

審議結果報告書

令和元年 9 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔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 名〕 セルジーン株式会社
〔申請年月日〕 平成 30 年 11 月 28 日

〔審 議 結 果〕

令和元年 8 月 23 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請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。

本品目の再審査期間は残余(令和 6 年 12 月 18 日まで)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

令和元年 8 月 1 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 30 年 11 月 28 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（4）新効能医薬品
[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ベーチェット病による口腔潰瘍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及び有効性について、製造販売後の調査においてさらに検討が必要と考える。

[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

局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍

（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

(変更なし)

[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)

令和元年 7 月 4 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 30 年 11 月 28 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・効果]

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬
 関節症性乾癬
ベーチェット病による口腔潰瘍

(下線部追加)

[申請時の用法・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

(変更なし)

[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	3
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	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4

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	5
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	17
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	19

[略語等一覧]

別記のとおり。

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

オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg 及び同錠 30 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるアプレミラスト（以下、「本薬」）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て cAMP を分解する PDE4 を阻害する作用を有する。本薬は PDE4 を阻害することにより、cAMP-PKA-CREB 経路を活性化し、NF-κB の活性化を抑制し、免疫細胞での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。本邦において、本剤は 2016 年 12 月に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」及び「関節症性乾癬」を効能・効果として承認されている。

ベーチェット病は、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍（以下、「口腔潰瘍」）、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症性発作を繰り返すことを特徴とする慢性再発性の全身性炎症性疾患である。厚生労働省の平成 26 年度の衛生行政報告例に基づくベーチェット病の特定疾患医療受給者証所持者数は 20,035 人であり、本邦におけるベーチェット病患者の推定患者数は約 20,000 人とされている。

臨床症状として、4 つの主症状（口腔潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍）と 5 つの副症状（関節炎、副睾丸炎、消化器病変、血管病変、中枢神経病変）が様々に組み合わさって発症することから、その臨床症状は多様である。国内でのベーチェット病の症状としては、口腔潰瘍が最も多く（91.9%）、次いで皮膚病変（75.6%）、外陰部潰瘍（54.1%）、関節炎（44.4%）、消化器病変（37.0%）、眼病変（34.1%）であり、これらの発現状況は米国と比較して大きな違いはないと報告されている（Mod Rheumatol 2013; 23: 547-53）。ベーチェット病の 4 つの主症状は患者の QOL に大きく影響を及ぼすとされ、このうち口腔潰瘍はほぼすべての患者に認められ、口唇、舌、歯肉、頬粘膜に好発し、咽頭や喉頭、食道等にも認められることがある。口腔潰瘍のうち直径 10 mm 以上の潰瘍や疱疹状潰瘍（10～100 個の潰瘍が集簇したもの）と呼ばれるものは、治癒までに時間を要し、瘢痕形成や組織欠損、場合によっては嚥下障害、嚥下痛、呼吸困難に至る。さらに、口腔内や咽喉頭に潰瘍を繰り返した場合、口腔内と鼻腔・喉頭・気管・食道との瘻孔形成をきたすこともある。

ベーチェット病は、多様な臨床症状を示すことから、患者の症状、疾患活動性、重症度、予後不良病変の出現可能性等を考慮し、個々に治療方針が決定されるが、口腔潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚病変等の皮膚粘膜症状に対する治療の中心は対症療法であり、副腎皮質ステロイドを含む外用剤が主に用いられるが、各種症状の再燃を防ぐことができず、慢性、再発性の経過をたどることから、新たな治療法の開発が望まれている。

本剤のベーチェット病による口腔潰瘍に対する臨床開発は、海外では 2009 年から、本邦では 2017 年から開始され、今般、BCT-002 試験の成績が得られたことから、当該臨床試験成績に基づき、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。なお、2019 年 6 月現在でベーチェット病による口腔潰瘍に係る効能・効果で承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであり、ベーチェット病による口腔潰瘍に対する本薬の作用を評価するための適当な動物病態モデルが存在しないことから、新たな「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

血漿中本薬濃度は液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（定量下限：1 ng/mL）により測定された。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幾何平均（CV%）で示す。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1-2：BCT-002 試験〔2014 年 12 月～ 年 月〕）

BCT-002 試験（7.2.1 参照）において、本剤 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 16 週時の薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。外国人と比較して日本人ベーチェット病患者で本剤の曝露量が低い傾向が認められたものの、その傾向は、既承認の適応疾患の日本人及び外国人患者（尋常性乾癬／関節症性乾癬患者）に本剤を投与した時と同様であった（オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg 審査報告書〔平成 28 年 11 月 15 日付け〕）。

表 1 ベーチェット病患者に本剤を反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

患者 集団	例 数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{12h} (ng・h/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
日本人	7	374.2 (31.3)	2,076 (49.5)	1.08 [1.0, 2.0]	4.23 (26.9)	14.45 (49.5)	88.3 (46.1)
外国人	7	380.9 (27.9)	3,120 (30.0)	2.00 [1.0, 3.0]	8.07 (64.8)	9.616 (30.0)	112 (58.0)

幾何平均値（CV%）、a) 中央値〔範囲〕

6.R 機構における審査の概略

機構は、本申請で提出された臨床薬理試験成績について、これまでに得られている傾向と同様であったことを確認した。

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、表 2 に示す 2 試験の成績が提出された。

表 2 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象患者	被験者数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外	BCT-001 試験	II	2 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者	① 55 ② 56	①本剤 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与 ^{a)} ②プラセボを 1 日 2 回 12 週間投与 ^{a)}	有効性 安全性
国際共同	BCT-002 試験	III	2～3 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者	① 104 ② 103	①本剤 30 mg を 1 日 2 回 12 週間投与 ^{b)} ②プラセボを 1 日 2 回 12 週間投与 ^{b)}	有効性 安全性

a) 投与2日目までは10 mg、3～4日目は20 mg、5日目以降12週時点まで30 mgを投与。

b) 投与1日目は10 mgを午前1回、2日目は10 mgを午前1回及び午後1回、3日目は10 mgを午前1回及び20 mgを午後1回、4日目は20 mgを午前1回及び午後1回、5日目は20 mgを午前1回及び30 mgを午後1回、6日目以降は30 mgを1日2回投与。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1.2：BCT-001 試験〔2009 年 10 月～2012 年 5 月〕）

2 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者¹⁾（目標例数 156 例〔各群 78 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実施された。

本試験は4期（スクリーニング期：割付前3カ月、プラセボ対照期：投与12週間、継続投与期：12週間、追跡調査期：4週間）で構成された。プラセボ対照期の用法・用量は、漸増投与法²⁾により投与を開始し、本剤30 mg又はプラセボを1日2回12週間経口投与することと設定された。継続投与期には、プラセボ対照期の盲検性は維持されたまま、プラセボ対照期を完了した被験者のみ移行することとされ、用法・用量はプラセボ対照期においてプラセボ群であった被験者は、漸増投与法²⁾により投与を開始して本剤30 mgを1日2回投与、本剤群であった被験者は、見かけ上用量漸増の形式の下、プラセボ対照期完了時と同一の用法・用量で投与することと設定された。なお、プラセボ対照期及び継続投与期を通じて、用量漸増後（8日目以降）に治験薬に対する忍容性が不良であった場合には、治験担当医師が治験依頼者と協議の上、本剤20 mg（又はプラセボ）の1日2回投与に減量でき、減量後の再増量や追加の減量は許容されないこととされた。

無作為化され、治験薬が1回以上投与された111例全例（本剤群55例、プラセボ群56例）が安全性解析対象集団及びITT集団³⁾とされ、ITT集団が有効性解析対象集団とされた⁴⁾。

