

オテズラ錠 10mg
オテズラ錠 20mg
オテズラ錠 30mg
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セルジーン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本資料を利用することはできません。

セルジーン株式会社

**オテズラ錠 10 mg、20 mg、30 mgに係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要**

販売名	オテズラ [®] 錠 10 mg オテズラ [®] 錠 20 mg オテズラ [®] 錠 30 mg	有効成分	アプレミラスト
製造販売業者	セルジーン株式会社	薬効分類	399
提出年月		令和元年9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	体重減少	6	なし	11
消化管障害	4	血管炎	7		
重篤な過敏症	5	悪性腫瘍	8		
		うつ病及び自殺関連事象	9		
		胚・胎児毒性	10		
1.2. 有効性に関する検討事項					頁
使用実態下での尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者に対する有効性					11

↓上記に基づく安全性監視のための活動

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要		頁	4. リスク最小化計画の概要		頁
通常の医薬品安全性監視活動			通常のリスク最小化活動		
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等による安全性情報の収集、評価		12	添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起		14
追加の医薬品安全性監視活動			追加のリスク最小化活動		
使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬）		12	医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供		14
一般使用成績調査（適応症：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍）		13	市販直後調査（適応症：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍）による情報提供		14
市販直後調査（適応症：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍）		14			
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要		頁			
使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬）		14			

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 元 年 9 月 24 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住 所：東京都千代田区丸の内二丁目 7 番 2 号

氏 名：セルジーン株式会社

代表取締役社長 野口 暁 印

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12月19日			薬効分類	399						
再審査期間	8年			承認番号	① 22800AMX00729000 ② 22800AMX00730000 ③ 22800AMX00731000						
国際誕生日	2014年3月21日										
販売名	① オテズラ錠 10mg、② オテズラ錠 20mg、 ③ オテズラ錠 30mg										
有効成分	アプレミラスト										
含量及び剤型	① オテズラ錠 10mg (1錠中にアプレミラスト 10mg 含有) ② オテズラ錠 20mg (1錠中にアプレミラスト 20mg 含有) ③ オテズラ錠 30mg (1錠中にアプレミラスト 30mg 含有)										
用法及び用量	通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。										
	1日目	2日目		3日目		4日目		5日目		6日目以降	
	朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
	10mg	10mg	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg
効能又は効果	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 関節症性乾癬 局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍										
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：平成 30 年 8 月 20 日

変更内容の概要：

1. 「1.1 安全性検討事項」の各安全性検討事項の設定理由において、局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍に係る記載を追記した。
2. 「1.1 安全性検討事項」、「2. 医薬品安全性監視計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」に一般使用成績調査（適応症：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍）を追記した。
3. 「1.1 安全性検討事項」の各安全性検討事項における「リスク最小化活動の内容及びその選択理由」【内容】の添付文書に係る記載を、新記載要領対応後の添付文書の記載に変更した。
4. 「1.1 安全性検討事項」、「3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要」、「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」における使用成績調査の記載について、対象とする適応症を追記した。

変更理由：

1. 2 承認事項一部変更承認申請（効能又は効果追加：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍）に伴う変更のため。
3. 添付文書の新記載要領対応のため。
4. 記載整備のため。

