

ルミセフ[®]皮下注 210mg シリンジ

特定使用成績調査 中間報告

(第 10 回安全性定期報告より)

安全性情報のみ

平素は、「ルミセフ[®]皮下注シリンジ 210 mg」（プロダルマブ）をはじめ、弊社医薬品に格別のご愛顧を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、現在、ルミセフ[®]皮下注シリンジにおきましては、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を対象とした特定使用成績調査を2016年10月より実施しています。この度、2022年7月3日までに集積された情報を安全性定期報告書として独立行政法人医薬品医療機器総合機構へ提出し、中間報告として纏めましたのでご報告申し上げます。

今後とも「ルミセフ[®]皮下注シリンジ 210 mg」の適正使用の推進にご協力を賜りますよう、お願い申し上げます。

2023年5月

<留意点>

- 本調査は、本剤の医薬品リスク管理計画書の追加の医薬品安全性監視活動として、実施しています。
- 本集計結果は中間解析結果であり、新たな調査票の集積、再調査により、今後結果は変更となる可能性があります。
- 本剤の使用に際しては、最新の電子化された添付文書（以下、電子添文）情報をご確認ください。
- 本剤の使用後に有害事象をご経験された場合には、弊社医薬情報担当者まで関連情報をお知らせください。

※本剤電子添文については、PMDA ホームページ「医療用医薬品 情報検索」（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）及び、協和キリン 医療関係者向けサイト（協和キリンメディカルサイト；<https://medical.kyowakirin.co.jp/>）よりご確認ください。また、専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることも、最新の電子添文等を参照いただけます。



(01)14987057614073

協和キリンメディカルサイト

ルミセフ[®]皮下注 210mg シリンジの GS1 バーコード

協和キリン株式会社

目次

1	中間報告の要約	2
2	特定使用成績調査の概要	3
3	実施施設数及び症例構成	4
3.1	実施施設数及び症例構成	4
3.2	患者背景	5
3.3	安全性	11
3.3.1	副作用発現状況	11
3.3.2	安全性検討事項	15
3.3.2.1	重要な特定されたリスク	15
3.3.2.2	重要な潜在的リスク	18
3.3.2.3	重要な不足情報	20
3.3.3	安全性検討事項以外に注目すべき事象	21
3.3.3.1	MACE (Major Adverse Cardiovascular Events)	21
3.3.3.2	カンジダ症を含む真菌感染症	21
3.3.4	安全性：まとめ	22
3.4	その他の安全性	23
3.4.1	自己投与について	23
3.4.2	本剤投与方法別の安全性	23
3.4.3	自己投与について：まとめ	23
別紙 1	重点調査事項を含む安全性検討事項の定義	24
別紙 2	注目すべき事象の定義	25

1 中間報告の要約

【集計対象期間】

2016年10月24日～2022年7月3日

【対象症例】

登録症例：760例

安全性解析対象症例：741例

【患者背景】

原疾患の内訳（重複あり）は、「尋常性乾癬」69.37%（514/741例）、「関節症性乾癬」20.11%（149/741例）、「膿疱性乾癬」9.99%（74/741例）及び「乾癬性紅皮症」2.02%（15/741例）であった。

【安全性】

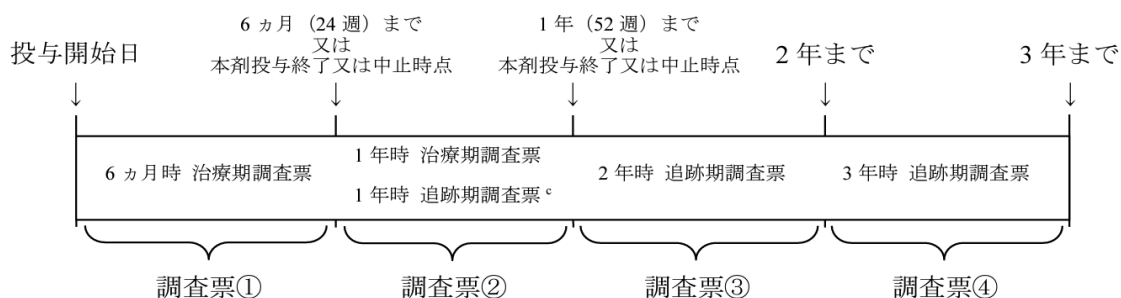
安全性解析対象症例741例中、副作用は171例に発現した。

治療期では、安全性解析対象症例741例中、23.08%（171/741例）に副作用が発現した。主な副作用発現症例数は、（0.30%以上）は、「蜂巣炎」、「食道カンジダ症」、「肺炎」及び「間質性肺疾患」各0.54%（4/741例）、「肝機能異常」及び「乾癬性関節症」各0.40%（3/741例）であった。

2 特定使用成績調査の概要

調査の目的	ルミセフ®皮下注 210 mgシリンジ（以下、本剤）の使用実態下での下記項目について確認する。 (1) 未知の副作用の検出 (2) 副作用発生状況の把握 (3) 安全性及び有効性に関連が認められる要因の把握 (4) 重点調査事項 等を検討し、長期使用における安全性及び有効性
対象症例	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症に対し本剤の販売開始日以降に本剤を初めて投与した患者
調査方法	中央登録方式により実施する。本調査の実施に協力が得られた医療機関において、本調査の対象となる患者を当該医療機関との契約症例数に達するまで全例を登録する。
観察期間	1 症例あたりの観察期間は、本剤投与開始日から 1 年間とする。 その後、2 年間の追跡調査 ^a を行う（1 年以内に本剤の投与を終了又は中止した症例も対象とするが、死亡または転院等により追跡不能となった症例は除く）。 ただし 1 年以内に本剤の投与を終了又は中止した場合は、終了又は中止日より追跡期 ^a に移行し、本剤投与開始後 3 年まで追跡する。
重点調査項目	1) 好中球数減少 2) 重篤な感染症 ^a 3) 重篤な過敏症 4) 炎症性腸疾患 (クローン病及び活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪等) 5) 自殺／自傷行為に関連する事象 6) 悪性腫瘍 ^a
登録期間	2016 年 10 月～2019 年 9 月末（3 年間） 600 例以上登録が完了した時点で登録症例の状況を確認した上で登録を終了 ^b する。
調査期間	2016 年 10 月～2023 年 9 月末（7 年間）
調査予定症例数	600 例（安全性解析対象症例として）
予定施設数	約 100 施設

