

**ケシンプタ皮下注 20 mg ペン に係る
医薬品リスク管理計画書**

ノバルティスファーマ株式会社

ケシンプタ皮下注 20 mg ペンに係る 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

| | | | |
|--------|-------------------|-----------|------------------|
| 販売名 | ケシンプタ皮下注 20 mg ペン | 有効成分 | オフアツムマブ (遺伝子組換え) |
| 製造販売業者 | ノバルティスファーマ株式会社 | 薬効分類 | 871190 |
| 提出年月日 | | 令和6年10月7日 | |

| 1.1. 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】 |
| 感染症 | B 型肝炎ウイルス (HBV) 再活性化 | 長期投与時の安全性 |
| 注射に伴う全身反応 | 進行性多巣性白質脳症 (PML) | |
| | 悪性腫瘍 | |
| | 免疫応答の低下 | |
| | 妊娠への投与による児への影響 | |
| 1.2. 有効性に関する検討事項 | | |
| なし | | |

↓ 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 |
|--|
| 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 |
| 特定使用成績調査 (COMB157G1401調査) |
| 製造販売後臨床試験 (COMB157G2399試験) |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| なし |

↓ 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 |
|---|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動 |
| 医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成, 提供 |
| 患者向け資材 (はじめてのケシンプタ) の作成, 提供 |
| 患者向け資材 (自己投与ガイドブック) の作成, 提供 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

医薬品リスク管理計画書

会社名：ノバルティスファーマ株式会社

| 品目の概要 | | | |
|--------|---|------|------------------|
| 承認年月日 | 2021年3月23日 | 薬効分類 | 871190 |
| 再審査期間 | 10年 | 承認番号 | 30300AMX00257000 |
| 国際誕生日 | 2009年10月26日 | | |
| 販売名 | ケシンプタ皮下注 20 mg ペン | | |
| 有効成分 | オフアツムマブ（遺伝子組換え） | | |
| 含量及び剤形 | 1本0.4 mL中オフアツムマブ（遺伝子組換え）20.0 mgを含有する注射剤。 | | |
| 用法及び用量 | 通常，成人にはオフアツムマブ（遺伝子組換え）として1回20 mgを初回，1週後，2週後，4週後に皮下注射し，以降は4週間隔で皮下注射する。 | | |
| 効能又は効果 | 下記患者における再発予防及び身体的障害の進行抑制 再発寛解型多発性硬化症 疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症 | | |
| 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：2024年9月5日 |
| 変更内容の概要： <ol style="list-style-type: none"> 1. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」の製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）の実施計画書における以下の改訂（添付資料） <ul style="list-style-type: none"> ● PK 解析及び PK/PD 解析の簡略化 ● 3年間の非盲検継続投与期間中の各来院時における AE，併用薬，及び MS 再発データの収集の明確化 ● 安全性データの追加，臨床的に注目すべき AE の追加 ● SARS-CoV-2 評価用のベースライン検体の採取及びサブスタディ中の SARS-CoV-2 ワクチン接種の期限の延長 ● 本試験の終了後の別の継続試験又は他試験からの切替え試験に関する記載の削除 |

変更の履歴

- その他，記載整備
2. 「2 医薬品安全性監視計画の概要」の製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）の説明文書及び同意文書における以下の改訂（添付資料）
 - すべての被験者に対して安全性追跡調査が必要であることの記載追記
 - 本試験終了後に別の継続試験の計画がないことの明確化
 - 各来院時における AE，併用薬，及び MS 再発データの収集の明確化
 - その他，記載整備

変更理由：

1. 製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）の実施計画書を改訂したため
 - 患者集団におけるオフアツムマブの定常状態の PK トラフ濃度は，COMB157G2301，COMB157G2302 及び COMB157G2101 に基づいて既に評価され，十分に特徴が明らかにされており，再度解析する必要はないと判断したため
 - ロジスティクス上の理由により，通常診療における来院間隔により近い，短い間隔での薬剤交付来院を評価スケジュールに設けたため
 - 治験薬概要書第 17 版との整合性を図るため
 - COVID-19 サブスタディへの被験者の参加を増やすため
 - 本試験の終了後の別の継続試験又は他試験からの切替え試験による本試験終了時の薬剤提供の計画はないため
 - 最新のテンプレートに合わせた更新，誤記訂正や記載の明確化を行うため
2. 製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）の説明文書及び同意文書を改訂したため
 - 安全性追跡調査はすべての被験者において必要であることを明確にするため
 - 実施計画書の改訂内容に合わせるため
 - 最新のテンプレートに合わせた更新及び記載の明確化を行うため

