

## 再審査報告書

令和 7 年 12 月 22 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ
有 効 成 分 名	ブロダルマブ（遺伝子組換え）
申 請 者 名	協和キリン株式会社 <sup>※1</sup>
承 認 の 効 果	<u>既存治療で効果不十分な下記疾患</u> <u>尋常性乾癬、乾癬性関節炎<sup>※</sup>、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、</u> <u>X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、<u>掌蹠膿疱症</u></u>
承 認 の 用 量	<u>通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として 1 回 210 mg を、初</u> <u>回、1 週後、2 週後に皮下投与し、以降、2 週間の間隔で皮下投与する。</u>
承 認 年 月 日	1. <u>平成 28 年 7 月 4 日（初回承認：尋常性乾癬、乾癬性関節炎<sup>※</sup>、膿疱</u> <u>性乾癬、乾癬性紅皮症）</u> 2. 令和 2 年 11 月 27 日（効能追加：強直性脊椎炎、X 線基準を満たさ ない体軸性脊椎関節炎） 3. <u>令和 5 年 8 月 23 日（効能追加：<u>掌蹠膿疱症</u>）</u>
再 審 査 期 間	1. <u>8 年</u> 2. 4 年 3. <u>1 の残余期間（令和 5 年 8 月 23 日～令和 6 年 7 月 3 日）</u>
承 認 条 件	<u>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</u>
備 考	※1：令和元年 7 月 1 日付けで協和発酵キリン株式会社から変更された。 ※2：「医薬品の効能又は効果等における関節症性乾癬（乾癬性関節炎）の名称の取扱 いについて」（令和 5 年 12 月 22 日付け医薬品審発 1222 第 5 号、医薬安発 1222 第 2 号）に基づき、令和 6 年 3 月 1 日付けで関節症性乾癬から乾癬性関節炎に変更された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、カテゴリ 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、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施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

ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクとして、令和 4 年 2 月に「間質性肺炎」が設定された（4.1 項参照）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球数減少</li> <li>重篤な感染症</li> <li>活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪</li> <li>重篤な過敏症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>悪性腫瘍</li> <li>免疫原性</li> <li>炎症性腸疾患</li> <li>自殺／自傷行為に関連する事象</li> <li>間質性肺炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>使用実態下における有効性（尋常性乾癬（以下、「PsO」）、乾癬性関節炎（以下、「PsA」）、膿疱性乾癬（以下、「GPP」）、乾癬性紅皮症（以下、「EP」））</li> </ul>		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（PsO、PsA、GPP、EP）</li> <li>特定使用成績調査（強直性脊椎炎（以下、「AS」）、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎（以下、「nr-axSpA」））</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>特定使用成績調査（PsO、PsA、GPP、EP）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>自己投与に関する医療関係者向け資材及び患者向け資材の作成と提供</li> <li>適正使用に関する納入前の確実な情報提供</li> </ul>

下線部：今回の再審査対象

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査（PsO、PsA、GPP、EP）	
目的	本剤の使用実態下での未知の副作用の検出、副作用発生状況の把握、安全性及び有効性に関連が認められる要因の把握、重点調査事項等を検討し、長期使用における安全性及び有効性について確認する。
安全性検討事項	好中球数減少、重篤な感染症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、重篤な過敏症、悪性腫瘍、自殺／自傷行為に関連する事象、炎症性腸疾患
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な PsO、PsA、GPP、EP に対し本剤の販売開始日以降に本剤を初めて投与した患者
実施期間	平成 28 年 10 月～令和 5 年 9 月
目標症例数	600 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	本剤投与開始から 1 年間の観察期間後に 2 年間の追跡調査を行う。1 年以内に本剤の投与を終了又は中止した場合は、終了又は中止日より追跡期に移行し、本剤投与開始後 3 年まで追跡する（死亡又は転院等により追跡不能となった症例を除く）。
実施施設数	147 施設

収集症例数	755 例
安全性解析対象症例数	749 例
有効性解析対象症例数	741 例

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 から表 6 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療関係者向け資材の作成と提供の概要

