

アドラーザ®皮下注150mgシリンジ に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はレオ ファーマ株式会社にあります。当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

レオ ファーマ株式会社

アドトラザ®皮下注 150 mg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	アドトラザ®皮下注 150mgシリンジ	有効成分	トラロキヌマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	レオ ファーマ株式会社	薬効分類	449
提出年月日		令和5年10月27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】
重篤な過敏症	重篤な感染症	なし
	免疫原性	
	悪性腫瘍	
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
特定使用成績調査(長期使用に関する調査)
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
追加のリスク最小化活動
市販直後調査による情報提供

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：レオ ファーマ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022年12月23日	薬効分類	449
再審査期間	8年	承認番号	30400AMX00450000
国際誕生日	2021年6月17日		
販売名	アドトラザーザ®皮下注 150 mgシリンジ		
有効成分	トラロキヌマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1 製剤（1mL）中にトラロキヌマブ（遺伝子組換え）150mg を含む注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはトラロキヌマブ（遺伝子組換え）として初回に 600mg を皮下投与し、その後は 1 回 300mg を 2 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アトピー性皮膚炎		
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			

変更の履歴

前回提出日

令和5年1月31日

変更内容の概要：

1. 特定使用成績調査の実施計画書等の提出
2. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の追加の医薬品安全性監視活動及び「5.3 リスク最小化計画の一覧」の追加のリスク最小化活動の市販直後調査の実施状況を「計画中」から「実施中」に変更。
3. 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」の追加の医薬品安全性監視活動の特定使用成績調査（長期使用に関する調査）の実施状況を「販売開始後に実施予定」から「実施準備中」に変更。

変更理由：

1. 及び 3. 特定使用成績調査の実施計画書等を作成したため
2. 市販直後調査を開始したため

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	
重篤な過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>一般に抗体医薬品等のタンパク質を有効成分とする製剤では重篤な過敏症を引き起こす可能性がある。</p> <p>アトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 5 試験（単独投与試験 2 試験、併用投与試験 2 試験及び長期継続試験 1 試験）（以降、7 試験併合集団）において、本剤投与例にアナフィラキシー関連事象は認められなかったものの、アトピー性皮膚炎以外の対象患者を含む全試験併合集団*において、本剤投与例 1 例に重篤なアナフィラキシー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>*アトピー性皮膚炎を対象とした 7 試験併合集団に加えて、健康被験者を対象とした 3 試験、喘息患者を対象とした 11 試験、潰瘍性大腸炎患者を対象とした 1 試験及び特発性肺線維症患者を対象とした 2 試験、計 24 試験。</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> <p>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</p> <ul style="list-style-type: none">・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の長期使用時における当該事象の発現状況について把握するため。</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>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none">・ 電子添文の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する。 <p>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none">・ なし <p>【選択理由】</p> <p>当該リスクに関する情報を医療関係者及び患者に対し提供するため。</p>

重要な潜在的リスク

重篤な感染症

重要な潜在的リスクとした理由：

感染症および寄生虫症（SOC）に含まれる重篤な有害事象の発現頻度は、アトピー性皮膚炎を対象とした7試験併合集団の本剤投与例で1.2%（25/2,148例）、このうち日本人部分集団では3.0%（6/198例）であった。

本剤の免疫調節作用により感染症が発現する可能性があり、また感染症が重篤化する可能性も否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。

なお、本剤はIL-13を介したシグナル伝達を阻害することにより2型免疫応答を減弱させ、寄生虫感染に対する生体防御機能を減弱させる可能性がある。臨床試験では蠕虫感染症が判明している患者を除外していたことから、本剤投与が蠕虫感染症に対する免疫反応に及ぼす影響は不明である。

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

追加の医薬品安全性監視活動

- ・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

製造販売後の長期使用時における当該事象の発現状況について把握するため。

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

- ・ 電子添文の特定の背景を有する患者に関する注意の項及び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

- ・ なし

【選択理由】

当該リスクに関する情報を医療関係者及び患者に対し提供するため。

免疫原性

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤はモノクローナル抗体であるため、本剤にて治療中の患者において抗薬物抗体（ADA）が検出される場合がある。

