

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

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
提出年月日		2022年5月26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】
<u>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)</u>	<u>精子形成障害を伴う男性の生殖能低下</u>	なし
<u>帯状疱疹</u>	<u>悪性腫瘍</u>	
<u>静脈血栓塞栓症</u>	<u>心血管系事象</u>	
<u>消化管穿孔</u>	<u>横紋筋融解症、ミオパチー</u>	
<u>肝機能障害</u>	<u>低リン血症</u>	
<u>間質性肺炎</u>		
<u>好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少</u>		
<u>B型肝炎ウイルスの再活性化</u>		
<u>なし</u>		
1.2. 有効性に関する検討事項		
<u>なし</u>		

↓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
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u>
<u>市販直後調査(潰瘍性大腸炎)</u>
<u>関節リウマチ患者を対象とした特定使用成績調査(GS-JP-417-5642)</u>
<u>潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査(GS-JP-418-6118)</u>
<u>関節リウマチ患者を対象とした製造販売後臨床試験(GS-US-417-0304)</u>
<u>潰瘍性大腸炎患者を対象とした製造販売後臨床試験(GS-US-418-3899)</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>なし</u>

↓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
<u>通常のリスク最小化活動</u>
<u>追加のリスク最小化活動</u>
<u>市販直後調査(潰瘍性大腸炎)による情報提供</u>
<u>医療関係者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供(関節リウマチ、潰瘍性大腸炎)</u>
<u>患者向け資材(ジセレカ錠 服用ガイドブック)の作成と提供(関節リウマチ、潰瘍性大腸炎)</u>
<u>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</u>

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：ギリアド・サイエンシズ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2020年9月25日	薬効分類	87399
再審査期間	8年	承認番号	① 30200AMX00940000 ② 30200AMX00939000
国際誕生日	2020年9月24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		
含量及び剤形	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	<p><関節リウマチ> 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。</p> <p><潰瘍性大腸炎> 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、維持療法では、患者の状態に応じて 100mg を 1日1回投与できる。</p>		
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） 中等症から重症の潰瘍性大腸炎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）		

承認条件	<p><効能共通></p> <p>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。</p> <p><関節リウマチ></p> <p>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。</p> <p><潰瘍性大腸炎></p> <p>3. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。</p>
備考	<p>2022年3月28日に、中等症から重症の潰瘍性大腸炎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）の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得</p>

変更の履歴

前回提出日：

2022年4月7日

変更内容の概要：

1. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の追加の医薬品安全性監視活動における特定使用成績調査（GS-JP-418-6118）の実施状況を「実施中」に変更。
2. 製造販売後臨床試験（GS-US-417-0304）実施計画書に規定の来院頻度を12週間隔から24週間隔へ変更（添付資料）。
3. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド（関節リウマチ））中に記載している添付文書内容を最新版に更新（添付資料）。
4. 患者向け資材（ジセレカ錠 服用ガイドブック（関節リウマチ））中の患者さん向けサイト及び二次元バーコードを更新（軽微な変更）（添付資料）。
5. 通知に基づく様式変更（軽微な変更）

変更理由：

1. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎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）の効能又は効果における承認事項一部変更承認（以下、一変）取得に伴い、特定使用成績調査（GS-JP-418-6118）を開始したため。
2. 評価及び被験者負担の両面から来院頻度を見直したため。
3. 一変取得（潰瘍性大腸炎）に伴い、既存の効能又は効果（関節リウマチ）を対象とした医療関係者向け資材（適正使用ガイド（関節リウマチ））について追記・記載整備したため。
4. 一変取得（潰瘍性大腸炎）に伴い、既存の効能又は効果（関節リウマチ）を対象とした患者向け資材（ジセレカ錠 服用ガイドブック（関節リウマチ））について記載整備したため。
5. 薬生薬審発 0318 第2号／薬生安発 0318 第1号（令和4年3月18日）に基づき様式変更したため。

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	
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>関節リウマチ及び潰瘍性大腸炎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。また、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>関節リウマチを対象とした第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重篤な感染症の発現率は、本剤200mg投与群で1.7/100人年、本剤100mg投与群で2.5/100人年、アダリムマブ投与群3.4/100人年、プラセボ/MTX投与群で2.3/100人年であった。</p> <p>潰瘍性大腸炎を対象とした第2b/3相試験（GS-US-418-3898試験）の安全性解析対象集団において、寛解導入試験での重篤な感染症の発現率は、本剤200mg投与群で2.8/100人年、本剤100mg投与群で5.0/100人年、プラセボ投与群で5.1/100人年であった。また、寛解維持試験の発現率は、本剤200mg投与群で1.3/100人年、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で0/100人年、本剤100mg投与群で2.5/100人年、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で3.8/100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（関節リウマチ）2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）
【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「1.警告」、「2. 禁忌」、「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：

