

再審査報告書

令和 2 年 8 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ
有 効 成 分 名	ウステキヌマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	ヤンセンファーマ株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<ol style="list-style-type: none"> 1. 既存治療で効果不十分な下記疾患 <u>尋常性乾癬、関節症性乾癬</u> 2. 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 3. 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る）
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p><尋常性乾癬及び関節症性乾癬> <u>通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 1 回 45 mg 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 90 mg を投与することができる。</u></p> <p><クローン病／潰瘍性大腸炎> ウステキヌマブ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤を投与 8 週後に、通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として 90 mg を皮下投与し、以降は 12 週間隔で 90 mg を皮下投与する。なお、効果が減弱した場合には、投与間隔を 8 週間に短縮できる。</p>
承 認 年 月 日	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平成 23 年 1 月 21 日 2. 平成 29 年 3 月 30 日 3. 令和 2 年 3 月 25 日
再 審 査 期 間	<ol style="list-style-type: none"> 1. 8 年 2. 6 年 3. 4 年
承 認 条 件 *	<p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 **</p> <p><尋常性乾癬、関節症性乾癬> <u>大規模な製造販売後調査を実施し、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討すること。</u></p>
備 考	<p>* 尋常性乾癬及び関節症性乾癬に係る効能・効果の承認時に付与された承認条件「製造販売後、一定数の症例に係るデータが蓄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。」については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課に提出され、審査の結果、満たしたものと判断されている（平成 28 年 11 月 11 日付け事務連絡）。</p> <p>** 医薬品リスク管理計画に関する承認条件は、クローン病に係る効能・効果の承認時に付与された。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、今回の再審査対象に係る承認条件に関しては、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ステラーラ皮下注 45 mg シリンジ（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期使用に関する特定使用成績調査	
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調査することを目的とした。なお、悪性腫瘍及び重篤感染症の発現状況については最長 3 年間の追跡調査を行った。
調査方法	中央登録方式による全例調査
重点調査項目	悪性腫瘍 ^{*1} 、感染症（結核を含む） ^{*2} 、重篤なアレルギー反応 ^{*3} 、心臓障害 ^{*4} 、自己免疫疾患 ^{*5} 、脱髄性疾患 ^{*6} 、間質性肺炎 ^{*7} 、血液障害（汎血球減少症等） ^{*8} 、肝障害 ^{*9} の発現の有無
対象患者	既存治療で効果不十分である尋常性乾癬又は関節症性乾癬を有する患者で、本剤の販売開始後から平成 25 年 4 月までに ^{*10} 本剤投与を受けた患者すべてを対象とした。
実施期間	平成 23 年 3 月～平成 29 年 9 月
目標症例数	1,500 例
観察期間	観察期間は、本剤の投与開始日より 52 週間。 観察期間を終了した後も、本剤の投与開始日より起算して 3 年間の追跡調査期間とし、本剤の投与継続を問わず、登録症例は可能な限り 3 年間追跡した。
実施施設数	299 施設
収集症例数	1,673 例 ^{*11}
安全性解析対象症例数	1,670 例 ^{*11}
有効性解析対象症例数	1,432 例 ^{*11}
備考	<p>^{*1} プライマリー-MedDRA 器官別大分類（以下、「SOC」）が「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の事象。ただし、良性の事象については社内医学専門家のレビューにより除く。</p> <p>^{*2} プライマリー-MedDRA SOC が「感染症および寄生虫症」の事象。</p> <p>^{*3} 重篤かつ MedDRA 高位グループ語（以下、「HLGT」）が「アレルギー性疾患」の事象（プライマリー MedDRA SOC 以外も対象）。</p> <p>^{*4} プライマリー-MedDRA SOC が「心臓障害」の事象。</p> <p>^{*5} MedDRA HLGT が「自己免疫障害」又は MedDRA 高位語（以下、「HLT」）が「自己免疫検査」の事象（プライマリー MedDRA SOC 以外も対象）。</p> <p>^{*6} 標準検索式（以下、「SMQ」）脱髄（狭域）の事象。</p> <p>^{*7} SMQ 間質性肺疾患（広域）の事象。</p> <p>^{*8} MedDRA HLT が「貧血 NEC」、「溶血性貧血 NEC」、「骨髄抑制および低形成性貧血」、「白血球減少症 NEC」、「好中球減少症」、「血小板減少症」（プライマリー MedDRA SOC 以外も対象）又は MedDRA 基本語が「単球数減少」、「白血球数減少」、「リンパ球数減少」、「好中球数減少」、「血小板数減少」、「顆粒球数減少」の事象。</p> <p>^{*9} SMQ 肝障害（広域）の事象。</p> <p>^{*10} 患者登録が目標症例数に達したことから、平成 25 年 5 月 1 日以降に本剤を処方した症例について、調査票記入・提出を不要とする（全例調査に関する承認条件を満たしたと判断されるまでは患者登録のみ継続）計画へ変更（平成 25 年 4 月改訂）。</p> <p>^{*11} 本剤の投与開始日より 52 週間の調査票に関する症例数。</p>

