

イルミア皮下注100mg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サン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。

サンファーマ株式会社

(別紙様式)

イルミア皮下注 100mg 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	イルミア皮下注 100mg シリンジ	有効成分	チルドラキズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	サンファーマ株式会社	薬効分類	他に分類されない代謝性医薬品
提出年月		令和 2 年 8 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
重篤な感染症	3	悪性腫瘍	5	該当なし	9
重篤な過敏症	4	免疫原性	6		
		心血管系事象	7		
		好中球数減少	8		
		自殺/自傷行為に関する事象	8		
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
該当なし	11				

↓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		頁
通常の医薬品安全性監視活動		11
追加の医薬品安全性監視活動		
市販直後調査		11
特定使用成績調査 (長期, 新規登録患者)		11
製造販売後臨床試験 (継続投与試験)		12
特定使用成績調査 (長期, 試験継続患者)		13
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁
該当なし		14

↓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		頁
通常のリスク最小化活動		15
追加のリスク最小化活動		
市販直後調査による情報提供		15
医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と配布		15
適正使用に関する納入前の確実な情報提供		15

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

令和2年 8月 14日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区芝公園一丁目7番6号
氏名：サンファーマ株式会社
代表取締役 中道 淳一 印

標記について次の通り提出します。

品目の概要			
承認年月日	2020年6月29日	薬効分類	873999
再審査期間	8年	承認番号	30200AMX00498000
国際誕生年	2018年3月20日		
販売名	イルミア皮下注100mgシリンジ		
有効成分	チルドラキズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	1シリンジ中にチルドラキズマブ（遺伝子組換え）100mgを含む注射剤		
用法及び用量	通常、成人にはチルドラキズマブ（遺伝子組換え）として、1回100mgを初回、4週後、以降12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尋常性乾癬		
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：

該当せず

変更内容の概要：

該当せず

変更理由：

該当せず

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>乾癬患者は感染症発現のリスクが高いことが知られている。さらに重症度の高い乾癬患者は、合併症の有病率や軽度炎症状態の合併率がより高いことから、感染症にかかる可能性が高い (Wakkee, 2011)。また、乾癬に対する免疫調整薬による治療は感染症リスクに関与している (Xie, 2014)。一般的に、乾癬治療に用いる免疫調整薬により、重篤な感染症発現のリスクが増加することから、チルドラキズマブは重篤な感染症の発現に影響する可能性がある。</p> <p>Phase 3 (P010 試験及び P011 試験) 試験のプラセボ対照期間 (12 週間) を用いた安全性併合解析における重症の感染症*1 の発現頻度は、チルドラキズマブ 100 mg 投与群において 616 症例中 1 例 (0.2%)、プラセボ群において 310 症例中 1 例 (0.3%) に認められた。</p> <p>Phase 2b (P003 試験) 及び Phase 3 (P010 試験及び P011 試験) 試験のベース試験期間 (P003 試験及び P011 試験：52 週間、P010 試験：64 週間) を用いた安全性併合解析における重症の感染症*1 の発現頻度は、チルドラキズマブ 100 mg 投与群において 1,083 症例中 11 例 (1.0%) *2 に認められた。25 mg 投与群で 123 症例中 2 例 (1.6%)、5mg 投与群では重症の感染症は認められなかった。エタネルセプト群では 313 症例中 3 例 (1.0%) であった。「感染症および寄生虫症 (SOC)」の重篤な有害事象について、投与期間で調整した曝露発現率 (100 人年) は、チルドラキズマブ 100 mg 投与群で 1.00、プラセボ群 0.91 であった。</p> <p>臨床試験においてチルドラキズマブ 100 mg 投与における重篤な感染症の曝露発現率はプラセボと同程度であったが、作用機序から本剤が感染症を引き起こす可能性は完全には否定できないことから、重要な特定されたリスクとした。</p> <p>*1 重症の感染症：規制当局への報告義務のある重篤な有害事象として報告されたか否かに係わらず、抗生物質静脈内投与を要するすべての感染症として定義</p> <p>*2 ベース試験期間 (52 週間又は 64 週間) 中、本剤 100mg が投与された投与・観察期間中に認められた事象を 100mg 群として集計した。</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期，新規登録患者） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の重篤な感染症の発現状況を把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書及び患者向医薬品ガイドに重篤な感染症に関する注意事項を記載し，注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重篤な過敏症</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>生物学的製剤では初期感作後，再投与によって薬剤反応性の T 細胞及び抗体が誘導され，タイプ I からタイプ IV の免疫反応（Gell&Coombs アレルギー反応分類）が誘発されることが知られている。ほとんどの薬剤性アレルギー反応はタイプ I（Ig-E 依存性）又はタイプ IV（T 細胞依存性）であり，タイプ II（Ig-G 依存性）及びタイプ III（免疫複合体性）によるものは稀である（Schnyder, 2009）。</p> <p>Phase 3（P010 試験及び P011 試験）試験のプラセボ対照期間（12 週間）を用いた安全性併合解析における過敏症の発現頻度は，チルドラキズマブ 100 mg 投与群において 616 症例中 5 例（0.8%），プラセボ群において 310 症例中 3 例（1.0%）に認められたが，いずれも非重篤であった。</p> <p>Phase 2b（P003 試験）及び Phase 3（P010 試験及び P011 試験）試験のベース試験期間（P003 試験及び P011 試験：52 週間，P010 試験：64 週間）を用いた安全性併合解析において，本剤群でアナフィラキシー及び血清病様反応を含む重篤な過敏症の発現は認められていない。</p> <p>過敏症の発現頻度は，チルドラキズマブ 100 mg 投与群で 1,083 症例中 5 例（0.5%）*1 に認められた。一方，エタネルセプト投与群では認められなかった。</p> <p>臨床試験においてチルドラキズマブ 100mg 投与における過敏症の発現は全て非重篤であり，その発現率はプラセボと同程度であったが，一般的に生物学的製剤による治療は，重篤なアナフィラキシー/アナフィラキシー様過敏症反応を引き起こす可能性を否定できないことから，重要な特定されたリスクとした。</p>

