

**コセンテックス皮下注 150 mg ペン,
コセンテックス皮下注 300 mg ペン,
コセンテックス皮下注 75 mg シリンジに係る
医薬品リスク管理計画書**

ノバルティス ファーマ株式会社

コセンティクス皮下注 150 mg ペン、
コセンティクス皮下注 300 mg ペン、
コセンティクス皮下注 75 mg 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 | ①コセンティクス皮下注150 mg ペン ②コセンティクス皮下注300 mg ペン ③コセンティクス皮下注75 mg シリンジ | 有効成分 | セクキヌマブ (遺伝子組換え) |
| 製造販売業者 | ノバルティス ファーマ株式会社 | 薬効分類 | 399 |
| 提出年月日 | | 令和5年11月22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】 |
| 重篤な感染症 | 悪性腫瘍 | なし |
| 好中球数減少 | 心血管・脳血管系事象 | |
| 過敏症反応 | 免疫原性 | |
| 炎症性腸疾患 | 結核 | |
| 紅皮症 (剥脱性皮膚炎) | 自殺/自傷行為に関連する事象 | |
| | 間質性肺炎 | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| 使用実態下での尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 及び膿疱性乾癬患者における有効性 | | |

↓ 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 |
| 特定使用成績調査 (尋常性乾癬, 関節症性乾癬及び膿疱性乾癬 [小児]: L1401調査) |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| 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 |
| 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 (資材名: 適正使用ガイド) |
| 自己投与に関する, 医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布 (資材名: 自己注射ガイドブック) |
| 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|---|
| 承認年月日 | ①2016年9月13日 ②2022年9月9日 ③2021年9月27日 | 薬効分類 | 399 |
| 再審査期間 | 1) 2014年12月26日～ 2022年12月25日 2) 3) 4) – 1) 2) [小児] 2021年9月27日～ 2025年9月26日 | 承認番号 | ①22800AMX00672000 ②30400AMX00400000 ③30300AMX00446000 |
| 国際誕生日 | 2014年12月26日 | | |
| 販売名 | ① コセンティクス皮下注 150 mg ペン ② コセンティクス皮下注 300 mg ペン ③ コセンティクス皮下注 75 mg シリンジ | | |
| 有効成分 | セクキヌマブ（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤形 | ① 1 シリンジ中セクキヌマブ（遺伝子組換え） 150.0 mg を含有する ② 1 シリンジ中セクキヌマブ（遺伝子組換え） 300.0 mg を含有する ③ 1 シリンジ中セクキヌマブ（遺伝子組換え） 75.0 mg を含有する | | |
| 用法及び用量 | <p>尋常性乾癬，関節症性乾癬，膿疱性乾癬</p> <p>通常，成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として，1 回 300 mg を，初回，1 週後，2 週後，3 週後，4 週後に皮下投与し，以降，4 週間の間隔で皮下投与する。また，体重により，1 回 150 mg を投与することができる。</p> <p>通常，6 歳以上の小児にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として，体重 50 kg 未満の患者には 1 回 75 mg を，体重 50 kg 以上の患者には 1 回 150 mg を，初回，1 週後，2 週後，3 週後，4 週後に皮下投与し，以降，4 週間の間隔で皮下投与する。なお，体重 50 kg 以上の患者では，状態に応じて 1 回 300 mg を投与することができる。</p> <p>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> | | |

| | |
|--------|---|
| | 通常，成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として，1 回 150 mg を，初回，1 週後，2 週後，3 週後，4 週後に皮下投与し，以降，4 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 1) 尋常性乾癬，関節症性乾癬，2) 膿疱性乾癬，3) 強直性脊椎炎， 4) X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎 |
| 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. 感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について十分な検討が必要であることから，適切な製造販売後調査を実施すること。 |
| 備考 | |

| 変更の履歴 | |
|---|--|
| 前回提出日：2023 年 4 月 19 日 | |
| 変更内容の概要： | |
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 品目の概要の項目名「含量及び剤型」を「含量及び剤形」に変更（軽微な変更） 2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」及び「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」から，製造販売後臨床試験（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔小児〕：A2310 試験）を削除。 3. 「1.1 安全性検討事項」，「2. 医薬品安全性監視計画の概要」から特定使用成績調査（長期）（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A1401 調査，膿疱性乾癬〔成人〕：A1402 調査）及び一般使用成績調査（適応症：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：H1401 調査）を削除。 4. 「1.2 有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由」を「なし」に変更。 5. 「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」から特定使用成績調査（長期）（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A1401 調査，膿疱性乾癬〔成人〕：A1402 調査）を削除。 6. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」で特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A1401 調査）及び特定使用成績調査（膿疱性乾癬〔成人〕：A1402 調査）及び一般使用成績調査（適応症：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：H1401 調査）の実施状況及び報告書の作成予定日を変更。 7. 「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」で特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A1401 調査）及び特定使用成績調査（膿疱性乾癬〔成人〕：A1402 調査）の実施状況及び報告書の作成予定日を変更。 | |

8. 医療関係者向け資材「適正使用ガイド」に、乾癬における生物学的製剤の使用のガイダンス及び電子添文の改訂箇所を反映，及び自己注射ガイドブックに追記したコセンテックス皮下注 75 mg シリンジの注射の準備に関連する注意事項を追記。