医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、各検討事項の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、悪性腫瘍、免疫原性、炎症性腸疾患、自殺／自傷行為に関連する事象、間質性肺炎
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成 28 年 9 月 30 日～継続中

表 5 自己投与に関する医療関係者向け資材及び患者向け資材の作成と提供の概要

自己投与に関する医療関係者向け資材及び患者向け資材の作成と提供	
目的	本剤を患者が適切に自己投与するための情報（自己投与方法、本剤投与による危険性と対処法等）を提供する。
安全性検討事項	好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・MR は、医療関係者に対して関連資材（添付文書、適正使用ガイド、患者向け資材（「ルミセフによる治療を受ける方へ」及び「自己注射ガイドブック」））を提供し、これらの資材を用いて自己投与開始前に患者に十分な教育、訓練、指導を行うことを説明する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	平成 29 年 8 月 21 日～継続中

表 6 適正使用に関する納入前の確実な情報提供の概要

適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
目的	本剤の作用機序等から懸念される安全性について、各施設での本剤使用前に情報提供を行い、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、適正使用情報として本剤の投与対象に関する注意についても情報提供を行う。
安全性検討事項	好中球数減少、重篤な感染症、重篤な過敏症、活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪、悪性腫瘍、免疫原性、炎症性腸疾患、自殺／自傷行為に関連する事象、間質性肺炎
具体的な方法	<p>本剤は、主な診療科である皮膚科、整形外科及びリウマチ科等と、重篤な感染症の診断・治療が可能な専門科との協力の下で、重篤な感染症の予防・早期発見等が図れるよう、徹底した対策を講じることが重要であることから、以下の対応を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の納入前に、納入予定施設を訪問し、処方予定医師に対し、本剤の使用にあたっては、PsO、PsA、GPP、EP、AS 及び nr-axSpA、掌蹠膿疱症の治療及び本剤の安全性プロファイルや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を説明する。</li> <li>・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する。</li> <li>・協力体制を構築する場合は、具体的な協力先や医師名を確認し、協力先医師に対しても訪問し、本剤の安全性情報と副作用発現時の対処法を説明する。</li> </ul>
実施期間	平成 28 年 9 月 30 日～継続中

## 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. 安全性検討事項

特定使用成績調査の安全性解析対象症例 749 例における副作用発現割合は 26.2% (196/749 例) であり、承認時までの臨床試験<sup>1)</sup>における副作用発現割合 35.6% (1,711/4,802 例) を上回ることにはなかった。発現した主な副作用は、口腔カンジダ 28 例、上咽頭炎 13 例、足部白癬 12 例であった。

安全性検討事項のうち、特定使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 7 のとおりであった (各リスクの定義は別添参照)。重篤な感染症、重篤な過敏症、悪性腫瘍の発現割合は承認時までの副作用発現割合を上回る傾向が認められたが、それぞれのリスクについては添付文書で注意喚起済みであり、注意喚起内容の変更が必要な症例は認められなかった。

特定使用成績調査以外の検討結果として、重要な潜在的リスクである免疫原性については、再審査期間中にプロダルマブ (遺伝子組換え) への抗体検査が陽性であった症例の報告はなかった。また、間質性肺炎について、再審査期間中の症例集積を踏まえて重要な潜在的リスクに設定し、間質性肺炎の発現症例が認められていること及びプロダルマブ (遺伝子組換え) と同様にインターロイキン-17 シグナル経路を標的とする抗体製剤において重大な副作用として注意喚起されていることの情報提供を行った。再審査期間中に、重要な潜在的リスクとしての間質性肺炎 (定義は別添参照) 12 例 12 件が報告されたが、本剤との合理的な因果関係が示唆される症例が複数集積されている事象は認められず、転帰死亡の副作用も認められなかった。

