

審議結果報告書

平成 28 年 12 月 2 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] オテズラ錠10mg、同錠20mg、同錠30mg
[一 般 名] アプレミラスト
[申 請 者 名] セルジーン株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 28 年 3 月 24 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 11 月 24 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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。

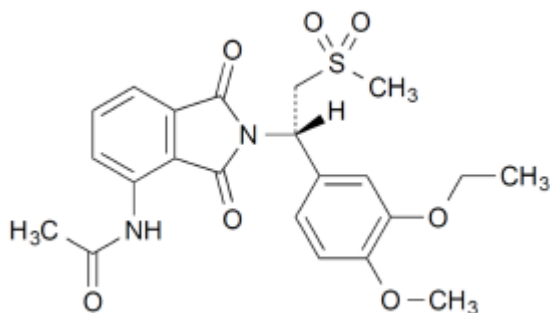
審査報告書

平成 28 年 11 月 15 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
[一 般 名] アプレミラスト
[申 請 者] セルジーン株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 3 月 24 日
[剤形・含量] 1 錠中にアプレミラスト 10 mg、20 mg 又は 30 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化 学 構 造]



分子式：C₂₂H₂₄N₂O₇S

分子量：460.50

化学名：

（日本名）N-{2-[(1S)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル}アセトアミド

（英 名）N-{2-[(1S)-1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}acetamide

[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、使用実態下における本剤の安全性等について、製造販売後調査で更に検討する必要があると考える。

[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

[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30 mgを1日2回、朝夕に経口投与する。

	朝	夕
1日目	10 mg	—
2日目	10 mg	10 mg
3日目	10 mg	20 mg
4日目	20 mg	20 mg
5日目	20 mg	30 mg
6日目以降	30 mg	30 mg

[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。

審査報告 (1)

平成 28 年 10 月 25 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

〔販 売 名〕 オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg

〔一 般 名〕 アプレミラスト

〔申 請 者〕 セルジーン株式会社

〔申請年月日〕 平成 28 年 3 月 24 日

〔剤形・含量〕 1 錠中にアプレミラスト 10 mg、20 mg 又は 30 mg を含有するフィルムコーティング錠

〔申請時の効能又は効果〕 局所療法が不適と判断された、又は、局所療法で十分な効果が得られなかった尋常性乾癬
関節症性乾癬

〔申請時の用法及び用量〕 通常、成人には下記に示す用量漸増スケジュールにしたがい経口投与し、6 日目以降はアプレミラストとして 30 mg を 1 日 2 回、朝夕に経口投与する。

用量漸増スケジュール

	朝	夕
1 日目	10 mg	—
2 日目	10 mg	10 mg
3 日目	10 mg	20 mg
4 日目	20 mg	20 mg
5 日目	20 mg	30 mg
6 日目以降	30 mg	30 mg

〔目 次〕

1 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	13
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	21
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	30
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	38
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	86
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	86

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACR20 改善率、ACR50 改善率、ACR70 改善率	American College of Rheumatology 20, 50, 70 responder index	米国リウマチ学会の 20%、50%、70%改善基準を達成した被験者の割合
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンリン酸
ATF1	Activating transcription factor 1	—
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性蛋白質
β-NADPH	Beta-Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate	ベーターニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis	関節症性乾癬の分類基準
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CREB	cAMP response element binding protein	cAMP 応答配列結合タンパク質
CYP 分子種	—	シトクロム P450 分子種
DMARD	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬
FAS	Full Analysis Set	—
HLT	High level terms	高位語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	intent-to-treat	—
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値の代入
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MACE	Major adverse cardiac events	主要な心血管系事象
mITT	modified Intent-to treat	—
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連蛋白質
NF-κB	nuclear factor-kappa B	—
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポnder補完法
NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OCT	Organic cation transporter	有機カチオン輸送体
OAT	Organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P _{app}	Apparent permeability	みかけの透過速度
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬の面積と重症度の指標
PASI75 達成率、PASI90 達成率、PASI100 達成率、	—	ベースラインからの PASI スコアの減少が 75%以上、90%以上、100%の被験者の割合
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
P-gp	P-glycoprotein	P 糖蛋白質
PKA	Protein kinase A	—
PT	Preferred terms	基本語
PTP	Press through packaging	—
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
SCQ	Sponsor Created Query	申請者が作成した検索式
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System Organ Class	器官別大分類
sPGA	Static physician global assessment	医師による静的総合評価
sPGA (0 又は 1) 達成率	—	sPGA スコアが 0 又は 1 かつベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者の割合
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
TNF-α	Tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子アルファ
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UHPLC	Ultra High Performance Liquid Chromatography	超高速液体クロマトグラフィー
Vd	Volume of distribution	分布容積
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	—	オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
本薬	—	アブレミラスト

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

慢性炎症性皮膚疾患である乾癬は、臨床症状により尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び滴状乾癬に分類される。尋常性乾癬は、紅斑局面及び鱗屑を特徴とし、国内では乾癬患者の約 90% を占めるとされている。また、関節症性乾癬は、局面型皮疹に加えて炎症性関節炎を伴う疾患である。

乾癬の病態の形成及び維持には、皮膚組織及び関節組織における TNF- α 、IL-23、IL-17 等の炎症性サイトカインの関与が報告され (Drug Discov Today 2005; 10: 1503-19、Eur J Biochem 2002; 269: 4559-65)、これら炎症性サイトカインの産生に転写因子 NF- κ B 等を介した細胞内シグナル伝達の関与が示唆されている (N Engl J Med 2009; 361: 496-509)。国内の臨床現場では、軽度から中等度の乾癬患者に対しては、副腎皮質ステロイド、ビタミン D₃ 誘導体等の外用剤が使用され、中等度から重度の乾癬患者には、これらの外用剤に加えて、シクロスポリン、エトレチナート等による全身療法や局所光線療法が施行される。また、これらの治療で効果不十分な患者に対しては、抗 TNF- α 抗体であるインフリキシマブ (遺伝子組換え) 及びアダリムマブ (遺伝子組換え)、抗 IL-12/23 抗体であるウスティキヌマブ (遺伝子組換え)、抗 IL-17 抗体であるセクキヌマブ (遺伝子組換え) 等が臨床使用されている。

「オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg」の有効成分であるアプレミラストは、サリドマイドやレナリドミド等の化学構造を構成しているフタルイミド基を含む化合物であり、米国 Celgene 社で創製された。アプレミラストは、細胞内セカンドメッセンジャーである環状ヌクレオチド (cAMP、cGMP) を分解する環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) ファミリーのうち、主に免疫細胞、平滑筋細胞、神経細胞等に発現し (Nat Rev Drug Discov 2014; 13: 290-314)、cAMP を分解する PDE4 を阻害する作用を有する。PDE4 を阻害する化合物は、当該作用により cAMP-PKA-CREB 経路の活性化及び NF- κ B の活性化抑制等をもたらす、免疫細胞における炎症性サイトカイン産生を調節することが示唆されている。これらの知見に基づき、乾癬をはじめとする炎症性免疫疾患の治療薬としてアプレミラストを有効成分とする本剤の開発が進められた。

本剤の乾癬に対する国内臨床開発は 20 年 月に開始され、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号)に基づいた臨床データパッケージが構築され、今般、尋常性乾癬及び関節症性乾癬に関する効能・効果での製造販売承認申請が行われた。

なお、本剤は、米国においては関節症性乾癬及び局面型乾癬に関する効能・効果で 2014 年 3 月及び同年 9 月に、欧州においては両疾患に対して 2015 年 1 月に承認されており、2016 年 9 月現在、37 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色から淡黄色の粉末であり、性状、比旋光度、溶解性、酸解離定数及び分配係数、吸湿性、結晶多形、粒子径分布、熱分析について検討されている。開発段階の原薬には、7 種類の結晶形 (結晶形 A~G) が認められているが、実生産に用いられる製造方法では結晶形 のみが生成され、当該結晶形は室温条件下で安定であることが確認されている。また、最終結晶化工程では結晶形測定が工程管理として設定され、結晶形は管理されている。

原薬の化学構造は、元素分析、赤外吸収スペクトル、NMR (¹H-、¹³C-NMR)、紫外可視吸収スペクトル、質量スペクトル及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。また、原薬は 1 つの不斉炭素を有し、S 体として合成される。

2.1.2 製造方法

原薬は、[REDACTED] 及び [REDACTED]

[REDACTED] を出発物質として合成される。

クオリティ・バイ・デザインの手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- ・ 重要品質特性として、残留溶媒、類縁物質、エナンチオマー、粒子径を特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定

検討結果等を踏まえて、重要工程として、[REDACTED]

[REDACTED] 及び [REDACTED] の合成工程並びに原薬の再結晶工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、[REDACTED] 及び [REDACTED] が重要中間体として管理されている。

なお、承認申請後の審査過程において、出発物質は [REDACTED] から [REDACTED]

[REDACTED] へ変更された。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、エナンチオマー（HPLC）、残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）、重金属〕、強熱残分、粒子径分布及び定量法（HPLC）が設定されている。

なお、審査過程において、純度試験〔重金属〕が原薬の規格及び試験方法に設定された。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は、表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	製造方法	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	Process B ^{a)}	パイロット 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋ ファイバードラム	48 カ月
	Process B ^{a)}	パイロット 6 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋ 高密度ポリエチレンドラム	36 カ月 ^{b)}
	承認申請された 製造方法	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋ 高密度ポリエチレンドラム	24 カ月 ^{b)}
加速試験	Process B ^{a)}	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋ ファイバードラム	6 カ月
	Process B ^{a)}	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋ 高密度ポリエチレンドラム	6 カ月 ^{b)}
	承認申請された 製造方法	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）＋ 高密度ポリエチレンドラム	6 カ月 ^{b)}

a) [REDACTED] 及び [REDACTED] を出発物質として合成する製造方法。承認申請された製造方法とは、[REDACTED] 性の条件下で [REDACTED] から [REDACTED] を遊離する工程が異なる。ロット分析結果等から、Process B と承認申請された原薬の製造方法間では、原薬の品質プロファイルに差異は認められていない。

b) 性状、含量及び純度試験（類縁物質）のみ実施された。

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムに入れて室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 10 mg、20 mg 又は 30 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II（10 mg 錠：オパドライ II ピンク、20 mg 錠：オパドライ II ブラウン、30 mg 錠：オパドライ II ベージュ）が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合、打錠、コーティング、包装からなる工程により製造される。なお、XXXX工程が重要工程と設定され、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸光度測定法及び UHPLC）、純度試験〔類縁物質（UHPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性試験（UHPLC）〕、溶出性（パドル法、UHPLC）、及び定量法（UHPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は、表 2 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	製剤	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	10 mg 錠	パイロット 3 ロット	30℃	65%RH	PTP 包装	36 カ月
	20 mg 錠	パイロット 3 ロット				
	30 mg 錠	パイロット 3 ロット				
加速試験	10 mg 錠	パイロット 3 ロット	40℃	75%RH	PTP 包装	6 カ月
	20 mg 錠	パイロット 3 ロット				
	30 mg 錠	パイロット 3 ロット				

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム／アルミニウム箔）に包装し、室温保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、本薬の PDE 阻害作用、細胞の炎症性反応に対する作用、炎症モデル動物に対する作用等を検討した試験成績が提出された。また、副次的薬理試験及び安全性薬理試験成績が提出された。なお、本項では、特に記載のない限り、薬理学的パラメータは平均値で示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 PDE 活性に対する作用（CTD4.2.1.1.1～3）

PDE1（ウシ）、PDE2（ヒト血小板）、PDE3（同）、及び PDE4（ヒト単球由来 U937 細胞）、PDE5（ヒト

血小板)、PDE6 (ウシ網膜桿)、PDE7 (ヒト T 細胞由来 Hut78 細胞) 及 PDE11 (ヒト臍帯静脈内皮細胞) を用いて、PDE ファミリーに対する本薬 (検討最高濃度 10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が、cAMP の加水分解を指標に検討された。PDE4、PDE7 及び PDE11 活性に対して本薬は濃度依存的な阻害作用を示し、IC₅₀ はそれぞれ、74、20,500 及び 100,000 nmol/L 超であった。一方、PDE1、PDE2、PDE3、PDE5 及び PDE6 に対する本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 存在下における阻害率は、それぞれ、23、6、20、3 及び -6% であった。

PDE (ヒト) を用いて、各 PDE アイソザイムの活性に対する本薬 (検討最高濃度 10 $\mu\text{mol/L}$) の阻害作用が、cAMP の加水分解を指標に検討された。本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の存在下における阻害率は、それぞれ 1A : 3%、1C : 5%、2A : 5%、3A : 4%、3B : 12%、4A1A : 96%、4B1 : 96%、4B2 : 99%、4C1 : 91%、4D2 : 92%、5A1 : 0.2%、7A : 11%、7B : 8%、8A1 : 7%、9A2 : 0%、10A1 : 13% 及び 11A4 : 6% であった。また、ヒト PDE4A1A、4B1、4B2、4C1、4D2、4D3 及び 4D7 に対する本薬の IC₅₀ はそれぞれ、14、43、27、118、33、28 及び 30 nmol/L と算出された。

3.1.2 各種細胞における炎症性物質等の遺伝子発現に対する作用 (CTD4.2.1.1.7、8)

Jurkat T 細胞、又は THP-1 単核細胞を用いて、転写因子 CREB 及び NF- κ B の活性に対する本薬 0.1、1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ の作用がウェスタンブロット法及びルシフェラーゼアッセイにより検討された。ウェスタンブロット法により、本薬 1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ の存在下において CREB のリン酸化の増加が認められ、ルシフェラーゼアッセイにより、本薬 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ の存在下において CREB の転写活性の増加作用、及び TNF- α 処置に伴う NF- κ B 転写活性の抑制作用が認められた。

ヒト単球及びヒト末梢血単核球細胞を用いて、LPS 処置に伴う遺伝子発現に対する本薬の影響が Gene chip を用いた遺伝子発現解析により検討された。本薬 1 $\mu\text{mol/L}$ により、CCL-2、7、8、15、CXCL-10、CXCL-11、IFN- γ 、IL-12/IL-23p40、IL-15、TNF- α 等の炎症性物質の発現に対する抑制作用が示され、上皮細胞成長因子ファミリーである Amphiregulin、骨形成タンパク質、CD86、血管内皮細胞増殖因子等の発現に対する増加作用が示された。

3.1.3 各種ヒト細胞を用いた炎症性物質の産生等に対する作用 (CTD4.2.1.1.1、10、11、13、16、17、34)

各種ヒト細胞を用いた *in vitro* 試験により炎症性サイトカイン等の産生に対する本薬の作用が検討され、主な結果は表 3 のとおりであった。

表3 各種ヒト細胞を用いた炎症性物質の産生等に対する本薬の作用

細胞	刺激	本薬濃度	サイトカイン等の指標	結果
末梢血単核球細胞	LPS (100 ng/mL)	0.001~100 μ mol/L	TNF- α 、IL-10、IL-12	IC ₅₀ = 77 (TNF- α)、140 (IL-12) nmol/L。IL-10 は産生促進。
	IL-1 β (50 ng/mL)		TNF- α	IC ₅₀ = 83 nmol/L。
	ぶどう球菌エンテロトキシン B (100 ng/mL)		IL-2、IFN- γ	IC ₅₀ = 291 (IL-2)、46 (IFN- γ) nmol/L。
CD4 陽性ヘルパーT 細胞	抗 CD3/CD28 抗体	0.001~100 μ mol/L	IL-5	IC ₅₀ = 890 nmol/L。
好中球	fMLP (1 μ mol/L)		ロイコトリエン B4	IC ₅₀ = 2.5 nmol/L。
	ザイモサン A (2.5 $\times 10^5$ 粒子)		IL-8	IC ₅₀ = 94 nmol/L。
ヒト末梢血単核球細胞	LPS (4 ng/mL)	0.0001~100 μ mol/L	TNF- α 、IL-12、GM-CSF、IL-8、IL-1 β 、IL-6、IL-10 等	IC ₅₀ = 110 (TNF- α)、120 (IL-12)、7,800 (GM-CSF) nmol/L。IL-8、IL-1 β は抑制されず、IL-6、IL-10 は増加が認められた。
ヒト全血液	LPS (処置濃度不明)	0.5、1.5 μ mol/L	TNF- α 、IL-12/23 p40、IP-10、MCP-1	いずれの物質も本薬 0.5、1.5 μ mol/L により抑制された。
ヒト末梢血単核球細胞	CpG-A オリゴデオキシヌクレオチド 2216 (1 又は 10 μ mol/L)	0.00001~10 μ mol/L	IFN- α 、TNF- α	IC ₅₀ = 620 (IFN- α)、120 (TNF- α) nmol/L。
ヒト形質細胞様樹状細胞				IC ₅₀ = 480 (IFN- α)、270 (TNF- α) nmol/L。
初代培養ヒト軟骨細胞	IL-1 β (10 ng/mL)、IL-6 (10 ng/mL) 及び IL-6 receptor (20 ng/mL) の併用処置	0.1~10 μ mol/L	IL-7 mRNA 発現、細胞表面 ICAM-1 及び α V β 3 インテグリン発現	IL-7 mRNA 発現は濃度依存的に抑制された。ICAM-1 及び α V β 3 インテグリン発現は抑制されなかった。
関節リウマチ患者由来滑膜繊維芽細胞			IL-7 mRNA 発現	IL-7 mRNA 発現は濃度依存的に抑制された。
初代培養ヒト T 細胞	抗 CD3 抗体 (2.5 μ g/mL)	0.3~5,000 ng/mL	IL-5、IL-17、IL-10、IL-13、TNF- α 、GM-CSF、IFN- γ 、IL-2	IC ₅₀ = 30 (IL-5)、90 (IL-17)、190 (IL-10)、280 (IL-13)、930 (TNF- α)、1,000 (GM-CSF)、1,300 (IFN- γ)、2,400 (IL-2) nmol/L。
関節リウマチ患者由来滑膜細胞	なし	6.25~100 nmol/L	TNF- α 、IL-6	IC ₅₀ = 100 nmol/L (TNF- α)。IL-6 は抑制されなかった。

fMLP : N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine、GM-CSF : Granulocyte monocyte colony-stimulating factor。

3.1.4 シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 酵素に対する作用 (CTD4.2.1.1.18、19)

ヒト末梢血単核球細胞を用いて、LPS 1 ng/mL 刺激により惹起される COX-2 タンパク質発現及びプロスタグランジン E2 産生に対する本薬の作用が検討された。本薬 10 μ mol/L は、LPS 刺激による COX-2 タンパク質発現上昇を増強した。また、本薬 0.001~100 μ mol/L は、LPS 刺激によるプロスタグランジン E2 産生上昇を濃度依存的に増強した。

ヒト臍帯静脈内皮細胞を血小板で処置、又は血小板をカルシウムイオノフォアで処置したときのプロスタサイクリン及びトロンボキサン産生に対する本薬の作用が検討され、本薬 0.00001~10 μ mol/L は影響を及ぼさなかった。

3.1.5 血管新生に対する作用 (CTD4.2.1.1.1、20、21)

ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いて、血管内皮増殖因子又は線維芽細胞増殖因子を処置後、本薬 0.01~100 μ mol/L を添加したときの細胞増殖への作用がチミジンの取込みを指標に検討された。本薬は濃度依存的に血管内皮増殖因子による細胞増殖を抑制し、IC₅₀ は 6.7 μ mol/L であった。また、線維芽細胞増殖因子による細胞増殖に対して本薬は影響を及ぼさなかった。

ヒト臍帯を用いて、本薬 0.1~100 μ mol/L を処置したとき、ヒト臍帯における血管新生が濃度依存的に阻害され、IC₅₀ は 0.14 μ mol/L であった。

ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いて、IL-1 β 50 ng/ml 処置による一酸化窒素産生に対する本薬の作用が検討され、本薬 10 μ mol/L は IL-1 β 処置による一酸化窒素産生を 87%抑制した。

3.1.6 破骨細胞形成に対する作用 (CTD4.2.1.1.23)

ヒト骨髓単核球細胞を用いて、ビタミン D、デキサメタゾン処置による破骨細胞形成に対する本薬 0.1、1 又は 10 μ mol/L の作用が検討された。本薬は濃度依存的に破骨細胞の形成を抑制した。また、全ての本薬処置群において sRANKL (soluble Receptor Activator of NF- κ B Ligand) 発現の低下が認められ、本薬 10 μ mol/L 処置群において BMP-6 (Bone Morphogenetic Protein-6) 発現の増加が認められた。

3.1.7 サイトカイン産生に対する作用 (CTD4.2.1.1.12)

ラット、マウス、サル又はヒト由来の全血液を用いて、LPS 刺激により惹起される IL-6 産生に対する本薬 0.01～10 μ mol/L の作用が検討された。ラット及びマウス由来の全血液への LPS 10 μ g/mL 処置による IL-6 産生に対して、本薬は濃度依存的な増加作用を示した。サル由来の全血液への LPS 1 ng/mL 処置による IL-6 産生に対して、本薬は濃度依存的な抑制作用を示した。一方、ヒト由来の全血液への LPS 1 ng/mL 処置による IL-6 産生に対して本薬は影響を及ぼさなかった。

3.1.8 代謝物の PDE4 活性及び TNF- α 産生に対する作用 (CTD4.2.1.1.24～27)

U937 ヒト単球細胞を用いて、本薬の代謝物 (M1/M2、M3、M5、M7、M12、M14、M16、M17、4.3 の項参照) の PDE4 活性に対する作用が cAMP の加水分解を指標として検討された。また、ヒト末梢血単核球細胞を用いて、LPS 1 ng/mL 刺激により惹起される TNF- α 産生に対する代謝物の作用が検討された。結果は表 4 のとおりであり、M7 及び M17 は PDE4 活性阻害作用を有することが示唆された。ただし、血漿中本薬濃度に対する M7 及び M17 の割合はいずれも 1%未満であることから、代謝物の薬理的な寄与は限定的であると申請者は考察している。

表 4 本薬代謝物の PDE4 活性及び TNF- α 産生に対する作用

本薬又は代謝物の種類	PDE4 活性に対する作用 IC ₅₀ (μ mol/L)	TNF- α 産生に対する作用 IC ₅₀ (μ mol/L)
本薬	0.074	0.077
M1/M2 (開環加水分解体)	120	77
M3 (O-脱メチル体)	8.3	5.6
M5 (O-脱エチル体)	44	4.9
M7 (N-脱アセチル体)	0.16	0.13
M12 (O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体)	100 超	10 超
M14 (N-脱アセチル、O-脱メチル体のグルクロン酸抱合体)	80 超	10 超
M16 (水酸化アセトアミドのグルクロン酸抱合体)	6.5	10 超
M17 (水酸化アセトアミド)	0.094	0.021

M5 はラセミ体、他の代謝物は S-エナンチオマー。

3.1.9 急性炎症反応モデル動物に対する作用 (CTD4.2.1.1.1、28)

マウスに LPS を腹腔内投与することで作成した急性炎症反応モデル動物に対する本薬 0.01、0.1 又は 1 mg/kg 経口投与の作用が検討された。LPS 投与により上昇した血清中 TNF- α 濃度は本薬の投与量依存的に抑制された。

ラットに LPS 20 μ g を静脈内投与することで作成した急性炎症反応モデルにおける血清中 TNF- α 濃度上昇は、本薬 0.01～10 mg/kg の経口投与により抑制された。

3.1.10 ラットカラゲニン誘発性痛覚過敏モデル動物に対する作用 (CTD.4.2.1.1.30)

ラットの肢に 1%カラゲニンを皮下投与することで作成した炎症性痛覚過敏モデルに対する本薬 50 mg/kg 腹腔内投与の作用が検討された。本薬投与により、カラゲニン投与に伴い低下した疼痛閾値の上昇及び足蹠浮腫の抑制が認められた。

3.1.11 関節炎モデル動物に対する作用 (CTD4.2.1.1.32、33、35、36)

Ⅱ型コラーゲン及び完全フロイントアジュバントを皮内投与し、その 21 日後に LPS を皮下投与することで作成したマウス関節炎モデルに対する本薬 1 又は 10 mg/kg の 14 日間反復経口投与の作用が検討された。本薬投与により、関節炎モデルにおける足蹠浮腫は抑制された。また、同マウス関節炎モデルにおいて本薬 5 又は 25 mg/kg の 17 日間反復経口投与により、関節炎の症状スコアの抑制が観察された。

Ⅱ型コラーゲン及び完全フロイントアジュバントを皮内投与し、その 21 日後にⅡ型コラーゲンを腹腔内投与することにより作成したマウス関節炎モデルに対する本薬 10 mg/kg 反復経口投与又はエタネルセプト（遺伝子組換え）10 mg/kg 反復腹腔内投与の作用が検討された¹⁾。本薬又はエタネルセプト（遺伝子組換え）の投与により、関節炎の症状スコアは抑制された。一方、鼠径部リンパ節における Th17 細胞の割合の上昇に対して本薬及びエタネルセプト（遺伝子組換え）投与は影響を及ぼさなかった。また、本薬投与により、血清中 IFN- γ 及び IL-6 濃度の増加が認められた。

4 種の抗コラーゲン抗体カクテルを静脈内投与し、その 3 日後に LPS を腹腔内投与することにより作成したマウス関節炎モデルに対する本薬 1、5 又は 25 mg/kg の 5 日間反復経口投与の作用が検討された。本薬 25 mg/kg 投与により、関節炎の症状スコアの抑制及び関節炎所見（滑膜過形成、滑膜への炎症細胞の浸潤、フィブリン沈着、軟骨組織破壊等）の軽減が観察された。

3.1.12 マウス乾癬様皮膚炎モデルに対する作用 (CTD4.2.1.1.39)

免疫不全マウス (beige-severe combined immunodeficiency mice) に健康成人の皮膚切片を移植し、28 日後に乾癬患者のナチュラルキラー細胞を処理することで作成した乾癬様の症状を呈するマウス (AM J Pathol 1995; 146: 580-8、J Clin Invest 1996; 98: 1878-87) を用いて、本薬 5 mg/kg 又はシクロスポリン 5 mg/kg 反復経口投与の乾癬様症状に対する作用が検討された。本薬投与により、乾癬様症状モデルマウスにおける、皮膚病変所見（過角化、錯角化、リンパ球浸潤）、表皮の厚さ、ケラチノサイトの増殖、皮膚移植片中の TNF- α 及び細胞間接着分子等の発現は抑制され、その抑制作用はシクロスポリンと同程度であった。

3.1.13 マウス皮膚への紫外線照射によるアポトーシスに対する作用 (CTD4.2.1.1.40)

ヘアレスマウスを用いて、本薬 25 mg/kg 経口投与の紫外線照射により誘導されるアポトーシスに対する作用が、TUNEL (TdT-mediated dUTP nick end labeling) 染色による DNA 損傷を指標として検討された。UVB を照射する 1 時間前に本薬を経口投与したとき、溶媒投与と比較して UVB 照射による TUNEL 陽性細胞数が少なかったことから、本薬は表皮におけるアポトーシスを抑制することが示唆された。

3.1.14 マウスの獲得免疫反応に対する作用 (CTD4.2.1.1.42)

マウスにニワトリ卵白リゾチーム抗原を認識する抗原特異的 T 細胞、又は卵白アルブミン抗原を認識する抗原特異的 B 細胞を静脈投与し、その翌日に卵白リゾチーム又はアルブミンを皮下投与することで活性化される免疫応答反応に対する本薬 5 mg/kg 反復経口投与の作用が検討された。本薬を抗原特異的 T 細胞

¹⁾ 本薬又はエタネルセプト（遺伝子組換え）は、Ⅱ型コラーゲン及び完全フロイントアジュバントの皮内投与日から毎日投与された。

又は B 細胞が投与された日から 14 日間反復投与したとき、T 細胞及び B 細胞の増殖、T 細胞活性化マーカー（CD69、CD25）の発現、B 細胞の活性化マーカー（CD40、CD86）の発現、IgG1、IgG2、IgMa 等の免疫グロブリン産生への影響は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素及びトランスポーターに対する作用（CTD4.2.1.1.4～6）

各種受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の作用が検討され、本薬処置により、L 型カルシウムチャネル受容体のベラパミル結合部位に対する放射性リガンド [^3H] D888 の結合が 52%増加した。この結果を踏まえ、ラット大脳皮質由来の L 型カルシウムチャネル受容体を用いて、[^3H] D888 結合に対する本薬 0.01～30 $\mu\text{mol/L}$ の作用について、より長時間の反応時間で検討したところ、本薬 0.01～30 $\mu\text{mol/L}$ により [^3H] D888 結合に対する影響は認められなかった。追加検討において、本薬の濃度依存的な作用が得られなかったことから、申請者は本薬のカルシウムチャネルに対する影響は少ないと考える旨を説明している。なお、検討された他の受容体、イオンチャネル、酵素及びトランスポーターに対する本薬の作用は認められなかった。

3.2.2 ヒトセレブロンへの結合性（CTD4.2.1.2.1）

本薬はサリドマイドやレナリドミド等の化学構造を構成しているフタルイミド基を含むこと、サリドマイドの催奇形性の作用機序として E3 ユビキチンリガーゼ基質補助受容体セレブロンが同定されていること（Science 2010; 327: 1345-50）を踏まえ、本薬のヒトセレブロンへの結合性が検討された。サリドマイド類縁体を固定化させたビーズに対するセレブロンの結合に対する本薬の競合的阻害作用が検討され、本薬 0.1～100 $\mu\text{mol/L}$ 存在下において、セレブロンの結合阻害は認められなかった。

3.2.3 催吐作用（CTD4.2.1.2.3）

フェレットを用いて、本薬 0.1～30 mg/kg 単回経口投与時の催吐作用が検討された。本薬 30 mg/kg 群で嘔吐が認められたが、本薬 0.1～10 mg/kg 群では嘔吐は認められなかった。

3.3 安全性薬理試験

3.3.1 中枢神経系への影響（CTD4.2.1.3.1）

雄マウス（各群 6 例）に本薬 500、1,000 又は 2,000 mg/kg を単回経口投与したときの一般症状及び行動への影響が、Irwin 変法を用いて検討された。本薬 500 mg/kg 群では所見は認められなかったが、本薬 1,000 mg/kg 群において軽度の一過的な流涙及び眼瞼下垂が認められ、本薬 2,000 mg/kg 群では投与 2 日後に 1 例が死亡、1 例に立毛、他に軽度の一過的な無欲、流涙、眼瞼下垂が認められた。本薬 500 mg/kg 経口投与時の C_{max} は 8,650 ng/mL、AUC は 112,640 ng·h/mL であり（CTD4.2.3.2.1）、日本人乾癬患者に本剤 30 mg 1 日 2 回反復投与したときの C_{max} （334 ng/mL）及び推定 AUC（5332 ng·h/mL）の約 26 倍及び約 21 倍であった。

3.3.2 Human Ether-a-go-go Related Gene（hERG）電流に対する影響（CTD4.2.1.3.3）

hERG 遺伝子を発現するヒト胎児腎臓 293 細胞を用いて、hERG 電流に対する本薬 16.8～249.7 $\mu\text{mol/L}$ の影響がパッチクランプ法により検討された。本薬は、hERG 電流に対して濃度依存的な阻害作用を示し、 IC_{50} は 184.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。なお、 IC_{50} は日本人乾癬患者に本剤 30 mg 1 日 2 回反復投与したときの C_{max} （334 ng/mL）の約 254 倍であった。

3.3.3 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響 (CTD4.2.1.3.2)

雌雄イヌ（雌雄各群 2 例）に本薬 0.5、1 又は 5 mg/kg を単回静脈内投与したときの心機能及び呼吸機能に対する影響が検討された。心機能について、本薬 0.5 mg/kg 投与により、軽度の dP/dt_{max} の増加（9%）が一過的に認められたが、血圧や他の心機能パラメータに影響は認められなかった。本薬 1 及び 5 mg/kg 投与により、心拍数が 28 及び 82%、 dP/dt_{max} が 29 及び 74%増加し、この作用は観察期間中継続した。また、本薬 1 及び 5 mg/kg 投与により心拍間隔及び QT 間隔の短縮が観察されたが、QTc 間隔への影響は認められなかった。呼吸機能について、本薬 5 mg/kg 群で peak inspiratory flow の軽度の上昇が一過性に観察されたが、いずれの本薬群においても呼吸深度や呼吸数に影響は認められなかった。本薬 0.5、1 及び 5 mg/kg 群の C_{max} はそれぞれ、662、1,277 及び 5,074 ng/mL であり、日本人乾癬患者に本剤 30 mg 1 日 2 回反復投与したときの C_{max} (334 ng/mL) の約 2、約 4 及び約 15 倍であった。申請者は、本薬 1.0 mg/kg 以上の投与群において心拍数及び心室収縮能に軽度の影響が認められたが、QTc 間隔への影響は認められていないこと、ヒトにおける QT/QTc 評価 (6.2.6.1 の項参照) において本剤の影響が認められていないことを踏まえ、特段の問題はない旨を説明している。

3.3.4 消化管輸送に対する影響 (CTD4.2.1.3.4)

雄マウス（各群 6 例）に本薬 10、100 又は 1,000 mg/kg を単回経口投与した後、活性炭懸濁液を経口投与した。いずれの本薬群においても活性炭の消化管内輸送距離に対する影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 乾癬に対する本薬の有効性について

申請者は、乾癬に対する本薬の作用機序及び有効性について、以下のように説明している。

PDE4 は、樹状細胞、単球、マクロファージ、好中球、T 細胞、B 細胞、ケラチノサイト、軟骨細胞、滑膜細胞等の免疫細胞に主に発現している (Curr Pharm Des 2002; 8: 1255-96)。尋常性乾癬や関節症性乾癬の病態においては、患部の免疫細胞における PDE4 の活性化により転写因子 NF- κ B の活性が亢進し、TNF- α 、IL-17 及び IL-23 等の炎症性メディエータの産生亢進、並びに IL-10 等の抗炎症性サイトカインの産生抑制により、乾癬の病態が形成されていると考えられる (Drug Discov Today 2005; 10: 1503-19、Eur J Biochem 2002; 269: 4559-65)。

効力を裏付ける試験において、本薬は PDE4 を選択的に阻害し、様々な細胞系において炎症性サイトカインの発現を抑制したことから、過剰に産生された炎症性サイトカイン等の産生を調整することで、乾癬に対して有効性を示すと考える。また、乾癬様皮膚炎モデル及び関節炎モデルに対して有効性を示したことからも、尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対して本薬の効果は期待できると考える。

機構は、ヒト末梢血単核球細胞において本薬処置により IL-6 産生の増加が認められたこと、マウス関節炎モデルにおいて本薬投与により血清中 IL-6 及び IFN- γ 濃度の増加が認められたことから、これらの炎症性サイトカインの乾癬の病態に対する役割及びこれらの非臨床試験の結果解釈について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

乾癬の病態に中心的な役割を有する IL-17 を産生する Th17 細胞の分化誘導に TGF- β 及び IL-6 が重要であると考えられている (J Invest Dermatol 2013; 33: 17-26)。また、尋常性乾癬患者において、皮膚常在性 T

細胞により産生される IFN- γ が表皮角化細胞における CXCL10 等のケモカイン発現を誘導していること (Annu Rev Immunol 2014; 32: 227-55) が報告されており、IL-6 及び IFN- γ が乾癬の病態に関与している可能性は否定できない。しかし、ヒト末梢血単核球細胞において IL-6 の産生上昇が認められた本薬濃度 (10 $\mu\text{mol/L}$) は、日本人乾癬患者に本剤 30 mg 1 日 2 回を反復投与したときの曝露量 (C_{max} : 334 ng/mL [約 0.7 $\mu\text{mol/L}$]) の約 14 倍であった。マウス関節炎モデルでは、本薬 10 mg/kg/日の反復投与時のみ IL-6 及び IFN- γ の上昇が認められたが、海外第Ⅲ相試験 (CC-1004-PSOR-009 及び CC-10004-PSA-002 試験) において、本剤投与により血漿中 IL-6 及び IFN- γ 濃度の上昇は認められなかったことから、非臨床薬理試験において認められた IL-6 及び IFN- γ 濃度の増加は臨床用量よりも高濃度で発現すると考えられ、本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

3.R.2 本薬の免疫抑制作用に伴う安全性への影響について

申請者は、本薬が免疫系に影響を及ぼすことを踏まえ、薬理学的観点からの安全性について、以下のよう

に説明している。

本薬は PDE4 を阻害することにより、様々な炎症性サイトカインの発現を抑制すると考えられる。しかし、図 1 に示すとおり、免疫細胞を用いた検討において、抗 TNF- α 阻害薬であるエタネルセプト (遺伝子組換え) とは異なり、本薬の処置による TNF- α の完全な産生抑制は認められなかった。また、表 5 に示すとおり、日本人乾癬患者に本剤 30 mg 1 日 2 回 52 週間投与したとき、血漿中 IL-17A、IL-17F、IL-22、TNF- α 濃度について、ベースラインからそれぞれ 60.9、68.7、48.1、34.8%の抑制が認められたが、部分的な抑制であり、健康成人における血漿中濃度の範囲を下回るものではなかった。以上より、本薬は完全に免疫機能を抑制しないと考えられ、炎症性サイトカインの発現を部分的に抑制するため、正常な免疫機能に影響を及ぼす可能性は低く、感染症等の免疫系に関連した有害事象に対する本薬の潜在的なリスクは少ないと考える。

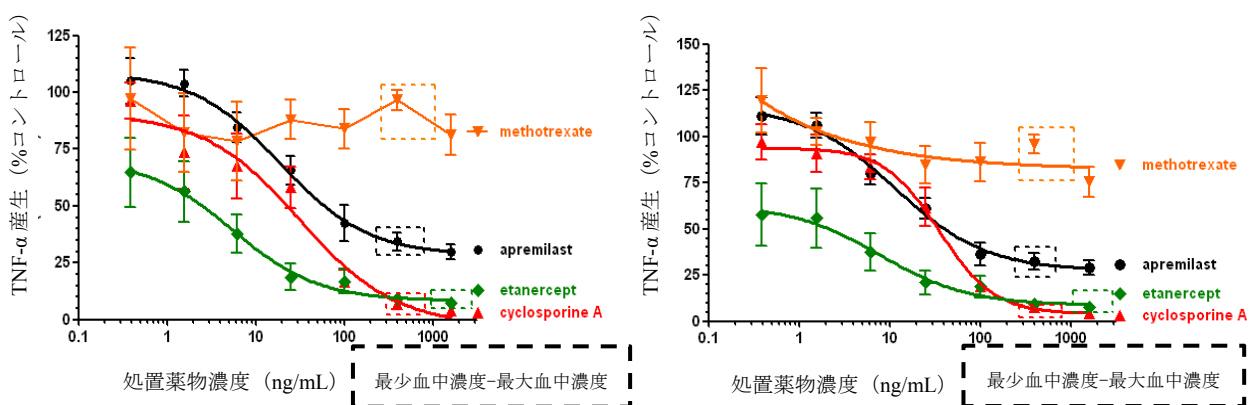


図 1 ヒト末梢血単核球細胞におけるブドウ球菌エンテロトキシン B 処置に伴う TNF- α 産生 (左)、又は T 細胞における抗 CD3 抗体処置による TNF- α 産生 (右) に対する各種薬剤処置の影響 (最少血中濃度-最大血中濃度: 臨床用量で投与したときの血漿中濃度範囲)

methotrexate : メトトレキサート、apremilast : 本薬、etanercept : エタネルセプト、cyclosporine A : シクロスポリン