変更理由：

1. 通知に基づく様式変更
2. 再審査・再評価に係る製造販売後臨床試験の分類である「安全性検討事項や有効性に関する検討事項の検討を目的とすると機構が判断した製造販売後臨床試験」に合致しないため。
- 3~7. 調査を終了したため。
8. 乾癬における生物学的製剤の使用のガイダンス，電子添文，及び自己注射ガイドブックの改訂のため。

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 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">● 本剤はインターロイキン-17 (IL-17) に対するヒト免疫グロブリン G (IgG) 1κ モノクローナル抗体であり、IL-17 に結合し IL-17 の受容体への結合を阻害することにより、その活性を中和する。生物学的製剤の投与に伴う免疫調整は、重篤な感染症を引き起こす可能性がある。● プラセボ対照試験併合（成人の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験の 12 週データ）での重篤な感染症（感染症および寄生虫症）の発現率は、本剤 150 mg 群 0.1% (1/692) ，本剤 300 mg 群 0.1% (1/690) ，プラセボ群 0.3% (2/694) であった。エタネルセプト群 (0/323) での発現はなかった。● 成人全乾癬併合（尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験の 52 週データ）での重篤な感染症の発現率は、本剤 150 mg 併合群（導入投与期から本剤 150 mg を投与した被験者，維持投与期にプラセボから本剤 150 mg に切り替えた被験者及び A2304 試験で再発開始時に 150 mg を投与した被験者のデータ）0.86% (12/1395) 及び本剤 300 mg 併合群（導入投与期から本剤 300 mg を投与した群，維持投与期にプラセボから本剤 300 mg に切り替えた群及び A2304 試験で再発開始時に 300 mg を投与した被験者のデータ）1.13% (16/1410) であり，エタネルセプト群 1.2% (4/323) と同程度，プラセボ群 0.3% (2/793) よりも高かった。● 小児全乾癬併合 [重症の局面型皮疹を有する 6 歳以上 18 歳未満の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験 (A2310 試験) の 52 週データ及び中等症から重症の局面型皮疹を有する 6 歳以上 18 歳未満の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験 (A2311 試験) の 24 週データ] での重篤な感染症の発現率は、本剤群 2.5% (5/198) ，エタネルセプト群 2.4% (1/41) であった。● 強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 (F2310 試験) での重篤な感染症は、本剤投与 16 週後の本剤 150 mg 群及びプラセボ群では発現を認めなかった。投与 156 週後の重篤な感染症の発現率は本剤 150 mg 群で 0.9% (1/111) であった。● 強直性脊椎炎患者 30 名を対象とした国内臨床試験 (H1301 試験) では、本剤 150 mg 群で投与 52 週後（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）までに重篤な感染症の発現を認めなかった。● 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第 III 相臨床試験 (H2315 試験) では、投与 52 週のデータカットオフ日（最後の被験者が 52 週後の |

| | |
|--------|---|
| | <p>評価を終えた時点)までの重篤な感染症の発現率は、本剤 150 mg 導入投与群で 2.7% (5/185) , プラセボ群で 0.5% (1/186) であった。</p> <p>適応症問わず、臨床試験においてセクキヌマブ投与時の重篤な感染症の発現率は低いものの、本剤の投与により感染症が重篤化する可能性は否定できないため、重要な特定されたリスクとした。</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（適応症：尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401 調査） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 重篤な感染症の発現状況を把握する。 ● 発現した重篤な感染症の臨床的特徴を把握する。 ● リスクのある患者を把握する。 ● 本剤及び併用薬の使用状況を把握する。 ● 好中球数減少との関連性を評価する。 |
| | <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、電子添文の「警告」に重篤な感染症発現への注意、「禁忌」に重篤な感染症の患者、「重要な基本的注意」に重篤な感染症発現時の適切な処置の指示、「重大な副作用」に重篤な感染症を記載するとともに、患者向医薬品ガイドにも記載し注意喚起を行う。 ● 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"> ● 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド） ● 自己投与に関する、医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布（資材名：自己注射ガイドブック） ● 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>臨床試験及び製造販売後における重篤な感染症の発現状況に関する情報を医療関係者に対し提供し、適正使用に関する理解を促す。</p> |
| 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 は自然免疫系細胞で発現し、IL-17 の阻害により好中球の産生及び遊走が抑制され、末梢血中の好中球数が減少する可能性がある。また、IL-17 pathway を標的とする他剤の臨床試験で好中球減少が報告されている。 |

- プラセボ対照試験併合（成人の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験の 12 週データ）での好中球減少関連事象の発現率は、本剤 150 mg 群 0.3% (2/692) ，本剤 300 mg 群 0.6% (4/690) で、エタネルセプト群 0.6% (2/323) と同程度であり、プラセボ群 (0/694) での発現はなかった。
- 成人全乾癬併合での好中球減少関連事象の発現率は、本剤 150 mg 併合群 1.08% (15/1395) ，本剤 300 mg 併合群 1.13% (16/1410) で、エタネルセプト群 1.5% (5/323) と同程度であった。
- 小児全乾癬併合での好中球減少関連事象の発現率は、本剤群 4.5% (9/198) ，エタネルセプト群 2.4% (1/41) であった。
- 強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（F2310 試験）での好中球減少関連事象は、本剤投与 16 週後の本剤 150 mg 群及びプラセボ群では発現を認めなかった。投与 156 週後の好中球減少関連事象の発現率は本剤 150 mg 群で 1.8% (2/111) であった。
- 強直性脊椎炎患者 30 名を対象とした国内臨床試験（H1301 試験）では、本剤 150 mg 群で投与 52 週後（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）の好中球減少関連事象の発現率は 6.7% (2/30) であった。
- 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第 III 相臨床試験（H2315 試験）では、投与 52 週のデータカットオフ日（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）までの好中球減少関連事象の発現率は、本剤 150 mg 導入投与群で 1.1% (2/185) ，プラセボ群で 1.6% (3/186) であった。