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1 副作用発現状況

安全性解析対象 1,670 例のうち、293 例に 449 件の副作用が認められ、主な副作用（基本語別で 5 件以上）は表 2 のとおりであった。副作用発現割合は 17.5%（293/1,670 例）であり、承認時までの国内臨床試験（第 I 相試験及び第 II / III 相試験の 2 試験）における副作用発現割合 89.5%（154/172 例）と比べて高くなかった。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	副作用等の種別発現症例数 (発現割合 (%))	
感染症および寄生虫症	128	(7.7)
蜂巣炎	13	(0.8)
毛包炎	6	(0.4)
帯状疱疹	8	(0.5)
上咽頭炎	32	(1.9)
肺炎	5	(0.3)
足部白癬	7	(0.4)
上気道感染	9	(0.5)
感染性皮膚嚢腫	6	(0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	(1.5)
間質性肺疾患	6	(0.4)
上気道の炎症	9	(0.5)
肝胆道系障害	40	(2.4)
肝機能異常	26	(1.6)
肝障害	11	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	34	(2.0)
ざ瘡	5	(0.3)
乾癬	5	(0.3)
筋骨格系および結合組織障害	12	(0.7)
関節痛	8	(0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(1.1)
発熱	7	(0.4)
臨床検査	47	(2.8)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	(0.4)

MedDRA/J version 21.1

4.1.2 重点調査項目

安全性解析対象 1,670 例の観察期間 52 週において、悪性腫瘍の副作用は 14 例に 14 件認められたが、肺の悪性新生物 2 例以外はすべて 1 例ずつの発現であり、癌腫に一定の傾向は認められなかった。悪性腫瘍の副作用発現割合は 0.8% であり、承認時までの国内臨床試験における悪性腫瘍の副作用発現割合（0.6%（1/172 例））を大きく上回るものではなかった。

感染症（結核を含む）の副作用は 128 例に 158 件認められ、内訳は蜂巣炎 9 件、肺炎 5 件等で

あった。活動性結核の発現は認められなかった。感染症（結核を含む）の副作用発現割合は7.7%であり、承認時までの国内臨床試験における感染症の副作用発現割合（55.8%（96/172例））を上回るものではなかった。

重篤なアレルギー反応の副作用は2例に2件認められ、内訳は全身性剥脱性皮膚炎及び蕁麻疹各1件であり、アナフィラキシーの報告はなかった。承認時までの国内臨床試験では重篤なアレルギー反応は認められていないが、本調査における重篤なアレルギー反応の副作用発現割合は0.1%と低く、いずれの報告例も転帰は回復又は軽快であること、承認時より添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」項でアナフィラキシーに関して注意喚起していることから、新たな安全対策は必要ないと考えた。

心臓障害の副作用は2例に2件認められ、内訳は心不全及び心筋梗塞各1件であった。心臓障害の副作用発現割合は0.1%であり、承認時までの国内臨床試験における心臓障害の副作用発現割合（5.2%（9/172例））を上回るものではなかった。