	<p>*1 ベース試験期間（52 週間又は 64 週間）中、本剤 100mg が投与された投与・観察期間中に認められた事象を 100mg 群として集計した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の重篤な過敏症の発現状況を把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書及び患者向医薬品ガイドに重篤な過敏症に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 乾癬は炎症を伴う、全身性の自己免疫疾患であり、免疫調整不全と慢性炎症によりガン、特にリンパ腫発現のリスクが高まると考えられる（Prizment 2011, Bernatsky 2006, deVisser 2006）。</p> <p>Phase 3（P010 試験及び P011 試験）試験のプラセボ対照期間（12 週間）を用いた安全性併合解析における悪性腫瘍の発現頻度は、チルドラキズマブ 100 mg 投与群において 616 症例中 1 例（0.2%）に認められ、プラセボ群において 310 症例中 0 例（0.0%）であった。</p> <p>Phase 2b（P003 試験）及び Phase 3（P010 試験及び P011 試験）試験のベース試験期間（P003 試験及び P011 試験：52 週間、P010 試験：64 週間）を用いた安全性併合解析における悪性腫瘍の発現頻度は、チルドラキズマブ 100 mg 投与群で 1,083 症例中 17 例（1.6%）*1、25 mg 投与群で 123 症例中 2 例（1.6%）に認められた。エタネルセプト投与群では 313 症例中 4 例（1.3%）であった。なお、チルドラキズマブ 5 mg 投与群では悪性腫瘍は認められなかった。悪性腫瘍の曝露発現率（100 人年）では、チルドラキズマブ 100 mg 投与群で 1.70、プラセボ群 0.91 であった。</p> <p>臨床試験においてチルドラキズマブ 100 mg 投与における悪性腫瘍の曝露発現率（100 人年）はプラセボと同程度であったが、本剤が免疫調整作用を有することから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*1 ベース試験期間（52 週間又は 64 週間）中、本剤 100mg が投与された投与・観察期間中に認められた事象を 100mg 群として集計した。</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動として以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 特定使用成績調査（長期，新規登録患者） 2. 製造販売後臨床試験（継続投与試験） 3. 特定使用成績調査（長期，試験継続患者） <p>【選択理由】 製造販売後の悪性腫瘍の発現状況を把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書に悪性腫瘍に関する注意事項を記載し，注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】 医療関係者及び患者に情報提供を行い，適正使用に関する理解を促すため。</p>
免疫原性	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>Phase 2b（P003 試験）及び Phase 3（P010 試験及び P011 試験）試験において，100mg 投与群における 6.5%（26/400 例）に抗チルドラキズマブ抗体が認められ，100mg 投与群において 2.5%（10/400 例）に中和抗体が認められた。臨床試験において，抗チルドラキズマブ抗体の発現の有無による血中濃度，有効性，免疫原性関連の有害事象の発現割合への明確な影響は認められなかった。しかし，本剤は抗体製剤であり，免疫反応の原因となる可能性がある。</p> <p>臨床試験においてチルドラキズマブと免疫原性の反応における明確な影響は認められなかったが，免疫反応の原因となる可能性はあるため，重要な潜在的リスクとした。</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】 製造販売後の免疫原性の発現状況を把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として，添付文書に免疫原性に関する注意事項を記載し，注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