本剤の作用機序により好中球数が減少する可能性がある。成人乾癬を対象とした臨床試験で、好中球数減少の発現がプラセボ群よりも本剤投与群で高く、強直性脊椎炎を対象とした臨床試験、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臨床試験及び局面型皮疹を有する小児乾癬を対象とした臨床試験でも本剤投与群で好中球数減少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（適応症：尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401 調査）

【選択理由】

- 好中球数減少の発現頻度，重篤度等，発現状況を把握する。
- リスクのある患者を把握する。
- 本剤及び併用薬の使用状況を把握する。
- 重篤な感染症との関連性を評価する。

| | |
|--------------|---|
| | <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、電子添文の「重大な副作用」の項及び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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド） • 自己投与に関する、医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布（資材名：自己注射ガイドブック） • 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>医療関係者及び患者に対し情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。</p> |
| <p>過敏症反応</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"> • プラセボ対照試験併合（成人の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験の 12 週データ）での過敏症の発現率は、本剤 150 mg 群 4.5% (31/692) 及び本剤 300 mg 群 4.5% (31/690) でプラセボ群 1.3% (9/694) と比べて高く、エタネルセプト群 4.6% (15/323) と同程度であった。 • 成人全乾癬併合での過敏症の有害事象発現率は、本剤 150 mg 併合群 8.24% (115/1395) ，本剤 300 mg 併合群 9.36% (132/1410) で、エタネルセプト群 8.4% (27/323) と同程度であった。 • 小児全乾癬併合での過敏症の発現率は、本剤群 10.1% (20/198) ，エタネルセプト群 12.2% (5/41) であった。 • 強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（F2310 試験）での過敏症の発現率は、本剤投与 16 週後の本剤 150 mg 群で 4.2% (3/72) ，プラセボ群で 5.4% (4/74) であった。投与 156 週後の発現率は本剤 150 mg 群で 10.8% (12/111) であった。 • 強直性脊椎炎患者 30 名を対象とした国内臨床試験（H1301 試験）では、本剤 150 mg 群で投与 52 週後（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）の過敏症の発現率は 30.0% (9/30) であった。 • 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第 III 相臨床試験（H2315 試験）では、投与 52 週のデータカットオフ日（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）までの過敏症の発現率は、本剤 150 mg 導入投与群で 10.3% (19/185) ，プラセボ群で 4.3% (8/186) であった。 <p>一般に抗体医薬品等の蛋白質製剤を注射した場合、過敏症反応を引き起こす可能性があることが報告されている。また、成人乾癬を対象とした臨床試験で、過敏症の発現がプラセボ群より本剤投与群で高く、強直性脊椎炎を対象とした臨床試験、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臨床試験及び局面型皮疹を有する小児乾癬</p> |

| | |
|---------------|---|
| | <p>を対象とした臨床試験でも本剤投与群で過敏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（適応症：尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401 調査） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 過敏症反応の発現頻度，重篤度等，発現状況を把握する。 • 発現した過敏症の特徴について把握する。 • リスクのある患者を把握する。 <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，電子添文の「禁忌」，「重大な副作用」及び「その他の副作用（蕁麻疹）」の項及び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，以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド） • 自己投与に関する，医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布（資材名：自己注射ガイドブック） • 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>医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促す。</p> |
| <p>炎症性腸疾患</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"> • プラセボ対照試験併合（成人の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験の 12 週データ）での炎症性腸疾患の発現率は，本剤 150 mg 群 0.1% (1/692)，本剤 300 mg 群 0.1% (1/690)，エタネルセプト群 0.3% (1/323) でいずれの投与群でも 0.3%以下であり，投与群間で発現率に明らかな違いはみられなかった。プラセボ群 (0/694) での発現はなかった。 • 成人全乾癬併合での炎症性腸疾患の発現率は，本剤 150 mg 併合群 0.29% (4/1395)，本剤 300 mg 併合群 0.21% (3/1410)，エタネルセプト群 0.3% (1/323) でいずれの投与群も 0.3%以下であり，投与群間で発現率に明らかな違いはみられなかった。プラセボ群 (0/793) での発現はなかった。 • クロウン病患者を対象とした臨床試験（A2202 試験）での，クロウン病の悪化の発現率は，本剤投与群 20.5% (95%CI; 9.3 – 36.5%, 8/39)，プラセボ群 15.0% (95%CI; 3.2 – 37.9%, 3/20) であった。 |