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 | |
|-------------|---|
| 感染症 | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした無作為化二重盲検 Teriflunomide（国内未承認，以下 TER 群）対照並行群間比較試験である海外第 III 相臨床試験（G2301 試験及び G2302 試験）の併合データで，感染症の発現割合は本剤投与群で 51.6%（488/946 名），TER 群で 52.7%（493/936 名）であった。本剤投与群の主な有害事象は上咽頭炎（18.0%），上気道感染，尿路感染（それぞれ 10.3%），インフルエンザ（6.6%）であった。重篤な感染症の発現割合は本剤投与群で 2.5%（24/946 名），TER 群で 1.8%（17/936 名）であった。本剤投与群の主な重篤な有害事象は虫垂炎（0.8%），胃腸炎，尿路感染（それぞれ 0.3%）であった。再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験である国際共同第 II 相臨床試験（G1301 試験，24 週カットオフデータ）で，感染症の発現割合は本剤投与群で 37.2%（16/43 名），プラセボ群で 38.1%（8/21 名）であった。本剤投与群の主な有害事象は上咽頭炎（14.0%），口腔ヘルペス（9.3%），鼻炎（4.7%）であり，本剤投与群及びプラセボ群とも重篤な有害事象はなかった。</p> <p>本剤は，B 細胞表面の CD20 に結合し B 細胞を溶解させ免疫機能に対して影響を及ぼすこと，また，感染症の発現割合が高く重篤な有害事象も発現していることから，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。<ul style="list-style-type: none">• 製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）• 特定使用成績調査（COMB157G1401 調査） <p>【選択理由】</p> <p>感染の発現状況等に関する情報を収集し評価する。</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，電子添文の「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「相互作用」，「重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに投与開始前及び投与中の注意事項，副作用の発現状況等の情報を記載し，注意喚起する。 |

| | |
|------------------|---|
| | <ul style="list-style-type: none"> ● 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 ● 患者向け資材（はじめてのケシンプタ）の作成，提供 ● 患者向け資材（自己投与ガイドブック）の作成，提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に情報を提供し，適正使用に関する理解を促し，副作用を早期に発見し，適切な処置を実施する。</p> |
| 注射に伴う全身反応 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（G2301 試験及び G2302 試験）の併合データで，注射に伴う全身反応の有害事象の発現割合は本剤投与群で 20.2%（191/946 名），TER 群で 15.0%（140/936 名）であった。本剤投与群の主な症状は発熱（7.0%），頭痛（5.3%），筋肉痛（3.9%）であった。重篤な有害事象は本剤投与群で 0.2%（2/946 名）に発現し，TER 群での発現はなかった。本剤投与群の重篤な有害事象の症状は発熱，悪寒，無力症，関節痛，筋痙縮，悪心，頻脈及び嘔吐であった。再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（G1301 試験，24 週カットオフデータ）で，注射に伴う全身反応の有害事象の発現割合は本剤投与群で 20.9%（9/43 名），プラセボ群で 19.0%（4/21 名）であった。本剤 1 回目投与後の主な症状は頭痛，潮紅（それぞれ 7.0%），関節痛（4.7%）であった。本剤投与群及びプラセボ群とも重篤な有害事象の発現はなかった。</p> <p>本剤投与による注射に伴う全身反応の発現割合は高く，重篤な症状も発現していることから，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。 <ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験） ● 特定使用成績調査（COMB157G1401 調査） <p>【選択理由】</p> <p>注射に伴う全身反応の発現状況等に関する情報を収集し評価する。</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，電子添文の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項，並びに患者向医薬品ガイドに投与開始前及び投与中の注意事項，副作用の発現状況等の情報を記載し，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。 |

