訂の必要性を検討し、必要に応じて、追加の医薬品安全性監視活動あるいはリスク最小化策を講じる。

製造販売後臨床試験（GS-US-417-0304）

実施中の第3相試験（GS-US-417-0304）は、本剤の承認取得日より製造販売後臨床試験と読み替えて試験を継続する。

【目的】

本剤の関節リウマチ患者を対象とした先行試験のいずれかを完了した被験者における、本剤の長期的な安全性、忍容性及び有効性を評価する。

【実施計画案】

- 実施期間：最長6年間、又は本剤の臨床開発を終了するまでのいずれか早い時点まで。
- 目標症例数：承認日にGS-US-417-0304試験を継続している全被験者
- 試験デザイン：親試験（GS-US-417-0301試験、GS-US-417-0302試験、GS-US-417-0303試験）に参加した関節リウマチ患者を対象に本剤の安全性及び有効性を評価する用量盲検、長期継続投与試験である。本試験は、本剤の承認日から製造販売後臨床試験に切り替えて実施する。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

総括報告書作成時

【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。

- 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の要否について、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。

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から 2 ヶ月以内
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、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、間質性肺炎、好中球減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン値減少、B 型肝炎ウイルスの再活性化、精子形成障害による男性の生殖能低下の可能性、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症・ミオパチー、低リン血症</p> <p>【目的】 本剤納入施設に資材を提供し、医療従事者へ適正使用に関する情報を提供する</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者へ資材を配布・説明し、本剤の適正使用を依頼する ・ 企業ホームページへの掲載 <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】 安全性定期報告時及び特定使用成績調査終了時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材の作成と提供（ジセレカ錠 服用ガイドブック）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、間質性肺炎、好中球減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン値減少、B 型肝炎ウイルスの再活性化、精子形成障害による男性の生殖能低下の可能性、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症・ミオパチー、低リン血症</p> <p>【目的】</p>

	<p>本剤による副作用の可能性、及び早期発見につながる症状について患者の理解を促すため</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤納入施設に提供し、資材の活用を依頼する ・ 企業ホームページへの掲載 <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】 安全性定期報告時及び特定使用成績調査終了時に、新たな注意喚起の必要性について検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症（結核、肺炎、ニューモシスチス肺炎、敗血症、日和見感染症を含む）、帯状疱疹、静脈血栓塞栓症、消化管穿孔、肝機能障害、間質性肺炎、好中球減少・リンパ球数減少・ヘモグロビン値減少、B型肝炎ウイルスの再活性化、精子形成障害による男性の生殖能低下の可能性、悪性腫瘍、心血管系事象、横紋筋融解症・ミオパチー、低リン血症</p> <p>【目的】</p> <p>本剤による副作用の可能性、及び早期発見につながる症状について、本剤使用前に情報提供を行うことで、有害事象の発現または重篤化回避のための理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤の納入前に、医療従事者に対し、本剤の安全性プロファイルや適正使用、副作用発現時の対応、安全対策等について、十分な知識を持つことの重要性を説明する ・ 重篤な感染症等に対する迅速な対応や定期的な検査が可能な施設で使用する事又は前記を満たす施設と協力体制を構築した上で使用することの重要性を説明する ・ 他科・他施設との協力体制が構築されている場合には、協力先の医師に対しても本剤の安全性について情報提供を行う。 <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】 安全性定期報告書及び特定使用成績調査終了時に、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> <p>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計画				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づいて安全対策を検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視計画				
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	該当せず	販売開始後 6 ヶ月	販売開始時より 実施予定	販売開始後 8 ヵ月以内
特定使用成績調査 (GS-JP-417-5642)	1000 例 (安全性解析対象 症例として)	・安全性定期報告提出時・中間解析報告書作成時（投与後 24 週間の安全性及び有効性） ・再審査申請時	販売開始時より 実施予定	・調査開始後 3 年時（中間解析報告書作成時） ・最終報告書は全症例のデータ固定後の安全性定期報告時に含める
製造販売後臨床試験 (GS-US-417-0304)	日本人症例として 最大 175 例（製造販売後臨床試験移行時点）	総括報告書作成時	実施中	本臨床試験終了後

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化計画		
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計画		
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	販売開始後 6 ヶ月	販売開始時より実施予定
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	<u>実施中</u>
患者向け資材の作成と配布（ <u>ジセレカ錠 服用ガイドブック</u> ）	安全性定期報告書提出時	販売開始時より実施予定
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	安全性定期報告書提出時	<u>実施中</u>