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	
重篤な感染症	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 局面型乾癬患者を対象とした国内第2相試験（以下、国内 PSOR-011 試験）（プラセボ対照期：0-16 週）において、感染症の発現割合は、本剤 30 mg 1 日 2 回（以下、BID）群で 20.0%（17/85 名）、プラセボ群で 15.5%（13/84 名）で、重篤な感染症は報告されなかった。同試験の長期投与期間（<u>0-68 週</u>）において、感染症の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 42.5%（51/120 名）で、重篤な感染症は報告されなかった。 ・ 局面型乾癬患者を対象とした外国第3相試験（以下、外国 PSOR-P3 試験）（併合：0-16 週）において、感染症の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 29.1%（344/1184 名）、プラセボ群で 26.1%（109/418 名）、重篤な感染症の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.1%（1/1184 名）、プラセボ群で 0.5%（2/418 名）であった。長期投与期間（0-52 週）において、感染症の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 48.6%（575/1184 名）、重篤な感染症の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.4%（5/1184 名）であった。 ・ 関節症性乾癬患者を対象とした外国第3相試験（以下、外国 PsA-P3 試験）（併合：0-16 週）において、感染症の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 15.0%（146/973 名）、プラセボ群で 15.9%（107/671 名）で、重篤な感染症の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.3%（3/973 名）、プラセボ群で 0.4%（3/671 名）であった。長期投与期間（0-52 週）において、感染症の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 30.6%（298/973 名）で、重篤な感染症の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.8%（8/973 名）であった。 ・ <u>ベーチェット病患者を対象とした国際共同第3相試験（以下、国際共同 BCT-002 試験）のプラセボ対照期（0-12 週）</u>において、感染症の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 31.7%（33/104 名）、プラセボ群で 25.2%（26/103 名）で、<u>重篤な感染症の割合は、本剤 30 mg BID 群では報告されず、プラセボ群で 1.9%（2/103 名）であった。長期投与期間（0-64 週）における本剤 30 mg BID 投与集団全体（以下、アプレミラスト投与期間）での感染症の発現割合は 47.1%（88/187 名）で、重篤な感染症の発現割合は 3.7%（7/187 名）であった。</u> <p>本剤は、細胞内の炎症誘発性及び抗炎症性メディエーターのネットワークを調節し、免疫系に作用することから、感染症の発現は想定されること、臨床試験において、本剤 30 mg BID 群での感染症の発現割合はプラセボ群と比較して高い傾向であったこと、また、重篤な感染症も報告されていることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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： <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬）</u> <p>【選択理由】 製造販売後において、重篤な感染症の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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：添付文書の「<u>9.1 合併症・既往歴等のある患者</u>」、「<u>11.1</u>

	<p>重大な副作用¹、及び患者向医薬品ガイドに記載し、注意喚起する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 追加のリスク最小化活動： <ol style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材の作成 <p>【選択理由】 医療関係者及び患者等に対し、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。</p>
消化管障害	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内 PSOR-011 試験（プラセボ対照期：0-16 週）において、消化管障害の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 20.0%（17/85 名）、プラセボ群で 9.5%（8/84 名）で、重度の消化管障害は報告されなかった。同試験の長期投与期間（0-68 週）で、消化管障害の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 25.0%（30/120 名）で、重度の消化管障害は報告されなかった。 外国 PSOR-P3 試験（併合：0-16 週）において、消化管障害の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 33.7%（399/1184 名）、プラセボ群で 17.9%（75/418 名）であった。重度の消化管障害は、本剤 30 mg BID 群で 0.9%（11/1184 名）、プラセボ群で 0.7%（3/418 名）であった。 外国 PsA-P3 試験（併合：0-16 週）において、消化管障害の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 29.2%（284/973 名）、プラセボ群で 10.6%（71/671 名）であった。重度の消化管障害は、本剤 30 mg BID 群で 0.8%（8/973 名）、プラセボ群で 0.3%（2/671 名）であった。 <u>国際共同 BCT-002 試験のプラセボ対照期（0-12 週）において、消化管障害の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 55.8%（58/104 名）、プラセボ群で 39.8%（41/103 名）で、重度の消化管障害の割合は、本剤 30 mg BID 群で 2.9%（3/104 名）、プラセボ群で 1.9%（2/103 名）であった。アプレミラスト投与期間において、消化管障害の発現割合は 57.8%（108/187 名）、重度の消化管障害の発現割合は 3.7%（7/187 名）であった。</u> 投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、消化管障害（悪心、下痢、嘔吐等）の発現割合が高いことが示されており、消化管障害（悪心、下痢、嘔吐等）の発現を防止するために漸増投与法を規定している。 他のホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害薬（国内未承認）で消化管障害の報告がある。 <p>臨床試験において、本剤 30 mg BID 群での消化管障害の発現割合はプラセボ群と比較して高い傾向であったこと、本剤の投与開始時の漸増投与は消化管障害の低減のため設定していることから、重要な特定されたリスクに設定した。</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： <ol style="list-style-type: none"> 使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬） 一般使用成績調査（適応症：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍） <p>【選択理由】 製造販売後において、消化管障害の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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：添付文書の「<u>11.1 重大な副作用</u>」、<u>「11.2 その他の副作用</u>」、<u>「9.8 高齢者</u>」、投与開始時の用量漸増に関して「<u>6. 用法及び用量</u>」及び「<u>7. 用法及び用量に関連する注意</u>」、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： <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者等に対し、消化管障害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。</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> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外国 PSOR-P3 試験（併合：0-16 週）において、過敏症^注の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.3%（4/1184 名）、プラセボ群で 0.2%（1/418 名）であった。外国 PSOR-P3 試験（全投与期間）において、本剤 30 mg BID 群で 0.9%（11/1184 名）で、重篤な過敏症は報告されなかった。 ・ 外国 PsA-P3 試験（併合：0-16 週）において、過敏症^注の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.2%（2/973 名）、プラセボ群で 0%（0/671 名）であった。外国 PsA-P3 試験（全投与期間）において、過敏症^注の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.5%（5/973 名）で、重篤な過敏症の発現割合は 0.2%（2/973 名）であった。 ・ <u>国際共同 BCT-002 試験のプラセボ対照期（0-12 週）において、過敏症^注の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 1.0%（1/104 名）、プラセボ群では報告されなかった。プラセボ対照期において、重篤な過敏症は認められなかった。アプレミラスト投与期間において、過敏症^注の発現割合は 1.1%（2/187 名）で、重篤な過敏症は報告されなかった。</u> <p>臨床試験において過敏症が認められており、本剤による重篤な過敏症が発現する可能性があることから、重要な特定されたリスクに設定した。</p> <p>注：複数の MedDRA 基本語を併合</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： <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬）</u> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、重篤な過敏症（アナフィラキシーを含む）の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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：添付文書の「<u>2. 禁忌</u>」、<u>「11.1 重大な副作用</u>」、<u>「11.2 その他の副作用</u>」、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： <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成 <p>【選択理由】</p>

