

リスティーゴ皮下注280mg
に係る医薬品リスク管理計画書

ユーシービージャパン株式会社

リスティーゴ皮下注 280mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リスティーゴ皮下注280mg	有効成分	ロザノリキシズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	ユーシービージャパン株式会社	薬効分類	876399
提出年月日		令和6年2月29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	なし	なし
無菌性髄膜炎		
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
追加の医薬品安全性監視活動
市販直後調査
一般使用成績調査
製造販売後臨床試験 (MG0020)
3. 有効性に関する調査・試験の概要
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
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供
医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供
患者向け資材 (リスティーゴによる治療を受けられる患者さんへ) の作成と提供

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：ユーシービージャパン株式会社

品目の概要													
承認年月日	2023年9月25日	薬効分類	876399										
再審査期間	10年	承認番号	30500AMX00274000										
国際誕生日	2023年6月26日												
販売名	リスティーゴ皮下注 280mg												
有効成分	ロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）												
含量及び剤形	1バイアル（2.0mL）中にロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）280mgを含有する注射剤												
用法及び用量	<p>通常、成人にはロザノリキシズマブ（遺伝子組換え）として下表に示す用量を1週間間隔で6回皮下注射する。これを1サイクルとして、投与を繰り返す。</p> <table border="1"><thead><tr><th>体重</th><th>投与量</th></tr></thead><tbody><tr><td>50kg未満</td><td>280mg</td></tr><tr><td>50kg以上70kg未満</td><td>420mg</td></tr><tr><td>70kg以上100kg未満</td><td>560mg</td></tr><tr><td>100kg以上</td><td>840mg</td></tr></tbody></table>			体重	投与量	50kg未満	280mg	50kg以上70kg未満	420mg	70kg以上100kg未満	560mg	100kg以上	840mg
体重	投与量												
50kg未満	280mg												
50kg以上70kg未満	420mg												
70kg以上100kg未満	560mg												
100kg以上	840mg												
効能又は効果	全身型重症筋無力症（ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る）												
承認条件	<ol style="list-style-type: none">1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。												
備考													

変更の履歴

前回提出日

令和5年12月20日

変更内容の概要：

1. 製造販売後臨床試験（MG0020）実施計画書の変更

変更理由：

1. スクリーニング済み症例数の修正、全治療期間の完了後に治験責任医師の判断で rozanolixizumab による治療を早い段階で再開する選択肢があることを被験者に示すための記載変更、その他の安全性の解析の変更

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>全身型重症筋無力症を対象としたプラセボ対照国際共同第 III 相試験（MG0003 試験）および非盲検国際共同長期継続投与試験（MG0007 試験）の中間データカットオフ統合解析において、本剤投与症例（7mg/kg 相当群）における重篤な感染症の有害事象の発現割合は 1.5%（2/133 例）であり、1 例が肺炎により死亡した（治験責任医師による肺炎と本剤との因果関係は否定されたが企業は否定できないと判断した）。感染症の有害事象発現割合は 32.3%（43/133 例）であった。治療サイクル数に伴う感染症の有害事象の発現割合の増加は認められなかった。感染症の有害事象により、治験または治験薬の投与中止に至った症例は 0.8%（1/133 例）であった。なお、日和見感染は報告されなかった。</p> <p>IgG は感染症防御に重要な役割を担っており、本剤による IgG を一過性に減少させる作用機序が感染症の感受性を高める可能性がある。</p> <p>本剤の作用機序、並びに臨床試験において重篤な感染症が複数症例確認されていることから重要な特定されたリスクに設定した。</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">・ 通常の医薬品安全監視活動・ 追加の医薬品安全監視活動<ul style="list-style-type: none">➢ 一般使用成績調査 <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下において、重篤な感染症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。</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、電子添文の「8. 重要な基本的注意」、「9.1. 合併症・既往歴等のある患者」、「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て注意喚起を行う。・ 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">➢ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布➢ 患者向け資材（リスティーゴによる治療を受けられる患者さんへ）の作成、配布 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者および患者に対し、重篤な感染症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>

無菌性髄膜炎

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤の開発プログラムにおいて、薬剤性無菌性髄膜炎は計3件報告されている。全身型重症筋無力症を対象としたMG0007試験で、薬剤性無菌性髄膜炎が1例に1件認められた(全身型重症筋無力症を対象とした第II相及び第III相試験で本剤を投与された239例中1例)。本例は、先行する二重盲検プラセボ対照試験(MG0003試験)においてプラセボが投与された。更に、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質抗体関連疾患を対象として実施中の二重盲検プラセボ対照試験(MOG001試験)において、2例の薬剤性無菌性髄膜炎が報告された。1例目(MG0007試験)の事象の重症度は高度であり、他の2例(MOG001試験)は中等度であった。これらの事象は、本剤または盲検化された試験治療の初回投与から72時間以内に発生し、治療中止後、後遺症なく消失した。

報告された3症例すべての無菌性髄膜炎が本剤(MG0007の1例)または盲検下試験治療(MOG001の2例)との関連が否定できないと判断され、本剤の投与中止に至ったことから、重要な特定されたリスクに設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常の医薬品安全監視活動
- ・追加の医薬品安全監視活動
 - 一般使用成績調査

