

トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ
トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ
トレムフィア皮下注 200 mg ペン
トレムフィア点滴静注 200 mg

に係る医薬品リスク管理計画書

ヤンセンファーマ株式会社

(別紙様式2)

トレムフィアに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	トレムフィア皮下注100 mg シリンジ トレムフィア皮下注200 mg シリンジ トレムフィア皮下注200 mg ペン トレムフィア点滴静注200 mg	有効成分	グセルクマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ヤンセンファーマ株式会社	薬効分類	87399
提出年月日		令和7年4月2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】
<u>重篤な感染症</u>	<u>悪性腫瘍</u>	<u>該当なし</u>
<u>重篤な過敏症</u>	<u>免疫原性</u>	
	<u>好中球数減少</u>	
	<u>心血管系事象</u>	
	<u>肝障害</u>	

1.2. 有効性に関する検討事項

<u>該当なし</u>	
-------------	--

↓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
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
<u>追加の医薬品安全性監視活動</u>
<u>市販直後調査 (潰瘍性大腸炎)</u>
<u>特定使用成績調査 (長期) (尋常性乾癬, 乾癬性関節炎, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症)</u>
<u>特定使用成績調査 (長期) (掌蹠膿疱症)</u>
<u>製造販売後データベース調査 (潰瘍性大腸炎)</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>該当なし</u>

↓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
<u>通常のリスク最小化活動</u>
<u>追加のリスク最小化活動</u>
<u>市販直後調査による情報提供 (潰瘍性大腸炎)</u>
<u>医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</u>
<u>適正使用に関する納入前の確実な情報提供 (尋常性乾癬, 乾癬性関節炎, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症, 掌蹠膿疱症)</u>

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：ヤンセンファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2018 年 3 月 23 日	薬効分類	87399
再審査期間	乾癬・掌蹠膿疱症：8 年 潰瘍性大腸炎：6 年	承認番号	① 23000AMX00446000 ② 30700AMX00079000 ③ 30700AMX00080000 ④ 30700AMX00078000
国際誕生日	2017 年 7 月 13 日		
販売名	① トレムフィア皮下注 100 mg シリンジ ② トレムフィア皮下注 200 mg シリンジ ③ トレムフィア皮下注 200 mg ペン ④ トレムフィア点滴静注 200 mg		
有効成分	グセルクマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	① 1 シリンジ 1.0 mL 中にグセルクマブ（遺伝子組換え）100 mg を含有する水性注射剤 ② 1 シリンジ 2.0 mL 中にグセルクマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する水性注射剤 ③ 1 ペン 2.0 mL 中にグセルクマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する水性注射剤 ④ 1 バイアル 20 mL 中にグセルクマブ（遺伝子組換え）200 mg を含有する水性注射剤		
用法及び用量	＜尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症＞ 通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，1 回 100 mg を初回，4 週後，以降 8 週間隔で皮下投与する。 ＜潰瘍性大腸炎＞ 通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，1 回 200 mg を初回，4 週後，8 週後に点滴静注する。 通常，成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として，点滴静注製剤による導入療法終了 8 週後から，1 回 100 mg を 8 週間隔で皮下投与する。なお，		

	患者の状態に応じて、点滴静注製剤による導入療法終了4週後以降に、1回200 mgを4週間隔で皮下投与することもできる。
効 能 又 は 効 果	・ 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症 ・ 中等症から重症の潰瘍性大腸炎（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	2018年11月21日に，掌蹠膿疱症の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得 2025年3月27日に，潰瘍性大腸炎の効能又は効果で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 7 年 3 月 27 日
変更内容の概要： 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症）の改訂
変更理由： 潰瘍性大腸炎患者やクローン病患者を対象とした臨床試験成績や，本剤を含む IL-23p19 阻害剤の IBD（炎症性腸疾患）患者での潜在的な薬物性肝障害イベントの発現等に基づき設定された，重要な潜在的リスク「肝障害」に関する注意喚起を追記した。最新の電子添文の記載内容を反映し，その他記載整備を行った。