	医療関係者及び患者等に対し、重篤な過敏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	
体重減少	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内 PSOR-011 試験（プラセボ対照期：0-16 週）において、本剤 30 mg BID 群（85 名）、プラセボ群（84 名）のいずれでも有害事象として体重減少の報告はなかったものの、本剤 30 mg BID 群において、16 週間投与時点で投与前に比べて平均で 0.92 kg の減少（プラセボ投与群：0.18 kg）が認められた。同試験の長期投与期間（0-68 週）において、本剤 30 mg BID 群では有害事象として体重減少の報告はなかったものの、68 週間投与時点で投与前に比べて平均で 1.71 kg の減少が認められた。投与前に比べて投与 68 週時点で 5% を超える体重減少が認められた患者の割合は、本剤 30 mg BID 群で 14.2%（17/120 名）であった。 ・ 外国 PSOR-P3 試験（併合：0-16 週）において、有害事象として体重減少の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.8%（9/1184 名）、プラセボ群で 0.2%（1/418 名）であった。また、5% 超 10% 以下の減少は、本剤 30 mg BID 群で 11.7%（132/1127 名）、プラセボ群で 4.7%（18/382 名）であり、10% を超える体重減少は、本剤 30 mg BID 群で 2.0%（22/1127 名）、プラセボ群で 0.8%（3/382 名）であった。208 週を超える長期投与では、本剤 30 mg BID 群で 5% 超 10% 以下の体重減少は 14.4%（163/1133 名）、10% を超える体重減少は 7.1%（80/1133 名）であった。 ・ 外国 PsA-P3 試験（併合：0-16 週）において、有害事象として体重減少の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.9%（9/973 名）、プラセボ群で 0.3%（2/671 名）であった。また、5% 超 10% 以下の体重減少は、本剤 30 mg BID 群で 4.1%（35/857 名）、プラセボ群で 2.0%（13/665 名）であり、10% を超える体重減少は、本剤 30 mg BID 群で 0.8%（7/857 名）、プラセボ群で 0.2%（1/665 名）であった。208 週を超える長期投与で 5% 超 10% 以下の体重減少は、本剤 30 mg BID 群で 13.2%（126/957 名）であり、10% を超える体重減少は、本剤 30 mg BID 群で 6.8%（65/957 名）であった。 ・ 国際共同 BCT-002 試験のプラセボ対照期（0-12 週）において、有害事象としての体重減少は、本剤 30 mg BID 群及びプラセボ群で報告されなかった。また、5% 超 10% 以下の体重減少は、本剤 30 mg BID 群で 3.9%（4/104 名）、プラセボ群で 3.9%（4/103 名）であり、10% を超える体重減少は、本剤 30 mg BID 群で 1.0%（1/104 名）、プラセボ群では認められなかった。アプレミラスト投与期間において、有害事象としての体重減少の発現割合は 1.1%（2/187 名）であり、5% 超 10% 以下の体重減少は 11.8%（22/187 名）、10% を超える体重減少は、3.8%（7/187 名）であった。 ・ 他の PDE4 阻害薬（国内未承認）において体重減少が報告されている。 <p>臨床的な影響については不明であるものの、臨床試験において体重減少が認められていること、類薬でも体重減少が報告されていることから、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： <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、体重減少の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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：添付文書の「<u>11.2 その他の副作用</u>」に記載し、注意喚起する。 ・ 追加のリスク最小化活動： <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者等に対し、体重減少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。</p>
血管炎	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 国内 PSOR-011 試験（プラセボ対照期：0-16 週）において、血管炎^注の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0%（0/85 名）、及びプラセボ群で 1.2%（1/84 名）であった。同試験の長期投与期間（0-68 週）で、本剤 30 mg BID 群（120 名）で血管炎^注の報告はなかった。 ・ 外国 PsA-P3 試験（併合）において、血管炎^注の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.1%（1/973 名：投与開始約 1 年後に軽度の皮膚血管炎）、プラセボ群で 0%（0/671 名）であった。 ・ <u>国際共同 BCT-002 試験のプラセボ対照期（0-12 週）において、血管炎^注の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 1.0%（1/104 名）、プラセボ群では報告されず、重篤な血管炎の割合は本剤 30 mg BID 群で 1.0%（1/104 名）であった。アプレミラスト投与期間における血管炎^注の発現割合は 1.1%（2/187 名、両症例ともベーチェット症候群）で、いずれも重篤であった。</u> ・ げっ歯類での試験において、本剤を含む PDE4 阻害薬（国内未承認）を投与した場合に、血管周囲に炎症性の組織病理学的病変が認められた。本剤ではげっ歯類以外で血管炎が認められなかったが、他の PDE4 阻害薬（国内未承認）ではげっ歯類以外でも血管炎が認められている（Hanton, 2008; Losco, 2004）。 <p>外国臨床試験において血管炎が認められていること、非臨床試験成績より本剤が血管炎を引き起こす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。</p> <p>【参考文献】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Hanton G, Sobry C, Daguès N, Provost JP, Le Net JL, Comby P, et al. Characterisation of the vascular and inflammatory lesions induced by the PDE4 inhibitor CI-1044 in the dog. Toxicol Lett 2008;179(1):15-22. ・ Losco PE, Evans EW, Barat SA, Blackshear PE, Reyderman L, Fine JS, et al. The toxicity of SCH 351591, a novel phosphodiesterase-4 inhibitor, in Cynomolgus monkeys. Toxicol Pathol 2004;32(3):295-308. <p>注：MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）「血管炎」の狭域検索</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： <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、血管炎の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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：実施しない。 ・ 追加のリスク最小化活動： <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者等に対し、血管炎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。</p>