表 7 特定使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	749 例	
	重篤 発現症例数 (割合%)	非重篤 発現症例数 (割合%)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
好中球数減少	0	12 (1.6)
重篤な感染症	26 (3.5)	0
活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪	0	0
重篤な過敏症	1 (0.1)	0
重要な潜在的リスク		
悪性腫瘍	14 (1.9)	5 <sup>*</sup> (0.7)
炎症性腸疾患	0	0
自殺/自傷行為に関連する事象	3 (0.4)	0

※：重篤度不明 1 例を含む  
追跡期間に発現した副作用についても含まれる。

MedDRA/J version 26.1

また、承認時の審査報告書<sup>2)</sup>において製造販売後調査で検討することとされた、自己投与時の安全性、他の乾癬治療薬との併用時の安全性、心血管系に及ぼす影響、カンジダ症を含む真菌感染症の発現状況については表 8 のとおりであった。

<sup>1)</sup> 乾癬患者を対象とした第Ⅱ相試験 (4827-002 試験、20090062 試験、20090403 試験、20101227 試験) 及び第Ⅲ相試験 (4827-003 試験、4827-004 試験、4827-005 試験、20120102 試験、20120103 試験、20120104 試験) の併合解析結果

<sup>2)</sup> 平成 28 年 5 月 19 日付け「ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ」審査報告書

表 8 特定使用成績調査におけるその他の検討事項

安全性解析対象症例数		749 例		
検討事項		症例数	副作用発現症例数 (割合%)	
自己投与	あり	534	110 (20.6)	
	なし (医療機関における投与のみ)	215	61 (28.4)	
他の乾癬治療 (薬) の併用	あり	628	88 (14.0)	
	副腎皮質ステロイド (外用剤)	あり	440	70 (15.9)
		なし	306	23 (7.5)
	副腎皮質ステロイド (経口剤)	あり	37	8 (21.6)
		なし	709	85 (12.0)
	光線療法	あり	16	5 (31.3)
		なし	731	88 (12.0)
	アプレミラスト	あり	14	3 (21.4)
なし		732	90 (12.3)	
なし	118	5 (4.2)		
主要心血管イベント* (以下、「MACE」)		749	3 (0.4)	
カンジダ症を含む真菌感染症*		749	54 (7.2)	

※：定義は別添参照

併用薬は薬剤種類の重複あり。併用有無が不明の症例は除外されている。

### 自己投与時の安全性

自己投与を行った集団における副作用発現割合は、医療機関においてのみ投与された集団の副作用発現割合よりも高くなることはなかった。

### 他の乾癬治療 (薬) との併用時の安全性

既存の乾癬治療薬と本剤を併用した集団では非併用集団と比べて副作用発現割合が高く、特に副腎皮質ステロイド (外用剤・経口剤)、光線療法併用患者で高かった。本剤承認時に懸念されていた重篤な感染症の発現割合は非併用患者と同程度 (併用患者：2.1% (13/628 例)、非併用患者：2.5% (3/118 例)) であり、副作用の種類及び発現例数に特徴的な傾向は認められないことから、現時点での追加の安全対策措置は不要と判断した。

### 心血管系に及ぼす影響

MACE に該当する副作用として脳梗塞、急性心筋梗塞、狭心症 (狭心症以外は重篤) が各 1 例認められた。いずれも心血管関連事象のリスク因子及び合併症を有する患者であり、承認時までの発現状況と大きく異なることはなかった。

### カンジダ症を含む真菌感染症<sup>3)</sup>の発現状況

承認時までの臨床試験 (3.2% (155/4,802 例)) と比べて多く発現した。特定使用成績調査で発現した真菌感染症のうち、足部白癬 12 例、体部白癬及びマラセチア感染各 2 例、並びにアスペルギローマ及び白癬感染各 1 例以外はカンジダ症であった (真菌感染症の重複あり)。重篤な真菌感染症の発現割合は 0.5% (4/749 例、いずれも回復又は軽快) であり、重篤な細菌感染症 (定義は別添参照) の 0.9% (7/749 例) を超えるものではないことから、現時点で重要な特定されたリスク「重篤な感染症」としての注意喚起の変更は不要と判断した。

