

再審査報告書

令和 8 年 1 月 9 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
承 認 の 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、 <u>強直性脊椎炎、 X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症</u>
承 認 の 用 法 ・ 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. 平成 28 年 7 月 4 日（初回承認：尋常性乾癬、乾癬性関節炎*、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症） 2. <u>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）</u> 3. 令和 5 年 8 月 23 日（効能追加：掌蹠膿疱症）
再 審 査 期 間	1. 8 年 2. <u>4 年</u> 3. 1 の残余期間（令和 5 年 8 月 23 日～令和 6 年 7 月 3 日）
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	※：「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ことから、当該承認条件は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

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、再審査期間中の令和 4 年 2 月に重要な潜在的リスクとして「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"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 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 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 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」）） 		

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"> 特定使用成績調査（PsO、PsA、GPP、EP） 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」）） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（PsO、PsA、GPP、EP） 	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 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 適正使用に関する納入前の確実な情報提供

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（AS、nr-axSpA）	
目的	本剤の使用実態下での長期投与時の安全性（副作用・感染症発現状況、安全性検討事項、安全性に影響を及ぼす要因等）について検討する。また、有効性の情報を収集する。
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、炎症性腸疾患、自殺／自傷行為に関連する事象
有効性に関する検討事項	該当なし
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 AS 及び nr-axSpA 患者
実施期間	令和 2 年 12 月～令和 6 年 5 月
目標症例数	20 例（安全性解析対象症例として）
観察期間	投与開始日が令和 3 年 11 月までの場合：78 週間 投与開始日が令和 3 年 12 月以降の場合：52 週間 ただし、上記観察期間内に本剤の投与を中止した症例は、本剤投与中止後 4 週まで。なお、観察期間中に発現した有害事象が未回復であった場合等、必要に応じて観察期間以降の情報も追加で収集する。

実施施設数	13 施設
収集症例数	28 例
安全性解析対象症例数	28 例
有効性解析対象症例数※	21 例
備考	※：安全性解析対象症例から有効性評価が不能な症例（有効性評価に関する、いずれのデータも得られていない）7例が除外された。

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 医療関係者患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、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、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"> ・ 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。 ・ 企業ホームページに掲載する。
実施期間	令和 2 年 11 月 27 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"> ・ 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。 ・ 企業ホームページに掲載する。
実施期間	令和 2 年 11 月 27 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、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、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・早期発見等が図られるよう、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"> ・ 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、nr-axSpA 及び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。 ・ 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。 ・ 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。
実施期間	令和 2 年 11 月 27 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 28 例における副作用発現割合は 32.1% (9/28 例) であり、承認時までの臨床試験(国内第Ⅲ相試験:4827-006 試験)における副作用発現割合 64.9%(96/148 例)を上回ることはなかった。発現した副作用は、発疹 2 例、蜂巣炎、口腔カンジダ症、爪囲炎、眼瞼そう痒症、悪心、肝機能異常、紅斑、強直性脊椎炎、関節痛、悪寒、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、倦怠感及び C-反応性蛋白増加各 1 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（各リスクの定義は別添参照）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）10 例 10 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。

以上の検討から、本剤の使用実態下の安全性について、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 46 例 51 件、予測できない重篤な副作用は 59 例 72 件、予測できない非重篤な副作用は 50 例 61 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 2 例以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。いずれの副作用についても、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 7 「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	105	133	59	72	50	61
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）	22	25	22	25	0	0
胃癌	2	2	2	2	0	0
食道癌	3	3	3	3	0	0
肺の悪性新生物	2	2	2	2	0	0
肝細胞癌	3	3	3	3	0	0
神経系障害	9	9	7	7	2	2
感覚鈍麻	2	2	0	0	2	2

呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	11	8	8	2	3
間質性肺疾患	7	7	7	7	0	0
肝胆道系障害	7	8	3	4	4	4
自己免疫性肝炎	2	2	2	2	0	0
肝機能異常	3	3	1	1	2	2
肝障害	2	2	0	0	2	2
皮膚および皮下組織障害	8	9	2	2	6	7
全身性剥脱性皮膚炎	2	2	2	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	6	6	3	3	3	3
関節腫脹	2	2	0	0	2	2
一般・全身障害および投与部位の状態	12	12	2	2	10	10
状態悪化	2	2	1	1	1	1
末梢性浮腫	2	2	0	0	2	2
疼痛	2	2	0	0	2	2
臨床検査	9	9	1	1	8	8
C-反応性蛋白増加	2	2	1	1	1	1

