

ルミセフ皮下注 210mg シリンジに係る 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協和キリン株式会社にあります。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。

協和キリン株式会社

ルミセフ皮下注 210mg シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ルミセフ皮下注210mg シリンジ	有効成分	ブロダルマブ（遺伝子組換え）
製造販売業者	協和キリン株式会社	薬効分類	873999
提出年月		令和3年1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
好中球数減少	3	悪性腫瘍	8	なし	14
重篤な感染症	5	免疫原性	9		
活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪	6	炎症性腸疾患	10		
		自殺／自傷行為に関連する事象	12		
重篤な過敏症	7				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性		15			

↓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		頁
通常の医薬品安全性監視活動		16
追加の医薬品安全性監視活動		
特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）		17
市販直後調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）		17
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
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）		18

↓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		頁
通常のリスク最小化活動		18
追加のリスク最小化活動		
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供		18
自己投与に関する医療関係者向け資材及び患者向け資材の作成と提供		19
適正使用に関する納入前の確実な情報提供		19
市販直後調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）による情報提供		19

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和3年1月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都代田区大手町 1-9-2

氏名：協和キリン株式会社

代表取締役社長 宮本 昌志

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	2016年7月4日	薬効分類	873999
再審査期間	<u>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症：</u> 8年 <u>強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：</u> 4年	承認番号	22800AMX00441000
国際誕生日	2016年7月4日		
販売名	ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ		
有効成分	プロダルマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 シリンジ 1.5mL 中にプロダルマブ（遺伝子組換え）210 mg を含有する注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはプロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。		
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 <u>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、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎</u>		
承認条件	<ul style="list-style-type: none"> ・ <u>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症：</u> 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 ・ <u>強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎：</u> 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	<u>2020年11月27日に、既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の効能・効果で承認事項一部変更承認を取得</u>		

変更の履歴

前回提出日：
令和2年11月24日

変更内容の概要：

1. 「品目の概要」の「承認年月日」、「再審査期間」、「用法及び用量」及び「効能又は効果」、「承認条件」において、対象疾患名を追加。
2. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1 安全性検討事項」重要な特定されたリスク「好中球数減少」、「重篤な感染症」、「重篤な過敏症」及び重要な潜在的リスク「悪性腫瘍」、「免疫原性」、「炎症性腸疾患」、「自殺／自傷行為に関連する事象」において、リスクとした理由に、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治験のデータを追加。
3. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1 安全性検討事項」重要な特定されたリスク「好中球数減少」、「重篤な感染症」、「活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪」、「重篤な過敏症」及び重要な潜在的リスク「悪性腫瘍」、「炎症性腸疾患」、「自殺／自傷行為に関連する事象」において、追加の医薬品安全性監視活動として「特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）」を追加。
4. 「1 医薬品リスク管理計画の概要」の「1.1 安全性検討事項」重要な潜在的リスク「免疫原性」において、通常の医薬品安全性監視活動に「強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」を追加。
5. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の項において、「特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）」及び市販直後調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）を追加。
6. 「4 リスク最小化計画の概要」、「5.3 リスク最小化計画の一覧」の項に、「市販直後調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）による情報提供」を追加。
7. 「4 リスク最小化計画の概要」の「適正使用に関する納入前の確実な情報提供」に「整形外科及びリウマチ科等」及び「強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎」を追加。
8. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」において、特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）及び市販直後調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）の実施状況を「実施中」に変更。（軽微改訂）
9. 「5.3 リスク最小化計画の一覧」の市販直後調査において、実施状況を「実施中」に変更。（軽微改訂）