表 5 乾癬患者における血漿中サイトカイン濃度の推移

サイトカイン	健康成人における範囲 ^{a)}	測定時期	CC-10004-PSOR-011 試験 (日本人)		CC-10004-PSOR-009 試験 (外国人)	
			プラセボ (23 例)	本剤 30 mg BID (24 例)	プラセボ (47 例)	本剤 30 mg BID (82 例)
IL-17A (pg/mL)	0.1~1.93	ベースライン	1.9 ± 1.3	1.6 ± 1.4	2.0 ± 5.2	1.8 ± 4.7
		投与 16 週時	2.1 ± 1.3	0.88 ± 0.74	1.3 ± 2.0	0.63 ± 0.83
		投与 52 週時	—	0.62 ± 0.56 ^{b)}	—	0.63 ± 0.74 ^{c)}
IL-17F (pg/mL)	0.28~1.95	ベースライン	12.2 ± 11.9	9.9 ± 9.2	4.4 ± 3.9	5.3 ± 8.4
		投与 16 週時	16.5 ± 23.0	3.6 ± 2.8	3.4 ± 3.5	2.2 ± 3.2
		投与 52 週時	—	2.9 ± 2.6 ^{b)}	—	3.2 ± 9.6 ^{c)}
IL-22 (pg/mL)	1.6~6.9	ベースライン	30.3 ± 23.0	21.7 ± 19.8	16.6 ± 23.9	18.4 ± 33.5
		投与 16 週時	36.5 ± 47.8	10.7 ± 5.8	11.6 ± 11.8	9.5 ± 14.3
		投与 52 週時	—	9.5 ± 7.8 ^{b)}	—	10.6 ± 30.9 ^{c)}
TNF-α (pg/mL)	0.5~2.53	ベースライン	15.9 ± 40.2	5.7 ± 1.7	4.2 ± 2.4	4.4 ± 5.1
		投与 16 週時	13.3 ± 21.3	5.5 ± 1.7	4.1 ± 1.9	3.8 ± 3.5
		投与 52 週時	—	4.0 ± 1.9 ^{b)}	—	3.2 ± 1.1 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差、BID : 1 日 2 回投与

a) Cytokine 2013; 64: 660-5、Bioanalysis 2016; 8: 2317-27、J Immunol Methods 2013; 390: 30-5

b) 22 例

c) 投与 44 週時に測定

機構は、申請者の説明は理解できるものの、本薬の安全性については臨床試験における感染症の発現状況等を考慮し、判断する必要があると考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

吸収、分布、代謝、排泄及び薬物相互作用に関する資料として、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおける経口又は静脈内投与時の試験成績等が提出された。薬物動態の検討には、本薬又は本薬の ^{14}C 標識体が用いられ、血漿中本薬濃度は高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析 (定量下限: (アキラル) 2~75 ng/mL、(キラル) 1 ng/mL) により、血漿、尿、糞及び胆汁中放射能濃度は液体シンチレーションカウンター又は放射能検出器付き液体クロマトグラフィーにより測定された。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 ± 標準偏差で示す。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD4.2.2.2.1、2、6、8)

雌雄マウス、雌雄ラット及び雌ウサギに本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

雌雄ラットに本薬を単回経口又は静脈内投与したとき、雄に比べて雌で曝露量が高い傾向が認められ、絶対的バイオアベイラビリティは、雄 11.5%、雌 64.8%であった。雌で曝露量が高い傾向が認められた理由として、ラット由来肝ミクロソームを用いた検討において、シトクロム P450 の代謝の関与が示唆された本薬の酸化代謝物 M3 が雄ラットのみで認められたこと (4.3.1.1 の項参照)、 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 12 時間後の尿中及び糞中における M3 の総投与量に対する割合は、雄ラットでは 0.02%及び 26.4%、雌ラットでは検出下限未満及び 0.06%であったこと (CTD4.2.2.2.3) 等より、申請者はシトクロム P450 による代謝の性差が影響した可能性がある旨を説明している。

雌雄サルに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与又は ^{14}C 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与では速やかに吸収され、放射能の吸収率は 81.0~93.2%であった。なお、サルに静脈内投与したとき、血漿中本薬濃度は投与後 30 分以内に定量下限未満となり、薬物動態の解析は困難であった。

表 6 本薬を単回投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	マウス				ラット			
投与量及び経路	10 mg/kg i.v.		500 mg/kg p.o.		5 mg/kg i.v.		50 mg/kg p.o.	10 mg/kg p.o.
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
例数	各 39 例 ^{a)}		各 36 例 ^{a)}		各 3 例		各 3 例	
C _{max} (μg/mL)	7.5 ^{b)}	7.3 ^{b)}	16.3	13.3	3.2 ± 1.2 ^{b)}	6.6 ± 1.8 ^{b)}	0.5 ± 0.1	1.1 ± 0.2
AUC _t (μg・h/mL)	15.3	18.0	209	195	2.0 ± 0.9	11.5 ± 2.2	2.3 ± 0.5	13.5 ± 1.8
AUC _{inf} (μg・h/mL)	15.9	18.4	227	242	1.9 ± 0.9	11.4 ± 2.3	2.2 ± 0.5	14.2 ± 1.5
t _{max} (h)	—	—	1	4	—	—	4.0 ± 2.0	6.0 ± 3.5
t _{1/2} (h)	1.7	2.3	15.5	21.9	0.6 ± 0.3	2.7 ± 0.4	1.6 ± 0.4	5.1 ± 2.3
Vd (L/kg)	1.5	1.8	—	—	2.1 ± 0.3	1.8 ± 0.2	—	—
CL (L/h/kg)	0.63	0.54	—	—	2.9 ± 1.0	0.5 ± 0.1	—	—
BA (%)	—	—	28.5 ^{c)}	26.3 ^{c)}	—	—	11.5 ^{c)}	64.8 ^{c)}
動物種	妊娠ウサギ		サル		平均値又は平均値±標準偏差、—：算出なし、i.v.：静脈内投与、p.o.：経口投与、BA：絶対的バイオアベイラビリティ a) 各測定点 3 例ずつ測定。 b) 投与 5 分後に測定。 c) AUC _{inf} から算出。 d) 投与 1 時間後に測定。 e) AUC _t から算出。			
投与量及び経路	10 mg/kg i.v.	250 mg/kg p.o.	10 mg/kg p.o.					
性別	雌	雌	雄	雌				
例数	各 3 例		各 3 例					
C _{max} (μg/mL)	4.2 ± 0.8 ^{d)}	0.003 ± 0.001	2.0 ± 0.5	2.3 ± 0.2				
AUC _t (μg・h/mL)	4.9 ± 0.7	0.014 ± 0.013	7.5 ± 1.1	8.1 ± 1.7				
AUC _{inf} (μg・h/mL)	4.9 ± 0.7	—	7.8 ± 1.2	8.3 ± 1.8				
t _{max} (h)	—	5.0 ± 3.6	1.2 ± 0.7	1.2 ± 0.8				
t _{1/2} (h)	1.2 ± 0.2	—	2.0 ± 0.5	1.7 ± 0.6				
Vd (L/kg)	1.8 ± 0.3	—	—	—				
CL (L/h/kg)	2.0 ± 0.3	—	—	—				
BA (%)	—	0.012 ^{e)}	—	—				

4.1.2 反復投与（トキシコキネティクス）（CTD4.2.3.2.5～8、12、13）

本薬の反復投与時の曝露量はトキシコキネティクスにより検討され、結果は表 7 のとおりであり、いずれの動物種においても本薬の反復投与に伴う蓄積は認められなかった。

表 7 本薬を反復投与したときの薬物動態パラメータ

動物種	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	例数	投与経路	測定 時点	雄		雌	
						C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
マウス	13 週間	2	18 ^{a)}	p.o.	1 日目	443	2,315	508	2,607
					13 週目	350	2,143	508	2,418
		4	18 ^{a)}		1 日目	982	4,743	757	4,993
					13 週目	613	4,069	748	4,764
		8	18 ^{a)}		1 日目	1,305	10,721	1,348	7,865
					13 週目	991	9,608	1,003	8,988
	13 週間	16	18 ^{a)}	p.o.	1 日目	2,531	13,736	2,310	17,415
					13 週目	1,782	15,960	1,725	14,895
		100	18 ^{a)}		1 日目	4,981	27,604	3,865	35,368
					13 週目	2,925	24,318	2,967	25,478
		300	18 ^{a)}		1 日目	5,542	58,967	8,436	87,410
					13 週目	4,078	52,419	4,318	54,890
	6 カ月	1,000	18 ^{a)}	p.o.	1 日目	8,027	101,553	17,213	158,833
					13 週目	5,196	80,724	6,442	87,828
		10	38 ^{a)}	p.o.	22 日目	869	4,876	1,408	5,703
					177 日目	826	5,614	902	5,842
		100	38 ^{a)}		22 日目	2,757	38,528	2,920	34,929
					177 日目	2,381	21,289	2,101	32,491
ラット	13 週間	雄 30 雌 0.3	6	p.o.	1 日目	214	1,665	96.4	1,389
		雄 100 雌 3	6		88 日目	169	1,281	76.5	592
		雄 300 雌 10	6		1 日目	332	2,519	814	5,754
		雄 1,000 雌 30	6		88 日目	—	—	1,002	6,984
					1 日目	349	3,880	1,791	18,552
					88 日目	—	—	—	—
					1 日目	659	7,831	2,725	44,015
					88 日目	—	—	—	—
サル	13 週間	25	3	p.o.	1 日目	1,441	12,136	1,744	21,098
					13 週目	1,842	13,254	1,728	12,461
		85	3		1 日目	1,523	12,372	1,288	15,352
					13 週目	1,638	12,592	2,084	20,293
		300	3		1 日目	1,098	14,747	2,139	22,711
					13 週目	3,102	32,523	2,821	23,307
	12 カ月	60	3	p.o.	1 日目	774	9,964	1,159	12,996
					101 日目	1,213	9,983	1,509	10,718
					358 日目	1,265	16,443	1,596	17,526
		180	3		1 日目	1,613	19,537	1,653	22,401
					101 日目	1,528	14,141	1,371	12,724
					358 日目	2,413	23,841	1,833	22,561
		600	3		1 日目	2,158	34,717	1,622 ^{b)}	25,678 ^{b)}
					101 日目	2,554	23,548	2,757	23,451
					358 日目	4,533	42,608	2,367	26,936

平均値、—：生存しておらず測定不能

a) 各測定点 3 例ずつ。

b) 2 例。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD4.2.2.2.1)

雌雄アルビノマウス (30 例) 又は雄有色マウス (5 例) に本薬 ¹⁴C 標識体 500 mg/kg を単回経口投与したときの組織への分布が定量的全身オートラジオグラフィーを用いて検討された。

アルビノマウスでは、放射能は投与 2 時間後までに全身に分布し、特に肝臓、腎臓及び脾臓で高い放射能濃度を示した。投与 72 時間後において、肝臓、皮膚、ブドウ膜、鼻粘膜及び消化管粘膜を除き、放射能濃度は定量下限 (0.71 µg eq./g) 未満となり、投与 168 時間後にはいずれの組織においても放射能濃度は定量下限未満であった。また、雌雄による組織分布の明確な差異は認められなかった。

有色マウスでは、放射能はアルビノマウスと同様に全身への分布が認められ、投与 72 時間後でもほとんどの組織で放射能が検出されたが、投与 168 時間後にはいずれの組織においても放射能濃度は定量下限 (0.81 µg eq./g) 未満であった。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD4.2.2.3.1)

マウス、ラット、ウサギ、サル及びヒトの血漿における本薬 0.25～2.5 µg/mL のタンパク結合率は、マウス 88.6%、ラット 90.6%、ウサギ 80.9%、サル 84.3%及びヒト 68.3%であり、本薬の濃度による差異は認められなかった。

4.2.3 胎児移行及び胎盤通過性 (CTD4.2.3.5.1.3、4.2.3.5.2.7)

雌マウス（各群 3 例）に妊娠前から妊娠 15 日目まで本薬 10、20、40 又は 80 mg/kg を反復経口投与したとき、本薬の最終投与 24 時間後において、血漿中本薬濃度が測定された胎児の 10 例中 6 例（10 mg/kg 群 2 例、20 mg/kg 群 2 例、40 mg/kg 群 1 例、80 mg/kg 群 1 例）で血漿中本薬濃度は定量下限未満であり、定量可能であった胎児における血漿中本薬濃度は、10 mg/kg 群 7.19 ng/mL、20 mg/kg 群 108 ng/mL、80 mg/kg 群 943 ng/mL であった。また、母動物に対する胎児の血漿中本薬濃度の平均値の比は 0.81～1.07 であった。

妊娠サル（各群 16 例）に妊娠 20～50 日まで本薬 20、50、200 又は 1,000 mg/kg を反復経口投与し、その後妊娠 100 日目に本薬を単回投与したとき、本薬の投与 5 時間後において、胎児の血漿中本薬濃度は、20 mg/kg 群 176 ng/mL、50 mg/kg 群 253 ng/mL、200 mg/kg 群 165 ng/mL、1,000 mg/kg 群 130 ng/mL であり、母動物に対する胎児の血漿中本薬濃度の平均値の比は 0.3～0.4 であった。

以上の結果から、本薬は胎盤を通過することが示唆された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験

4.3.1.1 肝ミクロソームを用いた検討 (CTD4.2.2.4.3)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト（各雌雄又は男女）由来肝ミクロソームを用いて、¹⁴C 標識体 1～50 µmol/L を β-NADPH 存在下でインキュベートしたとき、いずれの種においても未変化体、M1/M2 が検出され、マウスでは M3、M5 及び M7、ラットでは M3（雄のみ）、ウサギでは M3、M4、M7、M8（雄のみ）、M9 及び M10、イヌでは M3 及び M7、サルでは M3 及び M5、ヒトでは M3 及び M7 が代謝物として検出された。一方、β-NADPH 非存在下でインキュベートしたとき、マウス及びサルでは M3 及び M5 が、雄ラット、イヌ及びヒトでは M3、ウサギでは M3、M4、M8、M9 及び M10 が検出されなかったことから、当該代謝物の産生にはシトクロム P450 による代謝が関与していると考えられた。なお、M1/M2 はリン酸緩衝液（pH 7.4）とのインキュベートにおいても同程度検出されており、本薬を構成するフタルイミドのアミド結合は非酵素的に加水分解すると考えられた。

4.3.1.2 肝細胞を用いた検討 (CTD4.2.2.4.2)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒト由来肝細胞を用いて、¹⁴C 標識体 5 又は 25 µmol/L を β-NADPH 存在下でインキュベートしたとき、いずれの種においても未変化体、M1/M2、M3、M7、M12、M14、M18 及び M23 が検出され、さらにマウス、ラット及びウサギで M4 及び M11、ラット、ウサギ及びサルで M15、マウス、ラット、ヒトで M16 及び M17 が検出された。なお、M1/M2 及び M18 については、肝細胞を含まない本薬と培地のためのインキュベートにおいても同程度検出された。

4.3.1.3 年齢の影響 (CTD4.2.2.4.4)

成熟及び幼若（生後 14 日）マウス由来肝ミクロソーム、成人及び小児（6～11 歳）由来肝ミクロソーム又は成人及び小児（6～14 歳）由来肝細胞を用いて、本薬の代謝に対する年齢の影響が検討された。¹⁴C 標識体 10 µmol/L を β-NADPH 存在下でインキュベートしたとき、ヒト由来試料において、未変化体、M1/M2、

M3、M7（肝ミクロソームのみ）、M11、M12、M13、M14、M15、M17 及び M18 が検出され、年齢による違いは認められなかった。マウス由来肝ミクロソームにおいては、未変化体、M1/M2、M11、M12 及び M18 が検出され、成熟マウスのみ M7、幼若マウスのみ M13 及び M14 が検出され、いずれも全放射能に対して 0.8%の割合であった。

4.3.1.4 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の検討 (CTD4.2.2.6.1)

ヒト肝ミクロソームを用いて、 β -NADPH 存在下で ^{14}C 標識体をインキュベートしたとき、M1、M2、M3 及び M5 が検出され、 β -NADPH 非存在下で ^{14}C 標識体をインキュベートしたとき、M1 及び M2 が主に検出されたことから、M3 及び M5 はシトクロム P450 による代謝により生成すると考えられた。

各種ヒト CYP 分子種を発現させた昆虫細胞由来のミクロソームを用いて、熱処理した rat liver microsomal protein²⁾存在下で ^{14}C 標識体 200 $\mu\text{mol/L}$ をインキュベートしたとき、M3 の産生は CYP3A4 発現系にのみ認められ、M5 の産生は CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2E1 及び CYP3A4 発現系のそれぞれに認められ、CYP3A4 において最も多い産生が認められた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、 β -NADPH 及び各種 CYP 分子種選択的阻害剤の存在下で ^{14}C 標識体 200 $\mu\text{mol/L}$ をインキュベートしたときの M3 及び M5 の代謝への影響が検討された。結果は表 8 のとおりであり、本薬は、CYP3A4 以外の CYP 分子種によっても代謝を受けることが示唆された。なお、本試験において代謝物 M5 に関する検討がなされたが、申請者は、ヒトのマスバランス試験（4.3.2 の項参照）において M5 は認められなかったこと等から、M5 はヒトにおける主要な代謝物ではないと判断した旨を説明している。

表 8 各種 CYP 分子種の阻害剤処置による本薬代謝物 M3 及び M5 への影響

阻害剤	処置濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	M3 の産生に対する 抑制割合 (平均%)	M5 の産生に対する 抑制割合 (平均%)
フラフィリン (CYP1A2 阻害剤)	50	56.2	55.8
8-メトキシブソラレン (CYP2A6 阻害剤)	10	58.7	71.5
スルファフェナゾール (CYP2C8/9 阻害剤)	20	30.6	0
トラニルシプロミン (CYP2C19 阻害剤)	20	19.2	7.3
キノジン (CYP2D6 阻害剤)	3	0	0
抗 CYP2E1 モノクローナル抗体	— ^{a)}	0	18.5
ケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤)	2	57.8	104.1

a) 総タンパク質量に対して 1/10 量処置された。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD4.2.2.2.1、3、8、4.2.2.4.1、5.3.3.1.2)

雌雄マウスに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を静脈内投与した 45 分後の血漿中において、本薬の未変化体、M1/M2 及び M15 が検出され、投与 24 時間後までに尿中に未変化体、M1/M2、M12 及び M15 が、糞中に未変化体、M1/M2、M3、M5、M9、M19、M22 が検出され、雌雄で同様の代謝物が認められた。また、 ^{14}C 標識体 500 mg/kg を経口投与したときにも同様の代謝物が検出された。

胆管カニューレを装着した雄マウスに ^{14}C 標識体 5 mg/kg を静脈内投与した 1 時間後の血漿中に、本薬の未変化体、M7、M12、M13、M14、M16、M17 及び M18 が検出され、投与 48 時間後までに、未変化体、M3、M11、M17、M18、M21 及び M23 が胆汁中、尿中及び糞中に検出され、M12、M13、M14、M15 及び M16 が胆汁中及び尿中に、M7 が胆汁及び糞中に検出された。 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を経口投与したときにも同様の代謝物が検出された。

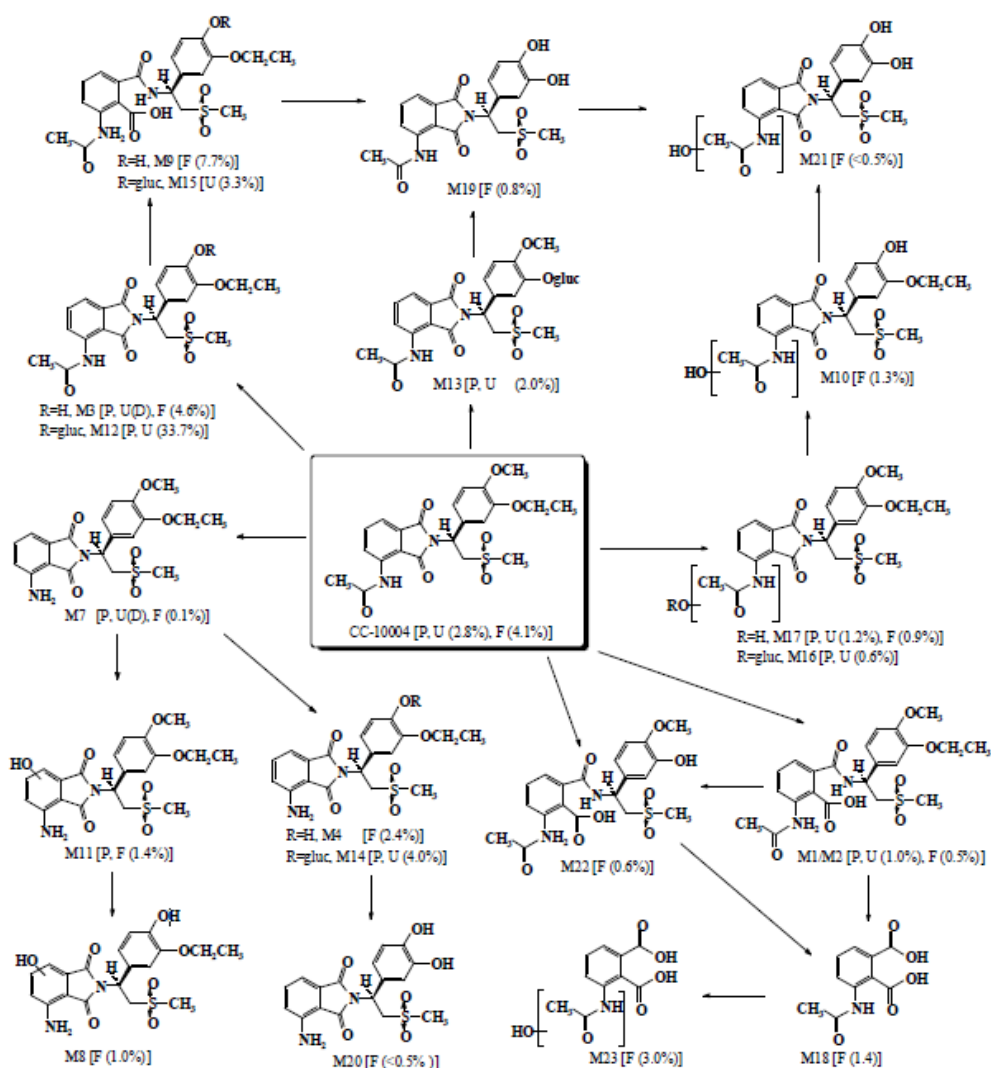
²⁾ 代謝能を有さず、化合物の溶解補助の目的で使用された。

雄ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与した 12 時間後の血漿中に M2、M3、M9 及び M12 が検出され、投与 24 時間後までの尿中に M2、M3、M9 及び M12、糞中に未変化体、M1、M2、M3、M5、M7、M8 及び M9 が検出された。雌ラットに ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与した 12 時間後の血漿中に、未変化体、M1、M2 及び M12 が検出され、投与 24 時間後までの尿中に未変化体、M1、M2、M9 及び M12、糞中に未変化体、M1、M2、M3、M5、M7、M8 及び M9 が検出された。なお、反復投与後には、雄ラットの投与 12 時間後の血漿中に M1 のみが検出され、雌ラットの血漿中に未変化体、M1、M2 及び M5 が検出されたが、排泄に関しては単回投与時と同様の代謝物が認められた。

雌雄サルに ^{14}C 標識体 1 mg/kg を静脈内投与した 2 時間後の血漿中に未変化体、M1/M2、M12 及び M15 が検出され、投与 72 時間後までの尿中に M1/M2、M3、M9、M12、M13 及び M15、投与 96 時間後までの糞中に未変化体、M3、M4、M9、M10 及び M19 が検出され、雌雄で同様の代謝物が認められた。また、 ^{14}C 標識体 10 mg/kg を経口投与したときにも同様の代謝物が検出された。

ヒト（男性）に放射能 100 μCi 含有分の ^{14}C 標識体を投与したとき、血漿中に未変化体、M7、M11、M12、M13、M14、M16 が検出され、 AUC_t はそれぞれ 2,455、算出不能、139、2124、133、269、363 ng Eq·h/mL であった。投与 48 時間後までの尿中に未変化体、M1/2、M12、M13、M14、M15、M16、M17、投与 96 時間後までの糞中に未変化体、M1/2、M3、M4、M7、M8、M9、M11、M12、M15、M16、M17、M18、M19、M20/M21、M22、M23 が検出された。

以上の代謝試験の検討より、本薬の代謝経路は図 2 のとおり推定されている。



P：血漿中で認められた代謝物、F：糞で認められた代謝物と回収率（%）、U：尿中で認められた代謝物と回収率（%）、D：検出されたが、定量できず。

図2 ヒトにおける本薬の推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 各種動物及びヒトにおける排泄（CTD4.2.2.1、3、8、4.2.2.5.1、5.3.3.1.2）

マウス、ラット、サル及びヒトに本薬 ^{14}C 標識体を投与したときの、放射能の排泄率は表9のとおりであり、マウス、ラット及びサルでは主に糞中に放射能の排泄が認められた。また、マウスにおいて ^{14}C 標識体は主に胆汁を介して糞中に排泄され则认为られた。

表 9 ¹⁴C 標識体を投与したときの放射能排泄率

動物種	投与経路	投与用量 (mg/kg)	採取時間	性別（例数）	投与した放射能に対する平均割合（％）			
					尿	胆汁	糞	合計 ^{a)}
マウス	i.v.	10	168 時間	雄（14 例）	7.8	—	66.2	90.6
				雌（15 例）	8.7	—	71.3	91.1
	p.o.	500		雄（15 例）	4.1	—	71.5	97.7
				雌（15 例）	3.0	—	73.1	92.8
胆管カニユーレ を装着したマウス	i.v.	5	48 時間	雄（4 例）	17.8	59.1	10.5	90.2
	p.o.	10		雄（4 例）	15.1	53.9	15.6	91.0
ラット	p.o.	10 ^{b)}	24 時間	雄（3 例）	15.7	—	57.9	74.5
				雌（3 例）	29.6	—	28.2	52.6
サル	i.v.	1	168 時間	雄（3 例）	15.7	—	56.6	79.6
				雌（3 例）	16.2	—	56.0	81.1
	p.o.	10		雄（3 例）	17.2	—	69.3	93.5
				雌（3 例）	20.3	—	68.2	95.8
ヒト	p.o.	20 ^{c)}	216 時間	男（6 例）	57.9	—	39.2	97.1

i.v. : 静脈内投与、p.o. : 経口投与、— : 算出なし

a) ケージ洗浄液、動物の剥落物を含む総回収率。

b) 本薬を 6 日間反復投与後に ¹⁴C 標識体を単回投与した。

c) 単位 : mg

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD4.2.2.5.2)

分娩 13 日目の雌マウス (5 例) に本薬 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中本薬濃度及び乳汁中濃度は、投与 1 時間後に 984 及び 1,441 ng/mL、投与 6 時間後に 138 及び 186 ng/mL であり、本薬は乳汁中に排泄されることが示唆された。

4.5 薬物動態学的薬物相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導 (CTD4.2.2.6.2~4)

ヒト肝ミクロソームを用いて、各種 CYP 分子種の基質及び酵素存在下で本薬 1~100 µmol/L の代謝活性に対する阻害作用が検討され、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対しては、本薬の濃度依存的な阻害作用は認められなかったが、CYP2C8 に対しては弱い阻害作用を示し、IC₅₀ は 56.1 µmol/L であった。

ヒト初代培養肝細胞を用いて、各種 CYP 分子種の基質存在下で本薬 1、10 又は 100 µmol/L を 1 日 1 回 3 日間処置したときの代謝活性に対する影響が検討された。CYP1A2 活性は本薬 1、10 及び 100 µmol/L 処置により 10%増加、33%減少及び 43%減少し (以下、同順)、CYP2C9 活性は 6%増加、35%減少及び 73%減少した。CYP3A4 活性は、20%増加、44%増加、372%増加した。CYP2B6 及び CYP2C19 活性に対して影響は認められなかった。以上、本薬の処置により、CYP1A2 及び 2C9 活性の減少、CYP3A4 活性の上昇が認められた。本薬 10 及び 100 µmol/L は日本人乾癬患者に本剤 30 mg 1 日 2 回反復投与したときの C_{max} (334 ng/mL) の約 14 及び約 140 倍であった。

4.5.2 トランスポーター (CTD 4.2.2.6.5~9)

ヒト P-gp 発現ブタ腎上皮細胞株を用いて、本薬の P-gp に対する基質及び阻害作用が検討された。コントロールブタ腎上皮細胞株における本薬 10 µmol/L の Efflux Ratio (P_{app} B→A/P_{app} A→B) は 1.1 であった。一方、ヒト P-gp 発現ブタ腎上皮細胞株における本薬 10 µmol/L の Efflux Ratio (P_{app} B→A/P_{app} A→B) は 19 であり、P-gp 阻害作用を有するケトコナゾール 30 µmol/L 存在下において、本薬の輸送は 92%阻害されたことから、本薬は P-gp の基質であると考えられた。ヒト P-gp 発現ブタ腎上皮細胞株に本薬 0.01~50 µmol/L

を処置したとき、本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ までの濃度においては、P-gp 基質であるジゴキシンの輸送に対して影響を及ぼさなかったが、本薬 50 $\mu\text{mol/L}$ 処置によりジゴキシンの輸送は 31%阻害されたことから、本薬は 50 $\mu\text{mol/L}$ 以上で阻害作用を示す可能性が示唆された。

ヒト OAT1 又は OAT3 発現 *Xenopus laevis* 卵母細胞に本薬 2 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ を処置したとき、OAT3 基質の取込みに対する影響は認められなかったが、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 処置により、OAT1 基質の取込みが 21%阻害された。

ヒト BCRP、MRP1、MRP2、MRP3、MRP4 又は MRP8 発現細胞由来の膜小胞に本薬 2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ を処置したとき、MRP3 基質の取込みがそれぞれ 22.8 及び 21.8%、MRP8 基質の取込みがそれぞれ 42.7 及び 59.8%阻害されたが、BCRP、MRP1、MRP2 及び MRP4 基質の取込みに対する影響は認められなかった。申請者は MRP8 の役割は明らかでなく、臨床的な影響は不明である旨を説明している。

ヒト OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 発現ヒト胎児腎臓 293 細胞株に本薬 2 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ を処置したとき、本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ 処置により OATP1B1 基質の取込みが 26.1%阻害されたが、OCT2 又は OATP1B3 基質の取込みに対する影響は認められなかった。

ヒト BCRP 発現ブタ腎上皮細胞株に本薬 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ を処置したときの Efflux Ratio ($P_{\text{app}} \text{ B} \rightarrow \text{A} / P_{\text{app}} \text{ A} \rightarrow \text{B}$) は 1.4 及び 1.1 であり、BCRP 阻害剤処置によって Efflux Ratio の変化は認められなかったことから、本薬は BCRP 基質でないことが考えられた。

ヒト OAT1 又は OAT3 発現 S_2 細胞、並びにヒト OCT2、OATP1B1 又は OATP1B3 発現ヒト胎児腎臓 293 細胞株に本薬 1 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ を処置したとき、本薬の細胞内への取込みは非発現細胞に本薬を処置したときと同程度であり、各トランスポーターに対する阻害剤処置によって本薬の取込み量に変化は認められなかったことから、本薬は OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではないことが示唆された。

4.R 機構における審査の概略

機構は提出された非臨床薬物動態試験成績から、血漿タンパク結合において、ヒトタンパクとの結合率は低かったものの、本薬の一定の生体内挙動について、把握可能と判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、及びその他の毒性試験（免疫毒性試験、毒性発現機序に関する試験、光毒性試験等）の成績が提出された。

なお、特に記載のない限り、*in vivo* 試験の溶媒として、1%カルボキシメチルセルロース水溶液が用いられ、経口投与は強制経口投与により投与された。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 マウス単回経口投与毒性試験（CTD4.2.3.1.1）

マウス（雌雄各 5 例）に本薬 2,000 mg/kg が単回経口投与されたとき、死亡は認められず、所見として、眼瞼閉鎖が認められた。以上より、概略の致死量は 2,000 mg/kg 超と判断された。

5.1.2 マウス単回静脈内投与毒性試験（CTD4.2.3.1.2）

マウス（雌雄各 5 例）に本薬 120 mg/kg（溶媒：8% DMSO を含む Intralipid 20 溶液）が単回静脈内投与

されたとき、雄で死亡が認められ、生存動物における所見として呼吸促迫、眼瞼閉鎖が認められた。なお、用量設定予備試験において、雌雄各 1 例に本薬 50、70、100、150 又は 200 mg/kg が静脈内投与されたとき、150 mg/kg 群の雄、及び 200 mg/kg 群の雌雄で死亡が認められている。以上より、概略の致死量は雄 120 mg/kg 超、雌 200 mg/kg 超と判断された。

5.1.3 ラット単回経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.1.3)

ラット（雌雄各 5 例）に本薬 2,000 mg/kg（雄）又は 300 mg/kg（雌）が単回経口投与されたとき、雄で死亡が認められた。生存動物における所見として、下痢、眼瞼閉鎖、嗜眠、円背位、色素涙、呼吸困難、呼吸促迫、異常呼吸音、衰弱、立毛、粗毛、体重減少等が認められた。なお、用量設定予備試験において、雄（各群 1 又は 2 例）に本薬 1,000、1,500 又は 2,000 mg/kg、雌（各群 2 又は 3 例）に本薬 200、400、700、1,000、1,500 又は 2,000 mg/kg が単回経口投与されたとき、400 mg/kg 以上の投与群の雌で死亡が認められている。以上より、概略の致死量は雄 2,000 mg/kg 超、雌 300 mg/kg 超と判断された。

5.1.4 ラット単回静脈内投与毒性試験 (CTD4.2.3.1.4)

ラット（雌雄各 5 例）に本薬 60 mg/kg（溶媒：8% DMSO を含む Intralipid 20 溶液）が単回静脈内投与されたとき、死亡は認められず、所見として、呼吸促迫、嗜眠、流涙、眼瞼閉鎖、立毛、粗毛、体重減少等が認められた。なお、用量設定予備試験において、雌雄（各群 1 又は 2 例）に本薬 50、60、75 又は 100 mg/kg が単回静脈内投与されたとき、75 mg/kg 以上の投与群の雌において死亡が認められている。以上より、概略の致死量は雌 60 mg/kg 超 75 mg/kg 未満と判断された。

5.1.5 サルにおける単回経口投与時の毒性 (CTD4.2.3.2.9)

サルを用いた 14 週間反復経口投与毒性試験において、本薬 1,000 mg/kg の初回投与時に死亡は認められず、本薬投与に関連した所見は認められなかった。以上より、概略の致死量は 1,000 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス、ラット及びサルを用いた反復経口投与試験が実施された。主な毒性所見として、マウス及びラットにおいて、血管炎、肺の血管周囲の炎症性細胞浸潤、肝臓、胆嚢、腸間膜、脾臓、乳腺の炎症又は出血、食道及び前胃の角化亢進、リンパ球数減少、リンパ組織のリンパ球系細胞の枯渇等が認められ、サルにおいてリンパ球数減少等が認められている。なお、マウス 6 カ月間経口投与試験の無毒性量（10 mg/kg/日）、サル 12 カ月間経口投与試験の無毒性量（600 mg/kg/日）における AUC は本剤 30 mg 1 日 2 回反復投与したときの日本人乾癬患者における推定 AUC と比較して、それぞれ 1.1 倍、6.6 倍であった。

5.2.1 マウス 28 日間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.2)

マウス（各群雌雄各 12 例）に本薬 0（溶媒）、250、600 又は 1,500 mg/kg/日が 4 週間反復経口投与された。600 mg/kg/日群の雌 1 例で原因が特定されなかった死亡、1,500 mg/kg/日群の雌 2 例で全身性の動脈炎による死亡及び切迫屠殺された。生存動物では、250 mg/kg/日以上群の雌雄において好中球数増加、グロブリン及び総タンパク量の増加、アルブミン/グロブリン比低下、脾臓重量増加、大動脈の動脈炎、滑膜炎、小葉中心性の肝細胞肥大、肺の血管周囲の炎症性細胞浸潤、肝臓、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節、骨髄及び脾臓の造血亢進、前胃の角化亢進、雄において胃の肥厚、雌において脾臓腫大が認められ、

600 mg/kg/日以上 of 群の雄において胸腺での動脈炎、雌において腹部膨満、円背位、消瘦、胃の肥厚が認められ、1,500 mg/kg/日群の雌雄において肝臓重量の増加、肝臓の腫大、胃炎、雄において体重増加量の減少、雌において白血球数増加、胸腺での動脈炎が認められた。以上より、無毒性量は 250 mg/kg/日未満と判断された。

5.2.2 マウス 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.3)

マウス（各群雌雄各 12 例）に本薬 0（溶媒）、5、25、75 又は 150 mg/kg/日が 4 週間反復経口投与された。生存動物では、5 mg/kg/日以上 of 群の雄において大動脈起始部の動脈炎、25 mg/kg/日以上 of 群の雄においてリンパ球数減少、胸腺での動脈炎が認められ、75 mg/kg/日以上 of 群の雌雄において前胃の角化亢進、雄において肺の血管周囲の炎症性細胞浸潤、雌においてリンパ球数減少が認められ、150 mg/kg/日以上 of 群の雄において腎臓での動脈炎、雌においてアルブミン減少、グロブリン増加、アルブミン/グロブリン比低下、大動脈起始部の動脈炎、胃の肥厚が認められた。以上、病理組織学的検査において認められた血管及び血管周囲の炎症、並びに前胃の角化亢進を指標として、無毒性量は雄 5 mg/kg/日未満、雌 25 mg/kg/日と判断された。

5.2.3 マウス 4 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.4)

マウス（各群雌雄各 12 例）に本薬 0（溶媒）、1、2 又は 4 mg/kg/日が 4 週間反復経口投与された。本薬投与に関連する死亡及び毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は 4 mg/kg/日と判断された。

5.2.4 マウス 13 週間経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.5)

マウス（各群雌雄各 12 例）に本薬 0（溶媒）、2、4、8 又は 16 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された。16 mg/kg/日以上 of 群の雌雄において大動脈起始部の動脈炎、雌において肺血管周囲の炎症性細胞浸潤、胸腺での動脈炎が認められ、無毒性量は 8 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 マウス 90 日間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.6)

マウス（各群雌雄各 10 例）に本薬 0（溶媒）、100、300 又は 1,000 mg/kg/日が 90 日間反復経口投与された。100 mg/kg/日以上 of 群の雌雄において摂餌量及び体重の増加、胸腺重量増加、雌において肝臓重量増加が認められ、300 mg/kg/日以上 of 群の雌雄において好中球数増加、ハプトグロビン値高値、リンパ球数減少、肺への影響（血管又は細気管支周囲の炎症、血管の変性、出血）、雄において心臓への影響（心筋の変性又は壊死、線維化、鈣質沈着、慢性炎症、色素沈着）、胸腺、脾臓及び腸間膜リンパ節のリンパ球系細胞枯渇、腸間膜及び脾臓の血管周囲の炎症、雌において大動脈起始部の動脈炎が認められ、1,000 mg/kg/日群の雌雄において小葉中心性肝細胞肥大、雄において肝臓重量の増加が認められた。以上より、好中球数増加又はハプトグロビン値高値として示された炎症反応、心臓及び肺等における病理組織学的所見を指標として、無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 マウス 6 カ月間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.2.7)

