

テッペーザ点滴静注用 500mg に係る
医薬品リスク管理計画書

アムジェン株式会社

テッペーザ点滴静注用 500mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

販売名	テッペーザ点滴静注用500mg	有効成分	テプロツムマブ(遺伝子組換え)
製造販売業者	アムジェン株式会社	薬効分類	87139
提出年月日		令和6年11月20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】	【重要な不足情報】
高血糖	胚・胎児毒性	該当なし
炎症性腸疾患		
Infusion reaction		
聴覚障害		
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓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
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
市販直後調査
一般使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、配布
患者向け資材の作成、提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：アムジェン株式会社

品目の概要			
承認年月日	2024年9月24日	薬効分類	87139
再審査期間	10年	承認番号	30600AMX00249000
国際誕生日	2020年1月21日		
販売名	テPPERザ点滴静注用 500mg		
有効成分	テプロツムマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤形	1バイアル中にテプロツムマブ（遺伝子組換え）524 mg を含有する点滴静注製剤		
用法及び用量	通常、成人にはテプロツムマブ（遺伝子組換え）として初回は10 mg/kg を、2回目以降は20 mg/kg を7回、3週間間隔で計8回点滴静注する。		
効能又は効果	活動性甲状腺眼症		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴
前回提出日：令和6年10月2日
変更内容の概要： ① <u>5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「市販直後調査」の実施状況を変更（軽微変更）</u> ② <u>5.3 リスク最小化計画の一覧の「市販直後調査による情報提供」「医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布」「患者向け資材の作成、提供」の実施状況を変更（軽微変更）</u>
変更理由： ① <u>販売開始に伴い調査を開始したため</u> ② <u>販売開始に伴い提供を開始したため</u>

