

ウステキヌマブ BS 皮下注 45mg シリンジ「F」
に係る医薬品リスク管理計画書

富士製薬工業株式会社

(別紙様式2)

ウステキヌマブ BS 皮下注 45mg シリンジ「F」に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ウステキヌマブ BS 皮下注45mg シリンジ「F」	一般名	ウステキヌマブ（遺伝子 組換え）[ウステキヌマ ブ後続1]
製造販売業者	富士製薬工業株式会社	薬効分類	873999
提出年月		令和6年5月1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】
重篤な過敏反応	悪性腫瘍	該当なし
重篤な感染症	心血管系事象	
結核	膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症 の悪化及び新規発現	
間質性肺炎	免疫原性	
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
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
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の概要
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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
該当なし

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：富士製薬工業株式会社

品目の概要			
承認年月日	2023 年 9 月 25 日	薬効分類	873999
再審査期間	該当なし	承認番号	30500AMX00238000
国際誕生日	2023 年 9 月 25 日		
販売名	ウステキヌマブ BS 皮下注 45mg シリンジ「F」		
有効成分	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続 1〕		
含量及び剤形	1 シリンジ 0.5mL 中ウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続 1〕 45mg を含有する注射剤（プレフィルドシリンジ）		
用法及び用量	通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）〔ウステキヌマブ後続 1〕と して 1 回 45mg を皮下投与する。初回投与及びその 4 週後に投与し、以降 12 週 間隔で投与する。 ただし、効果不十分な場合には 1 回 90mg を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下記疾患 <u>尋常性乾癬</u> 、 <u>乾癬性関節炎</u>		
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 5 年 9 月 25 日
変更内容の概要： 「関節症性乾癬」から「乾癬性関節炎」へ変更（軽微変更）
変更理由： 「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱いについて（令和 5 年 12 月 22 日付）」発出に伴い、効能又は効果の読替えを行ったため

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	
重篤な過敏反応	
	重要な特定されたリスクとした理由： 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ステラール皮下注 45 mg シリンジ）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な特定されたリスクとして挙げられている。 ・ モノクローナル抗体治療により、治療薬に対する抗体が発現することがあり、抗体が発現した患者では、過敏反応が発現しやすくなる可能性がある。 ・ 先行バイオ医薬品において、<u>乾癬性関節炎</u>患者を対象とした主要な臨床試験においては重篤な過敏反応は認められなかったものの、尋常性乾癬患者を対象とした主要な臨床試験で発現が認められている。 ・ 先行バイオ医薬品の国内製造販売後において、先行バイオ医薬品との因果関係が否定できない重篤な過敏反応が報告されている。 ・ 重篤な過敏反応の発現割合は低いが、先行バイオ医薬品の臨床試験において発現が認められており、先行バイオ医薬品との因果関係が否定できない事象が報告されている。
	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 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドにアナフィラキシーに関する注意事項を記載し注意喚起する。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者に対して適正使用への理解を促す。
重篤な感染症	
	重要な特定されたリスクとした理由： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ステラール皮下注 45 mg シリンジ）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な特定されたリスクとして挙げられている。 ・ 先行バイオ医薬品の尋常性乾癬患者と<u>乾癬性関節炎</u>患者を対象とした主要な臨床試験において、重篤な感染症の発現が認められている。 ・ 作用機序から先行バイオ医薬品が感染症を引き起こす可能性は否定できず、先行バイオ医薬品で、国内製造販売後において先行バイオ医薬品との因果関係が否定できない重篤な感染症が報告されている。 ● 本剤は IL-12/23 の作用を選択的に抑制する薬剤であり、免疫抑制作用により感染症発現のリスクがある。

	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 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに感染症に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者に対して適正使用への理解を促す。
結核	
	重要な特定されたリスクとした理由： ● 本剤は IL-12/23 の作用を選択的に抑制する薬剤であり、免疫抑制作用により結核の発現または再活性化が起こる可能性がある。 ● 先行バイオ医薬品の乾癬患者を対象とした臨床試験において、日本人集団で活動性結核は認められていないが、国内製造販売後において、先行バイオ医薬品との因果関係が否定できない活動性結核が報告されており、先行バイオ医薬品（ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な特定されたリスクとして挙げられている。 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 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。 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「警告」、「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに結核に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者に対して適正使用への理解を促す。
間質性肺炎	
	重要な特定されたリスクとした理由： 先行バイオ医薬品の国内製造販売後において、因果関係の否定できない間質性肺炎が報告されていることから、先行バイオ医薬品（ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ）の医薬品リスク管理計画（RMP）で重要な特定されたリスクとして挙げられている。

	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 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常 of 医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of リスク最小化活動として、電子添文の「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。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者に対して適正使用への理解を促す。