マウス（各群雌雄各 15 例）に本薬 0（溶媒）、10、100 又は 1,000 mg/kg/日が 6 カ月間反復経口投与された。100 mg/kg/日群の雄 1 例、1,000 mg/kg/日群の雄 2 例、雌 1 例で死亡が認められた。死亡した個体においては、血管及び血管周囲の炎症並びに壊死、骨格筋、腹壁、腸間膜、乳腺及び筋組織等での出血巣、肝梗塞が認められた。生存動物では、10 mg/kg/日以上 of 群の雄において総タンパク量増加、雌において体重増加量の増加、100 mg/kg/日以上 of 群の雌雄において好中球数増加、ハプトグロビン値高値、肝臓重量増

加、心臓への影響（大動脈起始部の炎症、心筋の炎症、血管周囲の炎症、大動脈起始部の軟骨化生、血管の鉍質沈着）、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、雄において白血球数減少、精巣重量増加、肝臓の血管及び血管周囲の炎症、胆管周囲の線維化、雌において摂餌量及び体重増加量の増加、グロブリン増加、脳重量減少、1,000 mg/kg/日群の雌雄においてアルブミン／グロブリン比低下、脾臓の単核球細胞浸潤、雄においてグロブリン増加、雌において心臓重量増加、胆管周囲の線維化、胆嚢の炎症及び壊死、腸間膜での血管及び血管周囲の炎症が認められた。以上、死亡、好中球数増加又はハプトグロビン値高値として示された炎症反応、心臓、肝臓、脾臓及び胆嚢等における病理組織学的所見を指標にして、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

5.2.7 ラット 90 日間反復経口投与毒性試験（CTD4.2.3.2.8）

ラット（各群雌雄各 10 例）の雄に本薬 0（溶媒）、30、100、300 又は 1,000 mg/kg/日、雌に 0（溶媒）、0.3、3、10 又は 30 mg/kg/日が 92 日間反復経口投与される計画であったが、明らかな毒性徴候が認められたため、雄では 100、300 及び 1,000 mg/kg/日群のそれぞれで投与 48、11 及び 9 日後に投与が中止され、雌では 10 及び 30 mg/kg/日群のそれぞれで投与 26 及び 9 日後に投与が中止された。雄の 30 mg/kg/日群 1 例、100 mg/kg/日群 10 例、300 mg/kg/日群 10 例、1,000 mg/kg/日群 7 例、雌の 10 mg/kg/日群 10 例、30 mg/kg/日群 6 例が死亡、又は瀕死のため切迫屠殺された。死亡動物では、腸間膜での脂肪組織萎縮、血管変性、出血、血管周囲の線維化及び炎症、心臓での大動脈起始部の出血及び炎症、血管周囲及び心外膜の炎症、胃及び腸管への影響（粘膜の炎症、出血、うっ血、びらん又は潰瘍）、リンパ節、脾臓及び胸腺等のリンパ系組織でのリンパ球系細胞枯渇又は壊死、好中球性炎症、副腎での副腎皮質肥大又は過形成、出血、唾液腺での腺房細胞の萎縮又は過剰な粘液産生、食道での角化亢進が認められた。生存動物では、体重及び摂餌量の減少、白血球数及び好中球数の増加、アルブミン低下、グロブリン上昇、アルブミン／グロブリン比低下、ハプトグロビン値高値、胸腺重量減少、リンパ系組織でのリンパ球系細胞の枯渇等が雌雄のいずれの投与群においても認められた。以上より、無毒性量は得られなかった。

5.2.8 サル 4 週間反復経口投与毒性試験（CTD4.2.3.2.11）

サル（各群雌雄各 3 例）に本薬 0（溶媒）、50、180 又は 650 mg/kg/日が 4 週間反復経口投与された。50 mg/kg/日以上以上の群の雄において流涎、好中球数の増加が認められ、180 mg/kg/日以上以上の群の雌雄において嘔吐、雄において動脈炎、雌において流涎が認められ、650 mg/kg/日群の雌雄において肝臓重量増加、雌において動脈炎が認められた。雄 1 例、雌 2 例で認められた動脈炎については、所見が限局的かつ軽微であること、13 週間及び 12 カ月の長期投与毒性試験において当該所見が認められていないことから、自然発生性の所見と判断されている。動脈炎を除く変化は、いずれも関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見と判断され、無毒性量は 650 mg/kg/日と判断された。

5.2.9 サル 13 週間反復経口投与毒性試験（CTD4.2.3.2.12）

サル（各群雌雄各 3 例）に本薬 0（溶媒）、25、85 又は 300 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与された。25 mg/kg/日以上以上の群の雌雄において流涎が認められ、300 mg/kg/日群の雌雄において嘔吐又は空吐が認められた。いずれの変化も関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見と判断され、無毒性量は 300 mg/kg/日と判断された。

5.2.10 サル 12 カ月間反復経口投与毒性試験（CTD4.2.3.2.13）

サル（各群雌雄各 5 例）に本薬 0（溶媒）、60、180 又は 600 mg/kg/日が 12 カ月間反復経口投与された。60 mg/kg/日以上以上の群の雄において T 細胞及びナチュラルキラー細胞の減少、180 mg/kg/日以上以上の群の雌雄においてフィブリノーゲン及びハプトグロビン値の高値、雄において C 反応性タンパク質高値、600 mg/kg/日群の雌雄において好中球数増加が認められた。いずれの変化も関連する病理組織学的変化が認められなかったことから、毒性学的意義の低い所見と判断され、無毒性量は 600 mg/kg/日と判断された。

5.3 遺伝毒性試験（CTD4.2.3.3.1.1、2、4.2.3.3.2）

in vitro 試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血培養リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験として、マウス骨髓細胞を用いた小核試験が実施され、いずれの試験結果も陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。

5.4 がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットを用いた 104 週間経口投与がん原性試験が実施され、本薬投与により腫瘍性病変の発現の増加は認められなかった。

5.4.1 マウス 104 週間経口投与がん原性試験（CTD4.2.3.4.1.1）

マウス（各群雌雄各 70 例）に本薬 0（溶媒）、100、300 又は 1,000 mg/kg/日が反復経口投与された。なお、生存動物を確保するため投与期間及び投与量が変更され、100 mg/kg/日群の雄は 103 週まで、雌は 99 週まで投与され、300 mg/kg/日群の雌雄は 73 週に 200 mg/kg/日に減量した上で雄は 98 週まで、雌は 96 週まで投与され、1,000 mg/kg/日群の雄は 73 週まで、雌は 73 週に 500 mg/kg/日に減量した上で 102 週まで投与された。100 mg/kg/日以上以上の雄、300 mg/kg/日以上以上の投与群の雌で炎症及び血管の退行性変化に起因すると考えられる骨格筋での出血による早期死亡が認められ、雄で用量依存的な生存率の減少傾向が認められた。

本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変として骨格筋、皮膚、腹腔内軟部組織、骨、乳腺、子宮頸部及び膣での出血、大動脈起始部又は血管の炎症、心外膜及び血管周囲の線維化、心内膜下の紡錘細胞増殖、血管壁の肥厚、肺のリンパ球系細胞浸潤、膣での上皮の粘液産生亢進等が認められた。

5.4.2 ラット 104 週間経口投与がん原性試験（CTD4.2.3.4.1.2）

ラット（各群雌雄各 70 例）に本薬 0（溶媒）、0.3（雌）、1（雌）、3（雌雄）、10（雄）又は 20（雄） mg/kg/日が反復経口投与された。なお、生存動物を確保するため投与期間及び投与量が変更され、雄は 3 mg/kg/日群は 91 週まで、10 mg/kg/日群は 66 週に 6 mg/kg/日へ減量した上で 89 週まで、20 mg/kg/日群は 66 週まで投与され、雌は 0.3、1 及び 3 mg/kg/日群でそれぞれ 103、101 及び 94 週まで投与された。雄の 3 mg/kg/日以上以上の群、雌の 1 mg/kg/日群で消化管の炎症又は壊死等による早期死亡が認められ、雄で用量依存的な生存率の減少傾向が認められた。

本薬投与に関連する腫瘍性病変は認められなかった。非腫瘍性病変として消化管の炎症、びらん又は潰瘍、杯細胞の過形成、リンパ系組織（胸腺、顎下リンパ節、腸間膜リンパ節等）の急性炎症又はリンパ系細胞過形成、心筋での壊死又は線維増殖、肝臓での血管炎、大腿骨での骨膜性骨増殖、膣での上皮の粘液産生亢進等が認められた。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として、マウスを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、マウス、ウサギ及びサルを用いた胚胎児発生に関する試験、マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験、新生児を用いた毒性試験が実施された。

本薬投与による母動物に対する影響として、マウスにおいて交尾成立までに要する日数の延長、発情周期回数の減少、受胎率及び妊娠率の低下が認められた。胚・胎児に対する影響として、マウスにおいて、吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、足根骨骨化数減少、上後頭骨の不完全骨化等の骨化遅延、サルにおいて出生前死亡率の増加（流産）が認められた。胚・胎児発生に対する無毒性量（マウス：10 mg/kg/日、サル：20 mg/kg/日）投与時の本薬の AUC は、本剤 30 mg 1 日 2 回反復投与したときの日本人乾癬患者における AUC と比較し、マウスで 1.8 倍、サルで 1.9 倍であった。なお、本薬は乳汁移行が認められている（4.4.2 の項参照）。

5.5.1 雌雄マウスの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（CTD4.2.3.5.1.1）

マウス（各群雌雄各 25 例）に本薬 0（溶媒）、100、300 又は 1,000 mg/kg/日が雄には交配 28 日前から約 8 週間、雌には交配 15 日前から妊娠 7 日目まで反復経口投与された。雄に対する影響として、100 mg/kg/日以上以上の群で精巣重量増加、授胎率及び妊娠率の低下、300 mg/kg/日以上以上の群で精嚢重量減少、交尾成立までに要する日数の延長、1,000 mg/kg/日群で体重増加量の増加、心臓重量増加、前立腺重量減少、交尾成立個体数の減少が認められた。雌に対する影響として、100 mg/kg/日以上以上の群で交配前期間及び妊娠期間中の体重増加量の増加、受胎率及び妊娠率の低下、生存胚数減少、死亡胚数増加、着床後胚損失率増加、死亡胚を有する母動物数の増加、300 mg/kg/日以上以上の群で交尾成立までに要する日数の延長、1,000 mg/kg/日群で交尾成立個体数の減少が認められた。以上の結果より、雌雄の受胎能に対する無毒性量は 100 mg/kg/日未満と判断された。

5.5.2 雄マウスの授胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（CTD4.2.3.5.1.2）

雄性マウス（各群 18 例）に本薬 0（溶媒）、1、10、25 又は 50 mg/kg/日が交配 70 日前から無処置雌動物との交配期間を含め約 14 週間反復経口投与された。10 mg/kg/日以上以上の群で体重増加量の増加、25 mg/kg/日以上以上の群で精巣重量増加が認められたが、交配及び授胎に関する観察項目並びに精子検査項目に本薬投与に関連する変化は認められなかった。以上より、雄の授胎能に対する無毒性量は 50 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 雌マウスの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（CTD4.2.3.5.1.3）

雌性マウス（各群 18 例）に本薬 0（溶媒）、10、20、40 又は 80 mg/kg/日が交配 15 日前から無処置雄動物との交配期間を含め妊娠 15 日目まで反復経口投与された。母動物において 10 mg/kg/日以上以上の群で交配前期間の体重増加量の増加、20 mg/kg/日以上以上の群で心臓重量増加、6 日以上発情休止期を示す個体数の増加、交尾成立までに要する日数の増加、40 mg/kg/日以上以上の群で妊娠期間中の体重増加量の減少、発情回数の減少、全胚吸収母体数の増加が認められた。胎児において 20 mg/kg/日以上以上の群で吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、後肢足根骨骨化数減少、40 mg/kg/日以上以上の群で胎児体重減少、生存胎児数減少、上後頭骨の不完全骨化が認められた。以上より、雌の受胎能、母動物の一般毒性及び胚胎児発生に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

5.5.4 マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験（CTD4.2.3.5.2.5）

妊娠マウス（対照群 48 例、本薬群各 24 例）に本薬 0（溶媒）、250、500 又は 750 mg/kg/日が妊娠 6～15

日目まで反復経口投与された。750 mg/kg/日群の 1 例が一般状態悪化のため切迫屠殺された。母動物に対する影響として、250 mg/kg/日以上群で体重増加量及び摂餌量の減少、妊娠子宮重量減少、早期吸収胚数、後期子宮内胎児死亡数及び着床後胚損失率の増加、750 mg/kg/日群で全胚吸収母体数増加が認められた。胎児に対する影響として、250 mg/kg/日以上群で一腹当たり総胎児重量低下、胎児低体重、頭蓋骨、胸骨分節、椎骨及び腰椎体の不完全骨化、500 mg/kg/日以上群で胎盤重量減少が認められた。以上より、胚・胎児に対する無毒性量は 250 mg/kg/日未満と判断された。

5.5.5 サルを用いた胚・胎児発生に関する試験 (CTD4.2.3.5.2.7)

妊娠サル (各群 16 例) に本薬 0 (溶媒)、20、50、200 又は 1,000 mg/kg/日が妊娠 20～50 日目まで反復経口投与された。母動物に対する影響として、20 mg/kg/日以上群で流産、嘔吐、50 mg/kg/日以上群で出生前死亡率の増加 (流産)、200 mg/kg/日以上群で体重増加量の減少が認められたが、胎児の外表、内臓及び骨格に異常は認められなかった。以上より、胚・胎児に対する無毒性量は 20 mg/kg/日と判断された。

5.5.6 マウスを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (CTD4.2.3.5.3.1)

妊娠マウス (各群 25 例) に本薬 0 (溶媒)、10、80、又は 300 mg/kg/日が妊娠 6 日～分娩後 20 日目まで反復経口投与された。300 mg/kg/日群において本薬投与との関連が否定できない死亡が認められた。母動物に対する影響として、80 mg/kg/日以上群で耳介の蒼白、円背位、脱水、呼吸困難、過呼吸等の一般状態の悪化、300 mg/kg 群で体重減少が認められた。出生児に対する影響として、80 mg/kg/日以上群で全同腹児死亡母体数の増加、出生児数減少、生存出生児数減少、出生 4 日後生存率低下、授乳 7 日までの生存児の体重減少が認められた。授乳 7 日までの体重減少について、出生児の胃内に乳汁が認められなかったことから、母動物の保育行動の欠如が示唆された。以上より、母動物及び F₁ 世代に対する無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

5.5.7 幼若マウスを用いた 13 週間反復経口投与毒性試験 (CTD4.2.3.5.4.2)

7 日齢マウス (各群雌雄各 30～39 例) に本薬 0 (溶媒)、1、4 又は 10 mg/kg/日が 13 週間反復経口投与され、各群 16～20 例を 10 週間休薬させた。10 mg/kg/日群の雌で本薬投与との関連が否定できない死亡が認められた。4 mg/kg/日以上群の雌雄で体重減少、雌で脱水、リンパ球数及び B 細胞数の増加、10 mg/kg/日群の雄で脱水、包皮分離遅延が認められたが、10 週間の休薬期間終了後にはいずれの変化も認められなかった。以上より、幼若マウスにおける無毒性量は雄 10 mg/kg/日、雌 4 mg/kg/日と判断された。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (CTD4.2.3.6.1)

雌性ウサギ (3 例) の皮膚に、本薬 0.3 mg/mL (溶媒: エタノール及びプロピレングリコール=2:3 v/v%) 0.5 mL を剃毛皮膚に 4 時間閉塞パッチしたとき、パッチ除去後 48 時間まで紅斑、痂皮形成、腫脹等の皮膚反応は認められなかった。

5.6.2 皮膚感作性試験 (CTD4.2.3.6.2)

モルモット (雌雄各 10 例) に、本薬 3.0 mg/mL (溶媒: エタノール及びプロピレングリコール=2:3 v/v%) 0.4 mL を用いて、背部に 1 回当たり 6 時間パッチによる感作を週 1 回 3 週間行い、最終感作 2 週間後に本薬を皮膚へ塗布することで、本薬の皮膚感作性が検討された。本薬塗布 48 時間後まで刺激性反応

は認められなかった。、再度、同一動物へ本薬を塗布したとき、48 時間後に 1/20 例で刺激性変化が観察されたことから、本薬は弱い感作性物質であると判断された。

5.7 その他の毒性試験

5.7.1 本薬及び CC-10007 (R-エナンチオマー) の単回経口投与による比較毒性試験 (CTD4.2.3.7.7.1)

雌性ラット (各 15 例) に溶媒、本薬又は CC-10007 50 mg/kg/日が単回経口投与された。本薬群において体重及び摂餌量の減少、円背位、消瘦等の一般状態悪化が認められ、投与 3 日後に全例が切迫屠殺された。CC-10007 群において死亡は認められず、最長 30 日間の投与期間中に腹部膨満、蒼白等の一般状態の悪化が認められた。

5.7.2 本薬投与による炎症性病変の進行及び回復性についての検討 (CTD4.2.3.7.7.3)

雌性マウス (各 36 例) に本薬 300、1,000 mg/kg/日が 14 日間反復経口投与され、その後 31 又は 76 日間の休薬期間が設定された。また、継続投与群として本薬 0 (溶媒)、1,000 mg/kg/日が 90 日間反復経口投与された。14 日間の反復投与期には、本薬 300、1,000 mg/kg/日のいずれにおいても体重及び摂餌量の増加、グロブリン及び尿素窒素の高値、アルブミン/グロブリン比低値、胸腺でのリンパ球壊死、リンパ球枯渇又は炎症、腸間膜リンパ節での炎症リンパ球系細胞の過形成、肝細胞肥大が認められたが、いずれの組織学的変化も 31 又は 76 日間の休薬期間終了後には回復した。また、本薬の継続投与群において、投与開始 45 日目までに、胸腺でのリンパ球壊死、リンパ球枯渇又は炎症、腸間膜リンパ節での炎症リンパ球系細胞の過形成、肝細胞肥大等が認められたが、投与 90 日後にこれらの所見は認められなかった。以上、マウスにおいて本薬投与後に認められる胸腺、腸間膜リンパ節及び肝臓等で観察された組織学的変化は、31 又は 76 日間の休薬期間、又は 90 日間の反復投与期間を経ることにより、回復性が示された。

5.7.3 本薬不純物における細菌を用いた復帰突然変異試験 (CTD4.2.3.7.7.5)

本薬の不純物である RC6 及び RC8 について、定量的構造的活性相関遺伝毒性予測ツールを用いた *in silico* 評価により、RC6 が変異原性のアラート構造を有することが示されたため、RC6 について細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、陰性と判断された。

5.7.4 マウス線維芽細胞を用いた光毒性試験 (CTD4.2.3.7.7.4)

BALB/c 3T3 マウス線維芽細胞に本薬 101.8 mg/L 処置下で、UVA 5 J/cm² 及び UVB 17~25 J/cm² を照射したとき、細胞傷害性は認められなかったことから、本薬は光毒性を示さないことが示唆された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 血管炎及び血管周囲炎の発現について

申請者は、げっ歯類動物を用いた本薬の反復投与毒性試験において主な所見として認められた、血管及び様々な器官・組織における血管周囲の結合組織の炎症について、発現機序及びヒトへの外挿性について以下のように説明している。

血管周囲の結合組織の炎症の発現機序について、詳細は明らかにはなっていないが、PDE4 阻害作用を有する rolipram や roflumilast 等をマウス又はラットへ投与したとき、本薬投与時に所見が認められた組織と同様の組織において血管炎及び血管周囲炎が認められており (Toxicol Pathol 2008; 36: 827-39、Pharmacol Toxicol 1996; 78: 44-9)、PDE4 阻害作用を有する化合物のクラス効果である可能性が考えられる。しかし、サルを用いた本薬の毒性試験においては血管及び血管周囲の結合組織に炎症は認められていない。また、

本剤の臨床試験においては、血管炎に関連する事象が、本剤 20 mg 投与例 1 例（血管炎）、30 mg 投与例 2 例（皮膚血管炎、リウマチ性血管炎各 1 例）に認められ、皮膚血管炎については本剤との因果関係は否定されなかったが、症状は軽度、転帰は回復であり、リウマチ性血管炎については、症状は高度であったが、本剤との因果関係は否定された。また、海外製造販売後に 104,754 例に本剤が投与され、血管炎に関連した事象は 4 件（過敏性血管炎 2 件、側頭動脈炎、血管炎各 1 件。このうち 3 件が投与を中止、1 件が投与を継続し転帰は回復）であった。これらの状況を踏まえると、本剤投与によりヒトにおいて血管炎の発現リスクが上昇する可能性は示唆されておらず、マウス及びラットにおける種特異的な作用であったと考える。

なお、以下の結果より、マウス及びラットを用いた毒性試験においてのみ血管及び血管周囲の結合組織における炎症が認められた要因として、本薬の IL-6 発現増加作用に対する感受性が特にマウス及びラットにおいて高かったことが考えられ、マウス及びラットにおいては、本薬投与により血漿中 IL-6 産生が増加したことにより、血管炎等の発現が認められたと考える。

- 表 10 に示すとおり、LPS 刺激による IL-6 産生に対して、げっ歯類の全血では本薬 0.1 $\mu\text{mol/L}$ から増加作用を示したが、ヒト及びサル全血では本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ でも増加作用を示さなかったこと
- ヒト末梢血単核細胞を用いた、LPS 刺激による IL-6 産生に対する本薬 0.0001～100 $\mu\text{mol/L}$ 処置の影響を検討した試験においては、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 以上の高濃度で、IL-6 産生の増加作用が認められたが（CTD 4.2.1.1.10）、当該濃度は日本人乾癬患者に本剤 30 mg 1 日 2 回を反復投与したときの曝露量（ C_{max} : 334 ng/mL [約 0.7 $\mu\text{mol/L}$]）の約 14 倍高かったこと
- 臨床使用において IL-6 産生の増強を示唆するデータはなく、臨床試験においても血漿中 IL-6 の増加は認められていないこと

表 10 各種動物由来の全血における LPS 誘発性 IL-6 産生に対する本薬の影響

本薬濃度 ($\mu\text{mol/L}$)	ヒト全血	ラット全血	マウス全血	サル全血
0	4,512	609	597	2,834
0.01	4,628	325	569	2,394
0.03	4,138	212	795	2,627
0.1	4,251	723	1,840	2,397
0.3	4,175	1,177	2,263	2,477
1	4,180	1,915	3,054	2,214
3	4,277	2,397	3,435	1,775
10	4,864	1,886	3,506	2,091

遊離 IL-6 (pg/mL)、ヒト及びサルは LPS 1 ng/mL、マウス及びラットは LPS 10 $\mu\text{g/mL}$ が処置された。
CTD 4.2.1.1.12 より。

機構は、申請者の毒性学的観点からの回答を了承した。現時点で、ヒトにおいて本剤の投与による明らかな血管炎の発現リスクは示されていないと考えるが、海外臨床試験及び海外製造販売後安全性データにおいて発現が認められ、本剤投与の中止例も認められていることから、製造販売後調査等で、引き続き発現状況について検討する必要があると考える。

5.R.2 胚・胎児毒性について

胚・胎児毒性試験において、マウスで早期吸収胚数、着床後胚損失率の増加、胎児体重減少、骨化遅延、サルで流産が認められており、吸収胚数、着床後胚損失率の増加や流産等の所見に対する安全域はマウスで 1.3 倍、サルで 1.4 倍と、十分に安全域が確保されていないと考えること、これらの所見の発現機序は明確ではないこと等から、機構は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を「禁忌」に設定し、添付文書

において、胚・胎児発生に関する試験の所見を具体的に記載するよう求め、申請者は了承し、適切に対応した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、日本人及び外国人を対象とした臨床薬理試験（CC-10004-CP-018 試験）、マスバランス試験（CC-10004-PK-002 試験）、内因性要因を検討した試験（CC-10004-CP-019 及び CC-10004-CP-029 試験）、母集団薬物動態解析、Through QT 試験（CC-10004-PK-008 試験）等の成績、参考資料として、バイオアベイラビリティに関する海外試験（CC-10004-CP-012 試験）、食事の影響に関する海外試験（CC-10004-CP-022 試験）、内因性要因を検討した試験（CC-10004-CP-011 及び CC-10004-CP-024 試験）、薬物相互作用試験（CC-10004-CP-020、CC-10004-CP-025、CC-10004-PK-005 及び CC-10004-PK-010 試験）等の成績が提出された。血漿中本薬濃度は高速液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析により測定された（定量下限：1.0 ng/mL）。¹⁴C 標識体の放射能濃度は、高速液体クロマトグラフィー／加速器質量分析により測定された（定量下限：0.05 dpm/mL）。

なお、特に記載のない限り、本剤の投与量はアプレミラストとしての投与量を示し、薬物動態パラメータ及び測定値は平均値又は平均値±標準偏差で示す。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ（CTD5.3.1.1.1：CC-10004-CP-012 試験〔2011年11月～12月〕）

健康成人を対象とした海外 5 期クロスオーバー試験において、本剤 20 mg を単回経口投与し、その 105 分後（経口投与時の $t_{\max}$ 付近）に ¹⁴C 標識体を含む本薬 100 µg を静脈内持続投与したときの薬物動態が検討され、結果は表 11 のとおりであり、絶対的バイオアベイラビリティは 73.2%と算出された。

表 11 本剤 20 mg を単回経口投与又は ¹⁴C 標識体含有本薬 100 µg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量／ 投与経路	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	CL (mL/min)	V _z (L)	BA (%)
100 µg 静脈内投与	4.9 (27)	6.2 ± 1.2	10.1 (23)	169 ± 42	87.0 (23)	—
20 mg 経口投与	173 (27)	7.6 ± 1.1	1,480 (22)	230 ± 46	—	73.2

幾何平均値（CV%）、t_{1/2}及びCL：平均値±標準偏差、BA：絶対的バイオアベイラビリティ

6.1.2 食事の影響（CTD5.3.3.4.2：CC-10004-CP-022 試験〔2012年2月～3月〕）

健康成人（46 例）を対象とした海外 2 期クロスオーバー試験において、本剤 30 mg を空腹時又は食後に単回経口投与したときの本剤の薬物動態が検討された。

空腹時及び食後に本剤を投与したときの薬物動態パラメータ（幾何平均値）は、それぞれ C_{max} が 340 及び 334 ng/mL、AUC_t が 3,083 及び 3,436 ng・h/mL、AUC_{inf} が 3,158 及び 3,506 ng・h/mL であり、空腹時に対する食後の薬物動態パラメータの割合（最小二乗幾何平均値の比 [90% CI]）は、C_{max} 98.3% [90.7, 106.6]、AUC_t 112.4% [109.3, 115.6] 及び AUC_{inf} 112.0% [108.9, 115.1] であったことから、本剤の薬物動態に対する食事の影響は少ないと判断された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 日本人及び外国人を対象とした臨床薬理試験（CTD5.3.3.3.2：CC-10004-CP-018 試験〔20 年 月～20 年 月〕）

日本人、中国人及び白人健康成人（各 12 例）を対象とした 3 期クロスオーバー試験において、本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。

表 12 本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

人種 (各 12 例)	投与 用量	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _t (ng・h/mL)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
日本人	20 mg	221 ± 75	2.5 [1.0, 6.0]	5.5 ± 0.9	1,546 ± 326	1,563 ± 321	13.3 ± 2.9	106 ± 26
中国人		212 ± 72	2.5 [1.0, 4.0]	6.0 ± 1.4	1,686 ± 616	1,714 ± 624	13.0 ± 4.4	106 ± 20
白人		206 ± 53	2.5 [0.5, 6.0]	7.1 ± 2.3	1,811 ± 689	1,856 ± 740	12.5 ± 5.2	119 ± 35
日本人	40 mg	353 ± 88	3.5 [2.0, 6.0]	5.4 ± 0.9	2,960 ± 504	2,982 ± 505	13.8 ± 2.3	108 ± 29
中国人		329 ± 70	2.5 [1.0, 6.0]	6.2 ± 1.2	3,027 ± 886	3,062 ± 916	14.1 ± 3.9	123 ± 29
白人		386 ± 90	3.0 [1.0, 6.0]	7.3 ± 1.7	3,855 ± 1,455	3,920 ± 1,508	11.8 ± 4.9	117 ± 37

平均値 ± 標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

6.2.1.2 海外臨床薬理試験（CTD5.3.3.1.1：CC-10004-PK-001 試験〔20 年 月～ 月〕）

健康成人（40 例）を対象とした海外試験において、本剤を単回又は 5 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 13 のとおりであった。

表 13 本剤を単回又は 1 日 1 回反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与用量 (各 6 例)	測定時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _t (ng・h/mL)	C _{trough} (ng/mL)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
10 mg QD	単回	214 ± 63	1.0 [0.5, 2.0]	6.6 ± 1.3	1,097 ± 167	6.9 ± 4.3	147 ± 28	84 ± 21
	反復 (5 日目)	187 ± 57	2.0 [1.5, 2.5]	5.5 ± 1.8	1,019 ± 224	5.2 ± 2.8	171 ± 39	84 ± 42
20 mg QD	単回	366 ± 140	1.8 [1.0, 4.0]	4.6 ± 1.4	1,969 ± 749	8.9 ± 7.4	186 ± 68	71 ± 26
	反復 (5 日目)	446 ± 169	1.0 [1.0, 2.5]	4.6 ± 1.3	2,087 ± 857	6.5 ± 4.2	183 ± 68	73 ± 36
40 mg QD	単回	560 ± 193	2.1 [1.5, 3.0]	6.3 ± 2.1	3,500 ± 1,485	20.4 ± 9.3	215 ± 98	127 ± 103
	反復 (5 日目)	546 ± 306	2.8 [2.0, 3.0]	6.4 ± 3.6	3,542 ± 1,455	20.0 ± 11.8	219 ± 97	112 ± 53

平均値 ± 標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]、QD：1 日 1 回投与

6.2.1.3 海外臨床薬理試験（CTD5.3.3.1.3：CC-10004-PK-007 試験〔20 年 月～ 月〕）

健康成人（55 例）を対象とした海外試験において、本剤を 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータは表 14 のとおりであった。

表 14 本剤を 14 日間反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

投与用量 (各 9 例)	測定時期	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _t (ng・h/mL)	C _{trough} (ng/mL)	CL/F (mL/min)	Vz/F (L)
40 mg QD	1 日目 ^{a)}	436 ± 131	2.5 [1.5, 4.0]	7.0 ± 1.7	3,038 ± 1,199	—	238 ± 87	144 ± 63
	14 日目	582 ± 162	2.0 [1.5, 4.0]	7.3 ± 1.9	4,587 ± 1,975	50 ± 37	169 ± 67	104 ± 40
60 mg QD	1 日目 ^{a)}	520 ± 132	3.0 [2.0, 4.0]	8.3 ± 2.2	4,230 ± 1,627	—	241 ± 82	168 ± 67
	14 日目	571 ± 208	3.0 [3.0, 3.0]	8.5 ± 2.7	4,668 ± 2,078	52 ± 39	244 ± 78	176 ± 79
80 mg QD	1 日目	690 ± 275	4.0 [1.5, 8.0]	7.0 ± 2.0	6,183 ± 2,174	—	218 ± 87	125 ± 36
	14 日目	806 ± 253	3.0 [3.0, 4.0]	9.7 ± 4.5	6,362 ± 2,236	66 ± 30	235 ± 88	204 ± 134
40 mg BID	1 日目 ^{b)}	375 ± 116	3.0 [2.0, 6.0]	—	2,410 ± 635	—	—	—
	14 日目 ^{c)}	475 ± 111	3.0 [2.0, 8.0]	6.3 ± 1.5	3,577 ± 1,015	178 ± 84	201 ± 61	106 ± 30

平均値 ± 標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]、QD：1 日 1 回投与、BID：1 日 2 回投与

a) t_{1/2}、CL/F、Vz/F は 7 例のデータに基づく。

b) 初回投与後の薬物動態パラメータ。

c) 午後投与後の薬物動態パラメータ。

6.2.1.4 マスバランス試験（CTD5.3.3.1.2：CC-10004-PK-002 試験〔20 年 月〕）

健康成人（6 例）を対象とした海外試験において、 ^{14}C 標識体 20 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータが検討され、 $C_{\max}$ は 527.5 ng eq/mL、 AUC_t は 6,200.8 ng eq・h/mL、 $t_{1/2}$ は 50.4 時間であった。尿及び糞中への総放射能回収率は 97.1%（尿中：57.9%、糞中：39.2%）であり、尿中では 3 日目まで、糞中では 5 日目まで放射能の排泄が認められた。血漿中には主に未変化体（44.8%）及び M12（38.7%）（いずれも血漿中総放射能に対する割合）、尿中には主に M12（33.7%）、糞中には主に M9（7.7%）、M3（4.6%）及び未変化体（4.1%）が検出された（いずれも投与された総放射能に対する割合）。

血漿中放射能 AUC_t に対する全血中総放射能 AUC_t の比は 0.56 であり、本薬及び代謝物は血球に移行しにくいと考えられた。また、血漿中及び尿中に本薬の光学異性体（R 体）は検出されなかったことから、本薬が生体内で異性化反応を受ける可能性は低いと考えられた。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.3.5.6：CC-10004-PSOR-011 試験〔2013 年 7 月～2015 年 12 月〕）

乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、本剤を反復経口投与したとき、投与 20 週時の薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 乾癬患者に本剤を反復投与したときの定常状態（投与 20 週）時の薬物動態パラメータ

投与用量 (例数)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng・h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
20 mg BID (21 例)	318 ± 98	2.0 [1.0, 4.0]	4.7 ± 2.4 ^{a)}	2,081 ± 709	96 ± 49	10.8 ± 5.1 ^{a)}	73 ± 29 ^{a)}
30 mg BID (20 例)	391 ± 117	2.0 [1.0, 4.0]	4.2 ± 1.1 ^{b)}	2,571 ± 1,020	117 ± 79	13.6 ± 4.8 ^{b)}	87 ± 31 ^{b)}

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値〔範囲〕、BID：1 日 2 回投与

a) 11 例。

b) 13 例。

6.2.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.3.5.3：CC-10004-PSOR-005 試験〔2008 年 9 月～2015 年 5 月〕）

乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相試験において、本剤を反復経口投与したとき、投与 24 週時の薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。

表 16 乾癬患者に本剤を反復投与したときの定常状態（投与 24 週）時の本剤の薬物動態パラメータ

投与用量 (例数)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_t (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
10 mg BID (5 例)	254 ± 92	1.0 [1.0, 3.0]	7.6 ± 4.1	1,673 ± 664	7.3 ± 4.4	71 ± 58
20 mg BID (4 例)	248 ± 86	1.5 [1.0, 4.0]	11.5 ± 7.2	2,067 ± 369	9.9 ± 1.6	170 ± 127
30 mg BID (3 例)	679 ± 141	1.0 [0.5, 1.0]	8.2 ± 2.4	4,646 ± 1,539	6.9 ± 1.9	79 ± 21

平均値±標準偏差、 $t_{\max}$ ：中央値〔範囲〕、BID：1 日 2 回投与

6.2.3 母集団薬物動態／薬力学解析（CTD5.3.3.5.6）

乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）、健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（CC-10004-BA-001、CC-10004-BA-002、CC-10004-PK-008、CC-10004-PK-010、CC-10004-CP-022 及び CC-10004-CP-024 試験）及び乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-005 試験）及び海外第Ⅲ相試験（CC-10004-PSOR-008 試験）から得られた 517 例 5,752 測定点のデータを用いて、母集団薬物動態解析（NONMEM Version 7.3）が実施された。

一次吸収及び吸収ラグタイムを組み込んだ 1 コンパートメントモデルが基本モデルとして構築され、共変量³⁾探索の結果、CL/F に対して性、疾患、年齢及び人種、Vc/F に対して体重が選択され最終モデルとさ

³⁾ 共変量として、CL/F 及び Vc/F に対して年齢、性、体重、理想体重、除脂肪体重、人種（日本人又は外国人）、民族、疾患（乾癬患者又は健康及びその他の被験者）が検討された。

れた。最終モデルから推定された本剤の薬物動態パラメータ（個体間変動%）は CL/F : 9.25 L/h (38.0) 、 Vc/F : 115 L (27.1) 及び Ka : 1.83 h⁻¹ (83.4) であった。

最終モデルから推定された日本人及び外国人における定常状態の薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。

表 17 日本人及び外国人乾癬患者における定常状態時の薬物動態パラメータ（推定値）

投与用量	人種（例数）	C _{max} (ng/mL)	C _{trough} (ng/mL)	AUC _τ (ng・h/mL)
20 mg BID	日本人（121 例） ^{a)}	240 [107, 754]	87 [32, 383]	1,939 [925, 6,920]
	外国人（121 例） ^{b)}	248 [78, 622]	116 [11, 399]	2,185 [451, 6,295]
30 mg BID	日本人（120 例） ^{a)}	342 [185, 568]	120 [40, 251]	2,727 [1,348, 4,792]
	外国人（124 例） ^{b)}	377 [152, 620]	178 [64, 352]	3,337 [1,296, 5,777]

幾何平均値 [範囲]

a) CC-10004-PSOR-011 試験の被験者背景を基に推定。

b) CC-10004-PSOR-005 試験の被験者背景を基に推定。

また、母集団薬物動態解析結果及び有効性データ（PASI50 及び PASI75 達成率：1,433 例）を用いて、時間及びプラセボ効果を考慮した E_{max} モデルによる曝露量－反応関係解析が実施され、PASI50 を達成する E₅₀⁴⁾（AUC_{12h}）は 1,656 ng・h/mL、PASI75 を達成する E₅₀（AUC_{12h}）は 1,733 ng・h/mL と推定された。

6.2.4 内因性要因の検討

6.2.4.1 性及び年齢の影響（CTD5.3.3.3.4 : CC-10004-CP-024 試験〔2012 年 2 月～4 月〕）

健康成人を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 30 mg を単回経口投与したときの薬物動態に対する性及び年齢の影響が検討され、結果は表 18 のとおりであった。男性と比較して女性、非高齢者と比較して高齢者で曝露量が高くなる傾向が認められた。

申請者は、アプレミラスト併合解析の部分集団解析において、プラセボ群と比較して本剤群で 65 歳未満と比較して 65 歳以上、男性と比較して女性で消化器系障害関連事象が高い傾向が認められたものの、発現した有害事象の種類や重症度に大きな違いは認められていないこと、また、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現率が高い傾向が認められたものの、高齢者又は女性において一定の事象が発現する傾向も認められていないことから、現時点で、高齢者又は女性において安全性上のリスクが高まる可能性は示唆されていないと考える旨を説明している。

表 18 高齢者／非高齢者の男女における本剤 30 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

	年齢 (歳)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _τ (ng・h/mL)	CL/F (L/h)	Vz/F (L)
非高齢男性（8 例）	25～48	307 ± 56	2.5 [0.5, 5.0]	8.5 ± 2.2	2,702 ± 576	11.4 ± 2.5	137 ± 38
非高齢女性（10 例）	25～45	316 ± 102	2.3 [1.0, 5.0]	10.1 ± 2.8	3,117 ± 918	10.2 ± 3.5	155 ± 100
高齢男性（8 例）	66～75	299 ± 50	2.3 [1.0, 5.0]	7.6 ± 1.0	2,705 ± 686	11.8 ± 3.6	129 ± 42
高齢女性（10 例）	65～78	360 ± 108	4.0 [2.5, 5.1]	10.4 ± 2.8	4,080 ± 1,434	8.1 ± 3.5	116 ± 49

平均値 ± 標準偏差、t_{max} : 中央値 [範囲]

