

ソーティクツ錠6mgに係る
医薬品リスク管理計画書

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

ソーティクツ錠 6mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	ソーティクツ錠6mg	有効成分	デュークラバシチニブ
製造販売業者	ブリストル・マイヤーズ ス クイブ株式会社	薬効分類	873999
提出年月日		令和7年6月24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】
<u>重篤な感染症</u>	<u>悪性腫瘍</u>	<u>なし</u>
	<u>心血管系事象</u>	
	<u>静脈血栓塞栓症</u>	
	<u>横紋筋融解症、ミオパチー</u>	
	<u>B型肝炎ウイルスの再活性化</u>	

1.2. 有効性に関する検討事項

<u>なし</u>	
-----------	--

↓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
<u>通常の医薬品安全性監視活動</u>
追加の医薬品安全性監視活動
<u>特定使用成績調査</u>
<u>製造販売後データベース調査（重篤な感染症）</u>
<u>製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）</u>
<u>製造販売後臨床試験（IM011-075試験）</u>
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
<u>なし</u>

↓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
<u>通常のリスク最小化活動</u>
追加のリスク最小化活動
<u>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</u>

各項目の内容はRMPの本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名： ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社

品目の概要			
承認年月日	2022 年 9 月 26 日	薬効分類	873999
再審査期間	10 年	承認番号	30400AMX00412000
国際誕生日	2022 年 9 月 9 日		
販売名	ソーティクツ錠 6mg		
有効成分	デュークラバシチニブ		
含量及び剤型	ソーティクツ錠 6mg (1 錠中にデュークラバシチニブ 6mg 含有)		
用法及び用量	通常、成人にはデュークラバシチニブとして 1 回 6mg を 1 日 1 回経口投与する。		
効能又は効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症		
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
前回の提出日： 2023 年 12 月 1 日
変更内容の概要： 1. 製造販売後データベース調査実施計画書の提出 2. 「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の製造販売後データベース調査の項の記載内容を更新 3. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」における製造販売後データベース調査の情報を更新 4. 「5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧」における製造販売後臨床試験の情報を更新 5. 製造販売後臨床試験実施計画書、実施計画書別紙、同意説明文書の改訂（軽微変更）
変更理由： 1. 2. 3. 製造販売後データベース調査に関する疫学調査相談が終了し、製造販売後データベース調査実施計画書の内容を最終化したため。 4. 最新の内容に更新 5. 記載整備など

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	
	重要な特定されたリスクとした理由： 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（IM011-046 試験）と海外第 III 相臨床試験（IM011-047 試験）の統合解析において、投与開始から 16 週までの感染症の有害事象の発現割合は、本剤投与群 29.1%（245/842 例）でプラセボ群 21.5%（90/419 例）及びアプレミラスト群 22.0%（93/422 例）より高かった。重篤な感染症の有害事象の発現割合は本剤投与群で 0.6%（5/842 例）、プラセボ群で 0.5%（2/419 例）、アプレミラスト群で 0.5%（2/422 例）であり、投与群間で同程度であった。 曝露期間で調整した発現率は、投与開始から 16 週までの重篤な感染症の有害事象において本剤投与群で 2.0/100 人・年、プラセボ群及びアプレミラスト群で各 1.6/100 人・年であった。また、投与開始から 52 週における重篤な感染症の曝露期間で調整した発現率は、本剤投与群で 1.7/100 人・年、プラセボ群で 0.8/100 人・年、アプレミラスト群で 1.8/100 人・年であった。 国際共同第 III 相臨床試験（IM011-046 試験）の日本人集団の投与開始から 16 週までの感染症の有害事象の発現割合は、本剤投与群 37.5%（12/32 例）でプラセボ群 17.6%（3/17 例）及びアプレミラスト群 35.3%（6/17 例）であった。重篤な感染症の有害事象の発現割合は本剤投与群で 3.1%（1/32 例）であった。プラセボ群及びアプレミラスト群において重篤な感染症は認められなかった。 国内第 III 相オープンラベル試験（IM011-066 試験）と国際共同第 III 相臨床試験（IM011-046 試験）の日本人集団との統合解析において、投与開始から 52 週までの重篤な感染症の有害事象の曝露期間で調整した発現率は、本剤投与群で 2.6/100 人・年であった。 本剤は、免疫細胞の活性化などの免疫防御機構に関与する特定のサイトカイン受容体（IL-12、IL-23 及び I 型 IFN）の下流にあるシグナル伝達性転写因子（STAT）のリン酸化を触媒する TYK2 を抑制することから、感染症のリスクを増大させる可能性がある。また、臨床試験において、重篤な感染症が認められていることから、重要な特定されたリスクに設定した。
	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 1. 特定使用成績調査 2. 製造販売後データベース調査（重篤な感染症） 3. 製造販売後臨床試験（IM011-075 試験） 【選択理由】 特定使用成績調査において実臨床下での本剤処方後の重篤な感染症の発現頻度の確認及び発現に影響を及ぼす背景因子別の検討を行う。製造販売後データベース調査において本剤処方後の重篤な感染症の発現頻度と、類薬処方後の重篤な感染症の発現頻度を比較し、本剤の使用と重篤な感染症の発現との関連を評価する。また、長期の使用における重篤な感染症の発現状況を製造販売後臨床試験において確認を行う。
	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：添付文書の「1. 警告」、「2. 禁忌」、「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」、「11.1 重大な副作用」及び患者向医薬品ガイドに当該副作用について記載し注意喚起する。 - 追加のリスク最小化活動： 1. 医療従事者向け資材の作成 【選択理由】 医療従事者に対し、重篤な感染症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。