- 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供
- 患者向け資材（はじめてのケシンプタ）の作成，提供
- 患者向け資材（自己投与ガイドブック）の作成，提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に情報を提供し，適正使用に関する理解を促し，副作用を早期に発見し，適切な処置を実施する。

重要な潜在的リスク

B型肝炎ウイルス（HBV）再活性化

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤は、B 細胞枯渇作用を有することから、B 型肝炎ウイルス（HBV）が増殖し、HBV が再活性化するリスクがある。本剤の多発性硬化症患者を対象とした臨床試験で HBV の感染及び再活性化の報告はなかったが、慢性リンパ性白血病に対し点滴静注するオフアツムマブ製剤、他の抗 CD20 抗体製剤を投与した患者で HBV 再活性化が報告されていることから、重要な潜在的リスクとした。

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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）

【選択理由】

HBV 再活性化の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動及び長期投与を行う製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）で収集された HBV 再活性化の発現状況等を評価する。

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として、電子添文の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向医薬品ガイドに投与開始前及び投与中の注意事項、副作用の発現状況等の情報を記載し、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。
 - 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供
 - 患者向け資材（はじめてのケシンプタ）の作成、提供

【選択理由】

医療従事者及び患者に情報を提供し、適正使用に関する理解を促し、副作用を早期に発見し、適切な処置を実施する。

進行性多巣性白質脳症（PML）

重要な潜在的リスクとした理由：

本剤は、主として B 細胞表面の CD20 に結合し B 細胞を溶解するため、免疫機能に対して影響を及ぼす。進行性多巣性白質脳症（PML）は、JC ウイルスが宿主に無症候性に感染し（潜伏感染）、宿主の免疫不全によって発症し、重篤化するおそれがある。本剤の多発性硬化症患者を対象とした臨床試験で PML の発現はなかったが、慢性リンパ性白血病患者に対し点滴静注するオフアツムマブ製剤、他の抗 CD20 抗体製剤、他の多発性

| | |
|--------------------|--|
| | <p>硬化症治療薬を投与した患者で PML が報告されていることから、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 • 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> • 製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験） <p>【選択理由】</p> <p>PML の発現頻度は極めて低いと考えられることから、通常の医薬品安全性監視活動及び長期投与を行う製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）で収集された PML の発現状況等を評価する。</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、電子添文の「重大な副作用」の項、並びに患者向医薬品ガイドに投与開始前及び投与中の注意事項、副作用の発現状況等の情報を記載し、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。 <ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 • 患者向け資材（はじめてのケシンプタ）の作成，提供 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に及び患者に情報を提供し、適正使用に関する理解を促し、副作用を早期に発見し、適切な処置を実施する。</p> |
| <p>悪性腫瘍</p> | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>一般的に免疫抑制剤を投与した患者や免疫機能が低下している患者では悪性腫瘍の発現リスクが増大すると考えられる。再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（G2301 試験及び G2302 試験の併合データ）の 0.5%（5/946 名）で悪性腫瘍（基底細胞癌が 2 名，再発非ホジキンリンパ腫，表皮内悪性黒色腫，浸潤性乳癌が各 1 名）の発現が認められたものの，いずれも本剤との関連は否定された。再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（G1301 試験）で悪性腫瘍の発現は認められなかった。非臨床試験及び多発性硬化症患者を対象とした臨床試験結果から腫瘍形成につながる可能性のある形質転換細胞が増殖又は誘発される可能性を示唆するデータは示されていないが，本剤の免疫応答及び免疫監視機構への影響により腫瘍免疫が減弱する可能性を考慮し，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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験） <p>【選択理由】</p> <p>悪性腫瘍の発現頻度は極めて低く、一般的に発現までに時間を要すると考えられることから、製造販売後の通常の医薬品安全性監視活動及び長期投与を行う製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）で収集された悪性腫瘍の発現状況等を評価する。</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：なし <p>【選択理由】</p> <p>現時点において、本剤投与による悪性腫瘍の発現リスクは明確ではないため、電子添文での注意喚起は行わない。製造販売後の悪性腫瘍の発現状況に応じて、電子添文等での注意喚起の必要性を検討する。</p> |
| <p>免疫応答の低下</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内外の多発性硬化症患者を対象とした臨床試験で本剤投与とワクチン接種との安全性は検討されていないが、本剤投与により B 細胞が溶解し、液性免疫は低下することから、生ワクチン又は弱毒生ワクチンの接種による感染症発現のリスクや不活化ワクチンの効果減弱のリスクがある。他の抗 CD20 抗体製剤のリツキシマブでは、低悪性度非ホジキンリンパ腫患者を対象とした米国での臨床試験で不活化ワクチン接種効果の減弱が認められたとの報告もある。以上のことから、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 ● 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験） <p>【選択理由】</p> <p>ワクチン接種に関しては電子添文で注意喚起しているが、多発性硬化症患者を対象とした臨床試験時に安全性は検討されておらず、情報は得られていない。そのため免疫応答に対する影響に関する情報を通常の医薬品安全性監視活動と製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）で広く収集し、評価する。</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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」、 「相互作用」 の項、並びに患者向医薬品ガイドに生ワクチン又は弱毒生ワク |

