

ミチーガ®皮下注用60mgシリンジに係る
医薬品リスク管理計画書

マルホ株式会社

®：登録商標

ミチーガ®皮下注用60mg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 | ミチーガ®皮下注用60mg シリンジ | 有効成分 | ネモリズマブ（遺伝子組換え） |
| 製造販売業者 | マルホ株式会社 | 薬効分類 | 87449 |
| 提出年月日 | | 令和5年2月16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 | 皮膚症状の悪化 | なし |
| 重篤な過敏症 | 悪性腫瘍 | |
| | 免疫原性 | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 市販直後調査による情報提供 |
| 医療関係者向け資材（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 |
| 患者向け資材（ミチーガを使用される方へ）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：マルホ株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|------------------|
| 承認年月日 | 2022年3月28日 | 薬効分類 | 87449 |
| 再審査期間 | 8年 | 承認番号 | 30400AMX00175000 |
| 国際誕生日 | 2022年3月28日 | | |
| 販売名 | ミチーガ [®] 皮下注用60 mgシリンジ | | |
| 有効成分 | ネモリズマブ（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤型 | 1シリンジ中にネモリズマブ（遺伝子組換え）を75 mg含有する注射剤 | | |
| 用法及び用量 | 通常、成人及び13歳以上の小児にはネモリズマブ（遺伝子組換え）として1回60 mgを4週間の間隔で皮下投与する。 | | |
| 効能又は効果 | アトピー性皮膚炎に伴うそう痒（既存治療で効果不十分な場合に限る） | | |
| 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：

2023年1月18日

変更内容の概要：

医薬品リスク管理計画書本体の変更

1. 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧の「特定使用成績調査」の実施状況を変更

医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の変更

2. 表紙の市販直後調査マークの削除。
3. P3 監修医の情報を更新。
4. P14、15 投与方法のイラストおよび文言の修正。

患者向け資材（ミチーガを使用する方へ）の変更

5. 表紙の監修医の情報を更新。
6. P8のアトピー性皮膚炎治療に「ジファミラスト外用剤」を追加。

変更理由：

1. 特定使用成績調査を開始したため。
2. 市販直後調査期間終了のため。
3. 監修医の所属変更を反映。
4. 電子添文の操作方法（使用説明書）に関する自主改訂を反映。
5. 監修医の所属変更を反映。
6. 新たなアトピー性皮膚炎治療剤が発売となったため、反映

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> <p>本剤はヒトインターロイキン-31 (IL-31) のIL-31受容体A(IL-31RA)への結合を阻害するヒト化抗ヒトIL-31RAモノクローナル抗体であり、一般に生物学的製剤の投与に伴う免疫調整は、感染症発現のリスクを上昇させる、または、感染症を重篤化させる可能性がある。</p> <p>アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内プラセボ対照第III相試験 (M525101-01試験) の盲検投与期間において、本剤との因果関係を問わない皮膚感染症が本剤投与群で7.0% (10/143例)、プラセボ群で9.7% (7/72例)、本剤との因果関係が否定できない皮膚感染症が本剤投与群で2.8% (4/143例)、プラセボ群で5.6% (4/72例) 報告された。皮膚以外の感染症については、本剤との因果関係を問わない事象として、本剤投与群で21.0% (30/143例)、プラセボ群で25.0% (18/72例)、本剤との因果関係が否定できない事象として、本剤投与群で5.6% (8/143例)、プラセボ群で2.8% (2/72例) 報告された。このうち重篤な感染症は、本剤投与群で認められた菌血症1例のみであり、プラセボ群での報告はなかった。</p> <p>また、国内第III相試験 (M525101-01試験及びM525101-02試験) において、報告者または企業により本剤との因果関係が否定できないと判断した重篤な感染症は、皮膚感染症として蜂巣炎0.7% (2/298例)、男性外性器蜂巣炎0.3% (1/298例)、カボジ水痘様発疹0.3% (1/298例)、皮膚細菌感染症0.3% (1/298例)、膿痂疹0.3% (1/298例)、ヘルペス眼感染0.3% (1/298例)、皮膚以外の感染症として菌血症0.7% (2/298例)、肺炎0.3% (1/298例)、ウイルス感染0.3% (1/298例) が報告された。</p> <p>以上より、臨床試験において感染症の発現割合は本剤群とプラセボ群の間で差は認められていないものの、本剤との関連性が否定できない重篤な感染症が報告されていることを踏まえ、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 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の重篤な感染症に関する情報収集を行う。</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、添付文書の「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。・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 |

