

ヌーカラ皮下注用 100 mg
ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ
ヌーカラ皮下注 100 mg ペン
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グラクソ・スミスクライン株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

グラクソ・スミスクライン株式会社

ヌーカラ皮下注用 100 mg、ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ、
ヌーカラ皮下注 100 mg ペンに係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	①ヌーカラ皮下注用100 mg ②ヌーカラ皮下注100 mg シリンジ ③ヌーカラ皮下注100 mg ペン	有効成分	メポリズマブ (遺伝子組換え)
製造販売業者	グラクソ・スミスクライン株式会社	薬効分類	87229
提出年月		令和3年4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
アナフィラキシー等の過敏症	3	免疫原性	4	該当なし	
		感染症	5		
		悪性腫瘍	6		
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性	8頁	長期投与後に中止した場合の効果の持続性	8頁		

↓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	
副作用、文献・学会情報及び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)	9
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (成人及び12歳以上の小児の気管支喘息)	9
特定使用成績調査 (EGPA)	10
特定使用成績調査 (6歳以上12歳未満の小児の気管支喘息)	11
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査 (成人及び12歳以上の小児の気管支喘息)	13

↓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	
添付文書による情報提供	14
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材 (適応患者の選択) の作成と提供 (気管支喘息)	14
患者向け資材の作成と配布 (「ヌーカラ皮下注100 mg ペン・ヌーカラ皮下注100 mg シリンジの使い方」)	14

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年4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：東京都港区赤坂1丁目8番1号
氏名：グラクソ・スミスクライン株式会社
代表取締役社長 ポール・リレット

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年3月28日	薬効分類	①②③87229
再審査期間	気管支喘息：8年間 好酸球性多発血管炎性 肉芽腫症：10年間	承認番号	①22800AMX00404000 ②30200AMX00450000 ③30200AMX00451000
国際誕生日	2015年11月4日		
販売名	①ヌーカラ皮下注用100mg ②ヌーカラ皮下注100mgシリンジ ③ヌーカラ皮下注100mgペン		
有効成分	メポリズマブ（遺伝子組換え）		
含量及び剤型	①1バイアル中にメポリズマブ（遺伝子組換え）を144mg含有する凍結乾燥注射剤 ②1シリンジ（1mL）中にメポリズマブ（遺伝子組換え）を100mg含有する注射剤 ③1ペン（1mL）中にメポリズマブ（遺伝子組換え）を100mg含有する注射剤		
用法及び用量	気管支喘息（①②③成人及び12歳以上の小児、①6歳以上12歳未満の小児） 通常、成人及び12歳以上の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回100mgを4週間ごとに皮下に注射する。 通常、6歳以上12歳未満の小児にはメポリズマブ（遺伝子組換え）		

	<p>として1回 40 mg を4週間ごとに皮下に注射する。</p> <p>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</p> <p>通常、成人にはメポリズマブ（遺伝子組換え）として1回 300 mg を4週間ごとに皮下に注射する。</p>
効能 又は 効果	<p>気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）</p> <p>既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症</p>
承認条件	<p>1. 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>2. 既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症について、国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集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、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、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。</p>
備考	<p>気管支喘息（成人及び12歳以上の小児）：2016年3月28日承認</p> <p>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症：2018年5月25日承認事項一部変更承認</p> <p>気管支喘息（6歳以上12歳未満の小児）：2020年3月25日承認事項一部変更承認</p> <p>ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ及びペン：2020年3月25日承認（剤形追加）</p>
変更の履歴	
<p>前回提出日： 令和2年6月30日</p>	
<p>変更内容の概要：</p> <p>1. 「1.1. 安全性検討事項」の「アナフィラキシー等の過敏症」の追加のリスク最小化活動として、「患者向け資材の作成と配布」を追加。</p> <p>2. 「4. リスク最小化計画の概要」及び「5.3. リスク最小化計画の一覧」に「患者向け資材の作成と配布」を追加。</p> <p>3. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」の「特定使用成績調査（6歳以上12歳未満の小児の気管支喘息）」の実施状況を変更。</p>	
<p>変更理由：</p> <p>1~2. <u>ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジ及びペンが在宅自己注射指導管理料の対象薬剤に追加され、「追加のリスク最小化活動」として自己注射に関する資材の作成と配布を設定することが適切と判断したため。</u></p> <p>3. <u>「特定使用成績調査（6歳以上12歳未満の小児の気管支喘息）」を実施中のため。</u></p>	