その他、特定使用成績調査において、本剤の安全性に影響を与える、臨床的に意味のある要因は認められなかった。なお、他科・他施設との連携については、表 6 に示す納入前の情報提供を

<sup>3)</sup> 当該事項はインターロイキン-17 シグナル経路がカンジダを含む粘膜防御の中心的役割を担うこと、また、臨床試験においても本剤投与群で真菌感染症の発現率が高い傾向にあったことから検討された。

実施していること、また、他科・他施設との適切な連携が図られないことで、重篤な転帰に至った副作用が認められていないことから、問題はないと判断した。

以上の検討から、本剤の長期使用時における安全性について、特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

#### 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、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は103例129件、予測できない重篤な副作用は107例135件、予測できない非重篤な副作用は110例139件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、MedDRAの基本語別で総数3件以上収集された副作用は表9のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表9 「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	207	274	107	135	110	139
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）	36	41	36	41	0	0
結腸癌	3	3	3	3	0	0
食道癌	3	3	3	3	0	0
肝細胞癌	6	6	6	6	0	0
代謝および栄養障害	12	12	1	1	11	11
食欲減退	4	4	0	0	4	4
神経系障害	16	16	9	9	7	7
味覚障害	4	4	0	0	4	4
眼障害	10	12	4	6	6	6
ぶどう膜炎	3	3	3	3	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20	21	15	15	5	6
喘息	3	3	0	0	3	3
間質性肺疾患	9	9	9	9	0	0
胸膜炎	3	3	3	3	0	0
胃腸障害	25	29	7	9	18	20
口内炎	4	4	0	0	4	4
肝胆道系障害	13	14	7	8	6	6
肝機能異常	7	7	5	5	2	2
肝障害	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	24	26	7	7	18	19
ざ瘡	5	5	0	0	5	5
乏汗症	4	4	1	1	3	3
筋骨格系および結合組織障害	11	11	4	4	7	7
関節腫脹	3	3	0	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	23	24	2	2	21	22
浮腫	3	3	0	0	3	3
末梢性浮腫	3	3	0	0	3	3
疼痛	3	3	0	0	3	3
臨床検査	18	21	1	1	17	20
C-反応性蛋白増加	5	7	1	1	4	6

※：発現した副作用とその器官別大分類を記載している

MedDRA/J version 27.0

## 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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 741 例のうち、PASI スコア改善率<sup>4)</sup>及び医師による全般改善度<sup>5)</sup>は表 10 及び表 11 のとおりであった。承認時までの臨床試験では PASI スコア改善率 (PsO 及び PsA : 4827-002 試験) 又は全般改善度 (GPP 及び EP : 4827-004 試験) を主要評価項目としており、特定使用成績調査では臨床試験と比べてベースラインの PASI スコア値が低いことから PASI 改善率に変動は認められたがものの、本剤投与後に臨床試験と同程度の PASI スコアとなった。

