

審議結果報告書

令和4年9月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ソーティクツ錠6mg
[一般名] デュークラバシチニブ
[申請者名] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和3年11月12日

[審議結果]

令和4年8月29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

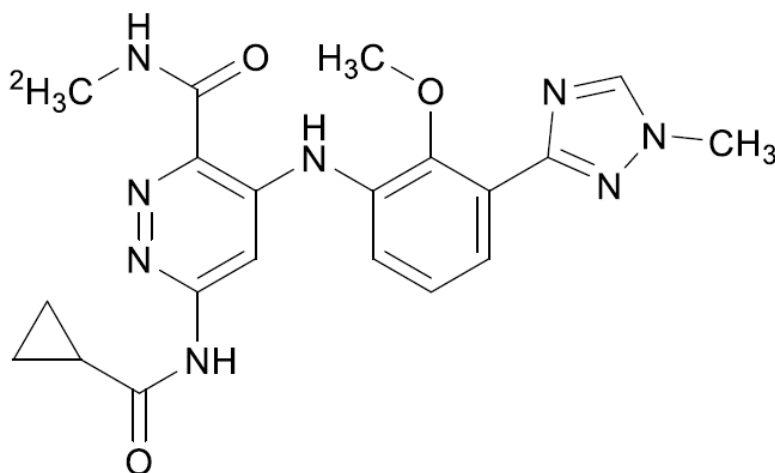
令和4年8月17日

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] ソーティクツ錠 6mg
[一般名] デュークラバシチニブ
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和3年11月12日
[剤形・含量] 1錠中にデュークラバシチニブ 6mg を含有する錠剤
[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： C₂₀H₁₉²H₃N₈O₃

分子量： 425.46

化学名：

(日本名) 6-(シクロプロパンカルボキシアミド)-4-[2-メトキシ-3-(1-メチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリノ]-*N*-(²H₃)メチルピリダジン-3-カルボキシアミド

(英名) 6-(Cyclopropanecarboxamido)-4-[2-methoxy-3-(1-methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)anilino]-*N*-(²H₃)methylpyridazine-3-carboxamide

[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、本品目の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対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、感染症、悪性腫瘍等の重篤な事象が発現する可能性が考えられることから、本剤投与前の感染症のスクリーニング等を十分に行い、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、本剤投与による重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現リスクについて、製造販売後の調査等においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

[用法及び用量]

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

[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4年7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] ティックルーバ錠 6 mg
[一般名] デュークラバシチニブ
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和3年11月12日
[剤形・含量] 1錠中にデュークラバシチニブ 6 mg を含有する錠剤

- [申請時の効能・効果] 局所療法で効果不十分な尋常性乾癬
膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6 mgを1日1回経口投与する。

[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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	15
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.....	24
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.....	33
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.....	64
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	65
10. その他.....	66

[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

「ティックルーバ錠 6 mg」の有効成分であるデュークラバシチニブは、米国 Bristol-Myers Squibb 社により創製された JAK ファミリーに属する TYK2 の阻害薬である。

乾癬は紅斑、表皮の肥厚及び鱗屑を特徴とする慢性の炎症性皮膚疾患であり、2010 年度のレセプトデータベース研究から国内での患者数は 43 万人と推定されている (BMJ Open 2015; 5: e006450)。乾癬は臨床症状により、本邦の乾癬患者の約 90% を占める尋常性乾癬のほか、全身性の炎症性関節炎を合併する関節症性乾癬、全身性の無菌性膿疱、発熱等を伴う膿疱性乾癬 (GPP)、全身性の皮疹、びまん性の潮紅及び落屑を伴う乾癬性紅皮症 (EP)、並びに小型の皮疹が全身に多発する滴状乾癬の主に 5 病型に分類されるが、経過中に他の病型に移行や合併する場合もある。乾癬の病態には、 T_H17 細胞及び T_H1 細胞の発生・増殖等に影響を及ぼす IL-12 及び IL-23、自己免疫に重要な細胞及びシグナル伝達に影響を及ぼす I 型 IFN 等が関与するとされている (N Engl J Med 2009; 361: 496-509)。

乾癬治療は、いずれの病型についても皮膚病変の範囲や重症度に応じて、副腎皮質ステロイド、ビタミン D_3 誘導体等の外用療法、光線療法又はシクロスポリン、エトレチナート、アプレミラスト等による全身療法が施行される。また、これらの治療に効果不十分な場合には生物製剤が用いられ、本邦では、抗 TNF α 製剤 (インフリキシマブ、アダリムマブ、セルトリズマブ ペゴル)、抗 IL-12/23 製剤 (ウステクヌマブ)、抗 IL-17A 製剤 (セクキヌマブ、イキセキズマブ)、抗 IL-17A/F 製剤 (ビメキズマブ)、抗 IL-17 受容体 A 製剤 (プロダルマブ) 及び抗 IL-23 p19 製剤 (グセルクマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブ) が承認されている。

TYK2 は、炎症性サイトカインである IL-12、IL-23 及び I 型 IFN の受容体の下流にある STAT タンパク質のリン酸化を触媒する非受容体型チロシンキナーゼであり、その構造から JAK ファミリーに含まれる。本薬は、TYK2 のシュードキナーゼドメイン¹⁾に結合し、TYK2 に依存するシグナル伝達を阻害することから、乾癬に対する治療効果が期待され、開発が進められた。

本剤の臨床開発は 2015 年 10 月より開始され、今般、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、製造販売承認申請が行われた。2022 年 6 月現在、米国及び欧州において、審査中である。

なお、本邦での承認申請後に海外において他剤との販売名の類似性が指摘され、本邦における販売名についても審査中に「ソーティクツ錠 6 mg」に変更される予定である。

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～黄色の粉末又は塊であり、性状、溶解性、pH、吸湿性、融点、熱分析、解離定数 (ピリダジン基及びトリアゾール基)、分配係数、結晶多形、粒度分布について検討されている。原薬には、少なくとも 2 種類の結晶形 (結晶形 I 及び II) が認められているが、実生産における製造方法では結晶形■のみが生成されることが確認されている。

原薬の化学構造は、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、ラマンスペクトル、NMR (1H -及び ^{13}C -NMR)、MS、粉末 X 線回折及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

¹⁾ ATP 結合部位を有する触媒ドメインに隣接するドメインであり、触媒ドメインの活性を調節する (Mol Cell Biol 2000; 20: 3387-95)。

2.1.2 製造方法

原薬は、
 及び
 を出発物質として合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく重要工程パラメータの特定及び操作範囲の検討

表 1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	規格及び試験方法
確認試験	、規格及び試験方法
類縁物質	、規格及び試験方法
残留溶媒	、
元素不純物	、
	、

重要工程として、以下の工程が設定されている。

- 工程
- 工程
- 工程
- 工程
- 工程

また、重要中間体として、
 及び

が管理されている。

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、HPLC）、純度試験（*元素A、類縁物質〔HPLC〕、残留溶媒〔ガスクロマトグラフィー〕）及び定量法（HPLC）が設定されている。

