

イブグリース[®]皮下注 250mgオートインジェクター
イブグリース[®]皮下注 250mgシリンジ
に係る医薬品リスク管理計画書

日本イーライリリー株式会社

イブグリース®皮下注 250mg オートインジェクター
 イブグリース®皮下注 250mg 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	イブグリース®皮下注 250mg オートインジェクター イブグリース®皮下注 250mg シリンジ	有効成分	レブリキズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	日本イーライリリー株式会社	薬効分類	87 449
提出年月日		令和6年8月8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】
重篤な過敏症	重篤な感染症	該当なし
	免疫原性	
	悪性腫瘍	
1.2. 有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
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
市販直後調査による情報提供

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：日本イーライリリー株式会社

品目の概要			
承認年月日	令和6年1月18日	薬効分類	87 449
再審査期間	10年	承認番号	① 30600AMX00013000 ② 30600AMX00012000
国際誕生日	令和5年11月16日		
販売名	① イブグリース®皮下注 250mgオートインジェクター ② イブグリース®皮下注 250mgシリンジ		
有効成分	レブリキズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1シリンジ 2mL 中 レブリキズマブ（遺伝子組換え） 250mg		
用法及び用量	通常、成人及び12歳以上かつ体重40kg以上の小児には、レブリキズマブ（遺伝子組換え）として初回及び2週後に1回500mg、4週以降、1回250mgを2週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて、4週以降、1回250mgを4週間隔で皮下投与することができる。		
効能又は効果	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考			

変更の履歴

前回提出日：
令和6年5月15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「市販直後調査」及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の「市販直後調査による情報提供」の実施状況を「実施中」に変更（軽微な変更）
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の「特定使用成績調査」の実施状況を「実施中」に変更（軽微な変更）
3. 特定使用成績調査関連資料（調査票）の一部変更（添付資料）

変更理由：

1. 販売開始日より市販直後調査を実施しているため。
2. 特定使用成績調査を開始したため。
3. 特定使用成績調査関連資料の記載を変更したため。

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	
重篤な過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 一般的に、本剤を含むモノクローナル抗体は重篤な過敏症を引き起こす可能性が否定できない。 • アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験5試験（KGAF、KGAB、KGAC、KGAD及びKGAL試験：主要評価時〔投与16週まで〕）の併合解析（以下、プラセボ対照併合解析）において、重篤なアナフィラキシー／過敏症関連事象は本剤250 mg Q4W群には発現が認められず、本剤250 mg Q2W群での発現割合は0.1%（1/906例）、プラセボ群での発現割合は0.2%（1/486例）であった。このうち、日本人部分集団では重篤なアナフィラキシー／過敏症関連事象は認められなかった。 • アトピー性皮膚炎患者を対象とした臨床試験9試験（KGAG、KGAH、KGAF、KGAB、KGAC、KGAD、KGAA〔3 month updateのデータを含む〕、KGAE及びKGAL試験〔68週時データ〕）の併合解析（以下、9試験併合解析）において重篤なアナフィラキシー／過敏症関連事象の発現割合は本剤250 mg Q4W群で0.6%（2/359例）、本剤250 mg Q2W群で0.2%（4/1604例）であった。このうち、日本人部分集団における重篤なアナフィラキシー／過敏症関連事象の発現割合は本剤250 mg Q4W群で0.9%（1/114例）、本剤250 mg Q2W群では発現が認められなかった。 <p>以上より、臨床試験において重篤な過敏症の発現割合は低いものの、モノクローナル抗体の特性から、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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> － 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下での重篤な過敏症の発現状況を把握するため。</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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> － 電子添文の「2. 禁忌」、「11.1 重大な副作用」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>重篤な過敏症に関する情報を医療関係者及び患者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>

重要な潜在的リスク	
重篤な感染症	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤は抗ヒトIL-13モノクローナル抗体であり、IL-13に結合してIL-13シグナル伝達を阻害することによりその作用を抑制する。本剤投与に伴う免疫調節は、重篤な感染症を引き起こす可能性がある。 感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる重篤な有害事象は、プラセボ対照併合解析の本剤250 mg Q4W群では発現が認められず、本剤250 mg Q2W群の発現割合は0.1%（1/906例）、プラセボ群での発現割合は0.6%（3/486例）であった。このうち、日本人部分集団では本剤投与群に発現は認められなかった。 9試験併合解析における感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる重篤な有害事象の発現割合は本剤250 mg Q4W群で0.3%（1/359例）、本剤250 mg Q2W群で0.6%（10/1604例）であった。このうち、日本人部分集団では本剤250 mg Q4W群に発現が認められず、本剤250 mg Q2W群の発現割合は1.3%（3/237例）であった。 <p>以上より、臨床試験において重篤な感染症の発現割合は低いものの、本剤の免疫調節作用により感染症が発現する可能性があり、また感染症が重篤化する可能性も否定できないことから、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"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下での重篤な感染症の発現状況を把握するため。</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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 電子添文の「9. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項並びに患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>重篤な感染症に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
免疫原性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤はモノクローナル抗体であるため、本剤にて治療中の患者において抗薬物抗体（ADA）が検出される場合がある。 KGAB試験、KGAC試験、KGAD試験（KGAA試験に移行後のデータを含む）、及びKGAL試験（68週）の併合解析の結果、全投与期間のレプリキズ