| | |
|---------------|--|
| | <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 患者向け資材（ミチーガを使用される方へ）の作成と配布 <p>【選択理由】 本剤における重篤な感染症に関する情報を医療関係者等に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |
| 重篤な過敏症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤はヒトIL-31のIL-31RAへの結合を阻害するヒト化抗ヒトIL-31RAモノクローナル抗体であり、一般に、生物学的製剤の投与により重篤な過敏症が発現するリスクがある。</p> <p>アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（M525101-01試験及びM525101-02試験）において、本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症として剥脱性皮膚炎0.3%（1/298例）が認められた。</p> <p>臨床試験において、本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシー反応は認められていないが、一般に、生物学的製剤の投与により重篤な過敏症が発現するリスクがあることから、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 <p>【選択理由】 通常の医薬品安全性監視活動を通じて使用実態下の重篤な過敏症に関する情報収集を行う。</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、添付文書の「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。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 患者向け資材（ミチーガを使用される方へ）の作成と配布 <p>【選択理由】 本剤における重篤な過敏症に関する情報を医療関係者等に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

重要な潜在的リスク

皮膚症状の悪化

重要な潜在的リスクとした理由：

アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内プラセボ対照第Ⅲ相試験（M525101-01試験）の盲検投与期間において、本剤との因果関係を問わないアトピー性皮膚炎の悪化が、本剤投与群23.8%（34/143例）、プラセボ群20.8%（15/72例）であり、そのうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与群17.5%（25/143例）、プラセボ群5.6%（4/72例）であった。アトピー性皮膚炎の悪化として報告された症例には、原病変の悪化以外に、特徴の異なる皮膚症状の発現も含まれている。また、本剤との因果関係が否定できない重篤な有害事象として、剥脱性皮膚炎が0.3%（1/298例）報告された。

本剤との因果関係を問わないアトピー性皮膚炎の悪化の発現割合は本剤投与群とプラセボ群で同程度であり、本剤投与群のアトピー性皮膚炎の悪化症例の中にはそう痒の改善が認められている症例もあることから、必ずしも本剤がアトピー性皮膚炎の悪化を引き起こすとは言えない。しかしながら、因果関係が否定できないアトピー性皮膚炎の悪化は本剤投与群で多く認められており、原病変の悪化以外に特徴の異なる皮膚症状の発現も併せてアトピー性皮膚炎の悪化として報告されていることを踏まえると、原病変とは異なる皮膚症状を発現させる可能性が考えられる。

以上より、本剤投与により原疾患であるアトピー性皮膚炎の皮膚症状を悪化させる可能性、および、アトピー性皮膚炎とは異なる皮膚症状を発現させる可能性があることの両者を考慮し、皮膚症状の悪化を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

【選択理由】

使用実態下における皮膚症状の悪化（アトピー性皮膚炎の悪化を含む）の発現状況を把握するため。

| | |
|-------------|---|
| | <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「用法・用量に関する注意」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。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 3. 患者向け資材（ミチーガを使用される方へ）の作成と配布 <p>【選択理由】</p> <p>本剤における皮膚症状の悪化（アトピー性皮膚炎の悪化を含む）に関する情報を医療関係者等に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>悪性腫瘍</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第III相試験（M525101-01試験及びM525101-02試験）において、SMQ「悪性腫瘍」に含まれる本剤との因果関係を問わない有害事象の発現割合は1.0%（3/298例）であった。このうち、報告者または企業により本剤との因果関係が否定できないと判断した事象は、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫（MALT型）0.3%（1/298例）であった。</p> <p>以上より、臨床試験では本剤の投与により悪性腫瘍の発現リスクが増加するというデータは得られていないが、本剤の投与により免疫経路が変化して悪性腫瘍に対する免疫学的監視機構が低下し、悪性腫瘍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、悪性腫瘍を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 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における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】</p> <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療関係者向け資材（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> <p>本剤における悪性腫瘍に関する情報を医療関係者等に確実に提供し、適正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> <p>アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内第III相試験（M525101-01試験及びM525101-02試験）において、抗ネモリズマブ抗体陽性が、それぞれ4.8%（10/210例）及び12.5%（11/88例）で認められた。いずれの症例においても中和抗体は認められなかった。また、抗ネモリズマブ抗体が陽性と判断された被験者の抗体価は、320倍の1例、160倍の2例を除き、10倍~40倍と低い値を示し、効果減弱及び関連する有害事象の発現は認められなかった。</p> <p>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ことから、免疫原性を重要な潜在的リスクとして設定した。</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 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における免疫原性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> <p>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医療関係者向け資材（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> <p>本剤における免疫原性に関する情報を医療関係者等に確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