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 2 のとおりであり、結果は安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3 ロット	25°C	60%RH	ポリエチレン袋（二重）	36 カ月
加速試験	パイロット 3 ロット	40°C	75%RH	+ファイバードラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重のポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、36 カ月と設定された。

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6mgを含有する、[REDACTED]とした、即放性のフィルムコーティング錠である。製剤には、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、無水乳糖、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、含水二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム及び[REDACTED]が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、混合、打錠、コーティング及び包装・表示からなる工程により製造される。なお、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]及び[REDACTED]工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表3）。

- CQAの特定
- 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及び操作範囲の検討

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
確認試験	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	製造方法、規格及び試験方法
[REDACTED]	[REDACTED]

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（紫外可視吸収スペクトル、HPLC）、純度試験（類縁物質〔HPLC〕）、製剤均一性（含量均一性試験〔HPLC〕）、微生物限度、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、微生物限度は審査の過程において設定された。

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4のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表4 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット3ロット	25℃	60%RH	PTP包装	36カ月
加速試験	パイロット3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（[REDACTED]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、提出された資料及び以下の検討等から、変異原性不純物である出発物質の管理（5.6.4参照）も含め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。

2.R.1 重水素同位体置換体の管理について

本薬は、[redacted] を目的に、カルボキサミド基に結合する *N*-メチル基の3つの水素原子がいずれも重水素原子に置換されている。

申請者は、各重水素同位体置換体（本薬 [$^2\text{H}_3$ 体]、 $^2\text{H}_2$ 体及び ^2H 体）含量は [redacted] [redacted] [redacted] 及び原薬の保存中に変化しないことを確認していること、並びに原薬及び製剤の [redacted] の [redacted] [redacted] において、重水素同位体置換構造が維持され、転移等を認めないことを確認していることから、[redacted] [redacted] により [redacted] を管理することで、製剤における重水素同位体置換体を適切に管理可能と判断した旨、説明している。

機構は、本薬の構造上、重水素同位体置換部位における重水素は非交換性であること、製剤の保存中に想定外の重水素の転移は認められていないこと等から、重水素同位体置換体の管理に係る申請者の方針を了承した。

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、各種キナーゼに対する結合選択性、JAK ファミリーのシグナル伝達に対する作用、易ループス発症マウスに対する作用を検討した試験等の成績が提出された。副次的薬理試験として、各種酵素、受容体等に対する阻害作用を検討した試験の成績が提出された。安全性薬理試験として、心血管系に対する影響を検討した試験の成績が提出され、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において、中枢神経系及び呼吸系に対する影響が検討された。

なお、薬理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 TYK2/JAK1 のシュードキナーゼドメイン及び各種キナーゼに対する結合 (CTD 4.2.1.1.1~2)

組換えヒト TYK2 及び JAK1 のシュードキナーゼドメイン並びに各種キナーゼと蛍光プローブとの結合に対する阻害アッセイにおいて、本薬並びに主要な代謝物 (6.2.1.2 参照) である BMT-153261 及び BMT-158170 の IC_{50} は、表 5 のとおりであった。

表 5 TYK2/JAK1 のシュードキナーゼドメイン及び各種キナーゼに対する本薬及び代謝物の結合阻害活性

		IC_{50} (nmol/L)		
		本薬	BMT-153261	BMT-158170
TYK2 シュードキナーゼドメイン		0.2	0.2	75
JAK1 シュードキナーゼドメイン		1.0	1.3	—
キナーゼ	BMPR2	193	197	7,900
	TYRO3	483	275	>50,000
	MPSK1	624	522	23,900
	PKR	759	—	—
	GSK3 β	849	427	>50,000
RET		3,380	919	>50,000

—: 検討せず

各種キナーゼは、本薬は 249 種類、BMT-153261 は 235 種類、BMT-158170 は 151 種類を用いて検討し、いずれかの IC_{50} が 1,000 nmol/L 以下であった標的のみ記載した。

JAK2 及び JAK3 のシュードキナーゼドメインに対する阻害活性は評価されていない。

また、本薬は、JAK1~3 及び TYK2 のいずれの触媒ドメインに対しても、10 $\mu\text{mol/L}$ まで阻害しなかった (J Med Chem 2019; 62: 8973-95)。

3.1.2 JAK ファミリーのシグナル伝達に対する作用

3.1.2.1 各種細胞を用いた検討 (CTD 4.2.1.1.1~2)

各種細胞における JAK ファミリー等のシグナル伝達に対する本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 の IC₅₀ は表 6 のとおりであった。

表 6 各種刺激による JAK ファミリー等のシグナル伝達に対する本薬及び代謝物の阻害活性

刺激 ^{a)}	関与する JAK 等	細胞種	検討された反応	IC ₅₀ (nmol/L)		
				本薬	BMT-153261	BMT-158170
IFN α	TYK2/JAK1	ヒト Kit225 T 細胞	レポーター遺伝子発現	2~10	15	3,190
		ヒト B 細胞	CD86 発現	4	—	—
		ヒト単球	CD86/CD80 発現	≤5	—	—
		ヒト PBMC	STAT1 リン酸化	2~8	—	—
			STAT3 リン酸化	1~6	—	—
			STAT5 リン酸化	1~3	—	—
			IP-10 産生量	2~15	—	—
IFN β	TYK2/JAK1	STAT1 リン酸化	2~6	—	—	
		STAT3 リン酸化	1~3	—	—	
		STAT5 リン酸化	1	—	—	
IL-23	TYK2/JAK2	ヒト Kit225 T 細胞	レポーター遺伝子発現	2~18	14	3,720
ヒト PBMC		STAT3 リン酸化	6~15	—	—	
IL-12/IL-18	TYK2/JAK2	ヒト PBMC	IFN γ 産生量	8~19	—	—
IL-2		JAK1/JAK3	ヒト Kit225 T 細胞	レポーター遺伝子発現	699~4,393	4,560
EPO	JAK2/JAK2	ヒト赤白血病細胞 TF-1	STAT5A リン酸化	>10,000	—	—
BMP6	BMPR2	ヒト肺動脈平滑筋細胞	SMAD1/5 リン酸化	>10,000	—	—

— : 検討せず

a) IFN α : 200、250 又は 1,000 U/mL、IL-23 : 1.1 又は 20 ng/mL、IL-2 : 20 ng/mL、IFN β : 600 U/mL、IL-12 : 2 ng/mL、IL-18 : 5 ng/mL、EPO : 1 U/mL、BMP6 : 100 ng/mL

3.1.2.2 ヒト全血を用いた検討 (CTD 4.2.1.1.1~5、4.2.1.1.7)

ヒト全血を用いたアッセイにおける各種刺激による STAT のリン酸化等に対する本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 の IC₅₀ は表 7 のとおりであった。