プラセボ対照期における中止例は本剤群9.1%（5/55例）、プラセボ群19.6%（11/56例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群7.3%〔4/55例〕、プラセボ群8.9%〔5/56例〕）及び効果不十分（プラ

¹⁾ 主な選択・除外基準：①International Study Group（ISG）の基準を満たすベーチェット病と診断され、②スクリーニング前28日間に活動性潰瘍（口腔又は外陰部）が認められた、③無作為割付時（ベースライン時の治験薬投与開始日）に口腔潰瘍を2つ以上有する、④主要臓器（眼、中枢神経、肺、血管又は胃腸等）にベーチェット病の活動性病変を有さない（過去に主要臓器に病変を有する患者で病変の発現がスクリーニングの1年以上前で活動性のない患者、免疫抑制療法を必要としないベーチェット病による軽症の炎症性眼疾患を有する患者、又は関節炎を有する患者は登録可。）、⑤免疫抑制療法又は外用の副腎皮質ステロイド治療を受けていない（無作為化前に医薬品ごとに決められたwashout期間を設定する場合には登録可。低用量の副腎皮質ステロイドの全身投与〔prednisone 10 mg/日相当以下〕を無作為化前の少なくとも4週間一定用量で使用している場合は、試験期間中も使用可。）、18歳以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者。

²⁾ 本剤の消化管に対する潜在的副作用の軽減及び忍容性最適化のため、最初の1週間は用量を漸増することとし、本剤又はプラセボを投与2日目までは10 mg 1日2回、投与3～4日目は20 mg 1日2回、投与5日目以降12週時点まで30 mg 1日2回投与された。

³⁾ 無作為化され、かつ口腔潰瘍が1回以上評価された被験者がITT集団とされ、結果としてITT集団と安全性解析対象集団は同一の集団であった。

⁴⁾ 患者登録が予定よりも遅れていたため、111例（当初目標156例の約70%）が無作為化された時点で、治験依頼者は盲検下で試験実施に関する検討を実施した。その結果、事前に想定した期待群間差は、111例分の成績で検出力80%以上の担保が可能と算出されたことから、治験依頼者は試験を途中で中止した。

セボ群 5.4% [3/56 例]) 等であった。継続投与期における中止例は本剤群 6.0% (3/50 例) 、プラセボ／本剤群 2.2% (1/45 例) に認められ、中止理由はいずれも有害事象であった。

有効性について、主要評価項目である投与 12 週時の口腔潰瘍数は表 3 のとおりであり、本剤群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差が認められた。

表 3 投与 12 週時の口腔潰瘍数 (ITT 集団、LOCF)

	本剤群 (55 例)	プラセボ群 (56 例)
ベースライン時の平均値 (標準偏差)	2.7 (0.84)	2.9 (1.12)
投与 12 週時の平均値 (標準偏差)	0.5 (1.03)	2.1 (2.58)
最小二乗平均の差 ^{a)} [95% 信頼区間] p 値 ^{a),b)}	-1.6 [-2.4, -0.9] < 0.0001	

a) 投与群、性別、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%

プラセボ対照期における有害事象は、本剤群 89.1% (49/55 例) 、プラセボ群 89.3% (50/56 例) に認められ、主な事象は表 4 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、本剤群 3.6% (2/55 例 [裂肛／痔核、両麻痺各 1 例]) 、プラセボ群 5.4% (3/56 例 [ベーチェット症候群 2 例、発熱 1 例]) に認められた。中止に至った有害事象は、本剤群 7.3% (4/55 例 [悪心、下痢、機能障害性子宮出血、悪心／裂肛／痔核各 1 例]) 、プラセボ群 8.9% (5/56 例 [ベーチェット症候群 5 例]) に認められた。副作用は、本剤群 54.5% (30/55 例) 、プラセボ群 42.9% (24/56 例) に認められた。

表 4 プラセボ対照期にいずれかの群で 5%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (55 例)	プラセボ群 (56 例)	事象名	本剤群 (55 例)	プラセボ群 (56 例)
頭痛	26 (47.3)	25 (44.6)	上腹部痛	3 (5.5)	3 (5.4)
悪心	22 (40.0)	10 (17.9)	関節痛	3 (5.5)	3 (5.4)
ベーチェット症候群 ^{a)}	12 (21.8)	27 (48.2)	インフルエンザ	3 (5.5)	1 (1.8)
下痢	12 (21.8)	2 (3.6)	浮動性めまい	3 (5.5)	1 (1.8)
嘔吐	9 (16.4)	1 (1.8)	背部痛	3 (5.5)	0
腹痛	8 (14.5)	7 (12.5)	筋肉痛	3 (5.5)	0
四肢痛	6 (10.9)	5 (8.9)	口腔ヘルペス	2 (3.6)	4 (7.1)
無力症	5 (9.1)	2 (3.6)	上気道感染	2 (3.6)	4 (7.1)
食欲減退	5 (9.1)	1 (1.8)	鉄欠乏性貧血	2 (3.6)	3 (5.4)
感覚鈍麻	4 (7.3)	1 (1.8)	発熱	1 (1.8)	3 (5.4)
消化不良	4 (7.3)	0	尿路感染	0	3 (5.4)

例数 (%)、a) 医師記載用語は「ベーチェット病フレア」であった。

アプレミラスト投与集団⁵⁾における有害事象は、89.0% (89/100 例) に認められ、主な事象は頭痛 41.0% (41/100 例) 、ベーチェット症候群 37.0% (37/100 例) 、悪心 36.0% (36/100 例) 、下痢 20.0% (20/100 例) 、インフルエンザ及び四肢痛各 13.0% (13/100 例) 、嘔吐 12.0% (12/100 例) 、腹痛及び関節痛各 11.0% (11/100 例) 、消化不良 9.0% (9/100 例) 、無力症 7.0% (7/100 例) 、鉄欠乏性貧血、咳嗽、線維筋痛及び上気道感染各 6.0% (6/100 例) 、上腹部痛、食欲減退、不眠症、うつ病、筋肉痛及び背部痛各 5.0% (5/100 例) であった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、6.0% (6/100 例 [ベーチェット症候群 3 例、インフルエンザ、裂肛／痔核、両麻痺各 1 例]) に認められた。中止に至った有害事象は、8.0% (8/100 例 [ベーチェット症候群、下痢各 2 例、

⁵⁾ 本剤群、プラセボ群の被験者のうち、プラセボ対照期又は継続投与期に本剤が 1 回以上投与された患者集団。

悪心、機能障害性子宮出血、悪心／裂肛／痔核、インフルエンザ／白血球減少症各 1 例〕）に認められた。副作用は 53.0%（53/100 例）に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1-2：BCT-002 試験〔2014 年 12 月～ 年 月〕）

口腔潰瘍を有する活動性ベーチェット病患者⁶⁾（目標例数 204 例〔各群 102 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実施された。

本試験は 4 期（スクリーニング期：最長 6 週間、プラセボ対照期：12 週間、継続投与期：52 週間、追跡調査期：4 週間）で構成された。プラセボ対照期の用法・用量は、漸増投与法⁷⁾により投与を開始し、本剤 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間経口投与することとされた。継続投与期には、プラセボ対照期での盲検性は維持されたまま、プラセボ対照期を完了した被験者のみ移行することとされ、用法・用量は、プラセボ対照期にプラセボ群であった被験者は漸増投与法⁷⁾により投与を開始して本剤 30 mg を 1 日 2 回投与、本剤群であった被験者は、見かけ上用量漸増の形式の下、本剤 30 mg を 1 日 2 回継続投与することと設定された。なお、継続投与期においては非奏効者⁸⁾に対して副腎皮質ステロイド外用剤及びコルヒチンの併用が認められた。