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	
高血糖	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はインスリン様成長因子1受容体（IGF-1R）を阻害することから、IGF-1による成長ホルモン分泌に対する負のフィードバックを阻害し、成長ホルモン分泌が亢進することにより、グルコース及びインスリン濃度の増加をもたらす可能性がある¹⁾。</p> <p>本剤を活動性甲状腺眼症患者に投与した国内臨床試験（HZNP-TEP-303 試験）では、治験薬投与下で発現した高血糖に関連する有害事象の発現割合は、本剤群 [22.2% (27 例中 6 例)] でプラセボ群 [3.7% (27 例中 1 例)] に比べて高かった。高血糖に関連する有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ることはなかった。</p> <p>本剤を投与した海外臨床試験（TED01RV 試験及び HZNP-TEP-301 試験）では、治験薬投与下で発現した高血糖に関連する有害事象の発現割合は、本剤群 [9.5% (84 例中 8 例)] でプラセボ群 [1.2% (86 例中 1 例)] に比べて高かった。また、二重遮蔽投与期間中に高血糖に関連する有害事象が認められなかったプラセボ群の3例が、海外長期投与試験（HZNP-TEP-302 試験）で本剤投与後に高血糖に関連する有害事象を発現した。HZNP-TEP-301 試験及び/又は HZNP-TEP-302 試験で本剤を投与した全 121 例のうち、11 例 (9.1%) で高血糖に関連する有害事象が発現した。糖尿病又は耐糖能障害の病歴を有する患者に高血糖に関連する有害事象がより多く認められた。</p> <p>高血糖に関連する有害事象は非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ることはなかった。高血糖に関連する有害事象を発現した患者は、食事及び/又は血糖降下薬により管理可能であった。</p> <p>海外市販後の使用において、本剤投与により高血糖や糖尿病が生じた症例が報告されており、糖尿病性ケトアシドーシスや高浸透圧性高血糖状態に至った症例も報告されている。</p> <p>以上のことから、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。 <ul style="list-style-type: none"> - 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。</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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 電子化された添付文書（以下、電子添文）の「8. 重要な基本的注意」、 「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。 - 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 - 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対して当該事象に関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
炎症性腸疾患	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>炎症性腸疾患（IBD）の病因は不明であるが、活動期の IBD 患者において IGF-1 の血清及び胃腸濃度の低下が認められている。本剤による IGF-1R 阻害で引き起こされる IGF-1 の作用低下は、IBD 患者に認められる胃腸の症状や徴候を増悪させる可能性がある²。</p> <p>本剤を活動性甲状腺眼症患者に投与した国内臨床試験（HZNP-TEP-303 試験）では、IBD を合併する又は既往歴を有する患者は組み入れられていなかった。</p> <p>本剤を投与した海外臨床試験（TED01RV 試験）では、IBD（潰瘍性大腸炎）の病歴を有する本剤投与の 2 例に重篤な有害事象（1 例は下痢、1 例は炎症性腸疾患）が報告された。</p> <p>海外市販後の使用において、IBD に関連する症例が報告されている。また、公表文献では、IBD の既往歴を有さない活動性甲状腺眼症患者で、本剤投与中に IBD を新規に発症したと考えられる症例が報告されている³。</p> <p>以上のことから、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 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。 <ul style="list-style-type: none"> - 一般使用成績調査 <p>【選択理由】 製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。</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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 電子添文の「9.1 合併症・既往歴等のある患者」の項で注意喚起する。 - 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 - 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して当該事象に関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>Infusion reaction</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>Infusion reaction は、モノクローナル抗体のような外来タンパク質の注入で発現する可能性がある^{4,5}。</p> <p>本剤を活動性甲状腺眼症患者に投与した国内臨床試験（HZNP-TEP-303 試験）では、本剤投与中に Infusion reaction [3.7% (27 例中 1 例)] が認められた。Infusion reaction の症状として、幻触及び睡眠時麻痺が認められた。重症度は軽度であり、治験薬の投与中断や治療を要することなく消失した。アナフィラキシー反応は認められなかった。</p> <p>本剤を投与した臨床プログラムでは、本剤投与中の甲状腺眼症患者 3 例に Infusion reaction が認められ、その症状は一過性の血圧上昇、熱感、頻脈、頭痛、呼吸困難及び筋肉痛であった。うち 2 例では初回又は 2 回目の点滴静注中又は点滴静注後 1.5 時間以内に、他の 1 例では 5 回目の点滴静注中に Infusion reaction が発現した。これらの反応は軽度又は中等度と考えられ、副腎皮質ステロイド及び／又は抗ヒスタミン薬で治療された。いずれの反応も後遺症なく回復した。3 例のうち、2 例は投与を中止し、1 例はジフェンヒドラミン、デキサメタゾン、ファモチジン及びアセトアミノフェンの前投与後、点滴速度を遅くしてすべての点滴静注を完了し、Infusion reaction の再発は認められなかった。</p> <p>Infusion reaction のうち、アナフィラキシー反応と報告されたものはなかった。</p> <p>海外市販後の使用において、アナフィラキシー反応を含む Infusion reaction に関連する症例が報告されている。</p> <p>以上のことから、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。 <ul style="list-style-type: none"> - 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況を把握し、追加の安全対策の</p>

	<p>要否を検討するため。</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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 電子添文の「8. 重要な基本的注意」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。 - 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 - 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して当該事象に関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>聴覚障害</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤投与で聴覚の副作用発現の根底にある機序は、IGF-1 経路にあると考えられる。IGF-1 は、内耳の発達、並びに聴力の維持及び保護機構に極めて重要であることが知られている。ヒト及び動物の研究から、遺伝的 IGF-1 欠損症は重篤な難聴と関連することが示されている。発現機序は解明されていないが、IGF-1 と聴覚の健全性には強い関連性があることから、本剤による IGF-1R 阻害は聴覚障害のリスク因子と考えられる^{6,7}。</p> <p>本剤を活動性甲状腺眼症患者に投与した国内臨床試験（HZNP-TEP-303 試験）では、聴覚障害に関連する有害事象 [14.8% (27 例中 4 例)] が 8 件（基本語は耳管開放、聴力低下、感音性聴力低下、耳鳴）発現した。これらの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。1 例が感音性聴力低下により、治験薬の投与を中止した。</p> <p>本剤を投与した海外臨床試験（TED01RV 試験、HZNP-TEP-301 試験及び HZNP-TEP302 試験）全体で、14 例に 18 件の聴覚障害に関連する有害事象（自声強調、難聴、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏及び聴力低下として報告）が発現した。これらの有害事象はいずれも非重篤で、重症度は軽度又は中等度であり、治験薬の投与中止に至ることはなかった。</p> <p>本剤投与により、聴覚障害（難聴、聴力低下、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、耳鳴、鼓膜障害等）があらわれることがあり、海外市販後の使用において、重篤かつ不可逆的な聴覚障害も報告されている。</p> <p>公表文献では、活動性甲状腺眼症に対する本剤投与で聴覚機能に自他覚的変化がみられた患者について一連の症例報告が行われている⁷。他の公表文献では、本剤投与後に「中等度から重度の難聴」を発現した報告がある^{8,9}。また、活動性甲状腺眼症に対する本剤 5 コース投与後の患者で、音の歪み、難聴、耳圧及び耳鳴の両側性症状が報告された¹⁰。</p> <p>以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>