図 2-1 各分冊の観察又は追跡期間



a : 追跡期では、重点調査項目のうち「重篤な感染症」「悪性腫瘍」について追跡する。

b : 2018 年 10 月に 600 例以上の登録を完了したため、2018 年 12 月 31 日までの本剤初回投与開始症例にて登録終了とした。

c : 本剤投与開始後 6 ヶ月以内 (24 週) に本剤による投与が終了又は中止した場合に発行

3 実施施設数及び症例構成

3.1 実施施設数及び症例構成

症例構成を図 3.1-1 に示した。

図 3.1-1 症例構成図

登録適格症例	症例数	760 例			
	施設数 ^a	147 施設			
調査票未回収症例	計	14 例			
	調査票回収不能症例	4 例			
	調査中	10 例			
調査票回収症例	症例数	746 例			
	施設数 ^a	144 施設			
安全性解析対象除外症例	計	5 例			
	本剤の投与経験あり症例	5 例			
安全性解析対象症例	症例数	741 例			
	施設数 ^a	144 施設			
調査票①		741 例			
調査票②(治療期)		575 例			
調査票②(追跡期)		129 例			
調査票③		602 例			
調査票④		476 例			

a : 同一施設で複数の診療科と契約している場合は、それぞれ 1 施設としてカウント

3.2 患者背景

安全性解析対象症例 741 例の患者背景を表 3.2-1 に示した。

表 3.2-1 患者背景 (1/6)

患者背景項目	区分	例数(%)
対象例数	—	741
性別	男	526 (70.99)
	女	215 (29.01)
本剤開始時点の授乳状況	無	215 (29.01)
	授乳中	0 (0.00)
本剤開始時点の妊娠状況	無	214 (28.88)
	妊娠中	1 (0.13)
年齢[歳]①	<15	0 (0.00)
	15≤ <65	513 (69.23)
	65≤ <75	140 (18.89)
	75≤	63 (8.50)
	不明	25 (3.37)
	例数	716
	平均値	54.6
	標準偏差	14.8
	最大値	93
	中央値	54.0
	最小値	16
年齢[歳]②	<15	0 (0.00)
	15≤	716 (96.63)
	不明	25 (3.37)
年齢[歳]③	<65	513 (69.23)
	65≤	203 (27.40)
	不明	25 (3.37)
使用理由 (原疾患) ※重複有	尋常性乾癬	514 (69.37)
	関節症性乾癬	149 (20.11)
	膿疱性乾癬	74 (9.99)
	乾癬性紅皮症	15 (2.02)
	その他	0 (0.00)
使用理由 (原疾患) 重複内訳	尋常性乾癬+関節症性乾癬	3 (0.40)
	尋常性乾癬+膿疱性乾癬	1 (0.13)
	関節症性乾癬+膿疱性乾癬	6 (0.81)
	膿疱性乾癬+乾癬性紅皮症	1 (0.13)

表 3.2-1 患者背景 (2/6)

患者背景項目	区分	例数(%)
対象例数	-	741
体重(投与開始前)[kg]	≤60.0	172 (23.21)
	60.0< ≤70.0	124 (16.73)
	70.0< ≤80.0	118 (15.92)
	80.0< ≤90.0	72 (9.72)
	90.0< ≤100.0	32 (4.32)
	100.0<	27 (3.64)
	不明	196 (26.45)
	例数	545
	平均値	70.27
	標準偏差	16.46
	最大値	138.0
	中央値	68.80
	最小値	35.0
BMI(投与開始前)[kg/m ²]	<25.0	272 (36.71)
	25.0≤ <30.0	165 (22.27)
	30.0≤ <35.0	68 (9.18)
	35.0≤	22 (2.97)
	不明	214 (28.88)
	例数	527
	平均値	25.46
	標準偏差	5.07
	最大値	49.5
	中央値	24.80
	最小値	14.7
アレルギー歴	無	564 (76.11)
	有	84 (11.34)
	不明	93 (12.55)
発病からの期間[年] 尋常性乾癬	例数	356
	平均値	13.218
	標準偏差	9.976
	最大値	58.00
	中央値	11.208
	最小値	0.25
発病からの期間[年] 関節症性乾癬	例数	102
	平均値	12.530
	標準偏差	10.411
	最大値	47.00
	中央値	10.292
	最小値	0.08

表 3.2-1 患者背景 (3/6)

患者背景項目	区分	例数(%)
対象例数	—	741
発病からの期間[年] 膿疱性乾癬	例数	59
	平均値	14.660
	標準偏差	13.688
	最大値	62.67
	中央値	11.083
	最小値	0.08
発病からの期間[年] 乾癬性紅皮症	例数	14
	平均値	9.304
	標準偏差	7.765
	最大値	23.58
	中央値	7.750
	最小値	0.25
投与前 PASI スコア	<12.0	297 (40.08)
	12.0≤	183 (24.70)
	不明	261 (35.22)
	例数	480
	平均値	11.87
	標準偏差	10.92
	最大値	72.0
	中央値	8.90
	最小値	0.0
投与前 皮膚病変面積[%] ^a	<10	156 (21.05)
	10≤ <25	176 (23.75)
	25≤	159 (21.46)
	不明	250 (33.74)
	例数	491
	平均値	23.8
	標準偏差	25.3
	最大値	100
	中央値	12.0
最小値	0	
原疾患に対する前治療 ^b	無 ^c	15 (2.02)
	有	722 (97.44)
	不明	4 (0.54)

表 3.2-1 患者背景 (4/6)

患者背景項目	区分	例数(%)
対象例数	—	741
全身療法-生物学的製剤 (本剤投与開始前に使用した全ての生物学的製剤) ※重複有	無	308 (41.57)
	有	429 (57.89)
	アダリムマブ	175 (23.62)
	インフリキシマブ	134 (18.08)
	ウステキヌマブ	161 (21.73)
	セクキヌマブ	211 (28.48)
	イキセキズマブ	43 (5.80)
	グセルクマブ	0 (0.00)
	リサンキズマブ	0 (0.00)
	セルトリズマブ	2 (0.27)
	チルドラキズマブ	0 (0.00)
	その他	6 (0.81)
	不明	4 (0.54)
全身療法-生物学的製剤 [本剤投与開始前に使用した全ての生物学的製剤 使用数]	0 剤	308 (41.57)
	1 剤	240 (32.39)
	2 剤	106 (14.30)
	3 剤	55 (7.42)
	4 剤	24 (3.24)
	5 剤以上	4 (0.54)
全身療法-生物学的製剤 (本剤投与開始前直近の生物学的製剤)	アダリムマブ	78 (10.53)
	インフリキシマブ	49 (6.61)
	ウステキヌマブ	73 (9.85)
	セクキヌマブ	169 (22.81)
	イキセキズマブ	39 (5.26)
	グセルクマブ	0 (0.00)
	リサンキズマブ	0 (0.00)
	セルトリズマブ	2 (0.27)
	チルドラキズマブ	0 (0.00)
	その他	5 (0.67)
特定不可	14 (1.89)	
全身療法-非生物学的製剤 (本剤投与開始前 6 ヶ月間に使用した全身療法-非生物学的製剤) ※重複有	無	351 (47.37)
	有	387 (52.23)
	シクロスポリン	158 (21.32)
	レチノイド	83 (11.20)
	ステロイド	43 (5.80)
	メトトレキサート	42 (5.67)
	アプレミラスト	69 (9.31)
	その他	170 (22.94)
	不明	3 (0.40)