- プラセボ対照試験併合及び全乾癬併合で、いずれの投与群とも炎症性腸疾患の発現率は0.3%以下であったが、クローン病患者対象の試験でプラセボ群及び本剤投与群の両群でクローン病の悪化が報告されている。
- 小児全乾癬併合での炎症性腸疾患の発現率は、本剤群では0.5% (1/198) , エタネルセプト群では発現を認めなかった。
- 強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 (F2310 試験) での炎症性腸疾患は、投与 16 週後の本剤 150 mg 群及びプラセボ群では発現を認めなかった。投与 156 週後の炎症性腸疾患の発現率は、本剤 150 mg 群で 2.7% (3/111) であった。
- 強直性脊椎炎患者 30 名を対象とした国内臨床試験 (H1301 試験) では、本剤 150 mg 群で投与 52 週後 (最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点) の炎症性腸疾患の発現率は 3.3% (1/30) であった。
- 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第 III 相臨床試験 (H2315 試験) では、投与 52 週のデータカットオフ日 (最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点) までの炎症性腸疾患の発現率は、本剤 150 mg 導入投与群で 1.6% (3/185) であり、プラセボ群では炎症性腸疾患の発現を認めなかった。

クローン病を含む炎症性腸疾患の原因は確定しておらず、消化管内の免疫系の異常反応が生じていると考えられている。IL-17 は、消化管を介した細菌感染に対し、腸管粘膜を保護し、クローン病や潰瘍性大腸炎等の病態に重要な役割を担っている可能性がある。本剤が IL-17 を阻害するため、理論的に炎症性腸疾患の病態へ影響を及ぼす可能性を否定できない。活動期のクローン病患者を対象とした本剤の臨床試験において、プラセボ群と比較し本剤群でクローン病の症状が悪化する傾向が認められたこと、国内で本剤との因果関係が否定できない炎症性腸疾患の症例報告が集積したことから、重要な特定されたリスクとした。

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 (適応症：尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401 調査)

【選択理由】

- 炎症性腸疾患の発現頻度，重篤度等発現状況を把握する。
- 発現した炎症性腸疾患の特徴，転帰について把握する。
- リスクのある患者を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

| | |
|--------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に炎症性腸疾患の患者及び「重大な副作用」の項に炎症性腸疾患を記載するとともに、患者向医薬品ガイドにも記載し注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド） ● 自己投与に関する、医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布（資材名：自己注射ガイドブック） ● 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 製造販売後の当該事象の集積状況に応じ、適切な安全確保措置をとる。</p> |
| <p>紅皮症（剥脱性皮膚炎）</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"> ● 成人の乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした本剤の臨床試験併合（データカットオフ日：2018年12月25日）において、剥脱性皮膚炎の発現は、本剤群（11369例）及びプラセボ群（1390例）ともなかった。一方、全身性剥脱性皮膚炎の曝露期間で調整した100人年あたりの発現率は、本剤群で0.02（95%CI: 0.00-0.05）、プラセボ群で0.27（95%CI: 0.01-1.48）であった。 ● 小児全乾癬併合では、本剤群及びエタネルセプト群で剥脱性皮膚炎及び全身性剥脱性皮膚炎の発現を認めなかった。 ● 強直性脊椎炎患者を対象とした本剤の臨床試験（データカットオフ日：2018年12月25日）において、剥脱性皮膚炎及び全身性剥脱性皮膚炎の発現は、本剤群（1531例）及びプラセボ群（547例）ともなかった。 ● 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第III相臨床試験（H2315試験）において、投与52週のデータカットオフ日（最後の被験者が52週後の評価を終えた時点）までに、剥脱性皮膚炎及び全身性剥脱性皮膚炎の発現は、本剤150mg導入投与群及びプラセボ群ともなかった。 <p>本剤の臨床試験において本剤による剥脱性皮膚炎のリスク増加は認められていないが、国内外の製販後において本剤との因果関係が否定できない紅皮症（剥脱性皮膚炎）の報告が集積されていることから、重要な特定されたリスクとした。</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（適応症：尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401調査） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 紅皮症（剥脱性皮膚炎）の発現頻度，重篤度等について把握する。 |

- 発現した紅皮症（剥脱性皮膚炎）の特徴について把握する。

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、電子添文の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに紅皮症（剥脱性皮膚炎）を記載し注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド）
 - 自己投与に関する、医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布（資材名：自己注射ガイドブック）
 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

【選択理由】

医療関係者に対して情報提供を行い、適正使用に関する理解を促す。

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：

- プラセボ対照試験併合（成人の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験の 12 週データ）での悪性腫瘍（「悪性および詳細不明の腫瘍」又は「皮膚および詳細不明の腫瘍」に該当する有害事象）の発現率は、本剤 150 mg 群、本剤 300 mg 群とプラセボ群でいずれも 0.5%未満であり、同程度であった。エタネルセプト群では悪性腫瘍の発現はなかった。
- 成人全乾癬併合での悪性腫瘍の発現率は、本剤 150 mg 併合群、本剤 300 mg 併合群、エタネルセプト群及びプラセボ群でいずれも 1%未満と低く、投与群間で同程度であった。
- 小児全乾癬併合では、本剤群及びエタネルセプト群で悪性腫瘍の発現を認めなかった。
- 強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（F2310 試験）での悪性腫瘍の発現率は、本剤投与 16 週後の本剤 150 mg 群で 1.4%（1/72）であり、プラセボ群では発現を認めなかった。投与 156 週後では本剤 150 mg 群で 1.8%（2/111）であった。
- 強直性脊椎炎患者 30 名を対象とした国内臨床試験（H1301 試験）では、本剤 150 mg 群で投与 52 週後（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）の悪性腫瘍の発現率は 3.3%（1/30）であった。
- 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第 III 相臨床試験（H2315 試験）では、投与 52 週のデータカットオフ日（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）までに本剤 150 mg 導入投与群及びプラセボ群で悪性腫瘍の発現を認めなかった。