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： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ステララーラ皮下注 45 mg シリンジ）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 先行バイオ医薬品の尋常性乾癬患者と<u>乾癬性関節炎</u>患者を対象とした主要な臨床試験において、悪性腫瘍の発現が認められている。 ・ 先行バイオ医薬品の国内製造販売後において、悪性腫瘍が報告されている。 ・ 先行バイオ医薬品との関連性は明確ではないが悪性腫瘍が報告されており、先行バイオ医薬品の免疫抑制作用により悪性腫瘍の発現リスクを増大させる可能性がある。 ● 本剤は選択的な免疫抑制作用を有し、悪性腫瘍の発現リスクを増大させる可能性がある。
	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 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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「禁忌」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「その他の注意」の項及び患者向医薬品ガイドに悪性腫瘍に関する注意事項を記載して注意喚起する。 【選択理由】 電子添文及び患者向医薬品ガイドに記載し、医療従事者に対して適正使用への理解を促す。

心血管系事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 乾癬患者を対象とした本剤の臨床試験において、本剤との因果関係が否定できない不整脈が認められ、発現割合は0.5%（1/194例）であった。 ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 重度乾癬患者は、乾癬を罹患していない、あるいは軽度乾癬患者に比して、肥満、糖尿病、高血圧のような心血管疾患を発症するリスクとなる疾患を合併する傾向が高いことが報告されている¹⁾。 ・ 先行バイオ医薬品の尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎患者を対象とした主要な臨床試験において、主要心血管イベント（MACE）に該当する心血管系事象の発現が認められている。 ・ 先行バイオ医薬品の国内製造販売後において、心不全、心筋梗塞、脳卒中などの心血管系事象が報告されている。 1) Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006;55(5):829-835.
	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 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 リスク最小化活動は実施しない。 【選択理由】 心血管系事象に対して、現状、特記すべき注意喚起内容は認められないため、リスク最小化活動は実施しない。今後、注意喚起すべき新たな知見が得られた場合は、電子添文及び患者向医薬品ガイドによる情報提供を検討する。
膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症の悪化及び新規発現	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 先行バイオ医薬品の尋常性乾癬患者と乾癬性関節炎患者を対象とした主要な臨床試験において、膿疱性乾癬・乾癬性紅皮症の発現が認められており、国内製造販売後において、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を含む乾癬関連の事象が報告されている。 ・ 先行バイオ医薬品において、臨床試験における膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の発

	現割合はプラセボ又は対照群と同程度であるが、他の生物学的製剤の乾癬に対する治療においても膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の逆説的な悪化や新規発現が報告されており、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症は事象の重大性が高い。 ● TNFα阻害剤などの生物学的製剤の乾癬に対する治療において、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症の逆説的な悪化や新規発現が報告されている²⁾。 2) Wollina, U. et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthemata: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. Am. J. Clin. Dermatol. 2008 ; 9 (1) : 1-14
	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 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	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「副作用」の項に膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を記載し、注意喚起する。 【選択理由】 電子添文に記載し、医療従事者に対して適正使用への理解を促す。
免疫原性	
	重要な潜在的リスクとした理由： ● 本剤の海外第Ⅲ相試験（尋常性乾癬患者対象）においてベースラインから投与 16 週までの抗薬物抗体陽性は本剤投与群 194 例中 55 例（28.4%）、そのうち中和抗体陽性は 15 例（27.3%）に認められた。投与 16 週以降、投与 28 週までで新たに抗薬物抗体陽性となったのは、本剤の継続投与群 137 例中 9 例（6.6%）、先行バイオ医薬品から本剤への切り替え投与群 75 例中 5 例（6.7%）であったが、中和抗体陽性はいずれの群でも認められなかった。また、投与 28 週以降、投与終了（52 週）までで新たに抗薬物抗体陽性となったのは、本剤の継続投与群 127 例中 10 例（7.9%）、先行バイオ医薬品から本剤への切り替え投与群 68 例中 3 例（4.4%）で、そのうち中和抗体陽性は本剤の継続投与群 1 例（10.0%）に認められ、先行バイオ医薬品から本剤への切り替え投与群では認められなかった。 ● 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ことで、免疫反応の原因となる可能性がある。 ● 以下の理由により、先行バイオ医薬品（ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ）の医薬品リスク管理計画書（RMP）で重要な潜在的リスクとして挙げられている。 ・ 先行バイオ医薬品の乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、ウステキヌマブ投与により 72 週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性である患者が認められている。

	・ 抗ウステキヌマブ抗体の産生と注射部位反応等の発現に関連は認められていないが、先行バイオ医薬品の臨床試験で一定の割合で抗ウステキヌマブ抗体が認められている。
	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 of 医薬品安全性監視活動 【選択理由】 本剤の海外臨床試験において、新たな安全性上の懸念は認められていないことから、通常 of 医薬品安全性監視活動により情報収集を行う。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常 of 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。 【選択理由】 電子添文に記載し、医療従事者に対して適正使用への理解を促す。

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

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
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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・分析に基づく安全性等の検討（及び 実行）並びに定期的な評価（承認日から 1 年ごと）
追加 of 医薬品安全性監視活動
該当なし

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
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				
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）並びに定期的な評価（承認日から1年ごと）				
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
該当なし	-	-	-	-

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
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
該当なし	-	-