

トルツ皮下注 80mg オートインジェクター
トルツ皮下注 80mg 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

トルツ皮下注80mgオートインジェクター
トルツ皮下注80mg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	トルツ®皮下注80 mgオートインジェクター トルツ®皮下注80 mgシリンジ	有効成分	イキセキズマブ (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	87 399
提出年月日		令和5年9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	該当無し
重篤な過敏症反応	間質性肺炎	
好中球数減少	免疫原性	
炎症性腸疾患 (クローン病及び潰瘍性大腸炎)		
1.2. 有効性に関する検討事項		
日常診療下での長期使用実態における有効性 (尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)		
Q2W投与継続における有効性 (膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)		

↓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、臨床試験及び製造販売後調査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
特定使用成績調査 (長期) (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 (長期) (強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)
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 (長期) (尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症)

↓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
医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布
適正使用に関する納入前の確実な情報提供
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

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	2016年7月4日	薬効分類	87 399
再審査期間	(1) 8年 (2) 2019年11月22日 ～2024年7月3日(残余期間)	承認番号	①22800AMX00440000 ②22800AMX00439000
国際誕生日	2016年3月22日		
販売名	①トルツ®皮下注80 mgオートインジェクター ②トルツ®皮下注80 mgシリンジ		
有効成分	イクセキズマブ(遺伝子組換え)		
含量及び剤型	1シリンジ中イクセキズマブ(遺伝子組換え) 80 mg (注射剤)		
用法及び用量	(1) <尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症> 通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として初回に160 mgを皮下投与し、2週後から12週後までは1回80 mgを2週間隔で皮下投与し、以降は1回80 mgを4週間隔で皮下投与する。 なお、12週時点で効果不十分な場合には、1回80 mgを2週間隔で皮下投与できる。 (2) <強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎> 通常、成人にはイクセキズマブ(遺伝子組換え)として1回80 mgを4週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、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 (2) 強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎		
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	<ul style="list-style-type: none">● 平成30年8月21日に、投与12週時に効果不十分な乾癬患者に対する2週間隔投与の継続について承認事項一部変更承認を取得。● 令和元年11月22日に、既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者に対する承認事項一部変更承認を取得。● 令和2年9月25日に、既存治療で効果不十分なX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者に対する承認事項一部変更承認を取得。● 令和4年9月21日に、添加剤変更製剤に対する承認事項一部変更承認を取得。		

変更の履歴

前回提出日：
令和4年9月27日

変更内容の概要：

- ① 「5. 1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5. 2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の項から製造販売後臨床試験（IIF-JE-RHAT試験）を削除
- ② 「1. 1 安全性検討事項」及び「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項から製造販売後臨床試験（IIF-MC-RHBY試験）（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）に関する記載を削除（軽微な変更）
- ③ 「1. 2 有効性に関する検討事項」の項の「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「該当なし」から「なし」に変更（軽微な変更）
- ④ 自己投与に関する医療関係者向け及び患者向け資材（使い方クイックガイド）の変更

変更理由：

- ① 患者への薬剤提供等の目的で承認後に治験から切り替えて継続実施する製造販売後臨床試験について、通知に基づき削除したため。
- ② 前回改訂時の対応漏れ
- ③ 記載整備
- ④ 自己投与に関する動画の2次元コードを掲載し、記載整備を行ったため。