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： ・ 本剤は IL-23 の作用を選択的に抑制する薬剤であり、免疫系への影響により重篤な感染症発現リスクがある。 ・ 局面型皮疹を有する乾癬患者（乾癬性関節炎患者を含む）を対象とした国内第 III 相試験（以下、PSO3004 試験）において、器官別大分類（SOC）「感染症及び寄生虫症」に該当する事象のうち、16 週時までに認められた重篤事象の発現割合は本剤 100 mg 群で 1.6 %（1/63 例）であり、プラセボ群（64 例）で発現は認められなかった。52 週時までに本剤併合群における重篤事象の発現割合は 0.6%（1/180 例）であった。 ・ 膿疱性乾癬（GPP）患者及び乾癬性紅皮症（EP）患者を対象とした国内第 III 相試験（以下、PSO3005 試験）において 52 週時までに、重篤な感染症は認められなかった（GPP 患者：10 例，EP 患者：11 例）。 ・ 掌跖膿疱症（PPP）患者を対象とした国内第 III 相試験（以下、PPP3001 試験）において 52 週時までに、重篤な感染症は認められなかった。 ・ 乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験（PSO3001，PSO3002 試験）の併合解析において、SOC「感染症及び寄生虫症」に該当する事象のうち、16 週時までに認められた重篤事象の発現割合は本剤併合群で 0.1%（1/823 例）であり、プラセボ群（422 例）では認められなかった。48 週時までの本剤併合群における重篤事象の発現割合は 0.7%（10/1,367 例）であった。 ・ 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国際共同第 IIb/III 相試験（UCO3001 試験）において、SOC「感染症及び寄生虫症」に該当する事象のうち、寛解導入試験にて認められた重篤事象の発現割合は本剤 200 mg 静脈内投与（以下、IV）群で 0.5%（3/548 例）であり、プラセボ IV 群で 0.5%（2/403 例）であった。寛解維持試験にて認められた重篤事象の発現割合は本剤 100 mg 皮下投与（以下、SC）群で 0.5%（1/197 例），本剤 200 mg SC 群で 1.0%（2/199 例）であり、プラセボ SC 群で 0.5%（1/203 例）であった。 臨床試験において重篤な感染症が認められており、本剤の作用機序を踏まえたうえで、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として以下を実施する。 1. 特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症） 2. 特定使用成績調査（長期）（掌蹠膿疱症） 【選択理由】 製造販売後の重篤な感染症の発現状況を詳細に把握するため。
	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，本剤の電子添文及び患者向医薬品ガイドに重篤な感染症に関する注意事項を記載し，注意喚起を実施する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症） 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

重篤な過敏症

重要な特定されたリスクとした理由：

- ・ PSO3004 試験及び PSO3005 試験（52 週時まで）、海外第 III 相試験（48 週時まで）、PPP3001 試験（52 週時まで）において、本剤群でアナフィラキシー及び血清病様反応を含む重篤な過敏症の発現は認められていない。
- ・ 過敏症関連の事象である注射部位反応の発現割合は、PSO3004 試験において 16 週時まで、プラセボ群で 1.6%（1/64 例）であり、本剤 100 mg 群では発現はなかった。52 週時までの本剤併合群における発現割合は 6.7%（12/180 例）であった。
- ・ PSO3005 試験において過敏症関連の事象である注射部位反応の発現は 52 週時まで認められなかった。
- ・ PPP3001 試験において過敏症関連の事象である注射部位反応の発現割合は、16 週時まで、プラセボ群で 1.9%（1/53 例）、本剤 100 mg 群で 5.6%（3/54 例）であった。52 週時までの本剤併合群における発現割合は 17.2%（27/157 例）であった。
- ・ 乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験の併合解析において過敏症関連の事象である注射部位反応の発現割合は、16 週時まで本剤併合群で 2.6%（21/823 例）、48 週時まで本剤併合群で 2.6%（36/1,367 例）であった。
- ・ UCO3001 試験において、アナフィラキシー及び血清病反応を含む重篤な過敏症について、寛解導入試験及び寛解維持試験での発現は認められていない。
- ・ UCO3001 試験の寛解維持試験において過敏症関連の事象である注射部位反応の発現割合は、100 mg SC 群 0.5%（1/197 例）、200 mg SC 群で 8.0%（16/199 例）、プラセボ SC 群で 1.0%（2/203 例）であった。
- ・ 国内製造販売後において、本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症が報告されている。