重要な潜在的リスク	
悪性腫瘍	
	重要な潜在的リスクとした理由： 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（IM011-046 試験）と海外第 III 相臨床試験（IM011-047 試験）の統合解析において、投与開始から 16 週までの悪性腫瘍の有害事象の発現割合は、本剤投与群で 0.1%（1/842 例）、アプレミラスト群で 0.5%（2/422 例）であった。プラセボ群では悪性腫瘍は認められなかった。投与開始から 52 週までの悪性腫瘍の有害事象の発現割合は、本剤投与群で 0.7%（10/1364 例）、アプレミラスト群で 0.5%（2/422 例）であった。プラセボ群では悪性腫瘍は認められなかった。 曝露期間で調整した発現率は、投与開始から 16 週までの悪性腫瘍の有害事象において本剤投与群で 0.4/100 人・年、アプレミラスト群で 1.6/100 人・年、投与開始から 52 週までの悪性腫瘍の有害事象において本剤投与群で 1.0/100 人・年、アプレミラスト群で 0.9/100 人・年であった。

	国際共同第 III 相臨床試験（IM011-046 試験）の日本人集団において、悪性腫瘍の有害事象は認められなかった。また、国内第 III 相オープンラベル試験（IM011-066 試験）においては、尋常性乾癬患者において、悪性腫瘍は認められなかったが、乾癬性紅皮症患者においてホジキン病が 1 例認められた。 本剤の免疫調整作用を考えると、悪性腫瘍のリスクに影響を与える可能性が否定できないこと、また、本剤の臨床試験において、本剤との関連性は明確ではないが、悪性腫瘍が認められていることから、事象の重篤性を鑑み、重要な潜在的リスクに設定した。 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 1. 特定使用成績調査 2. 製造販売後データベース調査（悪性腫瘍） 3. 製造販売後臨床試験（IM011-075 試験） 【選択理由】 特定使用成績調査において実臨床下での本剤処方後の悪性腫瘍の発現頻度の確認及び発現に影響を及ぼす背景因子別の検討を行う。製造販売後データベース調査において使用実態下における本剤との関連を評価する。また、長期の使用における悪性腫瘍についても製造販売後臨床試験において発現状況の確認を行う。 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：添付文書の「1. 警告」、「8. 重要な基本的注意」、「15.1 臨床使用に基づく情報」及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動： 1. 医療従事者向け資材の作成 【選択理由】 医療従事者及び患者等に対し、悪性腫瘍に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
心血管系事象	
	重要な潜在的リスクとした理由： 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（IM011-046 試験）と海外第 III 相臨床試験（IM011-047 試験）の統合解析において、投与開始から 16 週までの Extended MACE*の有害事象の発現割合は、本剤投与群で 0.2%（2/842 例）、プラセボ群で 0.7%（3/419 例）、アプレミラスト群で 0.2%（1/422 例）であった。投与開始から 52 週までの Extended MACE の有害事象の発現割合は、本剤投与群で 0.3%（4/1364 例）、プラセボ群で 0.5%（3/666 例）、アプレミラスト群で 0.5%