本剤を投与した臨床試験での発現は稀であったが、本剤が免疫調節作用を有することより、重要な潜在的リスクとした。

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（適応症：尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401 調査）

【選択理由】

- 悪性腫瘍の発現頻度，重篤度等，発現状況を把握する。
- 発現した悪性腫瘍の特徴について把握する。
- リスクのある患者を把握する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

| | |
|-------------------|--|
| | <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、電子添文の「警告」に悪性腫瘍発現の報告があること、「重要な基本的注意」の項に悪性腫瘍発現への注意を記載するとともに、患者向医薬品ガイドに悪性腫瘍発現の報告があることを記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド）を実施する。 • 製造販売後の当該事象の集積状況、文献等情報、海外規制情報等について、総合的に検討し、安全確保措置について検討する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の当該事象の集積状況に応じ、適切な安全確保措置をとる。</p> |
| <p>心血管・脳血管系事象</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ対照試験併合（成人の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験の 12 週データ）での心血管・脳血管関連事象の発現率は、本剤 150 mg 群 1.0% (7/692) ，本剤 300 mg 群 0.4% (3/690) ，プラセボ群 1.6% (11/694) ，エタネルセプト群 1.9% (6/323) であった。 • 成人全乾癬併合での心血管・脳血管関連事象の発現率は、本剤 150 mg 併合群 2.15% (30/1395) ，本剤 300 mg 併合群 2.70% (38/1410) ，エタネルセプト群 4.3% (14/323) ，プラセボ群 1.6% (13/793) であった。 • 小児全乾癬併合での心血管・脳血管関連事象の発現率は、本剤群 2.0% (4/198) ，エタネルセプト群 2.4% (1/41) であった。 • 強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（F2310 試験）での心血管・脳血管関連事象は、本剤投与 16 週後の本剤 150 mg 群及びプラセボ群では発現を認めなかった。投与 156 週後の心血管・脳血管関連事象の発現率は、本剤 150 mg 群で 5.4% (6/111) であった。 • 強直性脊椎炎患者 30 名を対象とした国内臨床試験（H1301 試験）では、本剤 150 mg 群で投与 52 週後（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）の心血管・脳血管関連事象の発現率は 3.3% (1/30) であった。 • 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第 III 相臨床試験（H2315 試験）では、投与 52 週のデータカットオフ日（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）までの心血管・脳血管関連事象の発現率は、本剤 150 mg 導入投与群で 1.6% (3/185) ，プラセボ群で 2.2% (4/186) であった。 <p>本剤投与群で、心血管・脳血管関連事象の発現が認められたことから、重要な潜在的リスクとした。</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 |

| | |
|-------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> 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（適応症：尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401 調査） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> 心血管・脳血管系事象の発現頻度，重篤度等，発現状況を把握する。 本剤投与状況及び本剤との関連性について評価する。 |
| | <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"> 製造販売後の当該事象の集積状況，文献等情報，海外規制情報等について，総合的に検討し，安全確保措置について検討する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の当該事象の集積状況に応じ，適切な安全確保措置をとる。</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"> セクキヌマブはヒト mAb（Monoclonal Antibody，モノクローナル抗体）であるため，免疫反応の発現の可能性は低いと考えられるが，蛋白質製剤の注射投与は，免疫反応の原因となる可能性がある。一般的に，ヒト mAb で，免疫原性（抗薬剤抗体）の発現率は1～4%であるとされている。また，中和抗体を産生した場合には，治療の効果減弱を引き起こす可能性がある。 第 III 相試験で本剤が投与された 2842 名の免疫原性が評価された。治験薬投与後の発現率は 0.4%（10/2842）であった。いずれの被験者でも抗セクキヌマブ抗体の発現は一時的で，抗セクキヌマブ抗体の抗体価は低かった。抗セクキヌマブ抗体が陽性の被験者のうち，中和抗体が陽性の被験者は 150 mg 併合群の 3 名であった。また，治験薬投与後の抗セクキヌマブ抗体が陽性の 10 名の被験者に効果減弱は認められず，重篤又は中止に至った有害事象の発現も認められなかった。 小児全乾癬併合では，抗セクキヌマブ抗体が陽性を示した被験者は認められず，免疫原性に関連する有害事象の発現は認められなかった。 強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験で，抗セクキヌマブ抗体は 12 名（12/1192，1.0%）に認められたが，中和抗体は認められなかった。強直性脊椎炎患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（F2310 試験）での免疫原性に関連する有害事象の発現率は，投与 156 週後の本剤 150 mg 群で 18.0%（20/111）であった。 強直性脊椎炎患者 30 名を対象とした国内臨床試験（H1301 試験）の本剤 150 mg 群で投与 52 週後（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）までに，免疫原性に関連する有害事象の発現を認めなかった。 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第 III 相臨床試験（H2315 試験）では，投与 52 週のデータカットオフ日（最後の被験者が 52 週後の |