臨床試験において過敏症関連の事象である注射部位反応が本剤群で報告されており、国内製造販売後に本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症が報告されている。本剤はモノクローナル抗体であり、重篤な過敏症を引き起こすことがあるため、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として以下を実施する。
 1. 特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症）
 2. 特定使用成績調査（長期）（掌蹠膿疱症）

【選択理由】

製造販売後の重篤な過敏症の発現状況を詳細に把握するため。

	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、本剤の電子添文及び患者向医薬品ガイドに重篤な過敏症に関する注意事項を記載し、注意喚起を実施する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌跖膿疱症） 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
--	---

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： ・ PSO3004 試験において、16 週時までにプラセボ群，本剤 100 mg 群において悪性腫瘍の発現はなかった。52 週時までの本剤併合群における発現割合は 0.6%（1/180 例）であった。 ・ PSO3005 試験において、52 週時までに認められた悪性腫瘍の発現割合は GPP 患者で 10.0%（1/10 例）であり，EP 患者（11 例）では悪性腫瘍の発現はなかった。 ・ PPP3001 試験において、16 週時までにプラセボ群，本剤 100 mg 群において悪性腫瘍の発現はなかった。52 週時までの本剤併合群における発現割合は 0.6%（1/157 例）であった。 ・ 乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験の併合解析において、16 週時までに認められた悪性腫瘍の発現割合は、本剤併合群で 0.1%（1/823 例）であり，プラセボ群では悪性腫瘍の発現はなかった。48 週時までの本剤併合群の発現割合は 0.7%（9/1,367 例）であった。 ・ 本剤併合群での悪性腫瘍の 100 人年あたりの発現率は，PSO3004 試験で 0.62（悪性黒色腫を除く皮膚癌（NMSC） 0.00，NMSC 以外の悪性腫瘍 0.62），PPP3001 試験で 0.74（NMSC 0.00，NMSC 以外の悪性腫瘍 0.74），乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験の 48 週時までの併合解析で 0.88（NMSC 0.59，NMSC 以外の悪性腫瘍 0.29）であり，生物製剤を用いた多施設前向き観察研究（Psoriasis Longitudinal Assessment Registry：PSOLAR）で報告されている，乾癬に使用される他の生物製剤での 100 人年あたりの NMSC を除く悪性腫瘍発現率（ウステキヌマブ投与例 0.48，その他の生物製剤投与例 0.73）と同程度であった（J Drugs Dermatol 2015; 14: 706-14）。 ・ UCO3001 試験において，寛解導入試験にて認められた悪性腫瘍の発現割合は本剤 200 mg IV 群で 0.4%（2/548 例）であり，プラセボ IV 群で 0%（0/403 例）であった。寛解維持試験にて認められた悪性腫瘍の発現割合は本剤 100 mg SC 群で 0%（0/197 例），本剤 200 mg SC 群で 0.5%（1/199 例）であり，プラセボ SC 群で 2.0%（4/203 例）であった。 臨床試験における悪性腫瘍の発現率は，プラセボ群や既存の乾癬の生物製剤で報告されている発現率と同程度であるものの，本剤は選択的な免疫抑制作用を有するため，悪性腫瘍の発現リスクを増大させる可能性があることから，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。 1. 特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症） 2. 特定使用成績調査（長期）（掌跖膿疱症） 【選択理由】 製造販売後の悪性腫瘍の発現状況を詳細に把握するため。
	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，本剤の電子添文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，注意喚起を実施する。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌跖膿疱症） 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

免疫原性

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ PSO3004 試験において、抗グセルクマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた患者のうち、52 週時まで抗グセルクマブ抗体陽性となった患者の割合は本剤併合群で 7.2% (13/180 例) であった。
- ・ PSO3005 試験において、抗グセルクマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた患者のうち、52 週時まで抗グセルクマブ抗体陽性となった患者はいなかった。
- ・ PPP3001 試験において、抗グセルクマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた患者のうち、52 週時まで抗グセルクマブ抗体陽性となった患者の割合は 2.6% (4/156 例) であった。
- ・ 乾癬患者を対象とした海外臨床試験（PSO2001 試験， PSO3001 試験， PSO3002 試験及び PSO3003 試験）において、抗グセルクマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた患者のうち、抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は 6.0% (104/1,734 例) であった。
- ・ UCO3001 試験において、抗グセルクマブ抗体を評価可能な血清検体が得られた患者のうち、第 III 相寛解導入試験の 12 週時まで抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は 1.4% (6/428 例) であった。寛解維持試験の 44 週時まで継続的にグセルクマブの投与を受け、抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者の割合は 11.7% (61/523 例) であった。