	(2/422 例) であった。本剤投与群で認められた Extended MACE のうち、本剤との関連性が否定されなかった事象は、心筋梗塞 1 例であった。 曝露期間で調整した発現率は、投与開始から 16 週までの Extended MACE の有害事象において本剤投与群で 0.8/100 人・年、プラセボ群で 2.4/100 人・年、アプレミラスト群で 0.8/100 人・年、投与開始から 52 週までの Extended MACE の有害事象において本剤投与群で 0.4/100 人・年、プラセボ群で 1.2/100 人・年、アプレミラスト群で 0.9/100 人・年であった。 国際共同第 III 相臨床試験 (IM011-046 試験) の日本人集団及び国内第 III 相オープンラベル試験 (IM011-066 試験) においては、Extended MACE の有害事象は認められなかった。 本剤投与と心血管系事象との関係は明らかでないものの、臨床試験において本剤投与群で心血管系事象の発現が認められている。また、中等症から重症の乾癬は心血管系 (CV) 事象のリスク因子であり、CV リスク因子の有病率が高いことが示されている^{1, 2)}ことを考慮の上、心血管系事象を重要な潜在的リスクに設定した。 1. Mehta NN, Afzar RS, Shin DB et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. Eur Heart J 2010;31:1000-6. 2. Hu S CH and Lan CCE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. Int J Mol Sci 2017;18:2211. * Extended MACE の定義 : CV 事象による死亡並びに非致死性の心筋梗塞及び脳卒中 + 入院を要する不安定狭心症
	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 1. 特定使用成績調査 2. 製造販売後臨床試験 (IM011-075 試験) 【選択理由】 使用実態下において、心血管系事象の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。また、長期の使用における心血管系事象についても製造販売後臨床試験において発現状況の確認を行う。
	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 • 追加のリスク最小化活動 : 1. 医療従事者向け資材の作成 【選択理由】

	医療従事者及び患者等に対し、心血管系事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
静脈血栓塞栓症	
	重要な潜在的リスクとした理由： 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（IM011-046 試験）と海外第 III 相臨床試験（IM011-047 試験）の統合解析（投与開始から 52 週まで）において、本剤投与群で静脈血栓塞栓症の有害事象が 2 例認められたが、本剤との因果関係は否定された。曝露期間で調整した発現率は 0.2/100 人・年であった。プラセボ群及びアプレミラスト群では、静脈血栓塞栓症の有害事象は認められなかった。 国際共同第 III 相臨床試験（IM011-046 試験）の日本人集団及び国内第 III 相オープンラベル試験（IM011-066 試験）においては、静脈血栓塞栓症の有害事象は認められなかった。 本剤投与と静脈血栓塞栓症との関係は明らかでないものの、臨床試験において本剤投与群において静脈血栓塞栓症の発現が認められている。また、乾癬は静脈血栓塞栓症のリスク因子の一つである³⁾ことを考慮の上、静脈血栓塞栓症を重要な潜在的リスクに設定した。 3. Hillary T, Clijmans J, Vermeire S, et al. Venous thrombotic events in psoriasis patients: a systematic review with meta-analysis Ann Med 2021; 53:1076-83.
	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 1. 特定使用成績調査 2. 製造販売後臨床試験（IM011-075 試験） 【選択理由】 使用実態下において、静脈血栓塞栓症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。また、長期の使用における静脈血栓塞栓症についても製造販売後臨床試験において発現状況の確認を行う。
	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 • 追加のリスク最小化活動： 1. 医療従事者向け資材の作成 【選択理由】