関節リウマチや潰瘍性大腸炎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。また、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。

関節リウマチを対象とした第 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
の带状疱疹の発現率は、本剤 200mg 投与群で 1.8/100 人年、本剤 100mg 投与群で 1.1/100
人年、アダリムマブ投与群 0.7 /100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 1.1 /100 人年であっ
た。

潰瘍性大腸炎を対象とした第 2b/3 相試験 (GS-US-418-3898 試験) の安全性解析対象集団
において、寛解導入試験の带状疱疹の発現率は、本剤 200mg 投与群で 2.8 /100 人年、本
剤 100mg 投与群で 0.8 /100 人年、プラセボ投与群で 0 /100 人年であった。また、寛解維
持試験の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.6/100 人年、本剤 200mg からプラセボへの切
替え投与群で 0 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 0 /100 人年、本剤 100mg からプラセボ
への切替え投与群で 1.9/100 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（関節リウマチ）
 2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）

【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。

関節リウマチを対象とした第 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に関連する事象の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.2 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 0 /100 人年、アダリムマブ投与群 0.3 /100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 0.6 /100 人年であった。

潰瘍性大腸炎を対象とした第 2b/3 相試験 (GS-US-418-3898 試験) の安全性解析対象集団において、寛解導入試験の静脈血栓塞栓症に関連する事象の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.9 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 0 /100 人年、プラセボ投与群で 0 /100 人年であった。なお、寛解維持試験では、本剤投与群において静脈血栓塞栓症を発現した被験者はいなかった。

関節リウマチを対象とした試験及び潰瘍性大腸炎を対象とした試験においては文献*にて報告されている DVT/PE の発現率を超えるものではなかった。一方、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おり、関節リウマチ患者及び潰瘍性大腸炎患者では一般に VTE のリスクが高いこと**を考慮し、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.

Bernstein CN et al. Persistently High Rate of Venous Thromboembolic Disease in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study. Am J Gastroenterol 2021;116:1476-1484.

**Murthy SK, Robertson McCurdy AB, Carrier M, McCurdy JD. Venous thromboembolic events in inflammatory bowel diseases: A review of current evidence and guidance on risk in the post-hospitalization setting. Thrombosis research 2020;194:26-32.

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（関節リウマチ）
 2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）

【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*。

関節リウマチを対象とした第 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消化管穿孔の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.1 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 0 /100 人年、アダリムマブ投与群 0 /100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 0 /100 人年であった。

潰瘍性大腸炎を対象とした第 2b/3 相試験 (GS-US-418-3898 試験) の安全性解析対象集団において、本剤投与群で消化管穿孔を発現した被験者は認められなかった。

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（関節リウマチ）
 2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）

【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。

関節リウマチを対象としたプラセボ対照の 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。

関節リウマチを対象とした第 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肝障害関連事象の発現率は、本剤 200mg 投与群で 5.4/100 人年、本剤 100mg 投与群で 5.6/100 人年、アダリムマブ投与群 11.4/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 8.7/100 人年であった。

潰瘍性大腸炎を対象とした第 2b/3 相試験（GS-US-418-3898 試験）の安全性解析対象集団において、寛解導入試験の ALT 増加、AST 増加の発現率は、本剤 200mg 投与群で 35.4/100 人年、35.8/100 人年、本剤 100mg 投与群で 28.4/100 人年、32.7/100 人年、プラセボ投与群で 31.1/100 人年、29.3/100 人年であった。また、寛解維持試験の発現率は、本剤 200mg 投与群で 19.7/100 人年、30.0/100 人年、本剤 200mg からプラセボへの切替え投与群で 15.3/100 人年、19.4/100 人年、本剤 100mg 投与群で 19.5/100 人年、24.1/100 人年、本剤 100mg からプラセボへの切替え投与群で 24.7/100 人年、18.4/100 人年であった。

肝障害関連事象の発現率は、関節リウマチを対象とした試験ではプラセボ/MTX 群、潰瘍性大腸炎を対象とした試験ではプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向は認められなかった。しかしながら、関節リウマチを対象とした臨床試験の本剤投与群において重篤な肝障害関連事象が認められており、関節リウマチ及び潰瘍性大腸炎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（関節リウマチ）
 2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）