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	
アナフィラキシー等の過敏症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者を対象としたプラセボ対照臨床試験（Placebo-controlled Severe Asthma Studies : PCSA 試験）である MEA112997 試験、MEA115588 試験及び MEA115575 試験の併合解析データにおいて、アレルギー反応／過敏症を発現した被験者の割合は、プラセボ群 2%（7/412 例）、本剤 100 mg 皮下投与群 1%（3/263 例）、本剤 75 mg 静脈内投与群 1%（4/344 例）であり、全て非重篤な事象であった。また、成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした MEA115661 試験と MEA115666 試験の 2 つのオープンラベル延長試験（Open-label Extension Severe Asthma Studies : OLE 試験）を併合解析したデータにおいて、アレルギー反応／過敏症を発現した被験者の割合は、1%未満（9/998 例）であり、本剤の最終投与から 3 日後に発現した、本剤との因果関係が否定できない重篤な過敏症が 1 例報告されている。</p> <p>好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）患者を対象としたプラセボ対照臨床試験（MEA115921 試験）において、アレルギー反応／過敏症を発現した被験者の割合は、プラセボ群 1%（1/68 例）、本剤 300 mg 皮下投与群 4%（3/68 例）であった。本剤群において因果関係の否定できない重篤な過敏症が 1 例報告されており、本剤投与中止に至っている。</p> <p>6 歳以上 12 歳未満の小児の重症喘息患者を対象としたオープンラベル試験（200363 試験）は、薬物動態及び薬力学（PD）を評価する Part A 並びに長期（52 週）の安全性及び PD を評価する Part B で構成された。本剤群で報告されたアレルギー反応／過敏症を発現した被験者の割合は、Part A では 3%（1/36 例）で本剤との因果関係が否定できない非重篤な過敏症であった。Part B では 7%（2/30 例）で本剤との因果関係が否定された重篤なアナフィラキシーショック（ピーナッツアレルギー）及び本剤との因果関係が否定できない非重篤な全身性皮疹であった。</p> <p>また、国内外の成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息を対象とした製造販売後において本剤との因果関係が否定できないアナフィラキシーの報告があった。</p> <p>以上を踏まえ、アナフィラキシー等の過敏症を重要な特定されたリスクとした。</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● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <p>特定使用成績調査（成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息、EGPA、6 歳以上 12 歳未満の小児の気管支喘息）</p> <p>【選択理由】</p>

使用実態下における発現状況を確認するため。
<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、以下を実施する。 添付文書の「重大な副作用」、「その他の副作用」の項への記載 ● <u>追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。</u> <u>患者向け資材の作成と配布（「ヌーカラ皮下注 100 mg ペン・ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジの使い方」）</u> <p>【選択理由】</p> <p><u>患者が注意すべき本剤の安全性に関する情報とその対処方法及び自己注射の方法を理解するため。</u></p>