変更理由：

- 1.～7. 医薬品製造販売承認事項一部変更の承認を取得したため（記載整備を含む）
- 8.～9. 市販直後調査および特定使用成績調査の開始のため（軽微改訂）

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	
好中球数減少	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> IL-17 シグナル経路は顆粒球の生成促進や好中球の活性化等の作用を有することから、本剤が好中球数を減少させる可能性がある。 <u>乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）において、好中球数減少に関連する有害事象が 2.3%（4/177 例）に発現した。重症度は Grade 1（<基準範囲下限-1,500 /mm³）1 例、Grade 2（<1,500-1,000 /mm³）2 例及び Grade 3（<1,000-500 /mm³）1 例であった。このうち本剤との関連性が否定できない有害事象として、「好中球減少症」 1.1%（2/177 例）、「白血球数減少」 0.6%（1/177 例）が報告されている。〔承認時データの全期間〕</u> <u>乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20120102、20120103 及び 20120104 試験）導入期において、好中球数減少に関連する有害事象が本剤群で 0.8%（26/3066 例）、プラセボ群で 0.5%（4/879 例）、ウステキヌマブ群で 0.8%（5/613 例）に発現した。有害事象として、「好中球減少症」 0.6%（17/3066 例）、「白血球減少症」 0.2%（5/3066 例）、「好中球数減少」 0.2%（5/3066 例）等が報告されている。〔導入期：本剤投与開始日～12 週間〕</u> <u>乾癬患者を対象とした海外臨床試験の併合解析（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）4461 例において、臨床検査値異常として 10.8%に好中球数減少が報告されている。内訳としては、Grade 1 が 8.0%、Grade 2 が 2.3%、Grade 3 が 0.4%及び Grade 4 が 0.1%であった。〔承認時データの全期間〕</u> <u>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治験（4827-006 試験）二重盲検期において、本剤群で好中球数減少に関連する有害事象が 1.3%（1/80 例）に発現し、プラセボ群（79 例）では発現しなかった。〔承認事項一部変更（一変）申請時データの二重盲検期：投与開始～16 週間〕</u> <u>投与開始～68 週の間本剤を投与した症例において、好中球数減少に関連する有害事象が 2.0%（3/148 例）に発現し、いずれも本剤との関連性が否定できない有害事象であった。その内訳は「白血球減少症」 1.4%（2/148 例）、「好中球数減少」 0.7%（1/148 例）であった。〔一変申請時データの全期間〕</u> <p>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 <ul style="list-style-type: none"> 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） 特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に好中球数減少の発現状況をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「11.1.重大な副作用」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）及び自己投与に関する患者向け資材の作成と提供、適正使用に関する納入前の確実な情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書、資材の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

重篤な感染症

重要な特定されたりスクとした理由：

- 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が示唆されている。サルを用いたブ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。
- 乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）において、重篤な感染症が 2.8%（5/177 例）に発現した。このうち本剤との関連性が否定できない有害事象として、「蜂巣炎」1.1%（2/177 例）、「穿孔性虫垂炎」及び「感染」各 0.6%（1/177 例）が報告されている。〔承認時データの全期間〕
- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20120102、20120103 及び 20120104 試験）導入期において、重篤な感染症が本剤群で 0.5%（14/3066 例）、プラセボ群で 0.2%（2/879 例）、ウステキヌマブ群で 0.3%（2/613 例）に発現した。本剤群の内訳では、210 mg 群、140 mg 群ともに 0.5%の発現であった。〔導入期：本剤投与開始日～12 週間〕
- 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治験（4827-006 試験）二重盲検期において、本剤群で重篤な感染症が 2.5%（2/80 例）に発現し、プラセボ群（79 例）では発現しなかった。〔一変申請時データの二重盲検期：投与開始～16 週間〕
投与開始～68 週の間に本剤を投与した症例において、5.4%（8/148 例）に重篤な感染症が発現した。このうち本剤との関連性が否定できない有害事象として、「虫垂炎」、「蜂巣炎」、「憩室炎」及び「耳帯状疱疹」各 0.7%（1/148 例）が報告されている。〔一変申請時データの全期間〕

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りスクに設定した。

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
 - ― 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）
 - ― 特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）

【選択理由】

製造販売後に重篤な感染症の発現状況をより詳細に把握するため。

	<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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、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」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）及び自己投与に関する患者向け資材の作成と提供、適正使用に関する納入前の確実な情報提供を行う。 <p>【選択理由】 添付文書、資材の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • クローン病患者を対象とした海外臨床試験（20090072 試験）において、クローン病の悪化に関連する事象が本剤群で 25.0%（24/96 例）、プラセボ群で 6.3%（2/32 例）に発現した。また、クローン病患者を対象とした海外臨床試験（20100008 試験）において、26 例（38.8%）でクローン病の悪化に関連する事象の発現を認めた。クローン病に対する有効性は認められず、クローン病の増悪に関する安全性上の懸念から臨床試験は中止となった。 <p>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 of 医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> — 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） — 特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎） <p>【選択理由】 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より詳細に把握するため。</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、添付文書の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供、適正使用に関する納入前の確実な情報提供を行う。 <p>【選択理由】 添付文書、資材の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