表 3.2-1 患者背景 (5/6)

患者背景項目	区分	例数(%)
対象例数	—	741
光線療法 (本剤投与開始前 6 カ月間に実施した 光線療法) ※重複有	無	660 (89.07)
	有	78 (10.53)
	PUVA 療法	13 (1.75)
	NB-UVB 療法	65 (8.77)
	UVB 療法	6 (0.81)
	その他	0 (0.00)
	不明	3 (0.40)
外用療法 (本剤投与開始前 6 カ月間に使用した 外用療法) ※重複有	無	111 (14.98)
	有	627 (84.62)
	ステロイド及び/又は活性型ビタミン D3 の使用	619 (83.54)
	タクロリムス外用剤	26 (3.51)
	タール療法	1 (0.13)
	その他	105 (14.17)
	不明	3 (0.40)
外用療法 ステロイド及び/又は活性型ビタミン D3 の 使用状況 ※重複無	ステロイド/活性型ビタミン D3 配合 外用薬のみ	197 (26.59)
	ステロイド外用薬・活性型ビタミン D3 外用薬	310 (41.84)
	ステロイド外用薬のみ	101 (13.63)
	活性型ビタミン D3 外用薬のみ	11 (1.48)
合併症の有無	無	329 (44.40)
	有	412 (55.60)
精神障害	無	695 (93.79)
	有	46 (6.21)
肝機能障害	無	643 (86.77)
	有	98 (13.23)
腎機能障害	無	690 (93.12)
	有	51 (6.88)
炎症性腸疾患	無	729 (98.38)
	有	12 (1.62)
悪性腫瘍	無	727 (98.11)
	有	14 (1.89)
その他	無	370 (49.93)
	有	371 (50.07)

表 3.2-1 患者背景 (6/6)

患者背景項目	区分	例数(%)
対象例数	—	741
既往歴の有無	無	622 (83.94)
	有	119 (16.06)
精神障害	無	738 (99.60)
	有	3 (0.40)
肝機能障害	無	723 (97.57)
	有	18 (2.43)
腎機能障害	無	736 (99.33)
	有	5 (0.67)
炎症性腸疾患	無	733 (98.92)
	有	8 (1.08)
悪性腫瘍	無	717 (96.76)
	有	24 (3.24)
その他	無	659 (88.93)
	有	82 (11.07)

a : 本剤の添付文書では以下のとおりである。

5 効能又は効果に関連する注意 (一部抜粋)

(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

・光線療法を含む既存の全身療法 (生物製剤を除く) で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者

・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

b : 集計対象は以下のとおりである。

生物学的製剤 : 本剤投与開始前に原疾患に対して使用した全ての生物学的製剤。

本剤投与開始前直近の生物学的製剤 : 本剤投与開始前直近に投与された生物学的製剤。ただし、一つでも、最終投与日が不明の生物学的製剤が存在する場合、特定不可とした。

非生物学的製剤、光線療法、外用療法 : 本剤投与開始 6 カ月前から本剤投与開始前までに原疾患に対して使用した非生物学的製剤又は実施した治療。

c : 本剤の警告 (一部抜粋) は以下のとおりである。

1 警告 1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。

3.3 安全性

3.3.1 副作用発現状況

治療期における副作用の発現状況を表 3.3.1-1 に示した。なお、集計は治療期〔最長で 1 年間（52 週間）、1 年以内に本剤投与中止した症例は中止日までの期間〕の情報で行った。また、承認時までの状況で副作用が報告されているが、特定使用成績調査では報告されていない副作用については、この表から省略した。

安全性解析対象から除外した 5 例において、副作用の発現はなかった。

表 3.3.1-1 副作用発現状況（1/4）

	特定使用成績調査			(参考) 承認時までの状況
	副作用 ^a	重篤な副作用 ^a	死亡に至った副作用 ^a	副作用
安全性解析対象症例数	741			4802
副作用等の発現症例数	171	49	4	1711
副作用等の発現割合	23.08%	6.61%	0.54%	35.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数（発現割合）			
感染症および寄生虫症	94 (12.69%)	23 (3.10%)	—	905 (18.85%)
口腔カンジダ症	25 (3.37%)	2 (0.27%)	—	76 (1.58%)
上咽頭炎	13 (1.75%)	—	—	178 (3.71%)
足部白癬	12 (1.62%)	—	—	14 (0.29%)
毛包炎	7 (0.94%)	—	—	37 (0.77%)
蜂巣炎	4 (0.54%)	4 (0.54%)	—	33 (0.69%)
食道カンジダ症	4 (0.54%)	4 (0.54%)	—	2 (0.04%)
肺炎	4 (0.54%)	4 (0.54%)	—	11 (0.23%)
皮膚カンジダ	4 (0.54%)	—	—	4 (0.08%)
せつ	3 (0.40%)	—	—	11 (0.23%)
皮膚感染	3 (0.40%)	—	—	12 (0.25%)
体部白癬	2 (0.27%)	—	—	4 (0.08%)
気管支炎	2 (0.27%)	—	—	59 (1.23%)
性器カンジダ症	2 (0.27%)	—	—	1 (0.02%)
帯状疱疹	2 (0.27%)	1 (0.13%)	—	13 (0.27%)
爪囲炎	2 (0.27%)	—	—	7 (0.15%)
咽頭炎	2 (0.27%)	—	—	46 (0.96%)
腎盂腎炎	2 (0.27%)	2 (0.27%)	—	2 (0.04%)
尿路感染	2 (0.27%)	1 (0.13%)	—	52 (1.08%)
マラセチア感染	2 (0.27%)	—	—	—
口腔ヘルペス	2 (0.27%)	—	—	37 (0.77%)
細気管支炎	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
結膜炎	1 (0.13%)	—	—	19 (0.40%)
膀胱炎	1 (0.13%)	—	—	3 (0.06%)
陰部ヘルペス	1 (0.13%)	—	—	4 (0.08%)
単純ヘルペス	1 (0.13%)	—	—	10 (0.21%)
インフルエンザ	1 (0.13%)	—	—	35 (0.73%)
外耳炎	1 (0.13%)	—	—	7 (0.15%)
中耳炎	1 (0.13%)	—	—	6 (0.12%)
副鼻腔炎	1 (0.13%)	—	—	61 (1.27%)
外陰部腔カンジダ症	1 (0.13%)	—	—	8 (0.17%)
四肢膿瘍	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	7 (0.15%)
ヘリコバクター性胃炎	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
白癬感染	1 (0.13%)	—	—	2 (0.04%)

a : 治療期〔最長で 1 年間（52 週間）、1 年以内に本剤投与中止した症例は中止日までの期間〕の情報での集計

表 3.3.1-1 副作用発現状況 (2/4)