表 7 ヒト全血における STAT のリン酸化等に対する本薬及び代謝物の阻害活性

刺激 ^{a)}	関与する JAK	検討された反応	IC ₅₀ (nmol/L)		
			本薬	BMT-153261	BMT-158170
IFN α	TYK2/JAK1	STAT5 リン酸化	8~19	10~13	4,944~7,208
		IP-10 産生量	29~51	—	—
IL-12/IL-18	TYK2/JAK2	IFN γ 産生量	11~81	39~89	>10,000
IL-2	JAK1/JAK3	STAT5 リン酸化	1,400~3,100	3,489~3,938	>10,000
IL-7			1,960	—	—
TPO	JAK2/JAK2	STAT5 リン酸化	>10,000	>10,000	>10,000

— : 検討せず

a) IFN α : 1,000 U/mL、IL-12 : 2 ng/mL、IL-18 : 5 又は 10 ng/mL、IL-2 : 20 ng/mL、IL-7 : 10 ng/mL、TPO : 50 ng/mL

また、ループス患者由来の全血を用いたアッセイにおいて、本薬 (500 nmol/L) は IFN α 誘導性の遺伝子 (IFI44、IFI44L、IFIT1、IFIT3、IFIT5、MX1、RSAD2) の発現をいずれも抑制した。

3.1.3 マウスの IL-12/IL-18 誘導 IFN γ 産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1.9)

雌性マウスに IL-12 (0.01 μ g) /IL-18 (1 μ g) を腹腔内投与したときの血清中 IFN γ 産生に対する本薬 (0.1~10 mg/kg) の抑制作用が検討され、溶媒群と比較して、本薬 1 mg/kg 以上の投与群で用量依存的に血清中 IFN γ 産生量が抑制された。

3.1.4 NZB/W 易ループス発症マウスの I 型 IFN 誘導性シグナル伝達に対する作用 (CTD 4.2.1.1.9)

雌性 NZB/W 易ループス発症マウスに本薬 (5~45 mg/kg) 又は溶媒を 1 日 1 回 2 日間経口投与したところ、I 型 IFN 誘導性の血中 IFIT1 及び IFIT3 の遺伝子発現は本薬 5 mg/kg 以上の投与群で、腎臓 IFIT1 及び IFIT3 並びに血中 MX1 の遺伝子発現は本薬 15 mg/kg 以上の投与群でそれぞれ抑制された。

雌性 NZB/W 易ループス発症マウスに本薬 (1.2~6.0 mg/kg/day) 又は溶媒を 5 日間持続皮下投与したところ、I 型 IFN 誘導性の血中及び腎臓 IFIT3、血中 MX1 並びに腎臓 IFIT1 の遺伝子発現は、いずれも本薬 1.2 mg/kg/day 以上の投与群²⁾で抑制された。

3.1.5 マウス耳介炎症モデルにおける作用 (CTD 4.2.1.1.9)

組換えヒト IL-23 をマウス耳介に皮内投与 (5 µg を 2 日に 1 回、5 回投与) するマウス耳介炎症モデルに、IL-23 投与 1 日前から本薬 (7.5~30 mg/kg) 又は溶媒を 1 日 2 回 9 日間経口投与したところ、本薬により耳介の表皮肥厚、炎症性細胞の浸潤及び耳介組織における炎症性サイトカイン³⁾の遺伝子発現が抑制された。

3.1.6 JAK ファミリーに対する STAT リン酸化予測平均抑制率 (CTD 5.3.5.3.1)

本薬又は既承認の JAK 阻害薬 (トファシチニブ、バリシチニブ及びウパダシチニブ) をヒトに臨床用量投与したときの血中濃度と各種サイトカイン刺激による全血を用いた *in vitro* アッセイにおける IC₅₀ から、24 時間当たりの STAT リン酸化予測平均抑制率を算出した結果は表 8 のとおりであり、本薬は TYK2 を阻害する一方、JAK1/3 及び JAK2 の阻害作用は低いことが予測された。

表 8 本薬及び JAK 阻害薬の臨床用量^{a)}投与時における 24 時間当たりの STAT リン酸化予測平均抑制率

	予測平均抑制率 (%)			
	本薬	トファシチニブ	バリシチニブ	ウパダシチニブ
JAK1/JAK3	0.4	85	83	87
JAK2	0.5	23	60	50
TYK2	50	1	0	0

a) 本薬 : 6 mg QD、トファシチニブ : 5 mg BID、バリシチニブ : 4 mg QD、ウパダシチニブ : 15 mg QD

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素等に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1~3)

本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 の 23 種類⁴⁾の受容体、3 種類のトランスポーター、12 種類⁵⁾のイオンチャンネル及び 5 種類の酵素に対する阻害作用を検討したところ、いずれかの物質で IC₅₀ が 10 µmol/L 未満であった各種受容体、酵素等における IC₅₀ は表 9 のとおりであった。

表 9 各種受容体、酵素等に対する本薬及び代謝物の IC₅₀ (µmol/L)

酵素、受容体等	本薬	BMT-153261	BMT-158170
オピオイド κ 受容体	9.58	9.29	9.08
PDE4	2.15	1.05	17.4

いずれかの物質で IC₅₀ が 10 µmol/L 未満であった標的のみ記載した。

²⁾ 血中濃度 74 nmol/L (マウス全血での IFNα に誘導される STAT1 リン酸化抑制の IC₅₀ 値の 0.7 倍) 以上

³⁾ IL-17A、IL-21、IL-23A、IL-23R、IL-12 (p35)、IL-12 (p40)

⁴⁾ BMT-153261 及び BMT-158170 は 21 種類

⁵⁾ BMT-153261 及び BMT-158170 は 11 種類

3.3 安全性薬理試験

本薬の心血管系の安全性薬理試験の結果は表 10 のとおりであった。

表 10 心血管系の安全性薬理試験成績の概略

試験系	評価項目・方法等	用量 (投与経路)	所見	添付資料 CTD
K ⁺ (hERG)、Na ⁺ 又はCa ²⁺ チャンネル導入 HEK293 細胞	K ⁺ 電流、Na ⁺ 電流、Ca ²⁺ 電流 (パッチクランプ法)	1~10 μmol/L	K ⁺ : 10 μmol/L で 43.9%抑制 Na ⁺ : 10 μmol/L で -0.9~4.2%抑制 Ca ²⁺ : 10 μmol/L で 15.5%抑制	4.2.1.3.1
カニクイザル (雌雄各 4 例)	心拍数、血圧、心電図、身体活動、体温、一般状態 (テレメトリー法、無麻酔下)	0.3、0.65、 1.0 mg/kg (経口)	1.0 mg/kg: 心拍数 11 bpm (平均) 上昇	4.2.1.3.7