※：総数2例以上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 27.1

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。

特定使用成績調査の有効性解析対象症例 21 例のうち、全般改善度¹⁾、BASDAI²⁾、ASDAS-CRP³⁾、BASFI⁴⁾及び PGA VAS⁵⁾による評価は表 8 のとおりであった。特定使用成績調査の症例数は少ないものの、いずれの指標においても有効性が示されなかった症例は 21 例のうち 2 例のみ（1 例は有害事象による投与中止）であったことから、大半の症例では改善又は症状の進行抑制が示唆されたと考えた。また、特定使用成績調査の症例数が少なく、承認時までの臨床試験（ASAS40⁶⁾が主要評価項目）と評価項目が異なることから、直接の比較は困難であった。

承認時に審査報告書⁷⁾にて製造販売後調査等で可能な限り情報収集が必要とされた、体軸関節の

1) 調査担当医師により、「改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」の 4 段階で評価された。

2) 体軸性脊椎関節炎（以下、「axSpA」）患者の前週の疾患活動性を評価する指標で、6 つの設問に対する患者による点数評価（0～10）を用いた評価から、以下の計算式により算出されるスコア（範囲 0～10：低値ほど低疾患活動性）

$$\text{BASDAI} = 0.2 \times (\text{Q1} + \text{Q2} + \text{Q3} + \text{Q4} + 0.5 \times [\text{Q5} + \text{Q6}])$$

Q1：疲労感の程度、Q2：脊椎痛の程度、Q3：末梢関節炎の程度、

Q4：腱付着部炎の程度、Q5：朝のこわばりの程度、Q6：朝のこわばりの継続時間

3) axSpA の疾患活動性を評価する指標で、以下の計算式により算出されるスコア（低値ほど低疾患活動性）

$$\text{ASDAS-CRP} = 0.121 \times (\text{脊椎痛の程度 (BASDAI Q2)}) + 0.110 \times (\text{疾患活動性の全般的評価 (ASAS 反応基準)}) + 0.073 \times (\text{末梢関節炎の程度 (BASDAI Q3)}) + 0.058 \times (\text{朝のこわばりの継続時間 (BASDAI Q6)}) + 0.579 \times \ln(\text{CRP (mg/L)} + 1)$$

4) axSpA 患者の前週の日常生活における身体機能障害を評価する指標であり、日常生活の動作に関する 10 の設問に対する患者による点数評価（0～10）を用いた評価の平均値（0～10：低値ほど良身体機能）

5) 患者による全般評価（点数評価（0～100））

6) ASAS 反応基準（下記）の①～④のうち 3 項目以上でベースラインから 40%以上の改善及び 2 単位（0～10 スケールの場合）以上の改善が認められ、かつ、残りの 1 項目で悪化が認められなかった患者の割合

①疾患活動性の全般的評価（患者による点数評価（0～10））、②脊椎痛評価（患者による点数評価（0～10））

③身体機能評価（BASFI）、④炎症評価（BASDAI Q5 及び BASDAI Q6 の平均値）

7) 令和 2 年 10 月 21 日付け「ルミセフ皮下注 210 mg シリンジ」審査報告書

構造的損傷に対する効果については、投与前後の mSASSS⁸⁾スコアが得られた症例が 3 例⁹⁾のみであるため評価は困難であったが、長期投与時に体軸関節の構造的損傷に対する効果が著しく認められないような結果は得られなかった。

以上の検討から、本剤の使用実態下における有効性に特段の問題はないと考えた。

表 8 本剤投与後の有効性評価の推移

評価時期 ^{※1}	評価症例数	改善	不変	悪化	判定不能	最終時点の改善割合 (%)
全般改善度						
26 週後	20	11	7	1	1	42.9 (9/21)
52 週後	13	11	2	0	0	
78 週後	10	7	2	1	0	
BASDAI ^{※2}						
26 週後	7	5	0	2	0	66.7 (6/9)
52 週後	7	5	0	2	0	
78 週後	1	1	0	0	0	
ASDAS-CRP ^{※2}						
26 週後	6	5	0	1	0	87.5 (7/8)
52 週後	6	6	0	0	0	
78 週後	1	1	0	0	0	
BASFI ^{※2}						
26 週後	7	4	1	2	0	62.5 (5/8)
52 週後	6	4	0	2	0	
78 週後	1	1	0	0	0	
PGA VAS ^{※2}						
26 週後	11	8	2	1	0	72.7 (8/11)
52 週後	9	8	0	1	0	
78 週後	4	3	0	1	0	

最終時点の改善割合を除く各項目の単位は例数

※1：26 週後：本剤投与開始日+1 日 ≤ 測定日 ≤ 本剤投与開始日+272 日

52 週後：本剤投与開始日+273 日 ≤ 測定日 ≤ 本剤投与開始日+454 日

78 週後：本剤投与開始日+455 日 ≤ 測定日 ≤ 本剤投与開始日+573 日

なお、同一評価時期区分内に 2 回の評価が行われた場合は、評価時期が後のものを採用した。

※2：投与開始前のスコアと比較して減少した場合を「改善」、同一の場合を「不変」、増加した場合を「悪化」とした。

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 6 件であり、研究報告はなかった（表 9）。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。