重篤な過敏症

重要な特定されたリスクとした理由：

- 乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）において、過敏症関連の重篤な有害事象として「接触性皮膚炎」が 0.6%（1/177 例）に発現した。本剤との関連性は否定された。〔承認時データの全期間〕
- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、過敏症関連の重篤な有害事象として「血管浮腫」0.04%（2/4461 例）、「発疹」、「皮膚炎」、「接触性皮膚炎」、「紅斑」、「蕁麻疹」、「急性呼吸不全」、「アナフィラキシー反応」及び「中毒性皮疹」各 0.02%（1/4461 例）が発現した。〔承認時データの全期間〕
- 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治験（4827-006 試験）二重盲検期において、本剤群及びプラセボ群で重篤な過敏症に関連する有害事象は発現しなかった。〔承認事項一部変更（一変）申請時データの二重盲検期：投与開始～16 週間〕
投与開始～68 週の間の本剤を投与した症例で、過敏症関連の重篤な有害事象の発現はなかった。〔一変申請時データの全期間〕

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、本剤における重要な特定されたリスクに設定した。

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
 - 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）
 - 特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）

【選択理由】

製造販売後に重篤な過敏症の発現状況をより詳細に把握するため。

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、添付文書の「2.禁忌」、「11.1 重大な副作用」及び「11.2 その他の副作用」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）及び自己投与に関する患者向け資材の作成と提供、適正使用に関する納入前の確実な情報提供を行う。

【選択理由】

添付文書、資材の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。

重要な潜在的リスク

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

- IL-17 シグナル経路は、悪性腫瘍に対して促進的に作用する報告が多いものの、抑制的に作用するという報告もある。サルを用いたプロダルマブの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。
- 乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）において、悪性腫瘍が 9.0%（16/177 例）に発現した。このうち本剤との関連性が否定できない有害事象は「皮膚乳頭腫」3.4%（6/177 例）及び「化膿性肉芽腫」0.6%（1/177 例）であった。〔承認時データの全期間〕
- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、企業による評価により悪性腫瘍関連事象と判断された事象の曝露期間で調整した発現率は本剤群で 0.9/100 人年、ウステキヌマブ群で 2.6/100 人年であった。悪性腫瘍関連事象として報告された全事象（企業による評価なし）の曝露期間で調整した発現率は本剤群で 3.9/100 人年、ウステキヌマブ群で 4.6/100 人年であり、発現率に差は認められなかった。〔本剤投与開始日～52 週間〕
- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、本剤群で認められた悪性腫瘍関連事象の観察期間で調整した発現率は 0.9/100 人年（95%CI：0.68~1.20）であった。〔承認時データの全期間〕
一方、他の乾癬治療薬における悪性腫瘍関連事象の発現率は 1.429/100 人年（95%CI：1.309~1.557）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治験（4827-006 試験）二重盲検期において、本剤群及びプラセボ群で悪性腫瘍に関連する有害事象は発現しなかった。〔承認事項一部変更（一変）申請時データの二重盲検期：投与開始～16 週間〕
投与開始～68 週の間本剤を投与した症例で、悪性腫瘍関連事象の発現はなかった。〔一変申請時データの全期間〕

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、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。

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
 - 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）
 - 特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）