無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 207 例全例（本剤群 104 例、プラセボ群 103 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、ITT 集団が有効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本剤群 7.7%（8/104 例）、プラセボ群 19.4%（20/103 例）に認められ、主な中止理由は有害事象（本剤群 2.9%〔3/104 例〕、プラセボ群 3.9%〔4/103 例〕）、同意撤回（本剤群 3.8%〔4/104 例〕、プラセボ群 4.9%〔5/103 例〕）及び効果不十分（本剤群なし、プラセボ群 7.8%〔8/103 例〕）であった。継続投与期における中止例は、本剤群 21.1%（20/95 例）、プラセボ／本剤群 18.1%（15/83 例）に認められ、主な中止理由は同意撤回（本剤群 7.4%〔7/95 例〕、プラセボ／本剤群 8.4%〔7/83 例〕）及び有害事象（本剤群 9.5%〔9/95 例〕、プラセボ／本剤群 4.8%〔4/83 例〕）であった。

⁶⁾ 主な選択・除外基準：①International Study Group（ISG）の基準を満たすベーチェット病と診断され、②スクリーニング時に現存する口腔潰瘍を含み、割り付け前の 12 カ月間に少なくとも 3 回口腔潰瘍を発症した、③スクリーニング時に 2 個以上の口腔潰瘍を有し、さらに、a) 無作為割り付け日がスクリーニング日の 14 日以上後である場合は無作為割り付け時点での口腔潰瘍が 2 個以上、又は b) 無作為割り付け日がスクリーニング後の 1～42 日の間で、無作為割り付け時点での口腔潰瘍が 3 個以上、のいずれかの条件を満たす、④外用副腎皮質ステロイド、全身療法など、生物製剤以外のベーチェット病治療薬を 1 つ以上使用した前治療歴がある、⑤口腔潰瘍の治療として全身療法が適応である（皮膚粘膜潰瘍の疾患の重症度、疾患部位の範囲に基づき局所療法では不十分である、又は口腔潰瘍を局所療法では十分に治療ができないと治験担当医師に判断された）、⑥ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変（肺病変、血管病変、胃腸病変、中枢神経系病変）及び免疫抑制治療を要する眼病変を有さない（ただし主要臓器の活動性病変の発症がスクリーニング来院の 1 年以上前かつ治験組み入れ時点で症状が発症していない患者、全身免疫抑制療法を必要としない軽度のベーチェット病関連の眼病変を有する患者、ベーチェット病に関連する関節炎やベーチェット病に関連する皮膚症状を有する患者は登録可）、⑦ベーチェット病の口腔潰瘍に対して過去に生物製剤を使用していない（過去にベーチェット病の他の徴候を含むその他の適応症に対して使用した場合を除く）、⑧免疫調節薬が投与されていない（経口及び外用の副腎皮質ステロイド：適切に漸減し、無作為化の前日まで投与を中止する、経口及び外用の副腎皮質ステロイド以外：無作為化前に医薬品ごとに決められた washout 期間を設定する場合は登録可）、⑨生物製剤が投与されていない（投与から無作為化までの期間が各薬剤の終末半減期の 5 倍超である場合）、⑩無作為化前 6 週以内に関節内又は非経口の副腎皮質ステロイドが投与されていない、18 歳以上（日本人は 20 歳以上）の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者。

⁷⁾ 本剤の消化管に対する潜在的副作用を軽減し、忍容性を高めるため、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、投与 1 日目は 10 mg を午前 1 回、2 日目は 10 mg を午前 1 回及び午後 1 回、3 日目は 10 mg を午前 1 回及び 20 mg を午後 1 回、4 日目は 20 mg を午前 1 回及び午後 1 回、5 日目は 20 mg を午前 1 回及び 30 mg を午後 1 回、6 日目以降は 30 mg を 1 日 2 回投与した。

⁸⁾ 口腔潰瘍数がベースライン時と比較し 50%以上減少しなかった被験者。また、コルヒチンの併用は、ベーチェット病の症状の悪化が認められた被験者も可とした。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 12 週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（以下、「口腔潰瘍数の AUC_{12w}」）は表 5 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められた。日本人部分集団における有効性は表 6 のとおりであった。

表 5 口腔潰瘍数の AUC_{12w} (ITT 集団、MI)

	本剤群 (104 例)	プラセボ群 (103 例)
ベースライン時の口腔潰瘍数の平均値 (標準偏差)	4.2 (3.65)	3.9 (2.70)
口腔潰瘍数の AUC _{12w} の平均値 [95% 信頼区間]	122.04 [92.05, 152.03]	208.39 [174.70, 242.08]
最小二乗平均の差 ^{a)} [95%信頼区間]	-92.60 [-130.59, -54.60]	
p 値 ^{b)}	< 0.0001	

a) 口腔潰瘍数の AUC_{12w} に対して、投与群、性別、地域、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデル

b) 有意水準両側 5%

表 6 口腔潰瘍数の AUC_{12w} (日本人部分集団、MI)

	本剤群 (19 例)	プラセボ群 (20 例)
ベースライン時の口腔潰瘍数の平均値 (標準偏差)	3.8 (1.23)	3.7 (2.00)
口腔潰瘍数の AUC _{12w} の平均値 [95% 信頼区間]	117.84 [18.59, 217.09]	248.60 [146.29, 350.92]
最小二乗平均の差 ^{a)} [95%信頼区間]	-137.47 [-248.40, -26.54]	

a) 口腔潰瘍数の AUC_{12w} に対して、投与群、性別、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデル

プラセボ対照期における有害事象は、本剤群 78.8% (82/104 例)、プラセボ群 71.8% (74/103 例) に認められ、主な事象は表 7 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、本剤群 2.9% (3/104 例 [片頭痛、ベーチェット症候群、軟部組織損傷各 1 例])、プラセボ群 3.9% (4/103 例 [感染性下痢/性器感染、口腔内潰瘍形成/皮膚病変、多形紅斑/真菌性性器感染、急性熱性好中球皮膚症各 1 例]) に認められた。中止に至った有害事象は、本剤群 2.9% (3/104 例 [頭痛/悪心/嘔吐、ベーチェット症候群、上腹部痛各 1 例])、プラセボ群 4.9% (5/103 例 [下痢、口腔内潰瘍形成/皮膚病変、急性熱性好中球性皮膚症、天疱瘡、嗜眠/咳嗽/頭痛/筋骨格系胸痛各 1 例]) に認められた。副作用は、本剤群 57.7% (60/104 例)、プラセボ群 35.9% (37/103 例) に認められた。

表 7 プラセボ対照期にいずれかの群で 3%以上に発現した有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (104 例)	プラセボ群 (103 例)
下痢	43 (41.3)	21 (20.4)
悪心	20 (19.2)	11 (10.7)
頭痛	15 (14.4)	11 (10.7)
上気道感染	12 (11.5)	5 (4.9)
嘔吐	9 (8.7)	2 (1.9)
上腹部痛	9 (8.7)	2 (1.9)
背部痛	8 (7.7)	6 (5.8)
ウイルス性上気道感染	7 (6.7)	5 (4.9)
関節痛	6 (5.8)	3 (2.9)
腹痛	4 (3.8)	3 (2.9)
疲労	3 (2.9)	4 (3.9)
消化不良	2 (1.9)	5 (4.9)
尿路感染	1 (1.0)	4 (3.9)

例数 (%)

アプレミラスト投与集団⁵⁾における有害事象は、85.6% (160/187 例) に認められ、主な事象は下痢 39.6% (74/187 例)、頭痛 20.3% (38/187 例)、悪心 19.3% (36/187 例)、上気道感染 13.9% (26/187 例)、