| | |
|----|---|
| | <p>評価を終えた時点)までに抗セクキヌマブ抗体が陽性を示した被験者は認められず、免疫原性に関連する有害事象の発現は認められなかった。</p> <p>治験薬投与後に抗セクキヌマブ抗体が陽性であった被験者で、効果減弱や重篤又は中止に至った有害事象の発現は認められていないものの、抗セクキヌマブ抗体が認められていることより、重要な潜在的リスクとした。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 抗セクキヌマブ抗体の発現と関連する有害事象の発現頻度、重篤度等発現状況を把握する。 • リスクのある患者を把握する。 • 本剤投与との関連性について評価する <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、電子添文の「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、医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の当該事象の集積状況に応じ、適切な安全確保措置をとる。</p> |
| 結核 | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • プラセボ対照試験併合（成人の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相プラセボ対照比較試験の 12 週データ）及び成人全乾癬併合、小児全乾癬併合、強直性脊椎炎患者を対象とした外国及び国内第 III 相臨床試験（F2310 試験、H1301 試験）、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第 III 相臨床試験（H2315 試験）で、本剤投与中に新たな結核の発現、潜伏結核の活性化の報告はなかった。 <p>IL-17 が結核に対する感染防御の役割を担うとする報告（Okamoto Yoshida et al. 2010, Freches et al. 2013, O'Garra et al. 2013）もあること、また、本剤の臨床試験で検討した症例数は結核の発現リスクを評価する上で十分とはいえないことから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>【参考文献】</p> <p>Okamoto Yoshida Y, Umemura M, Yahagi A, et al. (2010) Essential role of IL-17A in the formation of a mycobacterial infection-induced granuloma in the lung. <i>J Immunol</i>; 184(8):4414-22.</p> |

| | |
|--|---|
| | <p>Freches D, Korf H, Denis O, et al. (2013) Mice genetically inactivated in interleukin-17A receptor are defective in long-term control of Mycobacterium tuberculosis infection. <i>Immunology</i>; 140(2):220-31.</p> <p>O'Garra A1, Redford PS, McNab FW, et al. (2013) The immune response in tuberculosis. <i>Annu Rev Immunol</i>; 31:475-527.</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（適応症：尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401 調査） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 結核の新規発現又は潜在結核の活性化の発現頻度，重篤度等発現状況を把握する。 <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，電子添文の「禁忌」に活動性結核の患者を，「特定の背景を有する患者に関する注意」に結核の既往歴を有する患者を，「重要な基本的注意」に本剤投与前に結核感染の確認を要することを記載するとともに，患者向医薬品ガイドにも記載し注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し情報提供を行い，適正使用に関する理解を促す。</p> |
| | <p>自殺／自傷行為に関連する事象</p> |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 乾癬等の炎症性疾患では中枢神経系の IL-17 濃度が上昇する。IL-17 並びにその受容体の中枢神経系での役割は不明であるが，IL-17 濃度の上昇とうつ病との関連が示唆されている（Waisman et al 2015）。 • 乾癬または関節症性乾癬等の重症患者では，うつ病，自殺／自傷行為に関連する事象のリスクがより高いことが報告されている（Gupta et al 1998, Kurd et al 2010, McDonough et al 2014, Jensen et al 2016）。 • 成人の乾癬，関節症性乾癬，強直性脊椎炎，関節リウマチ患者等を対象とした本剤の臨床試験において，データカットオフ日（2017年6月25日）までに自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現率は，本剤群で 0.07/100 人年（95%CI: 0.04-0.12/100 人年），プラセボ群で 0.21/100 人年（95%CI: 0.0-0.74/100 人年）であった。有害事象の内訳は，本剤群で 15 例（「自殺念慮」7 例，「自殺企図」5 例，「自殺既遂」， |