	特定使用成績調査			(参考) 承認時までの状況
	副作用 ^a	重篤な副作用 ^a	死亡に至った副作用 ^a	副作用
安全性解析対象症例数	741			4802
副作用等の発現症例数	171	49	4	1711
副作用等の発現割合	23.08%	6.61%	0.54%	35.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数 (発現割合)			
細菌性肺炎	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	2 (0.04%)
咽喉頭炎	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	2 (0.04%)
細菌性膀胱炎	1 (0.13%)	—	—	—
感染性皮膚嚢腫	1 (0.13%)	—	—	—
カンジダ感染	1 (0.13%)	—	—	13 (0.27%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.27%)	2 (0.27%)	1 (0.13%)	39 (0.81%)
肝細胞癌	2 (0.27%)	2 (0.27%)	1 (0.13%)	—
血液およびリンパ系障害	3 (0.40%)	2 (0.27%)	—	59 (1.23%)
貧血	1 (0.13%)	—	—	8 (0.17%)
好中球減少症	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	25 (0.52%)
汎血球減少症	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	1 (0.02%)
代謝および栄養障害	5 (0.67%)	—	—	58 (1.21%)
食欲減退	2 (0.27%)	—	—	7 (0.04%)
高尿酸血症	1 (0.13%)	—	—	9 (0.02%)
亜鉛欠乏	1 (0.13%)	—	—	— (0.08%)
高脂血症	1 (0.13%)	—	—	4 (0.02%)
精神障害	6 (0.81%)	4 (0.54%)	1 (0.13%)	56 (1.17%)
不眠症	2 (0.27%)	1 (0.13%)	—	14 (0.29%)
自殺念慮	2 (0.27%)	2 (0.27%)	—	4 (0.08%)
双極 1 型障害	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
自殺既遂	1 (0.13%)	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—
解離性障害	1 (0.13%)	—	—	—
神経系障害	6 (0.81%)	2 (0.27%)	—	194 (4.04%)
味覚障害	2 (0.27%)	—	—	4 (0.08%)
脳梗塞	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
頭痛	1 (0.13%)	—	—	100 (2.08%)
感覚鈍麻	1 (0.13%)	—	—	4 (0.08%)
強直性痙攣	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
眼障害	3 (0.40%)	1 (0.13%)	—	39 (0.81%)
アレルギー性結膜炎	2 (0.27%)	—	—	—
眼瞼炎	1 (0.13%)	—	—	4 (0.08%)
結膜びらん	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
角膜症	1 (0.13%)	—	—	—
耳および迷路障害	2 (0.27%)	1 (0.13%)	—	15 (0.31%)
耳鳴	1 (0.13%)	—	—	2 (0.04%)
突発性難聴	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
心臓障害	4 (0.54%)	4 (0.54%)	1 (0.13%)	25 (0.52%)
急性心筋梗塞	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
狭心症	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	4 (0.08%)
心不全	1 (0.13%)	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—
慢性心不全	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
血管障害	1 (0.13%)	—	—	44 (0.92%)
高血圧	1 (0.13%)	—	—	29 (0.60%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17 (2.29%)	7 (0.94%)	—	122 (2.54%)
上気道の炎症	6 (0.81%)	1 (0.13%)	—	9 (0.19%)
間質性肺疾患	4 (0.54%)	4 (0.54%)	—	—
咳嗽	3 (0.40%)	—	—	37 (0.77%)

a : 治療期 [最長で 1 年間 (52 週間)、1 年以内に本剤投与中止した症例は中止日までの期間] の情報での集計

表 3.3.1-1 副作用発現状況 (3/4)

	特定使用成績調査			(参考) 承認時までの状況
	副作用 ^a	重篤な副作用 ^a	死亡に至った副作用 ^a	副作用
安全性解析対象症例数	741			4802
副作用等の発現症例数	171	49	4	1711
副作用等の発現割合	23.08%	6.61%	0.54%	35.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数 (発現割合)			
胸膜炎	2 (0.27%)	2 (0.27%)	—	—
喘息	1 (0.13%)	—	—	2 (0.04%)
湿性咳嗽	1 (0.13%)	—	—	2 (0.04%)
アレルギー性鼻炎	1 (0.13%)	—	—	4 (0.08%)
口腔咽頭痛	1 (0.13%)	—	—	36 (0.75%)
胃腸障害	10 (1.35%)	3 (0.40%)	1 (0.13%)	226 (4.71%)
下痢	2 (0.27%)	—	—	40 (0.83%)
腹水	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
悪心	1 (0.13%)	—	—	45 (0.94%)
食道静脈瘤出血	1 (0.13%)	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—
急性膵炎	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
口内炎	1 (0.13%)	—	—	11 (0.23%)
歯の障害	1 (0.13%)	—	—	—
嘔吐	1 (0.13%)	—	—	12 (0.25%)
食道ポリープ	1 (0.13%)	—	—	—
口唇びらん	1 (0.13%)	—	—	1 (0.02%)
口腔粘膜びらん	1 (0.13%)	—	—	—
口腔異形成	1 (0.13%)	—	—	—
肝胆道系障害	6 (0.81%)	3 (0.40%)	—	18 (0.37%)
肝機能異常	4 (0.54%)	3 (0.40%)	—	4 (0.08%)
肝障害	2 (0.27%)	—	—	—
皮膚および皮下組織障害	36 (4.86%)	6 (0.81%)	—	329 (6.85%)
発疹	8 (1.08%)	—	—	15 (0.31%)
湿疹	4 (0.54%)	—	—	15 (0.31%)
紅斑	3 (0.40%)	—	—	13 (0.27%)
そう痒症	3 (0.40%)	—	—	102 (2.12%)
乾癬	3 (0.40%)	—	—	41 (0.85%)
ざ瘡	2 (0.27%)	—	—	9 (0.19%)
脱毛症	2 (0.27%)	—	—	15 (0.31%)
接触皮膚炎	2 (0.27%)	—	—	6 (0.12%)
乏汗症	2 (0.27%)	1 (0.13%)	—	2 (0.04%)
膿疱性乾癬	2 (0.27%)	2 (0.27%)	—	9 (0.19%)
蕁麻疹	2 (0.27%)	1 (0.13%)	—	17 (0.35%)
乾皮症	2 (0.27%)	—	—	1 (0.02%)
皮膚嚢腫	1 (0.13%)	—	—	—
水疱性皮膚炎	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
結節性紅斑	1 (0.13%)	—	—	—
汗疹	1 (0.13%)	—	—	—
類天疱瘡	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	—
脂漏性皮膚炎	1 (0.13%)	—	—	14 (0.29%)
掌蹠膿疱症	1 (0.13%)	—	—	—
筋骨格系および結合組織障害	13 (1.75%)	4 (0.54%)	—	246 (5.12%)
関節痛	4 (0.54%)	1 (0.13%)	—	102 (2.12%)
乾癬性関節症	3 (0.40%)	3 (0.40%)	—	30 (0.62%)
関節炎	2 (0.27%)	—	—	17 (0.35%)
筋肉痛	2 (0.27%)	—	—	25 (0.52%)
仙腸骨炎	1 (0.13%)	—	—	1 (0.02%)
椎間板突出	1 (0.13%)	—	—	—