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	
重要な特定されたリスクとした理由： <ul style="list-style-type: none">• 本剤はヒトインターロイキン（IL）-17Aに対するヒト化IgG4モノクローナル抗体であり、IL-17Aに結合しIL-17Aの受容体への結合を阻害することによりその作用を抑制する。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。• 乾癬患者を対象とした国際共同第III相プラセボ対照試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験）の併合解析の結果、感染症の発現割合は本剤群で27.2%（633/2328例）、プラセボ群で22.9%（181/791例）、重篤な感染症の発現割合は本剤群で0.6%（13/2328例）、プラセボ群で0.4%（3/791例）であった。• 乾癬患者を対象とした国際共同第III相試験（RHBP試験）における盲検投与期間では、重篤な感染症の発現割合は2週間隔投与群で1.0%（6/609例）であった。関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第III相試験（RHAP試験）での投与開始から52週時までにおける2週間隔投与群では、重篤な感染症の発現は1.1%（2/189例）に認められた。• 強直性脊椎炎を対象とした国際共同第III相試験（RHBV試験、RHBW試験）の投与16週までにおける併合解析の結果、感染症の発現割合は、本剤4週間隔投与群で25.6%（50/195例）、プラセボ群で12.1%（23/190例）であった。重篤な感染症の発現割合は本剤4週間隔投与群で1.5%（3/195例）、プラセボ群で発現は認められなかった。16～52週時までの継続投与期間において、重篤な感染症の発現はRHBV試験、RHBW試験いずれも本剤4週間隔投与群において認められなかった。• 活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国際共同第III相試験（RHBX試験）での投与16週までにおける感染症の発現割合は本剤4週間隔投与群で27.1%（26/96例）、プラセボ群で22.1%（23/104例）であり、重篤な感染症は本剤4週間隔投与群、プラセボ群いずれにおいても発現は認められなかった。投与52週までにおける感染症の発現割合は、本剤投与群で40.9%（81/198例）、プラセボ群で28.8%（30/104例）であり、重篤な感染症は本剤投与群で0.5%（1/198例）、プラセボ群で発現は認められなかった。	
以上より、臨床試験において重篤な感染症の発現割合は本剤群とプラセボ群の間で同程度であるものの、感染症の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群で高い傾向が認められていること、また、本剤の薬理作用を踏まえると、重篤な感染症の発現リスクが増加する可能性は否定できないことから、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】 <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（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	
【選択理由】 <ul style="list-style-type: none">• 日常診療下での重篤な感染症の発現状況を把握し、特定使用成績調査において本剤の臨床試験の安全性プロファイルと大きく異なることを確認する。	