	医療従事者及び患者等に対し、静脈血栓塞栓症に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
横紋筋融解症、ミオパチー	
	重要な潜在的リスクとした理由： 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（IM011-046 試験）と海外第 III 相臨床試験（IM011-047 試験）の統合解析において、投与開始から 16 週までの横紋筋融解症/ミオパチーの有害事象の発現割合は、本剤投与群で 0.1%（1/842 例）であり、プラセボ群及びアプレミラスト群では認められなかった。本剤投与群で認められた 1 例は CPK 増加を伴う軽度な横紋筋融解症であり、本剤との因果関係は否定されなかった。本剤群における CPK 増加の発現頻度は 2.7%（23/842 例）であり、プラセボ群 1.2%（5/419 例）及びアプレミラスト群 0.7%（3/422 例）より高く、重篤な CPK 増加は認められなかったが、高度な CPK 増加が 1 例認められた。また本剤投与群及びアプレミラスト群で投与中止に至った CPK 増加が各 1 例認められた。 国際共同第 III 相臨床試験（IM011-046 試験）の日本人部分集団及び国内第 III 相オープンラベル試験（IM011-066 試験）の尋常性乾癬患者において、横紋筋融解症/ミオパチーの有害事象は認められなかった。CPK 増加の有害事象の発現割合は 3.4%（4/119 例）であった。 軽度ではあるものの本剤との因果関係が否定できない横紋筋融解症が発現している。また、CPK 増加がプラセボ群及びアプレミラスト群と比較し本剤投与群で高い傾向を示していることを考慮の上、横紋筋融解症、ミオパチーを重要な潜在的リスクに設定した。 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 1. 特定使用成績調査 2. 製造販売後臨床試験（IM011-075 試験） 【選択理由】 使用実態下において、横紋筋融解症、ミオパチーの発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。また、長期の使用における横紋筋融解症、ミオパチーについても製造販売後臨床試験において発現状況の確認を行う。 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：添付文書の「11.2 その他の副作用」に血中 CK 増加について記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動： 1. 医療従事者向け資材の作成

	【選択理由】 医療従事者に対し、横紋筋融解症、ミオパチーに関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
B型肝炎ウイルスの再活性化	
	重要な潜在的リスクとした理由： 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（IM011-046試験）、海外第Ⅲ相臨床試験（IM011-047試験）及び投与開始から52週までの国内第Ⅲ相オープンラベル試験（IM011-066試験）において、B型肝炎ウイルスの再活性化は認められなかった。 一方で、本剤がウイルス感染を含む特定の感染に対する免疫監視に関与するサイトカイン受容体（IL-12、IL-23及びI型IFN）の下流にあるシグナル伝達性転写因子（STAT）のリン酸化を触媒するTYK2を阻害すること、本剤において単純ヘルペスの発現率の増加が認められること等を総合的に考慮すると、本剤投与によりB型肝炎ウイルス再活性化が生じる可能性は否定できないことから、重要な潜在的リスクに設定した。
	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 1. 特定使用成績調査 2. 製造販売後臨床試験（IM011-075試験） 【選択理由】 使用実態下において、B型肝炎ウイルスの再活性化の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を検討するため。また、長期の使用におけるB型肝炎ウイルスの再活性化についても製造販売後臨床試験において発現状況の確認を行う。
	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：添付文書の「8. 重要な基本的注意」、「9.1 合併症・既往歴等のある患者」及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動： 1. 医療従事者向け資材の作成 【選択理由】 医療従事者及び患者等に対し、B型肝炎ウイルスの再活性化に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。
重要な不足情報	
なし	

1.2 有効性に関する検討事項

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	
	【安全性検討事項】 「重篤な感染症」、「悪性腫瘍」、「心血管系事象」、「静脈血栓塞栓症」、「横紋筋融解症、ミオパチー」、「B 型肝炎ウイルスの再活性化」 【目的】 本調査は、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対して、本剤を投与した患者を対象とし、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握することを目的として実施する。 【実施計画】 調査期間：調査開始から 3 年 6 ヶ月 登録期間：調査開始から 1 年 6 ヶ月 目標症例数：300 例（安全性解析対象症例として）（その内、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症を各 10 例） 観察期間：本剤投与開始から 52 週間 【実施計画の根拠】 調査症例数の根拠 目標症例数を 300 例と設定することで、1.0%の頻度で発現する事象を 95%以上の信頼度で 1 例以上検出できる。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 1) 安全性定期報告書提出時 根拠：安全性情報について、定期的な検討を実施するため。 2) 収集された調査票が全て固定された時点（最終報告書提出時） 根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため。 3) 再審査申請時 根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。 【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の見直しを行う。