【選択理由】

製造販売後に悪性腫瘍の発現状況をより詳細に把握するため。

	<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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「1.警告」、「8.重要な基本的注意」及び「15.1 その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供、適正使用に関する納入前の確実な情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書、資材の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>免疫原性</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 本剤は生物学的製剤であり、外来タンパク質を注射投与するため、投与タンパク質に対する免疫反応の原因となる可能性がある。抗プロダルマブ抗体の産生に伴い、曝露低下や治療効果の減弱を引き起こす可能性がある。 • 乾癬患者を対象とした国内臨床試験及び海外臨床試験において、国内 1.7% (3/177 例)、海外 2.7% (122/4461 例) に抗プロダルマブ抗体を認めたが、いずれの被験者においても抗プロダルマブ中和抗体は陰性であり、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかった。 • <u>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治験（4827-006 試験）二重盲検期において、本剤群（80 例）では本剤投与後に抗プロダルマブ抗体を認めなかった。プラセボ群では 1.3%（1/79 例）に抗プロダルマブ抗体を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体は陰性であった。</u> [一変申請時データの二重盲検期：投与開始～16 週間] <p><u>投与開始～68 週の間</u>に本剤を投与した症例で、0.7% (1/148 例) に抗プロダルマブ抗体を認めたが、抗プロダルマブ中和抗体は陰性であり、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、0.9% (2/211 例) で抗プロダルマブ中和抗体が陽性だったが、抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかった。 <p>本剤は抗プロダルマブ抗体を産生させる可能性があること、臨床試験において抗体産生と関連すると考えられる特異的な有害事象の発現は認められなかったものの、抗プロダルマブ抗体産生が認められたことから、本剤における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（<u>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、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎</u>） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に抗プロダルマブ抗体産生の発現状況をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「15.1 その他の注意」の項に記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供、適正使用に関する納入前の確実な情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書、資材の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<p>炎症性腸疾患</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）において、炎症性腸疾患関連事象（クローン病（AMQ）、消化管の潰瘍（SMQ）又は虚血性大腸炎（SMQ））として、「上腹部痛」及び「便秘」が各 2.8%（5/177 例）、「腹痛」、「十二指腸潰瘍」、「粘膜の炎症」及び「肛門出血」が各 0.6%（1/177 例）に発現した。〔承認時データの全期間〕</u> • <u>乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、炎症性腸疾患関連事象の曝露期間で調整した発現率は本剤群で 0.7/100 人年であった。「潰瘍性大腸炎」が 2 例（0.1/100 人年）、重篤な「クローン病」が 1 例（<0.1/100 人年）に発現し、重篤な「クローン病」を発現した 1 例では治験が中止された。ウステキヌマブ群では発現しなかった。〔本剤投与開始日～52 週間〕</u> • <u>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治験（4827-006 試験）二重盲検期において、炎症性腸疾患関連の有害事象がプラセボ群 2.5%（2/79 例）、本剤群 5.0%（4/80 例）（「口腔内潰瘍形成」又は「口内炎」）に報告されているが、いずれも炎症性腸疾患に該当する報告ではなかった。〔一変申請時データの二重盲検期：投与開始～16 週間〕</u> <u>投与開始～68 週の間本剤を投与した症例において、6.8%（10/148 例）に炎症性腸疾患関連の有害事象が報告され、このうち本剤との関連性が否定できない有害事象として、「口腔内潰瘍形成」が 4.1%（6/148 例）に報告されているが、炎症性腸疾患に該当する報告はなかった。〔一変申請時データの全期間〕</u> <p>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 • 追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> — <u>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）</u> — <u>特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）</u> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後に炎症性腸疾患の発現状況をより詳細に把握するため。</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、添付文書の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項に活動期のクローン病の患者について記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供、適正使用に関する納入前の確実な情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書、資材の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

自殺／自傷行為に関連する事象

重要な潜在的リスクとした理由：

- 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。サルを用いたプロダルマブ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。
- 乾癬患者を対象とした国内臨床試験（4827-002、4827-003、4827-004 及び 4827-005 試験）において、自殺／自傷行為に関連する有害事象として「自殺企図」が 0.6%（1/177 例）で報告された。〔承認時データの全期間〕
- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、自殺／自傷行為に関連する有害事象が 0.4%（16/4461 例）に報告された。有害事象の主な内訳は「自殺既遂」2 例、「自殺企図」3 例及び「自殺念慮」9 例等であった。また、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験において、「自殺既遂」が 0.5%（1/211 例）に報告されている。〔承認時データの全期間〕
- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 試験）において、自殺／自傷行為に関連する有害事象はウステキヌマブ群で 2 例（「自殺企図」及び「自殺念慮」各 1 例）、本剤群で 7 例（「自殺既遂」、「自殺企図」、「故意の自傷行為」、「企図的過量投与」各 1 例及び「自殺念慮」3 例）に発現し、観察期間で調整した発現率はウステキヌマブ群で 0.40/100 人年、本剤群で 0.20/100 人年であった。〔本剤投与開始日～52 週間〕
- 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（20090062、20090403、20120102、20120103 及び 20120104 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 0.05/100 人年（95%CI：0.01~0.16/100 人年）であった。〔承認時データの全期間〕一方、他の乾癬治療薬の臨床試験 30 試験（28420 人年相当）で認められた自殺既遂関連事象の発現率は 0.028/100 人年（95%CI：0.012~0.055/100 人年）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治験（4827-006 試験）二重盲検期において、本剤群及びプラセボ群で自殺／自傷行為に関連する有害事象は発現しなかった。〔承認事項一部変更（一変）申請時データの二重盲検期：投与開始～16 週間〕
投与開始～68 週の間に本剤を投与した症例では、自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現はなかった。〔一変申請時データの全期間〕