本薬の中樞神経系及び呼吸系に対する影響は、ラット又はサルを用いた反復経口投与毒性試験 (5.2 参照) において検討された。ラットに本薬 2~75 mg/kg を 1 日 1 回最長 6 カ月間投与したとき、一般状態、意識状態、活動レベル、脳神経評価、鼻・粘膜炎色調及び呼吸状態に、本薬投与に関連した変化は認められなかった。サルに 0.5~5 mg/kg を 1 日 1 回最長 9 カ月間投与⁹⁾したとき、一般状態、歩様、姿勢、固有位置感覚的位置調整、筋緊張、脳神経評価、呼吸数、肺音、口腔粘膜・結膜の一般状態及び動脈血酸素飽和度に、本薬投与に関連した変化は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

申請者は、乾癬に対する本薬の作用機序について、以下のように説明している。

TYK2 が制御する IL-12、IL-23、I 型 IFN 等の炎症性サイトカイン誘導性のシグナル伝達経路は、尋常性乾癬、GPP 及び EP を含む自己免疫疾患や炎症性疾患の病態に寄与する T_H17 細胞、T_H1 細胞、B 細胞及び骨髄系細胞の機能に重要であることが知られている (Immunol Rev 2004; 202: 139-56)。非臨床薬理試験の成績より、本薬は主に TYK2 のシュードキナーゼドメインに結合し TYK2 を介したシグナル伝達を阻害することが示されたことから、乾癬に対する効果が期待される。また、本薬の主要な代謝物である BMT-153261 も本薬と同様の TYK2 阻害活性を示したことから、BMT-153261 も本薬投与時の乾癬に対する効果に一定程度寄与すると考えられる。

機構は、申請者の説明を了承し、提出された資料より本薬の薬理作用は示されており、乾癬に対する効果は期待できると判断した。

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、排泄に関する資料として、マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びサルにおける経口及び静脈内投与時の試験成績が提出された。血漿中の本薬及び代謝物濃度は LC-MS/MS (定量下限: 5 ng/mL) により、試料中の放射能濃度は定量的全身オートラジオグラフィ法により測定された。なお、特に記載のない限り、投与量は本薬としての用量を示し、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。

⁹⁾ 9 カ月間投与において、49 日目までは 10 mg/kg を 1 日 1 回、7 日間休薬後、57 日目からは 5 mg/kg を 1 日 1 回投与した。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.4)

マウス、ラット、イヌ及びサルに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。

表 11 本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路 ^{a)}	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{max} (h)	CL (mL/min/kg)	V _{ss} (L/kg)	t _{1/2} (h)	F (%)
マウス	静脈内	1	雄 3 ^{b)}	—	1.26	—	13.2	2.80	3.20	—
	経口	10	雄 3 ^{b)}	3.19	15.5	0.5	—	—	—	125
ラット	静脈内	1	雄 3	—	1.15±0.12	—	14.7±1.5	2±0.3	3±1.5	—
	経口	10	雄 3	2.67±0.30	12.4±1.25	1 [1, 3]	—	—	—	109
イヌ	静脈内	2	雄 2	—	4.89	—	6.80	2.30	4.60	—
	経口	10	雄 2	2.92	31.3	2 [2, 2]	—	—	—	128
サル	静脈内	2	雄 2	—	7.39	—	4.80	2.0	5.30	—
	経口	10	雄 2	2.50	32.2	5 [5, 5]	—	—	—	87

平均値又は平均値±標準偏差 (マウスを除く)、t_{max}は中央値 [範囲] (マウスを除く)、—: 該当なし又は算出なし

a) 経口投与は、いずれも溶液を用いて絶食下投与。

b) 測定時点当たりの例数、各パラメータは各時点の平均薬物濃度より算出した値。

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.10、4.2.3.2.15、4.2.3.5.2.6)

ラット、サル及びウサギに本薬を反復経口投与したときの本薬及び BMT-153261 の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。ラット及びサルにおいて本薬の曝露量に明らかな性差及び蓄積性は認められなかった。

表 12 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	測定対象	例数	測定時点	投与量 (mg/kg/日)	C _{max} (µg/mL)		AUC _{0-24h} (µg·h/mL)		t _{max} (h)				
					雄	雌	雄	雌	雄	雌			
ラット	本薬	雌雄各 3 ^{a)}	1 日目	5	0.412	0.595	3.75	3.98	2.0	2.0			
				15	2.12	2.95	17.3	17.5	1.0	2.0			
				50	7.71	9.27	108	87.1	4.0	1.0			
			26 週目	5	0.505	0.479	4.61	3.94	4.0	2.0			
				15	2.59	3.19	21.6	18.1	4.0	2.0			
				50	10.0	11.2	136	87.8	4.0	2.0			
BMT-153261	26 週目	50	0.422	0.160	5.00	0.667 ^{b)}	1.0	2.0					
サル	本薬	雌雄各 6	1 日目	1	0.12±0.046	0.16±0.043	1.64±0.69	2.09±0.57	4.0 [2.0, 4.0]	4.0 [4.0, 4.0]			
				3	0.47±0.18	0.68±0.15	6.34±1.30	8.07±2.42	4.0 [2.0, 4.0]	2.0 [2.0, 4.0]			
				10	2.59±0.50	2.66±0.35	33.2±6.26	32.4±5.70	4.0 [2.0, 4.0]	3.0 [2.0, 4.0]			
			39 週目	1	0.23±0.11	0.22±0.049	3.34±1.54	3.43±0.87	4.0 [2.0, 8.0]	4.0 [2.0, 4.0]			
				3	0.96±0.20	1.08±0.22	15.0±3.0	15.8±4.92	3.0 [2.0, 4.0]	2.0 [1.0, 4.0]			
				10/5 ^{c)}	2.15±0.62 ^{d)}	2.25±0.42	32.3±9.44 ^{d)}	29.3±5.2	2.0 [2.0, 4.0] ^{d)}	2.0 [1.0, 2.0]			
			BMT-153261	39 週目	10/5 ^{c)}	0.0431±0.0132 ^{d)}	0.0416±0.00896	0.804±0.276 ^{d)}	0.756±0.155	8.0 [2.0, 8.0] ^{d)}	4.0 [1.0, 24]		
			ウサギ	本薬	雌 5	19 日目	10	8.45±2.73		43.7±17.4		1.0 [1.0, 2.0]	
				BMT-153261				0.541±0.190		3.26±1.43		2.0 [1.0, 2.0]	

平均値又は平均値±標準偏差 (ラットを除く)、t_{max}は中央値 [範囲] (ラットを除く)

a) 測定時点当たりの例数、各パラメータは各時点の平均薬物濃度より算出した値。

b) AUC_{0-8h}

c) 投与 1~49 日目まで 10 mg/kg を投与し、一般状態の悪化により 1 週間休薬後、投与 57 日~投与終了まで 5 mg/kg を投与。

d) 例数 5

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2.1)

人工脂質膜を用いて本薬の膜透過性を評価した結果、本薬の透過係数は、pH 5.5 及び 7.4 でそれぞれ 417 及び 392 nm/s (検討濃度 100 µmol/L) であり、ヒトで良好な吸収を示す化合物の値⁷⁾と同程度であった。