	<p>海外で実施している製造販売後臨床試験（HZNP-TEP-402 試験）において、聴覚障害の発現割合やリスク因子等について評価予定であり、当該試験の結果が得られた後に聴覚障害に対する更なる注意喚起の必要性を検討する予定である。</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>【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。 <ul style="list-style-type: none"> - 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の使用実態下における当該事象の発現状況を把握し、追加の安全対策の要否を検討するため。</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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 電子添文の「5. 効能又は効果に関連する注意」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び「11.1 重大な副作用」の項で注意喚起する。 - 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 - 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して当該事象に関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>

重要な潜在的リスク	
胚・胎児毒性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>IGF-1 は成長の重要なメディエーターであり、IGF-1 経路は子宮内及び出生後の成長に重要な役割を果たす。ヒト IGF-1 遺伝子の変異による IGF-1 産生の低下は、子宮内発育不全、出生児の発育不全等が生じることが報告されている^{11,12}。</p> <p>カニクイザルに 75 mg/kg/週（臨床用量である 20 mg/kg を 3 週間に 1 回投与時の約 8.8 倍の曝露量に相当）を静脈内投与した場合に、児毒性（胎児死亡、胎児重量の低値）及び催奇形性（ドーム状の頭蓋、両眼の近接、大泉門の開大、顔面下部の発育不全、鼻先端の狭小化、頭蓋骨の菲薄化）が認められている。</p> <p>ヒトにおいては妊婦に対する本剤投与の影響は評価されていないが、IGF-1R 阻害作用に関する既存の知見および本剤の非臨床試験の結果から、本剤がヒトにおいて</p>

	<p>胚・胎児毒性を引き起こす可能性は否定できない。</p> <p>以上のことから、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"> ・ 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の安全性監視活動により妊婦へのリスクに関する国内外での知見の収集に努め、定期的な評価を行う。これらの情報を基に、必要に応じて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>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 通常のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 電子添文の「2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性」、「9.4 生殖能を有する者」及び「9.5 妊婦」の項で注意喚起する。 - 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布 - 患者向け資材の作成、提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して当該事象に関する情報提供を行い、適切な管理方法を周知するとともに、本剤の適正使用に関する理解を促すため。</p>

参考文献：

- 1) Pollak M. The Insulin Receptor/Insulin-Like Growth Factor Receptor Family as a Therapeutic Target in Oncology. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(1):40-50.
- 2) Safo MB, Slikiss RZ. A case of ulcerative colitis associated with teprotumumab treatment for thyroid eye disease. *American Journal of Ophthalmology Case Reports* 22 (2021) 101069.
- 3) Ashraf DC, Jankovic I, Najwa El-Nachef, Winn BJ, Kim MO, Kersten RC. New-Onset of Inflammatory Bowel Disease in a Patient Treated With Teprotumumab for Thyroid Associated Ophthalmopathy. 2021;37(5):e160-4.
- 4) Scherer K, Spoerl D, Bircher AJ. Adverse drug reactions to biologics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(6):411-26.
- 5) Teo HM, Smith TJ, Joseph SS. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2021;17:1219-30.