重要な潜在的リスク	
免疫原性	
重要な潜在的リスクとした理由：	<p>本剤はヒト化抗 IL-5 モノクローナル抗体であることから、免疫応答により抗メポリズマブ抗体が産生される可能性があり、本剤を投与した患者で抗メポリズマブ抗体が産生された場合、2 回目以降の投与で本剤の有効性が減少する、あるいはアナフィラキシー反応等の副作用発現が増加する可能性がある。</p> <p>成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした臨床試験において、少なくとも 1 回以上本剤 100 mg を皮下投与された被験者の 6%（15/260 例）に抗メポリズマブ抗体が認められた。抗体産生はほとんど一過性であり、抗体価は低かった。また、本剤 100 mg を皮下投与された被験者 1 例に中和抗体が認められた。抗メポリズマブ抗体陽性を示す被験者において、本剤の血中濃度が減少する傾向は認められておらず、抗体価と好酸球数の変動に関連は認められなかった。</p> <p>EGPA 患者を対象とした臨床試験において、少なくとも 1 回以上本剤 300 mg を皮下投与された被験者の 1%（1/68 例）に抗メポリズマブ抗体が認められた。抗体産生は一過性であった。また、中和抗体は認められなかった。抗メポリズマブ抗体陽性を示す被験者と陰性を示す被験者間において、好酸球数の変動に大きな差は認められなかった。</p> <p>6 歳以上 12 歳未満の重症喘息患者を対象とした 200363 試験の Part A において、本剤群 6%（2/35 例）に抗メポリズマブ抗体が認められた。抗体産生は一過性であり、抗体価は低かった。中和抗体は認められなかった。抗メポリズマブ抗体陽性の被験者において、本剤の血中濃度及び好酸球数の変動に抗メポリズマブ抗体陰性の被験者との大きな差は認められなかった。Part B において、抗メポリズマブ抗体陽性の被験者は認められなかった。</p> <p>本剤の臨床試験において、重篤な有害事象及びアレルギー反応の発現率は、本剤群</p>

	<p>の抗体陽性の被験者と抗体陰性の被験者間で有意な差は見られなかった。以上により、抗体産生の安全性・有効性への影響は不明で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】</p> <p>製造販売後臨床試験においては、本剤投与後の免疫応答による抗体産生の安全性・有効性への影響は認められなかったが、引き続き通常の医薬品安全性監視活動で収集された免疫原性に関連する副作用の発現状況を評価し、必要に応じて更なるリスク最小化活動を検討するため。</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>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切であると考えた。</p>
<p>感染症</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>IL-5 及び/又は好酸球が欠乏したマウス、並びに抗 IL-5 抗体を投与した野生型マウスでは、寄生虫感染の制御能力の低下は認められなかった。また、サル又はヒトにおいて、T 細胞活性化、CD4/CD8 サブタイプの分布や Th1/Th2 サイトカインのパターン、B 細胞、NK 細胞、又は $\gamma\delta$ 型 T 細胞など、リンパ球の免疫表現型分類に本薬に関連する影響は認められなかった。しかしながら、一般に好酸球は寄生虫感染に対する宿主防御に関与すると考えられており、臨床薬理試験において本剤投与により循環血中好酸球数減少が認められている。</p> <p>成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした PCSA 試験において、感染症を発現した被験者の割合は、プラセボ群 58% (239/412 例)、本剤 100 mg 皮下投与群 52% (36/263 例)、本剤 75 mg 静脈内投与群 61% (209/344 例) であった。本剤 250 mg 静脈内投与群で 1 例敗血症性ショックによる死亡が認められたが、急性膵炎に続発したものであり、本剤との因果関係は否定された。死亡例を除く重篤な感染症の発現率にも差は認められなかった。</p> <p>EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験において、感染症を発現した被験者の割合は、プラセボ群 78% (53/68 例)、本剤 300 mg 皮下投与群 84% (57/68 例) であった。また、本剤群において感染症による死亡例はなく、重篤な感染症の発現率はプラセボ群 15% (10/68 例)、本剤 300 mg 皮下投与群 6% (4/68 例) であった。</p> <p>6 歳以上 12 歳未満の小児重症喘息患者を対象とした 200363 試験の Part A において、治療期間中に感染症を発現した被験者の割合は本剤群 50% (18/36 例) であった。</p>