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、本剤における重要な潜在的リスクに設定した。

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
 - 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）
 - 特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）

【選択理由】

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より詳細に把握するため。

	<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> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載し、注意喚起する。また、患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供、適正使用に関する納入前の確実な情報提供を行う。 <p>【選択理由】</p> <p>添付文書、資材の記載内容について確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
--	--

重要な不足情報
該当なし

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由： これまでに実施された臨床試験から、本剤の有効性は示されているが、使用実態下での有効性を検討するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査</p>
	<p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 本剤のベネフィット・リスクをより明確にするため、特定使用成績調査にて、本剤の使用実態下での有効性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討する。</p>

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： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行</p>	
追加の医薬品安全性監視活動	
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）	
<p>【安全性検討事項】 好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、自殺／自傷行為に関連する事象</p> <p>【目的】 使用実態下での（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影響を及ぼすと考えられる要因の把握（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について確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 実施期間：調査期間は2016年10月から7年（登録期間は2016年10月から3年） ・ 目標症例数：600例（安全性解析対象症例として） ・ 実施方法：中央登録方式にて実施する。本調査の実施に協力が得られた医療機関において、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。 ・ 1例あたりの観察期間：本剤投与後1年間とする。ただし、本剤の治療を終了又は中止した場合は観察期間を終了とし、追跡調査に移行する。追跡調査は本剤の投与開始日より最長3年間とする。 ・ 重点調査項目：好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、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）、悪性腫瘍、自殺／自傷行為に関連する事象 <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤投与後の発現が認められている好中球数減少、感染症等の使用実態下での長期投与時における発現状況について検討する。 ・ 国内臨床試験において1例に発現した副作用の発現頻度は0.6%であることから、0.6%の頻度で発現する未知の副作用を少なくとも1例、90%の確率で検出するためには安全性解析対象症例として383例以上必要である。また、尋常性乾癬よりも症例数が少ない病型の関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症について国内臨床試験と同程度の症例数を確保するため、600例と設定した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時。安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <p>【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】 全症例がデータ固定された後に作成した安全性定期報告書を基に最終報告書を作成し、医療機関に情報提供する。</p> <p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重点調査項目について好発時期やリスク要因が明確になった場合や、その他の副作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合、添付文書の改訂要否及び新たな資料の作成要否を検討する。 	

	<ul style="list-style-type: none"> 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否及びリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 <u>好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、炎症性腸疾患、悪性腫瘍、自殺／自傷行為に関連する事象</u></p> <p>【目的】 <u>本調査は、強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象に、本剤の使用実態下での長期投与時の安全性（副作用・感染症発現状況、安全性検討事項、安全性に影響を及ぼす要因等）について検討することを主な目的とする。また、有効性の情報を収集することを副次的な目的とする。</u></p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 実施期間：<u>調査期間は新効能又は効果承認時から3.5年（登録期間は新効能又は効果承認時から2年）</u> 目標症例数：<u>20例（安全性解析対象症例として）</u> 実施方法：<u>本調査の実施に協力が得られた医療機関において、調査の対象となる患者の全例を登録する。（中央登録方式）</u> 1例あたりの観察期間：<u>本剤投与後52週間とするが、登録期間内の本剤投与開始時期により最大で78週間とする。ただし、本剤の治療を終了又は中止した場合は中止後4週までとする。</u> <p>【実施計画の根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は、乾癬領域において国内外で使用実績があり一定数の安全性情報が集積されているが、日本人の強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者への使用経験は限定的であり、使用実態下においては臨床試験で除外された背景を持つ患者に投与される可能性もあるため、製造販売後調査にて本剤が投与された患者の背景等を確認し、安全性情報を補完する。症例数設定については本邦における本剤の推定使用患者数と実施可能性を考慮し、20例を目標症例数として設定した。 <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 <u>安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性情報について定期的に検討を行うため。</u></p> <p>【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】 <u>全症例のデータが固定された後に作成した安全性定期報告書を基に最終報告書を作成し、医療機関に情報提供する。</u> <u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項についてリスク要因等が明確になった場合には、添付文書の改訂要否及び新たな資材の作成要否を検討する。 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否及びリスク最小化計画の策定要否について検討を行う。
<p>市販直後調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）</p>	
	<p>実施期間：<u>承認時から6ヵ月間</u> <u>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内</u></p>