- 6) Chern A, Dagi Glass LR, Gudis DA. Thyroid Eye Disease, Teprotumumab, and Hearing Loss: An Evolving Role for Otolaryngologists. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;165(6):757-8.
- 7) Yu CY, Correa T, Simmons BA, Hansen MR, Shriver EM. Audiology findings in patients with teprotumumab associated otologic symptoms. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2021;24:101202.
- 8) Ding AS, Mahoney NR, Campbell AA, Creighton FX. Sensorineural Hearing Loss After Teprotumumab Therapy for Thyroid Eye Disease: A Case Report. *Otol Neurotol.* 2022;43(2):e148-52.
- 9) Belinsky I, Creighton FX Jr, Mahoney N, Petris CK, Callahan AB, Campbell AA, et al. Teprotumumab and Hearing Loss: Case Series and Proposal for Audiologic Monitoring. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2022;38(1):73-8.
- 10) Highland J, Gordon S, Reddy D, Patel N. Ototoxicity and Teprotumumab. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2021;34894211042740.
- 11) Walenkamp MJE, Karperien M, Pereira AM, et al. Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2855–2864.
- 12) Puche JE, Castilla-Cortázar I. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *Journal of Translational Medicine.* 2012, 10:224.

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： 自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集、確認及び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	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始後 6 カ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 カ月以内
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 高血糖、炎症性腸疾患、Infusion reaction、聴覚障害</p> <p>【目的】</p> <p>主目的：</p> <p>安全性 製造販売後の使用実態下において、承認条件に基づき本剤を投与された患者を対象とし、本剤投与開始 24 週（治療期間）及び本剤投与終了 24 週（追跡調査期間）に発現した安全性検討事項（高血糖、炎症性腸疾患、Infusion reaction、聴覚障害）の発現状況を検討する</p> <p>有効性 有効性評価として、本剤投与開始時をベースラインとし、本剤投与開始 24 週時点（治療期間）及び本剤投与終了 24 週時点（追跡調査期間）における全般改善度の変化を評価する</p> <p>副次目的：</p> <p>安全性 本剤投与開始 24 週（治療期間）及び本剤投与終了 24 週（追跡調査期間）において以下の検討を行う</p> <ul style="list-style-type: none"> • 副作用に影響を及ぼす要因の検討を行う • 副作用及び重篤な副作用の発現割合を確認する • 有害事象及び重篤な有害事象の発現割合を確認する • 本剤の治療歴のある患者に本剤を再投与した場合の副作用及び重篤な副作用の発現割合を確認する <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤投与開始 24 週（治療期間）の試験眼の眼球突出測定値のベースラインからの変化を評価する • 本剤投与開始 24 週（治療期間）の Graves' Ophthalmopathy Quality of Life 質問票（GO-QOL）の変化量を評価する

- 本剤投与開始 24 週（治療期間）の臨床的活動性スコア（CAS）のベースラインからの変化量を評価する
- 本剤投与終了 24 週時点（追跡調査期間）の試験眼の眼球突出測定値のベースラインからの変化量を評価する
- 本剤投与終了 24 週時点（追跡調査期間）の Graves' Ophthalmopathy Quality of Life 質問票（GO-QOL）の変化量を評価する
- 本剤投与終了 24 週時点（追跡調査期間）における CAS のベースラインからの変化量を評価する
- 本剤投与開始 24 週時点（治療期間）及び本剤投与終了 24 週時点（追跡調査期間）の治療効果判定基準*1 及び 2（別添 1）の達成割合を評価する
- 本剤投与終了 24 週時点（追跡調査期間）までに本剤が再投与された患者において、再投与された患者の割合、再投与理由、試験眼の眼球突出、CAS の変化及びリスク因子を確認する

【実施計画】

調査対象患者：本剤が投与された活動性甲状腺眼症を有する患者

調査予定症例数：本剤が投与された活動性甲状腺眼症を有する患者

〔目標症例数：安全性解析対象例として 300 例〕

登録予定期間：4 年（必要な症例数 300 例が登録されるまで）

調査予定期間：5 年 5 カ月

実施方法：中央登録方式による使用成績調査

観察期間：本剤の初回投与から 48 週間とする

【実施計画の根拠】

実施された臨床試験から、本剤の副作用及び有害事象の全体的なプロファイル及び本剤の有効性については一定の情報が得られている。しかしながら、製造販売後の本剤の医薬品リスク管理計画において安全性検討事項に設定されている各事象の発現状況に係る情報や有効性、また本剤が再投与された患者における安全性及び有効性の情報が日本人の活動性甲状腺眼症において限られている。本剤の使用実態下の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、速やかに医療機関へ提供すること、並びに本剤の適正使用に必要な措置を講じることが必要であると考え、当該各事象の発現状況を検討及び有効性の評価を実施することを目的とした一般使用成績調査を実施する。