【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。

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。

関節リウマチを対象とした第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間質性肺疾患の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.3 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 0.3 /100 人年、アダリムマブ投与群 0 /100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 0.3 /100 人年であった。

潰瘍性大腸炎を対象とした第2b/3相試験（GS-US-418-3898 試験）の安全性解析対象集団において、本剤投与群で間質性肺疾患を発現した被験者は認められなかった。

間質性肺炎は関節リウマチ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（関節リウマチ）
 2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）

【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。

関節リウマチを対象とした第 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 /100 人年、2.1 /100 人年、2.2 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 1.2 /100 人年、1.7 /100 人年、3.1 /100 人年、アダリムマブ投与群 2.4 /100 人年、1.0 /100 人年、4.1 /100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 0.8 /100 人年、2.1 /100 人年、5.6 /100 人年であった。

潰瘍性大腸炎を対象とした第 2b/3 相試験（GS-US-418-3898 試験）の安全性解析対象集団において、寛解導入試験の好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少の発現率は、本剤 200mg 投与群で 52.5 /100 人年、69.4 /100 人年、109.7 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 40.0 /100 人年、67.3 /100 人年、95.7 /100 人年、プラセボ投与群で 26.0 /100 人年、66.8 /100 人年、162.1 /100 人年であった。また、寛解維持試験の発現率は、本剤 200mg 投与群で 16.2 /100 人年、21.1 /100 人年、18.6 /100 人年、本剤 200mg からプラセボへの切替え投与群で 9.4 /100 人年、23.3 /100 人年、42.0 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 18.2 /100 人年、23.9 /100 人年、22.2 /100 人年、本剤 100mg からプラセボへの切替え投与群で 14.0 /100 人年、16.1 /100 人年、34.0 /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（関節リウマチ）
 2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）

【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「2. 禁忌」、「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。

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。関節リウマチを対象とした臨床試験（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。

なお、潰瘍性大腸炎を対象とした第 2b/3 相試験（GS-US-418-3898 試験）の安全性解析対象集団において B 型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。

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（関節リウマチ）
 2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）

【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*。関節リウマチを対象とした第 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。また、いくつかの集団ベースの研究では、潰瘍性大腸炎を有する患者は、有しない患者と比較して腸及び腸外の悪性腫瘍を発症するリスクが高いことが示されている**。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。

関節リウマチを対象とした第 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悪性腫瘍 (NMSC を除く) の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.5 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 0.5 /100 人年、アダリムマブ投与群 0.7 /100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 1.1 /100 人年であった。

潰瘍性大腸炎を対象とした第 2b/3 相試験 (GS-US-418-3898 試験) の安全性解析対象集団において、寛解導入試験での悪性腫瘍 (NMSC を除く) の発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.9 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 0.8 /100 人年、プラセボ投与群で 0 /100 人年であった。また、寛解維持試験での発現率は、本剤 200mg 投与群で 0.6 /100 人年、本剤 200mg からプラセボへの切替え投与群で 0 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 0.8 /100 人年、本剤 100mg からプラセボへの切替え投与群で 0 /100 人年であった。

また、心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象とした JAK 阻害剤 トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目である悪性腫瘍 (非黒色腫皮膚癌を除く) の発現率について、トファシチニブクエン酸塩の TNF 阻害剤群に対するハザード比 (95%信頼区間) は 1.48 (1.04, 2.09) であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン 1.8 を超え、TNF 阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。

関節リウマチ及び潰瘍性大腸炎患者は特定の悪性腫瘍のリスクが高いものの、本剤は免疫調節薬剤であり、当該リスクに対する免疫調節療法の長期的な影響は不明確であること及び他の JAK 阻害剤の海外臨床試験結果から、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.