⁸⁾ X 線画像を用いた脊椎強直の評価指標であり、頸椎 12 カ所（C2 下端～Th1 上端）及び腰椎 12 カ所（Th12 下端～S1 上端）を 0：正常、1：硬化、方形化、骨びらん、2：靭帯骨化、3：骨性架橋で評価する（最大 72 点）。24 カ所のうち 1 カ所以上が欠測の場合は、調査票の合計スコアを使用し、24 カ所のうち 1 カ所でも欠測、かつ合計スコアが未記載の場合は、算出不能とした。

⁹⁾ 当該症例は次のとおり。①投与前スコアとして投与開始 9 日前のスコアが得られ、投与後 336 日時点でスコア変動のなかった症例、②投与前スコアとして本剤投与 57 日前及び投与後 423 日時点のスコアが共に 0 点であった症例、③投与前スコアが投与開始 1,009 日前のスコアであり、本剤の有効性評価が困難であった症例（投与後 350 日時点のスコアは投与前スコアから 4 点悪化）

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 添付文書の改訂（炎症性腸疾患（クローン病から炎症性腸疾患への変更）及び過敏症の追記）（2件、マレーシア、タイ、令和4年7月） ② TFDAによる台湾添付文書の改訂指示（B型肝炎ウイルス再活性化の追記）（台湾、令和5年10月） ③ FDAによる米国添付文書改訂指示（湿疹性発疹を追記）（米国、令和6年5月） ④ 米国添付文書の改訂（プロダルマブ（遺伝子組換え）、添加剤又は容器の成分に対する過敏症に関する追記）（米国、令和6年8月） ⑤ カナダ添付文書の改訂（過敏症、アナフィラキシーの追記）（カナダ、令和6年9月）
------	---

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ことから、当該承認条件は満たされたものと判断した。

以上

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、基本語を PT、器官別大分類を SOC、MedDRA 標準検索式を SMQ と略す。
重要な特定されたリスク	
好中球数減少	PT：好中球減少症、好中球数減少、好中球百分率減少、自己免疫性好中球減少症、周期性好中球減少症、新生児好中球減少症、特発性好中球減少症、発熱性好中球減少症、良性民族性好中球減少症、杆状核好中球数減少、杆状核好中球百分率減少、新生児白血球減少症、白血球減少症、白血球数減少、新生児顆粒球減少症、顆粒球減少症
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 (A) 炎症性腸疾患 (B)	PT：胃腸の炎症、肛門びらん、出血性びらん性胃炎、急性出血性潰瘍性大腸炎、大腸びらん、潰瘍性胃炎、急性食道粘膜病変、潰瘍性十二指腸炎、粘膜の炎症、潰瘍、潰瘍性出血、穿孔性潰瘍、十二指腸潰瘍修復、肛門潰瘍、穿孔性吻合部潰瘍、肛門直腸潰瘍、大腸炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、十二指腸潰瘍、出血性十二指腸潰瘍、穿孔性十二指腸潰瘍、閉塞性十二指腸潰瘍、十二指腸炎、出血性十二指腸炎、小腸炎、腸炎、出血性腸炎、胃潰瘍、出血性胃潰瘍、閉塞性出血性胃潰瘍、穿孔性胃潰瘍、閉塞性穿孔性胃潰瘍、びらん性胃炎、胃十二指腸潰瘍、回腸潰瘍、回腸潰瘍穿孔、炎症性腸疾患、腸潰瘍、空腸潰瘍、穿孔性空腸潰瘍、大腸潰瘍、食道潰瘍、食道潰瘍出血、消化性潰瘍、直腸炎、出血性直腸炎、潰瘍性直腸炎、直腸潰瘍、出血性直腸潰瘍、小腸潰瘍、潰瘍性食道炎、肛門の炎症、穿孔性食道潰瘍、穿孔性大腸潰瘍、穿孔性小腸潰瘍、出血性胃腸潰瘍、びらん性大腸炎、消化管びらん、穿孔性腸潰瘍、出血性大腸潰瘍、胃腸潰瘍、出血性小腸潰瘍、穿孔性胃腸潰瘍、びらん性十二指腸炎、びらん性食道炎、出血性肛門潰瘍、サイトメガロウイルス性胃腸潰瘍、吻合部潰瘍、出血性吻合部潰瘍、吻合部びらん、転移性皮膚クローン病に該当し、かつ社内医学専門家が A の場合：活動性クローン病患者におけるクローン病の増悪 B の場合：炎症性腸疾患 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
重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	SMQ：「悪性疾患」(狭域)に包含される PT
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

MedDRA/J version 26.1