a : 治療期 [最長で 1 年間 (52 週間) 、1 年以内に本剤投与中止した症例は中止日までの期間] の情報での集計

表 3.3.1-1 副作用発現状況 (4/4)

	特定使用成績調査			(参考) 承認時までの状況
	副作用 ^a	重篤な副作用 ^a	死亡に至った副作用 ^a	副作用
安全性解析対象症例数	741			4802
副作用等の発現症例数	171	49	4	1711
副作用等の発現割合	23.08%	6.61%	0.54%	35.63%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数 (発現割合)			
腎および尿路障害	1 (0.13%)	—	—	30 (0.62%)
尿路結石	1 (0.13%)	—	—	—
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (2.43%)	2 (0.27%)	—	341 (7.10%)
倦怠感	7 (0.94%)	—	—	5 (0.10%)
発熱	5 (0.67%)	1 (0.13%)	—	23 (0.48%)
末梢性浮腫	2 (0.27%)	—	—	12 (0.25%)
投与部位反応	1 (0.13%)	—	—	4 (0.08%)
無力症	1 (0.13%)	—	—	27 (0.56%)
顔面浮腫	1 (0.13%)	—	—	—
注射部位硬結	1 (0.13%)	—	—	6 (0.12%)
注射部位蕁麻疹	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—	5 (0.10%)
浮腫	1 (0.13%)	—	—	1 (0.02%)
疼痛	1 (0.13%)	—	—	6 (0.12%)
腫脹	1 (0.13%)	—	—	2 (0.04%)
臨床検査	14 (1.89%)	—	—	171 (3.56%)
好中球数減少	10 (1.35%)	—	—	9 (0.19%)
白血球数減少	3 (0.40%)	—	—	6 (0.12%)
好酸球数増加	2 (0.27%)	—	—	4 (0.08%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.13%)	—	—	29 (0.60%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.13%)	—	—	21 (0.44%)
白血球数増加	1 (0.13%)	—	—	6 (0.12%)
KL-6 増加	1 (0.13%)	—	—	1 (0.02%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.13%)	—	—	15 (0.31%)
関節脱臼	1 (0.13%)	—	—	—

MedDRA/J version (25.0)

a : 治療期 [最長で 1 年間 (52 週間)、1 年以内に本剤投与中止した症例は中止日までの期間] の情報での集計

3.3.2 安全性検討事項

重点調査事項を含む安全性検討事項に該当する事象の定義は、別紙 1 に示した。

3.3.2.1 重要な特定されたリスク

3.3.2.1.1 好中球数減少

IL-17 受容体 A 遺伝子欠損マウスでは好中球数の減少が認められており、これは非造血系細胞からの顆粒球コロニー形成刺激因子産生が抑制されることに起因すると考えられている (J Immunol 2008; 181:1357-64)。作用機序から本剤が好中球数を減少させる可能性は否定できないこと、臨床試験において好中球数減少の発現を認めていること、また、臨床検査値異常として Grade 3 又は Grade 4 の好中球数減少が発現していることから、本剤における医薬品リスク管理計画(RMP)の重要な特定されたリスクに設定した。

製造販売後に好中球数減少の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査 (尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症) を実施している。

本調査において、安全性解析対象症例 741 例のうち、観察期間中の最小好中球数「Grade 4 (<500/mm³)」となった症例はいなかった。観察期間中の最小好中球数「Grade 3 (<1000-500/mm³)」は 3 例に発現した。観察期間中の最小好中球数「Grade 2 (<1500-1000/mm³)」は 13 例に発現した。観察期間中の最小好中球数「Grade 1 又は正常 (≥1500/mm³)」は 630 例に発現した。

医療関係者の皆様には、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項に以下を記載して注意喚起しているため、改めてご留意いただきたい。(2022 年 06 月 17 日 (電子添文 第 4 版))

【電子添文記載状況：好中球数減少】

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.2 好中球数減少 (0.7%)

3.3.2.1.2 重篤な感染症

IL-17 シグナル経路は感染に対する生体防御機構に重要であること (Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13:587-95) が示唆されている。IL-17 シグナル経路と結核発現との関連 (J Immunol 2010; 184: 4414-22) が示唆されている。IL-17A は真菌感染及び細菌感染に対する生体防御に関与し、IL-17F は細菌感染に対する生体防御に関与するが真菌感染に対する生体防御に関与しないこと (Immunity 2010; 32:681-691、Immunity 2009; 30:108-119) が示唆されている。サルを用いたプロダルマブの非臨床毒性試験において、常在微生物 (酵母及び細菌) の異常増殖を伴う皮膚炎や角質層に菌糸体を伴う舌炎が認められた。作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は否定できないこと、臨床試験において重篤な感染症が報告されていることから、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

製造販売後に重篤な感染症の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）を実施している。本調査において、安全性解析対象症例 741 例のうち、重篤な感染症※（追跡期含む）は 34 例に発現した。副作用発現割合は 4.59%（34/741 例）であった。※感染症の副作用（「感染症および寄生虫症（SOC）」に属する副作用）

「細菌感染症（HLGT）」に属する重篤な感染症（追跡期含む）の副作用（PT）は、「蜂巣炎」6 例、「細菌性肺炎」2 例、「ヘリコバクター性胃炎」1 例であった。

「結核感染（HLT）」に属する副作用は認められなかった。

「真菌感染症（HLGT）」に属する重篤な感染症（追跡期含む）の副作用（PT）は、「食道カンジダ症」5 例、「口腔カンジダ症」2 例、「気管支肺アスペルギルス症」及び「全身性真菌症」各 1 例であった。