自己免疫疾患の副作用は5例に5件認められ、内訳は二本鎖DNA抗体陽性、バセドウ病、自己免疫性肝炎、円形脱毛症及び膠原病各1件であった。自己免疫疾患の副作用発現割合は0.3%であり、承認時までの国内臨床試験における自己免疫疾患の副作用発現割合（1.2%（2/172例））を上回るものではなかった。

脱髄性疾患の副作用は認められなかった。

間質性肺炎の副作用は9例（発現割合0.5%）に9件認められ、内訳は間質性肺疾患7件、好酸球性肺炎2件であった。自発報告も含めた集積状況を鑑み、平成28年10月に、「使用上の注意」の「重大な副作用」項に間質性肺炎を記載し、注意喚起を行った。なお、好酸球性肺炎については、国内外での副作用発現状況を踏まえ、令和元年5月に、「使用上の注意」の「その他の副作用」に追記し、注意喚起を行った。

血液障害（汎血球減少症等）の副作用は4例に5件認められ、内訳は白血球数減少及び血小板数減少各2件、貧血1件であった。血液障害（汎血球減少症等）の副作用発現割合は0.2%であり、承認時までの国内臨床試験における血液障害の副作用発現割合（5.2%（9/172例））を上回るものではなかった。

肝障害の副作用は56例に68件認められ、内訳は、肝機能異常26件、肝障害11件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加6件等であった。肝障害の副作用発現割合は3.4%であり、承認時までの国内臨床試験における肝障害の発現割合（22.1%（38/172例））を上回るものではなかった。

以上より、重点調査項目について、新たな措置を講ずる必要はないと考えた。

4.1.3 長期の安全性

悪性腫瘍及び重篤な感染症の発現状況については、本剤の投与状況に関わらず、投与開始から最長3年間の追跡調査を行った。

追跡調査期間も含めたとき、悪性腫瘍の副作用発現割合は2.6%（44/1,670例）であり、発現した46件の内訳は胃癌6件、結腸癌5件、肺の悪性新生物4件等であった。悪性腫瘍の発現までの期間は、本剤投与開始から52週までに14件、52週超104週までに13件、104週超156週までに16件であり（他3件は156週超）、本剤投与開始からの経過とともに発現が増える傾向は認められなかった。

追跡調査期間も含めたとき、重篤な感染症の副作用発現割合は3.2%（53/1,670例）であり、発

現した 62 件の内訳は蜂巣炎及び肺炎 各 11 件、胃腸炎及び腎盂腎炎 各 3 件等であった。重篤な感染症の発現までの期間は、本剤投与開始から 52 週までに 42 件（4 週までに 4 件、4 週超 16 週までに 12 件、16 週超 28 週までに 9 件、28 週超 40 週までに 10 件、40 週超 52 週までに 7 件）、52 週超 104 週までに 12 件、104 週超 156 週までに 6 件であり（他 2 件は 156 週超）、本剤投与後初期に比較的発現が多い傾向であった。

以上より、長期の安全性について、新たな懸念事項は認められなかったが、引き続き安全性情報の収集を行う。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 212 例 252 件、予測できない重篤な副作用は 232 例 309 件、予測できない非重篤な副作用は 257 例 342 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 10 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。肝機能異常、肝障害等の肝障害関連事象を発現した症例については、その多くで事象発現後も本剤を継続又は再投与されていた。クローン病については、いずれもクローン病患者へ投与された症例での発現であった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連性が明確な症例が集積している副作用ではなかったことから、現時点で新たな安全対策は必要ないと考えた。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	453	651	232	309	257	342
呼吸器、胸郭および縦隔障害	52	57	16	17	36	40
上気道の炎症	14	14	0	0	14	14
胃腸障害	64	73	42	45	24	28
腹痛	12	12	1	1	11	11
クローン病	10	10	10	10	0	0
肝胆道系障害	57	63	29	35	28	28
肝機能異常	32	32	17	17	15	15
肝障害	17	17	7	7	10	10
皮膚および皮下組織障害	71	80	20	22	53	58
紅斑	10	10	1	1	9	9
乾癬	16	16	5	5	11	11
一般・全身障害および投与部位の状態	49	51	21	21	28	30
発熱	20	20	6	6	14	14