	<p>感染症による死亡はなかった。重篤な感染症は下気道感染症が 2 例、蜂巣炎が 1 例に認められたがいずれも本剤との因果関係は否定された。Part B において、治療期間中に感染症を発現した被験者の割合は本剤群 73% (22/30 例) であり、重篤な感染症は肺炎が 1 例に認められたが、本剤との因果関係は否定された。</p> <p>本剤の投与により重症喘息患者及び EGPA 患者に感染症発症のリスクは示唆されていないが、長期的に IL-5 及び血中好酸球数を抑制することによる免疫系への影響は明確でなく、臨床試験における使用経験も限られていることから重要な潜在的リスクとして設定した。</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。 <p>特定使用成績調査（成人及び 12 歳以上の小児の気管支喘息、EGPA、6 歳以上 12 歳未満の小児の気管支喘息）</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における発現状況を確認するため。</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 <p>添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項への記載</p>
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした PCSA 試験において悪性腫瘍を発現した被験者の割合は、プラセボ群で 1%未満 (3/412 例)、本剤 75 mg 静脈内投与群及び本剤 250 mg 静脈内投与群で各 1%未満 (1/344 例、1/152 例)、本剤 100mg 皮下投与群で 0% (0/263 例) であった。なお、悪性腫瘍による死亡例は認められなかった。</p> <p>成人及び 12 歳以上の小児重症喘息患者を対象とした OLE 試験において、悪性腫瘍は 4 例（乳癌 2 例、胃癌及び前立腺癌が各 1 例）で報告された（中間解析時）。</p> <p>EGPA 患者を対象とした MEA115921 試験において、悪性腫瘍を発現した被験者の割合は、プラセボ群で 3% (2/68 例)、本剤 300 mg 皮下投与群 0% (0/68 例) であった。</p> <p>6 歳以上 12 歳未満の小児重症喘息患者を対象とした 200363 試験において、悪性腫瘍を発現した被験者は認められなかった。</p> <p>本剤の非臨床試験からがん原性を示唆する結果は認められておらず、本剤による悪性腫瘍の発現リスクは示唆されていないが、本剤が免疫調節作用を有することより重要な潜在的リスクに設定した。</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。 <p>特定使用成績調査（成人及び12歳以上の小児の気管支喘息、EGPA、6歳以上12歳未満の小児の気管支喘息）</p> <p>【選択理由】</p> <p>使用実態下における発現状況を確認するため。</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>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討することが適切であると考えた。</p>

<p>重要な不足情報</p>
<p>該当なし</p>

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 使用実態下における成人及び12歳以上の小児重症喘息患者に対する有効性に関する情報収集を行うため。
	有効性に関する調査・試験の名称： 特定使用成績調査（成人及び12歳以上の小児の気管支喘息）
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 使用実態下における有効性の検討を目的とし、長期の安全性に関する評価とともに、有効性に関する情報も収集する。
長期投与後に中止した場合の効果の持続性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 喘息管理ガイドラインは、患者の最小有効治療を見出すために、コントロールが達成された後に治療のステップダウンを行うよう推奨している。したがって、長期投与後に中止した場合の本剤の効果の持続期間について理解することは引き続き重要である。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 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、文献・学会情報及び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	
特定使用成績調査（成人及び12歳以上の小児の気管支喘息）	
<p>【安全性検討事項】 アナフィラキシー等の過敏症、感染症、悪性腫瘍</p> <p>【目的】 使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報収集、評価</p> <p>【実施計画】 実施期間：2017年1月～2023年9月（6年9ヵ月） 目標症例数：1,000例（登録） 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は1年間。悪性腫瘍の発現について検討するため、観察期間終了後（本剤投与を中止・終了した場合は投与中止・終了後）2年間追跡調査を実施する。 重点調査事項：アナフィラキシー等の過敏症、感染症、悪性腫瘍</p> <p>【実施計画の根拠】 第Ⅲ相国際共同試験（385例）において1例に発現した副作用の発現頻度は0.26%である。治験時に確認されなかった未知の副作用を含めて、発現率0.26%以上の副作用を90%の確率で少なくとも1例検出できる症例数は885例であることから、脱落例を考慮して1,000例とした。 なお、重要な潜在的リスクであるアナフィラキシー等の過敏症に含まれるアレルギー反応／過敏症の発現率は、PCSA試験においては1.14%（3/263例）であった。閾値となる発現率を1.2%とすると、仮に真のリスクが閾値の2倍以上存在した場合に閾値1.2%に対する検出力が80%以上となるよう推定精度を担保した上で製造販売後調査における発現率を確認するためには、827例の安全性解析対象症例が必要となることから、1,000例の調査において検討が可能であると考ええる。</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ため。 ● 再審査申請時 回収された全ての調査票データの固定が終わった段階で得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。 <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</p>	