	<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「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」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 – 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 – 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 重篤な感染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>重篤な過敏症反応</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"> • 乾癬患者を対象とした臨床試験（RHAZ 試験、RHBA 試験、RHBC 試験、RHAT 試験、RHBL 試験、RHAJ 試験、RHAG 試験）の併合解析の結果、血管浮腫や蕁麻疹等の重篤な過敏症反応の発現割合は0.3%（14/4204 例）であった。また、臨床試験において、本剤投与から約14日後に、本剤との因果関係は不明であるがアナフィラキシー反応として報告されている症例も2例認められた。 • 乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相試験（RHPB 試験）における盲検投与期間では、重篤な過敏症反応の発現割合は 2 週間隔投与群で 0.2%（1/609 例）であった。関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相試験（RHAP 試験）での投与開始から 52 週時までにおける 2 週間隔投与群では、重篤な過敏症反応の発現は認められなかった。 • 強直性脊椎炎を対象とした国際共同第 III 相試験（RHBV 試験、RHBW 試験）の投与 16 週までにおける併合解析の結果、重篤な過敏症反応は、本剤 4 週間隔投与群及びプラセボ群で発現は認められなかった。16～52 週時までの継続投与期間において、重篤な過敏症反応の発現は RHBV 試験、RHBW 試験いずれも本剤 4 週間隔投与群において認められなかった。 • 活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国際共同第 III 相試験（RHBX 試験）での投与 16 週までにおける重篤な過敏症反応は、本剤 4 週間隔投与群、プラセボ群いずれにおいても発現は認められなかった。投与 52 週までにおける重篤な過敏症反応は、本剤投与群で発現は認められなかったが、プラセボ群で 1.0%（1/104 例）に認められた。 <p>以上の発現状況から、重篤な過敏症反応を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（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 日常診療下での重篤な過敏症反応の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「2. 禁忌、11.1 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 – 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 – 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 重篤な過敏症反応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>好中球数減少</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"> • IL-17は好中球特異的に作用するケモカインの放出を介して好中球の動員に役割を果たすことが知られている (Witowski et al. 2000)。 • 乾癬患者を対象とした国際共同第III相プラセボ対照試験 (RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験) の併合解析の結果、Grade 2以上の好中球数減少の発現割合は、本剤群で2.3% (53/2328例)、プラセボ群で0.5% (4/791例)であった。 • 乾癬患者を対象とした臨床試験 (RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験、RHAT試験、RHBL試験、RHAJ試験、RHAG試験) の併合解析の結果、Grade 3以上の好中球数減少の発現割合は0.2% (9/4204例)であった。 • 乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (RHBP 試験) における盲検投与期間では、2 週間隔投与群で Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (RHAP 試験) での投与開始から 52 週時までにおける 2 週間隔投与群では、Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。 • 強直性脊椎炎を対象とした国際共同第 III 相試験 (RHBV 試験、RHBW 試験) の投与 16 週までにおける併合解析の結果、Grade 2 以上の好中球数減少の発現割合は、本剤 4 週間隔投与群で 1.5% (3/195 例)、プラセボ群で 0.5% (1/190 例)であった。本剤 4 週間隔投与群では Grade 3 の好中球数減少はなかったものの、Grade 4 の好中球数減少が 0.5% (1/195 例)に認められた。プラセボ群では、Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。16~52 週時までの継続投与期間において、RHBV 試験、RHBW 試験いずれも Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。 • 活動性の X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国際共同第 III 相試験 (RHBX 試験) での投与 16 週までにおける Grade 2 以上の好中球数減少は、本剤 4 週間隔投与群では認められなかったが、プラセボ群は Grade 4 が 1.0% (1/104 例)に認められた。投与 52 週までにおける Grade 2 以上の好中球数減少は、本剤投与群で Grade 2 が 1.5% (3/198 例)に認められ、Grade 3 以上は認められなかったが、プラセボ群は Grade 4 が 1.0% (1/104 例)に認められた。 <p>以上より、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こと、臨床試験においてGrade 2以上の好中球数減少の発現割合はプラセボ群と比較して本剤群の方が高い傾向が認められたこと、Grade 3以上の好中球数減少が認められたことから、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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 日常診療下での好中球数減少の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「11.1 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 – 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 – 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 好中球数減少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>炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</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"> • 乾癬患者を対象とした国際共同第III相プラセボ対照試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験）の併合解析の結果、炎症性腸疾患の発現割合は本剤群で0.2%（4/2328例）であり、プラセボ群では認められなかった。 • 乾癬患者を対象とした臨床試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験、RHAT試験、RHBL試験、RHAJ試験、RHAG試験）の併合解析の結果、クローン病の100人年当たりの発現率は0.2（Patient years (PY)=4729.7）、潰瘍性大腸炎の100人年当たりの発現率は0.2（PY=4729.7）であり、女性の乾癬患者を対象とした米国における前向き観察研究で報告された100人年当たりの発現率（クローン病：0.04、潰瘍性大腸炎：0.02）と比較して高い傾向が認められた（Li et al. 2013）。また、組入れ前にクローン病と診断されていた被験者では、試験中にクローン病の増悪は認められなかったが、潰瘍性大腸炎と診断されていた被験者の約半数（4/11例）で試験中に潰瘍性大腸炎の増悪が認められた。 • 乾癬患者を対象とした国際共同第III相試験（RHBP試験）における盲検投与期間では、炎症性腸疾患に関連する有害事象は2週間隔投与群で0.5%（3/609例）であった。関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第III相試験（RHAP試験）での投与開始から52週時までの2週間隔投与群では、炎症性腸疾患に関する事象の発現は認められなかった。 • 強直性脊椎炎を対象とした国際共同第III相試験（RHBV試験、RHBW試験）の投与16週までにおける併合解析の結果、炎症性腸疾患に関する有害事象は、本剤4週間隔投与群の1.5%（3/195例）及びプラセボ投与群の1例（0.5%）に認められた。RHBV試験、RHBW試験を含む52週時までの併合解析の結果、本剤投与群において、13例（2.0%）に炎症性腸疾患に関する有害事象が認められた。このうち、5例（0.8%）に炎症性腸疾患に関する重篤な有害事象が認められた。 • 活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国際共同第III相