	<p>2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>心血管系事象</p>	
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>乾癬患者の心血管疾患発現のリスクが高いことが一般的に知られており、これは肥満や生活習慣病の罹患率が高いことに加えて、全身性の炎症反応が亢進している可能性、すなわち血管内皮機能不全及び制御不可能な炎症が関連している可能性が考えられる（Mrowietz, 2006）。</p> <p>Phase 3（P010 試験及び P011 試験）試験のプラセボ対照期間（12 週間）を用いた安全性併合解析における心血管系事象の発現頻度は、チルドラキズマブ 100 mg 投与群において 616 症例中 1 例（0.2%）に認められ、プラセボ群において 310 症例中 0 例（0.0%）であった。</p> <p>Phase 2b（P003 試験）及び Phase 3（P010 試験及び P011 試験）試験のベース試験期間（P003 試験及び P011 試験：52 週間、P010 試験：64 週間）の安全性併合解析における MACE（Major Adverse Cardiovascular Event）の発現頻度は、チルドラキズマブ 100 mg 投与群で 1,083 症例中 4 例（0.4%）^{*1}、25 mg 投与群で 123 症例中 1 例（0.8%）に認められた。なお、チルドラキズマブ 5 mg 投与群及びエタネルセプト投与群では MACE は認められなかった。心血管系事象の曝露発現率（100 人年）では、チルドラキズマブ 100 mg 投与群で 0.40、プラセボ群 0.46 であった。</p> <p>臨床試験においてチルドラキズマブ 100mg 投与における MACE の曝露発現率（100 人年）はプラセボと同程度であり、重篤かつ関連性ありの事象はなかったが、全身性の炎症反応に影響を与える可能性があるため、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>^{*1} ベース試験期間（52 週間又は 64 週間）中、本剤 100mg が投与された投与・観察期間中に認められた事象を 100mg 群として集計した。</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の心血管系事象の発現状況を把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動は実施しない。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>	