表 10 本剤投与後の有効性評価

病型	評価時期	PASI	PASI スコア改善率	PASI 100 (達成例数/評価例数)	DAS28-CRP
PsO	ベースライン	12.07±9.82 (318)			
	投与 12 週後	1.74±4.80 (204)	84.2±25.9 (202)	44.6 (90/202)	
	投与 52 週後	1.11±2.61 (102)	83.5±35.9 (101)	59.4 (60/101)	
	観察期間終了時	3.30±6.40 (152)	66.0±57.7 (151)	47.0 (71/151)	
PsA	ベースライン	7.55±8.67 (83)			3.43±1.39 (12)
	投与 12 週後	1.00±2.26 (52)	81.4±30.8 (43)	48.8 (21/43)	2.54±1.63 (8)
	投与 52 週後	1.59±3.81 (18)	84.0±27.6 (15)	60.0 (9/15)	2.80±2.26 (2)
	観察期間終了時	1.81±3.66 (36)	67.4±47.4 (32)	46.9 (15/32)	2.78±1.20 (5)
GPP	ベースライン	13.82±12.46 (45)			
	投与 12 週後	2.69±8.51 (30)	-44.5±690.8 (29) ※1	55.2 (16/29)	
	投与 52 週後	0.60±1.18 (19)	92.3±16.1 (18)	61.1 (11/18)	
	観察期間終了時	4.35±9.15 (28)	-109.6±697.0 (27) ※1	48.1 (13/27)	
EP	ベースライン	29.42±17.41 (15)			
	投与 12 週後	7.61±13.46 (11)	80.1±31.3 (11)	36.4 (4/11)	
	投与 52 週後	1.24±1.34 (5)	94.6±5.1 (5)	40.0 (2/5)	
	観察期間終了時	8.60±16.13 (7)	76.1±36.2 (7)	28.6 (2/7)	
承認時までの臨床試験 (4827-002 試験)					
PsO 及び PsA	ベースライン	27.98±14.35 (37)			
	投与 12 週後	1.38±3.95 (37)	96.8±7.4 (37)	59.5 (22/37)	100 (4/4) ※2
承認時までの臨床試験 (4827-004 試験)					
GPP	ベースライン	15.01±12.08 (12)			
	投与 12 週後	5.24±8.55 (12)	64.0±42.0 (12)	25.0 (3/12)	
	投与 52 週後	0.50±0.95 (10)	92.7±18.8 (10)	60.0 (6/10)	
	最終評価時	1.83±4.86 (12)	78.5±54.2 (12)	58.3 (7/12)	
EP	ベースライン	36.10±13.11 (18)			
	投与 12 週後	4.34±5.00 (18)	85.1±18.4 (18)	16.7 (3/18)	
	投与 52 週後	1.11±3.35 (16)	95.3±14.5 (16)	62.5 (10/16)	
	最終評価時	2.02±5.19 (18)	93.4±16.4 (18)	61.1 (11/18)	

PASI 及び DAS28-CRP はスコア値、PASI スコア改善率及び PASI100 は割合%。PASI100 以外の ( ) 内は評価例数。

治療期観察期間終了時点は、投与後 350 日から 376 日又は中止日-13 日から中止日+1 を対象とするため、最終評価時と比べて症例数が少ない。

※1：ベースラインの PASI スコアが 1.2 であった 1 症例において、PASI スコアが投与 12 週後に 44.8、治療期観察期間終了時に 38.7 (改善率換算では -3,633%、-3,125%) の一過性の症状悪化が認められたことによる (他の評価時期の PASI スコアはいずれも 1.0 以下であった)。

※2：関節症状評価 (PsA のみ) は、ACR20 達成割合 (%) による。

4) ベースラインからの PASI スコア※の減少率が 75%以上の被験者の割合。

※：身体を頭部、体幹、上肢、下肢の 4 部位に区分し、それぞれについて紅斑、肥厚 (局面の隆起、硬結) 及び鱗屑 (落屑) の症状を 0 (なし) ~4 (極めて高度) の 5 段階で評価し総和した症状スコアに、体表面積に対する病変面積の割合及び各部位の病変面積の占有割合 (頭部 10%、上肢 20%、体幹 30%、下肢 40%) を乗じて合算したスコア (最大値 72.0)。

5) 医師が臨床症状の推移等を総合的に判断し、本剤投与開始時点と比較した「寛解」、「改善」、「不変」、「悪化」、「判定不能」の 5 段階 (いずれにも該当しない場合は「評価なし」) で判定される。

PsA の関節症状については、承認時までの臨床試験の評価指標 ACR20<sup>6)</sup>が日常的には使用されないことが多いことを踏まえ、DAS28-CRP<sup>7)</sup>により検討されたこと、また、評価例数の少なさからも比較は困難であるが、本剤投与後のスコア低下が認められ、一定の有効性が示唆された。GPP 及び EP の全般改善度についても患者の背景の違いから直接の比較は困難であるが、臨床試験と大きく異なることはなかった。