6.2.4.2 腎機能障害の影響（CTD5.3.3.4.2 : CC-10004-CP-022 試験〔2012 年 2 月～3 月〕、CTD5.3.3.3.3 : CC-10004-CP-019 試験〔2011 年 4 月～12 月〕、CTD5.3.3.3.5 : CC-10004-CP-029 試験〔2013 年 7 月～12 月〕）

⁴⁾ 本剤投与の最大効果の 50%の薬効を示す曝露量。

軽度、中等度及び重度の腎機能障害を有する被験者⁵⁾、腎機能以外の背景因子を統一させた被験者を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤 30 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 19 のとおりであった。正常腎機能被験者に対する中等度の腎機能障害被験者の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 [90% CI] は、 C_{max} : 87.5% [69.8, 109.7]、 AUC_{inf} : 122.1% [93.6, 159.3]、重度の腎機能障害被験者は、 C_{max} : 141.6% [102.9, 194.8]、 AUC_{inf} : 188.5% [132.5, 268.0] であった。また、主代謝物である M12 について、正常腎機能被験者に対する中等度の腎機能障害被験者の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 [90% CI] は、 C_{max} : 116.9% [81.9, 166.8]、 AUC_{inf} : 161.4% [122.8, 212.3]、重度の腎機能障害被験者は、 C_{max} : 142.9% [106.3, 192.1]、 AUC_{inf} : 291.7% [204.3, 416.4] であった。

表 19 腎機能障害を有する被験者における本剤 30 mg 単回投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V _Z /F (L)
軽度 (8 例) ^{a)}	265 (30)	3.0 [2.0, 4.0]	8.4 (19)	2,975 (21)	10.1 (21)	122 (13)
軽度対照 (8 例) ^{a)}	249 (17)	3.0 [2.0, 4.1]	8.1 (24)	3,464 (19)	8.7 (19)	102 (36)
中等度 (8 例) ^{a)}	182 (47)	3.5 [0.5, 8.0]	10.5 (40)	3,466 (67)	8.7 (67)	131 (49)
中等度対照 (8 例) ^{a)}	208 (32)	2.0 [1.0, 6.0]	8.3 (24)	2,838 (24)	10.6 (24)	127 (21)
重度 (8 例) ^{b)}	366 (35)	3.0 [1.0, 6.0]	11.8 (18)	5,425 (53)	5.5 (53)	95 (49)
重度対照 (7 例) ^{b)}	255 (40)	3.0 [2.0, 4.0]	9.4 (18)	2,879 (18)	10.4 (18)	140 (22)

幾何平均値 (CV%)、 t_{max} : 中央値 [範囲]、対照 : 腎機能以外の背景因子を統一した集団

a) CTD5.3.3.3.5 : CC-10004-CP-029 試験。

b) CTD5.3.3.3.3 : CC-10004-CP-019 試験。

6.2.4.3 肝機能障害の影響 (CTD5.3.3.3.1 : CC-10004-CP-011 試験 [20 年 月 ~ 20 年 月])

中等度 (Child-Pugh 7~9) 及び重度 (Child-Pugh 10~13) の肝機能障害を有する被験者 (各 8 例) 又は肝機能以外の背景因子を統一させた被験者 (16 例) を対象とした海外臨床薬理試験において、本剤を単回経口投与したときの薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。肝機能障害を有さない被験者に対する中等度の肝機能障害被験者の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 [90% CI] は、 C_{max} : 84.1% [59.7, 118.3]、 AUC_{inf} : 94.6% [66.8, 133.8]、重度の肝機能障害被験者は、 C_{max} : 65.1% [46.3, 91.6]、 AUC_{inf} : 98.4% [69.5, 139.2] であった。また、主代謝物である M12 について、正常肝機能被験者に対する中等度の肝機能障害被験者の薬物動態パラメータの幾何平均値の比 [90% CI] は、 C_{max} : 107.7% [76.6, 151.3]、 AUC_{inf} : 92.4% [72.1, 118.4]、重度の肝機能障害被験者は、 C_{max} : 89.2% [63.4, 125.3]、 AUC_{inf} : 87.8% [68.6, 112.6] であった。

表 20 肝機能障害を有する被験者における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

	投与 用量	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	V _Z /F (L)
中等度 (8 例)	30 mg	207 (43)	2.5 [1.0, 9.0]	10.0 (39)	2,897 (30)	10.4 (30)	150 (43)
中等度対照 (8 例)		246 (40)	2.3 [1.0, 6.0]	9.1 (23)	3,064 (55)	9.8 (55)	129 (36)
重度 (8 例)	20 mg	126 (62)	2.5 [1.0, 6.0]	12.4 (62)	1,968 (32)	10.2 (32)	181 (67)
重度対照 (8 例)		193 (29)	2.3 [1.5, 6.0]	8.0 (24)	2,000 (56)	10.0 (57)	115 (39)

幾何平均値 (CV%)、 t_{max} : 中央値 [範囲]、対照 : 肝機能以外の背景因子を統一した集団

6.2.5 薬物相互作用 (CTD5.3.3.4.4 : CC-10004-PK-005 試験 [20 年 月 ~ 月]、CTD5.3.3.4.3 : CC-10004-CP-025 試験 [2012 年 2 月 ~ 4 月]、CTD5.3.3.4.1 : CC-10004-CP-020 試験 [20 年 月 ~ 月]、CTD5.3.3.4.5 : CC-10004-PK-010 試験 [20 年 月 ~ 月])

非臨床薬物動態試験 (4.3.1.4 の項参照) において、本薬の代謝に CYP3A4 が関与することが示唆されたことを踏まえ、CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾール、CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシンと

⁵⁾ eGFR (mL/min/1.73m²) を基準として、軽度腎機能障害 : 60 以上 90 未満、中等度腎機能障害 : 30 以上 60 未満、重度腎機能障害 : 30 未満で定義された。

の薬物相互作用が検討された。また、本剤と経口避妊薬（エチニルエストラジオール／ノルゲスチメート配合剤）、メトトレキサートを併用したときの薬物相互作用が検討され、結果は表 21 及び 22 のとおりであった。申請者は、ケトコナゾールと本剤との併用により本薬の曝露量が約 36%増加したことについて、臨床試験における本薬曝露量の個体間変動を踏まえ、臨床的意義は少ないと考える旨を説明している。

表 21 本剤の曝露量に及ぼす併用薬の影響

併用薬 (用法・用量)	本剤の 用法・用量	例 数	投与方法	C _{max} (ng/mL)	AUC _t (ng・h/mL)	幾何平均値又は最小二乗幾何平均値の比 (%) [90% CI] (併用投与／本剤単独投与)	
						C _{max}	AUC _t 又はAUC _τ
ケトコナゾール 400 mg 1 日 1 回 5 日間	20 mg 単回	18	本剤単独	236 (29)	2,044 (32)	104.9 [92.2, 119.3]	136.8 [126.6, 147.7]
			併用	247 (31)	2,795 (32)		
リファンピシン 600 mg 単回静脈内投与 ^{a)}	30 mg 単回	21	本剤単独	290 (25)	3,070 (31)	113.1 [103.2, 123.9]	96.4 [88.6, 104.8]
			併用	331 (25)	2,940 (31)		
リファンピシン 600 mg 1 日 1 回 14 日間経口投与	30 mg 単回	21	本剤単独	290 (25)	3,070 (31)	56.8 [51.8, 62.3]	27.9 [25.6, 30.3]
			併用	166 (23)	850 (34)		
メトトレキサート 15 mg 単回投与	30 mg 1 日 2 回 5 日間	15	本剤単独	554 (35)	3,670 (54) ^{b)}	95.0 [87.9, 102.7]	99.3 [92.8, 106.2]
			併用	526 (42)	3,660 (57) ^{b)}		

幾何平均値 (CV%)

ケトコナゾール；CTD5.3.3.4.4：CC-10004-PK-005 試験、リファンピシン；CTD5.3.3.4.3：CC-10004-CP-025 試験、メトトレキサート；CTD5.3.3.4.5：CC-10004-PK-010 試験

a) 本剤投与 5 分後にリファンピシンを投与。

b) AUC_tで評価。

表 22 併用薬の曝露量に及ぼす本剤の影響

併用薬 (用法・用量)	本剤の 用法・ 用量	測定対象	例 数	投与 方法	C _{max} (ng/mL)	AUC _τ (ng・h/mL)	幾何平均値の比 (%) [90% CI] (併用薬単独投与／併用投与)	
							C _{max}	AUC _τ
エチニルエスト ラジオール／ノ ルゲスチメート 1 日 1 回 21 日間	30 mg 1 日 2 回 10 日間	エチニルエストラ ジオール	38	併用薬単独	132 (30) ^{c)}	1,213 (35) ^{d)}	91.3	88.8
			35	併用	121 (31) ^{c)}	1,063 (34) ^{d)}	[86.1, 96.9]	[83.6, 94.3]
		17-デアセチルノル ゲスチメート ^{a)}	38	併用薬単独	2.1 (22)	20.5 (25)	90.0	89.3
			35	併用	1.9 (19)	18.1 (22)	[85.0, 95.3]	[85.9, 92.8]
メトトレキサート 15 mg 単回	30 mg 1 日 2 回 5 日間	メトトレキサート	6	併用薬単独	411 (28)	1,650 (40)	99.5	100.4
				併用	396 (32)	1,670 (32)	[92.7, 106.8]	[92.9, 108.5]
		7-ヒドロキシメト トレキサート ^{b)}		併用薬単独	59 (50)	1,230 (47)	104.0	98.2
				併用	62 (40)	1,210 (38)	[92.8, 116.6]	[86.9, 111.1]

幾何平均値 (CV%)、

a) ノルゲスチメートの代謝物。

b) メトトレキサートの代謝物。

c) 単位：pg/mL。

d) 単位：pg・h/mL。

6.2.6 薬力学試験

6.2.6.1 QTc 間隔への影響 (CTD5.3.3.1.4：CC-10004-PK-008 試験 [20 年 月～ 月])

健康成人 (60 例) を対象とした海外二重盲検無作為化 4 期クロスオーバー試験において、本剤 30、50 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間反復投与したときの QTc への影響が検討され、陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg 群が設定された。

投与 5 日目のプラセボ群に対する本剤 30 及び 50 mg 群のベースラインからの QTcI⁶⁾の最小二乗平均値の変化量の差 [90% CI] (投与 23 時間後まで) は、30 mg 群で最大 -4.2 msec [-6.5, -1.8]、50 mg 群で最大 -4.6 msec [-6.9, -2.2] であった。プラセボ群に対するモキシフロキサシン群のベースラインからの QTcI の最小二乗平均値の変化量の差 [90% CI] は最大で 9.3 msec [5.9, 12.6] であった。また、QTcF⁷⁾

⁶⁾ 被験者毎に補正した RR 間隔に基づき算出した QTc 間隔。

⁷⁾ Fridericia 法により補正された QT 間隔。

のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）については、30 mg 群で最大 0.4 msec [−1.8, 2.6]、50 mg 群で最大 0.0 msec [−2.1, 2.2] であった。

なお、投与 5 日目の本剤 30 mg 群における C_{max} 及び AUC_{τ} （平均値 [範囲]）はそれぞれ、375 ng/mL [153, 717] 及び 2,402 ng·h/mL [1,161, 5,443]、50 mg 群における C_{max} 及び AUC_{τ} はそれぞれ、532 ng/mL [239, 1,062] 及び 3,700 ng·h/mL [1,632, 9,350] であった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態に対する民族差について

申請者は、本剤の薬物動態における民族的要因の影響について、以下のように説明している。

日本人、中国人及び白人の健康被験者を対象とした臨床薬理試験（CC-10004-CP-018 試験）において、本剤を単回経口投与したとき、白人に対する日本人の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90% CI] は本剤 20 mg で 104.9% [87.6, 125.6] 及び 88.9% [71.1, 111.3]、本剤 40 mg で 91.0% [76.0, 109.0] 及び 80.5% [64.3, 100.7] であった。また、表 17 のとおり、母集団薬物動態解析に基づく、本剤 30 mg を反復投与したときの日本人及び外国人乾癬患者における AUC_{τ} （平均値 [範囲]）は 2,727 [1,348, 4,792] 及び 3,337 [1,296, 5,777] ng·h/mL であり、日本人で本剤の曝露量が低い傾向が認められた。しかし、CC-10004-CP-018 試験においては、幾何平均値の比の 90% CI が 100%を含んでいたこと、乾癬患者を対象とした母集団薬物動態解析では、日本人の曝露量は外国人の範囲内であったことから、本剤の薬物動態に民族的要因の影響は顕著なものではないと考えた。

機構は、外国人と比較して日本人で本剤の曝露量が低い傾向が認められたものの、表 23 のとおり、本剤の有効性が明らかに日本人で劣る傾向は認められていないこと、有害事象の発現率に明らかな差異は認められていないこと（7.R.3 の項参照）から、臨床的に意義のある差異ではないと判断した。

表 23 投与 16 週時における PASI50、75、90 達成率及び sPGA 達成率（有効性解析対象集団、LOCF）

	CC-10004-PSOR-011 試験		CC-10004-PSOR-005 試験		CC-10004-PSOR-008、 CC-10004-PSOR-009 試験併合	
	プラセボ群	30 mg 群	プラセボ群	30 mg 群	プラセボ群	30 mg 群
PASI50 達成率	21.4 (18/84)	50.6 (43/85)	25.0 (22/88)	60.2 (53/88)	17.9 (75/419)	57.7 (482/836)
PASI75 達成率	7.1 (6/84)	28.2 (24/85)	5.7 (5/88)	40.9 (36/88)	5.5 (23/419)	31.7 (265/836)
PASI90 達成率	1.2 (1/84)	14.1 (12/85)	1.1 (1/88)	11.4 (10/88)	0.7 (3/419)	9.4 (79/836)
sPGA (0 又は 1) 達成率	8.8 (6/68)	29.6 (21/71)	12.6 (11/87)	33.7 (28/83)	4.1 (17/419)	21.3 (178/836)

%（例数）

6.R.2 腎機能又は肝機能障害を有する患者における薬物動態について

申請者は、腎機能障害又は肝機能障害が本剤の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明している。

本剤の薬物動態に対する腎機能障害の影響を検討した CC-10004-CP-019 及び CC-10004-CP-029 試験の検討から、正常腎機能被験者に対する軽度、中等度及び重度の腎機能障害被験者の AUC_{inf} の幾何平均値の比 [90% CI] はそれぞれ、85.9% [65.8, 112.0]、122.1% [93.6, 159.3] 及び 188.5% [132.5, 268.0] であり、腎機能障害の重症度に伴い本剤の曝露量は増加する傾向が認められた。尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験⁸⁾から、軽度及び中等度の腎機能障害を有する被験者における安全性について検討

⁸⁾ 本剤の臨床試験において、重度の腎機能障害を有する被験者は除外基準に設定された。

したところ、表 24 のとおり、安全性上の懸念は認められなかった。以上より、軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者において本剤の用量調節は不要と考える。

表 24 本剤 30 mg 投与例における腎機能毎の本剤の安全性

	PSOR Phase 3 Pool ^{a)}			PSA Phase 3 Pool ^{b)}		
	正常 (1,070例)	軽度障害 (103例)	中等度障害 (10例)	正常 (822例)	軽度障害 (136例)	中等度障害 (15例)
全有害事象	890 (83.2)	88 (85.4)	9 (90.0)	690 (83.9)	112 (82.4)	12 (80.0)
下痢	182 (17.0)	19 (18.4)	3 (30.0)	133 (16.2)	23 (16.9)	6 (40.0)
悪心	170 (15.9)	21 (20.4)	3 (30.0)	138 (16.8)	20 (14.7)	3 (20.0)
上気道感染	216 (20.2)	13 (12.6)	1 (10.0)	101 (12.3)	17 (12.5)	1 (6.7)
鼻咽頭炎	178 (16.6)	16 (5.5)	1 (10.0)	88 (10.7)	12 (8.8)	0
頭痛	76 (7.1)	7 (6.8)	2 (20.0)	102 (12.4)	19 (14.0)	1 (6.7)
重篤な有害事象 例数 (%)	88 (8.2)	17 (16.5)	4 (40.0)	123 (15.0)	27 (19.9)	1 (16.7)

a) CC-10004-PSOR-008及びCC-10004-PSOR-009試験の併合解析。

b) CC-1004-PSA-002、CC-1004-PSA-003、CC-1004-PSA-004及びCC-1004-PSA-005試験の併合解析。

一方、CC-10004-CP-019 試験において、正常腎機能被験者と比較して重度の腎機能障害を有する被験者の曝露量は約 2 倍であった。さらに、表 25 のとおり、母集団薬物動態解析の結果、正常腎機能の関節症性乾癬患者に本剤 30 mg を 1 日 2 回投与したときの曝露量と重度の腎機能障害を有する被験者に本剤 30 mg を 1 日 1 回投与したときの曝露量は概ね同様であることが推測されたことから、重度の腎機能障害を有する被験者において、本剤 30 mg 1 日 1 回投与に減量することが適切と考える。

表 25 正常腎機能患者又は重度の腎機能障害を有する被験者における本剤反復投与時の薬物動態パラメータ（推定値）

	C _{max} (ng/mL)	t _{1/2} (h)	AUC _{24h} (ng・h/mL)
正常腎機能乾癬患者 本剤 30 mg BID ^{a)}	450 [225, 781]	9.2 [6.2, 11.4]	8,167 [3,738, 14,940]
重度の腎機能障害を有する被験者 本剤 30 mg QD ^{b)}	533 [263, 924]	11.7 [9.3, 12.9]	7,991 [3,566, 14,903]

平均値 [90% CI]、BID：1 日 2 回投与、QD：1 日 1 回投与

a) C-10004-PSA-002 試験の試験成績に基づく母集団薬物動態により推定。

b) C-10004-CP-019 試験の試験成績に基づく母集団薬物動態により推定。

肝機能障害被験者を対象とした CC-10004-CP-011 試験において、重度の肝機能障害被験者及び正常肝機能被験者に本剤を投与したときの AUC_{inf}（幾何平均値）はそれぞれ 1,967.8 及び 2,000.2 ng・h/mL であり、同程度であったことから、肝機能障害を有する患者に本剤を投与するときに用量調節等は不要と考えた。

機構は、以下のように考える。

腎機能障害の程度に応じて本剤曝露量の上昇傾向が認められているものの、健康成人を対象とした臨床試験において本剤 30 mg 1 日 2 回投与を超える投与例（CC-10004-PK-001、CC-10004-PK-007 試験等）において臨床上問題となる事象は認められていない。また、米国及び欧州において重度の腎機能障害を有する乾癬患者に対して本剤 30 mg の 1 日 1 回投与が推奨されているものの、当該用法・用量に関する有効性及び安全性成績は得られておらず、リスク・ベネフィットバランスを判断することは困難である。以上を踏まえ、重度の腎機能障害を有する患者の用法・用量として、一律に本剤 30 mg の 1 日 1 回投与を推奨することは困難であるが、本剤を投与する際は、減量投与も考慮する等、慎重に投与し、本剤投与後の経過観察を十分に行うよう注意喚起することが必要と判断する。また、腎機能障害及び肝機能障害を有する患者における本剤の有効性及び安全性に関しては、引き続き情報収集が必要であると考える。

以上の機構の判断については、専門協議における検討を踏まえ判断したいと考える。

6.R.3 薬物相互作用について

申請者は、本剤と CYP3A4 誘導作用を有する薬剤又は CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との間に薬物動態学的相互作用が認められたことを踏まえ、本剤との併用が想定される既存の乾癬治療薬との薬物相互作用の可能性について、以下のように説明をしている。

本邦において、乾癬の全身療法として、主に生物製剤（ウステキヌマブ（遺伝子組換え）、アダリムマブ（遺伝子組換え）、インフリキシマブ（遺伝子組換え）、セクキヌマブ（遺伝子組換え）等）、副腎皮質ステロイド製剤、シクロスポリン等が使用されている

生物製剤は蛋白質分解酵素により分解されるため、本剤と直接的な薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考える。

副腎皮質ステロイド製剤として使用されているプレドニゾンは CYP3A4 により代謝されるが、CYP3A4 活性には影響しないため（J Clin Pharmacol 2014; 54: 1280-9）、プレドニゾンと本剤の間に薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

シクロスポリンは CYP3A4、P-gp、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 の阻害作用を有するが、CYP3A4 及び P-gp の阻害作用を有するケトコナゾールとの併用において、本剤の曝露量は臨床的に意義のある増加は示されておらず、また、*in vitro* 試験における検討で本剤は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなかった（4.5.2 の項参照）。

以上より、本剤と既存の乾癬治療薬との併用において、臨床薬理学的観点から、臨床上問題となるような薬物相互作用が起こる可能性は低いと考える。なお、本剤の薬物動態は CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用により影響を受けることから、CYP3A4 に対する誘導作用を有する薬剤との併用は添付文書等で注意喚起を行う予定である。

機構は、申請者の説明は理解するものの、併用薬の影響に関する検討は限られており、現時点で併用時の安全性について結論付けることは困難であることから（7.R.5.2 の項参照）、製造販売後調査等で更に情報収集する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした、国内第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-011試験）、海外第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-005試験）及び海外第Ⅲ相試験（CC-10004-PSOR-008及びCC-10004-PSOR-009試験）、並びに関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CC-10004-PSA-002、CC-10004-PSA-003、CC-10004-PSA-004及びCC-10004-PSA-005試験）の成績等が提出された。また、参考資料として、中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした海外臨床試験（CC-10004-PSOR-003及びCC-10004-PSOR-010試験）、関節症性乾癬患者を対象とした海外臨床試験（CC-10004-PSA-001試験）の成績等が提出された。

7.1 第Ⅰ相試験

7.1.1 第Ⅰ相試験（CTD5.3.3.1.3：CC-10004-PK-007試験〔20●●年●●月～●●月〕）

健康成人（目標例数 55 例）を対象に、本剤の安全性等を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検用量漸増試験が英国で実施された。

用法・用量は、本剤 40、60、80 を 1 日 1 回 14 日間（QD 群）、若しくは本剤 40 mg を 1 日 2 回 14 日間（BID 群）、又は本剤を投与 1～3 日目に 10 mg 1 日 1 回、4～6 日目に 20 mg 1 日 1 回、7～14 日目に 40 mg 1 日 1 回（漸増群）経口投与することと設定された。

無作為化された 55 例（各群 11 例、うちプラセボ各群 2 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、40 mg QD 群 7/9 例、60 mg QD 群 9/9 例、80 mg QD 群 9/9 例、40 mg BID 群 9/9 例、漸増群 8/9 例、プラセボ投与例 5/10 例に認められ、主な事象は表 26 のとおりであった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

中止に至った有害事象は、プラセボ投与例 1 例（歯痛）に認められた。

治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」）は、40 mg QD 群 7/9 例、60 mg QD 群 8/9 例、80 mg QD 群 9/9 例、40 mg BID 群 9/9 例、漸増群 6/9 例、プラセボ投与例 3/10 例に認められた。

表 26 いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	40 mg QD 群 (9 例)	60 mg QD 群 (9 例)	80 mg QD 群 (9 例)	40 mg BID 群 (9 例)	漸増群 (9 例)	プラセボ投与例 (10 例)
悪心	7 (78)	6 (67)	7 (78)	8 (89)	4 (44)	1 (10)
頭痛	3 (33)	4 (44)	6 (67)	8 (89)	6 (67)	1 (10)
下痢	2 (22)	3 (33)	1 (11)	1 (11)	1 (11)	0
浮動性めまい	1 (11)	2 (22)	3 (33)	3 (33)	0	1 (10)
上腹部痛	1 (11)	1 (11)	2 (22)	4 (44)	2 (22)	0
咽喉頭疼痛	1 (11)	0	0	0	2 (22)	1 (10)
疲労	0	2 (22)	1 (11)	2 (22)	0	0
嘔吐	0	0	4 (44)	1 (11)	1 (11)	0
血尿	0	0	2 (22)	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (11)	0	0	2 (20)
消化不良	0	0	0	2 (22)	0	0
下腹部痛	0	0	0	0	2 (22)	0
背部痛	0	0	0	0	2 (22)	0

例数 (%)

申請者は、上記の第 I 相試験（CC-10004-PK-007 試験）において、固定用量群と比較し、漸増群において消化器系障害関連事象の発現状況が低い傾向であったことを踏まえ、安全性の観点から漸増投与法を選択することが適切であると判断した旨を説明している。

7.2 第 II 相試験

7.2.1 海外第 II 相試験（CTD5.3.5.1.1 : CC-10004-PSOR-003 試験〔2006 年 4 月～2007 年 2 月〕）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び中等度から重度の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者⁹⁾（目標例数 255 例〔各群 85 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験がカナダ、ドイツ及びチェコで実施された。

用法・用量は、本剤 20 mg を 1 日 1 回、20 mg を 1 日 2 回又はプラセボを 12 週間経口投与することと設定された。

無作為化された 260 例（20 mg QD 群 87 例、20 mg BID 群 86 例、プラセボ群 87 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析集団、そのうち治験薬未投与の 1 例を除いた 259 例（20 mg QD 群 87 例、20 mg BID 群 85 例、プラセボ群 87 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は、20 mg QD 群 19.5%（17/87 例）、20 mg BID 群 12.9%（11/86 例）、プラセボ群 21.8%（19/87 例）に認められ、主な中止理由は有害事

⁹⁾ ①PASI スコア 10 点以上及び局面型皮疹が体表面積の 10%以上、②医師により全身療法又は光線療法が必要と判断された、を全て満たす被験者。

象（20 mg QD 群 5.7% [5/87 例]、20 mg BID 群 3.5% [3/86 例]、プラセボ群 8.0% [7/87 例]）、効果不十分（20 mg QD 群 5.7% [5/87 例]、20 mg BID 群 3.5% [3/86 例]、プラセボ群 5.7% [5/87 例]）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時における PASI75 達成率は、表 27 のとおりであり、プラセボ群と本剤 20 mg BID 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 12 週時における PASI50 及び 90 達成率は表 27 のとおりであった。

表 27 投与 12 週時における PASI50、75 及び 90 達成率（ITT、LOCF）

	20 mg QD 群	20 mg BID 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a) b)}	
				20 mg QD 群	20 mg BID 群
PASI50 達成率	27.6 (24/87)	57.0 (49/86)	23.0 (20/87)		
PASI75 達成率	10.3 (9/87)	24.4 (21/86)	10.3 (9/87)	0.0 [-9.1, 9.1] p=1.000	14.1 [3.0, 25.2] p=0.023
PASI90 達成率	2.3 (2/87)	14.0 (12/86)	5.7 (5/87)		

% (例数)

a) 連続修正したカイ二乗検定。

b) Bonferroni 法に基づき多重性を調整。

有害事象は、20 mg QD 群 67.8% (59/87 例)、20 mg BID 群 54.1% (46/85 例)、プラセボ群 59.8% (52/87 例) に認められ、主な事象は表 28 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、20 mg QD 群 1.1% (1/87 例、膝関節靱帯修復／半月板障害)、20 mg BID 群 1.2% (1/25 例、乾癬増悪)、プラセボ群 5.7% (5/87 例、アルコール症、パニック発作、乾癬増悪、リハビリテーション療法及び妊娠反応陽性) に認められ、パニック発作は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、20 mg QD 群 8.0% (7/87 例)、20 mg BID 群 3.5% (3/85 例)、プラセボ群 8.0% (7/87 例) に認められ、主な事象は頭痛（20 mg QD 群 3 例）であった。

副作用は、20 mg QD 群 29.9% (26/87 例)、20 mg BID 群 23.5% (20/85 例)、プラセボ群 25.3% (22/87 例) に認められた。

表 28 本剤群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	20 mg QD群 (87例)	20 mg BID群 (85例)	プラセボ群 (87例)
頭痛	16 (18.4)	11 (12.9)	9 (10.3)
鼻咽頭炎	12 (13.8)	12 (14.1)	12 (13.8)
下痢	9 (10.3)	5 (5.9)	2 (2.3)
そう痒症	5 (5.7)	4 (4.7)	5 (5.7)
疲労	5 (5.7)	1 (1.2)	5 (5.7)
悪心	3 (3.4)	5 (5.9)	0
関節痛	3 (3.4)	2 (2.4)	0
抗核因子陽性	3 (3.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
高血圧	3 (3.4)	0	0
咳嗽	1 (1.1)	3 (3.5)	1 (1.1)
四肢痛	0	3 (3.5)	0

例数 (%)

7.2.2 国内第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1.6：CC-10004-PSOR-011 試験〔2013 年 7 月～2015 年 12 月〕）

（ブリッジング試験）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び中等度から重度の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者¹⁰⁾（目標例数 246 例〔各群 82 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験が実施された。

本試験は 2 期（プラセボ対照期：投与後 16 週まで、本剤投与期：投与後 16 週以降 68 週まで）から構成され、用法・用量は、表 29 のとおり、漸増投与法により開始し、本剤 20、30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 16 週間経口投与することと設定された。投与 16 週時以降は、プラセボ群に割り付けられた被験者は本剤 20 mg 群又は 30 mg 群に再割り付けられ、再割り付け前に本剤群に割り付けられた被験者は同用法・用量で継続投与することと設定された。

表29 本剤群の漸増投与スケジュール

	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目 ^{b)}	投与5日目	投与6日目以降
朝 ^{a)}	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	30 mg
晩 ^{a)}	プラセボ	10 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg

a) 食事の規定はされず、およそ12時間間隔で投与することとされた。

b) 20 mg群は投与4日目以降、同用量が投与された。

関節症性乾癬の診断（有・無）、母集団薬物動態のための薬物濃度測定（有・無）及び標準的薬物動態解析のための薬物濃度測定（有・無）を層として無作為化された 254 例（20 mg 群 85 例、30 mg 群 85 例、プラセボ群 84 例）のうち、治験薬が投与された全例が mITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、mITT 集団が有効性解析集団とされた。

プラセボ対照期における中止例は、20 mg 群 18.8%（16/85 例）、30 mg 群 10.6%（9/85 例）、プラセボ群 14.3%（12/84 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（20 mg 群 11.8%〔10/85 例〕、30 mg 群 7.1%〔6/85 例〕、プラセボ群 3.6%〔3/84 例〕）及び効果不十分（20 mg 群 2.4%〔2/85 例〕、30 mg 群 2.4%〔2/85 例〕、プラセボ群 1.2%〔1/84 例〕）等であった。プラセボ対照期を完了した 217 例のうち 216 例（プラセボ／20 mg 群 36 例、プラセボ／30 mg 群 35 例、20 mg 継続群 69 例、30 mg 継続群 76 例）が本剤投与期に移行した。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における PASI75 達成率は、表 30 のとおりであり、プラセボ群と本剤 20 及び 30 mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 16 週時における PASI50、90 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、表 30 のとおりであった。

¹⁰⁾ ①スクリーニング及びベースライン時に PASI スコア 12 点以上及び局面型皮疹が体表面積の 10%以上を満たす、②局所療法が不適、又は一つ以上の局所療法を 4 週間施行した、を全て満たす被験者。

表 30 投与 16 週時における PASI50、75、90 達成率及び sPGA 達成率 (mITT、LOCF)

	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a)b)}	
				20 mg 群	30 mg 群
PASI50 達成率	41.2 (35/85)	50.6 (43/85)	21.4 (18/84)	19.7 [6.1, 33.4]	29.2 [15.4, 42.9]
PASI75 達成率	23.5 (20/85)	28.2 (24/85)	7.1 (6/84)	16.4 [5.8, 27.0] p=0.0032	21.1 [10.1, 32.1] p=0.0003
PASI90 達成率	7.1 (6/85)	14.1 (12/85)	1.2 (1/84)	5.9 [-0.1, 11.8]	12.9 [5.2, 20.7]
sPGA (0 又は 1) 達成率 ^{c)}	23.9 (17/71)	29.6 (21/71)	8.8 (6/68)	15.1 [3.1, 27.1]	20.8 [8.2, 33.3]

% (例数)

a) カイ二乗検定。

b) Hochberg 法により多重性を調整。

c) ベースライン時に sPGA スコアが 3 以上の被験者を対象とした解析。

プラセボ対照期における有害事象は、20 mg 群 57.6% (49/85 例)、30 mg 群 51.8% (44/85 例)、プラセボ群 41.7% (35/84 例) に認められ、主な事象は表 31 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 20 mg 群 4.7% (4/85 例、細菌性関節炎、脳出血、冠動脈狭窄、胆石症) に認められ、細菌性関節炎及び脳出血は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、20 mg 群 11.8% (10/85 例)、30 mg 群 7.1% (6/85 例)、プラセボ群 4.8% (4/84 例) に認められ、主な事象は乾癬 (20 mg 群 3 例、30 mg 群 4 例、プラセボ群 2 例) であった。

副作用は、20 mg 群 21.2% (18/85 例)、30 mg 群 29.4% (25/85 例)、プラセボ群 9.5% (8/84 例) に認められた。

表 31 プラセボ対照期に本剤群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	20 mg群 (85例)	30 mg群 (85例)	プラセボ群 (84例)
鼻咽頭炎	10 (11.8)	10 (11.8)	7 (8.3)
下痢	7 (8.2)	8 (9.4)	1 (1.2)
腹部不快感	1 (1.2)	6 (7.1)	1 (1.2)
乾癬	3 (3.5)	4 (4.7)	2 (2.4)
不眠症	4 (4.7)	2 (2.4)	0

例数 (%)

投与 72 週までの有害事象は、20 mg 投与例 77.7% (94/121 例)、30 mg 投与例 74.2% (89/120 例) に認められ、主な事象は表 32 のとおりであった。

死亡は、20 mg 投与例に 1 例 (転移性肺癌¹¹⁾) 認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、20 mg 投与例 9.1% (11/121 例、胆石症/胆管結石、結腸癌/転移性結腸癌/気胸、胆石症、転移性肺癌、うっ血性心不全/肺炎、細菌性関節炎、脳出血、冠動脈狭窄、椎間板突出、糖尿病及び腎梗塞)、30 mg 投与例 1.7% (2/120 例、歯周炎、眼圧上昇) に認められた。20 mg 投与例の転移性肺癌、結腸癌¹²⁾/転移性結腸癌、細菌性関節炎、脳出血、うっ血性心不全/肺炎は治験薬との因果関係は否定されず、転移性肺癌及び結腸癌/転移性結腸癌を除いて転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、20 mg 投与例 15.7% (19/121 例)、30 mg 投与例 8.3% (10/120 例) に認められ、主な事象は、乾癬 (20 mg 投与例 5 例、30 mg 投与例 5 例)、下痢 (20 mg 投与例 1 例、30 mg 投与例 2 例) であった。

¹¹⁾ 52 歳男性。34 年の喫煙歴あり。治験薬投与 197 日後に転移性肺癌と診断され、治験が中止されたが、254 日後に同事象により死亡した。担当医は治験薬との因果関係を否定できないと判定した。

¹²⁾ 66 歳男性。治験薬投与 276 日後に上行結腸、S 状結腸癌と診断され、279 日後に治験が中止された。356 日後に切除術が施行され S 状結腸領域のリンパ節転移が確認された。450 日後よりテガフル/ウラシルによる化学療法が開始され、525 日現在、結腸癌は回復中と担当医師の見解が示されている。

副作用は、20 mg 投与例 28.1% (34/121) 、30 mg 投与例 30.8% (37/120 例) に認められた。

表 32 投与 72 週までに本剤投与例で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	20 mg投与例 (121例)	30 mg投与例 (120例)
鼻咽頭炎	28 (23.1)	35 (29.2)
下痢	10 (8.3)	12 (10.0)
インフルエンザ	6 (5.0)	3 (2.5)
乾癬	5 (4.1)	5 (4.2)
関節痛	5 (4.1)	2 (1.7)
挫傷	5 (4.1)	2 (1.7)
背部痛	4 (3.3)	5 (4.2)
不眠症	4 (3.3)	3 (2.5)
高血圧	4 (3.3)	2 (1.7)
腹部不快感	3 (2.5)	8 (6.7)
節足動物咬傷	3 (2.5)	4 (3.3)
毛包炎	2 (3.5)	5 (4.2)
湿疹	2 (1.7)	5 (4.2)
蕁麻疹	2 (1.7)	4 (3.3)
接触性皮膚炎	2 (1.7)	5 (4.2)
足部白癬	1 (0.8)	5 (4.2)
頭痛	1 (0.8)	5 (4.2)
筋肉痛	0	4 (3.3)

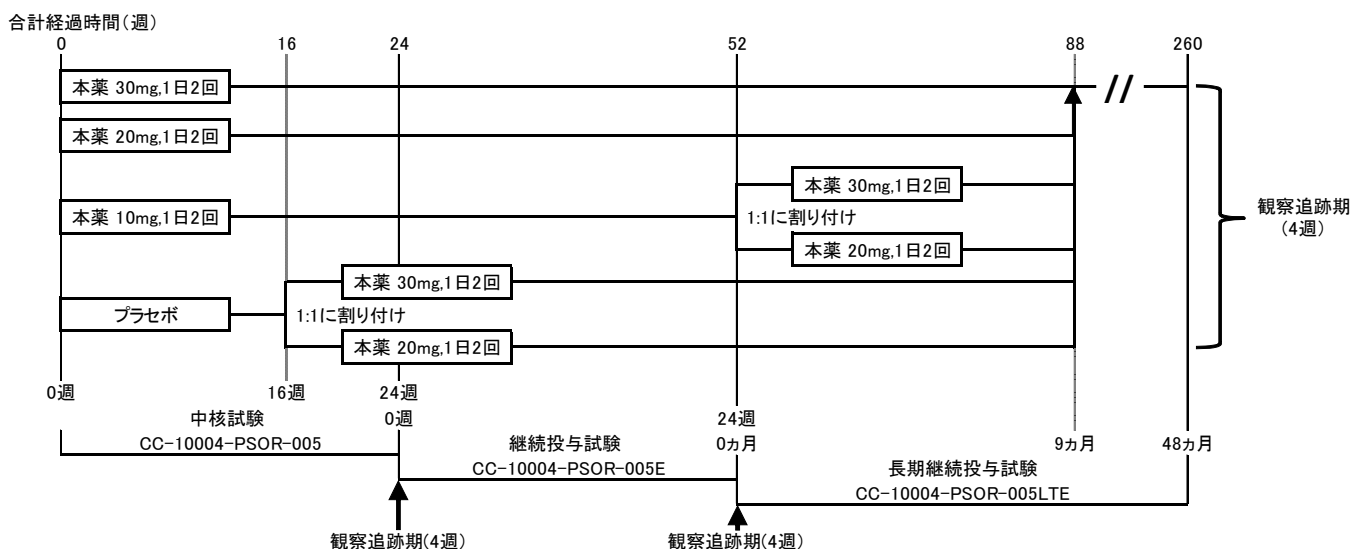
例数 (%)

7.2.3 海外第Ⅱ相試験（CTD5.3.5.1.2：CC-10004-PSOR-005-E-LTE 試験〔2008 年 9 月～2015 年 5 月（2011 年 7 月データカットオフ）〕（ブリッジング対象試験）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び中等度から重度の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者¹³⁾（目標例数 348 例〔各群 87 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国及びカナダで実施された。

本試験は 3 期（中核試験パート：16 週のプラセボ対照期及び 8 週の実薬投与期、継続投与パート：投与後 24 週以降 52 週まで、長期投与パート：投与後 52 週以降最大 5 年）から構成され、用法・用量は、表 33 のとおり、漸増投与法により開始し、図 3 のとおり、本剤 10、20、30 mg 又はプラセボを投与することと設定された。なお、本申請においては投与 88 週までの成績が提出された。