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3.9~10)

雄性有色 Long-Evans ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与、又は SD ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 5 mg/kg を単回 (雌雄) 若しくは 14 日間 1 日 1 回反復投与 (雄性) したときの放射能の組織分布⁸⁾が、定量的全身オートラジオグラフィにより検討された。

雄性有色 Long-Evans ラットに本薬 ¹⁴C 標識体を単回投与したとき、投与後速やかに全身組織に分布し、組織内放射能濃度は、大部分の組織で投与 2 時間後に最高となった。投与 2 時間後の放射能濃度は、消化管を除き、胆汁 (管内)、ぶどう膜、膀胱内容物、肝臓の順で高く、投与 168 時間後には、眼及びぶどう膜を除くすべての組織で定量下限未満に低下した。

SD ラットに本薬 ¹⁴C 標識体を単回又は反復投与したとき、放射能の組織分布は雄性有色 Long-Evans ラットにおける検討と類似した結果が得られ、組織内放射能濃度は、大部分の組織で投与 4 時間後までに最高となり、投与 168 時間後までにすべての組織で定量下限未満に低下した。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.3.1~2、4.2.2.6.1~2)

平衡透析法による血清タンパク結合率は、マウス、ラット、イヌ、ウサギ、サル及びヒトにおいて、本薬 (検討濃度 10 µmol/L) ではそれぞれ 85.4、88.1、75.4、97.1、87.8 及び 86.6%、BMT-153261 (検討濃度 10 µmol/L) では 79.6、78.7、58.0、94.1、77.2 及び 80.9%であった。

平衡透析法による本薬及び BMT-153261 のヒトにおける血漿タンパク結合率 (検討濃度 0.05~1.0 µmol/L) は、それぞれ 81.2~82.3%及び 82.4~84.3%であり、濃度依存性は認められなかった。

本薬及び BMT-153261 のヒトにおける血液/血漿中濃度比 (検討濃度 0.5 µmol/L) は、それぞれ 1.26 及び 1.44 であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3.10)

妊娠ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与した結果、放射能は胎盤及び羊膜嚢で検出されたが、胎児組織及び胎児血液中からはいずれの測定時点でも検出されなかった。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* 試験 (CTD 4.2.2.2.4、4.2.2.4.2~3)

本薬 (10 µmol/L) をマウス、ラット、イヌ、サル又はヒトの肝ミクロソーム又は肝細胞とインキュベートしたとき、酸化、アミド基の加水分解、グルクロン酸抱合及びそれらを組み合わせた代謝経路を介

⁷⁾ pH 5.5 及び 7.4 における透過係数は以下のとおり。ケトプロフェン：342 及び 11 nm/s、メトプロロール：102 及び 835 nm/s

⁸⁾ 副腎、副腎皮質、副腎髄質、大動脈、胆汁 (管内)、血液 (心臓)、骨 (大腿骨)、骨髄 (大腿骨)、脳 (全体)、褐色脂肪、盲腸内容物、盲腸粘膜、精巣上体、食道壁、眼窩外涙腺、眼、ハーダー腺、心臓、窩内涙腺、腎臓、腎臓皮質、腎臓髄質、大腸内容物、大腸壁、眼水晶体、肝臓、肺、リンパ節 (頸部)、筋肉 (大腿部)、鼻甲介、非色素性皮膚、口腔粘膜、膵臓、色素性皮膚、下垂体、前立腺、唾液腺、精囊、小腸内容物、小腸壁、脊髄、脾臓、胃内容物、胃壁 (腺管)、胃壁 (非腺)、精巣、胸腺、甲状腺、気管、膀胱内容物、膀胱壁、ぶどう膜及び白色脂肪 (鼠径部) について検討された。

した代謝物が検出された。主要な代謝経路は、トリアゾール基の N-脱メチル化による BMT-153261 の生成、シクロプロピルカルボキサミド基の加水分解による BMT-158170 の生成、N-グルクロン酸抱合による BMT-334616 の生成、重水素化メチル基の一酸化による M11 の生成であった。ヒト特有の代謝物は認められなかった。

本薬及び重水素化されていない類似体とヒト肝ミクロソームを用いた検討の結果、メチルアミド基の重水素化により、主要な代謝経路のひとつである重水素化された箇所のメチル基の一酸化による M11 及び N-脱メチル化体の生成が減少した。

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種選択的阻害薬⁹⁾を用いた検討の結果、BMT-153261 の生成には、主に CYP1A2、部分的に CYP2B6、CYP3A4 及び CYP3A5 が、M11 の生成には CYP2B6 及び CYP2D6 が関与していることが示唆された。ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト CES を用いた検討の結果、BMT-158170 の生成に CES2 が関与していることが示唆された。ヒト肝ミクロソーム及び組換えヒト UGT を用いた検討の結果、BMT-334616 の生成に UGT1A9 が関与していることが示唆された。

4.3.2 *in vivo* 試験 (CTD 4.2.2.4.5~8)