	<p>試験（RHBX試験）での投与16週までにおける炎症性腸疾患に関する有害事象は、本剤4週間隔投与群では認められなかったが、プラセボ群で1.0%（1/104例）に認められた。投与52週までにおける炎症性腸疾患は本剤投与群で発現は認められなかったが、プラセボ群は1.0%（1/104例）に認められた。</p> <ul style="list-style-type: none"> • クロウン病及び潰瘍性大腸炎は頻繁に増悪を起こす慢性疾患であり、発現した場合、個々の患者とそのQOLに大きな影響を与える。臨床試験でのクロウン病の発現症例のうち、回復したと報告された症例は半数以下であり、潰瘍性大腸炎の症例のほとんどが未回復と考えられた。 • IL-17の中和により炎症性腸疾患のリスクが上昇するメカニズムは不明だが、Th17細胞は炎症性腸疾患の病態に重要な役割を果たすと想定する報告もあり（Skroza et al. 2013）、本剤のIL-17A中和作用が炎症性腸疾患の病態に影響を及ぼす可能性を否定できない。 <p>以上を踏まえて、炎症性腸疾患（クロウン病及び潰瘍性大腸炎）を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（長期）（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（長期）（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> <ul style="list-style-type: none"> • 日常診療下での炎症性腸疾患（クロウン病及び潰瘍性大腸炎）の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「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」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 – 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 – 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 <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 炎症性腸疾患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。

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：

- 臨床試験において本剤に長期曝露した症例数は限られており、長期曝露に伴って発現する可能性のある悪性腫瘍の発現状況に関する情報は不足している。
- 乾癬患者を対象とした国際共同第III相プラセボ対照試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験）の併合解析の結果、悪性腫瘍の100人年当たりの発現率は、本剤群で1.1（PY=534.5）、プラセボ群で1.1（PY=180.0）であり、本剤群とプラセボ群の間に差は認められなかった。
- 乾癬患者を対象とした臨床試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験、RHAT試験、RHBL試験、RHAJ試験、RHAG試験）の併合解析の結果、悪性腫瘍の100人年当たり発現率は1.0（PY=4729.7）であり、観察研究において一般の乾癬患者で報告されている発現率と同程度であった（Margolis et al. 2001）。
- 乾癬患者を対象とした国際共同第III相試験（RHBP試験）における盲検投与期間では、悪性腫瘍の100人年当たりの発現率は2週間隔投与群で0.3（PY=576.2）であった。関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第III相試験（RHAP試験）での投与開始から52週時までの2週間隔投与群では、悪性腫瘍の発現は認められなかった。
- 強直性脊椎炎を対象とした国際共同第III相試験（RHBV試験、RHBW試験）の本剤群全投与期間における併合解析では、悪性腫瘍の100人年当たりの発現率は0.4（PY=749.6）であった。悪性腫瘍の発現率は、一般の脊椎関節炎患者で報告されている発現率（1.05/100人年 [95%信頼区間:0.94, 1.17]）と同程度であった（Anna et al. 2018）。
- 活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国際共同第III相試験（RHBX試験）における52週時までの本剤投与群では、悪性腫瘍の発現は認められなかった。

以上より、臨床試験において悪性腫瘍の発現率は、プラセボ群や一般の乾癬患者と同程度であったが、臨床試験における評価例数及び評価期間は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上では十分とは言えないこと、また、本剤が免疫調整作用を有するため、悪性腫瘍に対する宿主防御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。

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として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）