	<p>マブ投与例でのADAの陽性割合は3.9% (50/1270例)、中和抗体の陽性割合は3.6% (46/1270例) であり、投与16週まで (導入期) 及び投与52/56/68週まで (導入期-維持期) の各投与レジメン間のADA又は中和抗体の陽性割合に臨床的に意義のある差異は観察されなかった。</p> <p>以上より、本剤投与による ADA 又は中和抗体の陽性割合に臨床的に意義のある差異はなかったものの、本剤がモノクローナル抗体製剤であり、他の抗体製剤と同様に免疫反応の原因となる可能性があるため、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> <p>日常診療下で免疫原性に関する情報を把握するため。</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、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 電子添文の「15. その他の注意」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>免疫原性に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>悪性腫瘍</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • アトピー性皮膚炎患者での様々な悪性腫瘍に対するリスクは、文献上では明確になっていない。最近報告された2つの文献では、悪性腫瘍全体のリスク増加は特定されなかった。黒色腫や非黒色腫 (NMSC) を含む皮膚癌のデータには様々な文献報告があり、アトピー性皮膚炎患者でのリスク増加を示唆する文献と、しない文献がある (Andersen et al. 2017; Paller et al. 2018)。 • プラセボ対照併合解析において本剤投与群、プラセボ群いずれにおいてもNMSCを除く悪性腫瘍の発現はなかった。 • 9試験併合解析の本剤250 mg Q4W群においてNMSCを除く悪性腫瘍の発現は認められなかった。本剤250 mg Q2W群における発現例数は10例で、曝露期間で調整した100人・年あたりの発現例数 (以下、発現率) は0.6であった。このうち、日本人部分集団での発現例数は1例、発現率は0.4であった。 <p>以上より、臨床試験において悪性腫瘍の発現率は低いものの、本剤の免疫調節作用により悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できないことから、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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> - 特定使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>日常診療下での悪性腫瘍の発現状況を把握するため。</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】 なし</p> <p>【選択理由】 現時点において、非臨床及び臨床データからは本剤による発癌性の可能性は示唆されていないため、リスク最小化活動は実施しない。新たな情報が得られた場合には、検討のうえ、適切な措置（電子添文改訂、情報提供等）を行う。</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

該当なし

【参考文献】

Andersen YMF, Egeberg A, Skov L, Thyssen JP. Comorbidities of atopic dermatitis: beyond rhinitis and asthma. [published correction appears in *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(3):241]. *Curr Dermatol Rep*. 2017;6(1):35-41.

Paller A, Jaworski JC, Simpson EL, et al. Major comorbidities of atopic dermatitis: beyond allergic disorders. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(6):821-838.

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	<ul style="list-style-type: none"> 実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症、悪性腫瘍</p> <p>【目的】 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者を対象とし、主要目的として本剤投与時の安全性プロファイルを確認し、副次目的としてその有効性を確認する。</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> 調査対象：既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者 調査期間：2024年7月～2028年9月 登録期間：2024年8月～2026年3月 観察期間：本剤初回投与から最大104週間 安全性解析対象症例数：400例 実施方法：中央登録方式 <p>【実施計画の根拠】 調査症例数の設定根拠： 本調査の目的は、重篤な感染症等の発現割合を含む安全性情報を要約することである。KGAL 試験の本剤投与例のうち、52週時点で重篤な感染症の発現割合は1.1% (3/276例)であった。この結果に基づき、日常診療下での発現割合が2倍 (2.2%) になった場合でも、当該事象を95%信頼区間の精度を±1.5%程度で評価するために必要な症例数は368例であり、また、症例数を当該例数以上に増やすことによって信頼区間に大きな変化がないことから、安全性解析対象症例を400例と設定した。400例において、重篤な感染症の発現割合を算出することで、日常診療下での本剤投与時の重篤な感染症を含む安全性のプロファイルを確認し、評価することが可能である。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時、調査終了時</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】 追加の措置：</p> <ul style="list-style-type: none"> 医薬品リスク管理計画書を改訂する。 電子添文、患者向医薬品ガイド等の資料を改訂する。 適正使用のための追加の資料を作成する。

開始の決定基準： 当該特定使用成績調査での副作用の発現状況が臨床試験成績で示された副作用の発現状況と大きく異なる場合。
--

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	<ul style="list-style-type: none"> 実施期間：販売開始から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2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

通常の実薬品安全性監視活動				
自発報告、文献・学会情報、外国措置報告などより報告される有害事象症例の評価及び当局への報告				
追加の実薬品安全性監視活動				
追加の実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	該当せず	販売開始から6ヵ月後	実施中	調査終了から2ヵ月以内
特定使用成績調査	安全性定期報告書作成時に集積された症例数／安全性解析対象として400例	安全性定期報告時、調査終了時	実施中	未定

5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

該当なし

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
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	販売開始から6ヵ月後	<u>実施中</u>