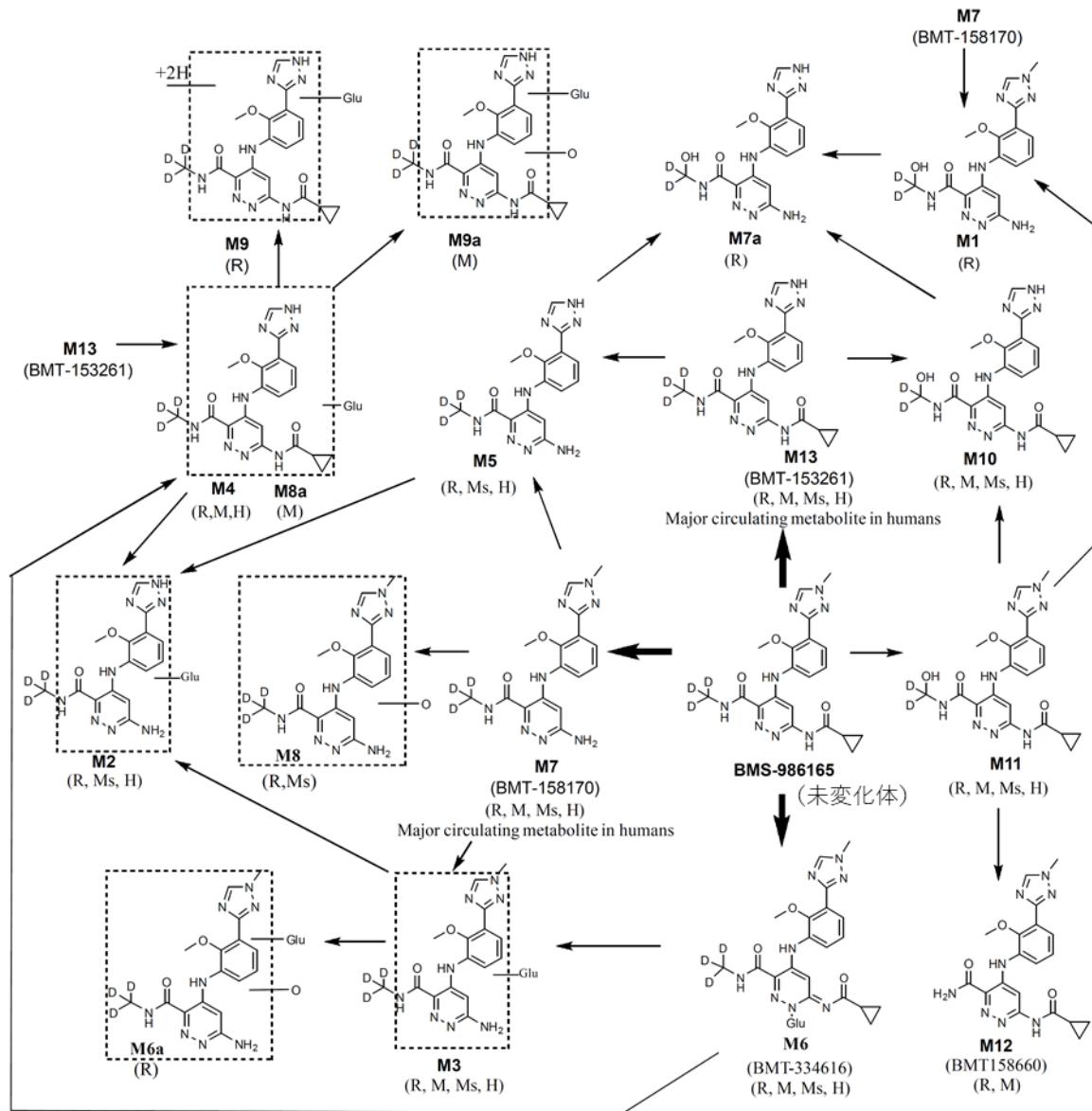
マウス、ラット、サル及びヒトに本薬を単回経口投与したときの各試料中の代謝物は、表 13 のとおりであり、ヒト特有の代謝物は認められなかった。

表 13 各種動物における代謝物プロファイル

動物種	用法・用量	血漿中	糞便中	胆汁中	尿中	添付資料 CTD
マウス	100 mg/kg	未変化体、BMT-153261、BMT-158170、M5、M11	未変化体、BMT-153261、BMT-158170、M5、M10、M11		未変化体、BMT-153261、BMT-158170、BMT-334616、M2、M3、M5、M8、M10、M11	4.2.2.4.5
ラット	20 mg/kg	未変化体、BMT-153261、BMT-158170、M11	未変化体、BMT-153261、BMT-158170、M4、M5、M10、M11、M12	未変化体、BMT-153261、BMT-158170、BMT-334616、M1、M2、M3、M4、M5、M6a、M7a、M8、M9、M10、M11、M12	未変化体、BMT-153261、BMT-158170、BMT-334616、M1、M2、M3、M4、M5、M6a、M7a、M8、M9、M10、M11、M12	4.2.2.4.6
サル	5 mg/kg	未変化体、BMT-153261、BMT-334616、M11	未変化体、BMT-158170、BMT-153261、M11、M12	未変化体、BMT-153261、BMT-158170、BMT-334616、M8a、M9a、M10、M11、M12	未変化体、BMT-153261、BMT-158170、BMT-334616、M3、M4、M8a、M9a、M10、M11、M12	4.2.2.4.7
ヒト	24 mg	未変化体、BMT-153261、BMT-158170、BMT-334616	未変化体、BMT-153261、BMT-158170、M5、M10、M11		未変化体、BMT-153261、BMT-158170、BMT-334616、M2、M3、M4、M5、M10、M11	4.2.2.4.8

以上の代謝試験成績の検討から、本薬の代謝経路は図 1 のとおり推定されている。

⁹⁾ 検討に用いられた阻害薬：CYP1A2；Furafylline 及び α -Naphthoflavone、CYP2B6；チオテパ、CYP2D6；キニジン、CYP3A4；CYP3cide、CYP3A4/5；ケトコナゾール



Abbreviations used: R = Rat, Ms = Mouse, M = Monkey, H = Human, Glu = Glucuronic acid

図1 本薬のマウス、ラット、サル及びヒトにおける推定代謝経路

4.4 排泄

4.4.1 尿中排泄及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.4.5~7)

マウス、ラット及びサルに本薬 ^{14}C 標識体を単回経口投与したとき、放射能の排泄率は表 14 のとおりであった。

表 14 本薬 ¹⁴C 標識体を投与したときの放射能排泄率

動物種	投与量	試料回収時間	測定試料	投与放射能に対する回収比率 (%)		
				全体	未変化体	代謝物
マウス	100 mg/kg	0~168 h ^{a)}	尿	7.95	1.91	4.98
			糞便	86.2	70.6	11.1
ラット	20 mg/kg	0~72 h	尿	32.0	2.4	27.9
			胆汁	23.2	5.7	14.9
			糞便	49.9	13.9	30.3
サル	5 mg/kg	0~120 h	尿	14.4	1.3	11.2
			胆汁	59.8	31.9	25.4
			糞便	15.6	12.6	1.9

a) 未変化体及び代謝物については 0~120 h

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3.10)

授乳中の雌性ラットに本薬 ¹⁴C 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中及び乳汁中本薬濃度は表 15 のとおりであり、本薬の乳汁中への移行が認められた。

表 15 授乳中の雌性ラットに本薬 5 mg/kg 単回投与後の血漿中及び乳汁中本薬濃度 (ng/g)

測定対象	投与後時間 (h)			
	1	4	8	24
血漿	308±41.0	212±111	95.2±25.0	2.36±4.09
乳汁	2,680±232	5,430±2,650	2,370±196	67.2±43.9

平均値±標準偏差、雌 3/時点

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.6.1~6)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種 (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) に対する本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 の阻害作用が検討された¹⁰⁾。本薬及び BMT-158170 はいずれの分子種に対しても可逆的阻害作用を示さなかったが (IC₅₀: 40 µmol/L 超)、BMT-153261 は、CYP2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4/5 に対して可逆的阻害作用を示した (IC₅₀: 6.6~37.5 µmol/L)。また、本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 はいずれの分子種に対しても時間依存的阻害を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームを用いて、UGT 分子種 (UGT1A1、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) に対する本薬及び BMT-153261、UGT1A1 に対する BMT-158170 の阻害作用が検討された¹¹⁾。BMT-158170 は UGT1A1 に対して阻害作用を示さなかったが (IC₅₀: 20 µmol/L 超)、本薬及び BMT-153261 は UGT1A1 に対する阻害作用を示した (IC₅₀: それぞれ 12.6 及び 14.7 µmol/L)。