	- 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に対するリスク最小化活動の策定要否について検討を行う。
製造販売後データベース調査（重篤な感染症）	
	【安全性検討事項】 重篤な感染症 【目的】 主要目的： - 乾癬患者に対する本剤の新規処方患者と、生物学的製剤の新規処方患者における重篤な感染症の発現率を推定すること。 - 両群間の患者背景の違いを補正した調整後のハザード比に基づき、本剤における重篤な感染症の発現リスクを評価すること。 副次目的： - 乾癬患者に対する本剤の新規処方患者と、生物学的製剤の新規処方患者において、主要アウトカムの内訳〔COVID-19を除いた重篤な感染症、COVID-19、結核及び带状疱疹を除いた日和見感染症、結核、带状疱疹〕の発現率を推定すること。 - 両群間の患者背景の違いを補正した調整後のハザード比に基づき、本剤における副次的アウトカムの発現リスクを評価すること。 【実施計画】 データベース：MDV データベース データ期間：本剤の販売開始1年前～本剤の販売開始後9年 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：乾癬患者 曝露群：本剤使用患者 対照群：生物学的製剤使用患者 アウトカム定義に用いるデータ項目：①傷病名、②医科診療行為 【実施計画の根拠】 調査の方法： 長期観察に伴う発現率の推定及び既存治療薬との比較検討を行うため、製造販売後データベース調査を選択した。 調査デザイン： 設定したアウトカムである重篤な感染症の発現率の推定をリサーチクエスションとしているため、コホートデザインを選択した。 想定症例数： 必要症例数を計算するにあたって、比較対照とする発現率は、第Ⅲ相併合集団（IM011-046 試験、IM011-047 試験及び IM011-075 試験の安全性データ：2021 年 6 月 15 日カットオフ）の統合解析における重篤な感染症の発現率 2.8/100 人・年を想定した。また、検出する相対危険度は 2 倍、追跡期間は各患者が最低 3 年間観察さ

	れる可能性を考慮し、有意水準 5%及び検出力 80%における 1 群あたりの症例数を計算したところ、165 例であった。これに、交絡因子の統計的な調整等による検出力の低下を考慮して、必要症例数は 1 群あたり約 200 例を想定した。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 1) 最終報告書作成時 根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため。 2) 再審査申請時 根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。 【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】 当該調査の結果を踏まえ、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。
製造販売後データベース調査（悪性腫瘍）	
	【安全性検討事項】 悪性腫瘍 【目的】 主要目的： - 乾癬患者に対する本剤の新規処方患者と、生物学的製剤の新規処方患者における悪性腫瘍の発現率を推定すること。 - 両群間の患者背景の違いを補正した調整後のハザード比に基づき、本剤における悪性腫瘍の発現リスクを評価すること。 副次目的： - 乾癬患者に対する本剤の新規処方患者と、生物学的製剤の新規処方患者において、非悪性黒色腫を除いた悪性腫瘍及び非悪性黒色腫、並びに固形癌、血液癌及びリンパ腫の発現率を推定すること。 - 両群間の患者背景の違いを補正した調整後のハザード比に基づき、本剤における副次的アウトカムの発現リスクを評価すること。 【実施計画】 データベース：MDV データベース データ期間：本剤の販売開始 1 年前～本剤の販売開始後 9 年 調査デザイン：コホートデザイン 対象集団：乾癬患者 曝露群：本剤使用患者 対照群：生物学的製剤使用患者 アウトカム定義に用いるデータ項目：①傷病名、②医科診療行為 【実施計画の根拠】 調査の方法： 長期観察に伴う発現率の推定及び既存治療薬との比較検討を行うため、製造販売後データベース調査を選択した。