¹³⁾ ①スクリーニングの 6 カ月以上前から、PASI スコア 12 点以上及び局面型皮疹が体表面積の 10%以上、②医師により全身療法又は光線療法が必要と判断された、を全て満たす被験者。



主要評価時期は投与 16 週時と設定され、16 週時にプラセボ群の被験者は本剤 20 mg 又は 30 mg 群に再割り付けされた。投与 52 週時に本剤 10 mg 群の患者は本剤 20 mg 又は 30 mg 群に再割り付けされた。

図3 CC-10004-PSOR-005-E-LTE 試験の用法・用量及び投与スケジュール

表33 CC-10004-PSOR-005-E-LTE試験における本剤の漸増投与スケジュール

	投与1日目	投与2日目	投与3日目	投与4日目	投与5日目以降
朝 ^{a)}	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	30 mg
晩 ^{a)}	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	30 mg

10 mg群は投与2日目以降、20 mg群は投与3日目以降、同用量が投与された。

a) 食事の規定はされず、およそ12時間間隔で投与された。

無作為化された 352 例（10 mg 群 89 例、20 mg 群 87 例、30 mg 群 88 例、プラセボ群 88 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団、そのうち治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた。プラセボ対照期における中止例は、10 mg 群 11.2%（10/89 例）、20 mg 群 24.1%（21/87 例）、30 mg 群 20.5%（18/88 例）、プラセボ群 18.2%（16/88 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（10 mg 群 1.1%〔1/89 例〕、20 mg 群 9.2%〔8/87 例〕、30 mg 群 11.4%〔10/88 例〕、プラセボ群 5.7%〔5/88 例〕）、効果不十分（10 mg 群 3.4%〔3/89 例〕、20 mg 群 2.3%〔2/87 例〕、30 mg 群 2.3%〔2/88 例〕及びプラセボ群 4.5%〔4/88 例〕）等であった。16 週間のプラセボ対照期を完了した 287 例のうち、280 例（プラセボ／20 mg 群 34 例、プラセボ／30 mg 群 36 例、10 mg 継続群 77 例、20 mg 継続群 66 例、30 mg 継続群 67 例）が試験を継続し、投与 24 週を完了した 253 例のうち 209 例（プラセボ／20 mg 群 27 例、プラセボ／30 mg 群 27 例、10 mg 継続群 47 例、20 mg 継続群 50 例、30 mg 継続群 58 例）が継続投与パートに移行した。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における PASI75 は、表 34 のとおりであり、プラセボ群と 20 mg 群及び 30 mg 群との各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 16 週時における PASI50、90 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、表 34 のとおりであった。

表 34 投与 16 週時における PASI50、75、90 達成率及び sPGA 達成率 (ITT、LOCF)

	10 mg 群	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a)b)}		
					10 mg 群	20 mg 群	30 mg 群
PASI50 達成率	38.2 (34/89)	47.1 (41/87)	60.2 (53/88)	25.0 (22/88)	13.2 [-0.4, 26.8]	22.1 [8.3, 36.0]	35.2 [21.6, 48.9]
PASI75 達成率	11.2 (10/89)	28.7 (25/87)	40.9 (36/88)	5.7 (5/88)	5.6 [-2.6, 13.7] p=0.1846	23.1 [12.4, 33.7] p<0.0001	35.2 [23.9, 46.6] p<0.0001
PASI90 達成率	4.5 (4/88)	9.2 (8/87)	11.4 (10/88)	1.1 (1/88)	3.4 [-1.5, 8.2]	8.1 [1.6, 14.5]	10.2 [3.2, 17.2]
sPGA (0 又は 1) 達成率 ^{c)}	10.5 (9/86)	25.0 (20/80)	33.7 (28/83)	12.6 (11/87)	-2.2 [-11.7, 7.3]	12.4 [0.6, 24.1]	21.1 [8.8, 33.4]

% (例数)

a) カイ二乗検定。

b) プラセボ群と 20 mg 群、30 mg 群、10 mg 群との対比較の順に階層が設定された固定階層検定法により多重性を調整。

c) ベースライン時に sPGA スコアが 3 以上の被験者を対象として解析した。

プラセボ対照期における有害事象は、10 mg 群 66.3% (59/89 例)、20 mg 群 77.0% (67/87 例)、30 mg 群 81.8% (72/88 例) 及びプラセボ群 64.8% (57/88 例) に認められ、主な事象は表 35 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群に 1 例 (突然死) 認められた。

重篤な有害事象は、20 mg 群 3.4% (3/87 例、蜂巣炎、乾癬、腎結石症)、30 mg 群 4.5% (4/88 例、妊娠 2 例、前立腺癌、心筋梗塞)、プラセボ群 2.3% (2/88 例、蕁麻疹、突然死) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、10 mg 群 2.2% (2/89 例)、20 mg 群 9.2% (8/87 例)、30 mg 群 13.6% (12/88 例)、プラセボ群 5.7% (5/88 例) に認められ、主な事象は悪心 (20 mg 群 3 例、30 mg 群 2 例) であった。

副作用は、10 mg 群 22.5% (20/89 例)、20 mg 群 26.4% (23/87 例)、30 mg 群 36.4% (32/88 例)、プラセボ群 12.5% (11/88 例) に認められた。

表 35 プラセボ対照期に本剤群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	10 mg群 (89例)	20 mg群 (87例)	30 mg群 (88例)	プラセボ群 (88例)
悪心	10 (11.2)	13 (14.9)	17 (19.3)	7 (8.0)
上気道感染	9 (10.1)	11 (12.6)	14 (15.9)	4 (4.5)
鼻咽頭炎	8 (9.0)	7 (8.0)	5 (5.7)	7 (8.0)
下痢	6 (6.7)	6 (6.9)	12 (13.6)	4 (4.5)
頭痛	5 (5.6)	8 (9.2)	7 (8.0)	5 (5.7)
不眠症	4 (4.5)	1 (1.1)	1 (1.1)	0
緊張性頭痛	3 (3.4)	2 (2.3)	14 (15.9)	7 (8.0)
副鼻腔炎	3 (3.4)	0	3 (3.4)	2 (2.3)
ウイルス性上気道感染	2 (2.2)	8 (9.2)	7 (8.0)	8 (9.1)
リンパ節症	2 (2.2)	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
疲労	2 (2.2)	0	4 (4.5)	3 (3.4)
消化不良	1 (1.1)	5 (5.7)	4 (4.5)	2 (2.3)
胃腸炎	1 (1.1)	4 (4.6)	5 (5.7)	3 (3.4)
擦過傷	1 (1.1)	2 (2.3)	3 (3.4)	1 (1.1)
関節痛	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
気管支炎	1 (1.1)	3 (3.4)	1 (1.1)	1 (1.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.1)	0	3 (3.4)	0
嘔吐	0	3 (3.4)	4 (4.5)	1 (1.1)
血沈検査	0	3 (3.4)	4 (4.5)	0
筋肉痛	0	3 (3.4)	2 (2.3)	0
乾癬	0	3 (3.4)	0	1 (1.1)
外傷後疼痛	0	1 (1.1)	3 (3.4)	0
食欲減退	0	0	3 (3.4)	1 (1.1)

例数 (%)

投与 88 週までの有害事象は、10 mg 投与例 75.3% (67/89 例)、20 mg 投与例 80.2% (97/121 例)、30 mg 投与例 88.7% (110/124 例) に認められ、主な事象は表 36 のとおりであった。死亡は本剤投与例において認められなかった。

重篤な有害事象は、10 mg 投与例 1.1% (1/89 例、筋肉内出血)、20 mg 投与例 6.6% (8/121 例、蜂巣炎、不安／狭心症、膵炎、乾癬、筋骨格系胸痛、腎結石症、精巣上体炎、コンパートメント症候群／半月板障害／脛骨骨折)、30 mg 投与例 4.8% (6/124 例、前立腺癌及び妊娠各 2 例、心筋梗塞及び喘息各 1 例) に認められ、20 mg 投与例の精巣上体炎のみ治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、10 mg 投与例 5.6% (5/89 例)、20 mg 投与例 9.1% (11/121 例)、30 mg 投与例 12.1% (15/124 例) に認められ、主な事象は、悪心 (10 mg 投与例 1 例、20 mg 投与例 4 例、30 mg 投与 2 例) であった。

副作用は、10 mg 投与例 25.8% (23/89 例)、20 mg 投与例 25.6% (31/121 例)、30 mg 群 36.3% (45/124 例) に認められた。

表 36 投与 88 週までの本剤投与例で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	10 mg投与例 (89例)	20 mg投与例 (121例)	30 mg投与例 (124例)
上気道感染	14 (45.7)	19 (15.7)	24 (19.4)
悪心	12 (13.5)	20 (16.5)	28 (22.6)
鼻咽頭炎	10 (11.2)	9 (7.4)	13 (10.5)
ウイルス性上気道感染	7 (7.9)	13 (10.7)	12 (9.7)
頭痛	7 (7.9)	13 (10.7)	11 (8.9)
下痢	7 (7.9)	9 (7.4)	16 (12.9)
肉離れ	5 (5.6)	5 (4.1)	7 (5.6)
副鼻腔炎	5 (5.6)	3 (2.5)	6 (4.8)
胃腸炎	4 (4.5)	7 (5.8)	7 (5.6)
緊張性頭痛	4 (4.5)	4 (3.3)	18 (14.5)
リンパ節症	4 (4.5)	3 (2.5)	2 (1.6)
不眠症	4 (4.5)	1 (0.8)	3 (2.4)
関節痛	3 (3.4)	6 (5.0)	5 (4.0)
背部痛	3 (3.4)	3 (2.5)	5 (4.0)
末梢性浮腫	3 (3.4)	3 (2.5)	3 (2.4)
関節捻挫	3 (3.4)	2 (1.7)	1 (0.8)
熱傷	3 (3.4)	1 (0.8)	0
ウイルス感染	2 (2.2)	5 (4.1)	0
気管支炎	2 (2.2)	4 (3.3)	1 (0.8)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	2 (2.2)	4 (3.3)	1 (0.8)
尿路感染	2 (2.2)	3 (2.5)	4 (3.2)
片頭痛	2 (2.2)	2 (1.7)	5 (4.0)
口腔咽頭痛	2 (2.2)	2 (1.7)	4 (3.2)
疲労	2 (2.2)	1 (0.8)	4 (3.2)
嘔吐	1 (1.1)	8 (6.6)	5 (4.0)
消化不良	1 (1.1)	6 (5.0)	8 (6.5)
筋肉痛	1 (1.1)	6 (5.0)	2 (1.6)
口腔ヘルペス	1 (1.1)	4 (3.3)	1 (0.8)
咳嗽	1 (1.1)	3 (2.5)	5 (4.0)
鼻炎	1 (1.1)	1 (0.8)	4 (3.2)
血沈亢進	0	4 (3.3)	6 (4.8)
インフルエンザ	0	4 (3.3)	5 (4.0)
外傷後疼痛	0	4 (3.3)	4 (3.2)
食欲減退	0	0	4 (3.2)

例数 (%)

7.2.4 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.1.7 : CC-10004-PSA-001 試験 [2007 年 3 月～2009 年 5 月])

関節症性乾癬患者¹⁴⁾（目標例数 204 例〔各群 68 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がドイツ、カナダ等の 5 カ国で実施された。

用法・用量は、投与 1～3 日目は本剤 10 mg 1 日 1 回、投与 4～7 日目は本剤 20 mg 1 日 1 回より投与開始し、本剤 20 mg を 1 日 2 回（20 mg BID）、40 mg を 1 日 1 回（40 mg QD）、又はプラセボを 12 週間反復投与することと設定された。投与 12 週以降は、プラセボ群に割り付けられた被験者は 20 mg BID 群又は 40 mg QD 群に再割付けされ、再割付け前に本剤群に割り付けられた被験者は同用法・用量で、24 週まで投与することと設定された。

無作為化された 204 例（20 mg BID 群 69 例、40 mg QD 群 67 例、プラセボ群 68 例）のうち、治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団、全例が ITT 集団¹⁵⁾とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。投与 12 週までの中止例は、20 mg BID 群 20.3%（14/69 例）、40 mg QD 群 10.4%（7/67 例）、プラセボ群 26.5%（18/68 例）に認められ、主な中止理由は grade 2 以上の有害事象（20 mg BID 群 5.8%〔4/67 例〕、40 mg QD 群 4.5%〔3/67 例〕、プラセボ群 2.9%〔2/68 例〕）、効果不十分（20 mg BID 群 2.9%〔2/67 例〕、プラセボ群 10.3%〔7/68 例〕）等であった。12 週間の治験薬投与を完了した 165 例のうち 126 例（20 mg BID 群 40 例、40 mg QD 群 46 例、プラセボ群 40 例）が継続投与又は再割付けされた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時の ACR20 は、表 37 のとおりであり、プラセボ群と 20 mg BID 群及び 40 mg QD 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた。また、副次評価項目である投与 12 週時の ACR50 及び 70 改善率は表 37 のとおりであった。

表 37 投与 12 週時における ACR20、50 及び 70 改善率（ITT、LOCF）

	20 mg BID 群	40 mg QD 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a) b)}	
				20 mg BID 群	40 mg QD 群
ACR20 改善率	43.5 (30/69)	35.8 (24/67)	11.8 (8/68)	31.7 [17.7, 45.7] p<0.001	24.1 [10.3, 37.9] p=0.002
ACR50 改善率	17.4 (12/69)	13.4 (9/67)	2.9 (2/68)		
ACR70 改善率	5.8 (4/69)	7.5 (5/67)	1.5 (1/68)		

%（例数）

a) 連続修正した両側カイ二乗検定。

b) Bonferroni法により多重性を調整。

投与 12 週までの有害事象は、20 mg BID 群 85.5%（59/69 例）、40 mg QD 群 86.6%（58/67 例）、プラセボ群 80.9%（55/68 例）に認められ、主な事象は表 38 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、20 mg BID 群 5.8%（4/69 例、洞性頻脈、胆道仙痛／高ビリルビン血症、椎間板変性症、パートナーの妊娠）、プラセボ群 5.9%（4/68 例、転倒、悪心／嘔吐、悪心／平衡障害、関節痛）に認められ、プラセボ群の悪心 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、20 mg BID 群 14.5%（10/69 例）、40 mg QD 群 9.0%（6/67 例）、プラセボ群 10.3%（7/68 例）に認められ、主な事象は乾癬性関節症（20 mg BID 群 4.3%〔3/67 例〕、40 mg QD 群 1.5%〔1/67 例〕、プラセボ群 5.9%〔4/68 例〕）であった。

副作用は、20 mg BID 群 37.7%（26/69 例）、40 mg QD 群 40.3%（27/67 例）、プラセボ群 38.2%（26/68 例）に認められた。

¹⁴⁾ ①Moll & Wright の診断基準を満たす、②スクリーニング時及びベースライン時に、関節圧痛 3 カ所以上及び関節腫脹 3 カ所以上を有する、③リウマトイド因子が 30 IU/mL 以下、を全て満たす被験者。

¹⁵⁾ 無作為化され、ベースライン時に ACR の項目が 1 項目以上評価された被験者。

表 38 投与 12 週までに本剤群で 3 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	20 mg BID 群 (69 例)	40 mg QD 群 (67 例)	プラセボ群 (68 例)
下痢	14 (20.3)	18 (26.9)	6 (8.8)
頭痛	13 (18.8)	15 (22.4)	11 (16.2)
悪心	12 (17.4)	15 (22.4)	12 (17.6)
鼻咽頭炎	8 (11.6)	8 (11.9)	12 (17.6)
上部腹痛	7 (10.1)	4 (6.0)	3 (4.4)
片頭痛	6 (8.7)	2 (3.0)	0
疲労	5 (7.2)	11 (16.4)	6 (8.8)
嘔吐	4 (5.8)	4 (6.0)	4 (5.9)
浮動性めまい	3 (4.3)	7 (10.4)	3 (4.4)
乾癬性関節症	3 (4.3)	2 (3.0)	6 (8.8)
腹痛	3 (4.3)	2 (3.0)	1 (1.5)
消化不良	3 (4.3)	1 (1.5)	3 (4.4)
回転性めまい	3 (4.3)	0	1 (1.5)
そう痒症	2 (2.9)	5 (7.5)	1 (1.5)
上気道感染	1 (1.4)	4 (6.0)	0
副鼻腔炎	1 (1.4)	3 (4.5)	1 (1.5)
関節損傷	1 (1.4)	3 (4.5)	0
背部痛	1 (1.4)	2 (3.0)	4 (5.9)
インフルエンザ	0	3 (4.5)	1 (1.5)

例数 (%)

投与 12 週以降 24 週までの有害事象は、20 mg BID 群 72.5% (29/40 例)、40 mg QD 群 65.2% (30/46 例)、プラセボ/20 mg BID 群 55.0% (11/20 例)、プラセボ/40 mg QD 群 80.0% (16/20 例) に認められ、主な事象は表 39 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、20 mg BID 群 7.5% (3/40 例、口腔新生物/前立腺新生物、変形性関節症/滑膜炎、高血圧性心疾患)、40 mg QD 群 4.3% (2/46 例、皮膚有棘細胞癌、パーキンソン病)、プラセボ/20 mg BID 群 5.0% (1/20 例、腹部膿瘍/創傷感染)、プラセボ/40 mg QD 群 5.0% (1/20 例、脛骨骨折) に認められ、プラセボ/20 mg BID 群の腹部膿瘍は治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、20 mg BID 群 5.0% (2/40 例)、40 mg QD 群 6.5% (3/46 例)、プラセボ/20 mg BID 群 15.0% (3/20 例) に認められた。

副作用は、20 mg BID 群 20.0% (8/40 例)、40 mg QD 群 26.1% (12/46 例)、プラセボ/20 mg BID 群 20.0% (4/20 例)、プラセボ/40 mg QD 群 20.0% (4/20 例) に認められた。

表 39 投与 12 週以降 24 週までに本剤群で 3 例以上の発現が認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	20 mg BID 群 (40 例)	40 mg QD 群 (46 例)	プラセボ/20 mg BID 群 (20 例)	プラセボ/40 mg QD 群 (20 例)
鼻咽頭炎	7 (17.5)	7 (15.2)	3 (15.0)	6 (30.0)
頭痛	5 (12.5)	2 (4.3)	1 (5.0)	0
鼻炎	3 (7.5)	0	0	0
下痢	2 (5.0)	3 (6.5)	0	4 (20.0)
悪心	1 (2.5)	4 (8.7)	1 (5.0)	5 (25.0)

例数 (%)

7.3 第Ⅲ相試験

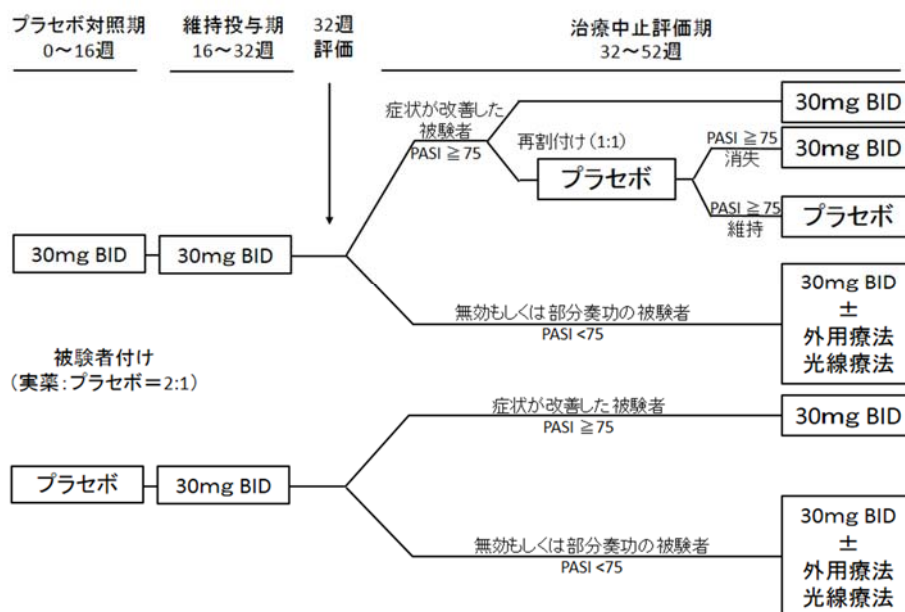
7.3.1 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.3：CC-10004-PSOR-008 試験〔2010 年 9 月～継続中（2011 年 11 月 データカットオフ）〕）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び中等度から重度の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者¹⁶⁾（目標例数 825 例〔30 mg 群 550 例、プラセボ群 275 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全

¹⁶⁾ ①スクリーニング時及びベースライン時に PASI スコア 12 点以上、局面型皮疹が体表面積の 10%以上、sPGA スコア 3 点以上、②医師により全身療法又は光線療法が必要と判断された、を全て満たす被験者。

性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ等の8カ国で実施された。

本試験は4期（プラセボ対照期：0～16週、維持投与期：16～32週、治療中止評価期：32～52週、長期安全評価期：52週～最大5年）から構成され、用法・用量は、表29のとおり漸増投与法により開始し、図4のとおり、本剤30mg又はプラセボを投与することと設定された。なお、本申請では投与52週までの成績が提出された。



主要評価時期は16週時と設定され、16週以降は、プラセボ群に割り付けられた被験者に本剤30mgが投与された。本剤群に割り付けられ32週時にPASI75を達成した被験者は本剤又はプラセボに再割り付けされた。投与32週時にPASI75達成しなかった被験者については、担当医の判断により外用療法や光線療法が追加された。BID：1日2回経口投与

図4 CC-10004-PSOR-008 試験の用法・用量及び投与スケジュール

無作為化された844例（30mg群562例、プラセボ群282例）全例がFASとされ、FASが有効性解析集団、そのうち治験薬が投与された842例（30mg群560例、プラセボ群282例）が安全性解析対象集団とされた。プラセボ対照期における中止例は、30mg群10.5%（59/562例）、プラセボ群11.7%（33/282例）に認められ、主な中止理由は有害事象（30mg群4.1%〔23/562例〕、プラセボ群1.8%〔5/282例〕）及び同意撤回（30mg群2.1%〔12/562例〕、プラセボ群3.2%〔9/282例〕）等であった。

プラセボ対照期を完了した752例のうち739例（30mg/30mg群494例、プラセボ/30mg群245例）が維持投与期に移行し、うち607例（30mg/30mg群399例、プラセボ/30mg群208例）が治療中止評価期に移行した。30mg/30mg群399例のうち、PASIが75%以上改善した154例（30mg/30mg/30mg群77例及び30mg/30mg/プラセボ群77例）が無作為化され、PASIの改善が75%未満であった245例が本剤30mg投与を継続した。また、プラセボ/30mg群で治療中止評価期に登録された208例のうち、PASIが75%以上改善した91例が本剤30mg投与を継続し、PASIの改善が75%未満であった117例が外用療法又は光線療法併用下で本剤30mg投与を継続した。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における PASI 75 達成率は、表 40 のとおりであり、プラセボ群と 30 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 30 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 16 週時における PASI50、90 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、表 40 のとおりであった。

表 40 投与 16 週時における PASI50、75、90 達成率及び sPGA 達成率（FAS、LOCF）

	30 mg 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a)}
PASI50 達成率	58.7 (330/562)	17.0 (48/282)	41.7 [35.7, 47.7]
PASI75 達成率	33.1 (186/562)	5.3 (15/282)	27.8 [23.1, 32.5] p<0.0001
PASI90 達成率	9.8 (55/562)	0.4 (1/282)	9.4 [6.9, 12.0]
sPGA（0 又は 1）達成率	21.7 (122/562)	3.9 (11/282)	17.8 [13.7, 21.9]

%（例数）

a) カイ二乗検定。

プラセボ対照期において有害事象は、30 mg 群 69.3%（388/560 例）、プラセボ群 55.7%（157/282 例）に認められ、主な事象は表 41 のとおりであった。

死亡は、30 mg 群 1 例（心不全¹⁷⁾）及びプラセボ群 1 例（自殺既遂¹⁸⁾）に認められ、心不全は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は、30 mg 群 2.1%（12/560 例、肺炎、小球性貧血／急性心筋梗塞、一過性脳虚血発作、起立性低血圧、鼠径ヘルニア／末梢動脈閉塞性疾患、慢性閉塞性肺疾患、腹痛／発熱、蕁麻疹、心拍数増加、脳振盪、多発性外傷／交通事故、心不全）、プラセボ群 2.8%（8/282 例、鼠径ヘルニア、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、肛門癌、自殺既遂、胆嚢炎／肺炎／血中ビリルビン増加、失神、上室性頻脈、心筋梗塞）に認められ、30 mg 群の心不全、一過性脳虚血発作、小球性貧血及び肺炎は治験薬との因果関係は否定されなかった。

中止に至った有害事象は、30 mg 群 5.2%（29/560 例）、プラセボ群 3.2%（9/282 例）に認められ、主な事象は悪心（30 mg 群 10 例、プラセボ群 1 例）、下痢（30 mg 群 7 例、プラセボ群 1 例）、頭痛 30 mg（30 mg 群 3 例）、消化不良（30 mg 群 3 例）であった。

副作用は、30 mg 群 40.0%（224/560 例）、プラセボ群 20.6%（58/282 例）に認められた。

表 41 プラセボ対照試験期に本剤群で 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	30 mg 群 (560 例)	プラセボ群 (282 例)
下痢	105 (18.8)	20 (7.1)
悪心	88 (15.7)	19 (6.7)
上気道感染	57 (10.2)	21 (7.4)
鼻咽頭炎	41 (7.3)	23 (8.2)
緊張性頭痛	41 (7.3)	12 (4.3)
頭痛	31 (5.5)	13 (4.6)
疲労	17 (3.0)	3 (1.1)
嘔吐	17 (3.0)	2 (0.7)
消化不良	17 (3.0)	1 (0.4)

例数 (%)

¹⁷⁾ 30 歳女性。肥満のリスク因子あり。スクリーニング時の BMI は 35.1。本剤 30 mg 投与 111 日後にベッド上で死亡しているのが発見された。本剤は 104 日間投与されていた。剖検では急性心不全と一致する肺うっ血及び両側の浮腫が認められたが、他に異常は認められなかった。

¹⁸⁾ 28 歳女性。既往に双極性障害、うつ病、不眠症、自殺企図があり。プラセボ投与 55 日後に銃を用いて自殺した。担当医師は、治験薬との因果関係をなしと判断した。

投与 52 週までの有害事象は、本剤投与例の 78.7% (633/804 例) に認められ、主な事象は表 42 のとおりであった。維持投与期及び治療中止評価期において、死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与例の 4.2% (34/804 例) に認められ、3 例以上に認められた事象は、冠動脈疾患 0.4% (3/804 例) 及び腎結石症 0.4% (3/804 例) であった。また、本剤投与終了後に、本剤との因果関係が否定されなかった直腸癌が 1 例¹⁹⁾認められた。

中止に至った有害事象は、本剤投与例の 7.3% (59/804 例) に認められ、主な事象は悪心 1.7% (14/804 例)、下痢 1.2% (10/804 例)、乾癬 0.7% (6/804 例)、嘔吐 0.5% (4/804 例)、頭痛、緊張性頭痛及び消化不良各 0.4% (3/804 例) であった。

副作用は、本剤投与例の 42.3% (340/804 例) に認められた。

表 42 投与 52 週までに本剤投与例で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤投与例 (804 例)
下痢	150 (18.7)
上気道感染	143 (17.8)
悪心	123 (15.3)
鼻咽頭炎	108 (13.4)
緊張性頭痛	77 (9.6)
頭痛	52 (6.5)
関節痛	37 (4.6)
背部痛	36 (4.5)
副鼻腔炎	36 (4.5)
胃腸炎	33 (4.1)
嘔吐	33 (4.1)
高血圧	32 (4.0)
疲労	28 (3.5)
片頭痛	27 (3.4)
咳嗽	26 (3.2)
消化不良	26 (3.2)

例数 (%)

7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.4 : CC-10004-PSOR-009 試験 [2010 年 11 月～継続中 (2011 年 11 月 データカットオフ)])

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び中等度から重度の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者²⁰⁾ (目標例数 405 例 [30 mg 群 270 例、プラセボ群 135 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ等の 9 カ国で実施された。

¹⁹⁾ 55 歳男性。下痢、血便、下腹部痛のため投与 288 日で投与中止。プラセボ対照期ではプラセボが投与され、その後本剤 30 mg が 142 日間投与された。投与終了 34 日後の下部消化管内視鏡検査にて直腸癌と診断され、病変は切除不能であった。化学療法と放射線療法が施行されたが、未回復である。担当医師は本剤との関連性をありと判断した。

²⁰⁾ ①スクリーニング時及びベースライン時に PASI スコア 12 点以上、局面型皮疹が体表面積の 10%以上、sPGA スコア 3 点以上、②医師により全身療法又は光線療法が必要と判断された、を全て満たす被験者。

プラセボ対照期
0～16週

維持投与期
16～32週

32週
評価

治療中止評価期
32～52週

30mg BID

30mg BID

奏功もしくは
部分奏功の
被験者
PASI ≥ 50

再割付け (1:1)

プラセボ

PASI ≥ 50
消失

30mg BID

30mg BID

プラセボ

PASI ≥ 50
維持

無効の被験者
PASI < 50

30mg BID
±
外用療法
光線療法

被験者付け
(実薬: プラセボ = 2:1)

プラセボ

30mg BID

奏功もしくは部分奏功の被験者
PASI ≥ 50

30mg BID

無効の被験者
PASI < 50

30mg BID
±
外用療法
光線療法

図5 CC-10004-PSOR-009 試験の用法・用量及び投与スケジュール

プラセボ対照期を完了した 351 例のうち 342 例（プラセボ/30 mg 群 108 例、30 mg/30 mg 群 234 例）が維持投与期に移行し、うち 277 例（プラセボ/30 mg 群 96 例、30 mg/30 mg 群 181 例）が治療中止評価期に移行した。30 mg/30 mg 群 181 例のうち PASI が 50%以上改善した 123 例（30 mg/30 mg/30 mg 群 61 例及び 30 mg/30 mg/プラセボ群 62 例）が無作為化され、PASI の改善が 50%未満であった 58 例が本剤 30 mg 投与を継続した。また、プラセボ/30 mg 群で治療中止評価期に登録された 96 例のうち PASI が 50%以上改善した 79 例が本剤 30mg 投与を継続し、PASI の改善が 50%未満であった 17 例が外用療法又は光線療法を併用下で本剤 30 mg 投与を継続した。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の PASI75 達成率は、表 43 のとおりであり、プラセボ群と 30 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 30 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 16 週時における PASI50、90 達成率及び sPGA (0 又は 1) 達成率は、表 43 のとおりであった。

表 43 16 週時における PASI50、75、90 達成率及び sPGA 達成率 (FAS、LOCF)

	30 mg 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a)}
PASI50 達成率	55.5 (152/274)	19.7 (27/137)	35.8 [26.9, 44.7]
PASI75 達成率	28.8 (79/274)	5.8 (8/137)	23.0 [16.3, 29.6] p<0.0001
PASI90 達成率	8.8 (24/274)	1.5 (2/137)	7.3 [3.4, 11.2]
sPGA (0 又は 1) 達成率	20.4 (56/274)	4.4 (6/137)	16.1 [10.2, 21.9]

% (例数)

a) カイ二乗検定。

プラセボ対照期における有害事象は、30 mg 群 68.0% (185/272 例)、プラセボ群 60.3% (82/136 例) に認められ、主な事象は表 44 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、30 mg 群 1.8% (5/272 例、嚥下障害、乾癬性関節症、痛風、自殺企図、人格障害／乾癬／腹痛)、プラセボ群 2.2% (3/136 例、失神、動悸、非心臓性胸痛) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、30 mg 群 5.5% (15/272 例)、プラセボ群 5.1% (7/136 例) に認められ、主な事象は悪心 (30 mg 群 3 例)、乾癬 (30 mg 群 2 例、プラセボ群 3 例)、頭痛 (30 mg 群 2 例) であった。

副作用は、30 mg 群 39.0% (106/272 例)、プラセボ群 21.3% (29/136 例) に認められた。

表 44 プラセボ対照試験期に本剤群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	30mg群 (272例)	プラセボ群 (136例)
悪心	50 (18.4)	9 (6.6)
下痢	43 (15.8)	8 (5.9)
鼻咽頭炎	20 (7.4)	6 (4.4)
緊張性頭痛	20 (7.4)	2 (1.5)
頭痛	17 (6.3)	1 (0.7)
嘔吐	14 (5.1)	5 (3.7)
上気道感染	13 (4.8)	6 (4.4)
腹痛	9 (3.3)	3 (2.2)

例数 (%)

投与 52 週までの有害事象は、本剤投与例の 77.9% (296/380 例) に認められ、主な事象は表 45 のとおりであった。

死亡は、治療中止評価期に 1 例 (頭蓋内出血²¹⁾) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤投与例の 4.7% (18/380 例) に認められ、主な事象は乾癬増悪 0.5% (2/380 例) であった。

中止に至った有害事象は、本剤投与例の 7.1% (27/380 例) に認められ、主な事象は悪心及び乾癬各 0.8% (3/380 例)、頭痛及び体重減少各 0.5% (2/380 例) であった。

副作用は、本剤投与例の 39.7% (151/380 例) に認められた。

²¹⁾ 51 歳女性。本剤 30 mg を 224 日後まで投与され、その後はプラセボを投与された。投与 353 日後に床の上で無反応の状態で見えられ、病院に搬送され、354 日目に脳死と診断された。担当医師は治験薬との関連性はなしと判断した。

表 45 投与 52 週までに本剤投与例で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本剤投与例 (380 例)
悪心	63 (16.6)
下痢	55 (14.5)
鼻咽頭炎	55 (14.5)
上気道感染	35 (9.2)
緊張性頭痛	29 (7.6)
嘔吐	24 (6.3)
頭痛	22 (5.8)
背部痛	20 (5.3)
尿路感染	17 (4.5)
消化不良	16 (4.2)
関節痛	15 (3.9)
気管支炎	14 (3.7)
片頭痛	13 (3.4)
上腹部痛	12 (3.2)
乾癬	12 (3.2)
四肢痛	12 (3.2)

例数 (%)

7.3.3 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.5：CC-10004-PSOR-010 試験〔2012 年 10 月～継続中（2014 年 7 月 データカットオフ）〕）

中等度から重度の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び中等度から重度の局面型皮疹を有する関節症乾癬患者²²⁾（目標例数 240 例〔各群 80 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、チェコ共和国等の 11 カ国で実施された。

用法・用量は、本剤 30 mg を 1 日 2 回（表 31 のとおり、漸増投与法により開始）、エタネルセプト（遺伝子組換え）（以下、「ETN」）を週 1 回 50 mg 又はプラセボを 16 週間投与することと設定された。16 週以降は全例に対して本剤 30 mg を 1 日 2 回投与することと設定され、投与 32 週時に治験担当医師により効果不十分と判断された症例に対しては局所療法又は光線療法の追加が可能とされた。なお、本申請においては投与 16 週までの成績が提出された。

無作為化された 250 例（30 mg 群 83 例、ETN 群 83 例、プラセボ群 84 例）のうち治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団、全例が mITT 集団²³⁾とされ、mITT 集団が有効性解析集団とされた。投与 16 週までの中止例は、30 mg 群 7.2%（6/83 例）、ETN 群 2.4%（2/83 例）、プラセボ群 10.7%（9/84 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（30 mg 群 2.4%〔2/83 例〕、ETN 群 1.2%〔1/83 例〕、プラセボ群 2.4%〔2/84 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の PASI75 達成率は、表 46 のとおりであり、プラセボ群と 30 mg 群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 30 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 16 週時における PASI50、90 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率は、表 46 のとおりであった。

²²⁾ ①スクリーニング時及びベースライン時に PASI スコア 12 点以上、局面型皮疹が体表面積の 10%以上、sPGA スコア 3 点以上、②一種類以上の乾癬に対する既存の全身療法に対して効果不十分、不耐容又は禁忌である、③医師により全身療法又は光線療法が必要と判断された、④乾癬に対する生物製剤による治療歴がない、を全て満たす被験者。

²³⁾ ①治験薬が投与された、②ベースライン時に PASI スコアの評価がされた、③治験薬投与後に PASI スコアが評価された、を全て満たす集団。

表 46 投与 16 週時における PASI50、75、90 達成率及び sPGA 達成率 (mITT、LOCF)

	30 mg 群	ETN 群	プラセボ群	30 mg 群とプラセボ群との 群間差 [95% CI] p 値 ^{a)}	ETN 群とプラセボ群との 群間差 [95% CI] p 値 ^{a)b)}
PASI50 達成率	62.7 (52/83)	83.1 (69/83)	33.3 (28/84)	29.4 [14.9, 43.9]	49.8 [36.9, 62.7]
PASI75 達成率	39.8 (33/83)	48.2 (40/83)	11.9 (10/84)	27.5 [14.9, 40.1] p<0.0001	35.9 [23.3, 48.5] p<0.0001
PASI90 達成率	14.5 (12/83)	20.5 (17/83)	3.6 (3/84)	10.6 [2.0, 19.2]	16.6 [7.2, 26.1]
sPGA (0 または 1) 達成率 ^{c)}	21.7 (18/83)	28.9 (24/83)	3.6 (3/84)	18.0 [8.4, 27.7]	25.2 [14.8, 35.5]

% (例数)

a) BMI (30 以上、30 未満) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。

b) プラセボ群と本剤群の対比較において統計学的に有意な結果が得られた場合に検定を行う階層手順にて多重性を調整。

投与 16 週までの有害事象は、30 mg 群 69.9% (58/83 例)、ETN 群 53.0% (44/83 例)、プラセボ群 59.5% (50/84 例) に認められ、主な事象は表 47 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、30 mg 群 3.6% (3/83 例、肺炎／敗血症、動悸、吐血)、ETN 群 1.2% (1/83 例、肺炎／咯血) に認められ、30 mg 群の動悸を除いて治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれの事象も転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、30 mg 群 3.6% (3/83 例)、ETN 群 2.4% (2/83 例)、プラセボ群 2.4% (2/84 例) に認められ、2 例以上に発現した事象は認められなかった。

副作用は、30 mg 群 33.7% (28/83 例)、ETN 群 25.3% (21/83 例)、プラセボ群 26.2% (22/84 例) に認められた。

表 47 本剤群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	30 mg群 (83例)	ETN群 (83例)	プラセボ群 (84例)
頭痛	11 (13.3)	5 (6.0)	5 (6.0)
悪心	9 (10.8)	4 (4.8)	2 (2.4)
下痢	9 (10.8)	1 (1.2)	7 (8.3)
上気道感染	6 (7.2)	2 (2.4)	2 (2.4)
緊張性頭痛	5 (6.0)	3 (3.6)	4 (4.8)
鼻咽頭炎	4 (4.8)	8 (9.6)	8 (9.5)
鼻炎	4 (4.8)	4 (4.8)	1 (1.2)
歯痛	4 (4.8)	2 (2.4)	2 (2.4)
嘔吐	4 (4.8)	2 (2.4)	2 (2.4)
口腔咽頭痛	4 (4.8)	1 (1.2)	0
乾癬性関節症	4 (4.8)	0	2 (2.4)
咳嗽	3 (3.6)	4 (4.8)	3 (3.6)
背部痛	3 (3.6)	3 (3.6)	3 (3.6)
関節痛	3 (3.6)	3 (3.6)	2 (2.4)
発熱	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)
尿路感染	3 (3.6)	0	2 (2.4)

例数 (%)

7.3.4 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.8 : CC-10004-PSA-002 試験 [2010 年 6 月～継続中 (2012 年 10 月データカットオフ)])