上腹部痛及びウイルス性上気道感染各 10.7% (20/187 例)、関節痛 9.6% (18/187 例)、背部痛 8.6% (16/187 例)、嘔吐 7.5% (14/187 例)、並びに不眠症及び腹痛各 6.4% (12/187 例) であった。死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、9.1% (17/187 例 [ベーチェット症候群、虫垂炎各 2 例、軟部組織損傷、気管支炎、リンパ節結核、帯状疱疹、感染性大腸炎、前庭神経炎、乳癌、子宮内膜癌、急性脾炎、動脈血栓症/筋炎、膣狭窄、片頭痛/関節脱臼、交通事故/脛骨骨折各 1 例]) に認められた。中止に至った有害事象は、8.0% (15/187 例 [ベーチェット症候群 2 例、非定型マイコバクテリア感染、帯状疱疹/非心臓性胸痛、リンパ節結核、前庭神経炎、乳癌、強膜炎、動脈血栓症/筋炎、急性脾炎、上腹部痛、腹痛、緊張性頭痛、頭痛/悪心/嘔吐、悪心各 1 例]) に認められた。副作用は 49.7% (93/187 例) に認められた。

日本人部分集団のプラセボ対照期における有害事象は、本剤群 73.7% (14/19 例)、プラセボ群 75.0% (15/20 例) に認められ、主な事象は下痢 (本剤群 47.4% [9/19 例]、プラセボ群 35.0% [7/20 例])、ウイルス性上気道感染 (本剤群 21.1% [4/19 例]、プラセボ群 15.0% [3/20 例])、悪心 (本剤群 21.1% [4/19 例])、頭痛 (本剤群 15.8% [3/19 例]、プラセボ群 10.0% [2/20 例])、背部痛 (本剤群 10.5% [2/19 例])、咽頭炎 (プラセボ群 10.0% [2/20 例]) 及び便秘 (プラセボ群 10.0% [2/20 例]) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤群 5.3% (1/19 例、[片頭痛 1 例]) に認められた。中止に至った有害事象は認められなかった。副作用は、本剤群 57.9% (11/19 例)、プラセボ群 40.0% (8/20 例) に認められた。

アプレミラスト投与集団⁵⁾の日本人部分集団における有害事象は、97.1% (34/35 例) に認められ、主な有害事象は、下痢 51.4% (18/35 例)、ウイルス性上気道感染 34.3% (12/35 例)、頭痛 22.9% (8/35 例)、悪心 20.0% (7/35 例)、発熱 14.3% (5/35 例)、上腹部痛、関節痛及び背部痛各 11.4% (4/35 例) であった。死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、11.4% (4/35 例 [子宮内膜癌、リンパ節結核、片頭痛/関節脱臼、乳癌各 1 例]) に認められた。中止に至った有害事象は 11.4% (4/35 例 [強膜炎、リンパ節結核、非定型マイコバクテリア感染、乳癌各 1 例]) に認められた。副作用は 54.3% (19/35 例) に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージについて

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。

ベーチェット病の疾患特性は国内外で類似し、発症への関連が示唆されると報告されている疾患関連遺伝子も民族間で共通していることに加え、本剤の薬物動態についても、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) や母集団薬物動態解析の結果、民族的要因の影響は顕著ではないことが示されている (オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg 審査報告書 [平成 28 年 11 月 15 日付け])。また、診断基準についても本邦で使用される厚生労働省のベーチェット病に関する調査研究班の診断基準 (2010 年小改訂) と、国際的に使用されている Criteria for diagnosis of Behçet's disease (ISG 基準) (Lancet 1990; 335: 1078-80) の間で一部項目に違いはあるが、感度、特異度、精度に大きな差異はないと報告されており (Mod Rheumatol 2013; 23: 547-553)、治療体系についても国内外に大きな違いはない。

以上より、国内外の外因性及び内因性の民族的要因が本剤の有効性及び安全性へ及ぼす影響は少ないと考え、国際共同第Ⅲ相試験として BCT-002 試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人ベーチェット病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。

機構は、以上の説明を了承し、BCT-002 試験の成績を中心に評価を行うこととした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 主要評価項目について

申請者は本剤の臨床開発における主要評価項目について、以下のように説明している。

ベーチェット病の口腔潰瘍の病勢は口腔潰瘍の数に基づき評価されることから、BCT-001 試験の主要評価項目として投与 12 週時の口腔潰瘍数を設定した。

一方、ベーチェット病の口腔潰瘍は一般的に再燃とその寛解を散発的に繰り返すことが知られている。この特徴を踏まえ、一時点での口腔潰瘍数ではなく、投与開始後一定期間中における口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC）の方が、再発と寛解を繰り返すベーチェット病の口腔潰瘍の臨床特性を反映しながら口腔潰瘍数の経時的な推移を評価可能であり、治療期間中に被験者が経験する口腔潰瘍全体に対する治療効果をより反映できると考えた。また、口腔潰瘍数の AUC には、潰瘍消失や消失後の寛解時間の長さも包含されている点において臨床的に意義のある評価項目であると考えた。

以上より、BCT-002 試験においては投与開始後からの口腔潰瘍数の AUC を主要評価項目として本剤の有効性を検証する計画とした。なお、BCT-001 試験において初回投与 12 週後の時点でプラセボとの群間差が認められたことから、BCT-002 試験の主要評価項目として AUC を評価する期間はベースラインから投与 12 週時までと設定した。

機構は、申請者の説明を了承し、設定された主要評価項目に基づきベーチェット病の口腔潰瘍に対する本剤の有効性を評価することは可能と判断した。更に、機構は、口腔潰瘍数の AUC_{12w}に加え、口腔潰瘍数や VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの経時的推移等の結果も踏まえて、本剤の有効性を総合的に評価することとした。

7.R.2.2 口腔潰瘍に対する有効性について

申請者は、活動性ベーチェット病患者の口腔潰瘍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。

BCT-002 試験における主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{12w} は、プラセボ群と比較して本剤群で低く、統計学的に有意な差が認められ（表 5）、日本人部分集団においても全体集団と同様の傾向が認められた（表 6）。また、欠測値の補完方法として MI 法を用いた主解析に加え、欠測値の補完方法の違いによる有効性評価への影響を評価するために実施された LOCF 法に基づく感度分析の結果は表 8 のとおりであり、主解析と同様の結果が認められた。

表 8 口腔潰瘍数の AUC_{12w} (ITT 集団、LOCF)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (104 例)	プラセボ群 (103 例)	本剤群 (19 例)	プラセボ群 (20 例)
ベースライン時の口腔潰瘍数の 平均値 (標準偏差)	4.2 (3.65)	3.9 (2.70)	3.8 (1.23)	3.7 (2.00)
口腔潰瘍数の AUC _{12w} の平均値 (標準偏差)	126.32 (161.69)	222.69 (199.53)	133.39 (217.96)	262.43 (229.74)
最小二乗平均の差 ^{a)} [95% CI]	-104.12 [-143.99, -64.26]		-136.24 [-247.53, -24.95]	

a) 口腔潰瘍数の AUC_{12w} に対して、投与群、性別、地域、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデル (日本人部分集団の解析では地域を共変量から除外)

主要な副次評価項目の結果は表 9 のとおりであり、いずれの評価項目においても本剤群においてプラセボ群を上回る傾向が認められた。

表 9 主要な副次評価項目の成績 (ITT 集団)