MedDRA/J version 21.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1. 特定使用成績調査

本剤投与開始前からの PASI¹⁾ スコアの減少が 75%以上の症例を有効症例として集計解析した結果、投与 52 週までの最終評価時点における有効症例の割合（有効率）は 54.7%（783/1,432 例）であった。承認時までの国内臨床試験と本調査の有効性の直接的な比較には限界があるが、国内臨床試験及び本調査における有効率は表 4 のとおりであり、概ね同様であった。

表 4 本調査及び国内臨床試験における有効率

	本調査 ^{a)}						国内臨床試験 ^{b)}		
	全体	45 mg 継続投与例	90 mg 継続投与例	増量例 (45 → 90 mg)	減量例 (90 → 45 mg)	増減あり例	全体	45 mg 群	90 mg 群
有効率	54.7 (783/1,432)	63.0 (606/962)	0 (0/2)	37.0 (160/432)	50.0 (2/4)	46.9 (15/32)	63.5 (80/126)	59.4 (38/64)	67.7 (42/62)

%（例数）

a) 投与 4、16、28、40、52 週後のうち、最後に PASI が評価された時点での有効率

b) 投与 12 週後の有効率

評価時期別の PASI スコアと、本剤投与開始前からの変化量は表 5 のとおりであり、いずれの評価時期においても低下が確認された。追跡調査期間（最長 3 年間）も含めて、本剤による効果は継続しており、本調査結果に特段の問題はないと考える。

表 5 評価時期別の PASI スコア及び変化量

	例数	PASI スコア	変化量
本剤投与開始前	1,432	15.23±11.11	—
本剤投与開始 4 週	1,373	8.80±7.66	-6.38±7.36
本剤投与開始 16 週	1,288	5.41±7.16	-9.68±9.35
本剤投与開始 28 週	1,216	4.86±6.85	-10.42±10.16
本剤投与開始 40 週	1,034	4.36±6.46	-11.05±10.17
本剤投与開始 52 週	1,004	3.97±5.61	-11.59±10.17
最終評価時*	1,432	4.75±7.00	-10.47±10.27
本剤投与開始 2 年	527	2.93±3.90	-12.09±9.78
本剤投与開始 3 年	446	2.76±3.72	-12.87±10.24

PASI スコア及び変化量：平均値±標準偏差

* 本剤投与開始から 52 週までの観察期間における最終評価時

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

また、再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した外国の措置報告は 6 件、研究報告は 2 件であった（表 6）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

¹⁾ Psoriasis Area and Severity Index：乾癬の面積と重症度の指標。

表 6 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 本剤の企業中核データシートの改訂（平成 23 年 8 月） ② 欧州及び米国における本剤の添付文書の改訂（3 件） ③ 本剤の治験に用いられた特定のバッチで有効成分の生理活性が低下したことによる試験中断に関する報告（平成 23 年 11 月） ④ 欧州医薬品庁（EMA）のファーマコビジランスリスク評価委員会（PRAC）からの剥脱性皮膚炎等に関する勧告を踏まえて、欧州等でドクターレター配布され、欧州製品概要が改訂された（平成 26 年 3 月）
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 抗 IL-12/23 抗体製剤投与による主要心血管イベント（心筋梗塞、脳血管系疾患、心血管死）の発現頻度は、プラセボ投与に比べて高いことが示唆されたとの報告（平成 25 年 7 月） ② 米国食品医薬品局（FDA）の Adverse Event Reporting System に集積された有害事象データを用いて、乾癬治療薬の発癌リスクについて検討した報告（平成 28 年 4 月）

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、尋常性乾癬、関節症性乾癬に係る効能・効果の承認時に付与された承認条件については、特定使用成績調査により、本剤の安全性について十分に検討するとともに、感染症等の発現を含めた長期投与時の安全性及び有効性について検討されたことから、機構は、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

以上