| |
|---------|
| 重要な不足情報 |
| なし |

1. 2 有効性に関する検討事項

| |
|----|
| 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 |
| <p>通常の医薬品安全性監視活動の概要：</p> <p>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）</p> |

| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
|---------------|---|
| 市販直後調査 | |
| | 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】 皮膚症状の悪化</p> <p>【目的】 本剤を使用したアトピー性皮膚炎患者を対象として、使用実態下での皮膚症状の悪化（アトピー性皮膚炎の悪化を含む）及びその他の有害事象に関する情報を収集し、発生割合及び皮膚症状の詳細を評価する。</p> <p>【実施計画】 調査対象：本剤を初めて使用する既存治療で効果不十分なそう痒を有するアトピー性皮膚炎患者 実施期間：5年6ヵ月 登録期間：3年 目標症例数：300例 観察期間：本剤投与開始から76週 実施方法：中央登録方式</p> <p>【実施計画の根拠】 アトピー性皮膚炎患者を対象とした国内プラセボ対照第III相試験（M525101-01試験）の盲検投与期間において、本剤との因果関係が否定できないアトピー性皮膚炎の悪化は、本剤投与群17.5%（25/143例）、プラセボ群5.6%（4/72例）であった。 副作用としてのアトピー性皮膚炎を含む皮膚症状の悪化例の割合について、本剤投与下では10%、本剤以外の薬剤投与下では5.6%と仮定したとき、300例のサンプルサイズのもとで、本剤投与下の皮膚症状の悪化例の割合の両側80%信頼区間の下限值が5.6%以上となる確率（検出力）は93%であった。したがって、300例のサンプルサイズであれば、十分な精度で本剤の皮膚症状の悪化割合を推定できると考えた。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時及び最終報告書作成時：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】</p> <p>節目となる時期に、医薬品リスク管理計画の見直し（新たな安全性検討事項の有無、調査計画の変更要否及びリスク最小化活動の変更要否の検討）を行う予定である。</p> |
|--|---|

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： | |
| 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 | |
| 市販直後調査による情報提供 | |
| | <p>実施期間：販売開始から6ヵ月間</p> <p>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内</p> |
| 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 | |
| | <p>【安全性検討事項】</p> <p>重篤な感染症、重篤な過敏症、皮膚症状の悪化、悪性腫瘍、免疫原性</p> <p>【目的】</p> <p>安全性検討事項について注意喚起し、医薬品の適正使用を医療従事者に対して周知する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入施設に対し、医薬情報担当者が配布、説明し、資材の活用を依頼する。 <p>【節目となる時期及び措置】</p> <p>安全性定期報告の報告時に内容の更新が必要か検討する。</p> |
| 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 | |

| | |
|----------------------------|---|
| | <p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、重篤な過敏症、皮膚症状の悪化、悪性腫瘍、免疫原性</p> <p>【目的】 医療従事者に本剤の適正使用を推進し、患者の安全確保を図る。</p> <p>【具体的な方法】 原則として本剤の納入前に、処方予定医師に対し、本剤の安全性プロファイルや適正使用及び安全対策について説明し、理解を得る。</p> <p>【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告の報告時に実施状況を確認する。</p> |
| 患者向け資材（ミチーガを使用される方へ）の作成と配布 | |
| | <p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、重篤な過敏症、皮膚症状の悪化</p> <p>【目的】 本剤による副作用発現について患者の理解を深め、副作用の予防、早期発見、早期治療に対応できるようにする。</p> <p>【具体的な方法】 納入施設に対し、医薬情報担当者が配布し、患者への情報提供資材としての活用を依頼する。</p> <p>【節目となる時期及び措置】 安全性定期報告の報告時に内容の更新が必要か検討する。</p> |

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 | | | | |
|--|--------------------|----------------|------|---------------|
| 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 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 | なし | 販売開始から6ヵ月 | 実施中 | 調査終了から2ヵ月以内 |

| | | | | |
|----------|------|------------------------|-----|---------|
| 特定使用成績調査 | 300例 | ・安全性定期報告時 ・最終報告書作成時 | 実施中 | 調査開始後6年 |
|----------|------|------------------------|-----|---------|

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 |
|-----------------|--------------------|----------------|------|---------------|
| なし | なし | なし | なし | 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 | | |
|----------------------------|---|------|
| 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 | | |
| 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 | 実施期間：販売開始から6カ月間 評価の予定時期：調査終了から2カ月以内 報告の予定時期：調査終了から2カ月以内 | 実施中 |
| 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 | 安全性定期報告提出時 | 実施中 |
| 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 | 安全性定期報告提出時 | 実施中 |
| 患者向け資材（ミチーガを使用される方へ）の作成と配布 | 安全性定期報告提出時 | 実施中 |