調査予定症例数：

臨床試験における発現割合を考慮し、本剤の安全性検討事項のうち発現が低頻度であった事象を補足できるよう症例数設計を行った。真の発現割合が 1%である事象を検出できるように症例数を設定することで、低頻度の安全性検討事項についてもおおむね補足できると考えられる。

各安全性検討事項の発現頻度が二項分布に従うと仮定した場合、真の発現割合が 1%である事象を 95%の確率で少なくとも 1 例検出するために必要な症例は、297.08 例以上となる。よって本調査では必要な症例数を 300 例と設定した。

また、本調査と臨床試験との発現頻度の比較については、300 例を母数とし、各安全性検討事項の事象の発現割合及び信頼区間を算出し、信頼区間の下限値と臨床試験成績に基づく想定発現割合とを比較することで、発現頻度の高低を検討することが可能であることから目標症例数を 300 例と設定した。

調査予定期間：

本剤の安全性検討事項を観察できる期間として 48 週間を設定した。

具体的には、投与開始から終了までの期間 24 週（治療期間）+ 投与終了から 24 週（追跡調査期間）の合計 48 週となる。臨床試験では、治療薬との関連が否定できな

い重篤な有害事象が発現している場合には回復するまで、又は安定化して総合的な臨床転帰が得られるまで追跡調査を行った。因果関係が否定できない事象の多くは投与終了後に速やかに軽快又は消失していたが、聴覚障害に関連する事象の転帰は「重度で持続性」から「軽度で一過性」と一定ではないことから、投与終了後 24 週を観察期間として設定した。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- 安全性定期報告書提出時
- 最終報告書作成時

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づき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】

安全性定期報告及び最終報告の結果を踏まえ、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。

- 新たな安全性検討事項に対する追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を設定する必要があるかについての評価
- 現行の安全性検討事項に対する追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を変更する必要があるかについての評価

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： 電子添文及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与のリスクに関する情報を提供する。	
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 カ月間 評価、報告の予定時期：調査終了後 2 カ月以内
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
	<p>【安全性検討事項】 高血糖、炎症性腸疾患、Infusion reaction、聴覚障害、胚・胎児毒性</p> <p>【目的】 本剤の安全性情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を医療従事者に提供し、適正使用及び安全性に関する理解と注意を促す。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 納入時に医薬情報担当者（MR）等が提供・説明し、当該資材の活用を依頼する。 - 企業のウェブサイトに掲載する。 <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再審査申請時に、安全性検討事項に該当する項目を確認する。新たなリスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資材の改訂又は追加資材の作成を検討する。</p>
患者向け資材の作成、提供	
	<p>【安全性検討事項】 高血糖、炎症性腸疾患、Infusion reaction、聴覚障害、胚・胎児毒性</p> <p>【目的】 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、患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> - 納入時に医療従事者に対して MR 等が患者向け資材を提供・説明し、資材の活用（患者に対する説明と提供）を依頼する。 - 企業のウェブサイトに掲載する。 <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】</p>

安全性定期報告時及び再審査申請時に、安全性検討事項に該当する項目を確認する。新たなりスク最小化活動の実施が必要な場合又は新たな安全性検討事項が追加された場合は、資材の改訂又は追加資材の作成を検討する。
--

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 of 医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献／学会情報、外国措置報告等の収集、確認及び分析に基づく安全対策の検討及び実行。				
追加 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 医薬品安全性監視活動 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始後 6 カ月	実施中	調査終了後 2 カ月以内
一般使用成績調査	300 例	- 安全性定期報告書提出時 - 最終報告書作成時	販売開始後に実施予定	最終報告書作成時

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 of 名称	節目となる症例数／目標症例数	節目となる予定 of 時期	実施状況	報告書 of 作成予定日
該当なし	—	—	—	—

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動		
電子添文及び患者向医薬品ガイドを通じて、本剤投与 of リスクに関する情報を提供する。		
追加 of リスク最小化活動		
追加 of リスク最小化活動 of 名称	節目となる予定 of 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 カ月	実施中
医療従事者向け資材（適正使用ガイド） of 作成、配布	- 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時	実施中
患者向け資材 of 作成、提供	- 安全性定期報告書提出時 - 再審査申請時	実施中