	<u>調査デザイン：</u> <u>設定したアウトカムである悪性腫瘍の発現率の推定をリサーチクエスションとして</u> <u>いるため、コホートデザインを選択した。</u> <u>想定症例数：</u> <u>必要症例数を計算するにあたって、比較対照とする発現率は、第Ⅲ相併合集団</u> <u>(IM011-046 試験、IM011-047 試験及び IM011-075 試験の安全性データ：2021 年 6</u> <u>月 15 日カットオフ) の統合解析における非悪性黒色腫を除いた悪性腫瘍の発現率</u> <u>0.5/100 人・年を想定した。また、検出する相対危険度は 2 倍、追跡期間は各患者が</u> <u>最低 3 年間観察される可能性を考慮し、有意水準 5%及び検出力 80%における 1 群</u> <u>あたりの症例数を計算したところ、845 例であった。これに、交絡因子の統計的な</u> <u>調整等による検出力の低下を考慮して、必要症例数は 1 群あたり約 1,000 例を想定</u> <u>した。</u> <u>【節目となる予定の時期及びその根拠】</u> 1) <u>最終報告書作成時</u> <u>根拠：最終報告書を作成することにより、本剤の安全性に関する情報を提供するため。</u> 2) <u>再審査申請時</u> <u>根拠：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</u> <u>【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</u> <u>その開始の決定基準】</u> <u>当該調査の結果を踏まえ、医薬品リスク管理計画書の見直しを検討する。</u>
	製造販売後臨床試験 (IM011-075 試験) 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした本剤の長期的な安全性と有効性を評価する非盲検多施設共同継続投与試験 (IM011-075 試験) を、本剤承認日の時点で、製造販売後臨床試験と読み替え、試験を継続する。 【目的】 本剤の長期的な安全性と忍容性及び本剤の有効性の持続を評価する。 【実施計画】 実施期間：本剤承認日から本剤投与終了日まで（投与期間：原則、本剤投与開始から 96 週、最大 240 週予定） 症例数：本剤の承認時点で投与継続中の患者数 【実施計画の根拠】 承認取得時に投与継続している被験者における長期的な安全性と忍容性及び有効性を確認するため。 【節目となる予定の時期及びその根拠】 安全性定期報告時及び試験終了時：安全性情報について包括的な検討を行う。 【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、必要に応じて医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。

	- 安全性検討事項に該当する事象について、新たな情報が得られた場合には、安全性監視活動について計画を変更する要否並びにリスク最小化策の変更要否について検討を行う。 - 新たな安全性検討事項の有無について検討を行う。 - 新たな安全性検討事項に対する安全性監視活動を計画する要否並びに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

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	
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	【安全性検討事項】 「重篤な感染症」、「悪性腫瘍」、「心血管系事象」、「静脈血栓塞栓症」、「横紋筋融解症、ミオパチー」、「B 型肝炎ウイルスの再活性化」 【目的】 上記安全性検討項目に関する注意喚起及び本剤の適正使用に関する情報を提供する。 【具体的な方法】 - 本剤を使用あるいは今後使用予定の医療従事者等に MR が提供、説明し、本剤の適正使用を推進する。 - 企業ホームページに掲載する。 【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、特定使用成績調査及び製造販売後データベース調査報告書作成時点で、副作用の発現傾向、当該資材の配布状況等を確認し、リスク最小化策の強化が必要と判断された場合には、当該資材の改訂、資材配布方法の検討又は追加の資材の作成を検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

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

通常のリスク最小化活動

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	なし	販売開始から 6 ヵ月後	終了	作成済み（2023 年 7 月提出）
特定使用成績調査	300 例	- 安全性定期報告書提出時 - 最終報告書作成時 - 再審査申請時	実施中	調査終了時
製造販売後データベース調査（ <u>重篤な感染症</u> ）	<u>1 群あたり 200 例</u>	<u>最終報告書作成時</u> - 再審査申請時	<u>実施中</u>	調査終了時
製造販売後データベース調査（ <u>悪性腫瘍</u> ）	<u>1 群あたり 1,000 例</u>	<u>最終報告書作成時</u> - 再審査申請時	<u>実施中</u>	<u>調査終了時</u>
製造販売後臨床試験	<u>110 例</u>	- 安全性定期報告書提出時 - 最終報告書作成時	実施中	<u>2027 年 1 月</u>

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

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 ヶ月間	終了
医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	安全性定期報告書提出時	実施中