【選択理由】

- 長期投与における安全性情報の収集及び検討を行う。

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「1. 警告、8. 重要な基本的注意」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 - 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> <ul style="list-style-type: none"> • 悪性腫瘍に関する情報を医療関係者及び患者に提供する。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>間質性肺炎</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 乾癬患者を対象とした第III相試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験、RHAT試験）の併合解析の結果、60週時まで（ただしRHAT試験は52週時まで）の既承認用法及び用量（最初の12週間は2週間隔投与、12週以降は4週間隔投与）において間質性肺疾患の発現は認められなかった。乾癬患者を対象とした国際共同第III相プラセボ対照試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験）の併合解析の結果、12週時までのプラセボ群で0.1%（1例/791例）の発現が認められた。 • 乾癬患者を対象とした国際共同第III相試験（RHBP試験）における盲検投与期間では、間質性肺疾患は4週間投与間隔群で0.3%（1例/310例）の発現が認められたが、2週間隔投与群では認められなかった。 • 強直性脊椎炎を対象とした国際共同第III相試験（RHBV試験、RHBW試験）の本剤群全投与期間における併合解析の本剤投与群では、間質性肺疾患の発現は認められなかった。 • 活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国際共同第III相試験（RHBX試験）における52週時までの本剤投与群では、間質性肺疾患の発現は認められなかった。 <p>以上より、臨床試験成績等から本剤との関連性を示す結果は得られておらず、本剤との因果関係は明らかではないが、間質性肺炎は致命的転帰に至る可能性のある疾患であり、製造販売後において間質性肺炎を発現した症例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> <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（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） <p>【選択理由】</p> <p>安全性情報の収集及び検討を行う。</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、電子添文の「11.1 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 - 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 - 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 <p>【選択理由】</p>

	<p>間質性肺炎に関する情報を医療関係者及び患者に提供する。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"> • 本剤はIgG4サブタイプのヒト化免疫グロブリンであり、炎症性サイトカインIL-17Aに対するモノクローナル抗体であることから、免疫原性反応が発現する可能性がある。 • 乾癬患者を対象とした国際共同第III相プラセボ対照試験（RHAZ試験、RHBA試験、RHBC試験）の併合解析の結果、イクセキズマブが投与された患者の約1%（25/2293例）に中和抗体が確認され、イクセキズマブ血中濃度の低下及び効果の減弱との関連が認められた。なお、抗イクセキズマブ抗体の発現の有無別によるアレルギーや過敏症に関連する重篤な有害事象の発現割合に差は認められなかった。 • 乾癬患者を対象とした国際共同第III相試験（RHBP試験）及び関節症性乾癬患者を対象とした国際共同第III相試験（RHAP試験）では、本剤投与開始から投与52週時までの2週間隔投与群において、それぞれ約1%（6/606例）及び約5.4%（10/186例）に中和抗体が確認された。抗イクセキズマブ抗体陽性例のうち、アレルギー／過敏症に関連する有害事象及び注射部位反応の発現割合は、抗イクセキズマブ抗体陰性例を含めた全体の発現割合と比べて大きな差は認められなかった。 • 強直性脊椎炎患者を対象とした第III相臨床試験（RHBV試験）における、投与16週まで及び52週までの継続投与期間のいずれかの時点で抗イクセキズマブ抗体陽性が認められた被験者数は、本剤4週間隔投与併合群で7.8%（13/167例）であり、0.6%（1/167例）で中和抗体陽性が認められた。また、第III相臨床試験（RHBW試験）における、投与16週まで及び52週までの継続投与期間のいずれかの時点で抗イクセキズマブ抗体陽性が認められた被験者数は、本剤投与併合群で10.9%（23/211例）であり、1.4%（3/211例）で中和抗体陽性が認められた。抗イクセキズマブ抗体の発現の有無別によるアレルギー反応/過敏症に関連する重篤な有害事象の発現割合に差は認められなかった。 • 活動性のX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎を対象とした国際共同第III相試験（RHBX試験）での投与16週までにおける本剤4週間隔投与群で患者の3.1%（3/96例）に抗イクセキズマブ抗体陽性が認められたが、中和抗体陽性は認められなかった。投与52週までにおける本剤投与全例で患者の11.2%（29/260例）に抗イクセキズマブ抗体陽性が認められたが、中和抗体陽性は認められなかった。抗イクセキズマブ抗体の発現の有無別によるアレルギーや過敏症に関連する重篤な有害事象の発現割合に差は認められなかった。 <p>以上より、臨床試験において抗イクセキズマブ抗体発現の有無でアレルギーや過敏症に関連する重篤な有害事象の発現割合に差は認められなかったが、抗イクセキズマブ抗体が認められていることから、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> <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"> • 安全性情報の収集及び検討を行う。 	

	<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「15. 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、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 – 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> <ul style="list-style-type: none"> • 免疫原性に関する情報を医療関係者に提供する。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。
--	--

重要な不足情報
該当無し

【参考文献】

Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1200-5.

Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol.* 2001;137(6):778-83.

Anna Moltó, Elena Nikiphorou. Comorbidities in Spondyloarthritis. *Front. Med.* 2018; 62(5):1-10

Skroza N, Proietti I, Pampena R, La Viola G, Bernardini N, Nicolucci F, Tolino E, Zuber S, Soccodato V, Potenza C. Correlations between psoriasis and inflammatory bowel diseases. *Biomed Res Int.* 2013;2013:983902.

Witowski J, Pawlaczyk K, Breborowicz A, Scheuren A, Kuzlan-Pawlaczyk M, Wisniewska J, Polubinska A, Friess H, Gahl GM, Frei U, Jörres A. IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO alpha chemokine from mesothelial cells. *J Immunol.* 2000;165(10):5814-21.

1. 2 有効性に関する検討事項

日常診療下での長期使用実態における有効性（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	
有効性に関する検討事項とした理由：	<ul style="list-style-type: none"> 日常診療下での長期使用実態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：	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）
調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：	<ul style="list-style-type: none"> 日常診療下での長期使用実態における本剤の安全性及び有効性を確認することを目的として、製造販売後に本剤の投与を開始する患者を対象に特定使用成績調査を実施する。
Q2W投与継続における有効性（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	
有効性に関する検討事項とした理由：	<ul style="list-style-type: none"> 膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を対象として、12週を超えてイクセキズマブ80mgをQ2W投与した際の有効性及び安全性を評価する。
有効性に関する調査・試験の名称：	<ul style="list-style-type: none"> 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：	<ul style="list-style-type: none"> なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 of 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、臨床試験及び製造販売後調査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 of 医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	
【安全性検討事項】	重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、悪性腫瘍、間質性肺炎
【目的】	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象として、日常診療下での長期使用実態における本剤の安全性を確認することを主要目的とし、有効性を確認することを副次目的とする。
【実施計画案】	<ul style="list-style-type: none"> 実施期間：6年間（登録期間3年間、観察期間1年間、追跡調査期間2年間） 目標症例数：700例（安全性解析対象症例） 実施方法：本剤を初めて投与される、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象として連続調査方式にて実施

	<ul style="list-style-type: none"> 重点調査項目：重篤な感染症、真菌感染症、結核、好中球数減少、過敏症、悪性腫瘍及び炎症性腸疾患 <p>【実施計画の根拠】 目標症例数の設定根拠： 症例数は重篤な感染症に着目して設定した。臨床試験において、重篤な感染症の発現割合は1.6%（69/4202）であった。この結果に基づき、1.6%を閾値とし、母発現率を閾値の2倍（3.2%）と仮定した場合、有意水準2.5%（片側）、検出力80%で、664例必要となる。 上記の観点による推定精度を確保するために、安全性解析対象例として700例を目標症例数とする。さらに、脱落を考慮して調査予定症例数を740例とする。</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などの資材を改訂する。 適正使用のための追加の資材を作成する。 <p>開始の決定基準</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。
<p>特定使用成績調査（長期）（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】 炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）</p> <p>【目的】 既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象として、日常診療下での長期使用実態における本剤の安全性を確認することを主要目的とし、有効性を確認することを副次目的とする。</p> <p>【実施計画案】</p> <ul style="list-style-type: none"> 実施期間：4年6ヵ月（登録期間2年7ヵ月、観察期間96週間） 目標症例数：25例（安全性解析対象症例） 実施方法：本剤を初めて投与される、既存治療で効果不十分な強直性脊椎炎患者及びX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者を対象として連続調査方式にて実施 <p>【実施計画の根拠】 目標症例数の設定根拠：強直性脊椎炎とX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎は、それぞれ体軸性脊椎関節炎の亜集団であることから、実現可能性の観点より一つの調査で検討することとし、登録期間での安全性解析対象例数を25例に設定した。 AS治験時の炎症性腸疾患関連の有害事象発現割合は2.0%（13/641例）であった。この結果に基づき2.0%を閾値とし、製造販売後における炎症性腸疾患の母発現割合を10%と仮定した場合、25例の集積により有意水準5%（片側）で検出力は71%となる。</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などの資材を改訂する。 ・ 適正使用のための追加の資材を作成する。 <p>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。</p>