	全体集団		日本人部分集団	
	本剤群 (104 例)	プラセボ群 (103 例)	本剤群 (19 例)	プラセボ群 (20 例)
投与 12 週時の VAS による口腔潰瘍疼痛 スコア ^{a),b)}	19.2 (27.04)	43.9 (31.99)	24.9 (36.97)	45.0 (32.06)
12 週時でのベースラインからの変化量 (最小二乗平均 (標準誤差)) ^{c)}	-40.7 (3.34)	-15.9 (3.31)	-30.3 (8.04)	-13.3 (7.74)
最小二乗平均の差 [95%信頼区間] ^{c)}	-24.8 [-32.8, -16.8]		-17.0 [-39.1, 5.1]	
投与 12 週時における口腔潰瘍の完全寛 解割合 (% [例数]) ^{d)}	52.9 (55/104)	22.3 (23/103)	57.9 (11/19)	25.0 (5/25)
調整群間差 [95%信頼区間] ^{e)}	30.6 [18.1, 43.1]		32.8 [3.7, 61.9]	
投与 6 週時までに口腔潰瘍が完全寛解 し、かつ 6 週以上持続した患者割合 (% [例数]) ^{a)}	29.8 (31/104)	4.9 (5/103)	47.4 (9/19)	0 (0/20)
調整群間差 [95%信頼区間] ^{e)}	25.1 [15.5, 34.6]		47.4 [25.0, 69.9]	

a) LOCF

b) 平均値 (標準偏差)

c) 投与 12 週時点でのベースライン時からの VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化量に対して、治療群、性別、地域、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル (日本人部分集団の解析では地域を共変量から除外)

d) NRI

e) 性別及び地域を層別因子とした (日本人部分集団では性別のみ) Cochran-Mantel-Haenszel 法

さらに、本剤長期投与時の口腔潰瘍数の経時的推移は図 1 のとおりであり、投与 64 週まで継続的な有効性が認められた。

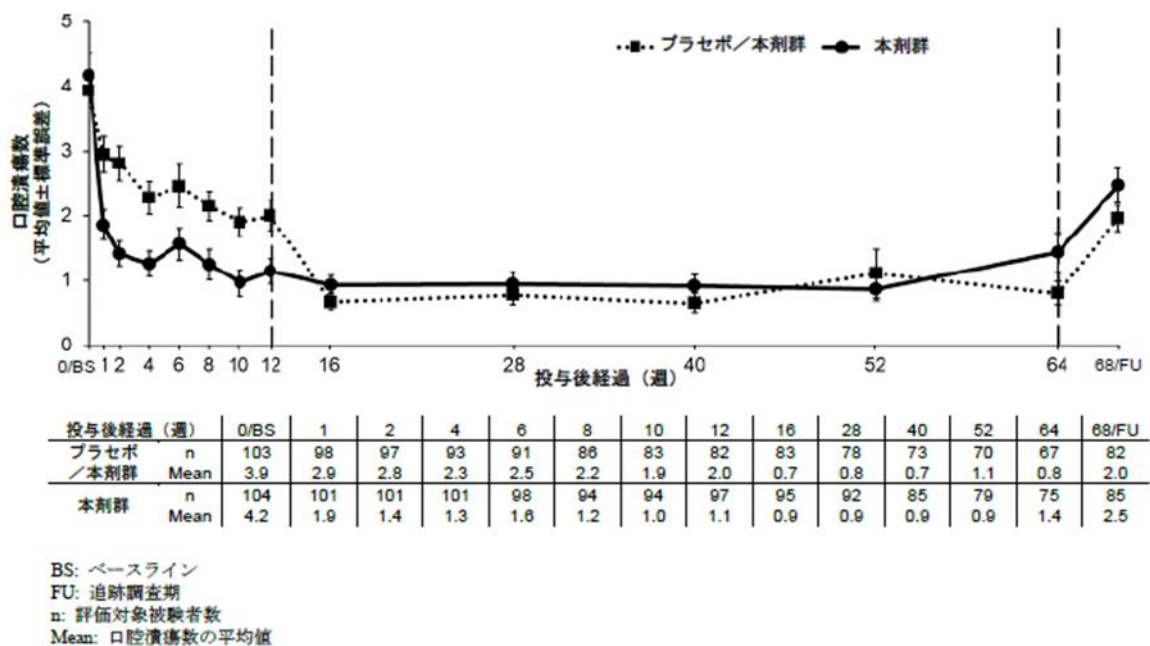


図1 口腔潰瘍数の経時的推移 (ITT 集団、Observed case)

また、BCT-002 試験の部分集団解析結果は表 10 のとおりであり、例数が限られており結果の解釈には十分注意を要するものの、本剤の有効性は部分集団にかかわらず、大きな差異は認められなかった。

表 10 背景因子別集団における口腔潰瘍数の AUC_{12w} (BCT-002 試験、ITT 集団、MI)

		本剤群 (104 例)	プラセボ群 (103 例)	本剤群とプラセボ群の 群間差 [95%CI]
全集団		129.54 (104)	222.14 (103)	-92.60 [-130.59, -54.60]
性別	男性	118.90 (40)	211.37 (40)	-92.47 [-142.87, -42.07]
	女性	134.33 (64)	229.24 (63)	-94.91 [-148.93, -40.89]
年齢	40 歳未満	133.64 (58)	232.98 (45)	-99.34 [-159.92, -38.76]
	40 歳以上 65 歳未満	108.38 (43)	208.82 (54)	-100.43 [-151.15, -49.72]
	65 歳以上	183.61 (3)	254.48 (4)	-70.87 [-1822.56, 1680.82]
体重	50 kg 未満	100.93 (14)	275.46 (10)	-174.52 [-268.99, -80.06]
	50 kg 以上 60 kg 未満	104.17 (23)	209.80 (19)	-105.63 [-219.90, 8.65]
	60 kg 以上 70 kg 未満	128.42 (28)	259.25 (26)	-130.83 [-220.77, -40.89]
	70 kg 以上 85 kg 未満	130.73 (29)	186.09 (29)	-55.36 [-115.85, 5.13]
	85 kg 以上	70.68 (10)	147.06 (19)	-76.38 [-136.06, -16.70]
BMI	18.5 kg/m ² 未満	81.16 (7)	270.81 (3)	-189.64 [-500.14, -120.86]
	18.5 kg/m ² 以上 25 kg/m ² 未満	98.39 (60)	222.75 (51)	-124.36 [-180.73, -68.00]
	25 kg/m ² 以上 30 kg/m ² 未満	243.35 (29)	303.96 (29)	-60.60 [-132.07, 10.87]
	30 kg/m ² 以上	105.23 (8)	165.09 (20)	-59.87 [-132.49, 12.75]
地域	日本	115.86 (19)	253.32 (20)	-137.47 [-248.40, -26.54]
	日本以外	119.18 (85)	201.59 (83)	-82.41 [-120.85, -43.97]
HLA-B51 抗原	陽性	76.23 (21)	178.83 (26)	-102.60 [-172.98, -32.22]
	陰性	146.06 (43)	234.10 (45)	-88.04 [-145.13, -30.95]
アルコール飲酒歴	あり	143.42 (35)	242.73 (31)	-99.31 [-191.98, -6.63]
	なし	101.93 (69)	191.19 (72)	-89.25 [-126.33, -52.18]
ベースライン時の 喫煙状況	喫煙中	108.26 (20)	233.77 (12)	-125.51 [-231.35, -19.66]
	過去に喫煙	110.22 (16)	234.09 (22)	-123.87 [-200.64, -47.11]
	喫煙なし	124.78 (68)	212.20 (69)	-87.42 [-136.19, -38.65]
罹病期間	2 年以下	150.21 (32)	244.35 (34)	-94.14 [-172.91, -15.37]
	2 年超 6 年以下	102.36 (30)	223.40 (25)	-121.03 [-172.98, -69.08]
	6 年超 10 年以下	64.43 (15)	151.90 (16)	-87.47 [-202.75, 27.81]
	10 年超	157.27 (26)	208.62 (27)	-51.35 [-132.75, 30.05]
ベースライン時の 口腔潰瘍数	2 以上 5 以下	103.98 (91)	180.43 (89)	-76.45 [-109.78, -43.11]
	5 超 10 以下	243.81 (10)	445.19 (11)	-201.37 [-423.41, 20.66]
	10 超	427.93 (3)	572.39 (3)	-144.47 [-1550.46, 1261.53]
コルヒチンによる 治療歴	あり	163.39 (52)	262.71 (57)	-99.32 [-157.74, -40.90]
	なし	105.39 (52)	178.83 (46)	-73.43 [-121.16, -25.71]
ステロイド内服 による治療歴	あり	79.08 (17)	228.87 (15)	-149.79 [-232.04, -67.53]
	なし	137.81 (87)	221.39 (88)	-83.58 [-126.09, -41.07]