悪性腫瘍	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外国 PSOR-P3 試験（併合）において、皮膚癌（メラノーマを除く）の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 1.0%（12/1184 名、1.1/100 人年、主に基底細胞癌）、プラセボ群で 0.2%（1/418 名、0.9/100 人年）であった。固形腫瘍（メラノーマを含む）の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.4%（5/1184 名、0.4/100 人年）、プラセボ群で 0.2%（1/418 名、0.9/100 人年）であった。 ・ 外国 PsA-P3 試験（併合）において、皮膚癌（メラノーマを除く）の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.6%（6/973 名、0.6/100 人年）、プラセボ群で 0.4%（3/671 名、1.3/100 人年）であった。固形腫瘍（メラノーマを含む）の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.1%（1/973 名、0.1/100 人年）、プラセボ群で 0.1%（1/671 名、0.4/100 人年）であった。 ・ <u>国際共同 BCT-002 試験のプラセボ対照期（0-12 週）において、悪性腫瘍は報告されなかった。アプレミラスト投与期間において、悪性腫瘍の発現割合は 1.1%（2/187 名、1.1/100 人年）であった。</u> <p>本剤の薬理作用を踏まえると、悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できず、臨床試験において悪性腫瘍が認められていることから、事象の重篤性に鑑み、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： <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、悪性腫瘍の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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：実施しない。 ・ 追加のリスク最小化活動： <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者等に対し、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。</p>
うつ病及び自殺関連事象	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 外国 PSOR-P3 試験（併合：0-16 週）において、うつ病^{注1}の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 1.1%（13/1184 名）、プラセボ群で 0.5%（2/418 名）であり、自殺又は自傷行動^{注2}の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.1%（1/1184 名：自殺企図）、プラセボ群で 0.2%（1/418 名：自殺既遂）であった。外国 PSOR-P3 試験（全投与期間）において、うつ病^{注1}の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 2.7%（32/1184 名）、自殺又は自傷行動^{注2}の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.1%（1/1184 名）であった。 ・ 外国 PsA-P3 試験（併合：0-16 週）において、うつ病^{注1}の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.6%（6/973 名）、プラセボ群で 0.7%（5/671 名）であり、自殺又は自傷行動^{注2}の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0%（0/973 名）、プラセボ群で 0%（0/671 名）であった。外国 PsA-P3 試験（全投与期間）において、うつ病^{注1}の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 3.0%（29/973 名）、自殺又は自傷行動^{注2}の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.1%（1/973 名：自殺企図）であった。 ・ <u>国際共同 BCT-002 試験のプラセボ対照期（0-12 週）において、うつ病^{注1}の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 1.0%（1/104 名）、プラセボ群で 1.0%（1/103 名）であり、自殺又は自傷行動^{注2}の発現はなかった。アプレミラスト投与期間において、うつ病^{注1}の発現割合は 1.1%（2/187 名）であり、自殺又は自傷行動^{注2}の発現はなかった。</u> ・ 本剤の外国の製造販売後の安全性データにより、本剤との因果関係の否定できない自殺関連事象が報告されている。 ・ 他の PDE4 阻害薬（国内未承認）でうつ病及び自殺関連事象の報告がある。 <p>本剤の非臨床試験において中枢神経系への影響は認められておらず、本剤投与によるうつ病及び自殺関連事象の発現機序については不明である。しかし、臨床試験においてうつ病及び自殺関連事象が認められていること、類薬においてうつ病等の精神神経系事象が報告されていることから、事象の重篤性に鑑み、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p><u>注 1：SMQ「うつ病（自殺／自傷を除く）」の狭域検索</u></p> <p><u>注 2：SMQ「自殺／自傷」の検索</u></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"> ・ 通常の実薬品安全性監視活動 ・ 追加の実薬品安全性監視活動： <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、うつ病及び自殺関連事象の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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、添付文書の「<u>11.2 その他の副作用</u>」、<u>「15.1 臨床使用に基づく情報」</u>に記載し、注意喚起する。 • 追加のリスク最小化活動： <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者に対し、うつ病及び自殺関連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。</p>
--	---