DMARD 投与で効果不十分な関節症性乾癬患者²⁴⁾ (目標例数 495 例 [各群 165 例]) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、カナダ等の 13 カ国で実施された。

用法・用量は、表 29 のとおり、漸増投与法により開始し、本剤 20 mg、30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 24 週間反復投与することと設定された。投与 16 週時に腫脹関節数又は圧痛関節数が 20%以上改善しなかつた。

²⁴⁾ ①スクリーニング時に CASPAR の基準を満たす、②DMARD による治療にもかかわらず、及びベースライン時に関節圧痛 3 カ所以上及び関節腫脹 3 カ所以上を有する、を全て満たす被験者。

ったプラセボ群の被験者は 20 mg 群又は 30 mg 群のいずれかに盲検下で再割付けされ、投与 16 週時に腫脹関節数又は圧痛関節数が 20%以上改善しなかった本剤群の被験者は同用量の本剤が継続投与された。投与 24 週以降は、プラセボ群に割り付けられた被験者は 20 mg 群又は 30 mg 群に再割付けされ、本剤群に割り付けられた被験者は同用法・用量で継続投与することと設定された。なお、本申請では投与 52 週までの試験成績が提出された。

無作為化された 504 例（20 mg 群 168 例、30 mg 群 168 例、プラセボ群 168 例）全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団、そのうち治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた。

投与 24 週までの中止例は、本剤 20 mg 群 13.1%（22/168 例）、30 mg 群 11.9%（20/168 例）、プラセボ群 10.7%（18/168 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（20 mg 群 4.8% [8/168 例]、30 mg 群 6.0% [10/168 例]、プラセボ群 6.5% [11/168 例]）及び効果不十分（20 mg 群 3.0% [5/168 例]、30 mg 群 2.4% [4/168 例]、プラセボ群 2.4% [4/168 例]）等であった。投与 24 週を完了した 444 例のうち 428 例（20 mg 群 210 例、30 mg 群 218 例）が引き続き本剤投与を継続した。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 改善率は、表 48 のとおりであり、プラセボ群と 20 mg 及び 30 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 20 mg 及び 30 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 16 週時の ACR50 及び 70 改善率は、表 48 のとおりであった。

表 48 投与 16 週時における ACR20、50 及び 70 改善率（FAS、NRI）

	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a) b)}	
				20 mg 群	30 mg 群
ACR20 改善率	30.4 (51/168)	38.1 (64/168)	19.0 (32/168)	11.3 [2.2, 20.4] p=0.0166	19.0 [9.7, 28.3] p=0.0001
ACR50 改善率	15.5 (26/168)	16.1 (27/168)	6.0 (10/168)	9.5 [3.0, 16.0]	10.3 [3.7, 16.8]
ACR70 改善率	6.0 (10/168)	4.2 (7/168)	1.2 (2/168)	4.8 [0.8, 8.7]	3.1 [-0.4, 6.5]

%（例数）

a) DMARDの使用（有・無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定。

b) Hochberg法により多重性を調整。

投与 24 週までの有害事象は、20 mg 群 60.1%（101/168 例）、30 mg 群 61.3%（103/168 例）、プラセボ群 48.2%（81/168 例）に認められ、主な事象は表 49 のとおりであった。

死亡は、20 mg 群 1 例（多臓器不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、20 mg 群 4.8%（8/168 例、うつ血性心不全、急性心筋梗塞、子宮付属器嚢胞／子宮内膜症、手根管症候群、胆石症、うつ病、多臓器不全²⁵⁾、自殺企図）、30 mg 群 5.4%（9/168 例、関節炎、心房細動、乳癌²⁶⁾、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、クロストリジウム感染、深部静脈血栓症／低血圧、悪心／嘔吐、肺炎）、プラセボ群 4.2%（7/168 例、急性心筋梗塞／うつ血性心不全／左室機能不全、狭心症／胃腸出血、蜂巣炎、高血圧クリーゼ、前立腺癌、思考異常、細菌性創感染）に認められた。このうち、30 mg 群のクロストリジウム感染、悪心／嘔吐、肺炎、プラセボ群の思考異常、高血圧クリーゼは治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

²⁵⁾ 52 歳女性。既往に肥満と慢性胃炎及び十二指腸炎があり。ビタミン B12 欠乏性貧血から多臓器不全を発現し、本剤 30 mg 投与 73 日後に死亡。治験担当医師は本剤との関連性はなしと判断した。

²⁶⁾ 58 歳女性。本剤 30 mg 投与 58 日後に定期検診にて右乳房の腫瘍を指摘され、61 日目までで治験中止となった。右乳房切除術が施行され、事象は回復と判断された。治験担当医師は治験薬との関連性はなしと判断した。

中止に至った有害事象は、20 mg 群 6.0% (10/168 例)、30 mg 群 7.1% (12/168 例)、プラセボ群 4.8% (8/168 例) に認められ、主な事象は下痢 (30 mg 群 2.4% [4/168 例]、プラセボ群 1.8% [3/168 例])、悪心 (20 mg 群 1.2% [2/168 例]、30 mg 群 1.8% [3/168 例]、プラセボ群 1.2% [2/168 例]) 等であった。

副作用は、20 mg 群 32.1% (54/168 例)、30 mg 群 41.7% (70/168 例)、プラセボ群 19.0% (32/168 例) に認められた。

表 49 投与 24 週までに本剤群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	20 mg群 (168例)	30 mg群 (168例)	プラセボ群 (168例) ^{a)}
下痢	19 (11.3)	32 (19.0)	4 (2.4)
頭痛	17 (10.1)	18 (10.7)	8 (4.8)
悪心	16 (9.5)	31 (18.5)	11 (6.5)
上気道感染	10 (6.0)	7 (4.2)	6 (3.6)
鼻咽頭炎	6 (3.6)	8 (4.8)	5 (3.0)
高血圧	6 (3.6)	2 (1.2)	2 (1.2)
食欲減退	5 (3.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
うつ病	5 (3.0)	1 (0.6)	1 (0.6)
消化不良	4 (2.4)	5 (3.0)	4 (2.4)
上部腹痛	3 (1.8)	7 (4.2)	2 (1.2)
嘔吐	2 (1.2)	8 (4.8)	1 (0.6)
腹痛	1 (0.6)	8 (4.8)	4 (2.4)
胃食道逆流性疾患	1 (0.6)	5 (3.0)	1 (0.6)
片頭痛	1 (0.6)	5 (3.0)	0

例数 (%)

a) 早期離脱した被験者において投与 16 週までに発現した事象も含む。

投与 52 週までの有害事象は、20 mg 投与例 66.9% (164/245 例)、30 mg 投与例 71.0% (174/245 例) に認められ、主な事象は表 50 のとおりであった。投与 24 週以降に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、20 mg 投与例 5.7% (14/245 例)、30 mg 投与例 7.8% (19/245 例) に認められ、20 mg 投与例又は 30 mg 投与例のいずれかで 2 例以上認められた事象は、急性心筋梗塞 (20 mg 投与例 2 例) であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

中止に至った有害事象は、20 mg 投与例 6.5% (16/245 例)、30 mg 投与例 9.4% (23/245 例) に認められ、主な事象は悪心 (20 mg 投与例 1.2% [3/245 例]、30 mg 投与例 1.6% [4/245 例])、下痢 (30 mg 投与例 2.4% [6/245 例])、頭痛 (20 mg 投与例 0.8% [2/245 例]、30 mg 投与例 1.6% [4/245 例]) 等であった。

副作用は、20 mg 投与例 31.4% (77/245 例)、30 mg 投与例 44.1% (108/245 例) に認められた。

表 50 投与 52 週までにいずれかの本剤投与例の 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	20 mg投与例 (245例)	30 mg投与例 (245例)
下痢	27 (11.0)	47 (19.2)
悪心	24 (9.8)	35 (14.3)
頭痛	22 (9.0)	24 (9.8)
上気道感染	19 (7.8)	14 (5.7)
鼻咽頭炎	17 (6.9)	16 (6.5)
高血圧	10 (4.1)	9 (3.7)
副鼻腔炎	10 (4.1)	8 (3.3)
胃食道逆流性疾患	8 (3.3)	10 (4.1)
胃腸炎	8 (3.3)	6 (2.4)
腹痛	6 (2.4)	10 (4.1)
消化不良	5 (2.0)	10 (4.1)
上腹部痛	5 (2.0)	8 (3.3)
関節痛	4 (1.6)	8 (3.3)
嘔吐	3 (1.2)	10 (4.1)
例数 (%)		

7.3.5 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.9：CC-10004-PSA-003 試験〔2010 年 9 月～継続中（2012 年 12 月デ ータカットオフ）〕）

DMARD 投与で効果不十分な関節症性乾癬患者²⁷⁾（目標例数 495 例〔各群 165 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がチェコ、米国等の 16 カ国で実施された。

用法・用量は、表 29 のとおり、漸増投与法により投与開始し、本剤 20 mg、30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 24 週間反復投与することと設定された。投与 16 週時に腫脹関節数又は圧痛関節数が 20%以上改善しなかったプラセボ群の被験者は 20 mg 群又は 30 mg 群のいずれかに盲検下で再割付けされ、投与 16 週時に腫脹関節数又は圧痛関節数が 20%以上改善しなかった本剤群の被験者は同用量の本剤が継続投与された。投与 24 週以降は、プラセボ群に割り付けられた被験者は 20 mg 群又は 30 mg 群に再割付けされ、本剤群に割り付けられた被験者は同用法・用量で継続投与することと設定された。なお、本申請では投与 52 週までの試験成績が提出された。

無作為化された 484 例（20 mg 群 163 例、30 mg 群 162 例、プラセボ群 159 例）全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団、そのうち治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団とされた。

投与 24 週までの中止例は、20 mg 群 12.3% (20/163 例)、30 mg 群 12.3% (20/162 例)、プラセボ群 10.1% (16/159 例) に認められ、主な中止理由は効果不十分（20 mg 群 1.8% [3/163 例]、30 mg 群 3.1% [5/162 例]）及び同意撤回（20 mg 群 1.2% [2/163 例]、30 mg 群 1.9% [3/162 例]、プラセボ群 1.3% [2/159 例]）等であった。投与 24 週を完了した 428 例のうち 410 例（20 mg 群 207 例、30 mg 群 203 例）が引き続き本剤の投与を継続した。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 改善率は、表 51 のとおりであり、プラセボ群と 20 mg 及び 30 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 20 mg 及び 30 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 16 週時の ACR50 及び 70 改善率は、表 51 のとおりであった。

²⁷⁾ ①スクリーニング時に CASPAR の基準を満たす、②DMARD による治療にもかかわらず、関節圧痛 3 カ所以上及び関節腫脹 3 カ所以上を有する、を全て満たす被験者。

表 51 投与 16 週時における ACR20、50 及び 70 改善率 (FAS, NRI)

	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a) b)}	
				20 mg 群	30 mg 群
ACR20 改善率	37.4 (61/163)	32.1 (52/162)	18.9 (30/159)	18.7 [9.1, 28.2] p=0.0002	13.4 [4.0, 22.7] p=0.0060
ACR50 改善率	14.7 (24/163)	10.5 (17/162)	5.0 (8/159)	9.8 [3.4, 16.1]	5.6 [-0.2, 11.3]
ACR70 改善率	3.7 (6/163)	1.2 (2/162)	0.6 (1/159)	3.1 [0.0, 6.2]	0.6 [-1.5, 2.7]

% (例数)

a) DMARDの使用 (有・無) を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定。

b) Hochberg法により多重性を調整。

投与 24 週までの有害事象は、20 mg 群 65.0% (106/163 例)、30 mg 群 59.3% (96/162 例)、プラセボ群 45.3% (72/159 例) に認められ、主な事象は表 52 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、20 mg 群 3.7% (6/163 例、不安／うつ病／動悸／多汗症、下痢、胃炎、心筋虚血、卵巣嚢胞、回転性めまい)、30 mg 群 2.5% (4/162 例、頭痛／高血圧、機能性子宮出血、椎間板障害／緊張性頭痛／高血圧性心疾患、腱損傷)、プラセボ群 1.9% (3/159 例、糖尿病性ニューロパチー、椎間板突出、四肢損傷) に認められた。このうち、20 mg 群の不安／うつ病／動悸／多汗症、下痢、胃炎、30 mg 群の頭痛については、治験薬との因果関係が否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。

中止に至った有害事象は、20mg 群 3.1% (5/163 例)、30mg 群 7.4% (12/162 例)、プラセボ群 1.9% (3/159 例) に認められ、主な事象は悪心 (20 mg 群 1.2% [2/163 例]、30 mg 群 3.1% [5/162 例])、下痢 (20 mg 群 0.6% [1/163 例]、30 mg 群 2.5% [4/162 例])、頭痛 (30 mg 群 2.5% [4/162 例]、プラセボ群 0.6% [1/159 例]) であった。

副作用は、20 mg 群 32.5% (53/163 例)、30 mg 群 35.2% (57/162 例)、プラセボ群 17.6% (28/159 例) に認められた。

表 52 投与 24 週までにいずれかの本剤群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	20mg群 (163例)	30mg群 (162例)	プラセボ群 (159例) ^{a)}
悪心	15 (9.2)	26 (16.0)	3 (1.9)
下痢	18 (11.0)	24 (14.8)	8 (5.0)
頭痛	9 (5.5)	19 (11.7)	7 (4.4)
上気道感染	14 (8.6)	11 (6.8)	6 (3.8)
鼻咽頭炎	8 (4.9)	8 (4.9)	6 (3.8)
嘔吐	5 (3.1)	6 (3.7)	2 (1.3)
気管支炎	5 (3.1)	6 (3.7)	0
上腹部痛	4 (2.5)	5 (3.1)	0
消化不良	4 (2.5)	5 (3.1)	1 (0.6)
背部痛	5 (3.1)	3 (1.9)	0
食欲減退	5 (3.1)	0	0
高血圧	4 (2.5)	5 (3.1)	7 (4.4)
疲労	5 (3.1)	1 (0.6)	0

例数 (%)

a) 早期離脱した被験者において投与16週までに発現した事象も含む。

投与 52 週までの有害事象は、20 mg 投与例 67.9% (159/234 例)、30 mg 投与例 69.7% (163/234 例) に認められ、主な事象は表 53 のとおりであった。投与 24 週以降に死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、20 mg 投与例 4.7% (11/234 例)、30 mg 投与例 5.1% (12/234 例) に認められ、20 mg 投与例又は 30 mg 投与例において 2 例以上認められた事象はなかった。

中止に至った有害事象は、20 mg 群 5.1% (12/234 例)、30 mg 群 8.1% (19/234 例) に認められた。

副作用は、20 mg 投与例 32.9% (77/234 例)、30 mg 投与例 31.2% (73/234 例) に認められた。

表 53 投与 52 週までにいずれかの本剤投与例において 3%以上に発現した有害事象

	20 mg投与例 (234例)	30 mg投与例 (234例)
下痢	26 (11.1)	32 (13.7)
上気道感染	26 (11.1)	22 (9.4)
悪心	20 (8.5)	32 (13.7)
鼻咽頭炎	16 (6.8)	10 (4.3)
頭痛	13 (5.6)	23 (9.8)
背部痛	11 (4.7)	4 (1.7)
高血圧	10 (4.3)	13 (5.6)
副鼻腔炎	9 (3.8)	7 (3.0)
上腹部痛	8 (3.4)	7 (3.0)
嘔吐	7 (3.0)	10 (4.3)
咳嗽	7 (3.0)	6 (2.6)
インフルエンザ	7 (3.0)	4 (1.7)
食欲減退	7 (3.0)	0
気管支炎	6 (2.6)	11 (4.7)
消化不良	5 (2.1)	9 (3.8)
例数 (%)		

7.3.6 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.10：CC-10004-PSA-004 試験〔2010 年 9 月～継続中（2013 年 3 月データカットオフ）〕）

DMARD 投与で効果不十分な関節症性乾癬患者²⁸⁾（目標例数 495 例〔各群 165 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国、ポーランド等の 16 カ国で実施された。

用法・用量は、表 29 のとおり、漸増投与法により開始し、本剤 20 mg、30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 24 週間反復投与することと設定された。投与 16 週時に腫脹関節数又は圧痛関節数が 20%以上改善しなかったプラセボ群の被験者は 20 mg 群又は 30 mg 群のいずれかに盲検下で再割付けされ、投与 16 週時に腫脹関節数又は圧痛関節数が 20%以上改善しなかった本剤群の被験者は同用量の本剤が継続投与された。投与 24 週以降は、プラセボ群に割り付けられた被験者は 20 mg 群又は 30 mg 群に再割付けされ、本剤群に割り付けられた被験者は同用法・用量で投与継続することと設定された。なお、本申請において投与 52 週までの試験成績が提出された。

無作為化された 505 例（20 mg 群 169 例、30 mg 群 167 例、プラセボ群 169 例）全例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団、そのうち治験薬が投与された全例が安全性解析対象集団²⁹⁾（20 mg 群 170 例、30 mg 群 167 例、プラセボ群 168 例）とされた。

投与 24 週までの中止例は、本剤 20 mg 群 13.0%（22/169 例）、30 mg 群 13.2%（22/167 例）、プラセボ群 13.6%（23/169 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（20 mg 群 7.1%〔12/169 例〕、30 mg 群 4.8%〔8/167 例〕、プラセボ群 5.9%〔10/169 例〕）及び効果不十分（20 mg 群 3.0%〔5/169 例〕、30 mg 群 4.2%〔7/167 例〕、プラセボ群 3.6%〔6/169 例〕）等であった。投与 24 週を完了した 438 例のうち、417 例（20 mg 群 207 例、30 mg 群 210 例）が引き続き本剤の投与を継続した。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 改善率は、表 54 のとおりであり、プラセボ群と 20 mg 及び 30 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 20 mg 及び 30 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 16 週時の ACR50 及び 70 改善率は、表 54 のとおりであった。

²⁸⁾ ①スクリーニング時に CASPAR の基準を満たす、②DMARD による治療にもかかわらず、関節圧痛 3 カ所以上及び関節腫脹 3 カ所以上を有す、③2 cm 以上の局面型皮疹の病変を 1 つ以上有する、を全て満たす被験者。

²⁹⁾ 治験薬の誤投与により、無作為化例数と安全性解析対象例数が異なる。

表 54 投与 16 週時における ACR20、50 及び 70 改善率 (FAS、NRI)

	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a) b)}	
				20 mg 群	30 mg 群
ACR20 改善率	28.4 (48/169)	40.7 (68/167)	18.3 (31/169)	9.8 [1.1, 18.6] p=0.0295	22.3 [13.0, 31.6] p<0.0001
ACR50 改善率	12.4 (21/169)	15.0 (25/167)	8.3 (14/169)	4.2 [-2.2, 10.6]	6.8 [0.0, 13.5]
ACR70 改善率	4.7 (8/169)	3.6 (6/167)	2.4 (4/169)	2.3 [-1.5, 6.2]	1.2 [-2.4, 4.8]

% (例数)

a) DMARDの使用 (有・無) を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定。

b) Hochberg法により多重性を調整。

投与 24 週までの有害事象は、20 mg 群 58.8% (100/170 例)、30 mg 群 62.3% (104/167 例)、プラセボ群 49.4% (83/168 例) に認められ、主な事象は表 55 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、20 mg 群 1.8% (3/169 例、乳癌、乾癬性関節症、自殺念慮)、30 mg 群 3.6% (6/167 例、心房細動、胆石症、挫傷／むち打ち損傷、頭蓋内動脈瘤、大葉性肺炎、乾癬性関節症)、プラセボ群 5.4% (9/169 例、急性膵炎及び乾癬性関節症各 2 例、血管浮腫／蕁麻疹、足関節部骨折、胆石症、高血圧クリーゼ、脛骨骨折各 1 例) に認められたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。

中止に至った有害事象は、20 mg 群 7.6% (13/170 例)、30 mg 群 7.2% (12/167 例)、プラセボ群 6.0% (10/168 例) に認められ、主な事象は悪心 (20 mg 群 1.8% [3/170 例]、30 mg 群 3.0% [5/167 例]、プラセボ群 0.6% [1/168 例])、下痢 (20 mg 群 2.4% [4/170 例]、30 mg 群 1.8% [3/167 例]) であった。

副作用は、20 mg 群 29.4% (50/170 例)、30 mg 群 37.1% (62/167 例)、プラセボ群 19.6% (33/168 例) に認められた。

表 55 投与 24 週までにいずれかの本剤群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	20 mg群 (170例)	30 mg群 (167例)	プラセボ群 (168例) ^{a)}
下痢	26 (15.3)	26 (15.6)	3 (1.8)
悪心	19 (11.2)	23 (13.8)	9 (5.4)
頭痛	16 (9.4)	20 (12.0)	8 (4.8)
上気道感染	11 (6.5)	12 (7.2)	3 (1.8)
鼻咽頭炎	7 (4.1)	4 (2.4)	2 (1.2)
嘔吐	5 (2.9)	8 (4.8)	1 (0.6)
咳嗽	4 (2.4)	5 (3.0)	0
疲労	3 (1.8)	8 (4.8)	2 (1.2)
排便回数増加	2 (1.2)	7 (4.2)	0
尿路感染	2 (1.2)	5 (3.0)	1 (0.6)

例数 (%)

a) 早期離脱した被験者において投与16週までに発現した事象も含む。

投与 52 週までの有害事象は、20 mg 投与例 66.4% (160/241)、30 mg 投与例 68.2% (165/242 例) に認められ、主な事象は表 56 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、20 mg 投与例 5.4% (13/241 例)、30 mg 投与例 4.1% (10/242 例) に認められ、いずれかの投与例において 2 例以上認められた事象は、乾癬性関節症 (20 mg 投与例 2 例、30 mg 投与例 1 例) であった。

中止に至った有害事象は、20 mg 投与例 9.1% (22/241 例)、30 mg 投与例 5.8% (14/242 例) に認められ、主な事象は悪心 (20 mg 投与例 1.2% [3/241 例]、30 mg 投与例 2.5% [6/242 例])、下痢 (20 mg 投与例 1.7% [4/241 例]、30 mg 投与例 1.7% [4/242 例]) であった。

副作用は、20 mg 投与例 33.2% (80/241 例)、30 mg 投与例 35.1% (85/242 例) に認められた。

表 56 投与 52 週までにいずれかの本剤投与例において 3%以上に発現した有害事象（安全性解析対象集団）

	20 mg投与例 (241例)	30 mg投与例 (242例)
下痢	32 (13.3)	33 (13.6)
頭痛	26 (10.8)	26 (10.7)
悪心	24 (10.0)	36 (14.9)
上気道感染	21 (8.7)	20 (8.3)
鼻咽頭炎	12 (5.0)	10 (4.1)
上腹部痛	9 (3.7)	5 (2.1)
嘔吐	8 (3.3)	12 (5.0)
尿路感染	8 (3.3)	8 (3.3)
高血圧	8 (3.3)	8 (3.3)
副鼻腔炎	7 (2.9)	9 (3.7)
浮動性めまい	5 (2.1)	9 (3.7)
関節痛	4 (1.7)	11 (4.5)
疲労	4 (1.7)	10 (4.1)
排便回数増加 例数 (%)	2 (0.8)	9 (3.7)

7.3.7 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.11：CC-10004-PSA-005 試験〔2010 年 12 月～継続中（2013 年 1 月データカットオフ）〕）

DMARD による治療歴がない関節症性乾癬患者³⁰⁾（目標例数 495 例〔各群 165 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験がロシア、米国等の 15 カ国で実施された。

用法・用量は、表 29 のとおり、漸増投与法により開始し、本剤 20 mg、30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 24 週間反復投与することと設定された。投与 16 週時に腫脹関節数又は圧痛関節数が 20%以上改善しなかったプラセボ群の被験者は 20 mg 群又は 30 mg 群のいずれかに盲検下で再割付けすることと設定された。投与 24 週以降は、プラセボ群に割り付けられた被験者は 20 mg 群又は 30 mg 群に再割付けされ、本剤群に割り付けられた被験者は同用法・用量で継続投与することと設定された。なお、本申請では投与 24 週までの試験成績が提出された。

無作為化された 528 例のうち、割付けミスが生じた 1 例を除いた 527 例が FAS（20 mg 群 175 例、30 mg 群 176 例、プラセボ群 176 例）とされ、FAS が有効性解析対象集団、そのうち治験薬未投与の 1 例を除いた 526 例（20 mg 群 175 例、30 mg 群 175 例、プラセボ群 176 例）が安全性解析対象集団とされた。

投与 24 週までの中止例は、本剤 20 mg 群 8.6%（15/175 例）、30 mg 群 11.9%（21/176 例）、プラセボ群 11.4%（20/176 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（20 mg 群 2.3%〔4/175 例〕、30 mg 群 5.7%〔10/176 例〕、プラセボ群 4.5%〔8/176 例〕）及び有害事象（20 mg 群 2.3%〔4/175 例〕、30 mg 群 3.4%〔6/176 例〕、プラセボ群 2.3%〔4/176 例〕）等であった。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 改善率は、表 57 のとおりであり、プラセボ群と 20 mg 及び 30 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤 20 mg 及び 30 mg の優越性が検証された。また、副次評価項目である投与 16 週時の ACR50 及び 70 改善率は、表 57 のとおりであった。

³⁰⁾ ①スクリーニング時に CASPAR の基準を満たす、②関節圧痛 3 カ所以上及び関節腫脹 3 カ所以上を有する、③過去に DMARD による治療歴がない、を全て満たす被験者。

表 57 投与 16 週時における ACR20、50 及び 70 改善率 (FAS、NRI)

	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a) b)}	
				20 mg 群	30 mg 群
ACR20 改善率	28.0 (49/175)	30.7 (54/176)	15.9 (28/176)	12.1 [3.5, 20.7] p=0.0062	14.8 [6.1, 23.5] p=0.0010
ACR50 改善率	11.4 (20/175)	11.4 (20/176)	4.5 (8/176)	6.9 [1.3, 12.5]	6.8 [1.2, 12.4]
ACR70 改善率	4.0 (7/175)	4.0 (7/175)	1.1 (2/176)	2.9 [-0.4, 6.2]	2.8 [-0.4, 6.1]

% (例数)

a) カイ二乗検定。

b) Hochberg法により多重性を調整。

投与 24 週までの有害事象は、20 mg 群 49.7% (87/175 例)、30 mg 群 56.6% (99/175 例)、プラセボ群 41.5% (73/176 例) に認められ、主な事象は表 58 のとおりであった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、20 mg 群 1.7% (3/175 例、慢性扁桃炎／乳頭腫、てんかん／錯乱状態／関節痛／背部痛／坐骨神経痛、交通事故／多発性外傷)、30 mg 群 0.6% (1/175 例、急性腎盂腎炎)、プラセボ群 2.8% (5/176 例、糖尿病性壊疽、喀血、乾癬性関節症、子宮内膜増殖症、癍痕ヘルニア) に認められ、30 mg 群の急性腎盂腎炎については本剤との因果関係が否定さなかったが、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、20 mg 群 2.3% (4/175 例)、30 mg 群 3.4% (6/175 例)、プラセボ群 2.3% (4/176 例) であり、主な事象は頭痛 (20 mg 群 0.6% [1/175 例]、30 mg 群 1.7% [3/175 例])、悪心 (20 mg 群 1.1% [2/175 例]、30 mg 群 1.1% [2/175 例])、下痢 (20 mg 群 1.1% [2/175 例]、30 mg 群 1.1% [2/175 例]) であった。

副作用は、20 mg 群 22.9% (40/175 例)、30 mg 群 33.1% (58/175 例)、プラセボ群 14.2% (25/176 例) に認められた。

表 58 投与 24 週までにいずれかの本剤群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

	20mg群 (175例)	30mg群 (175例)	プラセボ群 (176例) ^{a)}
悪心	16 (9.1)	28 (16.0)	4 (2.3)
下痢	12 (6.9)	21 (12.0)	3 (1.7)
消化不良	8 (4.6)	0	2 (1.1)
頭痛	6 (3.4)	15 (8.6)	4 (2.3)
上気道感染	6 (3.4)	7 (4.0)	4 (2.3)
咳嗽	6 (3.4)	4 (2.3)	2 (1.1)
副鼻腔炎	6 (3.4)	4 (2.3)	1 (0.6)

例数 (%)

a) 早期離脱した被験者において投与16週までに発現した事象も含む。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 海外臨床試験の利用可能性について

申請者は、本申請に係る臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

国内外における乾癬の定義、診断基準及び治療体系に大きな相違はないこと (日皮会誌 2011; 121: 1561-72、J Am Acad Dermatol 2008; 58: 826-50) 等から、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」 (平成 10 年 8 月 11 日付け医薬審第 672 号) に基づき、ブリッジング戦略により本剤の国内開発を行うことは可能と考えた。海外第Ⅱ相試験 (CC-10004-PSOR-005 試験) をブリッジング対象試験と位置付け、ブリッジング試験として国内第Ⅱ相試験 (CC-10004-PSOR-011 試験) を計画、実施した。両試験成績の比較に基づき、ブリッジングが成立した場合には、海外第Ⅲ相試験 2 試験 (CC-10004-PSOR-008 及び CC-10004-PSOR-009 試験) の成績を日本人に外挿し、本邦における臨床データパッケージを構築する計画とした。また、国内の関節症性乾癬患者は少数であり、当該患者を対象とした検証的試験の実施が困

難であることを踏まえ、国内第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）に関節症性乾癬患者を組み入れ、有効性及び安全性を評価する計画とした。さらに、関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 4 試験の成績（CC-10004-PSA-002、CC-10004-PSA-003、CC-10004-PSA-004 及び CC-10004-PSA-005 試験）を臨床データパッケージに含めることとした。

また、申請者は、海外臨床試験成績を外挿することについて、以下のように説明している。

ブリッジングの成立要件として、「ブリッジング試験（CC-10004-PSOR-011 試験）及びブリッジング対象試験（CC-10004-PSOR-005 試験）において、主要評価項目である投与 16 週時における PASI75 について、プラセボ群と本剤群の対比較で統計学的に有意な差が認められること」及び「安全性プロファイルがブリッジング試験とブリッジング対象試験とで大きく異なること」を事前に規定した。ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の投与 16 週時における PASI75 達成率は、表 59 のとおりであり、両試験においてプラセボ群と本剤 20 mg 及び 30 mg 群との各対比較において統計学的に有意な差が認められた。国内第Ⅱ相試験において、海外第Ⅱ相試験と比較して PASI75 達成率が低い傾向が認められたが、表 23 のとおり、両試験の副次評価項目において大きな違いは認められていないこと、海外第Ⅲ相試験の成績との比較では、国内第Ⅱ相試験と大きな違いは認められていないことから、当該成績は日本人において本剤の有効性が低いことを示すものではないと考えた。

安全性について、表 31 及び 35（7.2.2 及び 7.2.3 の項参照）のとおり、両試験において認められた有害事象は主に下痢等の消化器系障害関連事象であり、有害事象の発現割合が大きく異なる傾向は認められなかった。また、国内第Ⅱ相試験において特に高頻度に発現している有害事象は認められなかった。

表 59 ブリッジング試験（国内第Ⅱ相試験）及びブリッジング対象試験（海外第Ⅱ相試験）の
投与 16 週時における PASI75 達成率（有効性解析対象集団、LOCF）

	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群
国内第Ⅱ相試験 （ブリッジング試験）	23.5 (20/85)	28.2 (24/85)	7.1 (6/84)
プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値	16.4 [5.8, 27.0] p=0.0032	21.1 [10.1, 32.1] p=0.0003	
海外第Ⅱ相試験 （ブリッジング対象試験）	28.7 (25/87)	40.9 (36/85)	5.7 (5/88)
プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値	23.1 [12.4, 33.7] p<0.0001	35.2 [23.9, 46.6] p<0.0001	

% (例数)

a) カイ二乗検定。

b) Hochberg 法により多重性を調整。

プラセボ群と 20 mg 群、30 mg 群、10 mg 群との対比較の順に階層が設定された固定階層検定法により多重性を調整。

また、両試験の背景因子を比較検討したところ、ブリッジング対象試験と比較して、ブリッジング試験では女性被験者の割合（国内 20.5%、海外 37.2%）、乾癬の罹患期間（国内 13.0±9.7 年、海外 19.0±12.0 年）、体重（国内 69.9±13.2 kg、海外 91.8±22.1 kg）、BMI（国内 25.1±4.2、海外 31.2±7.1）、関節症性乾癬の罹患歴のある被験者の割合（国内 3.5%、海外 21.0%）、全身療法の治療歴を有する被験者の割合（国内 32.3%、海外 50.0%）が低く、年齢（国内 50.8±12.5 歳、海外 44.3±13.7 歳）、ベースラインの PASI スコア（国内 21.2±9.2、海外 18.5±6.6）、病変部位の体表面積に対する割合（国内 30.0±16.4%、海外 22.0±12.8%）が高い等の傾向が認められた。各因子の部分集団解析の結果は、表 60 に示すとおりであり、いずれの因子についても有効性への影響は認められず、両試験間の有効性評価に影響を及ぼす差異ではないと考えられた。

以上より、ブリッジングの成立要件は確認できたと考え、海外第Ⅲ相試験の成績等を利用して、国内での臨床データパッケージを構築することは可能と判断した。

表 60 ブリッジング試験（国内第Ⅱ相試験）及びブリッジング対象試験（海外第Ⅱ相試験）の

投与 16 週時における PASI75 達成率の部分集団解析結果（有効性解析対象集団、LOCF）

背景因子		国内第Ⅱ相試験			海外第Ⅱ相試験		
		プラセボ	20 mg	30 mg	プラセボ	20 mg	30 mg
年齢	65 歳未満	5.3 (4/75)	16.9 (11/65)	25.4 (18/71)	6.2 (5/81)	25.9 (21/81)	38.0 (30/79)
	65 歳以上	22.2 (2/9)	45.0 (9/20)	42.9 (6/14)	0 (0/7)	66.7 (4/6)	66.7 (6/9)
性別	男性	9.7 (6/62)	17.4 (12/69)	23.9 (17/71)	1.9 (1/53)	21.8 (12/55)	36.0 (18/50)
	女性	0 (0/22)	50.0 (8/16)	50.0 (7/14)	11.4 (4/35)	40.6 (13/32)	47.4 (18/38)
乾癬の罹患期間	10 年未満	10.5 (4/38)	23.9 (11/46)	31.3 (10/32)	25.0 (4/16)	32.0 (8/25)	33.3 (8/24)
	10 年以上	3.6 (1/28)	23.5 (4/17)	37.5 (12/32)	0 (0/32)	33.3 (7/21)	39.1 (9/23)
	20 年未満	5.6 (1/18)	22.7 (5/22)	9.5 (2/21)	2.5 (1/40)	25.0 (10/40)	46.3 (19/41)
体重	60 kg 未満	3.8 (1/26)	33.3 (5/15)	18.8 (3/16)	0 (0/4)	60.0 (3/5)	42.9 (3/7)
	60～85 kg	10.2 (5/49)	19.6 (11/56)	31.7 (19/60)	5.4 (2/37)	32.4 (12/37)	28.1 (9/32)
	85 kg 超	0 (0/9)	28.6 (4/14)	22.2 (2/9)	6.4 (3/47)	22.7 (10/44)	49.0 (24/49)
BMI	25 未満	6.1 (3/49)	24.4 (10/41)	30.2 (13/43)	11.1 (2/18)	53.3 (8/15)	30.0 (6/20)
	25～35	9.4 (3/32)	21.4 (9/42)	26.2 (11/42)	5.8 (3/52)	26.3 (15/57)	41.9 (18/43)
	35 超	0 (0/3)	50.0 (1/2)	0 (0/0)	0 (0/18)	14.3 (2/14)	48.0 (12/25)
関節症性乾癬の罹患歴	あり	0 (0/2)	0 (0/3)	25.0 (1/4)	0 (0/17)	18.8 (3/16)	38.1 (8/21)
	なし	7.3 (6/82)	24.4 (20/82)	28.4 (23/81)	7.0 (5/71)	31.0 (22/71)	41.8 (28/67)
全身療法の実施歴	あり	9.7 (6/62)	25.5 (13/51)	35.6 (21/59)	2.6 (1/39)	23.3 (10/43)	34.0 (16/47)
	なし	0 (0/22)	20.6 (7/34)	11.5 (3/26)	8.2 (4/49)	34.1 (15/44)	48.8 (20/41)
ベースライン PASI スコア	20 以下	7.1 (4/56)	20.5 (9/44)	23.4 (11/47)	4.5 (3/66)	28.6 (20/70)	43.9 (29/66)
	20 超	7.1 (2/28)	26.8 (11/41)	34.2 (13/38)	9.1 (2/22)	29.4 (5/17)	31.8 (7/22)
ベースライン病変部位の体表面積に対する割合	20%以下	6.1 (2/33)	19.4 (6/31)	25.9 (7/27)	5.3 (3/57)	27.3 (15/55)	46.8 (22/47)
	20%超	7.8 (4/51)	25.9 (14/54)	29.3 (17/58)	6.5 (2/31)	32.3 (10/31)	34.1 (14/41)

%（例数）

機構は、ブリッジング戦略に係る申請者の説明を了承し、海外第Ⅲ相試験の成績等を日本人乾癬患者に外挿して臨床データパッケージを構築し、本剤の日本人乾癬患者における有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 局面型皮疹に対する有効性について

申請者は、尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者における局面型皮疹に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者を対象に実施された国内第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）において、皮膚症状の評価項目である PASI75 達成率について、プラセボ群に対する本剤 20 及び 30 mg 群の各対比較において、統計学的に有意な差が認められた。海外第Ⅲ相試験（CC-10004-PSOR-008 及び CC-10004-PSOR-009 試験）において、主要評価項目である投与 16 週時の PASI75 達成率について、プラセボ群に対する本剤 30 mg の優越性が検証されている。また、いずれの試験においても、副次評価項目である PASI50 達成率、PASI90 達成率及び sPGA（0 又は 1）達成率について、本剤 30 mg 群がプラセボ群を上回る結果が得られている（7.2.2、7.2.3、7.3.1、7.3.2 の項参照）。

また、国内第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）に組み入れられた局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者（プラセボ群 1 例、20 mg 群 2 例及び 30 mg 群 2 例）における皮膚症状に関する成績は表 61 のとおりであり、検討例数は限られているものの、いずれの症例においても改善傾向が認められた。また、2 cm 以

上の局面型皮疹の病変を 1 つ以上有する関節症性乾癬患者が組み入れられた海外第Ⅲ相試験（CC-10004-PSA-004 試験）においては、体表面積に対する皮疹面積の割合が 3%以上の患者における皮膚症状が評価され、当該試験における投与 16 週時の PASI75 達成率は、本剤 20 mg 群 20.9%（19/91 例）、本剤 30 mg 群 22.2%（20/90 例）、プラセボ群 7.9%（7/89 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で改善傾向が認められた。

以上より、本剤の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者における局面型皮疹に対する有効性は示されたと考える。

表 61 CC-10004-PSOR-011 試験に組み入れられた関節症性乾癬患者の皮膚症状に関する成績

症例番号	投与用量	ベースライン時と比較した皮膚症状の評価
1481003 ^{a)}	プラセボ／ 20 mg	投与 16 週時（プラセボ投与時）には PASI スコアが 29%改善し、投与 24 週時（本剤投与 8 週時）に PASI50 を達成し、投与 52 週時に PASI90 を達成した。
1011012	20 mg	投与 16 週時に PASI スコアが 44%改善し、投与 52 週時に PASI50 を達成した。
1211004	20 mg	投与 16 週時には PASI スコアが 52%悪化したが、投与 52 週時には PASI スコアの 33%の改善が認められた。
1231004 ^{b)}	30 mg	投与 16 週時に PASI スコアの 22%の改善が認められた。
1201004	30 mg	投与 16 週時に PASI50 を達成した。

a) 投与 16 週時までプラセボが投与されている。

b) 投与 24 週時に試験を中止。

機構は、申請者の説明を了承し、尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者の局面型皮疹に対する本剤の有効性は示されていると判断した。