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

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）	
	2 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査を参照。 特定使用成績調査で収集する 600 例について、有効性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因を検討する。

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	
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 <ul style="list-style-type: none">重要な特定されたリスク：好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、免疫原性、炎症性腸疾患、自殺／自傷行為に関連する事象 【目的】 <p>本剤の安全性の包括的な情報、各検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。</p> 【具体的な方法】 <ul style="list-style-type: none">納入時に MR が提供、説明し、資材の活用を依頼する。企業ホームページに掲載する。 【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>調査・試験結果が得られた各時点において、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p>

自己投与に関する医療関係者向け資材及び患者向け資材の作成と提供

【安全性検討事項】

重要な特定されたリスク：好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症

【目的】

本剤を患者が適切に自己投与するための情報（自己投与方法、本剤投与による危険性と対処法等）を提供する。

【具体的な方法】

- MR は、医療関係者に対して関連資材（添付文書、適正使用ガイド、患者向け資材（「ルミセフ®による治療を受ける方へ」及び「自己注射ガイドブック」））を提供し、これらの資材を用いて自己投与開始前に患者に十分な教育、訓練、指導を行うことを説明し、理解を得る。
- 企業ホームページに掲載する。

【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】

調査・試験結果が得られた各時点において、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、また自己投与に関連する新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、追加の資材作成等を検討する。

適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【安全性検討事項】

- 重要な特定されたリスク：好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪
- 重要な潜在的リスク：悪性腫瘍、免疫原性、炎症性腸疾患、自殺／自傷行為に関連する事象

【目的】

本剤の作用機序等から懸念される安全性について、各施設での本剤使用前に情報提供を行い、有害事象の発現又は重篤化回避のための理解を促すため。また、適正使用情報として本剤の投与対象に関する注意についても情報提供を行う。

【具体的な方法】

本剤は、主な診療科である皮膚科、整形外科及びリウマチ科等と、重篤な感染症の診断・治療が可能な専門科との協力の下で、重篤な感染症の予防・早期発見等が図れるよう、徹底した対策を講じることが重要であることから、以下の対応を行う。

- 本剤の納入前に、納入予定施設を訪問し、処方予定医師に対し、本剤の使用にあたっては、尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の治療及び本剤の安全性プロファイルや副作用発現時の対応について、十分な知識を持つことの重要性を説明し、理解を得る。
- 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事の重要性を説明し、理解を得る。
- 協力体制を構築する場合は、具体的な協力先や医師名を確認し、協力先医師に対しても訪問し、本剤の安全性情報と副作用発現時の対処法を説明し、理解を得る。

【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】

該当なし

市販直後調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）による情報提供

【期間】承認から6ヵ月間

【評価、報告の予定時期】承認時から8ヵ月以内

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 ¹⁾ の医薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告より報告される有害事象症例の評価。				
追加 ²⁾ 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（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	該当せず	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み （2017年5月提出）
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）	600例/600例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	最終報告書 （調査期間終了1年後を予定）
製造販売後臨床試験（4827-005試験）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	設定なし （最大被験者数は4827-003試験又は4827-004試験を完了した被験者数）	試験終了時	終了	作成済み （2018年3月提出）
特定使用成績調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）	20例/20例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・安全性定期報告時 ・再審査申請時
市販直後調査（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）	該当せず	承認から6ヵ月後	実施中	承認から8ヵ月以内

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
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）	600例/600例	・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時	実施中	最終報告書 （調査期間終了1年後を予定）

製造販売後臨床試験 (4827-005 試験) (尋常性乾癬、関節症 性乾癬、膿疱性乾癬、 乾癬性紅皮症)	設定なし (最大被験者数 は 4827-003 試験 又は 4827-004 試 験を完了した被 験者数)	試験終了時	終了	作成済み (2018年3月 提出)
---	--	-------	----	-------------------------

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供。 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(尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)による情報提供	承認から6ヵ月後	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	安全性定期報告書提出時 添付文書改訂時	実施中
自己投与に関する医療関係者向け資材(適正使用ガイド)及び患者向け資材(ルミセフ®による治療を受ける方へ、自己注射ガイドブック)の作成と提供	安全性定期報告書提出時 添付文書改訂時	実施中
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	該当なし	実施中