胚・胎児毒性

	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>2019年3月20日の時点で、本剤に関する臨床試験から24名、海外の製造販売後で204名の女性患者で妊娠又は妊娠中の本剤の曝露が報告されており、それらの転帰を以下に示す。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>転帰 (2019年3月20日時点の情報)</th> <th>患者数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自然流産</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>選択的妊娠中絶 (胎児の先天異常あり)</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>選択的妊娠中絶 (胎児の先天異常なし又は不明)</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>治療的流産</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>妊娠進行中</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>生産 (先天異常あり)</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>生産 (先天異常なし)</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>死産</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>不明</td> <td>114</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>228</td> </tr> </tbody> </table> <p>マウス及びサルでの生殖発生毒性試験において以下の所見が認められている。</p> <ul style="list-style-type: none"> • マウスを用いた動物実験で、臨床用量の2.3倍に相当する用量で早期吸収胚数及び着床後損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が認められた。 • サルを用いた動物実験で、臨床用量の2.1倍に相当する用量で流産が認められた。 <p>マウスではIL-6が胚・胎児毒性を示すことが報告 (Zenclussen, 2003) されており、本剤や他のPDE4阻害薬 (国内未承認) はリポ多糖体で刺激したマウスやラットの血中IL-6濃度を用量依存的に増加させることが示されている。また、他のPDE4阻害剤 (国内未承認) もマウスにおいて胚・胎児毒性を示していることから、本剤の胚・胎児毒性はPDE4阻害によるものと考えられる。一方、ヒトにおいてはIL-6は栄養膜や胎盤の成長に寄与していることが報告されており、ヒトとマウスの胚・胎児毒性の機序が異なる可能性はあるが明らかではない。</p> <p>しかしながら、サルにおいて、臨床用量よりも高用量を投与された場合に流産や胎児死亡のリスクの増加が認められたことから、本剤がヒトにおいて胚・胎児毒性を引き起こす可能性は否定できない。以上のことから、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>【参考文献】</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zenclussen AC, Blois S, Stumpo R, Olmos S, Arias K, Malan Borel I, et al. Murine abortion is associated with enhanced interleukin-6 levels at the feto-maternal interface. Cytokine 2003;24(4):150-60. <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p>	転帰 (2019年3月20日時点の情報)	患者数	自然流産	26	選択的妊娠中絶 (胎児の先天異常あり)	2	選択的妊娠中絶 (胎児の先天異常なし又は不明)	14	治療的流産	4	妊娠進行中	34	生産 (先天異常あり)	1	生産 (先天異常なし)	32	死産	1	不明	114	合計	228
転帰 (2019年3月20日時点の情報)	患者数																						
自然流産	26																						
選択的妊娠中絶 (胎児の先天異常あり)	2																						
選択的妊娠中絶 (胎児の先天異常なし又は不明)	14																						
治療的流産	4																						
妊娠進行中	34																						
生産 (先天異常あり)	1																						
生産 (先天異常なし)	32																						
死産	1																						
不明	114																						
合計	228																						

	<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： <ol style="list-style-type: none"> 1. 使用成績調査（<u>適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u>） <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後において、妊娠中の本剤の曝露による胚・胎児毒性の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</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、添付文書の「<u>2. 禁忌</u>」、「<u>9.4 生殖能を有する者</u>」、「<u>9.5 妊婦</u>」、「<u>9.6 授乳婦</u>」、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： <ol style="list-style-type: none"> 1. 医療関係者向け資材の作成 <p>【選択理由】</p> <p>医療関係者及び患者等に対し、妊娠中の本剤の曝露による胚・胎児毒性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。</p>