	<p>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医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> • アナフィラキシー等の過敏症について、本剤による副作用としての発現割合、リスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂要否を検討する。 • 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。 • 新たな安全性検討事項が認められた場合には、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（EGPA）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p>アナフィラキシー等の過敏症、感染症、悪性腫瘍</p> <p>【目的】</p> <p>長期使用実態下における長期の安全性及び有効性に関する情報収集、評価</p> <p>【実施計画】</p> <p>実施期間：本剤のEGPAに対する効能・効果の承認取得日から調査票回収対象とする症例の観察期間（追跡調査を実施している場合は、追跡調査期間）終了3ヵ月後又は承認条件解除日のいずれか遅い方まで（調査票回収対象は、2019年10月31日までにEGPAに対して本剤が投与開始された症例とし、2019年11月1日以降に投与開始された症例の調査票回収は必要に応じて実施する）。</p> <p>目標症例数：300例（安全性解析対象）</p> <p>実施方法：全例調査方式にて実施する。観察期間は2年間。症状改善により、本剤投与を中止・終了した症例の安全性及び有効性について検討するため、可能な限り、投与中止・終了から1年間の追跡調査を実施する。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p>EGPAを対象とした第Ⅲ相国際共同試験（メポリズマブ群68例）において、重要な潜在的リスクである重篤な感染症の発現率は、5.88%（4/68例）であった。閾値となる発現率を6%とすると、仮に真のリスクが閾値の2倍以上存在した場合に、両側95%信頼区間の下限が閾値6%を超えることを確認するためには、277例の安全性解析対象症例が必要となることから、脱落例を考慮して300例とした。</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 <p>安全性情報について包括的な検討を行うため。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 再審査申請時 <p>回収された全ての調査票データの固定が終わった段階で得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。</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】</p>

	<p>節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項について、本剤による副作用としての発現割合、リスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂可否を検討する。 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更可否について検討を行う。 新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク最小化策の策定可否について検討を行う。
<p>特定使用成績調査（6歳以上12歳未満の小児の気管支喘息）</p>	
	<p>【安全性検討事項】 アナフィラキシー等の過敏症、感染症、悪性腫瘍</p> <p>【目的】 使用実態下における6歳以上12歳未満の小児の気管支喘息の安全性及び有効性に関する情報収集、評価</p> <p>【実施計画】 実施期間：2020年6月～2023年8月 目標症例数：60例（安全性解析対象症例） 実施方法：中央登録方式にて実施 観察期間は1年間</p> <p>【実施計画の根拠】 6歳以上12歳未満の小児の重症喘息患者を対象としたオープンラベル試験（200363試験）の安全性を評価するPart Bにおいて、重要な特定されたリスクであるアナフィラキシー等の過敏症に含まれるアレルギー反応／過敏症の発現率は6.67%（2/30例）であった。閾値となる発現率を7%とすると、仮に真のリスクが閾値の3倍以上存在した場合に、閾値7%に対する検出力が85%以上となるよう推定精度を担保した上で製造販売後調査における発現率を確認するためには、58例の安全性解析対象症例が必要となることから、60例とした。なお、60例収集した場合、体重40kg以上の症例は、4～5例程度収集されると想定される。</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ため。 再審査申請時 回収された全ての調査票データの固定が終わった段階で得られた集計結果に基づき、最終報告書を作成・提出する。 <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医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> 本剤による副作用としての発現割合、リスク要因が明確になった場合には、必要に応じて添付文書や資材の改訂可否を検討する。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。• 新たな安全性検討事項が認められた場合には、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