「ウイルス感染（HLGT）」に属する重篤な感染症（追跡期含む）の副作用（PT）は、「細気管支炎」及び「帯状疱疹」各 1 例であった。

「肝炎ウイルス感染（HLT）」に属する副作用は認められなかった。

重篤な感染症（追跡期含む）の副作用 34 例の転帰は、回復 25 例又は軽快 9 例、未回復 2 例、不明 1 例（四肢膿瘍）であり、転帰が死亡と報告された重篤な感染症（追跡期含む）の副作用はなかった。

医療関係者の皆様には、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「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」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項に以下を記載して注意喚起しているの、改めてご留意いただきたい。（2022 年 06 月 17 日（電子添文 第 4 版））

【電子添文記載状況：重篤な感染症】

1. 警告

1.2 重篤な感染症ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[8.1、11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者 [症状を悪化させるおそれがある。] [9.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

8.4 本剤投与中は生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種を行わないこと。

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 感染症（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.1 参照] 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.8%）：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。[1.2、8.1 参照]

3.3.2.1.3 活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪

大腸炎モデル動物の病態形成に IL-17 が関与することを示唆する報告（Biochem Biophys Res Commun2008; 377: 12-6、J Exp Med 2008; 205: 1063-75 等）、並びに IL-17A が保護的に作用することを示唆する報告（Nat Immunol 2009; 10: 603-9）がある。また、IL-17F は炎症性腸疾患に対する悪化に関与することを示唆する報告（Nature Immunology 2018; 19:755-765）があり、各種大腸炎モデルにおける IL-17 の作用に関する報告は一貫していない。毒性試験では本薬の腸に対する影響は認められていないが、各種大腸炎モデルを用いた薬理試験では、本薬のマウス相同抗体により病態の増悪又は治療効果の欠如が認められている。活動性クローン病患者を対象とした臨床試験においてクローン病の増悪を認めていることから、本剤における医薬品リスク管理計画（RMP）の重要な特定されたリスクに設定した。

製造販売後に活動性クローン病患者におけるクローン病増悪の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）を実施している。本調査単位期間満了日までに、該当副作用の報告はなかった。

医療関係者の皆様には、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項に以下を記載して注意喚起しているの、改めてご留意いただきたい。（2022年06月17日（電子添文 第4版））

【電子添文記載状況：活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪】

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.4 活動期のクローン病の患者クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。

3.3.2.1.4 重篤な過敏症

本剤はモノクローナル抗体であり、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症反応が発現する可能性があること、海外臨床試験において本剤群で重篤な過敏症が認められたことから、本剤における医薬品リスク管理計画（RMP）の重要な特定されたリスクに設定した。

製造販売後に重篤な過敏症の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）を実施している。本調査において安全性解析対象症例 741 例のうち、重篤な過敏症（副作用）は 2 例に発現した。副作用発現割合は 0.27%（2/741 例）であった。内訳は、「蕁麻疹」、「水疱性皮膚炎」及び「注射部位蕁麻疹」各 1 例であった（「蕁麻疹」と「注射部位蕁麻疹」の 1 例は同一症例）。

重篤な過敏症の転帰は、軽快 1 例、不明 1 例（水疱性皮膚炎）であった。

本調査単位期間満了日までにショック、アナフィラキシーの副作用の報告はなかった。

医療関係者の皆様には、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2.禁忌」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項に以下を記載して注意喚起しているの、改めてご留意いただきたい。（2022年06月17日（電子添文 第4版））

【電子添文記載状況：重篤な過敏症】

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.3 重篤な過敏症（0.02%）：アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
その他		注射部位反応(疼痛、 紅斑、出血、そう痒、 腫脹、硬結を含む)、 倦怠感	高血圧、体重増加、 発熱、過敏症

3.3.2.2 重要な潜在的リスク

3.3.2.2.1 悪性腫瘍

IL-17 シグナル経路は、血管新生誘導（Blood 2003; 101: 2620-7 等）及び炎症性サイトカインの産生亢進（Cancer Res 1999; 59: 3698-704 等）を介して、悪性腫瘍に対して促進的に作用する報告が多いものの、抑制的に作用する（Blood 2002; 99: 2114-21 等）という報告もある。サルを用いたプロダムブの6ヵ月間反復投与毒性試験において、90 mg/kg までの用量でがん原性を示唆する増殖性変化や前がん病変は認められず、免疫の恒常性や機能に影響を与えないと考えられた。臨床試験における悪性腫瘍の発現率は、一般集団と同程度であった。本剤が免疫系へ作用すること、類薬でも発現が認められていることから、事象の重篤性に鑑み、本剤における医薬品リスク管理計画（RMP）の重要な潜在的リスクに設定した。

製造販売後に悪性腫瘍の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）を実施している。本調査において、安全性解析対象症例 741 例のうち、悪性腫瘍（副作用）は 15 例に発現した。副作用発現割合は 2.02%（15/741 例）であった。治療期における副作用の内訳は、「肝細胞癌」2 例（いずれも重篤）及び「KL-6 増加」1 例（非重篤）であった。追跡期を含む副作用の内訳は、重篤な副作用として、「肝細胞癌」4 例、「膀胱癌」、「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」、「下咽頭癌」、「肺腺癌」、「食道癌」、「甲状腺乳頭癌」、「舌の悪性新生物、病期不明」、「肺の悪性新生物」及び「腎細胞癌」各 1 例、非重篤な副作用として、「基底細胞癌」、「悪性黒色腫」、「食道癌」、「節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫（MALT 型）」及び「KL-6 増加」各 1 例、重篤性不明な副作用として「リンパ腫」1 例が認められた（「下咽頭癌」、「肝細胞癌」、「食道癌」及び「肺の悪性新生物」の 1 例は同一症例。「悪性黒色腫」及び「基底細胞癌」の 1 例は同一症例）。

医療関係者の皆様には、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「1.警告」、「8.重要な基本的注意」及び「15.その他の注意」の項に以下を記載して注意喚起しているため、改めてご留意いただきたい。（2022年06月17日（電子添文 第4版））

【電子添文記載状況：悪性腫瘍】

1. 警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3 参照]

8. 重要な基本的注意

8.3 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3 参照]

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者 4,461 例（5,574.01 人年）について、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様）の発現頻度は、0.4/100 人年（23/4,461 例）であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった（標準化発生比：0.91 [95%信頼区間：0.58, 1.37]）。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100 人年（28/4,461 例）であった。体軸性脊椎関節炎（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投与された患者 148 例（163.0 人年）について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。[1.1、8.3 参照]

3.3.2.2.2 炎症性腸疾患

臨床試験において炎症性腸疾患関連事象の発現頻度は低く、「潰瘍性大腸炎」及び「クローン病」を新規発症させる懸念は示されていないと考えるが、本剤投与によりクローン病の増悪が認められたことを踏まえて、本剤における医薬品リスク管理計画（RMP）の重要な潜在的リスクに設定した。