| |
|---|
| <p>「希死念慮を有するうつ病」，「故意の自傷行為」各 1 例），プラセボ群で 2 例（「自殺念慮」，「自殺企図」各 1 例）であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 小児全乾癬併合での自殺／自傷行為に関連する有害事象の曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率は，本剤群で 0.3 (95%CI: 0.0-1.9) であり，エタネルセプト群では発現を認めなかった。本剤群で認められた有害事象は，「自殺念慮」1 例であった。 ● 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第 III 相臨床試験（H2315 試験）では，投与 52 週のデータカットオフ日（最後の被験者が 52 週後の評価を終えた時点）までに本剤 150 mg 導入投与群及びプラセボ群で自殺／自傷行為に関連する有害事象の発現を認めなかった。 ● 自殺／自傷行為に関連する事象は，本剤と作用機序が類似した薬剤（抗 IL-17 受容体 A 抗体製剤）に関連した潜在的なリスクである。 ● 本剤との因果関係は不明であるが，国内の製造販売後において自殺／自傷行為に関連する事象が報告されており，自殺既遂の死亡例も報告されている。 <p>本剤の臨床試験において本剤による自殺／自傷行為に関連するリスク増加は認められておらず，IL-17 の中枢神経系での役割は不明であるものの，うつ病との関連を示唆する報告があることから重要な潜在的リスクとした。</p> <p>【参考文献】</p> <p>Waisman A, et al. (2015) The role of IL-17 in CNS diseases. <i>Acta Neuropathol</i>; 129(5): 625-37.</p> <p>Gupta MA, et al. (1998) Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. <i>Br J Dermatol</i>; 139(5): 846-50.</p> <p>Kurd SK, et al. (2010) Risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. <i>Arch Dermatol</i>; 146(8): 891-5.</p> <p>McDonough E, et al. (2014) Depression and anxiety in psoriatic disease: prevalence and associated factors. <i>J Rheumatol</i>; 41(5): 887-96.</p> <p>Jensen P, et al. (2016) Psoriasis and new-onset depression: A Danish nationwide cohort study. <i>Acta Derm Venereol</i>; 96(1):39-42.</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（適応症：尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401 調査） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 自殺／自傷行為に関連する事象の発現頻度，重篤度等を把握する。 ● 本剤投与との関連性について評価する。 <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、電子添文の「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、医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の当該事象の集積状況に応じ、適切な安全確保措置をとる。</p> |
| <p>間質性肺炎</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>類薬であるイキセキズマブにおいて、電子添文の重大な副作用の項に間質性肺炎が追記された。因果関係は明確ではないが、本剤の製造販売後において間質性肺炎が報告されていることから、重要な潜在的リスクとした。</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> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動</p> <p>【選択理由】</p> <p>通常 of 医薬品安全性監視活動により間質性肺炎の発現状況等について国内外での知見収集に努め、定期的な評価を行う。また、これらの情報を基に、必要に応じて新たな医薬品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 of リスク最小化活動：なし • 追加 of リスク最小化活動として、医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド）を実施する。 <p>【選択理由】</p> <p>本剤と間質性肺炎との関連性を示唆する情報は限られているため、電子添文での注意喚起は行わないが、間質性肺炎の発現リスクの可能性を考慮し、医療関係者に対して情報提供を行い、適正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

使用実態下での尋常性乾癬，関節症性乾癬，及び膿疱性乾癬患者における有効性

有効性に関する検討事項とした理由：

- 使用実態下における有効性を確認するため。

有効性に関する調査・試験の名称：

なし

調査・試験の目的，内容及び手法の概要並びに選択理由：

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 | |
| 特定使用成績調査（尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕：L1401 調査） | |
| | <p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，好中球数減少，過敏症反応，炎症性腸疾患，紅皮症（剥脱性皮膚炎），悪性腫瘍，心血管・脳血管系事象，結核，自殺／自傷行為に関連する事象</p> <p>【目的】 本剤の使用実態下における本剤の安全性及び有効性の確認を行う。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none">実施期間：調査期間は登録期間1年6ヵ月，観察期間1年を合わせた計2年6ヵ月を想定している。<ul style="list-style-type: none">登録期間：2022年2月から2023年8月まで（予定）調査期間：2022年2月から2024年9月まで（予定）目標症例数：30例（安全性解析対象症例として）観察期間：本剤投与開始後1年間 <p>【実施計画の根拠】 実施可能性の観点から登録期間（1年6ヵ月間）での目標症例数を30例（安全性解析対象症例）に設定した。</p> <p>なお，重症の局面型皮疹を有する6歳以上18歳未満の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第III相臨床試験（A2310試験）及び中等症から重症の局面型皮疹を有する6歳以上18歳未満の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした海外第III相試験（A2311試験）において，重篤な有害事象の投与52週までの発現割合は6.6%（13/198例）であった。このことから，重篤な有害事象の閾値となる発現割合を6.6%とすると，真のリスクを23%と仮定した場合であっても，安全性解析対象30例の検討により，閾値に対する検出力が80%以上となるよう推定精度を担保した上で重篤な有害事象の発現を確認できる。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告ごとに安全性情報について包括的な検討を行う。</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】</p> <ul style="list-style-type: none">新たな安全性検討事項の有無も含めて，本使用成績調査の計画内容の変更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。 |

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• 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： 電子添文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 | |
| 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布（資材名：適正使用ガイド） | |
| | <p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，好中球数減少，過敏症反応，炎症性腸疾患，紅皮症（剥脱性皮膚炎），悪性腫瘍，免疫原性，結核，自殺／自傷行為に関連する事象，間質性肺炎</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供するため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤の納入時及び適正使用ガイドの改訂時に MR が医療関係者に提供，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。 <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】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時，特定使用成績調査の中間報告書提出時，特定使用成績調査の最終報告書提出時</p> |
| 自己投与に関する，医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布（資材名：自己注射ガイドブック） | |
| | <p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，好中球数減少，過敏症反応，炎症性腸疾患，紅皮症（剥脱性皮膚炎）</p> <p>【目的】 医療関係者及び患者に対し，自己投与についての適切な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 MR が医療関係者に提供，説明し，本剤の自己投与に関し注意喚起を行う。また患者向け資材については，患者への情報提供資材としての活用を依頼する。</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】 医療関係者や患者からの要望に応じ，資材の改訂，配布方法等の実施方法の改訂，追加の資材作成等を検討する。</p> |

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】

重篤な感染症，好中球数減少，過敏症反応，炎症性腸疾患，紅皮症（剥脱性皮膚炎）

【目的】

本剤の作用機序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，処方医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，各適応症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ことの重要性を説明し，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