アトピー性皮膚炎を対象とした第Ⅱ相試験 1 試験及び第Ⅲ相試験 3 試験（単独投与試験 2 試験及び併用投与試験 1 試験）の全試験期間において、ADA 陽性の被験者の割合は本剤投与例 5.0%（96/1,939 例、本剤投与前陽性例を含む）、中和抗体の発現を認めた被験者の割合は本剤投与例 1.0%（19/1,939 例）であった。

本剤を投与されたアトピー性皮膚炎患者において、アナフィラキシー、血清病、血清病様反応等の免疫原性に関連する有害事象は認められなかったものの、本剤投与により ADA の発現が認められていることから、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

【選択理由】

製造販売後において免疫原性に関する情報を把握するため。

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

- ・ 電子添文のその他の注意の項に記載して注意喚起する。

追加のリスク最小化活動

- ・ なし

【選択理由】

当該リスクに関する情報を医療関係者に対し提供し、適正使用に関する理解を促すため。

悪性腫瘍

重要な潜在的リスクとした理由：

アトピー性皮膚炎を対象とした 7 試験併合集団における非黒色腫皮膚癌の発現頻度は 0.6% (12/2,148 例)、非黒色腫皮膚癌を除く悪性腫瘍の発現頻度は 0.2% (5/2,148 例) であった。

本剤の免疫調節作用により悪性腫瘍の抑制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

- ・ 特定使用成績調査（長期使用に関する調査）

【選択理由】

悪性腫瘍は長期にわたって進行するため、製造販売後の長期使用時における当該事象の発現状況について把握するため。

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

- ・ なし

追加のリスク最小化活動

- ・ なし

【選択理由】

現時点において、非臨床及び臨床データからは本剤による発癌性の可能性は示唆されていないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。

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： 副作用及び文献・学会情報等の収集・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	
	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（長期使用に関する調査）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な過敏症、重篤な感染症、悪性腫瘍</p> <p>【目的】 既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎患者を対象として、本剤の使用実態下における長期使用時の副作用発現状況、安全性及び有効性に関する情報を収集し、以下の事項について把握する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 使用実態下における長期使用時の副作用の発現状況 2) 安全性又は有効性等に影響を及ぼすと考えられる要因 3) 未知の副作用 <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アトピー性皮膚炎患者 実施期間：4年9ヵ月間 登録期間：2年3ヵ月間 予定症例数：500 例 実施方法：観察期間は本剤投与開始から2年間とし、中央登録方式にて実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】 臨床試験において重篤な感染症が認められたことを踏まえ、製造販売後も引き続き情報収集し、適正使用情報を適切に医療現場に提供するため設定した。 アトピー性皮膚炎を対象とした7試験併合集団の本剤投与例のうち、日本人部分集団における重篤な感染症の発現頻度は3.0%であった。本剤使用実態下における重篤な感染症の発現頻度を3.0%と仮定した場合、当該事象を95%信頼区間の精度を±1.5%程度で評価するために必要な症例数は497例となることから、安全性解析対象症例を</p>

500例と設定した。本剤の使用実態下における重篤な感染症の発現頻度が2倍の6.0%になった場合でも、閾値の3.0%に対し有意水準5%の仮説検定において検出力90%を確保するのに十分な例数である。

【節目となる予定の時期及びその根拠】

- ・安全性定期報告時に、入手した安全性情報について検討を行うため。
- ・全調査症例データの入手・固定後、安全性情報について総合的に検討を行い、最終報告書を作成する。

【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、以下の内容について検討を行う。必要に応じて医薬品リスク管理計画書（RMP）を改訂する。

- ・本調査計画の変更要否
- ・既存の安全性検討事項に対するリスク最小化策の改訂要否
- ・新たな安全性検討事項の追加要否及び必要な場合はリスク最小化策の追加要否

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記載して注意喚起・情報提供する。	
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

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				
副作用及び文献・学会情報等の収集・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	該当せず	販売開始から6 ヵ月後	<u>実施中</u>	調査終了から2 ヵ月以内
特定使用成績調 査（長期使用に 関する調査）	500 例	安全性定期報告 時 最終報告書作成 時	<u>実施準備中</u>	最終報告書作成 時

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		
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記載して注意喚起・情報提供する。		
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	<u>実施中</u>