製造販売後に炎症性腸疾患の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）を実施している。本調査単位期間満了日までに該当副作用の報告はなかった。

医療関係者の皆様には、通常のリスク最小化活動として電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項に以下を記載して注意喚起しているため、改めてご留意いただきたい。（2022 年 06 月 17 日（電子添文 第 4 版））

【電子添文記載状況：炎症性腸疾患】

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.4 活動期のクローン病の患者クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。

3.3.2.2.3 自殺／自傷行為に関連する事象

本剤と自殺／自傷行為の関連性について説明しうる作用機序は特定されていない。サルを用いたプログラムの非臨床毒性試験において、中枢神経系への影響を示唆する変化は認められていない。なお、自殺／自傷行為の評価に適切な非臨床試験系はなく、これらの評価のための試験は実施していない。本剤と自殺／自傷行為の関連性について説明しうる作用機序は特定されておらず、自殺／自傷行為の発現と本剤投与との関連を明確に示唆する情報は得られていない。しかし、観察期間及び検討例数の違い等があるものの、海外臨床試験において本剤群で認められた自殺既遂関連事象の発現率は、他の乾癬治療薬の臨床試験で認められた自殺既遂関連事象の発現率より高い傾向にあったことから、事象の重篤性に鑑み、本剤における医薬品リスク管理計画（RMP）の重要な潜在的リスクに設定した。

製造販売後に自殺／自傷行為に関連する事象の発現状況を把握するため、追加の医薬品安全性監視活動として、特定使用成績調査（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）を実施している。本調査において、安全性解析対象症例 741 例のうち、自殺及び自傷行為（副作用）は 3 例に発現した。副作用発現割合は 0.43%（3/741 例）であった。内訳は、「自殺念慮」2 例及び「自殺既遂」1 例であった（いずれも重篤）。

医療関係者の皆様には、通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項に以下を記載して注意喚起しているため、改めてご留意いただきたい。（2022 年 06 月 17 日（電子添文 第 4 版））

【電子添文記載状況：自殺／自傷行為に関連する事象】

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.3 うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。国内臨床試験において、自殺企図が 177 例中 1 例（0.6%）に報告されている。海外臨床試験において、本剤が投与された 4,625 例中 16 例（0.3%）に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3 例（0.06%）が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者^注を対象とした海外臨床試験において、211 例中 1 例（0.5%）が自殺に至ったことが報告されている。（初回承認時データ）

注）関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

3.3.2.3 重要な不足情報

該当なし。

3.3.3 安全性検討事項以外に注目すべき事象

注目すべき事象の定義を別紙 2 に示した。

3.3.3.1 MACE (Major Adverse Cardiovascular Events)

IL-17 シグナル経路は、心筋梗塞後の修復過程では炎症を誘導することにより増悪因子として働くこと (Int J Cardiol 2013; 163: 326-34、J Am Coll Cardiol 2012; 59: 420-9)、アテローム性動脈硬化症及び急性冠症候群においてはアテローム生成促進作用を有すること (Circ Res 2012; 110: 675-87、J Immunol 2010; 185:5820-7) が示唆されており、本薬はその薬理作用から、心筋リモデリング及びアテローム生成に対して保護的に作用すると考えられる。しかし、乾癬患者では心血管系疾患を合併している割合が高く、糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙、肥満等の典型的な心血管系関連事象のリスク因子の合併率も高いこと (J Am Acad Dermatol 2006; 55: 829-35) が報告されている。臨床試験における検討例数は心血管系有害事象の発現リスクを評価する上では十分とは言えなかったことから、本剤の投与が心血管系に及ぼす影響について本調査において引き続き検討した。

MACE の副作用発現状況を表 3.3.3.1-1 に示した。

本調査において、安全性解析対象症例 741 例のうち、MACE に該当する副作用は 3 例に発現した。副作用発現割合は 0.40% (3/741 例) であった。内訳は「脳梗塞」、「急性心筋梗塞」及び「狭心症」各 1 例 (いずれも重篤) であった。

表 3.3.3.1-1 MACE の副作用発現状況

	特定使用成績調査	(参考) 承認時までの状況
	心血管系障害 ^a	心血管系障害
安全性解析対象症例数	741	4802
副作用等の発現症例数	3	9
副作用等の発現割合	0.40%	0.19%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数 (発現割合)	
脳梗塞	1 (0.13%)	—
急性心筋梗塞	1 (0.13%)	—
狭心症	1 (0.13%)	4 (0.08%)

MedDRA/J version(25.0)

a : 治療期 [最長で 1 年間 (52 週間)、1 年以内に本剤投与中止した症例は中止日までの期間] の情報での集計

3.3.3.2 カンジダ症を含む真菌感染症

IL-17 シグナル経路がカンジダに対する粘膜防御の中心的な役割を担うこと (Eur J Immunol 2012; 42:2246-54、J Exp Med 2010; 207: 299-308 等) が示唆されていることを踏まえ、本剤投与時のカンジダ症を含む真菌感染症の発現リスクについて、本調査において引き続き検討した。

カンジダ症を含む真菌感染症の副作用発現状況を表 3.3.3.2-1 に示した。

カンジダ症を含む重篤な真菌感染症 (追跡期を含む) 9 例の転帰は、回復 6 例、軽快 3 例であり、転帰が死亡と報告された重篤な真菌感染症 (追跡期含む) の副作用はなかった。

表 3.3.3.2-1 カンジダ症を含む真菌感染症の副作用発現状況

	特定使用成績調査			(参考) 承認時 までの状況
	真菌感染症 (治療期 ^a)	重篤な 真菌感染症 (治療期 ^a)	重篤な 真菌感染症 (追跡期 ^b 含む)	重篤な 真菌感染症
安全性解析対象症例数	741			4802
副作用等の発現症例数	53	7	9	2
副作用等の発現割合	7.15%	0.94%	1.21%	0.04%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数 (発現割合)			
口腔カンジダ症	25 (3.37%)	2 (0.27%)	2 (0.27%)	—
足部白癬	12 (1.62%)	—	—	—
食道カンジダ症	4 (0.54%)	4 (0.54%)	5 (0.67%)	—
皮膚カンジダ	4 (0.54%)	—	—	—
体部白癬	2 (0.27%)	—	—	—
性器カンジダ症	2 (0.27%)	—	—	—
マラセチア感染	2 (0.27%)	—	—	—
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.13%)	1 (0.13%)	1 (0.13%)	—
外陰部腔カンジダ症	1 (0.13%)	—	—	—
白癬感染	1 (0.13%)	—	—	—
カンジダ感染	1 (0.13%)	—	—	—
コクシジオイデス症	—	—	—	1 (0.02%)
クリプトコッカス性髄膜炎	—	—	—	1 (0.02%)
全身性真菌症	—	—	1 (0.13%)	—