| | |
|------------------------------|--|
| | <p>チンによる感染症発現のリスクや不活化ワクチンの効果減弱のリスクを含むワクチン接種との相互作用情報を記載して注意喚起する。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し、本剤とワクチン接種との相互作用情報を提供し注意喚起するため、電子添文に記載する。患者に対しても、これらのリスクについて注意喚起するため、患者向医薬品ガイドに記載する。</p> |
| <p>妊娠への投与による児への影響</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>動物実験（サル）では、妊娠期間中に本剤を曝露しても、母動物毒性、催奇形性は認められなかったが、生殖発生毒性試験で出生児の免疫機能（液性免疫等）の低下及びこれに起因すると考えられる感染症による早期死亡が認められた。再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（G2301 試験及び G2302 試験）では、本剤が投与された女性被験者の妊娠が 3 件、男性被験者のパートナーの妊娠が 1 件、計 4 件の妊娠が報告されたが、胎児異常又は新生児の先天異常は報告されていない。再発を伴う多発性硬化症患者を対象とした国際共同第 II 相臨床試験（G1301 試験）では妊娠の報告はなかった。妊婦における本剤の使用に関するデータは限られており、妊娠に対する影響は不明である。しかしながら、妊娠中の本剤の投与は胎児・新生児で末梢血 B 細胞数が減少し、出生児に対する感染リスクが増加する可能性があるため、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>妊婦への使用に関しては電子添文で注意喚起しており、投与例は限られると考えられる。そのため製造販売後に使用された際の安全性に関する情報収集と評価は、通常の医薬品安全性監視活動で行う。</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、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項、並びに患者向け医薬品ガイドに授乳に関する知見を記載し注意喚起する。 ● 追加のリスク最小化活動： <ul style="list-style-type: none"> ● 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、提供 ● 患者向け資材（はじめてのケシンプタ）の作成、提供 <p>【選択理由】</p> |

| |
|---|
| 医療従事者及び患者に情報を提供し，適正使用に関する理解を促し，副作用を早期に発見し，適切な処置を実施する。 |
|---|

重要な不足情報

長期投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

本剤は長期使用が想定されるものの、臨床試験において最長約3年の投与期間までの情報しか得られていないことから、長期使用時の安全性に関する情報が限られている。

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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）
 - 特定使用成績調査（COMB157G1401 調査）

【選択理由】

本剤は長期に投与されることが想定されるが、これまでの多発性硬化症患者を対象とした臨床試験では最長約3年の投与期間までの情報しか得られていない。そのため製造販売後に本剤長期投与時の安全性に関する情報を収集し評価する。