表 11 本剤投与後の全般改善度評価

評価時点		症例数	全般改善度 (例数 (割合%))			
			寛解	改善	不変	悪化
全体	投与 12 週後	494	196 (39.7)	254 (51.4)	27 (5.5)	17 (3.4)
	投与 52 週後	247	129 (52.2)	106 (42.9)	7 (2.8)	5 (2.0)
	治療期観察期間終了時	413	154 (37.3)	164 (39.7)	40 (9.7)	55 (13.3)
GPP	投与 12 週後	51	20 (39.2)	27 (52.9)	3 (5.9)	1 (2.0)
	投与 52 週後	32	17 (53.1)	14 (43.8)	1 (3.1)	0
	治療期観察期間終了時	52	21 (40.4)	20 (38.5)	6 (11.5)	5 (9.6)
EP	投与 12 週後	11	5 (45.5)	4 (36.4)	1 (9.1)	1 (9.1)
	投与 52 週後	7	3 (42.9)	4 (57.1)	0	0
	治療期観察期間終了時	10	3 (30.0)	6 (60.0)	1 (10.0)	0
承認時までの臨床試験 (4827-004 試験)						
GPP	投与 12 週後	12	3 (25.0)	7 (58.3)	1 (8.3)	1 (8.3)
	投与 52 週後	10	6 (60.0)	4 (40.0)	0	0
	最終評価時	12	7 (58.3)	4 (33.3)	0	1 (8.3)
EP	投与 12 週後	18	3 (16.7)	15 (83.3)	0	0
	投与 52 週後	16	11 (68.8)	5 (31.3)	0	0
	最終評価時	18	12 (66.7)	6 (33.3)	0	0

治療期観察期間終了時点は、投与後 350 日から 376 日又は中止日-13 日から中止日+1 を対象とするため、最終評価時と比べて症例数が少ない。

使用成績調査では、判定不能及び評価なしの症例は除外している。

また、承認時の審査報告書<sup>2)</sup>において製造販売後の使用成績調査で検討することとされた、自己投与時の有効性及び他の乾癬治療薬との併用時の有効性については以下のとおりであった。自己投与時の有効性は表 12 のとおりであり、医療機関における投与のみの集団と比較して、自己投与ありの集団においても本剤の有効性は異ならなかった。他の乾癬治療薬との併用時の有効性については、副腎皮質ステロイド (外用剤)<sup>8)</sup>以外の治療薬は併用症例が少なく、検討が困難であるが、併用有無別の PASI 100 達成割合は他の乾癬治療薬の併用あり 55.3% (214/387 例)、同併用なし 62.3% (38/61 例) であり、併用の有無別で大きく異なることはなかった。その他、特定使用成績調査において、本剤の有効性に影響を与える、臨床的に意味のある要因は認められなかった。

<sup>6)</sup> 米国リウマチ学会の定めたコアセット (①圧痛関節数、②膨張関節数、③患者による疼痛評価、[④患者による、⑤医師による] 全般活動性評価、⑥患者による身体機能性評価、⑦ESR、CRP 数値) の①及び②が 20%以上改善 (減少) し、③～⑦のうち 3 項目で 20%以上の改善が認められた患者の割合。

<sup>7)</sup> 28 関節における圧痛関節数 (TJC)、腫脹関節数 (SJC)、患者による全般評価 (0～100) (VAS)、C 反応性蛋白 (CRP) (mg/dL) に基づき、以下の計算式で算出される疾患活動性の評価スコア 5.1 超：高疾患活動性、3.2 以上 5.1 以下：中等度疾患活動性、2.6 以上 3.2 未満：低疾患活動性、2.6 未満：寛解と定義される。

$$\text{DAS28-CRP} = 0.56\sqrt{\text{TJC}} + 0.28\sqrt{\text{SJC}} + 0.36\{\ln(\text{CRP} \times 10 + 1)\} + 0.014 \times \text{VAS} + 0.96$$

<sup>8)</sup> 副腎皮質ステロイド (外用剤) の PASI100 達成割合は、併用あり 52.6% (141/268 例)、併用なし 61.7% (111/180 例)