最小二乗平均 (例数) : 口腔潰瘍数の AUC_{12w} に対して、治療群、性別、地域、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデル (性別、地域の解析では、それぞれ性別、地域を共変量から除外)

以上より、本剤のベーチェット病による口腔潰瘍に対する有効性は示されたと考える。

機構は以下のように考える。

BCT-002 試験において、主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{12w} の減少に加え、副次評価項目である投与開始後 12 週時の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアのベースラインからの変化量等の結果から、本剤のベーチェット病の口腔潰瘍に対する有効性は示されていると判断する。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤のベーチェット病患者における安全性について、以下のように説明している。

BCT-002 試験における有害事象の発現状況は 7.2.1 項のとおりであり、プラセボ対照期における有害事象の発現割合は、プラセボ群と本剤群で同様であった (本剤群 78.8%、プラセボ群 71.8%)。また、死亡はいずれの投与群においても認められず、重篤な有害事象 (本剤群 2.9%、プラセボ群 3.9%) 及び中止に至った有害事象 (本剤群 2.9%、プラセボ群 4.9%) の発現割合は、両群間で大きな差は認められなかつ

た。さらに、日本人部分集団における有害事象の発現傾向は全体集団と類似しており、日本人特有の安全性上の問題は認められなかった。

BCT-002 試験及び本剤の既承認の適応症である尋常性乾癬／関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験の併合集団における安全性の概要及び器官別又は症候群別の有害事象の発現状況は表 11 のとおりであった。

投与初期にあたるプラセボ対照期の比較において、BCT-002 試験の本剤群における死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合は、尋常性乾癬／関節症性乾癬患者と同程度であった。BCT-002 試験の本剤群におけるすべての有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合及び一部の器官別又は症候群別の有害事象（感染症及び寄生虫症〔SOC：上気道感染〔11.5%〕、ウイルス性上気道感染〔6.7%〕等〕、胃腸障害〔SOC：下痢〔41.3%〕、悪心〔19.2%〕、上腹部痛〔8.7%〕、嘔吐〔8.7%〕等〕、神経系障害〔SOC：頭痛〔14.4%〕等〕、筋骨格系及び結合組織障害〔SOC：背部痛〔7.7%〕、関節痛〔5.8%〕等〕）の発現割合は、尋常性乾癬／関節症性乾癬患者と比較して高い傾向が認められたものの、これらの事象は BCT-002 試験のプラセボ群の発現割合についても尋常性乾癬／関節症性乾癬患者のプラセボ群の発現割合と比較して高く、治療群間の発現割合の差は、両患者集団で同程度であった。以上から、両患者集団におけるこれらの事象の発現状況の違いは、消化管病変等多様な臓器病変の合併を有する可能性のあるベーチェット病の疾患特性の差を反映しているものと考えられた。

以上の検討から、尋常性乾癬／関節症性乾癬患者と比較して、ベーチェット病患者で全体的に有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、有害事象の種類や治療群間差は大きく異なる傾向は認めず、新たな安全性上の懸念は示されていないことより、ベーチェット病患者において追加の措置を講じる必要はないと考えた。

表 11 ベーチェット病又は尋常性乾癬／関節症性乾癬患者における有害事象の概要及び期間別又は症候群別の有害事象の発現状況

	ベーチェット病患者 (BCT-002 試験)			尋常性乾癬／関節症性乾癬患者 (第Ⅲ相試験併合) ^{a)}		
	プラセボ対照期		アプレミラスト投与集団 (187 名)	プラセボ対照期		アプレミラスト投与集団 (2157 名)
	プラセボ群 (103 名)	本剤群 (104 名)		プラセボ群 (1089 名)	本剤群 (1504 名)	
総曝露期間 (人年)	21.1	23.0	179.7	344.3	520.1	4211.6
有害事象	74 (71.8) 813.1	82 (78.8) 1039.6	160 (85.6) 384.8	552 (50.7) 242.3	980 (65.2) 378.8	1802 (83.5) 167.2
治療薬との関連性が否定できない有害事象	37 (35.9) 236.8	60 (57.7) 515.9	93 (49.7) 96.7	206 (18.9) 68.6	579 (38.5) 161.1	973 (45.1) 36.8
重篤な有害事象	4 (3.9) 19.4	3 (2.9) 13.2	17 (9.1) 9.8	35 (3.2) 10.3	37 (2.5) 7.2	260 (12.1) 6.6
治療薬の投与中止に至った有害事象	5 (4.9) 23.8	3 (2.9) 13.0	15 (8.0) 8.4	42 (3.9) 12.3	87 (5.8) 16.9	240 (11.1) 5.7
死亡に至った有害事象	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (0.1) 0.3	1 (0.1) 0.2	6 (0.3) 0.1
感染症および寄生虫症 (SOC)	26 (25.2) 152.6	33 (31.7) 170.9	88 (47.1) 74.1	229 (21.0) 75.1	394 (26.2) 88.8	1126 (52.2) 47.6
重篤な感染症および寄生虫症 (SOC)	2 (1.9) 9.7	0 (0) 0	7 (3.7) 3.9	5 (0.5) 1.5	5 (0.3) 1.0	37 (1.7) 0.9
胃腸障害 (SOC)	41 (39.8) 268.5	58 (55.8) 500.9	108 (57.8) 122.5	152 (14.0) 48.8	549 (36.5) 150.3	937 (43.4) 34.8
神経系障害 (SOC)	19 (18.4) 100.8	24 (23.1) 122.3	55 (29.4) 40.0	98 (9.0) 30.2	266 (17.7) 58.7	557 (25.8) 16.6
筋骨格系および結合組織障害 (SOC)	15 (14.6) 80.1	17 (16.3) 82.7	54 (28.9) 38.1	83 (7.6) 25.0	155 (10.3) 31.5	583 (27.0) 17.6
精神障害 (SOC)	4 (3.9) 19.4	3 (2.9) 13.3	18 (9.6) 10.7	34 (3.1) 10.1	61 (4.1) 12.0	217 (10.1) 5.6
うつ病 (自殺/自傷を除く) (SMQ)	1 (1.0) 4.7	1 (1.0) 4.4	2 (1.1) 1.1	7 (0.6) 2.0	19 (1.3) 3.7	71 (3.3) 1.7
消化管の出血 (SMQ)	0 (0) 0	0 (0) 0	2 (1.1) 1.1	3 (0.3) 0.9	4 (0.3) 0.8	23 (1.1) 0.5
過敏症 (SCQ)	0 (0) 0	1 (1.0) 4.4	2 (1.1) 1.1	2 (0.2) 0.6	5 (0.3) 1.0	16 (0.7) 0.4
重篤な心臓関連有害事象及び潜在的で重要な心臓関連有害事象 (SCQ)	3 (2.9) 14.6	1 (1.0) 4.4	7 (3.7) 4.0	23 (2.1) 6.7	36 (2.4) 7.0	172 (8.0) 4.3
悪性腫瘍 (SCQ)	0 (0) 0	0 (0) 0	2 (1.1) 1.1	6 (0.6) 1.7	7 (0.5) 1.3	42 (1.9) 1.0
日和見感染症 (SCQ)	1 (1.0) 4.8	2 (1.9) 8.8	10 (5.3) 5.7	13 (1.2) 3.8	7 (0.5) 1.3	66 (3.1) 1.6
重篤な下痢、悪心および嘔吐 (SCQ)	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (0.1) 0.2	1 (0.0) 0.0
自殺/自傷 (SMQ)	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (0.1) 0.3	1 (0.1) 0.2	2 (0.1) 0.0
ウイルス性上気道感染症 (SCQ)	15 (14.6) 77.9	28 (26.9) 140.1	63 (33.7) 45.5	138 (12.7) 43.0	272 (18.1) 58.0	793 (36.8) 27.4
ぶどう膜炎 (SCQ)	0 (0) 0	0 (0) 0	0 (0) 0	3 (0.3) 0.9	1 (0.1) 0.2	7 (0.3) 0.2
血管炎および血管障害 (SMQ)	0 (0) 0	1 (1.0) 4.3	2 (1.1) 1.1	0 (0) 0	0 (0) 0	1 (0.0) 0.0