MedDRA/J version(25.0)

a : 治療期 [最長で 1 年間 (52 週間)、1 年以内に本剤投与中止した症例は中止日までの期間] の情報での集計

b : 重篤な感染症については、最大 3 年間の追跡調査を実施した。

3.3.4 安全性 : まとめ

当該期間までに集積した安全性情報を評価した結果、医薬品リスク管理計画 (RMP) 及び電子添文等の変更が必要となるような報告はなかった。

3.4 その他の安全性

3.4.1 自己投与について

本剤は2017年9月より在宅自己投与が可能となった。日本人乾癬患者における自己投与時の安全性に関する情報は限られていることから、本調査において引き続き検討した。

3.4.2 本剤投与方法別の安全性

本調査の安全性解析対象症例741例における本剤投与方法は、「医療機関における投与のみ」218例（29.42%）、「自己投与あり」523例（70.58%）であった。

本剤投与方法別の副作用発現割合は、「医療機関における投与のみ」28.90%（63/218例）、「自己投与あり」20.65%（108/523例）であった。

3.4.3 自己投与について：まとめ

当該期間までに集積した安全性情報を評価した結果、現時点において本剤を自己投与したときの安全性に特段の問題はないと考えた。

引き続き、医療関係者の皆様には、電子添文の「8.重要な基本的注意」の項に以下の記載をしているので、改めてご留意いただきたい。

【電子添文記載状況】

8. 重要な基本的注意

8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器（注射針一体型）を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器（注射針一体型）を廃棄する容器を提供すること。

別紙 1 重点調査事項を含む安全性検討事項の定義

分類	項目	定義
重要な 特定されたリスク	【重点調査事項】 好中球数減少	MedDRA PT (Ver.25.0) : 「好中球減少症」、「好中球数減少」、「好中球百分率減少」、「自己免疫性好中球減少症」、「周期性好中球減少症」、「新生児好中球減少症」、「特発性好中球減少症」、「発熱性好中球減少症」、「良性民族性好中球減少症」、「杆状核好中球数減少」、「杆状核好中球百分率減少」、「新生児白血球減少症」、「白血球減少症」、「白血球数減少」、「新生児顆粒球減少症」、「顆粒球減少症」、「顆粒球数減少」
	【重点調査事項】 重篤な感染症	MedDRA SOC (Ver.25.0) : 「感染症および寄生虫症」
	【重点調査事項】 重篤な過敏症	MedDRA SMQ コード 20000214「過敏症 (SMQ) /Hypersensitivity (SMQ)」(狭域)
重要な 特定されたリスク	活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪	MedDRA PT (Ver.25.0) : 「胃腸の炎症」、「肛門びらん」、「出血性びらん性胃炎」、「急性出血性潰瘍性大腸炎」、「大腸びらん」、「潰瘍性胃炎」、「急性食道粘膜病変」、「潰瘍性十二指腸炎」、「粘膜の炎症」、「潰瘍」、「潰瘍性出血」、「穿孔性潰瘍」、「十二指腸潰瘍修復」、「肛門潰瘍」、「穿孔性吻合部潰瘍」、「肛門直腸潰瘍」、「大腸炎」、「潰瘍性大腸炎」、「クローン病」、「十二指腸潰瘍」、「出血性十二指腸潰瘍」、「穿孔性十二指腸潰瘍」、「閉塞性十二指腸潰瘍」、「十二指腸炎」、「出血性十二指腸炎」、「小腸炎」、「腸炎」、「出血性腸炎」、「胃潰瘍」、「出血性胃潰瘍」、「閉塞性出血性胃潰瘍」、「穿孔性胃潰瘍」、「閉塞性穿孔性胃潰瘍」、「びらん性胃炎」、「胃十二指腸潰瘍」、「回腸潰瘍」、「回腸潰瘍穿孔」、「炎症性腸疾患」、「腸潰瘍」、「空腸潰瘍」、「穿孔性空腸潰瘍」、「大腸潰瘍」、「食道潰瘍」、「食道潰瘍出血」、「消化性潰瘍」、「直腸炎」、「出血性直腸炎」、「潰瘍性直腸炎」、「直腸潰瘍」、「出血性直腸潰瘍」、「小腸潰瘍」、「潰瘍性食道炎」、「肛門の炎症」、「穿孔性食道潰瘍」、「穿孔性大腸潰瘍」、「穿孔性小腸潰瘍」、「出血性胃腸潰瘍」、「びらん性大腸炎」、「消化管びらん」、「穿孔性腸潰瘍」、「出血性大腸潰瘍」、「胃腸潰瘍」、「出血性小腸潰瘍」、「穿孔性胃腸潰瘍」、「びらん性十二指腸炎」、「びらん性食道炎」、「出血性肛門潰瘍」、「サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍」、「吻合部潰瘍」、「出血性吻合部潰瘍」、「吻合部びらん」、「転移性皮膚クローン病」
重要な 潜在的リスク	炎症性腸疾患 【重点調査事項】 炎症性腸疾患（クローン病及び活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪等）	
重要な 潜在的リスク	【重点調査事項】 自殺／自傷行為に関連する事象	MedDRA SMQ コード 20000037「自殺／自傷 (SMQ) /Suicide/self-injury (SMQ)」(狭域)
	【重点調査事項】 悪性腫瘍	MedDRA SMQ コード 20000090「悪性疾患 (SMQ) /Malignancies (SMQ)」(狭域)
重要な不足情報	該当なし	

別紙 2 注目すべき事象の定義

	定義
MACE	<ul style="list-style-type: none"> ・MedDRA SMQ コード 20000043「虚血性心疾患 (SMQ) /Ischaemic heart disease (SMQ)」(狭域) ・MedDRA SMQ コード 20000063「虚血性中枢神経系血管障害 (SMQ) /Ischaemic central nervous system vascular conditions (SMQ)」(狭域) ・MedDRA SMQ コード 20000064「出血性中枢神経系血管障害 (SMQ) /Haemorrhagic central nervous system vascular conditions (SMQ)」(狭域)
カンジダ症を含む真菌感染症	<p>MedDRA HLGT (Ver.25.0) : 「真菌感染症」</p> <p>MedDRA PT (Ver.25.0) : 「血中 β-D-グルカン増加」、「β-D-グルカン異常」、「カンジダ検査陽性」、「真菌検査陽性」</p>

<<MEMO>>

製造販売元

協和キリン株式会社

東京都千代田区大手町 1-9-2

LMC1078A23E

2023 年 5 月作成