表 12 自己投与有無別の PASI スコア推移

評価時期	ベースライン	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 12 週後	投与 24 週後	投与 52 週後
自己投与あり	11.98±10.40 (329)	4.71±5.55 (206)	2.68±5.26 (175)	2.00±5.64 (203)	1.44±3.89 (152)	1.11±2.87 (94)
医療機関における投与のみ	11.89±11.74 (127)	5.25±6.59 (99)	2.95±4.14 (95)	1.72±5.62 (89)	1.01±3.09 (69)	1.10±2.12 (48)

平均値±標準偏差（評価例数）で示す。

以上の検討から、使用実態下における各乾癬病型における有効性に特段の問題はないと考える。

## 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。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 10 件であり、研究報告はなかった（表 13）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 13 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国における承認（米国添付文書では Contraindications にクローン病が記載され、自殺関連事象については Boxed Warning に記載した上で REMS Program への登録が課された）（米国、平成 29 年 2 月）</li> <li>② 欧州における承認（CCDS 及び欧州添付文書の Contraindications に活動性クローン病、Special warnings and precautions for use の項に自殺関連事象、免疫抑制剤との併用を記載、EU-RMP の重要な潜在的リスクに MACE を設定）（2 件、デンマーク、平成 29 年 8 月）</li> <li>③ カナダにおける承認条件としての PSP の導入（米国、令和元年 9 月）</li> <li>④ EMA による欧州添付文書の改訂要求と対応（プロダルマブ（遺伝子組換え）の Special warnings and precautions for use 及び Undesirable effects の項に炎症性腸疾患（クローン病から炎症性腸疾患への変更）、過敏症を記載）（2 件、オランダ、令和 2 年 5 月及び 8 月）</li> <li>⑤ 添付文書の改訂（④を受けた改訂）（2 件、マレーシア、タイ、令和 4 年 7 月）</li> <li>⑥ TFDA による添付文書の改訂指示（Warnings and Precautions の項に B 型肝炎ウイルス再活性化を追記）（台湾、令和 5 年 10 月）</li> <li>⑦ FDA による米国添付文書改訂指示（Warnings and Precautions 及び Adverse Reactions の項に「湿疹性発疹」に関する記載を追加）（米国、令和 6 年 5 月）</li> </ul>
------	---

REMS：リスク評価・軽減対策。添付文書に加えて追加の安全対策が必要である場合に作成が求められる。

CCDS：企業中核データシート、EU-RMP：欧州リスク管理計画、PSP：患者支援プログラム、EMA：欧州医薬品庁、

TFDA：台湾衛生福利部食品薬物管理署、FDA：アメリカ食品医薬品局

## 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、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

(別添)