好中球数減少	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 本剤は IL-23 を阻害することから、好中球活性化作用等を有する IL-17 シグナル経路の阻害に関連する可能性を否定できない。</p> <p>Phase 3 (P010 試験及び P011 試験) 試験のプラセボ対照期間 (12 週間) を用いた安全性併合解析における好中球減少症関連の発現頻度は、チルドラキズマブ 100 mg 投与群において 616 症例中 0 例 (0.0%)、プラセボ群において 310 症例中 0 例 (0.0%) であった。また、投与 12 週時における好中球数のベースラインからの変化は、いずれの投与群においても臨床的に意義のある違いは認められなかった。</p> <p>Phase 2b (P003 試験) 及び Phase 3 (P010 試験及び P011 試験) 試験のベース試験期間 (P003 試験及び P011 試験：52 週間、P010 試験：64 週間) の安全性併合解析における好中球減少症関連の発現頻度は、チルドラキズマブ 100 mg 投与群において 1,083 症例中 3 例 (0.3%) *1、25 mg 投与群及びエタネルセプト群のいずれにおいても認められなかった。</p> <p>臨床試験において本剤投与と好中球数減少との関連は明らかでなく、臨床的に重要となる好中球数の減少を示唆する所見は認められなかったが、本剤の作用機序から好中球数減少を引き起こす可能性は完全には否定できないことから、重要な潜在的リスクとした。</p> <p>*1 ベース試験期間 (52 週間又は 64 週間) 中、本剤 100mg が投与された投与・観察期間中に認められた事象を 100mg 群として集計した。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常の医薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後の好中球数減少の発現状況を把握するため。</p>	
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 • 通常のリスク最小化活動は実施しない。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 1. 医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 【選択理由】 医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>	
自殺／自傷行為に関連する事象	<p>重要な潜在的リスクとした理由： 慢性疾患である乾癬は、その病態から生活の質を低下させて精神疾患のリスクを増大し、自傷行為等のリスクを増大させることが報告されている (Parisi et al, 2019)。 本剤と自殺／自傷行為に関連する事象の関連性について作用機序は特定されて</p>

<p>いない。本剤のサルを用いた非臨床毒性試験において、中枢神経系への影響を示唆する変化は認められていない。</p> <p>Phase 3 (P010 試験及び P011 試験) 試験のプラセボ対照期間 (12 週間) を用いた安全性併合解析における自殺/自傷行為に関連する事象の発現頻度は、チルドラキズマブ 100 mg 投与群において 616 症例中 0 例 (0.0%) , プラセボ群において 310 症例中 0 例 (0.0%) であった。</p> <p>Phase 2b (P003 試験) 及び Phase 3 (P010 試験及び P011 試験) 試験のベース試験期間の安全性併合解析 (継続投与期を含む) において、いずれかの用量で本剤が投与された 1,994 例のうち、自殺既遂 3 例、自殺念慮 3 例及び自殺企図 2 例が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。</p> <p>以上より、臨床試験においてチルドラキズマブと自殺/自傷行為に関連する事象における明確な影響は認められなかったが、自殺/自傷行為に関連する事象が発現する可能性は否定できないため、重要な潜在的リスクとした。</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"> • 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の自殺/自傷行為に関連する事象の発現状況を把握するため。</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> <ul style="list-style-type: none"> • 通常のリスク最小化活動として、添付文書に自殺/自傷行為に関連する事象に関する注意事項を記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供 2. 適正使用に関する納入前の確実な情報提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。</p>
<p>重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

【参考文献】

Wakkee M, de Vries E, van den Haak P, Nijsten T. Increased risk of infectious disease requiring hospitalization among patients with psoriasis: a population-based cohort. J Am Acad Dermatol. 2011;65(6):1135-44.

Xie X, Li F, Chen JW, Wang J: Risk of tuberculosis infection in anti-TNF-a biological therapy: From bench to bedside. J Microbiol Immunol Infect. 2014;47(4):268-74.

Schnyder BS, Pichler WJ: Mechanisms of drug-induced allergy. Mayo Clin Proc. 2009;84 (3):268-72.

Prizment AE, Alonso A, Folsom AR, Ahmed RL, Virnig BA, Warshaw EM, et al. Association between psoriasis and incident cancer: the Iowa's Women's Health Study. *Cancer Causes Control*. 2011;22(7):1003-10.

Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2006;18(2):129-34.

deVisser KE, Eichten A, Coussens LM. Paradoxical roles of the immune system during cancer development. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(1):24-37.

Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2006;298(7):309-19.

R Parisi, R T Webb, C E Kleyn. Psychiatric morbidity and suicidal behaviour in psoriasis: a primary care cohort study. *Br J Dermatol*. 2019 Jan;180(1):108-115.