特定使用成績調査（成人及び12歳以上の小児の気管支喘息）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（成人及び12歳以上の小児の気管支喘息）を参照。

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： 添付文書による情報提供	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材（適応患者の選択）の作成と提供（気管支喘息）	
	<p>【目的】 本剤を投与する気管支喘息患者の選択に際しては、本剤の作用機序及び臨床試験で認められた投与前の血中好酸球数と有効性の関係を十分に理解した上で、患者の血中好酸球数を考慮する必要があるため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・納入時に 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。 <p>【医療機関への情報提供の時期】 本剤承認取得後、MR の情報提供活動開始と同時に資材の提供も開始する。</p>
患者向け資材の作成と配布（「ヌーカラ皮下注 100 mg ペン・ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジの使い方」）	
	<p>【安全性検討事項】 <u>アナフィラキシー等の過敏症</u></p> <p>【目的】 患者が注意すべき本剤の安全性に関する情報とその対処方法及び自己注射の方法を理解する。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・患者向け資材「ヌーカラ皮下注 100 mg ペン・ヌーカラ皮下注 100 mg シリンジの使い方」を用いて、患者が本剤の投与による副作用と対処法を理解し、自らが確実に投与できるように、患者への配布及び説明を MR が医療従事者へ依頼する。 ・企業ホームページに掲載する。 <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】 安全性定期報告書提出時において、安全性検討事項の発現状況を確認し、リスク最小化活動の更なる強化が必要と判断される場合、資材の改訂、配布方法等の実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</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				
副作用、文献・学会情報及び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				
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 （成人及び12歳以上の小児の気管支喘息）	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	終了	作成済（平成29年2月1日提出）
市販直後調査（EGPA）	該当せず	EGPAの承認取得から 6ヵ月後	終了	作成済（平成31年1月18日提出）
特定使用成績調査 （成人及び12歳以上の小児の気管支喘息）	1,000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・再審査申請時
特定使用成績調査 （EGPA）	300例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・再審査申請時
特定使用成績調査 （6歳以上12歳未満の小児の気管支喘息）	60例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・再審査申請時
製造販売後臨床試験 （成人及び12歳以上の小児の気管支喘息）	本剤継続投与群、 本剤中止群：各 150例（計300例） 日本は計約20例を予定。	最終報告書提出時	終了	作成済（令和2年6月22日提出）

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	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
特定使用成績調査 (成人及び12歳以上の小児の気管支喘息)	1,000例	・安全性定期報告時 ・再審査申請時	実施中	・再審査申請時
製造販売後臨床試験 (成人及び12歳以上の小児の気管支喘息)	本剤継続投与群、 本剤中止群：各 150例(計300 例)日本は計約20 例を予定。	最終報告書提出 時	終了	作成済(令和 2年6月22 日提出)

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
医療関係者向け資材(適応患者の選択)の作成と提供(気管支喘息)	本剤承認取得後、MRの情報提供活動開始と同時に資材の提供も開始する。	実施中
市販直後調査(成人及び12歳以上の小児の気管支喘息)による情報提供	実施時期：販売開始から6ヵ月間	終了
市販直後調査(EGPA)による情報提供	実施時期：EGPAの承認取得から6ヵ月間	終了
患者向け資材の作成と配布 (「スーカラ皮下注100mgペン・スーカラ皮下注100mgシリンジの使い方」)	安全性定期報告書提出時	計画中