抗グセルクマブ抗体が陽性となった患者数は限られているものの、臨床試験において、抗グセルクマブ抗体の発現の有無による血中濃度のトラフ値、有効性、重篤な過敏症に関連する有害事象の発現割合への明確な影響は認められなかった。しかしながら、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、重要な潜在的リスクとして設定した。

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

【選択理由】

抗グセルクマブ抗体の発現及び関連する有害事象の発現状況を把握するため。

	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、本剤の電子添文に免疫原性に関する注意事項を記載し、注意喚起を実施する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症） 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
--	--

好中球数減少

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ PSO3004 試験において、52 週時までの好中球数減少に関連した事象の発現割合は、本剤併合群で 2.2% (4/180 例) であった。重篤な事象は報告されておらず、CTCAE Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。
- ・ PSO3005 試験において、52 週時までに好中球数減少に関連した事象は認められなかった。
- ・ PPP3001 試験において 52 週時までの好中球数減少に関連した事象の発現割合は、本剤併合群で 1.3% (2/157 例) であった。重篤な事象は報告されておらず、CTCAE Grade 3 以上の好中球数減少は認められなかった。
- ・ 乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験の併合解析において、48 週時までに好中球数減少に関連した事象の発現割合は本剤併合群で 0.9% (12/1,367 例) であった。
- ・ 乾癬性関節炎患者を対象とした海外第 III 相試験 (PSA3001 試験, PSA3002 試験) の併合解析において、プラセボ対照試験期間である 24 週時までに好中球数減少に関連した事象の発現割合はプラセボ群では認められなかった (0/372 例) が、本剤併合群で 0.9% (7/748 例) であった。本剤併合群で認められた好中球数減少の多くが CTCAE Grade 1 であった。
- ・ UCO3001 試験において、寛解導入試験にて認められた好中球数減少に関連した事象の発現割合は本剤 200 mg IV 群で 1.8% (10/548 例) であり、プラセボ IV 群で 1.5% (6/403 例) であった。寛解維持試験にて認められた好中球数減少に関連した事象の発現割合は本剤 100 mg SC 群で 2.5% (5/197 例) , 本剤 200 mg SC 群で 3.5% (7/199 例) であり、プラセボ SC 群で 3.0% (6/203 例) であった。

臨床試験において、臨床的に重要となる好中球数の減少を示唆する所見は認められなかったが、乾癬性関節炎患者を対象とした海外第 III 相試験において本剤と軽度な好中球数減少の関連性を示唆する成績が得られている。本剤の作用機序より、好中球の活性化等の作用を有する IL-17 シグナル経路に影響を及ぼす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て設定した。

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。
 1. 特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症）
 2. 特定使用成績調査（長期）（掌蹠膿疱症）

【選択理由】

製造販売後の好中球数減少の発現状況を詳細に把握するため。

	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、本剤の電子添文に好中球数減少に関する注意事項を記載し、注意喚起を実施する。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症） 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
--	--