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：なし

【選択理由】

現状、特記すべき注意喚起内容はない。今後、本剤の長期投与の安全性に関する情報の集積状況に応じて、電子添文等での注意喚起の必要性を検討する。

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 | |
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告，文献・学会情報，外国措置報告，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（COMB157G1401 調査） | |
| | <p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：感染症，注射に伴う全身反応 重要な不足情報：長期投与時の安全性</p> <p>【目的】 本剤を使用実態下で長期投与したときの安全性等を確認する</p> <p>【実施計画】 調査実施期間：2021年6月に開始（登録期間は2年の予定） 目標症例数：330名（安全性解析対象症例として300名） 症例登録実施方法：中央登録方式 観察期間：24ヵ月</p> <p>【実施計画の根拠】 <目標症例数> 本剤の作用機序及び臨床試験成績を踏まえると，重要な特定されたリスクである感染症は本剤の安全性を評価する上で注目すべき事象の一つと考えられる。 臨床試験で本剤の投与経験のある日本人症例数は少ない。また，臨床試験では実臨床下で投与される可能性がある感染症リスクが高い患者は除外されており，観察期間も限られている。さらに，現時点で，多発性硬化症（MS）に対するB細胞療法の実臨床下での感染症リスクを評価する上で参考となる疫学データは存在しない。したがって，平均投与期間574.0日の外国第III相試験併合データの本剤群での重篤な感染症の発現割合は2.5%であったことから，観察期間24ヵ月間の特定使用成績調査での重篤な感染症の発現割合は3.14%と推定された。重篤な感染症の発現割合を3.14%とすると，仮に真の発現割合が2倍（6.28%）であった場合でも，有意水準5%（両側）のもとで検出力が80%となるように推定精度を担保するには，300名の症例数が必要である。解析対象除外症例を考慮し，本調査の目標症例数は330名と設定した。</p> <p><観察期間> 本剤を長期投与した際の重篤な感染症等の発現状況について，G2399試験の結果及び既承認のMS治療薬の製造販売後調査結果と比較可能とするために，既承認薬の製造販売後調査の観察期間と同じ24ヵ月間と設定した。</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ため。 最終報告書作成時：調査対象症例のデータ固定が終わった段階で最終報告書を作成・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】</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の見直しを行う。</p> <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。 新たに検討が必要な事項が生じた場合は、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。 現状の安全性検討事項に対する、リスク最小化活動の内容変更要否について検討を行う。 |
| <p>製造販売後臨床試験（COMB157G2399 試験）</p> | |
| | <p>【目的】</p> <p>本剤の長期投与時の安全性、忍容性、及び有効性の検討</p> <p>【安全性検討事項】</p> <p>重要な特定されたリスク：感染症、注射に伴う全身反応</p> <p>重要な潜在的リスク：B型肝炎ウイルス（HBV）再活性化、進行性多巣性白質脳症（PML）、悪性腫瘍、免疫応答の低下</p> <p>重要な不足情報：長期投与時の安全性</p> <p>【実施計画（継続投与パート）】</p> <ul style="list-style-type: none"> 実施期間：承認日～2028年12月 試験デザイン：多施設共同、非盲検、単一投与群、オフアツムマブを投与するMS臨床試験に参加したことがある患者を登録 登録例数：日本人29名を含む約2000名（国内外400施設）。登録完了は2025年頃となる予定。 有効性評価項目：MS再発、総合障害度評価尺度（EDSS）、磁気共鳴画像法（MRI）、Symbol Digit Modalities Test（SDMT）、ニューロフィラメント軽鎖（NfL）、Multiple Sclerosis Impact Scale 29 items（MSIS-29） 安全性評価項目：有害事象、診察（皮膚を含む）、バイタルサイン、臨床検査（血液及び尿）、コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）、心電図（ECG） <p>【実施計画の根拠】</p> <p>本剤は長期使用が予想されることから、長期的予後を確認する必要があり、8年間継続投与し、本剤の長期投与が有効かつ安全な治療法であるかどうか評価する。</p> <p>【Sub-study：ワクチン接種後の免疫応答に対する影響】</p> |