7.R.2.2 関節症性乾癬の関節症状に対する有効性について

申請者は、関節症性乾癬患者における本剤の有効性について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）に組み入れられた関節症性乾癬患者（プラセボ群 1 例、20 mg 群 2 例及び 30 mg 群 2 例）における関節症状に関する成績は表 62 のとおりであり、検討例数は限られているものの、症例番号 1231004 を除いて概ね本剤投与により改善傾向が認められた。また、ACR の評価が可能であった 2 例（20 mg 群 1 例及び 30 mg 群 1 例）においては、いずれの症例も投与 16 週時に ACR20 を達成しなかったものの、30 mg 群 1 例については投与 24 週時に ACR20 を達成した。

表 62 CC-10004-PSOR-011 試験に組み入れられた関節症性乾癬患者の関節症状に関する成績

症例番号	投与用量	ベースラインと比較した関節症状の評価
1481003 ^{a)}	プラセボ/ 20 mg	投与 16 週時（プラセボ投与時）には疼痛 VAS スコアが 21% 悪化した。投与 24 週時（本剤投与 8 週時）には 50% 改善し、投与 52 週時には 62% 改善した。また、投与 40 週以降、圧痛関節数が 100% 改善した。
1011012	20 mg	投与 16 週時に疼痛 VAS スコアが 10% 改善した。腫脹関節の改善は認められなかったが、疼痛関節数は投与 52 週時に 100% 改善した。
1211004 ^{b)}	20 mg	投与 16 週時に疼痛 VAS スコアは 3.8% の改善であったが、投与 52 週時には 81% の改善が認められた。
1231004 ^{c)}	30 mg	投与 16 週時に圧痛関節数、疼痛 VAS スコアの改善は認められなかった。
1201004	30 mg	投与 16 週時に圧痛関節数が 75% 改善し、腫脹関節数が 100% 改善した。疼痛 VAS の改善は認められなかったが、投与 24 週時に ACR20 を達成した。

VAS : visual analog scale

a) 投与 16 週時までプラセボを投与。ベースライン時に腫脹関節は認められなかった。

b) ベースライン時に腫脹関節、圧痛関節は評価されなかった。

c) 投与 24 週時に試験を中止。ベースライン時に腫脹関節は認められなかった。

また、関節症性乾癬患者を対象に実施された海外第Ⅲ相試験（CC-10004-PSA-002、CC-10004-PSA-003 及び CC-10004-PSA-004 試験）において、主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 改善率について、プラセボに対する本剤の優越性が検証されている（7.3.4、7.3.5、7.3.6 の項参照）ことを踏まえれば、本剤の関節症性乾癬患者における有効性は日本人患者でも期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

本邦における関節症性乾癬の患者は少数であり、日本人関節症性乾癬患者を対象としたブリッジング試験の実施が困難であることは理解でき、国内第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）に組み入れられた関節症性乾癬患者における成績、及び関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CC-10004-PSA-003、CC-10004-PSA-004 及び CC-10004-PSA-005 試験）の成績から、日本人関節症性乾癬患者における本剤の有効性を推定することはやむを得ない。国内第Ⅱ相試験に組み入れられた日本人関節症性乾癬患者数は非常に限られているものの、関節症状の改善傾向が認められていること、また海外第Ⅲ相試験 3 試験では、いずれの試験においてもプラセボに対する本剤の優越性が示されていることから、日本人関節症性乾癬患者の関節症状に対する本剤の一定の有効性は期待できると判断する。ただし、日本人関節症性乾癬患者における成績は限られていることから、製造販売後調査等で、関節症性乾癬患者の関節症状に対する本剤の有効性に関して検討する必要がある。

7.R.3 安全性について

申請者は、CC-10004-PSOR-010 及び CC-10004-PSOR-011 試験を除く尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者を対象とした全ての第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（CC-10004-PSOR-001³¹⁾、CC-10004-PSOR-003、CC-10004-PSOR-004、CC-10004-PSOR-005、CC-10004-PSOR-008、CC-10004-PSOR-009、CC-10004-PSA-001、CC-10004-PSA-002、CC-10004-PSA-003、CC-10004-PSA-004 及び CC-10004-PSA-005 試験）及び関節リウマチ患者を対象とした第Ⅱ相試験（CC-10004-RA-002 試験）を併合したデータ（アプレミラスト併合解析）、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CC-10004-PSOR-008 及び CC-10004-PSOR-009 試験）を併合したデータ（PSOR Phase 3 併合解析）、関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CC-10004-PSA-002、CC-10004-PSA-003、CC-10004-PSA-004 及び CC-10004-PSA-005 試験）を併合したデータ（PsA Phase

³¹⁾ 局面型皮疹を有する乾癬患者に本剤 20 mg を 1 日 1 回 29 日間経口投与したときの薬力学及び安全性が検討された試験。

3 併合解析)、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(国内 PSOR-011 試験)に基づき、本剤の安全性について、以下のように説明している。

アプレミラスト併合解析におけるプラセボ対照期³²⁾及び本剤投与期³³⁾の有害事象の発現状況は表 63、国内 PSOR-011 試験における有害事象の発現状況は表 64 のとおりであり、アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験において特段の差異は認められなかった。

表 63 アプレミラスト併合解析における有害事象発現状況(安全性解析対象集団)

	プラセボ対照期			本剤投与期		
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例	本剤投与例 ^{a)}
例数	999	1,668	1,411	1,450	2,357	4,089
死亡	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)	3 (0.2)	6 (0.3)	9 (0.2)
有害事象	628 (62.9) 298.7	1,098 (65.8) 388.0	761 (53.9) 275.8	1,124 (77.5) 144.2	1,966 (83.4) 174.0	3,311 (81.0) 170.2
重篤な有害事象	35 (3.5) 9.4	45 (2.7) 7.9	49 (3.5) 11.5	176 (12.1) 7.8	276 (11.7) 6.7	459 (11.2) 7.1
中止に至った有害事象	60 (6.0) 16.0	107 (6.4) 18.8	64 (4.5) 15.0	142 (9.8) 5.9	268 (11.4) 6.1	431 (10.5) 6.3
副作用	295 (29.5) 99.1	638 (38.2) 160.3	280 (19.8) 75.2	510 (35.2) 29.4	1,046 (44.4) 37.8	1,650 (40.4) 36.0
総曝露期間(人・年)	377.4	574.5	429.5	2,416.0	4,391.7	6,927.4

上段：例数(%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

a) 全評価期間において、本剤のいずれかの投与用量が投与された被験者の合計。

表 64 国内 PSOR-011 試験における有害事象発現状況(安全性解析対象集団)

	プラセボ対照期			本剤投与期	
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例
例数	85	85	84	121	120
死亡	0	0	0	1 (0.8)	0
有害事象	49 (57.6) 340.1	44 (51.8) 290.2	35 (41.7) 201.2	94 (77.7) 182.4	89 (74.2) 154.2
重篤な有害事象	4 (4.7) 18.1	0	0	11 (9.1) 9.6	2 (1.7) 1.6
中止に至った有害事象	10 (11.8) 44.8	6 (7.1) 25.1	4 (4.8) 17.3	19 (15.7) 16.1	10 (8.3) 7.9
副作用	18 (21.2) 93.6	25 (29.4) 135.5	8 (9.5) 37.2	34 (28.1) 34.9	37 (30.8) 39.4
総曝露期間(人・年)	22.5	24.0	23.3	118.0	126.5

上段：例数(%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

アプレミラスト併合解析において認められた主な有害事象は、表 65 及び 66 のとおりであった。プラセボ対照期では、悪心、嘔吐、下痢、頭痛及び上気道感染がプラセボ群と比較して本剤群で発現率が高い傾向が認められた。本剤投与期では、下痢、悪心及び上気道感染が本剤 20 mg 投与例と比較して 30 mg 投与例において発現率が高い傾向が認められた。

³²⁾ 割り付けられて治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とするプラセボ対照期のデータ。早期離脱したプラセボ群の被験者は、早期離脱までのデータに基づく。

³³⁾ 本剤を 1 回以上投与された全ての被験者を対象とする、本剤投与開始後からカットオフ時までのデータ。

表 65 アプレミラスト併合解析のプラセボ対照期にいずれかの本剤群で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	20 mg 群 (999 例)	30 mg 群 (1,668 例)	プラセボ群 (1,411 例)
下痢	108 (10.8)	252 (15.1)	60 (4.3)
悪心	103 (10.3)	273 (16.4)	81 (5.7)
頭痛	89 (8.9)	133 (8.0)	67 (4.7)
上気道感染	59 (5.9)	126 (7.6)	55 (3.9)
鼻咽頭炎	58 (5.8)	93 (5.6)	84 (6.0)
消化不良	30 (3.0)	43 (2.6)	19 (1.3)
嘔吐	27 (2.7)	62 (3.7)	18 (1.3)
緊張性頭痛	4 (0.4)	77 (4.6)	21 (1.5)

例数 (%)

表 66 アプレミラスト併合解析の本剤投与期に

総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率で 3 以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	20 mg 投与例 (1,450 例)	30 mg 投与例 (2,357 例)	本剤投与例 (4,089 例)
下痢	183 (12.6) 8.5	389 (16.5) 10.3	614 (15.0) 10.2
上気道感染	168 (11.6) 7.8	381 (16.2) 10.0	569 (13.9) 9.4
悪心	166 (11.4) 7.5	394 (16.7) 10.4	601 (14.7) 9.8
鼻咽頭炎	163 (11.2) 7.4	315 (13.4) 8.1	525 (12.8) 8.4
頭痛	157 (10.8) 7.1	226 (9.6) 5.6	428 (10.5) 6.7
高血圧	85 (5.9) 3.7	144 (6.1) 3.5	237 (5.8) 3.6
気管支炎	75 (5.2) 3.2	138 (5.9) 3.3	217 (5.3) 3.3
副鼻腔炎	72 (5.0) 3.1	124 (5.3) 3.0	203 (5.0) 3.1
背部痛	62 (4.3) 2.7	132 (5.6) 3.1	203 (5.0) 3.1

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

死亡は、海外臨床試験の本剤投与例において 11 例（脳血管発作 2 例、頭蓋内出血³⁴⁾、心原性ショック／心筋梗塞／呼吸不全／敗血症、心不全、心停止／うっ血性心不全／僧帽弁狭窄症、多臓器不全、心筋梗塞／不整脈／高血圧性心筋症、胸部損傷／頸部外傷／交通事故、脳梗塞、急性骨髄性白血病³⁵⁾各 1 例）に認められ、このうち心不全を除く 10 例は治験薬との因果関係は否定された。また、国内 PSOR-011 試験において 1 例（転移性肺癌）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象は、アプレミラストの併合解析の本剤投与期で 11.2% (459/4,089 例) に認められ、主な事象は変形性関節症 0.4% (17 例、0.2/100 人・年)、乾癬性関節症 0.3% (13 例、0.2/100 人・年)、乾癬 0.3% (12 例、0.2/100 人・年)、胆石症 0.3% (11 例、0.2/100 人・年)、冠動脈疾患 0.3% (11 例、0.2/100 人・年) 等であった。国内 PSOR-011 試験では 5.4% (13/241 例、胆石症、胆石症／胆管結石、転移性肺癌、結腸癌／転移性結腸癌／気胸、眼圧上昇、椎間板突出、歯周炎、細菌性関節炎、脳出血、冠動脈狭窄、腎梗塞、うっ血性心不全／肺炎、糖尿病) に認められた。

機構は、本剤の薬理作用、臨床試験における有害事象の発現状況等を踏まえ、以下の事象について検討を行った。

³⁴⁾ 本剤投与後のプラセボ投与時に発現した。

³⁵⁾ 関節リウマチ患者を対象とした医師主導治験において発現した。

7.R.3.1 感染症

申請者は、本剤投与時の感染症の発現状況等について、以下のように説明している。

アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験における「感染症および寄生虫症（SOC）」に属する主な有害事象の発現状況は、表 67 及び 68 のとおりであり、多くは軽度又は中等度の事象であった。

表 67 アプレミラスト併合解析における感染症および寄生虫症（SOC）等の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照期			本剤投与期		
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例	本剤投与例
例数	999	1,668	1,411	1,450	2,357	4,089
感染症および寄生虫症（SOC）	253 (25.3) 77.3	455 (27.3) 93.3	318 (22.5) 84.2	644 (44.4) 44.5	1,226 (52.0) 49.8	1,979 (48.4) 49.6
上気道感染	59 (5.9) 16.2	126 (7.6) 22.8	55 (3.9) 13.1	168 (11.6) 7.8	381 (16.2) 10.0	569 (13.9) 9.4
鼻咽頭炎	58 (5.8) 15.8	93 (5.6) 16.7	84 (6.0) 20.1	163 (11.2) 7.4	315 (13.4) 8.1	525 (12.8) 8.4
気管支炎	21 (2.1) 5.6	23 (1.4) 4.0	11 (0.8) 2.6	75 (5.2) 3.2	138 (5.9) 3.3	217 (5.3) 3.3
副鼻腔炎	20 (2.0) 5.3	36 (2.2) 6.3	22 (1.6) 5.2	72 (5.0) 3.1	124 (5.3) 3.0	203 (5.0) 3.1
重篤な感染症	3 (0.3) 0.8	6 (0.4) 1.0	5 (0.4) 1.2	25 (1.7) 1.0	41 (1.7) 0.9	67 (1.6) 1.0
上気道感染（SCQ）	158 (15.8) 45.8	295 (17.7) 56.5	182 (12.9) 45.4	419 (28.9) 23.5	824 (35.0) 26.8	1,321 (32.3) 26.7
日和見感染（SCQ）	11 (1.1) 2.9	9 (0.5) 1.6	16 (1.1) 3.7	44 (3.0) 1.9	72 (3.1) 1.7	125 (3.1) 1.8

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率、－：算出なし又は 0.05 未満

表 68 国内 PSOR-011 試験における感染症および寄生虫症（SOC）等の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照期			本剤投与期	
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例
例数	85	85	84	121	120
感染症および寄生虫症（SOC）	16 (18.8) 81.6	18 (21.2) 87.4	13 (15.5) 61.9	47 (38.8) 54.8	51 (42.5) 57.3
上気道感染	0 —	0 —	0 —	0 —	0 —
鼻咽頭炎	10 (11.8) 49.0	10 (11.8) 45.4	7 (8.3) 31.5	28 (23.1) 28.7	35 (29.2) 34.7
気管支炎	0 —	0 —	1 (1.2) 4.3	3 (2.5) 2.6	1 (0.8) 0.8
副鼻腔炎	0 —	1 (1.2) 4.2	0 —	2 (1.7) 1.7	2 (1.7) 1.6
重篤な感染症	1 (1.2) 4.5	0 —	0 —	2 (1.7) 1.7	1 (0.8) 0.8
上気道感染（SCQ）	11 (12.9) 54.3	11 (12.9) 50.5	7 (8.3) 31.5	32 (26.4) 34.1	38 (31.7) 38.6
日和見感染（SCQ）	0 —	1 (1.2) 4.2	0 —	2 (1.7) 1.7	3 (2.5) 2.4

上段：例数（％）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率、－：算出なし又は 0.05 未満

重篤な感染症について、アプレミラスト併合解析の本剤投与期において、「感染症および寄生虫症（SOC）」に属する重篤な有害事象の発現率は、20 mg 投与例 1.7%（25/1,450 例、1.0/100 人・年）、30 gm 投与例 1.7%（41/2,357 例、0.9/100 人・年）であり、主な事象は肺炎 10 例（20 mg 投与例 4 例、30 mg 投与例 6 例）、虫垂炎 6 例（20 mg 投与例 2 例、30 mg 投与例 4 例）、憩室炎 5 例（20 mg 投与例 3 例、30 mg 投与例 2 例）等であった。また、国内 PSOR-011 試験の本剤投与期における「感染症および寄生虫症（SOC）」に属する重篤な有害事象の発現率は、20 mg 投与例 1.7%（2/121 例、細菌性関節炎及び肺炎）であった。海外製造販売後安全性データにおいて、本剤投与例 0.2%（240/104,754 例）に重篤な感染症の発現が認められた。

主な事象は肺炎 33 例、上気道感染 26 例、気管支炎 23 例であり、海外の製造販売後に感染症の発現率が上昇する傾向は認められなかった。

結核について³⁶⁾、国内 PSOR-011 試験では結核の既往を有する被験者が 1 例含まれていたが、当該症例において「結核感染 (HLT)」に属する有害事象は認められなかった。アプレミラスト併合解析では、31 例 (0.7%) が結核 (潜在性結核、肺結核、播種性結核等) の既往歴を有しており、16 例 (0.4%) にツベルクリン反応の陽性反応が認められたが、全観察期間において結核が再活性化した被験者は認められなかった。結核の既往がない被験者で、試験期間中にクオンティフェロン試験の陽性反応が 4 例に、ツベルクリン反応の陽性反応が 1 例に認められ、いずれの被験者も抗結核薬の投与を受けたものの、「結核感染 (HLT)」に属する有害事象の発現は認められなかった。また、海外製造販売後安全性データ (104,754 例) からは、結核 3 例、潜在性結核 1 例が認められ、重篤な結核の発現は 2 例であった。また、結核の既往がある患者 1 例に結核が発症したが、本剤の投与状況等、詳細は不明であった。以上を踏まえ、現時点では、本剤投与により新たな結核感染又は潜在性結核患者の結核発症が惹起される可能性は低いと考える。

ウイルス性肝疾患について³⁷⁾、海外製造販売後安全性データ (104,754 例) において、B 型肝炎 11 例、C 型肝炎 50 例の既往及び合併症を有する患者に本剤が投与されたが、いずれの患者においても再燃は認められなかった。以上を踏まえ、現時点で、B 型肝炎及び C 型肝炎の既往を有する患者に本剤を投与した場合に、本剤投与により新たな活動性の肝炎が惹起される可能性は低いと考える。

米国、欧州等の海外においては、本剤投与前に結核、B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルスに関するスクリーニングは規定されておらず、事前にスクリーニングを受けずに本剤を投与されたと考えられる海外製造販売後安全性データで安全性上の懸念は示唆されていないことを踏まえると、本邦においても結核、B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルスに関するスクリーニング検査を本剤投与開始前に必須とする必要はないと考える。

機構は、複数の炎症性サイトカインを一定程度抑制する薬理作用を有し、感染症の発現率はプラセボ投与例と比較して本剤投与例において高い傾向が認められていること、本剤投与例において重篤な感染症の発現も認められていることから、本剤投与時には感染症の発現に十分に注意し、感染症の患者、感染症が疑われる患者、再発性感染症の既往のある患者に本剤を投与する際には、慎重に経過を観察すべきと考える。ただし、海外製造販売後安全性データ等も踏まえると、現時点では、本剤を投与する全ての患者において、投与開始前に結核、B 型肝炎ウイルス及び C 型肝炎ウイルスに関するスクリーニング検査を必須とすることを推奨する根拠は乏しいと考える。なお、検討例数は限られていること、本薬の作用機序から感染症が発現する可能性は否定できず、重篤な感染症の発現も認められていることから、製造販売後調査で感染症の発現状況等を引き続き検討すべきと考える。

7.R.3.2 消化器系障害

申請者は、本剤投与時の消化器系障害の発現状況について、以下のように説明している。

下痢については、本剤投与により増加した細胞内 cAMP が小腸陰窩上の Cl⁻ チャネルを活性化させることで、Cl⁻ 輸送に伴い腸管内に水分が分泌され、誘発され则认为られている (Am J Respir Cell Mol Biol 2014; 50: 549-58)。また、悪心、嘔吐については、PDE4 阻害に伴う細胞内 cAMP の増加による、化学受容器引金帯のニューロンの活動性の増大 (Bio Drugs 2013; 27: 359-73、J Chem Neuroanat 2010; 40: 36-42) 及び末梢における交感神経を介した作用 (Br J Pharmacol 2002; 135: 113-8) により誘発され则认为られるが詳

³⁶⁾ 本剤の臨床試験において活動性結核又は治療不十分な結核の既往がある被験者は組入れから除外された。

³⁷⁾ B 型肝炎ウイルスの表面抗原及び C 型肝炎ウイルスの抗体が陽性の被験者は組入れから除外された。

細なメカニズムは不明である。なお、下痢、悪心及び腹痛を含む消化器系障害はPDE4阻害作用を有する roflumilastでも有害事象として報告されている（Lancet 2009, 29; 374: 695-703）。

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CC-10004-PK-007 試験）において、本剤 40 mg 1 日 1 回、14 日間反復投与において、漸増投与を行わなかった群（40 mg QD 群）の悪心の発現率は 78%であったのに対し、漸増群（投与 1～3 日は 10 mg、投与 4～6 日は 20 mg、投与 7 日以降は 40 mg を 1 日 1 回投与）では 44%であったこと等、漸増投与法とすることで消化器系障害関連事象の発現率が低い傾向が認められたことから、以降の臨床試験では、漸増投与法により本剤の投与を開始することと設定した（7.1 の項参照）。

アプレミラスト併合解析及び国内 PSOR-011 試験における消化器系障害関連事象の発現状況は、表 69、70 のとおりであった。プラセボ群と比較して、本剤群で発現率が高い傾向が認められ、用量依存的に発現率の増加が認められた。胃腸障害（SOC）の発現率は、PSOR Phase3 併合解析においては、投与 16 週までに本剤 30 mg 群 37.9%（315/832 例）、プラセボ群 17.9%（75/418 例）、PsA Phase 3 併合解析においては、投与 16 週までに本剤 20 mg 群 22.6%（153/676 例）、本剤 30 mg 群 32.7%（220/672 例）、プラセボ群 10.6%（71/671 例）であり、尋常性乾癬患者、及び関節症性乾癬患者いずれの病型においても本剤群で発現率が高い傾向が認められた。

表 69 アプレミラスト併合解析における消化器系障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照期			本剤投与期		
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例	本剤投与例
例数	999	1,668	1,411	1,450	2,357	4,089
胃腸障害（SOC）	250 (25.0) 82.2	607 (36.4) 149.6	210 (14.9) 54.4	469 (32.3) 26.5	1,020 (43.3) 36.3	1,583 (38.7) 34.0
下痢（SCQ）	110 (11.0) 31.9	276 (16.5) 55.7	60 (4.3) 14.4	188 (13.0) 8.7	422 (17.9) 11.4	652 (15.9) 10.9
消化器痛及び腹痛（SCQ）	43 (4.3) 11.7	84 (5.0) 15.2	31 (2.2) 7.3	85 (5.9) 3.7	167 (7.1) 4.0	265 (6.5) 4.0
悪心（PT）	103 (10.3) 29.6	273 (16.4) 54.7	81 (5.7) 19.6	166 (11.4) 7.5	394 (16.7) 10.4	601 (14.7) 9.8
嘔吐（PT）	27 (2.7) 7.3	62 (3.7) 11.0	18 (1.3) 4.2	54 (3.7) 2.3	115 (4.9) 2.7	178 (4.4) 2.6

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率、－：算出なし又は 0.05 未満

表 70 国内 PSOR-011 試験における消化器系障害関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照期			本剤投与期	
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例
例数	85	85	84	121	120
胃腸障害（SOC）	14 (16.5) 69.3	17 (20.0) 84.3	8 (9.5) 36.0	29 (24.0) 29.7	30 (25.0) 29.3
下痢（SCQ）	5 (5.9) 23.5	5 (5.9) 21.7	0 —	8 (6.6) 7.2	8 (6.7) 6.6
消化器痛及び腹痛（SCQ）	2 (2.4) 9.0	1 (1.2) 4.2	2 (2.4) 8.7	3 (2.5) 2.6	2 (1.7) 1.6
悪心（PT）	1 (1.2) 4.5	2 (2.4) 8.5	3 (3.6) 13.1	3 (2.5) 2.6	3 (2.5) 2.4
嘔吐（PT）	0 —	0 —	1 (1.2) 4.3	0 —	0 —

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率、－：算出なし又は 0.05 未満

消化器系障害に関連した重篤な有害事象は、アプレミラスト併合解析の本剤投与期において、下痢 3 例及び悪心 1 例で認められ、転帰は下痢の 3 例は回復、悪心 1 例は不明であり、国内 PSOR-011 試験において、重篤な事象は認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は、アプレミラスト併合解析の本剤投与期（4,089 例）において、悪心 1.6%（64 例）、下痢 1.2%（51 例）、嘔吐、0.5%（19 例）に認められ、国内 PSOR-011 試験（241 例）において、下痢 1.2%（3 例）、悪心 0.4%（1 例）に認められた。

また、PSOR Phase 3 併合解析の本剤投与例において認められた下痢の 61.5% (152/247 例)、悪心の 65.3% (147/225 例)、PsA Phase 3 併合解析の本剤投与例において認められた下痢の 56.5% (134/237 例)、悪心の 57.5% (134/233 例) が投与開始 4 週間以内に発現し、回復している。

以上より、下痢及び悪心等の消化器系障害は本剤投与との関連性及び用量依存性が認められるものの、多くは軽度又は中等度の事象であり、重篤な事象は限られていること、投与初期に発現が多く認められるものの、多くの症例では投与継続が可能であり、継続投与中に消失したことから、特段問題となる事象ではないと考える。しかし、下痢等の胃腸消化器系障害の発現を低減させる上で、投与開始初期は漸増投与法とすることは非常に重要であると考えことから、本剤の適切な服用が遵守されるよう、投与開始 6 日までの漸増スケジュールに合わせて、投与開始 14 日後までの錠剤を包装した製剤シートを作成する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤投与例における消化器系障害関連事象の発現率は、プラセボ投与例と比較して高い傾向が認められ、用量依存性が認められていること、下痢、悪心及び嘔吐については PDE4 阻害作用を有する類薬 roflumilast でも認められている事象であることから、本剤投与時にはその発現に十分に注意する必要がある。また、投与 4 週以内に発現した事象が多かったことから、投与開始初期には特に注意すべき事象であること、本剤の投与開始初期に漸増投与しない場合には胃腸障害の事象の発現率が高い傾向が認められていること (7.1 の項参照) から、本剤の投与開始時には本剤の漸増投与法による用法・用量が遵守されるよう十分に注意喚起する必要がある。

7.R.3.3 頭痛

申請者は、本剤投与時の頭痛及び緊張性頭痛の発現状況について、以下のように説明している。

血管平滑筋の PDE4 を阻害することで、細胞内 cAMP の上昇に伴う血管拡張作用により、頭痛が惹起されと考えられるが、詳細な作用機序は不明である (J Headache Pain 2014; 15: 22)。また、類薬の roflumilast においても頭痛が認められており (Lancet 2009, 29; 374: 695-703、Expert Opin Drug Saf 2016; 15: 1133-46)、忍容性に関連する事象であるため、発現状況について検討した。

アプレミラスト併合解析における、頭痛に関連する主な有害事象の発現状況は、表 71 のとおりであった。プラセボ対照期において、プラセボ群と比較して、用量依存的に本剤群で高い発現率が認められた。本剤投与期における頭痛に関連する重篤な有害事象は、頭痛 2 例、緊張性頭痛及び片頭痛各 1 例に認められ、転帰について、頭痛、緊張性頭痛及び片頭痛各 1 例は回復し、頭痛 1 例は不明であった。また、PSOR Phase 3 併合解析のプラセボ対照期における頭痛の発現率は、本剤群 11.9% (141/1,184 例)、プラセボ群 6.7% (28/418 例)、PsA Phase 3 併合解析のプラセボ対照期では、本剤群 7.1% (138/1,945 例)、プラセボ群 3.6% (24/671 例) であり、尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者いずれの病型においても本剤投与群で発現率が高い傾向が認められた。

表 71 アプレミラスト併合解析における頭痛関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照期			本剤投与期		
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例	本剤投与例
例数	999	1,668	1,411	1,450	2,357	4,089
頭痛	89 (8.9) 25.3	133 (8.0) 24.7	67 (4.7) 16.2	157 (10.8) 7.1	226 (9.6) 5.6	428 (10.5) 6.7
緊張性頭痛	4 (0.4) 1.1	77 (4.6) 13.8	21 (1.5) 4.9	8 (0.6) 0.3	138 (5.9) 3.3	150 (3.7) 2.2
片頭痛	10 (1.0) 2.7	30 (1.8) 5.3	6 (0.4) 1.4	20 (1.4) 0.8	72 (3.1) 1.7	99 (2.4) 1.5

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

国内 PSOR-011 試験のプラセボ対照期において頭痛に関連する有害事象の発現率は、20 mg 群 2.5% (3/121 例)、30 mg 群 1.7% (2/120 例)、プラセボ群 2.4% (2/84 例) であり、本剤投与期において 20 mg 投与例 3.3% (4/121 例)、30 mg 投与例 4.2% (5/120 例) であった。国内 PSOR-011 試験においては頭痛に関連する重篤な有害事象は認められなかった。

PSOR Phase 3 併合解析で頭痛／緊張性頭痛が認められた被験者の 72.6% (135/186 例)、国内 PSOR-011 試験で頭痛／緊張性頭痛の発現が認められた被験者の 71.4% (5/7 例) は、投与開始 30 日以内に発現及び消失した。

以上より、頭痛は本剤投与との関連性が認められるが、多くは軽度又は中等度であり、投与初期に発現が多く認められるものの、多くの症例では投与継続が可能であり、投与継続中に消失したことから、特段問題となる事象ではないと考える。

機構は、以下のように考える。

頭痛の発現率について、プラセボ群と比較して本剤群において高い傾向が認められ、用量依存性が認められていることから、本剤投与時にはその発現に十分に注意する必要がある。また、投与 30 日以内に発現した事象が多かったことから、投与開始初期には特に注意すべき事象であると判断する。現時点の検討例数は限られていることを踏まえ、製造販売後調査等で引き続き発現状況等を検討する必要がある。

7.R.3.4 悪性腫瘍

申請者は、本剤投与時の悪性腫瘍の発現リスクについて、以下のように説明している。

悪性腫瘍について、乾癬患者を対象とした臨床試験において標準化発生比は 1.13～1.78 と報告され (J Invest Dermatol 2001; 117: 1531-7、Br J Cancer 2009; 100: 1499-502、J Am Acad Dermatol 2012; 66: AB6、Br J Dermatol 1999; 140: 237-42、Arch Dermatol 2001; 137: 778-83、J Invest Dermatol 2009; 129: 2604-12)、尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において悪性腫瘍の発現リスクが高い傾向にあること、本剤は免疫機能に影響を及ぼすことから、本剤投与における悪性腫瘍の発現状況について検討を行った。

アプレミラスト併合解析のプラセボ対照期及び本剤投与期における悪性腫瘍関連事象の発現状況は、表 72 のとおりであり、プラセボ対照期では、プラセボ群と本剤群の発現率は同程度であった。

表 72 アブレミラスト併合解析において本剤投与例で 2 例以上に認められた悪性腫瘍関連事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照期			本剤投与期		
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例	本剤投与例
例数	999	1,668	1,411	1,450	2,357	4,089
悪性腫瘍 (SCQ)	3 (0.3) 0.8	8 (0.5) 1.4	5 (0.4) 1.2	25 (1.7) 1.0	44 (1.9) 1.0	71 (1.7) 1.0
前立腺特異性抗原増加	0 —	0 —	0 —	1 (0.1) —	1 (<0.1) —	2 (<0.1) —
血液がん (SCQ)	— —	— —	— —	2 (0.1) 0.1	2 (0.1) —	4 (0.1) 0.1
B 細胞リンパ腫	0 —	0 —	0 —	1 (0.1) —	1 (<0.1) —	2 (<0.1) —
皮膚癌（悪性黒色腫を除く） (SCQ)	— —	— —	— —	10 (0.7) 0.4	26 (1.1) 0.6	38 (0.9) 0.6
基底細胞癌	1 (0.1) 0.3	5 (0.3) 0.9	2 (0.1) 0.5	7 (0.5) 0.3	17 (0.7) 0.4	24 (0.6) 0.3
皮膚有棘細胞癌	2 (0.2) 0.5	1 (0.1) 0.2	2 (0.1) 0.5	4 (0.3) 0.2	6 (0.3) 0.1	12 (0.3) 0.2
ケラトアカントーマ	0 —	1 (0.1) 0.2	0 —	0 —	4 (0.2) 0.1	4 (0.1) 0.1
固形癌（悪性黒色腫を含む） (SCQ)	— —	— —	— —	13 (0.9) 0.5	18 (0.8) 0.4	31 (0.8) 0.4
乳癌	0 —	1 (0.1) 0.2	0 —	1 (0.1) —	4 (0.2) 0.1	5 (0.1) 0.1
前立腺癌	0 —	1 (0.1) 0.2	1 (0.1) 0.2	2 (0.1) 0.1	3 (0.1) 0.1	5 (0.1) 0.1
甲状腺新生物	0 —	0 —	0 —	1 (0.1) —	3 (0.1) 0.1	4 (0.1) 0.1
腎細胞癌	0 —	0 —	0 —	1 (0.1) —	2 (0.1) —	3 (0.1) —
リンパ節転移	0 —	0 —	0 —	2 (0.1) 0.1	0 —	2 (<0.1) —

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率－；算出なし又は 0.05 未満

国内 PSOR-011 試験において、「悪性腫瘍 (SCQ)」に属する事象のうち、20 mg 投与例において転移性肺癌及び転移性結腸癌各 1 例が認められ、本剤投与例における悪性腫瘍の発現率は 0.8/100 人・年であった。

全身療法を施行している乾癬患者 12,095 例を対象とした大規模国際観察登録研究 PSOLAR (J Drugs Dermatol 2014; 13: 1441-8) において、悪性黒色腫以外の皮膚癌を除いた悪性腫瘍の観察期間で調整した発現率は、インフリキシマブ（遺伝子組換え）投与患者 0.58/100 人・年、ウステキヌマブ（遺伝子組換え）投与患者 0.53/100 人・年、その他の生物製剤投与患者 0.74/100 人・年、生物製剤以外の全身性薬剤が使用された患者 0.81/100 人・年と報告されている。全身療法を施行している乾癬患者 2,444 例を対象としたドイツの登録研究 PsoBest (Arch Dermatol Res 2015; 307: 875-83) では、悪性黒色腫以外の皮膚癌を除く悪性腫瘍の観察期間で調整した発現率は、生物製剤以外の全身性薬剤が使用された患者 0.46/100 人・年、生物製剤が使用された患者 0.49/100 人・年と報告されている。また、局面型皮疹を有する乾癬患者において、リンパ造血系の悪性腫瘍の発現率は 0.262/100 人・年 (Br J Dermatol 2009; 160: 1048-56)、悪性黒色腫を除く皮膚癌の発現率は 0.31～1.53/100 人・年 (J Invest Dermatol 2001; 117: 1531-7、Br J Dermatol 2013; 168: 844-54、Br J Dermatol 2012; 166: 1069-80)、悪性黒色腫を含む固形腫瘍の発現率は 0.51/100 人・年 (Br J Dermatol 2009; 129: 2604-12) との報告がある。関節症性乾癬について、Clinical Practice Research Datalink (CPRD) では、造血器悪性腫瘍の発現率は 0.07/100 人・年、悪性黒色腫を除く皮膚癌の発現率は 0.25/100 人・年、悪性黒色腫を含む固形腫瘍の発現率は 0.54/100 人・年と推定されている。

以上より、悪性腫瘍の発現状況について、プラセボ群及び既存の乾癬治療薬により治療されている乾癬患者と比較し、本剤投与により悪性腫瘍の発現率の明らかな上昇は認められておらず、本薬の非臨床試験においてがん原性を示す所見は認められていないことも踏まえると、本剤投与に伴う悪性腫瘍の発現リスクは示されておらず、現時点で特段の措置を講ずる必要はないと考える。

機構は、現時点では、本剤投与に伴い悪性腫瘍の発現リスクが上昇する可能性は示唆されていないことを確認した。しかし、臨床試験における評価例数及び評価期間は悪性腫瘍の発現リスクを評価する上では十分とは言えないこと、薬理作用を踏まえると本剤投与により悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性は否定できないこと、また、一般的に乾癬患者は光線療法、免疫抑制作用を有する薬剤の治療歴を有する場合が多く、特に皮膚癌の発現が懸念されることも踏まえ、製造販売後調査等で引き続き注視する必要があると考える。

7.R.3.5 体重減少

申請者は、本剤投与時の体重減少の発現状況について、以下のように説明している。

PDE4B ノックアウトマウスにおいて、体重減少、白色脂肪減少等が報告されており（Endocrinology 2009; 150: 3076-82）、PDE4 阻害作用を有する roflumilast の臨床試験で体重減少が認められている。本剤投与により脂肪細胞の細胞内 cAMP が増加し、脂肪分解等に影響を及ぼし、体重減少がもたらされた可能性が考えられるが、詳細なメカニズムは不明である。

アプレミラスト併合解析における体重の変動は、表 73 のとおりであった。ベースラインからの体重の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ対照期に 20 mg 群 -1.01 ± 3.21 kg、30 mg 群 -1.21 ± 3.51 kg、プラセボ群 0.11 ± 2.72 kg、本剤投与期には 20 mg 群 -0.95 ± 4.57 kg、30 mg 群 -1.25 ± 6.11 kg であった。観察期間で調整した体重減少（PT）の発現率は、プラセボ対照期において 20 mg 群 2.1/100 人・年、30 mg 群 3.2/100 人・年、プラセボ群 0.7/100 人・年、本剤投与期において 20 mg 投与例 0.8/100 人・年（19 例）、30 mg 投与例 1.0/100 人・年（43 例）であった。重篤な体重減少（PT）を発現した被験者は認められなかった。治験薬の投与中止に至った体重減少は、本剤投与期に 20 mg 投与例 2 例、30 mg 投与例 3 例であった。

表 73 アプレミラスト併合解析におけるベースラインからの体重の変動

	プラセボ対照期			本剤投与期		
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例	本剤投与例
体重測定された例数	900	1,541	1,274	1,386	2,281	3,932
20%超の体重減少	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.2)	17 (0.7)	21 (0.5)
10%超、20%以下の体重減少	16 (1.8)	22 (1.4)	7 (0.5)	69 (5.0)	139 (6.1)	211 (5.4)
5%超、10%以下の体重減少	84 (9.3)	174 (11.3)	36 (2.8)	176 (12.7)	320 (14.0)	508 (12.9)
5%以下の体重減少	393 (43.7)	729 (47.3)	478 (37.5)	516 (37.2)	811 (35.6)	1,440 (36.6)

例数 (%)

国内 PSOR-011 試験における体重変動は、表 74 のとおりであった。体重のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ対照期に 20 mg 群 -0.56 ± 2.19 kg、30 mg 群 -0.86 ± 1.81 kg、プラセボ群 -0.20 ± 2.37 kg、本剤投与期には 20 mg 投与例 -0.68 ± 2.81 kg、30 mg 群 -1.08 ± 2.70 kg であった。体重減少（PT）は 20 mg 投与例 1 例に認められた。