## 安全性検討事項の各リスクの定義

安全性検討事項	各リスクの定義において MedDRA を省略し、器官別大分類を SOC、高位グループ語を HLG、基本語を PT、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
好中球数減少	PT：発熱性好中球減少症、顆粒球数減少、顆粒球減少症、新生児顆粒球減少症、白血球減少症、好中球減少症、新生児好中球減少症、好中球数減少、白血球数減少、新生児白血球減少症、特発性好中球減少症、好中球百分率減少、周期性好中球減少症、自己免疫性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、良性民族性好中球減少症
重篤な感染症	SOC：「感染症および寄生虫症」に包含される PT に該当する重篤な事象
活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪	PT：クローン病、サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍、びらん性胃炎、びらん性十二指腸炎、びらん性食道炎、びらん性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、胃腸の炎症、胃腸潰瘍、胃潰瘍、炎症性腸疾患、回腸潰瘍、回腸潰瘍穿孔、急性出血性潰瘍性大腸炎、急性食道粘膜病変、空腸潰瘍、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍修復、出血性びらん性胃炎、出血性胃腸潰瘍、出血性胃潰瘍、出血性十二指腸炎、出血性十二指腸潰瘍、出血性小腸潰瘍、出血性大腸潰瘍、出血性腸炎、出血性直腸炎、出血性直腸潰瘍、出血性吻合部潰瘍、出血性肛門潰瘍、小腸炎、小腸潰瘍、消化管びらん、消化性潰瘍、食道潰瘍、食道潰瘍出血、穿孔性胃腸潰瘍、穿孔性胃潰瘍、穿孔性空腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、穿孔性小腸潰瘍、穿孔性食道潰瘍、穿孔性大腸潰瘍、穿孔性腸潰瘍、穿孔性潰瘍、穿孔性吻合部潰瘍、大腸びらん、大腸炎、大腸潰瘍、腸炎、腸潰瘍、直腸炎、直腸潰瘍、潰瘍、潰瘍性胃炎、潰瘍性十二指腸炎、潰瘍性出血、潰瘍性食道炎、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎、転移性皮膚クローン病、粘膜の炎症、吻合部びらん、吻合部潰瘍、閉塞性十二指腸潰瘍、閉塞性出血性胃潰瘍、閉塞性穿孔性胃潰瘍、肛門の炎症、肛門びらん、肛門直腸潰瘍、肛門潰瘍に該当し、かつ社内医学専門家が活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪と判断した事象
重篤な過敏症	SMQ：「過敏症」(狭域)に包含される PT かつ社内医学専門家が重篤な過敏症と判断した事象
悪性腫瘍	SMQ：「悪性腫瘍」(狭域)に包含される PT
炎症性腸疾患	PT：クローン病、サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍、びらん性胃炎、びらん性十二指腸炎、びらん性食道炎、びらん性大腸炎、胃十二指腸潰瘍、胃腸の炎症、胃腸潰瘍、胃潰瘍、炎症性腸疾患、回腸潰瘍、回腸潰瘍穿孔、急性出血性潰瘍性大腸炎、急性食道粘膜病変、空腸潰瘍、十二指腸炎、十二指腸潰瘍、十二指腸潰瘍修復、出血性びらん性胃炎、出血性胃腸潰瘍、出血性胃潰瘍、出血性十二指腸炎、出血性十二指腸潰瘍、出血性小腸潰瘍、出血性大腸潰瘍、出血性腸炎、出血性直腸炎、出血性直腸潰瘍、出血性吻合部潰瘍、出血性肛門潰瘍、小腸炎、小腸潰瘍、消化管びらん、消化性潰瘍、食道潰瘍、食道潰瘍出血、穿孔性胃腸潰瘍、穿孔性胃潰瘍、穿孔性空腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、穿孔性小腸潰瘍、穿孔性食道潰瘍、穿孔性大腸潰瘍、穿孔性腸潰瘍、穿孔性潰瘍、穿孔性吻合部潰瘍、大腸びらん、大腸炎、大腸潰瘍、腸炎、腸潰瘍、直腸炎、直腸潰瘍、潰瘍、潰瘍性胃炎、潰瘍性十二指腸炎、潰瘍性出血、潰瘍性食道炎、潰瘍性大腸炎、潰瘍性直腸炎、転移性皮膚クローン病、粘膜の炎症、吻合部びらん、吻合部潰瘍、閉塞性十二指腸潰瘍、閉塞性出血性胃潰瘍、閉塞性穿孔性胃潰瘍、肛門の炎症、肛門びらん、肛門直腸潰瘍、肛門潰瘍に該当し、かつ社内医学専門家が炎症性腸疾患と判断した事象
自殺／自傷行為に関連する事象	SMQ：「自殺／自傷」(狭域)に包含される PT
間質性肺炎	SMQ：「間質性肺疾患」(狭域)に包含される PT
MACE	SMQ：「虚血性心疾患」、「虚血性中枢神経系血管障害」、「出血性中枢神経系血管障害」(いずれも狭域)に包含される PT
カンジダ症を含む真菌感染症	HLGT：「真菌感染症」に包含される PT 又は PT：血中 $\beta$ -D-グルカン増加、血中 $\beta$ -D-グルカン異常、カンジダ検査陽性、真菌検査陽性
重篤な細菌感染症	安全性検討事項「重篤な感染症」のうち、HLGT：「細菌感染症」に包含される PT

MedDRA/J version 26.1