上段：例数 (%), 下段：総曝露期間で調整した 100 人年あたりの発現率

SCQ：治験依頼者が作成した検索式、SMQ：MedDRA 標準検索式、SOC = MedDRA の器官別大分類 (MedDRA version 20.0)

a) 関節症性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CC-10004-PSA-002 [PSA-002] 試験、CC-10004-PSA-003 [PSA-003] 試験、CC-10004-PSA-004 [PSA-004] 試験及び CC-10004-PSA-005 [PSA-005] 試験) 及び尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅲ相試験 (CC-10004-PSOR-008 [PSOR-008] 試験及び CC-10004-PSOR-009 [PSOR-009] 試験) の結果を併合

機構は、以下のように考える。

ベーチェット病患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認効能・効果に対する本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていないことより、既知の副作用の発現に留意するとともに、現在実施されている安全対策を継続することで管理可能と考える。ただし、BCT-002 試験では、主要臓器病変（消化器症状等）を有する患者は除外されており、当該患者にお

ける本剤の安全性に関する情報は限られていることから、製造販売後の調査等で情報を引き続き収集し、新たな情報が得られた場合には医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.4 臨床的位置づけについて

7.R.4.1 ベーチェット病の口腔潰瘍治療における本剤の位置づけについて

申請者は、ベーチェット病の口腔潰瘍治療における本剤の位置付けについて、以下のように説明している。

ベーチェット病は口腔潰瘍、皮膚症状、眼症状及び外陰部潰瘍の4つの主症状と、関節炎、副睾丸炎、消化管病変、血管病変及び中枢神経病変の5つの副症状が様々に組み合わさって発症し、患者毎に多様な臨床症状を呈することから、あらゆる臨床症状に適応可能な治療法は存在せず、患者の病状、疾患活動性、重症度及び予後不良病変の出現可能性等を考慮して、個々に治療方針が決定される。口腔潰瘍の治療として、副腎皮質ステロイド外用剤による対症療法が実施され、高度な疼痛及び頻繁な再発を呈する場合には、副腎皮質ステロイドの全身投与による急性炎症への対症療法も行われるが、再発抑制できない事例も報告される（Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2:358-9）。

今般、BCT-002 試験において、局所療法で効果不十分なベーチェット病患者の口腔潰瘍に対する良好なリスク・ベネフィットが示されたことを踏まえると、本剤は局所療法で効果不十分なベーチェット病患者による口腔潰瘍に対する新たな治療選択肢となり得ると考える。

機構は、現時点で得られている臨床試験の対象集団及びその有効性及び安全性プロファイルを踏まえると、本剤は、局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍に対する治療選択肢の一つと位置付けることは妥当であると判断した。

7.R.4.2 既存の治療法との併用について

申請者は、本剤と既存の治療法との併用に関して、以下のように説明している。

ベーチェット病による口腔潰瘍の治療の併用薬としては、外用副腎皮質ステロイド、全身性副腎皮質ステロイド等が使用され、ベーチェット病の主要臓器の活動性病変を有する場合には TNF- α 阻害薬等の併用が想定される。

本剤と既存の治療法を併用したときの情報は限られているものの、これまでに得られた以下の知見から、本剤と既存の治療法との併用を制限することを積極的に支持する懸念は示されていないことから、実臨床において本剤と既存治療の併用は可能であると考える旨を説明している。

- 副腎皮質ステロイド外用剤との併用について、BCT-002 試験のアプレミラスト投与集団⁵⁾のうち、8.6% (16/187 例) が本剤と併用し、うち 12 例から少なくとも 1 件の有害事象が報告されたが、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象又は中止に至った有害事象は認めなかった。報告された有害事象の種類は、本剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。
- 全身性副腎皮質ステロイド薬との併用について、BCT-001 試験では低用量の副腎皮質ステロイドの全身投与を無作為割付前の少なくとも 4 週間一定用量で使用している場合は、試験期間中も併用可としていた。プラセボ対照期におけるプラセボ群の 5.4% (3/56 例) 及び本剤群の 3.6% (2/55 例)、アプレミラスト投与集団⁵⁾の 4.0% (4/100 例) で本剤との併用がされていたが、併用により有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。BCT-002 試験で逸脱症例とされたが、プラセボ対照期にプラセボ群 5.8% (6/103 例) 及び本剤群 2.9% (3/104 例)、並びにアプレミラスト投与集

団⁵⁾ 5.9% (11/187 例) で全身性副腎皮質ステロイド薬の併用例が認められ、併用による有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

- 本剤と免疫抑制剤及び生物製剤の併用については、ベーチェット病患者を対象とした臨床試験では検討されていない。一方、既承認乾癬患者に対する国内外の本剤市販後安全性データ (2018 年 12 月 20 日時点) において、推定本剤投与患者 369,230 例中 148,712 件の有害事象が報告された。このうち、本剤単独投与例は 126,460 例、生物製剤/JAK 阻害薬⁹⁾との併用例は 3,006 例、免疫抑制剤¹⁰⁾との併用例は 6,619 例と推定されたが、生物製剤/JAK 阻害薬又は免疫抑制剤の併用例で報告された有害事象は、本剤単独投与例と顕著な違いはなく、既知の安全性プロファイルと同様であった。
- 国内外でベーチェット病による口腔潰瘍を含む皮膚粘膜症状の治療への使用が想定されるコルヒチン (Ann Rheum Dis 2018; 77: 808-18、日皮会誌 2018; 128: 2087-101) との併用について、BCT-002 試験のアプレミラスト投与集団⁵⁾のうち、7.5% (14/187 例) が本剤と併用し、うち 10 例から少なくとも 1 件の有害事象が報告されたが、重篤な有害事象、重症度が高度の有害事象又は中止に至った有害事象は認めなかった。報告された有害事象の種類は、本剤の既知の安全性プロファイルと一致しており、下痢の増加もみられなかった。