心血管系事象

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ 乾癬患者では心筋梗塞，脳卒中等の心血管イベントの発現リスクが高いことが報告されている（J Invest Dermatol 2013; 133: 2340-6）。
- ・ PSO3004 試験において，16 週時までに認められた SOC「心臓障害」の発現割合は，プラセボ群で 1.6%（1/64 例）であり，本剤 100 mg 群では認められなかった。52 週時までに本剤併合群における発現割合は 3.9%（7/180 例）であった。主要心血管イベント*（MACE）は 16 週時までにいずれの投与群でも発現は認められなかったが，52 週時までに本剤併合群で 1 例認められた。
- ・ PSO3005 試験において，52 週時までに認められた SOC「心臓障害」の発現割合は，EP 患者で 27.3%（3/11 例），GPP 患者では発現はなかった。
- ・ PPP3001 試験において，16 週時までに認められた SOC「心臓障害」に該当する事象は，プラセボ群，本剤 100 mg 群ともに認められなかった。52 週時までに認められた SOC「心臓障害」の発現割合は，本剤併合群で 1.3%（2/157 例）であり MACE はいずれの投与群においても発現は認められなかった。
- ・ 乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験の併合解析において，16 週時までに認められた心血管イベント**の発現割合は，本剤併合群で 0.4%（3/823 例）であり，プラセボ群では認められなかった。48 週時までの本剤併合群における発現割合は 0.6%（8/1,367 例）であった。MACE は 48 週時までに本剤併合群で 4 例認められた。
- ・ UCO3001 試験において，寛解導入試験にて認められた MACE の発現割合は本剤 200 mg IV 群で 0.4%（2/548 例）であり，プラセボ IV 群で 0.5%（2/403 例）であった。寛解維持試験にて認められた MACE の発現割合は本剤 100 mg SC 群で 0%（0/197 例），本剤 200 mg SC 群で 0.5%（1/199 例）であり，プラセボ SC 群で 0%（0/203 例）であった。

本剤と心血管系事象発現リスクとの関連性は明確ではないものの，臨床試験において本剤群で心血管系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て設定した。

*心血管系疾患による死亡，非致死性の心筋梗塞及び非致死性の脳卒中のいずれかに該当する事象

**心血管系疾患による死亡，非致死性の心筋梗塞，非致死性の脳卒中，不安定狭心症による入院，一過性脳虚血性発作，静脈血栓塞栓，末梢動脈塞栓，冠動脈再建，心不全，介入を要する不整脈，心血管性失神及び入院に至る重症／進行性高血圧のいずれかに該当する事象

	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。 1. 特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症） 2. 特定使用成績調査（長期）（掌蹠膿疱症） 【選択理由】 製造販売後の心血管系事象の発現状況を詳細に把握するため。
	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は実施しない。 ・ 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症） 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。

肝障害

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・ UCO3001 試験において、臨床的に重要な肝障害（重篤又は治験薬の投与中止に至った事象）は認められなかった。また、臨床検査値の血液生化学検査の結果から、薬剤性肝障害のシグナルである Hy's law の基準（AST または ALT の最大値が基準値上限の 3 倍以上かつ総ビリルビンの最大値が基準値上限の 2 倍以上に増加し、胆汁うっ滞又は他の病因を有さない）に合致する被験者は認められなかった。寛解導入試験にて認められた肝障害に関連する可能性がある有害事象*の発現割合は本剤 200 mg IV 群で 2.4%（13/548 例）であり、プラセボ IV 群で 0.7%（3/403 例）であった。寛解維持試験にて認められた肝障害に関連する可能性がある有害事象の発現割合は、本剤 100 mg SC 群で 5.1%（10/197 例）、本剤 200 mg SC 群で 2.0%（4/199 例）であり、プラセボ SC 群で 2.0%（4/203 例）であった。
- ・ クローン病**患者を対象としたグセルクマブ導入投与の用量探索を目的とした第 II 相試験（GALAXI 1）では、潰瘍性大腸炎の用量よりも高用量である本剤点滴静注製剤 1,200 mg 導入投与（0、4 及び 8 週）後、本剤皮下注製剤 200 mg を 4 週間隔投与（12 週以降）の 1 例で、12 週時の維持投与前に Hy's law を満たす重篤な有害事象（中毒性肝炎）が報告されている。なお、交絡因子として本事象の発現前にエンテロウイルス感染が報告されていた（Sandborn WJ 2022）。

本剤と肝障害発現リスクとの関連性は明確ではないものの、潜在的な薬物性肝障害イベントの発現が、本剤を含む IL-23p19 阻害剤の IBD 患者を対象とした臨床試験で報告されていること、UCO3001 試験における肝障害の発現割合は低いものの、プラセボ群よりも本剤群で高い傾向が認められたことから、重要な潜在的リスクとして設定した。

* MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭義）」に該当する事象

** 本剤は本邦において、クローン病の効能又は効果では承認されていない

Sandborn WJ, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. Gastroenterology. 2022 May;162(6):1650-64.e8.