組換えヒト CES2 を用いた検討の結果、本薬は CES2 によるミコフェノール酸モフェチルの加水分解を阻害しなかった。

凍結ヒト初代肝細胞を用いて、本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 (検討濃度 0.31~40.0 µmol/L) による CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) 誘導作用が検討され、本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 はいずれの分子種に対しても誘導作用を示さなかった。

申請者は、以上の成績、乾癩患者に本剤 6 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 の C_{max} (本薬: 45.1 ng/mL [106 nmol/L]¹²⁾、BMT-153261: 5.40 ng/mL

¹⁰⁾ 各 CYP 分子種の基質として用いられた化合物: CYP1A2; フェナセチン、CYP2B6; Bupropion、CYP2C8; Amodiaquine、CYP2C9; ジクロフェナク、CYP2C19; S-mephenytoin、CYP2D6; デキストロメトルファン、CYP3A4/5; テストステロン及びミダゾラム

¹¹⁾ 各 UGT 分子種の基質として用いられた化合物: UGT1A1; β-エストラジオール、UGT1A4; Trifluoperazine、UGT1A6; 5-hydroxytryptophol、UGT1A9; プロポフォール、UGT2B7; ジドブジン

¹²⁾ 母集団薬物動態解析 (6.3 参照) に基づく予測値

[13.1 nmol/L]¹²⁾、BMT-158170 : 11.3 ng/mL [31.6 nmol/L]¹³⁾)、静的薬物速度論モデルによる検討等を踏まえると、臨床用量において、検討した酵素が阻害又は誘導される可能性は低いと説明している。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.2.1~2、4.2.2.3.4~6、4.2.2.6.1~2)

Caco-2 細胞及びヒト P-gp 又は BCRP を発現させた MDCK 細胞を用いた検討¹⁴⁾の結果、本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 は P-gp 及び BCRP の基質である可能性が示唆された。

ヒト OAT1、OAT2、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いた検討¹⁵⁾の結果、BMT-153261 は MATE2-K の基質である可能性が示唆された。

ヒト OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いた検討¹⁶⁾の結果、本薬は OCT1 の基質である可能性が示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーターの阻害作用 (CTD 4.2.2.2.1、4.2.2.6.1~2、4.2.2.6.7~8)

Caco-2 細胞 (P-gp、BCRP)、ヒト BCRP を発現させた MDCK 細胞、ヒト OATP1B1、OATP1B3、NTCP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞又はヒト BSEP 若しくは MRP2 を発現させた膜小胞を用いた本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 による薬物トランスポーターの阻害作用に対する検討¹⁷⁾の結果は表 16 のとおりであった。

申請者は、以上の成績、乾癬患者に本剤 6 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬、BMT-153261 及び BMT-158170 の C_{max} (本薬 : 45.1 ng/mL [106 nmol/L]¹²⁾、BMT-153261 : 5.40 ng/mL [13.1 nmol/L]¹²⁾、BMT-158170 : 11.3 ng/mL [31.6 nmol/L]¹³⁾)、静的薬物速度論モデルによる検討等を踏まえると、臨床用量において、本薬は BCRP 及び OATP1B3 を阻害する可能性があるとして説明している。

¹³⁾ IM011-002 試験 (6.2.1.1 参照) で得られた本剤 12 mg 1 日 1 回反復経口投与時の定常状態における C_{max} の平均値 (22.6 ng/mL) を 2 で除すことにより算出した値

¹⁴⁾ トランスポーターに対する阻害薬 : P-gp ; Elacridar 及び Zosuquidar、BCRP ; Ko143

¹⁵⁾ トランスポーターに対する阻害薬 : OAT1、OAT2 及び OAT3 ; プロベネシド及びインドメタシン、OCT2、MATE1 及び MATE2-K ; Pyrimethamine 及びシメチジン

¹⁶⁾ トランスポーターに対する阻害薬 : OCT1 ; キニジン及び Pyrimethamine

¹⁷⁾ トランスポーターの基質 : P-gp ; ジゴキシン、BCRP ; クラドリピン、OATP1B1 ; ピタバスタチン、OATP1B3 ; Cholecystokinin-8、NTCP ; Sodium Taurocholate、BSEP ; Sodium Taurocholate、MRP2 ; エストラジオール-17-β-グルクロニド、OAT1 ; パラアミノ馬尿酸、OAT3 ; Estrone-3-sulfate、OCT1 ; メトホルミン、OCT2 ; メトホルミン、MATE1 ; メトホルミン、MATE2-K ; メトホルミン

表 16 本薬及び代謝物の薬物トランスポーター阻害作用

トランスポーター	検討対象	検討濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L) (最大阻害率)	トランスポーター	検討対象	検討濃度 (μmol/L)	IC ₅₀ (μmol/L) (最大阻害率)
P-gp	本薬	0.098~50	37.2 (65%)	OAT1	本薬	0.0025~50	16.8 (82%)
	BMT-153261	0.098~50	>50 (47%)		BMT-153261	0.0025~50	32.4 (72%)
	BMT-158170	0.098~50	>50 (16%)		BMT-158170	0.0025~50	>50 (25%)
BCRP	本薬	0.098~50	0.31 (93%)	OAT3	本薬	0.0025~50	17.2 (74%)
	BMT-153261	0.098~50	8.9 (88%)		BMT-153261	0.0025~50	11.4 (92%)
	BMT-158170	0.098~50	38.5 (61%)		BMT-158170	0.0025~50	15.8 (85%)
OATP1B1	本薬	0.0025~50	6.1 (90%)	OCT1	本薬	0.0025~50	4.7 (92%)
	BMT-153261	0.0025~50	5.0 (84%)		BMT-153261	0.0025~50	0.6 (97%)
	BMT-158170	0.0025~50	>50 (17%)		BMT-158170	0.0025~50	19.9 (74%)
OATP1B3	本薬	0.0025~50	1.1 (99%)	OCT2	本薬	0.0025~50	24.7 (71%)
	BMT-153261	0.0025~50	1.0 (99%)		BMT-153261	0.0025~50	40.9 (59%)
	BMT-158170	0.0025~50	>50 (35%)		BMT-158170	0.0025~50	>50 (16%)
NTCP	本薬	0.0025~50	>50 (—)	MATE1	本薬	0.0025~50	6.7 (80%)
	BMT-153261	0.0025~50	>50 (—)		BMT-153261	0.0025~50	2.9 (78%)
	BMT-158170	0.0025~50	>50 (—)		BMT-158170	0.0025~50	16.0 (54%)
BSEP	本薬	0.0025~50	17.0 (71%)	MATE2-K	本薬	0.137~100	3.33 (85%)
	BMT-153261	0.0025~50	23.9 (75%)		BMT-153261	0.137~100	0.12 (90%)
	BMT-158170	0.0025~50	>50 (20%)		BMT-158170	0.137~100	3.08 (87%)
MRP2	本薬	0.0025~50	>50 (26%)	—: 阻害なし			
	BMT-153261	0.0025~50	15.7 (81%)				
	BMT-158170	0.0025~50	>50 (25%)				