- 目的：特定のワクチン及び Keyhole limpet hemocyanin (KLH; スカンガイ由来ヘモシアニン) 抗原の免疫応答に対する本剤投与の影響の検討
 - 試験デザイン：多施設共同，非盲検，単一投与群，オフアツムマブを投与する MS 臨床試験に参加したことがある患者を登録
 - 登録例数：約 145 名（国外）
 - 有効性評価項目：血清抗体価，抗体反応，Geometric mean titer (GMT)
 - 安全性評価項目：有害事象，MS 再発の徴候，バイタルサイン，併用薬使用の有無
- 【Sub-study：新型コロナウイルス感染症に関する免疫応答の評価】**
- 目的：オフアツムマブの投与を受けている MS 患者における SARS-CoV-2 ワクチン接種後の免疫応答の評価
 - 試験デザイン：多施設共同，非盲検，単一投与群，オフアツムマブを投与する COMB157G2399 試験に参加している患者のうち，SARS-CoV-2 に感染したことも ワクチン接種を受けたこともなく，日常診療の一環として SARS-CoV-2 に対する mRNA ワクチン又はウイルスベクターワクチンの接種を受ける意思があり，かつ受けることが可能な患者を登録
 - 登録例数：約 108 名（国外）
 - 安全性評価項目：SARS-CoV 抗体評価，SARS-CoV-2 特異的 T 細胞応答評価，及びその他の詳細な免疫学的特性解析
- 【節目となる予定の時期及びその根拠】**
最終報告書作成時（2029 年予定）
- 【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】**
必要に応じて医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

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： 電子添文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 | |
| 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成，提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：感染症，注射に伴う全身反応 重要な潜在的リスク：B型肝炎ウイルス（HBV）再活性化，進行性多巣性白質脳症（PML），妊娠への投与による児への影響</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・治療のための情報を提供する。</p> <p>【具体的な方法】 本剤の納入時及び本資材の改訂時に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> <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】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から，リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合，新たな安全性検討事項が認められた場合，また電子添文が改訂された場合には資材の改訂，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> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |
| 患者向け資材（はじめてのケシンプタ）の作成，提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：感染症，注射に伴う全身反応 重要な潜在的リスク：B型肝炎ウイルス（HBV）再活性化，進行性多巣性白質脳症（PML），妊娠への投与による児への影響</p> <p>【目的】 本剤投与に際して，処方医師により患者又はその家族に本剤の安全性及び有効性についての説明が確実になされ，重要な副作用を早期に発見し対処できるようにするため。</p> <p>【具体的な方法】 MRが提供，説明し，資材の活用を依頼する。処方医師は，患者又はその家族に本剤の安全性及び有効性について，本資材等を用いて十分に説明する。 企業ホームページに掲載する。</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】</p> |

| | |
|--------------------------|---|
| | <p>安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合、また電子添文が改訂された場合には、資材の改訂、追加の資材作成、提供方法等の実施方法の改訂等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p> |
| 患者向け資材（自己投与ガイドブック）の作成、提供 | |
| | <p>【安全性検討事項】 重要な特定されたリスク：感染症、注射に伴う全身反応</p> <p>【目的】 患者又はその家族に対し自己投与についての適切な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】 MR が医療関係者に患者又はその家族への情報提供資材としての活用を依頼する。 企業ホームページに掲載する。</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】 安全性定期報告時に副作用の発現件数と販売量の推移を確認する。本結果から、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、新たな安全性検討事項が認められた場合、また電子添文が改訂された場合には、資材の改訂、追加の資材作成、提供方法等の実施方法の改訂等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</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，臨床試験及び製造販売後調査より報告される有害事象症例等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討 | | | | |
| 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 ヵ月後 | 終了 | 作成済（2021 年 12 月提出） |
| 特定使用成績調査 （ COMB157G1401 調査） | 各安全性定期報告 時の調査票収集患 者数 / 330 名 | <ul style="list-style-type: none"> ●安全性定期報 告時 ●最終報告書作 成時 | 実施中 | <ul style="list-style-type: none"> ●安全性定期報 告時 ●最終報告書作 成時 |
| 製造販売後臨床試験 （ COMB157G2399 試験） | 約 2000 名（日本人 最大 29 名）；継続 投与パート移行例 数 | 最終報告書作成 時 | 実施中 | 最終報告書作成 時（2029 年 予 定） |

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 | | |
|------------------------------|--|------|
| 電子添文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 | 実施期間：販売開始から6ヵ月後 評価の予定時期：調査終了から2 ヵ月以内に報告の予定 | 終了 |
| 医療従事者向け資材（適正使用 ガイド）の作成，提供 | 安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時 | 実施中 |
| 患者向け資材（はじめてのケン ンプタ）の作成，提供 | 安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時 | 実施中 |
| 患者向け資材（自己投与ガイド ブック）の作成，提供 | 安全性定期報告書提出時 電子添文改訂時 | 実施中 |