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 | | | | |
|--|-----------------------------------|----------------|------|----------------|
| 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 (適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕) | 該当せず | 販売開始から6ヵ月後 | 終了 | 作成済（2015年10月） |
| 特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A1401調査） | 各安全性定期報告時の調査票収集患者数／安全性解析対象として900名 | 安全性定期報告時 | 終了 | 作成済（2022年9月提出） |
| 特定使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：AJP02調査） | 各安全性定期報告時の調査票収集患者数 | 安全性定期報告時 | 終了 | 作成済（2020年3月提出） |
| 製造販売後臨床試験 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A2302E1試験) | 1144名（うち日本人70名；登録症例数） | 最終報告書作成時 | 終了 | 作成済（2019年3月提出） |
| 製造販売後臨床試験 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：A2304E1試験) | 675名（うち日本人51名；登録症例数） | 最終報告書作成時 | 終了 | 作成済（2019年3月提出） |
| 製造販売後臨床試験 (尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕：AJP01試験) | 30名 | 最終報告書作成時 | 終了 | 作成済（2017年3月提出） |
| 特定使用成績調査 (膿疱性乾癬〔成人〕：A1402調査) | 各安全性定期報告時の調査票収集患者数／安全性解析対象として100名 | 安全性定期報告時 | 終了 | 作成済（2022年9月提出） |
| 製造販売後臨床試験 (膿疱性乾癬〔成人〕：A1302試験) | 最大10名 | 最終報告書作成時 | 終了 | 作成済（2017年3月提出） |

| | | | | |
|---|------------------------------------|-------------------|-----|--------------------|
| 一般使用成績調査 (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 : H1401 調査) | 各安全性定期報告時の調査票収集患者数/安全性解析対象として 75 名 | 安全性定期報告時 | 終了 | 作成済 (2022 年 9 月提出) |
| 市販直後調査 (適応症 : 強直性脊椎炎) | 該当せず | 承認から 6 ヶ月後 | 終了 | 作成済 (2019 年 8 月提出) |
| 特定使用成績調査 (尋常性乾癬, 関節症性乾癬及び膿疱性乾癬 [小児] : L1401 調査) | 各安全性定期報告時の調査票収集患者数/安全性解析対象として 30 名 | 安全性定期報告時 | 実施中 | 安全性定期報告時 |
| 市販直後調査 (尋常性乾癬, 関節症性乾癬及び膿疱性乾癬 [小児]) | 該当せず | 小児用法・用量承認から 6 ヶ月後 | 終了 | 作成済 (2022 年 5 月提出) |

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 (尋常性乾癬及び関節症 性乾癬〔成人〕：A1401 調査) | 各安全性定期報告時の調査 票収集患者数／安全性解析 対象患者数から有効性除外 を除いた患者数 | 安全性定期 報告時 | 終了 | 作成済(2022 年9月提出) |
| 特定使用成績調査 (尋常性乾癬及び関節症 性乾癬〔成人〕：AJP02 調査) | 各安全性定期報告時の調査 票収集患者数 | 安全性定期 報告時 | 終了 | 作成済(2020 年3月提出) |
| 製造販売後臨床試験 (尋常性乾癬及び関節症 性乾癬〔成人〕： A2302E1 試験) | 1144 名 (登録症例数) | 最終報告書 作成時 | 終了 | 作成済(2019 年3月提出) |
| 製造販売後臨床試験 (尋常性乾癬及び関節症 性乾癬〔成人〕： A2304E1 試験) | 675 名 (登録症例数) | 最終報告書 作成時 | 終了 | 作成済(2019 年3月提出) |
| 製造販売後臨床試験 (尋常性乾癬及び関節症 性乾癬〔成人〕：AJP01 試験) | 30 名 | 最終報告書 作成時 | 終了 | 作成済(2017 年3月提出) |
| 特定使用成績調査 (膿疱性乾癬〔成人〕： A1402 調査) | 各安全性定期報告時の調査 票収集患者数／安全性解析 対象患者数から有効性除外 を除いた患者数 | 安全性定期 報告時 | 終了 | 作成済(2022 年9月提出) |
| 製造販売後臨床試験 (膿疱性乾癬〔成人〕： A1302 試験) | 最大 10 名 | 最終報告書 作成時 | 終了 | 作成済(2017 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 | | |
|--|--|------|
| 電子添文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 (適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬〔成人〕) | 実施期間： 2015年2月27日から2015年8月26日 評価の予定時期： 調査終了から2ヵ月以内に報告の予定 | 終了 |
| 医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布 (資材名：適正使用ガイド) | 安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時 | 実施中 |
| 自己投与に関する，医療関係者向け及び患者向け資材の作成と配布 (資材名：自己注射ガイドブック) | 医療関係者や患者からの要望に応じ，適宜改訂又は追加作成 | 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 |
| 市販直後調査による情報提供 (適応症：強直性脊椎炎) | 実施期間： 承認から6ヵ月間 評価の予定時期： 調査終了から2ヵ月以内に報告予定 | 終了 |
| 市販直後調査による情報提供 (尋常性乾癬，関節症性乾癬及び膿疱性乾癬〔小児〕) | 実施期間： 承認から6ヵ月間 評価の予定時期： 調査終了から2ヵ月以内に報告予定 | 終了 |