表 74 国内 PSOR-011 試験におけるベースラインからの体重の変動

	プラセボ対照期			本剤投与期	
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例
体重測定された例数	85	85	84	121	120
20%超の体重減少	0	0	0	0	0
10%超、20%以下の体重減少	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (1.2)	1 (0.8)	1 (0.8)
5%超、10%以下の体重減少	4 (4.7)	3 (3.5)	3 (3.6)	5 (4.1)	7 (5.8)
5%以下の体重減少	39 (45.9)	59 (69.4)	31 (36.9)	58 (47.9)	78 (65.0)

例数 (%)

PSOR Phase 3 併合解析のベースラインから 5%超の体重減少が認められた被験者及びそれ以外の被験者における主な有害事象の発現状況は表 75 のとおりであり、概ね発現状況に違いは認められなかった。また、悪心及び下痢等の消化器系障害関連事象の多くは投与 4 週以内に発現し消失する傾向であったが（7.R.3.2 の項参照）、5%超の体重減少を発現した症例の多くは投与 16 週以降に認められており、体重減少と消化器系障害との発現に明らかな関連性は認められなかった。

以上より、本剤投与における体重減少について、プラセボ群と比較して本剤群において体重減少を認めた被験者が多かったことから、本剤との関連性が示唆される。しかし、多くの被験者のベースラインからの体重の変化割合は 5%以内であったこと、5%超の体重減少が認められた患者において発現が明らかに上昇する事象は認められていないことから、臨床的に重要な変化ではなく、特段問題となる事象ではないと考える。しかし、体重減少による長期的な影響については不明であることから、添付文書上で注意喚起し、製造販売後調査等において引き続き検討する予定である。

表 75 PSOR Phase 3 併合解析における、ベースラインから 5%以上の体重の減少が認められた被験者の主な有害事象

	ベースラインから 5%超の体重の減少が認められた被験者	ベースラインから 5%超の体重の減少が認められなかった被験者
	30 mg 投与例 (243 例、520.2 人年)	30 mg 投与例 (941 例、1,418.9 人年)
全有害事象	222 (91.4) [281.4]	766 (81.4) [228.9]
上気道感染	54 (22.2) [12.6]	176 (18.7) [15.2]
鼻咽頭炎	40 (16.5) [8.8]	156 (16.6) [13.1]
下痢	55 (22.6) [12.6]	149 (15.8) [12.5]
悪心	46 (18.9) [10.8]	149 (15.8) [12.4]
緊張性頭痛	23 (9.5) [4.9]	92 (9.8) [7.3]
頭痛	21 (8.6) [4.3]	64 (6.8) [4.7]
嘔吐	22 (9.1) [4.5]	41 (4.4) [3.0]
食欲減退	11 (4.5) [2.2]	21 (2.2) [1.5]

例数 (%)、 [] : 総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

機構は、本剤群における体重減少の発現率は、プラセボ群と比較して高い傾向が認められていることから、本剤投与時には体重減少の発現に注意する必要があると考える。現時点での検討例数は限られていることを踏まえ、申請者の説明のとおり、添付文書上で体重減少について注意喚起するとともに、製造販売後調査等で本剤投与による体重減少の発現状況及び長期的な体重減少に伴う臨床的な影響等について引き続き検討する必要があると考える。

7.R.3.6 心血管系関連事象

申請者は、本剤投与時の心血管系関連事象の発現状況について、以下のように説明している。

乾癬患者及び一般集団における心血管系関連事象の発現率は 1.64 及び 1.16/100 人・年 (Am J Med 2011; 124: 775.e1-6) と報告されており、乾癬患者において一般集団と比較して高いことが示唆されている。PDE4 を阻害する化合物は、ヒト心房標本においてカテコールアミン刺激性の細胞内 cAMP を増加させ、不整脈を引き起こすとの報告 (Br J Pharmacol 2013; 169: 524-7) がある一方で、PDE4 阻害作用を有する化合物はヒトの心臓において $\beta 1$ 及び $\beta 2$ 受容体を介した変力及び変弛緩作用の制御に関与していないとする報告 (Br J Pharmacol 2013; 169: 528-38) もあり、PDE4 の心血管系に対する影響についての報告は一貫していない。

アプレミラスト併合解析の本剤投与期における心血管系関連事象の発現状況は、表76のとおりであった。

表 76 アプレミラスト併合解析において主に認められた心血管系関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	プラセボ対照期			本剤投与期		
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例	本剤投与例
例数	999	1,668	1,411	1,450	2,357	4,089
心臓障害 (SOC)	34 (3.4) 9.2	36 (2.2) 6.3	28 (2.0) 6.6	89 (6.1) 3.9	153 (6.5) 3.7	247 (6.0) 3.7
Refined MACE (SCQ) ^{a)}	1 (0.1) 0.3	2 (0.1) 0.3	3 (0.2) 0.7	11 (0.8) 0.5	18 (0.8) 0.4	29 (0.7) 0.4
急性心筋梗塞	1 (0.1) 0.3	1 (0.1) 0.2	1 (0.1) 0.2	5 (0.3) 0.2	5 (0.2) 0.1	10 (0.2) 0.1
心筋梗塞	0 —	1 (0.1) 0.2	1 (0.1) 0.2	3 (0.2) 0.1	6 (0.3) 0.1	9 (0.2) 0.1
Refined potential MACE (SCQ) ^{b)}	5 (0.5) 1.3	5 (0.3) 0.9	5 (0.4) 1.2	26 (1.8) 1.1	38 (1.6) 0.9	65 (1.6) 0.9
狭心症	2 (0.2) 0.5	1 (0.1) 0.2	3 (0.2) 0.7	9 (0.6) 0.4	20 (0.8) 0.5	29 (0.7) 0.4
不安定狭心症	0 —	0 —	1 (0.1) 0.2	4 (0.3) 0.2	5 (0.2) 0.1	9 (0.2) 0.1
一過性脳虚血発作	1 (0.1) 0.3	1 (0.1) 0.2	0 —	5 (0.3) 0.2	4 (0.2) 0.1	9 (0.2) 0.1
深部静脈血栓症	0 —	1 (0.1) 0.2	0 —	2 (0.1) 0.1	4 (0.2) 0.1	7 (0.2) 0.1
心筋虚血	3 (0.3) 0.8	0 —	1 (0.1) 0.2	5 (0.3) 0.2	1 (<0.1) —	6 (0.1) 0.1

上段：例数（%）、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率、—：算出なし又は 0.05 未満

a) 心停止、急性心筋梗塞、心筋梗塞、脳血管発作、脳梗塞、虚血性脳卒中、脳幹卒中、ストレス心筋症、出血性卒中にて定義。

b) 末梢動脈閉塞性疾患、不安定狭心症、一過性脳虚血発作、狭心症、深部静脈血栓症、心筋虚血、冠動脈閉塞、末梢動脈血栓症、虚血性脳小血管疾患、大腿動脈閉塞にて定義。

国内PSOR-011試験において心血管系関連事象は、20 mg投与例に脳出血、冠動脈狭窄、期外収縮各1例、プラセボ投与例に失神1例が認められた。

乾癬患者において、観察期間で調整したMACE（心血管系事象による死亡、心筋梗塞、脳血管発作）の発現率は0.36/100人・年（J Drugs Dermatol 2014; 13: 1441-8）、生物製剤以外の全身療法が施行されている乾癬患者及び生物製剤が投与されている乾癬患者におけるMACE（心筋梗塞、心不全、心血管系事象による死亡、急性冠症候群、虚血性脳卒中、脳血管発作）の発現率はそれぞれ0.56及び0.77/100人・年（Arch Dermatol Res 2015; 307: 875-83）、本剤の臨床試験における発現率がこれらの発現率と比較して高い傾向は認められなかった。

臨床試験において、MACE及び潜在的なMACEの発現が認められた被験者の多くが高血圧、高脂血症、肥満等のリスク因子、又は冠動脈疾患、アテローム性動脈硬化症等の合併症を有していたことから、本剤と心血管系関連事象の発現との関連を十分に評価するのは困難であった。しかし、本剤群における心血管系関連事象の発現はプラセボ群と同程度であったこと、本剤の曝露期間の増加に伴って心血管系関連事象の発現が上昇する傾向は認められなかったこと、既存の乾癬治療薬の投与集団と比較して、本剤の臨床試験における心血管系関連事象の発現率が上回る傾向は認められなかったことから、本剤投与により心血管系関連事象の発症リスクが上昇する可能性は低いと考える。

機構は、現時点では、本剤投与に伴う心血管系関連事象の発現リスクの上昇は示唆されていないことを確認した。しかし、臨床試験における検討例数は心血管系関連事象の発現リスクを評価する上では十分とは言えないことから、本剤投与による心血管系への影響については、製造販売後調査等においても引き続き注視する必要があると考える。

7.R.3.7 うつ病及び自殺／自傷

申請者は、本剤投与時のうつ病及び自殺／自傷行為の発現状況について、以下のように説明している。

軽症の乾癬患者 146,042 例、全身療法の適応となる重症乾癬患者 3,956 例、乾癬を有さない一般集団 766,950 例を対象とした 15 年間のコホート研究から、うつ病関連事象の発現率はそれぞれ、2.57、3.18 及び 1.70³⁸⁾/100 人・年、自殺関連事象の発現率はそれぞれ、0.093、0.092 及び 0.066³⁹⁾/100 人・年であり、乾癬患者においては、うつ病や自殺に関する事象の発現が高い傾向が報告されている (Arch Dermatol 2010; 146: 891-5)。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、うつ病及び自殺関連行動の発現の作用機序については不明であるが、PDE4 阻害作用を有する roflumilast 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、本剤投与に伴ううつ病及び自殺関連事象の発現について検討を行った。

アプレミラスト併合解析における「うつ病 (自殺/自傷行為を除く) (SMQ)」及び「自殺/自傷 (SMQ)」に属する有害事象の発現状況は、表 77 のとおりであった。

表 77 アプレミラスト併合解析におけるうつ病関連事象及び自殺関連事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

	プラセボ対照期			本剤投与期		
	20 mg 群	30 mg 群	プラセボ群	20 mg 投与例	30 mg 投与例	本剤投与例
例数	999	1,668	1,411	1,450	2,357	4,089
うつ病 (自殺/自傷行為を除く) (SMQ)	12 (1.2) 3.2	19 (1.1) 3.3	8 (0.6) 1.9	53 (3.7) 2.3	73 (3.1) 1.7	129 (3.2) 1.9
うつ病	10 (1.0) 2.7	17 (1.0) 3.0	8 (0.6) 1.9	47 (3.2) 2.0	63 (2.7) 1.5	111 (2.7) 1.6
抑うつ気分	2 (0.2) 0.5	1 (0.1) 0.2	0 —	6 (0.4) 0.2	8 (0.3) 0.2	15 (0.4) 0.2
自殺/自傷行為 (SMQ)	2 (0.2) 0.5	2 (0.1) 0.3	1 (0.1) 0.2	3 (0.2) 0.1	3 (0.1) 0.1	6 (0.1) 0.1
自殺念慮	1 (0.1) 0.3	1 (0.1) 0.2	0 —	2 (0.1) 0.1	1 (<0.1) —	3 (0.1) —
自殺企図	1 (0.1) 0.3	1 (0.1) 0.2	0 —	1 (0.1) —	2 (0.1) —	3 (0.1) —
自殺既遂	0 —	0 —	1 (0.1) 0.2	0 —	0 —	0 —

上段：例数 (%)、下段：総曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現率

—：算出なし又は 0.05 未満

国内臨床試験 PSOR-011 においては、全投与期間を通じて「うつ病 (自殺/自傷行為を除く) (SMQ)」及び「自殺/自傷 (SMQ)」に属する有害事象の発現は認められなかった。

海外製造販売後安全性データにおける「自殺/自傷 (SMQ)」に関連する有害事象の発現率は 0.06% (65/104,754 例) であり、臨床試験における発現率と比較して高くなる傾向は認められなかった。非致死的な事象が認められた患者 54 例のうち 48 例が本剤投与を中止し、このうち 32 例は中止後に症状の再発は認められなかった。非致死的な事象が認められた患者のうち、背景因子が評価可能であった患者 35 例のうち、21 例はうつ病の既往、社会的ストレス因子等を有する患者であったが、14 例には自殺に関連するリスク因子は認められず、全ての症例で本剤との因果関係は否定されなかった。

コホート研究の結果から、全身療法の適応となる重症の乾癬患者におけるうつ病及び自殺関連事象の発現率はそれぞれ 3.18 及び 0.092/100 人・年と報告されており (Arch Dermatol 2010; 146: 891-5)、本剤の臨床試験及び海外製造販売後安全性データにおける発現率は、コホート研究における発現率と比較して高い傾向は認められなかった。

以上より、本剤投与により、うつ病、自殺及び自傷行為に関連する事象を引き起こすことは示されていないが、海外製造販売後安全性データに基づく検討において「自殺/自傷 (SMQ)」を発現した症例で本

³⁸⁾ 重症の事象のみの発現率。

剤投与との因果関係が否定されなかった症例が認められていることを踏まえ、添付文書上にて注意喚起を行う予定である。

機構は、提出された臨床試験成績からは、現時点で本剤投与とうつ病及び自殺／自傷行為の関連事象の発現との関連を明確に示唆する情報は得られていないことを確認した。しかし、海外製造販売後安全性データにおいて、本剤との因果関係を否定できない事象が認められていることから、製造販売後調査等でうつ病及び自殺関連事象の発現状況を引き続き検討する必要があると考える。

以上を踏まえ、機構は、本剤投与時には感染症、下痢、悪心等の消化器系障害、頭痛、体重減少の発現に留意する必要があると考える。しかし、いずれも軽度又は中等度の事象であったこと、消化器系障害、頭痛については、一過性であったことから、忍容可能と考える。ただし、本剤投与時にはこれらの事象の発現に十分注意し、患者を慎重に観察するとともに、発現時には適切な対応を行う必要があると考える。また、日本人乾癬患者で特に留意すべき事象は示唆されていないが、現時点での使用経験は限られていることから、製造販売後調査等において情報を集積した上で、本剤の安全性プロファイルを更に明確にしていく必要があると考える。

7.R.4 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量を投与開始初期は漸増投与法とすること、及び 30 mg 1 日 2 回投与と設定したことについて、以下のように説明している。

健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CC-10004-PK-007 試験）より、本剤 40 mg 固定用量群と比較して、本剤 40 mg 漸増投与群（投与 1～3 日は 10 mg、投与 4～6 日は 20 mg、投与 7 日以降は 40 mg を 1 日 1 回投与）において、消化器系障害に関する有害事象の発現率が低い傾向が認められたこと（7.1 の項参照）から、投与開始時には本剤 10 mg より漸増投与法とすることが適切と考え、以降の主な臨床試験は漸増投与法により投与を開始することとした。

局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者を対象とした海外第 II 相試験（CC-10004-PSOR-003 試験）において、PASI75 達成率は、20 mg BID 群ではプラセボ群に対して統計学的に有意な差が認められた一方で、20 mg QD 群ではプラセボ群と同等であった（7.2.1 の項参照）ことから、国内ブリッジング試験（CC-10004-PSOR-011 試験）及び海外ブリッジング対照試験（CC-10004-PSOR-005 試験）では、20 mg 1 日 2 回投与を中心に、本剤の用量反応が検討可能となるよう投与群を設定した。

局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者を対象としたブリッジング試験（CC-10004-PSOR-011 試験）とブリッジング対象試験（CC-10004-PSOR-005 試験）において、主要評価項目である投与 16 週時の PASI75 達成率は本剤 20 及び 30 mg 群のいずれもプラセボ群と統計学的に有意な差が認められ、表 78 のとおり、本剤 20 mg 投与と比較して、本剤 30 mg 投与の有効性は投与 52 週時まで概ね一貫して高い傾向が認められた。また、海外第 II 相試験（CC-10004-PSOR-005 試験）の成績より、局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者を対象とした海外第 III 相試験の用法・用量は、本剤 30 mg 1 日 1 回投与と設定し、表 79 のとおり、投与 16 週時の PASI75 達成率について、プラセボに対する本剤 30 mg の優越性が検証された（7.3.1、7.3.2 及び 7.3.3 の項参照）。

表 78 ブリッジング試験及びブリッジング対象試験における有効性評価項目の推移

	投与量	投与 16 週	投与 32 週	投与 52 週
ブリッジング試験 (CC-10004-PSOR-011 試験)				
PASI50 達成率	20 mg	37.6 (32/85)	45.9 (39/85)	57.6 (49/85)
	30 mg	48.2 (41/85)	56.5 (48/85)	64.7 (55/85)
PASI75 達成率	20 mg	22.4 (19/85)	25.9 (22/85)	31.8 (27/85)
	30 mg	28.2 (24/85)	35.3 (30/85)	40.0 (34/85)
sPGA (0 又は 1) 達成率	20 mg	23.9 (17/71)	32.4 (23/71)	39.4 (28/71)
	30 mg	26.8 (19/71)	33.8 (24/71)	31.0 (22/71)
ブリッジング対象試験 (CC-10004-PSOR-005 試験)				
PASI50 達成率	20 mg	44.8 (39/87)	72.0 (36/50)	48.0 (24/50)
	30 mg	56.8 (50/85)	86.2 (50/58)	72.4 (42/58)
PASI75 達成率	20 mg	27.6 (24/87)	38.0 (19/50)	22.0 (11/50)
	30 mg	37.5 (33/88)	46.6 (27/58)	36.2 (21/58)
sPGA (0 又は 1) 達成率	20 mg	24.4 (21/86)	26.0 (13/50)	10.0 (5/50)
	30 mg	31.8 (28/88)	44.8 (26/58)	22.4 (13/58)

% (例数)

表 79 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験における有効性

	投与群	投与 16 週	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値
CC-10004-PSOR-008 試験			
PASI75 達成率	30 mg	33.1 (186/562)	27.8 [23.1, 32.5] p<0.0001 ^{a)}
	プラセボ	5.3 (15/282)	
CC-10004-PSOR-009 試験			
PASI75 達成率	30 mg	28.8 (79/274)	23.0 [16.3, 29.6] p<0.0001 ^{a)}
	プラセボ	5.8 (8/137)	
CC-10004-PSOR-010 試験			
PASI75 達成率	30 mg	39.8 (33/83)	27.5 [14.9, 40.1] p<0.0001 ^{b)}
	プラセボ	11.9 (10/84)	

% (例数)

a) カイ二乗検定。

b) BMI (30 以上、30 未満) を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定。

また、関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CC-10004-PSA-001試験) において、本剤40 mg QD群と比較して、本剤20 mg BID群ではより有効性が高い傾向にあり (7.2.4の項参照)、安全性上の大きな差異は認められなかったこと、局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (CC-10004-PSOR-005試験) において、本剤20及び30 mg群のいずれもプラセボ群との各対比較で統計学的に有意な差が認められたことも踏まえ、関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験の用法・用量は、本剤20及び30 mg 1日2回投与と設定した。関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相試験において、表80に示すとおり、投与16週時のACR20改善率について、プラセボに対する本剤20及び30 mgの優越性は検証されており (7.3.3、7.3.4、7.3.5及び7.3.6の項参照)、20 mg投与例と比較して30 mg投与例で投与52週まで一貫して有効性が高い傾向が認められた。

表 80 関節症性乾癬患者を対象とした臨床試験 (CC-10004-PSA-002、003 及び 004 試験) の併合解析による有効性評価項目の推移

	投与量	投与 16 週	投与 24 週	投与 52 週
ACR20 改善率	20 mg	34.1 (160/469)	43.9 (191/435)	57.3 (204/356)
	30 mg	41.2 (185/449)	45.8 (196/428)	56.8 (212/373)
ACR50 改善率	20 mg	15.1 (71/470)	18.4 (80/435)	25.6 (91/356)
	30 mg	15.5 (70/453)	21.5 (93/432)	24.6 (92/374)
ACR70 改善率	20 mg	5.1 (24/473)	6.2 (27/435)	11.4 (41/360)
	30 mg	3.3 (15/457)	7.6 (33/432)	10.5 (39/373)

% (例数)

さらに、臨床試験において、本剤30 mg投与例において特段問題となる安全性上の懸念は示されていないこと (7.R.3の項参照) から、尋常性乾癬患者及び関節症乾癬患者のいずれにおいても、本剤30 mg 1日2回投与を設定することは可能と考えた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者における本剤の用法・用量として、申請内容を設定することは可能と判断した。

7.R5 臨床的位置付けについて

7.R.5.1 既存の乾癬治療薬に対する本剤の位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

中等度から重症の乾癬に対する治療では、シクロスポリン、エトレチナート等による全身療法又は光線療法が施行され、これらの治療で効果不十分な症例に対しては、生物製剤が用いられている。尋常性乾癬及び関節症性乾癬では、IL-17、IL-23及びTNF- α 等のサイトカインの産生亢進が病態形成に関与しており（Annu Rev Immunol 2014; 32: 227-55）、シクロスポリン及び生物製剤はこれらのサイトカインを介したシグナル伝達を阻害する。

本剤及び生物製剤の主要な臨床試験における有効性は表 79、80 及び 81 のとおりであった。また、シクロスポリンの有効性については、無作為化比較試験を含む 428 件の文献レビューにおいて、PASI75 達成率は 5 mg/kg/日以上用量で 50～97%、2.5 mg/kg/日以下の用量で 28～85%と報告されている（J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 19-27）。エトレチナートの有効性については、0.5～0.75 mg/kg/日の用量で投与 12 週において、PASI50 達成率 42%、PASI70 達成率 16%と報告されている（Am J Clin Dermatol 2001; 2: 41-7）。異なる試験間の比較であるため結果の解釈には留意する必要があるものの、本剤の乾癬患者における皮膚症状及び関節症状に対する有効性は、5 mg/kg/日以上の高用量のシクロスポリン及び生物製剤と比較して低い傾向が認められたが、エトレチナート及び 2.5mg/kg/日以下のシクロスポリンに対して劣る傾向は認められていない。

表 81 生物製剤の有効性

	プロダリマブ (遺伝子組換え)	イクセキズマブ (遺伝子組換え)	セクキヌマブ (遺伝子組換え)	ウステキヌマブ (遺伝子組換え)	アダリムマブ (遺伝子組換え)	インフリキシマブ (遺伝子組換え)
申請又は承認 用法・用量	0、1、2 週、以降 2 週 毎に 210 mg を皮下投 与	初回 160 mg、以降 2 週毎に 80 mg を皮下 投与	0、1、2、3、4 週、以 降 4 週毎に 300 mg を 皮下投与	0、4 週、以降 12 週毎 に 45 mg を皮下投与	初回 80 mg、以降 2 週 毎に 40 mg を皮下投 与	0、2、6 週、以降 8 週 毎に 5 mg/kg を点滴 静注。6 mg/kg 4 週間 隔又は 10 mg/kg 8 週 間隔まで増量可能
尋常性乾癬患者に対する有効性						
試験名	国内試験 (4827-002 試験)	国際共同試験 (RHAZ 試験)	国際共同試験 (A2302 試験)	国内試験 (JPN-02 試験)	国内試験 (M04-688 試験)	国内試験 (TA-650-15 試験)
評価時期	投与 12 週	投与 12 週	投与 12 週	投与 12 週	投与 16 週	投与 10 週
PASI75 達成 率	94.6 (35/37)	89.1 (386/433)	81.6 (200/245)	59.4 (38/64)	62.8 (27/43)	68.6 (24/35)
	プラセボ：25.6 (10/39)	プラセボ：3.9 (17/431)	プラセボ：4.5 (11/246)	プラセボ：6.5 (2/31)	プラセボ：4.3 (2/46)	プラセボ：0 (0/19)
関節症性乾癬患者に対する有効性（いずれも海外試験）						
試験名	20101227 試験	RHAP 試験	F2312 試験	PSUMMIT 1 試験	M02-518 試験	IMPACT 試験
評価時期	投与 12 週	投与 24 週	投与 24 週	投与 24 週	投与 12 週	投与 16 週
ACR20 改善 率	39.3 (22/56)	62.1 (64/103)	54.0 (54/100)	42.4 (87/205)	57.6 (87/151)	65.4 (34/52)
	プラセボ：18.2 (10/55)	プラセボ：30.2 (32/106)	プラセボ：15.3 (15/98)	プラセボ：22.8 (47/206)	プラセボ：14.2 (23/162)	プラセボ：9.6 (5/52)

%（例数）

安全性について、生物製剤は重篤な感染症、日和見感染、結核の潜在感染の再燃等の安全性上の懸念があり、全身療法又は光線療法で効果不十分、あるいは忍容性不良の患者に使用される薬剤として位置付けられている（J Derm 2013; 40: 683-95）。エトレチナートは、脂質代謝異常や過骨症について注意すべきであるとされている。シクロスポリンは、国内臨床試験において、血清尿素窒素値上昇 40.2%（49/122 例）、

高血圧 29.5% (36/122 例)、血清クレアチニン値上昇 24.6% (30/122 例) 等の腎障害に関連する有害事象及び高血圧が高率に認められ (J Dermatol 2003; 30: 290-8)、無作為化比較試験を含む 428 件の文献レビューにおいても、腎障害及び高血圧に関する有害事象が認められている (J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25: 19-27)。以上を踏まえ、シクロスポリンは 2 年以上の長期使用は避けることが望ましいこと、及び長期投与時には定期的に血清クレアチニン値をモニタリングすることとされている (日皮会誌 2004; 114: 1093-105)。

本剤は中等症から重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした臨床試験において、皮膚症状及び関節症状に対する有効性が認められていること、本剤の安全性プロファイル、投与方法の利便性、及び海外における使用状況等を踏まえると、中等症から重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬の治療において、新規の作用機序を有する経口製剤として、外用療法等の局所療法の効果が不十分な全身療法を要する乾癬患者に対して使用することが可能と考える。

さらに、中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び中等症から重症の局面型皮疹を有する関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (CC-10004-PSOR-008 及び CC-10004-PSOR-009 試験)、関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (CC-10004-PSA-002、CC-10004-PSA-003 及び CC-10004-PSA-004 試験) において、生物製剤以外の全身療法又は生物製剤の治療歴がある被験者における部分集団解析結果は、表 82 及び 83 のとおりであり、生物製剤以外の全身療法又は生物製剤の治療歴の有無にかかわらず、本剤投与により改善傾向が認められた。また、生物製剤以外の全身療法又は生物製剤の治療歴の有無による有害事象の発現状況に違いは認められなかったことから、全身治療薬又は生物製剤の使用の有無にかかわらず、本剤を使用することは可能と考える。

表 82 局面型皮疹を有する乾癬患者における前治療毎の本剤投与 16 週時の PASI75 達成率
(CC-10004-PSOR-008 及び 009 試験併合解析、FAS、LOCF)

	本剤 30 mg	プラセボ
全体集団	31.7 (265/836)	5.5 (23/419)
1 剤以上の生物製剤以外の全身療法の使用歴あり	27.8 (62/223)	3.0 (3/101)
2 剤以上の生物製剤以外の全身療法の使用歴あり	18.9 (18/95)	7.4 (4/54)
1 剤の生物製剤の使用歴あり	25.4 (43/169)	5.2 (4/77)
2 剤以上の生物製剤の使用歴あり	24.7 (21/85)	2.1 (1/47)

% (例数)

表 83 関節症性乾癬患者における前治療毎の投与 16 週時の ACR20 改善率
(CC-10004-PSA-002、003 及び 004 試験併合解析、FAS、NRI)

	本剤 30 mg	プラセボ
全体集団	37.0 (184/497)	18.8 (93/496)
生物製剤の使用歴あり	29.0 (31/107)	8.9 (10/112)
生物製剤の使用で効果が不十分であった被験者	20.0 (7/35)	5.1 (2/39)

% (例数)

機構は、以下のように考える。

本剤は、中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬において有効性が示されたこと、認められた安全性プロファイルについても臨床上特段の懸念となる事象は認められていないことから、局所療法で効果不十分な中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する全身療法の選択肢の一つとして、エトレチナート及びシクロスポリン等の全身療法に用いられる既存の経口製剤と同様の臨床的位置付けと判断することは可能である。また、本剤は、既存の乾癬治療薬とは異なる

る新規の作用機序を有していることから、臨床試験においても組み入れられた、エトレチナート及びシクロスポリンの投与継続が困難な患者に対する新たな治療選択肢としても考えられる。ただし、異なる臨床試験間の比較ではあるものの、一部の生物製剤に対して本剤の有効性が低い結果が示されており、重症度が高い等、生物製剤の治療が必要な患者には、本剤の投与は推奨されるものではないと判断する。なお、現時点で、エトレチナート及びシクロスポリンと本剤の有効性を直接比較した臨床試験はなく、既存の乾癬治療薬との安全性プロファイルの異同等を十分に検討することも困難であることから、本剤の臨床的位置付け、既存の乾癬治療薬等との使い分けについては、今後、製造販売後調査や適切に実施された国内外の研究報告等を踏まえて、関連学会等により検討されていくものとする。

7.R.5.2 既存の治療法との併用について

申請者は、想定される本剤との併用療法として、副腎皮質ステロイド及び活性型ビタミン D₃ の外用療法、光線療法、シクロスポリン及び生物製剤との併用時の安全性について、以下のように説明している。

海外第Ⅲ相試験（CC-10004-PSOR-008 及び CC-10004-PSOR-009 試験）では投与 32 週、国内第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）では投与 40 週以降に効果不十分であった被験者において、局所治療薬、光線療法又はその両方の併用が可能であり、当該試験における局所療法又は光線療法の併用の有無による有害事象の発現状況は表 84 のとおりであった。臨床試験における検討例数は少なく、明確な結論を出すことは困難であるが、発現した主な事象は下痢、悪心、鼻咽頭炎及び頭痛であり、局所療法及び光線療法の併用の有無により有害事象の発現率が大きく異なる傾向は認められなかった。海外製造販売後安全性データにおける、局所療法、シクロスポリン及び生物製剤と本剤を併用した際の安全性プロファイルは表 85 のとおりであり、本剤単独投与時と比較して大きな差異は認められなかった。

表84 本剤の臨床試験における併用療法毎の安全性

	局所療法併用 (119例)	局所療法非併用 (122例)	光線療法併用 (11例)	光線療法非併用 (230例)
全有害事象	72 (60.5)	55 (45.1)	4 (36.4)	123 (53.5)
下痢	4 (3.4)	2 (1.6)	0	6 (2.6)
悪心	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (9.1)	5 (2.2)
頭痛	4 (3.4)	1 (0.8)	0	5 (2.2)
鼻咽頭炎	11 (9.2)	7 (5.7)	0	18 (7.8)
上気道感染	10 (8.4)	12 (9.8)	2 (18.2)	20 (8.7)

例数 (%)

CC-10004-PSOR-008試験における投与32～52週時の安全性データより。

表85 海外における製造販売後安全性データに基づく併用薬剤毎の安全性

	本剤 単独投与集団 (30,373例)	シクロスポリン 併用集団 (111例)	生物製剤 併用集団 (981例)	外用ステロイド剤 併用集団 (935例)	外用ビタミンD ₃ 製剤 併用集団 (1,341例)
胃腸障害 (SOC)	10,562 (34.8)	37 (33.3)	314 (32.0)	337 (36.0)	451 (33.6)
下痢	3,460 (11.4)	8 (7.2)	101 (10.3)	122 (13.0)	131 (9.8)
悪心	3,297 (10.9)	18 (16.2)	83 (8.4)	99 (10.6)	129 (9.6)
感染症および寄生虫症 (SOC)	1,207 (4.0)	1 (0.9)	36 (3.7)	36 (3.9)	56 (4.2)
精神障害 (SOC)	1,926 (6.3)	5 (4.5)	63 (6.4)	55 (5.9)	74 (5.5)
心臓障害 (SOC)	206 (0.7)	0	10 (1.0)	6 (0.6)	10 (0.7)

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

併用例において、特段の問題は示唆されていないものの、本剤と既存の乾癬治療薬との併用に関して、十分なデータは得られておらず、現時点で併用時の安全性について結論付けることは困難である。本剤は

免疫機能に影響を及ぼしうる薬理作用を有すること、シクロスポリンや生物製剤においては重篤な感染症等の発現の懸念があり、これらの薬剤と本剤との併用によりリスクが増大する可能性も否定できないことから、本剤と既存の乾癬治療薬を併用する場合には慎重に患者の状態を観察する必要がある。また、製造販売後調査においても、全身療法、光線療法又は外用療法等との併用時の情報を収集し、併用時の安全性及び有効性について慎重に検討し、得られた情報を医療現場に提供する必要がある。

7.R.6 効能・効果について

提出された資料、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 臨床的位置付けについて」の項における検討より、機構は以下のように判断した。

本剤について、尋常性乾癬及び関節症乾癬に対する効能・効果を設定することは可能と考える。ただし、臨床試験の対象患者及び本剤の臨床的位置付けを踏まえ、本剤の投与対象は、局所療法が不適又は効果不十分な、全身療法又は光線療法が必要と判断された患者で、体表面積の10%以上の皮疹を有する尋常性乾癬、及び関節症性乾癬患者とすることが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議における検討を踏まえ判断したいと考える。

7.R.7 製造販売後の安全対策について

申請者は、本剤の製造販売後の安全対策について以下のように説明している。

下痢等の消化器系障害の発現を低減させる上で、漸増投与法により本剤の投与を開始することは非常に重要であることから、本剤の適切な服用が遵守されるよう、本剤の投与開始6日までの漸増スケジュールに合わせて投与開始14日後までの錠剤を包装した製剤シート（スターターパック）を作成する。本製剤シートにおいては、服用方法、服用時の注意事項、服用初期に発現しやすい有害事象及びその対処方法、服用方法を誤ったときの対処方法等を記載し注意喚起も併せて行う。

医療関係者向け資材を作成し、当該資料において、漸増投与法により投与を開始するよう徹底すること、本剤の安全性情報、使用上注意すべきこと等を記載し、適正使用のための情報提供を行う予定である。

また、製造販売後調査を実施し、使用実態下での安全性及び有効性等を検討し、本製造販売後調査において得られた成績及び海外における安全性情報を踏まえ、本剤に関する新たな安全性情報等について必要に応じて医療現場に情報提供を行うとともに、申請者ホームページにおいて、本剤の製造販売後の副作用の発現状況を随時情報提供することとする。

機構は、本剤の製造販売後の安全対策について、以下のように考える。

現時点で、「7.R.3 安全性について」の項における検討から、本剤投与による重大な安全性上の懸念は示唆されていないものの、本剤の投与に際して、重大な安全性上の懸念は示されていないものの、下痢、悪心等の消化器系障害、感染症、頭痛、体重減少に対する注意する必要がある。また、本剤が種々のサイトカイン産生を抑制する薬理作用を有することから、感染症の発現等には十分注意すべきである。本剤は、適用対象患者が適確に診断、選択され、適正使用が遵守されるよう、乾癬の診断及び治療に精通し、本剤のプロファイルを十分理解した医師によって使用されること、副作用発現時には他科・他施設と連携可能な施設において使用されることが望ましい。また、本剤の服用遵守及び安全性情報等について周知し、適正使用が推進されるよう医療関係者向け資材を作成し情報提供を行う必要があると判断する。

未知の有害事象の発現も含め本剤の安全性プロファイルを把握できるよう、製造販売後調査を実施するとともに、長期投与時の精神神経系事象の発現、重篤な感染症、悪性腫瘍及び心血管系事象等の発現等に

ついて情報収集する必要がある。さらに、製造販売後に得られた追加の安全性情報が医療関係者及び患者に適切かつ迅速に情報提供される必要がある。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1.6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の尋常性乾癬、関節症性乾癬に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断した。本品目は、乾癬治療薬として新たな作用機序を有しており、乾癬治療における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。臨床試験成績等より、本剤の安全性について特段の問題は認められていないが、製造販売後調査において、使用実態下での本剤の安全性等について更に検討する必要がある。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告（2）

平成 28 年 11 月 14 日

申請品目

〔販 売 名〕	オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
〔一 般 名〕	アプレミラスト
〔申 請 者〕	セルジーン株式会社
〔申請年月日〕	平成 28 年 3 月 24 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議では、専門委員からは以下の意見が出され、審査報告（1）に記載したオテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg（以下、「本剤」）の有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

- ・ 本剤の臨床的位置付けは、エトレチナート及びシクロスポリン等の全身療法に用いられる既存の経口製剤と同様であり、日常診療において、全身療法の治療選択肢の一つになり得ると考えられる。ただし、既存の生物製剤と比較して有効性が低い可能性が強く示唆されており、重症患者等には生物製剤を優先して使用すべきと考えられる。
- ・ 関節症性乾癬の関節病変は不可逆的な変化を来す場合もあることから、本剤の効果が不十分な関節症性乾癬患者に対して本剤を漫然と投与しないようにすることが重要である。
- ・ 投与開始時の漸増投与法は、乾癬に対する既存の経口製剤と異なる用法であるため、本剤は漸増投与法により投与を開始する旨を周知徹底すべきである。
- ・ 重度の腎機能障害を有する患者に対して本剤 30 mg 1 日 1 回投与を推奨できる臨床データは得られていないことは理解するものの、これらの患者に対する投与量選択の目安を臨床現場に情報提供することが望ましい。

機構は、これらの意見を踏まえ、以下の対応が必要と判断し、申請者に指示し、申請者は対応した。

- ・ 本剤で効果不十分な患者に対して本剤が漫然と投与されないよう、添付文書等において、投与継続の可否は本剤の治療効果を踏まえて慎重に判断する旨、注意喚起すること。
- ・ 漸増投与法により投与を開始しなかった場合には、悪心、下痢、嘔吐等の発現率が高いことが示されていることも含め、本剤の投与開始に際しては漸増投与法を遵守する旨を添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項にて注意喚起すること。

- 母集団薬物動態解析の結果を踏まえ、重度の腎機能障害を有する患者に対する本剤の投与について、添付文書等で目安となる用法・用量（30 mg 1 日 1 回）を示すとともに、当該患者には慎重に投与を行う旨、注意喚起すること。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における検討等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）として、表 86 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 87 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 86 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
- 重篤な過敏症 - 重篤な感染症 - 消化管障害	- 血管炎 - うつ病及び自殺関連事象 - 悪性腫瘍 - 体重減少	なし
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		

表 87 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）	- 市販直後調査 - 医療関係者向け資料（適正使用ガイド）の作成

また機構は、上記の事項を検討するための製造販売後調査を実施するよう指示した。

申請者は、表 88 のとおり、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に、観察期間を 12 カ月間、目標例数を 1,000 例とする使用成績調査を実施し、重篤な感染症、消化管障害、重篤な過敏症、血管炎、うつ病及び自殺関連事象、悪性腫瘍、体重減少を重点調査項目として、使用実態下での本剤の安全性及び有効性について検討すること、腎機能障害を有する患者における安全性及び有効性を検討すること等を説明した。

表 88 使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）計画の骨子（案）

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。
調査方法	中央登録方式
対象患者	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
観察期間	12 カ月間
予定症例数	1,000 例
主な調査項目	- 重点調査項目：重篤な感染症、消化管障害、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 - 患者背景（体重、年齢、乾癬の病型、重症度、罹患期間、前治療歴、合併症等） - 本剤の投与状況 - 併用薬剤／併用療法 - 臨床検査 - 有害事象 - 有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

~~局所療法が不適と判断された、又は、局所療法で効果不十分な十分な効果が得られなかった尋常性乾癬~~

関節症性乾癬

(取消線削除、下線部追加)

[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下記に示す用量漸増スケジュールにしたがい経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして1回30 mgを1日2回、朝夕に経口投与する。

用量漸増スケジュール

	朝	夕
1日目	10 mg	—
2日目	10 mg	10 mg
3日目	10 mg	20 mg
4日目	20 mg	20 mg
5日目	20 mg	30 mg
6日目以降	30 mg	30 mg

(取消線削除、下線部追加)

[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。

以上