重要な不足情報	
なし	

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下での尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者に対する有効性	
	<p>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本剤の有効性を確認するため。</p>
	<p>有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査（<u>適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u>）</p>
	<p>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本剤の安全性及び有効性の検討を目的とした使用成績調査において、有効性に関する情報を収集し、評価する。</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等による安全性情報の収集、評価	
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動	
使用成績調査（ <u>適応症</u> ：尋常性乾癬及び関節症性乾癬）	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、消化管障害、重篤な過敏症、体重減少、血管炎、悪性腫瘍、うつ病及び自殺関連事象、胚・胎児毒性</p> <p>【目的】 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。</p> <p>【実施計画】 実施期間： 調査期間：本剤の販売開始半年後から4年間を想定 登録期間：本剤の販売開始半年後から2年間（目標症例数に達した場合は、登録予定期間中でも登録の受付を終了する。） 目標症例数：1000例 実施方法： 局所療法で効果不十分な尋常性乾癬患者、又は関節症性乾癬患者を対象として中央登録方式にて実施する。観察期間は1年とする。 重点調査項目： 消化管障害、重篤な感染症、重篤な過敏症、血管炎、うつ病及び自殺関連事象、悪性腫瘍、体重減少</p> <p>【実施計画の根拠】 -重点調査項目の設定根拠- 国内臨床試験及び外国臨床試験における使用経験から、重要な特定されたリスク又は潜在的リスクには、重篤な感染症、消化管障害、重篤な過敏症、体重減少、血管炎、悪性腫瘍、うつ病及び自殺関連事象があることから、これらを重点調査項目とした。 -症例数設定根拠- 局面型乾癬患者を対象とした国内臨床試験で、本剤投与患者の重篤な感染症の発現率は1.2%（3/241）であった。この結果より、閾値としての重篤な感染症の発現率を1.2%とし、真のリスクが閾値の2倍以上であった場合であっても、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、重篤な感染症の発現を検出するためには、814例が必要と算出される。これに、観察期間中の中止及び脱落等を考慮し、目標症例数を1000例と設定した。</p> <p>【節目となる予定の時期及びその根拠】 ・ 安全性定期報告書提出時 ・ 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：安全性情報について、包括的な検討を実施するため。</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。 ・ 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>一般使用成績調査（適応症：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍）</p>	
	<p>【安全性検討事項】</p> <p><u>消化管障害</u></p> <p>【目的】</p> <p><u>局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍の患者の使用実態下における本剤の安全性を把握する。</u></p> <p>【実施計画】</p> <p><u>実施期間：</u></p> <p>調査期間：本調査開始から4年間を想定</p> <p>登録期間：本調査開始から3年間（目標症例数に達した場合は、登録予定期間中でも登録の受付を終了する。）</p> <p>目標症例数：100例（安全性解析対象として）</p> <p><u>実施方法：</u></p> <p>局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍を対象として中央登録方式にて実施する。観察期間は6ヶ月とする。</p> <p>【実施計画の根拠】</p> <p><u>-症例数設定根拠-</u></p> <p><u>BCT-002 試験のプラセボ対照期における本剤群の消化管障害発現割合（55.8%）から、消化管病変を併発していない患者での消化管障害の発現割合を50%とし、これを閾値とする。消化器病変を併発している患者での消化管障害の発現割合が90%（約2倍）になる場合に、発現割合の95%信頼区間下限が80%の確率で閾値を上回るには、およそ10例が必要となる。</u></p> <p><u>消化器病変を併発している患者が調査に登録される割合は、本剤の対象患者全体の約10%と推測し、安全性解析対象症例として100例を目標症例数として設定した。</u></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"> ・ <u>安全性定期報告書提出時</u> ・ <u>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）</u> <p><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></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><u>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。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ <u>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。</u> ・ <u>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。</u>