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。
 1. 製造販売後データベース調査（潰瘍性大腸炎）

【選択理由】

製造販売後の肝障害の発現状況を詳細に把握するため。

	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は実施しない。 ・ 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症） 【選択理由】 医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。
--	--

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	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査（潰瘍性大腸炎）	
	実施期間：販売開始から 6 カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から 2 カ月以内
特定使用成績調査（長期）（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，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，悪性腫瘍，好中球数減少，心血管系事象 【目的】 本剤の長期使用実態下（52 週間）における安全性及び有効性に関する情報を収集する。なお，重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況については本剤投与継続の有無を問わず，本剤の投与開始から 3 年後までの追跡調査を行う。 【実施計画】 ・ 調査実施期間：本剤の販売開始より 7 年（予定） ・ 登録期間：本剤の販売開始から 2020 年 10 月末まで（予定） ・ 調査予定症例数：400 例（目標登録症例数） ・ 実施方法：中央登録方式 ・ 観察期間：本剤の投与開始日より 52 週間。観察期間終了後，本剤の投与継続の有無に関わらず「重篤な感染症」及び「悪性腫瘍」の発現状況を投与開始 3 年後まで追跡する。 【実施計画の根拠】 調査予定症例数の設定根拠： 症例数は「重篤な感染症」に着目して設定した。本剤の海外第 III 相試験（PSO3001 及び PSO3002 試験：投与 48 週時まで）及び国内第 III 相試験（PSO3004 試験：投与 52 週時まで）における本剤併合群の「重篤な感染症」の発現割合は 0.7%（11/1,547 例）であった。以上を鑑み，閾値としての有害事象発現割合を 0.7%とすると，仮に真のリスクが 0.7%の 4 倍（2.8%）とした場合であっても，有意水準 2.5%（片側）で検出力が 90%以上となるよう推定精度を担保した上で「重篤な感染症」の発現を確認するためには，安全性解析対象症例数として 361 例が必要と算出される。 調査票回収不能症例なども考慮し，400 例を目標登録症例数として設定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告書提出時，最終報告書作成時に安全性情報について包括的な検討を行う。 【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】 節目となる時期に，以下を含め医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

	- 新たな安全性検討事項の有無も含め本調査の計画内容の変更要否について検討する。 - 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討する。
特定使用成績調査（長期）（掌蹠膿疱症）	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症，重篤な過敏症，悪性腫瘍，好中球数減少，心血管系事象 【目的】 本剤の長期使用実態下（52 週間）における安全性及び有効性を検討する。なお，重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現状況については本剤投与継続の有無を問わず，本剤の投与開始から 3 年後までの追跡調査を行う。 【実施計画】 - 調査実施期間：掌蹠膿疱症の効能追加承認取得から 2026 年 1 月末まで（予定） - 登録期間：掌蹠膿疱症の効能追加承認取得から 2022 年 3 月末まで（予定） - 調査予定症例数：200 例（安全性解析対象として） - 実施方法：中央登録方式 - 観察期間：本剤の投与開始日より 52 週間。観察期間終了後，本剤の投与継続の有無に関わらず「重篤な感染症」及び「悪性腫瘍」の発現状況を投与開始 3 年後まで追跡する。 【実施計画の根拠】 調査予定症例数の設定根拠： 掌蹠膿疱症患者約 136,000 人*のうち，本剤の使用の対象となる中等症から重症の掌蹠膿疱症患者数は約 74,200 人と推計した。乾癬において，生物学的製剤が発売されてから約 1 年間における浸透率が約 0.8%*であったことを踏まえ，本調査の登録期間 2 年間における本剤の使用患者数は約 600 人と想定した。使用患者数の想定を考慮し，本調査の登録期間 2 年間で確実に収集可能な例数として 200 例（安全性解析対象症例）とした。 なお，1.0%の割合で発現する有害事象を少なくとも 1 例，85%の確率で検出することが可能である。 *Kubota K,Kamijima Y, Sato T, et al.Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis:a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open 2015Jan ;5:e006450. 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告書提出時，最終報告書作成時に安全性情報について包括的な検討を行う。 【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】