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	
通常の医薬品安全監視活動の概要 自発報告，文献・学会情報，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：発売開始から6箇月間 評価，報告の予定時期：調査終了から2箇月以内
特定使用成績調査（長期，新規登録患者）	
	<p>【安全性検討事項】 悪性腫瘍 [重要な潜在的リスク] 重篤な感染症 [重要な特定されたリスク]</p> <p>【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に関する情報を収集する。</p> <p>【調査項目】 主要調査項目： 悪性腫瘍（安全性検討事項 [重要な潜在的リスク]） 重篤な感染症（安全性検討事項 [重要な特定されたリスク]）</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 調査実施期間：本剤の販売開始より 6.5 年（予定） • 登録期間：本剤の販売開始より 2.5 年（予定） • 調査予定症例数：280 例（目標登録症例数） • 実施方法：中央登録方式 • 観察期間：本剤の投与開始日より 52 週間。観察期間終了後，3 年後（本剤の投与開始日より 4 年後）まで「悪性腫瘍」の発現状況について追跡調査を行う。また，「悪性腫瘍」に加えて「重篤な感染症」についても同様の調査を行う。

	<p>【実施計画の根拠】 調査予定症例数の設定根拠： 症例数は「悪性腫瘍」，「重篤な感染症」に着目して設定した。本剤の Phase 2b (P003 試験) 及び Phase 3 (P010 試験及び P011 試験) 試験のベース試験期間 (P003 試験及び P011 試験：52 週間，P010 試験：64 週間) を用いた安全性併合解析におけるチルドラキズマブ 100mg 投与群の「悪性腫瘍」，「重篤な感染症」の発現割合はそれぞれ 1.6% (1,083 症例中 17 例)，1.0% (1,083 症例中 11 例) であった。</p> <p>以上を鑑み，閾値としての有害事象発現割合を「悪性腫瘍」1.6%とすると，仮に真のリスクが 1.6%の 4 倍 (6.4%) とした場合，有意水準 2.5% (片側) で検出力が 90%以上となるよう推定精度を担保した上で「悪性腫瘍」の発現を確認するためには，安全性解析対象症例数として 155 例が必要と算出される。</p> <p>同様に閾値としての有害事象発現割合を「重篤な感染症」1.0%とすると，仮に真のリスクが 1.0%の 4 倍 (4.0%) とした場合，有意水準 2.5% (片側) で検出力が 90%以上となるよう推定精度を担保した上で「重篤な感染症」の発現を確認するためには，安全性解析対象症例数として 252 例が必要と算出される。</p> <p>調査票回収不能症例なども考慮し，280例を目標登録症例数として設定した。</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"> • 安全性定期報告時 安全性情報について包括的な検討を行う。 • 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】</p> <p>節目となる時期に，以下の内容を含めたRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 現状の安全検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 • 新たな安全検討事項の有無も含めて，新たな安全性監視活動の実施要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
<p>製造販売後臨床試験 (継続投与試験)</p>	
	<p>実施中の第 III 相臨床試験について，製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に読み替えて，本剤の承認 (適応及び用法用量) に基づき，試験を継続する。</p> <p>【目的】 先行する P010 試験を完了した尋常性乾癬を有する被験者を対象に，本剤の長</p>

	<p>期安全性及び有効性を評価する。</p> <p>【調査項目】 主要調査項目： 悪性腫瘍（安全性検討事項〔重要な潜在的リスク〕）</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 実施期間：2020年6月（製造販売承認日（予定））～ • 試験デザイン：中等度から重度の尋常性乾癬の治療における本剤の有効性と安全性を評価する，単群，多施設共同，オープンラベル継続試験 • 登録例数：P010試験より承認（適応及び用法用量）に基づき，組み込み可能な被験者 • 有効性評価項目：PASI, PGA, DLQI • 安全性評価項目：有害事象，バイタルサイン，臨床検査値 <p>【実施計画の根拠】 製造販売承認取得時に投与継続している被験者における長期安全性，有効性を確認するため。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 最終の総括報告書作成時</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，以下の内容を含めてRMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 現状の安全検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項の有無も含めて，新たな安全性監視活動の実施要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
	<p>特定使用成績調査（長期，試験継続患者）</p>
	<p>P010試験から製造販売承認取得後，上記の製造販売後臨床試験に継続された被験者を通常診療下の患者として長期特定使用成績調査（試験継続患者）に組み込む。</p> <p>【安全性検討事項】 悪性腫瘍〔重要な潜在的リスク〕</p> <p>【目的】 日常診療下における本剤の悪性腫瘍への影響，更なる長期曝露による安全性の</p>