**Hovde O, Hoivik ML, Henriksen M, Solberg IC, Smastuen MC, Moum BA. Malignancies in Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from 20 Years of Follow-up in the IBSEN

	<p>Study. Journal of Crohn's & colitis 2017;11 (5):571-7. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD, Erichsen R, Sandler RS, Sorensen HT, et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide populationbased cohort study with 30 years of follow-up evaluation. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12 (2):265-73 e1. Loo SY, Vutcovici M, Bitton A, Lakatos PL, Azoulay L, Suissa S, et al. Risk of Malignant Cancers in Inflammatory Bowel Disease. Journal of Crohn's & colitis 2019;13 (10):1302-10. Wang LH, Yang YJ, Cheng WC, Wang WM, Lin SH, Shieh CC. Higher Risk for Hematological Malignancies in Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Population-based Study in Taiwan. Am J Gastroenterol 2016;111 (9):1313-9.</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 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（関節リウマチ） 2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎） <p>【選択理由】</p> <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、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。</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として、本剤添付文書の「1.警告」、「8. 重要な基本的注意」並びに「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。</p> <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>

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。

関節リウマチを対象とした第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（以下、MACE）の発現率は、本剤200mg投与群で0.5/100人年、本剤100mg投与群で0.6/100人年、アダリムマブ投与群0.3/100人年、プラセボ/MTX投与群で0.8/100人年であった。

潰瘍性大腸炎を対象とした第2b/3相試験（GS-US-418-3898試験）の安全性解析対象集団において、寛解導入試験の本剤投与群でMACEが発現した被験者はいなかった。寛解維持試験のMACEの発現率は、本剤200mg投与群で1.3/100人年、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で0/100人年、本剤100mg投与群で0.8/100人年、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で0/100人年であった。

また、心血管系事象のリスク因子を有する関節リウマチ患者を対象としたJAK阻害剤トファシチニブクエン酸塩の海外臨床試験の結果、主要評価項目であるMACEの発現率について、トファシチニブクエン酸塩のTNF阻害剤群に対するハザード比（95%信頼区間）は1.33（0.91、1.94）であり、95%信頼区間上限は予め設定していた非劣性マージン1.8を超え、TNF阻害剤群に対する非劣性が検証されなかったことが報告されている。

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及び他のJAK阻害剤の海外臨床試験結果から、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（関節リウマチ）
 2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）

【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、並びに「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。

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。

関節リウマチを対象とした第 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 CPK 増加又は筋障害の発現率は、本剤 200mg 投与群で 1.0 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 0.7/100 人年、アダリムマブ投与群 0.7/100 人年、プラセボ/MTX 投与群で 0.6 /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。

潰瘍性大腸炎を対象とした第 2b/3 相試験（GS-US-418-3898 試験）の安全性解析対象集団において、寛解導入試験の CPK 増加の発現率は、本剤 200mg 投与群で 90.8 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 47.6/100 人年、プラセボ投与群で 33.1/100 人年であった。また、寛解維持試験の発現率は、本剤 200mg 投与群で 51.0/100 人年、本剤 200mg からプラセボへの切替え投与群で 26.5 /100 人年、本剤 100mg 投与群で 32.4 /100 人年、本剤 100mg からプラセボへの切替え投与群で 30.5 /100 人年であった。なお、寛解維持試験では、プラセボ群において横紋筋融解症が 1 例報告され、長期継続投与試験（GS-US-418-3899）では、本剤 200 mg 群において横紋筋融解症及びミオパチーが各 1 例報告された。

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グレード 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（関節リウマチ）
 2. 特定使用成績調査（潰瘍性大腸炎）

【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。

<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。</p> <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ol style="list-style-type: none">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 <p>【選択理由】</p> <p>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。</p>
--

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。

関節リウマチを対象とした第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グレード3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。

潰瘍性大腸炎を対象とした第2b/3相試験 (GS-US-418-3898試験) の安全性解析対象集団において、寛解導入試験のグレード3以上の血清リン濃度低下の発現割合は、本剤200mg投与群で3.6% (18/505例)、本剤100mg投与群で3.4% (19/555例)、プラセボ投与群で2.2% (6/279例)であった。また、寛解維持試験の発現割合は、本剤200mg投与群で2.5% (5/201例)、本剤200mgからプラセボへの切替え投与群で3.1% (3/97例)、本剤100mg投与群で3.4% (6/175例)、本剤100mgからプラセボへの切替え投与群で3.4% (3/89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対照群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 (関節リウマチ)
 2. 特定使用成績調査 (潰瘍性大腸炎)

【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

なし

1.2 有効性に関する検討事項

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	
<p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>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）</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（潰瘍性大腸炎）	
	<p>実施期間：承認事項一部変更承認後6ヵ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：市販直後調査終了から2ヵ月以内</p>
関節リウマチ患者を対象とした特定使用成績調査（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

【実施計画】

- 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。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした特定使用成績調査（GS-JP-418-6118）