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

<p>特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）</p>
<p>「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の「特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）」を参照</p>

4. リスク最小化計画の概要

<p>通常のリスク最小化活動</p>	
<p>通常のリスク最小化活動の概要：</p> <p style="padding-left: 40px;">電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</p>	
<p>追加のリスク最小化活動</p>	
<p>医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布</p>	
<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、悪性腫瘍、免疫原性、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・治療について情報提供し、医療関係者の適正使用に関する理解を促す。</p>
<p>【具体的な方法】 医療関係者への直接的な資材配布 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、市販直後調査期間終了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>

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、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、悪性腫瘍、免疫原性、間質性肺炎

【目的】

本剤の安全性情報及び適正使用情報について、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。また、適切な投与対象に関する情報提供を行う。

【具体的な方法】

- 本剤の納入前に、適正使用ガイド等の適正使用資材を用いて、本剤の安全性情報及び副作用発現時の対応並びに重篤な感染症の診断・治療が可能な専門医と協力体制を構築しておくことの重要性について処方予定医師に説明する。
- 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情報について情報提供を行う。

【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。

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

【安全性検討事項】

重篤な感染症、重篤な過敏症反応、好中球数減少、炎症性腸疾患（クローン病及び潰瘍性大腸炎）、間質性肺炎

【目的】

医療関係者の適切な指導のもと、患者が本剤の適正使用について理解した上で確実に自己投与できるように、医療関係者及び患者に情報提供し、理解を促す。

【具体的な方法】

- 医薬情報担当者（MR）から医療関係者への直接的な資材提供（適正使用ガイド）および説明
- 医療関係者から患者への資材提供（使い方クイックガイド）および指導
- 製品ホームページ（医療関係者向け、患者向け）への情報掲載

【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。

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 of 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、製造販売後調査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 of 医薬品安全性監視活動				
追加 of 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7月 11日提出)
特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	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700例	安全性定期報告時、調査終了時	実施中	未定
市販直後調査（強直性脊椎炎）	該当せず	適応追加の承認取得後6ヵ月後	終了	作成済み (2020年7月 17日提出)
製造販売後臨床試験（I1F-MC-RHBY試験）（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）	登録症例数：773例 [うち、日本人投与例数22例（RHBV試験から7例、RHBX試験から15例）]	最終報告書作成時	終了	作成済み (2022年6月 提出)
特定使用成績調査（長期）（強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎）	登録症例数：25例	最終報告書作成時（予定）	実施中	未定

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（長期）（尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	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700例	安全性定期報告時、調査終了時	実施中	未定
製造販売後臨床試験（I1F-JE-RHCV試験）（膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）	登録症例数：12例	最終報告書作成時	終了	作成済み (2021年6月 提出)

5. 3 リスク最小化計画の一覧

通常 of リスク最小化活動

電子添文及び患者向医薬品ガイドなどによる情報提供		
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
医療関係者向けの適正使用ガイドの作成と配布	安全性定期報告時 市販直後調査期間終了時 特定使用成績調査終了時	実施中
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	安全性定期報告時 特定使用成績調査終了時	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	安全性定期報告時 特定使用成績調査終了時	実施中
市販直後調査による情報提供（強直性脊椎炎）	適応追加の承認取得後6ヵ月後	終了