	・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。
市販直後調査（適応症：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍）	
	実施期間：「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」に対する製造販売承認事項一部変更承認から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬）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： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び注意喚起	
追加のリスク最小化活動	
医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 重篤な感染症、消化管障害、重篤な過敏症、体重減少、血管炎、悪性腫瘍、うつ病及び自殺関連事象、胚・胎児毒性</p> <p>【目的】 本剤の安全性の包括的な情報、有害事象の早期検出と適切な診断や治療のための情報を提供するため。</p> <p>【具体的な方法】 本剤の納入前に医薬情報担当者が医療関係者に安全性に関する資料を提供、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】 安全性定期報告時に、各安全性検討事項の発現状況等を確認する。なお、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、新たな安全性検討事項が認められた場合には、資材の改訂、追加の資材作成等について検討する。 報告の予定時期：安全性定期報告書提出時、再審査申請時</p>
市販直後調査（適応症：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍）による情報提供	
	実施期間：「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」に対する製造販売承認事項一部変更承認から6ヵ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内

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・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価				
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(適応症： <u>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u>)	該当せず	販売開始6ヵ月後	終了	作成済み(2017年10月提出)
使用成績調査(適応症： <u>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u>)	1000例	・安全性定期報告書提出時 ・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)	実施中	最終報告書作成時(2022年9月を予定)
一般使用成績調査(適応症： <u>局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍</u>)	100例	・安全性定期報告書提出時 ・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)	計画中	最終報告書作成時(2024年7月を予定)
市販直後調査(適応症： <u>局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍</u>)	該当せず	「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」に対する製造販売承認事項一部変更承認から6ヵ月後	製造販売承認事項一部変更承認時より実施	製造販売承認事項一部変更承認から8ヵ月以内

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
使用成績調査(適応症： <u>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u>)	1000例	・安全性定期報告書提出時 ・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)	実施中	最終報告書作成時(2022年9月を予定)

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及び注意喚起		
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（ <u>適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬</u> ）	販売開始6ヵ月後	終了
医療関係者向け資材（ <u>適正使用ガイド</u> ）の作成と提供	<ul style="list-style-type: none"> ・安全性定期報告書提出時 ・再審査申請時 	実施中
市販直後調査（ <u>適応症：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍</u> ）	「 <u>局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍</u> 」に対する製造販売承認事項一部変更承認から6ヵ月後	<u>製造販売承認事項一部変更承認時より実施</u>