【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

<重要な潜在的リスク>

- 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

【目的】

日常診療下で潰瘍性大腸炎患者に本剤を60週間投与した場合の安全性及び有効性について検討する。

主要評価項目：

安全性の観察期間中の注目すべき有害事象*の発現状況

*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

副次評価項目：

本剤投与開始後60週間における、部分Mayoスコアのベースラインからの変化量

【実施計画】

- 登録期間：本剤の潰瘍性大腸炎効能追加承認から1.5年間とするが、患者登録状況に応じて検討する。
- 実施期間：本剤の潰瘍性大腸炎効能追加承認から3.5年間とするが、患者登録状況に応じて検討する。
- 目標症例数：470例（安全性解析対象症例数）
- 実施方法：全例調査方式（中央登録方式）
- 観察期間：本剤投与開始日から60週間とする。ただし、本剤投与開始後60週の時点で本剤の投与を継続している症例については、本剤投与期間中の悪性腫瘍、心血管系事象および死亡の発現有無について、調査期間終了時（調査票回収を伴う登録症例のうち、投与開始日が最も遅い症例の最終観察日）まで継続して観察を行う。

【実施計画の根拠】

- 観察期間：潰瘍性大腸炎を対象とした第 2b/3 相試験（GS-US-418-3898）における投与期間は 58 週間であったが、本調査の観察期間は、実臨床上では患者の来院頻度が 4 週間隔であることを踏まえ、安全性検討事項を観察するための期間も考慮して 60 週間と設定した。ただし、本剤投与開始後 60 週の時点で本剤の投与を継続している症例については、長期投与時の悪性腫瘍、心血管系事象および死亡の発現状況を確認するために、60 週を超える期間について継続して観察することとした。
- 目標症例数：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潰瘍性大腸炎の選択肢の状況も考慮して 470 例と設定した。潰瘍性大腸炎を対象とした本剤の第 2b/3 相試験及び長期継続投与試験（GS-US-418-3898 及び GS-US-418-3899）の日本人併合安全性解析において、本剤 200 mg 投与群の重篤な感染症例の発現割合は 1.1%（1/88 例）であった。日本人集団での重篤な感染症の発現割合が本調査の観察期間を通して 2.8%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】

- 安全性定期報告時に、安全性の集計及び検討を行う。
- 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。

関節リウマチ患者を対象とした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】

- 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。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした製造販売後臨床試験（GS-US-418-3899）

実施中の第3相試験（GS-US-418-3899）は、潰瘍性大腸炎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】

潰瘍性大腸炎に対する本剤投与による先行試験を完了するか、その治験実施計画書に定める有効性中止基準に合致した被験者を対象として本剤の長期安全性について観察する。

【実施計画】

- 実施期間：被験者に対し、本剤又はプラセボを、最長336週間又は本剤上市のいずれか早い方まで投与する。
- 目標症例数：承認日にGS-US-418-3899試験を継続している全被験者
- 試験デザイン：潰瘍性大腸炎の被験者に投与した本剤の安全性を評価する長期継続投与試験である。本試験は、本剤の当該適応症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

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（潰瘍性大腸炎）による情報提供	
実施期間：承認事項一部変更承認後 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（関節リウマチ、潰瘍性大腸炎）	
<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】 ・ 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> <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。 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（ジセレカ錠 服用ガイドブック）の作成と提供（関節リウマチ、潰瘍性大腸炎）	
<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</p>	

	<p>リン血症</p> <p>【目的】 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>
<p>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</p>	
	<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				
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（関節リウマチ）	該当せず	販売開始後 6 ヶ月	終了	作成済み（2021年 7 月提出）
市販直後調査（潰瘍性大腸炎）	該当せず	承認事項一部変更承認後 6 ヶ月	実施中	承認事項一部変更承認後 8 ヶ月以内
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	実施中	・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
特定使用成績調査（GS-JP-418-6118）	470 例 （安全性解析対象症例として）	・安全性定期報告提出時 ・再審査申請時	実施中	・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
製造販売後臨床試験（GS-US-418-3899）	日本人症例として最大 69 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

なし

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（関節リウマチ）	販売開始後 6 ヶ月	終了
市販直後調査による情報提供（潰瘍性大腸炎）	承認事項一部変更承認後 6 ヶ月	実施中
医療関係者向け資材（適正使用ガイドの作成と提供（関節リウマチ、潰瘍性大腸炎）	安全性定期報告書提出時	実施中
患者向け資材（ジセレカ錠 服用ガイドブックの作成と提供（関節リウマチ、潰瘍性大腸炎）	安全性定期報告書提出時	実施中
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	実施中