	節目となる時期に、以下を含め医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・ 新たな安全性検討事項の有無も含め本調査の計画内容の変更要否について検討する。 ・ 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動及びリスク最小化策の策定要否について検討する。
製造販売後データベース調査（潰瘍性大腸炎）	
	【安全性検討事項】 肝障害 【目的】 本剤処方された潰瘍性大腸炎患者における肝障害の発現状況を検討する。 【実施計画】（以下、詳細計画中） データベース：メディカル・データ・ビジョン（MDV）データベース 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：潰瘍性大腸炎患者 曝露群：本剤処方患者 想定症例数：記述疫学研究のため、事前に定めた基準に合致する全症例を用いる。 アウトカム定義に用いるデータ項目：傷病名、入院等の診療行為、薬剤情報等 【実施計画の根拠】 調査の方法：本剤の処方情報と肝障害、とくに薬剤性肝障害を定義する上で必要な ICD-10 コード情報の取得が可能なデータベースとして MDV データベースが存在するため、MDV データベースを用いた製造販売後データベース調査を実施する。 調査デザイン：曝露群における薬剤性肝障害の発現リスクを推定するためコホートデザインを用いる。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 最終解析時期の詳細については、承認後の疫学相談を踏まえて検討する。 【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】 節目となる時期に、集計結果を踏まえ、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

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（潰瘍性大腸炎）	
	実施期間：販売開始から 6 カ月間 評価，報告の予定時期：調査終了から 2 カ月間
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症，重篤な過敏症，悪性腫瘍，免疫原性，好中球数減少，心血管系事象，肝障害 【目的】 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。 【具体的な方法】 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。 【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】 安全性定期報告書提出時，再審査申請時に内容の更新が必要か検討する。
適正使用に関する納入前の確実な情報提供（尋常性乾癬，乾癬性関節炎，膿疱性乾癬，乾癬性紅皮症，掌蹠膿疱症）	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症，重篤な過敏症，悪性腫瘍，免疫原性，好中球数減少，心血管系事象，肝障害 【目的】 本剤の安全性情報及び適正使用情報について，本剤使用前に乾癬・掌蹠膿疱症版の適正使用ガイド等の適正使用資材を用いた情報提供を行うことで，有害事象の発現又は重篤化回避のための理解を促す。また，乾癬・掌蹠膿疱症の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，本剤の処方予定医師に対し，乾癬・掌蹠膿疱症の診断・治療，本剤の安全性プロファイルや適正使用，及び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について説明し，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。

	・ 協力体制が構築されている場合は、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】 安全性定期報告書提出時，再審査申請時に情報提供の実施方法等について検討する。
--	--

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				

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（乾癬）	該当せず	販売開始から 6 カ月後	終了	作成済み （2018 年 12 月提出）
市販直後調査（潰瘍性 大腸炎）	該当せず	販売開始から 6 カ月後	販売開始後よ り実施予定	調査終了より 2 カ月後
特定使用成績調査（長 期）（尋常性乾癬，乾 癬性関節炎，膿疱性乾 癬，乾癬性紅皮症）	400 例	・安全性定期 報告書提出時 ・最終報告書作 成時	実施中	・安全性定期 報告書提出時 ・最終報告書 作成時
特定使用成績調査（長 期）（掌蹠膿疱症）	200 例	・安全性定期 報告書提出時 ・最終報告書作 成時	実施中	・安全性定期 報告書提出時 ・最終報告書 作成時
製造販売後臨床試験 （CNT01959PSO3004）	CNT01959PSO3004 の承認時継続症例	最終報告書作成 時	終了	作成済み （2019 年 10 月提出）
製造販売後臨床試験 （CNT01959PSO3005）	CNT01959PSO3005 の承認時継続症例	最終報告書作成 時	終了	作成済み （2019 年 10 月提出）
製造販売後データベー ス調査（潰瘍性大腸 炎）	該当せず	計画中	計画中	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 (乾癬)	・ 販売開始から 6 カ月後	終了
市販直後調査による情報提供 (潰瘍性大腸炎)	・ 販売開始から 6 カ月後	販売開始後より実施 予定
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	・ 安全性定期報告書提出時 ・ 再審査申請時	実施中
適正使用に関する納入前の確 実な情報提供（尋常性乾癬， 乾癬性関節炎，膿疱性乾癬， 乾癬性紅皮症，掌跖膿疱症）	・ 安全性定期報告書提出時 ・ 再審査申請時	実施中