機構は、現時点のデータから、既存治療と本剤との併用について、特段の懸念は示唆されていないものとする。しかしながら、本剤と既存治療との併用に関して、十分なデータは得られていないことから、製造販売後において、本剤と全身療法又は外用療法等との併用時の安全性情報が得られた場合には、当該情報を臨床現場に適宜情報提供する必要があると考える。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、以上の 7.R.1～7.R.4 を踏まえ、本剤は、局所療法に対して効果不十分で、全身療法の対象となる口腔潰瘍を有するベーチェット病患者が対象と考えることから、本剤の申請効能・効果を申請時の「ベーチェット病による口腔潰瘍」から「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」とすることが適切と考える旨を説明している。

機構は、本剤の効能・効果を「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」と設定することは適切と判断した。また、BCT-002 試験において除外又は投与経験が少ないベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変を有する患者等における本剤の安全性に関する情報が限られていることから、製造販売後において、当該患者集団における本剤の安全性に関する情報を収集し、得られた情報を適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、以下の理由から、申請時用法・用量を既承認用法・用量と同一としたと説明している。

既承認の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者に対して本剤 30 mg 1 日 2 回投与により有効性が確認され、ベーチェット病と尋常性乾癬で疾患に関連する炎症性サイトカインは類似していること及び本剤が必要

⁹⁾ 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)、リツキシマブ (遺伝子組換え)、エタネルセプト (遺伝子組換え)、インターフェロン β -1a (遺伝子組換え)、ウスティヌマブ (遺伝子組換え)、グセルクマブ (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)、トファシチニブ

¹⁰⁾ メトトレキサート、レフルノミド

となるベーチェット病患者も限られることから、投与初期の副作用軽減を目的とする漸増投与法を設定した本剤 30 mg 1 日 2 回投与により、BCT-001 試験及び BCT-002 試験を実施した。

BCT-002 試験の結果、主要評価項目である口腔潰瘍数の AUC_{12w} において、本剤群でプラセボ群と比較して有意に改善が認められ、日本人部分集団においても全体集団と同様の成績が認められた（7.2.1 参照）。また、副次評価項目に関しても、全体集団及び日本人部分集団のいずれにおいても、本剤群でプラセボ群と比較して改善傾向が認められた（7.R.2.2 参照）。さらに、BCT-002 試験の全体集団における本剤群の安全性は良好であり、また日本人特有の安全性上の問題は認められなかった（7.2.1 参照）。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、局所療法で効果不十分なベーチェット病患者による口腔潰瘍における本剤の用法・用量として、申請内容のとおり設定することは可能と判断した。

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。

ベーチェット病患者における本剤の安全性について、尋常性乾癬等の既承認効能・効果における本剤の安全性と比較して新たな安全性上の懸念は示唆されていないが、本剤による消化器障害については引き続き注意が必要と考える。また、BCT-002 試験では、ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変（消化器病変等）を有する患者は除外されており、製造販売後に当該患者における安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適切に情報提供することを検討している。

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 及び 7.R.5 項における検討から、既承認の尋常性乾癬／関節症性乾癬患者と比較して、ベーチェット病患者において新たな安全性上の懸念は示唆されていないが、既知の副作用の発現に留意するとともに、現在実施されている安全対策の継続が必要である。また、ベーチェット病に関連する主要臓器の活動性病変を有する患者等における本剤の安全性に関する情報が限られていることから、製造販売後において、当該患者集団における本剤の安全性に関する情報を収集し、得られた情報を適切に医療現場に情報提供する必要がある。また、本剤の適応対象となる患者が的確に診断、選択され、適正使用が遵守されるよう、ベーチェット病の診断及び治療に精通し、本剤の特徴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重要である。そのため、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、既承認の尋常性乾癬／関節症性乾癬と同様に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。

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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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、本品目の局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍に対する有効性は示され、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考える。本品目は局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍の治療において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。

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）

令和元年 7 月 31 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 30 年 11 月 28 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

専門協議において、審査報告（1）に記載した論点に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、審査報告（1）の「7.R.7 の製造販売後の安全対策について」の項における機構の判断が支持されたことから、添付文書において、本剤の投与はベーチェット病治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行う旨を記載するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.7 製造販売後の安全対策について」の項における機構の判断が支持されたことを踏まえ、機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 12 に示す現行の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更せず、また、表 13 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、これらの事項を検討可能な製造販売後調査等の実施を申請者に指示した。

表 12 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
・重篤な感染症 ・消化管障害 ・重篤な過敏症	・体重減少 ・血管炎 ・悪性腫瘍 ・うつ病及び自殺関連事象 ・胚・胎児毒性	該当なし
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		

（変更なし）

表 13 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、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（適応症：局所療法で効果不十分なペーチェット病による口腔潰瘍） ・一般使用成績調査（適応症：尋常性乾癬及び関節症性乾癬） ・一般使用成績調査（適応症：局所療法で効果不十分なペーチェット病による口腔潰瘍）	・一般使用成績調査（尋常性乾癬及び関節症性乾癬）	・医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と配布 ・市販直後調査（適応症：局所療法で効果不十分なペーチェット病による口腔潰瘍）による情報提供

（今回追加：下線部）

申請者は以下のとおり説明した。

表 14 のとおり、局所療法で効果不十分なペーチェット病による口腔潰瘍を有する患者を対象に、観察期間 6 カ月、目標例数 100 例とする一般使用成績調査を実施し、治験では除外されていた消化器病変等の主要臓器病変を有する患者を含め、局所療法で効果不十分なペーチェット病による口腔潰瘍を有する患者における本剤投与時の安全性を検討する。

表 14 使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性に関する情報収集及び評価
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ペーチェット病による口腔潰瘍を有する患者
観察期間	6 カ月
予定症例数	100 例（安全性解析対象として）
主な調査項目	・安全性検討事項：消化管障害 ・患者背景（年齢、ペーチェット病の疾患分類、病変部位、罹病期間、既往歴・合併症等） ・ペーチェット病に対する前治療歴 ・本剤の投与状況 ・併用薬剤、併用療法 ・臨床検査 ・有害事象

機構はこれらの対応を了承し、収集された情報については、医療関係者等に対して適切かつ速やかに情報提供する必要があると考える。

2. 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

2.1 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。

2.2 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（CTD 5.3.5.1.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

3. 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・効果及び用法・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。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が4年以上であることから、再審査期間 は残余期間（令和6年12月18日まで）と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

関節症性乾癬

局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍

（申請時より下線部追加）

[用法・用量]

通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。

	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

（変更なし）

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCT-001 試験	-	CC-10004-BCT-001 試験 (2 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした第Ⅱ相試験)
BCT-002 試験	-	CC-10004-BCT-002 試験 (2～3 個以上の口腔潰瘍を有する活動性ベーチェット病患者を対象とした第Ⅲ相試験)
BMI	body mass index	体格指数
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
CL/F	apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
CREB	cAMP response element binding protein	cAMP 応答配列結合タンパク質
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CV	coefficient of variation	変動係数
ITT	intent to treat	-
LOCF	last observation carried forward	最終観測値による欠測値の補完
MI	multiple imputation	多重代入法
NF-κB	Nuclear factor-kappa B	-
NRI	nonresponder imputation	欠測値を「非奏効」としてデータを補完する手法
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PKA	protein kinase A	プロテインキナーゼ A
QOL	quality of life	-
SOC	system organ class	MedDRA の器官別大分類
t _{max}	time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
t _{1/2}	elimination half-life	消失半減期
VAS	visual analogue scale	視覚的評価スケール
V _z /F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
口腔潰瘍数の AUC _{12w}	-	BCT-002 試験の主要評価項目である「ベースラインから投与 12 週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積」
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	-	アプレミラスト