【選択理由】

使用実態下において、無菌性髄膜炎の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。

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、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て注意喚起を行う。
- ・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 - 医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成、配布
 - 患者向け資材(リスティエーゴによる治療を受けられる患者さんへ)の作成、配布

【選択理由】

医療従事者および患者に対し、無菌性髄膜炎に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。

重要な潜在的リスク

なし

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	
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（及び実行）	
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
一般使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、無菌性髄膜炎</p> <p>【目的】 使用実態下における本剤の安全性及び有効性の評価を行うことを目的とする。設定した各安全性検討事項の発現割合が、国内及び海外で実施された MG0003 試験及び MG0007 試験と大きく異なることがない事を確認する。</p> <p>【実施計画】 対象患者：本剤を投与された全ての患者 目標症例数：500 例 実施方法：全例調査方式 実施期間：販売開始日から5年間 登録期間：販売開始日から4年間、または調査予定症例登録に到達した時点のいずれか早い時期までとする。 観察期間：52 週間</p> <p>【実施計画の根拠】 本剤の臨床試験（MG0003 試験および MG0007 試験の中間データカットオフ統合解析）において、重篤な感染症の発現割合は4.3%（8/188 例）であった。安全性解析対象症例として331 例を収集することで、重篤な感染症の真の発現割合が、仮に臨床試験の2倍（8.6%）以上であった場合、帰無仮説の発現割合を4.3%とした有意水準片側2.5%の仮説検定における検出力は90%以上となる。 また、無菌性髄膜炎の発現割合は、本剤の臨床試験（全身型重症筋無力症を対象とした第II相及び第III相試験）において、0.42%（1/239 例）であった。安全性解析対象症例として347 例を収集することで、無菌性髄膜炎の真の発現割合が、仮に臨床試験の5倍（2.1%）以上であった場合、帰無仮説の発現割合を0.42%とした有意水準片側2.5%の仮説検定における検出力は90%以上となる。 したがって、少なくとも安全性解析対象症例として347 例が必要であり、500 例を収集することで検討可能である。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・安全性定期報告書作成時、中間報告書、調査終了時。 ・中間報告書の作成時期については、情報の蓄積状況を踏まえて検討する。</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】 節目となる時期に、以下の内容を含めた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て、使用成績調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 ・現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行</p>

	う。
製造販売後臨床試験 (MG0020)	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>—</p> <p>【目的】</p> <p>本剤のシリンジポンプ及び手動での自己投与方法に関する全身型重症筋無力症患者の能力、安全性を検証する国際共同第 III 相臨床試験 (MG0020 試験) を、全身型重症筋無力症患者に対する本剤の製造販売承認取得後は製造販売後臨床試験として継続する。</p> <p>【実施計画】</p> <p>試験実施期間 (予定) : 2023 年 3 月～2024 年 11 月 試験デザイン : 多施設共同非盲検無作為化クロスオーバー試験 観察期間 : 最長 29 週間 (最長 4 週間のスクリーニング期間、18 週間の治療期間及び 7 週間の安全性追跡調査期間を含む) 目標症例数 : 30 例 (うち日本人 4 例)</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>国際共同試験 (MG0020 試験) を全身型重症筋無力症患者に対する本剤の製造販売承認取得後も製造販売後臨床試験として継続し、本剤の自己投与方法 (シリンジポンプまたは手動投与) を評価する。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書、最終報告書作成時 <p>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づき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> <ul style="list-style-type: none"> ・必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 ・試験結果に基づき電子添文等の改訂要否を検討する。

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： 電子添文及び患者向け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	
	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
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、無菌性髄膜炎</p> <p>【目的】 上記安全性検討項目に関する注意喚起及び本剤の適正使用に関する情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 納入時に本資材を提供、説明するとともに、医療従事者用ウェブサイトからも入手可能とする。</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、一般使用成績調査報告書作成時点で、副作用の発現傾向、当該資材の配布状況等を確認し、リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には、当該資材の改訂、資材配布方法の検討又は追加の資材の作成を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
患者向け資材（リステイーゴによる治療を受けられる患者さんへ）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、無菌性髄膜炎</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 医療関係者に提供、説明し、資材の活用を依頼するとともに、患者向けウェブサイトからも入手可能とする。</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、一般使用成績調査報告書作成時点で、副作用の発現傾向、当該資材の配布状況等を確認し、リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には、当該資材の改訂、資材配布方法の検討又は追加の資材の作成を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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				
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	なし	販売開始から6ヵ月後	実施中	市販直後調査終了から2ヵ月以内
一般使用成績調査	全症例（目標症例数500例）	安全性定期報告時、中間報告書、調査終了時	実施中	中間報告書（調査開始から3年後予定）、調査終了時（再審査申請時）
製造販売後臨床試験（MG0020）	30例（日本人4例）	安全性定期報告時、最終報告書作成時	実施中	最終報告書作成時（2024年11月予定）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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	実施中
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	実施中
患者向け資材（リスティエゴによる治療を受けられる患者さんへ）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中