	<p>影響について評価するため。</p> <p>【調査項目】 主要調査項目： 悪性腫瘍（安全性検討事項〔重要な潜在的リスク〕）</p> <p>【実施計画】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 調査実施期間：本剤の販売開始（各医療機関の納入開始時）より 6.5 年（予定） • 組み込み方法：承認（適応及び用法用量）に基づき，製造販売後臨床試験より組み込み可能な患者 • 実施方法：中央登録方式 • 観察期間：本剤の投与開始日より 52 週間。観察期間終了後，3 年後（本剤の投与開始日より 4 年後）まで「悪性腫瘍」の発現状況について追跡調査を行う。 • 安全性評価項目：有害事象，バイタルサイン，臨床検査値 <p>【実施計画の根拠】 製造販売承認取得時に投与継続している被験者において，悪性腫瘍について更なる長期安全性を検討するため。</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"> • 安全性定期報告時 安全性情報について包括的な検討を行う。 • 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RMPの見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 現状の安全検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について検討を行う。 • 新たな安全検討事項の有無も含めて，新たな安全性監視活動の実施要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について検討を行う。
--	--

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： 添付文書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	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始から6箇月間 評価，報告の予定時期：調査期間終了から2箇月以内
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，重篤な過敏症，悪性腫瘍，免疫原性，心血管系事象，好中球数減少，自殺／自傷行為に関連する事象</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報，副作用の早期検出と適切な診断・治療について情報提供し，医療関係者の適正使用に関する理解を促す。</p> <p>【具体的な方法】 納入施設に対し，医薬情報担当者が配布・説明する。 企業ホームページに掲載し，周知する。</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】 市販直後調査期間終了時，安全性定期報告時，及び特定使用成績調査終了時に，新たな注意喚起の必要性について検討する。</p>
適正使用に関する納入前の確実な情報提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症，重篤な過敏症，悪性腫瘍，免疫原性，心血管系事象，好中球数減少，自殺／自傷行為に関連する事象</p> <p>【目的】 本剤の安全性情報及び適正使用情報について，本剤使用前に情報提供を行うことで，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，適切な投与対象に関する情報提供を行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤の納入前に，適正使用ガイド等の適正使用資材を用いて，本剤の安全性情報及び副作用発現時の対応並びに重篤な感染症の診断・治療が可能な専門医と協力体制を構築しておくことの重要性について処方予定医師に説明する。 他科・他施設との協力体制が構築されている場合には，協力先の医師に対しても本剤の安全性情報について情報提供を行う。 <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】 市販直後調査期間終了時，安全性定期報告時及び特定使用成績調査終了時に，新たな注意喚起の必要性について検討する。</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				
自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，製造販売後調査などより報告される有害事象症例の評価及び当局への報告				
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箇月後	販売開始時より実施予定	販売開始から8箇月以内
特定使用成績調査（長期，新規登録患者）	280例	安全性定期報告時，調査終了時	販売開始時より実施予定	安全性定期報告作成時，最終報告書作成時
製造販売後臨床試験（継続投与試験）	P010試験 承認時の継続症例数	最終の総括報告書作成時（予定）	製造販売承認日より実施予定	販売開始から12箇月以内
特定使用成績調査（長期，試験継続患者）	P010試験 承認時の継続症例数	安全性定期報告時，調査終了時	販売開始時より実施予定	安全性定期報告作成時，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		
添付文書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箇月後	販売開始時より実施予定
医療関係者向け資材（適正使用 ガイド）の作成と配布	・安全性定期報告書提出時 ・特定使用成績調査終了時	販売開始時より実施予定
適正使用に関する納入前の確実 な情報提供	・安全性定期報告書提出時 ・特定使用成績調査終了時	販売開始時より実施予定