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績から、本薬の生体内挙動について一定の把握は可能と判断した。なお、本薬及び代謝物は、薬物トランスポーターの阻害作用等が示唆されていることから、本剤の臨床使用において問題となる薬物相互作用が惹起される可能性については、臨床試験成績も踏まえて検討する必要がある（6.2.3 参照）。

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、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（光毒性試験、免疫毒性試験、代謝物及び不純物に関する試験）の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、ラット及びカニクイザルへの投与では、溶媒として 65% PEG400、20% TPGS、15% 50 mmol/L クエン酸緩衝液（pH 4）が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

本薬について、ラット、イヌ及びカニクイザルを用いた経口経路における単回投与毒性試験により急性毒性が評価され、いずれの動物種においても急性症状及び死亡例は認められなかった（表 17）。ラットへ本薬 400 mg/kg を 2 週間反復投与したとき（CTD 4.2.3.2.7）の初回投与においても死亡例は認められなかったことから、概略の致死量はラットで 400 mg/kg 超、イヌで 100 mg/kg 超及びカニクイザルで 30 mg/kg 超と判断された。

表 17 単回投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	強制経口	0、5、15、75	なし	>75	4.2.3.1.1
雌雄イヌ (ビーグル)	強制経口	0 ^{a)} 、10、30、100	≥30：網状赤血球数減少 (雌) 100：血中ビリルビン高値 (雌雄)、網状赤血球数減少 (雄)	>100	4.2.3.1.2
雌雄 カニクイザル	強制経口	0 ^{a)} 、3、10、30	≥3：無形・液状便 (雌雄)、血中ビリルビン高値 (雌) ≥10：血中ビリルビン高値 (雄)	>30	4.2.3.1.3

a) PEG300

5.2 反復投与毒性試験

本薬の経口経路におけるラットを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 18)。ラット 6 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は、雌雄ともに 5 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週時における本薬の AUC_{0-24h} は 4.31 µg・h/mL (雌雄平均) であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁸⁾の約 9 倍であった。

本薬の主な全身毒性又は異常所見として、血中白血球系細胞・血小板数・骨髓造血細胞数・リンパ球系細胞数減少、抗原特異的 IgM 及び IgG 産生抑制 (5.6.2 項参照)、血中グロブリン濃度低下、胸腺・脾臓重量低値、顎下腺・腸間膜リンパ節リンパ球減少、血中 AST・ALT・ALP 活性及び血中ビリルビン濃度上昇、赤血球系パラメータの低下及び関連する病理組織所見が免疫系組織に認められた。フィブリノゲン濃度低下、血中塩素及びナトリウム上昇、血中アルブミン・トリグリセリド・コレステロール濃度及び A/G 比低下、尿比重増加及び尿量減少について、変化の幅が小さいこと、試験施設の背景値幅の範囲内であること、関連する病理組織学的な異常所見が認められていないこと等から、有害性は低いと判断された。なお、血中ビリルビン濃度上昇は、本薬の UGT1A1 阻害作用 (4.5.1 参照) が関与する可能性が示されている (CTD 4.2.3.2.10)。

¹⁸⁾ AUC_{0-24h} : 0.473 µg・h/mL (中等症から重症の尋常性乾癬患者へ臨床推奨用量 [6 mg/日] を投与した場合の定常状態における血漿中本薬曝露量 [母集団薬物動態解析 [6.3 参照] に基づく予測値])

表 18 ラット反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	強制経口	2週間 (1回/日)	0 ^{a)} 、15、75、400	<p>≥15：白血球数低値、血液・肝臓 I 型 IFN 誘導遺伝子発現抑制、腸間膜リンパ節傍皮質拡大・CD3+リンパ球増加、脾臓重量低値 (雌雄)、被毛赤色汚れ、脱毛、血小板数低値 (雌)</p> <p>≥75：脾臓リンパ濾胞・細動脈周囲リンパ組織小型化・細胞減少、血中総ビリルビン高値 (雌雄)、血小板数低値、脾臓小型化、胸腺萎縮 (雄)、フィブリノゲン低値 (雌)</p> <p>400：赤色鼻汁、生殖器周囲黄色汚れ、糞による汚れ、体重増加抑制、血中グルコース高値 (雌雄)、被毛赤色汚れ、脱水、フィブリノゲン低値、精巣精細管変性・空胞化、精巣上体細胞残屑増加・精子減少 (雄)、脾臓小型化、胸腺萎縮 (雌)</p>	—	4.2.3.2.7
雌雄ラット (SD)	強制経口	1カ月 (1回/日) + 回復 2週	0、5、15、75	<p>【全身毒性評価】</p> <p>≥5：血中 IFNα 誘導性 STAT1 リン酸化抑制、血液・肝臓 I 型 IFN 誘導遺伝子発現抑制、白血球数・好塩基球数・リンパ球数低値、脾臓重量低値 (雌雄)、分葉核好中球数・単球数低値、血中 ALP 高値^{b)} (雄)、好酸球数低値、大型非染色細胞数低値、フィブリノゲン低値 (雌)</p> <p>≥15：腸間膜リンパ節傍皮質リンパ球増加 (雌雄)、脾臓小型化・リンパ球減少 (雄)、血小板数低値、血中グルコース高値^{b)} (雌)</p> <p>75：胸腺重量低値、リンパ球減少 (雌雄)、大型非染色細胞数低値、血中グルコース高値^{b)} (雄) 血中 ALP 高値^{b)}、脾臓・胸腺小型化、脾臓リンパ球減少 (雌)</p> <p>15：血小板数減少、骨髄巨核球数減少・造血亢進、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値、MCV・MCHC 高値 (雌 1 例)</p> <p>【免疫毒性評価】</p> <p>≥5：血中総 T 細胞数・T_H 細胞数・組織傷害性 T 細胞数・総 B 細胞数低値 (雌雄)</p> <p>≥15：NK 細胞数低値 (雌)</p> <p>75：NK 細胞数低値 (雄)</p> <p>回復性あり</p>	5	4.2.3.2.8
雌雄ラット (SD)	強制経口	3カ月 (1回/日) + 回復 1カ月	0、2、5、15	<p>≥2：肝臓 I 型 IFN 誘導性遺伝子発現抑制、脾臓重量低値 (雌雄)、白血球数・リンパ球数低値、血中トリグリセリド高値、脾臓小型化 (雄)</p> <p>≥5：血中総ビリルビン高値 (雌雄)、脾臓小型化 (雌)</p> <p>15：血中トリグリセリド高値、脾臓リンパ球減少 (雌)</p> <p>回復性あり</p>	15	4.2.3.2.9
雌雄ラット (SD)	強制経口	6カ月 (1回/日) + 回復 2カ月	0、5、15、50	<p>【全身毒性評価】</p> <p>≥5：被毛及び皮膚湿潤・赤色汚れ・流涎^{c)}、白血球数・リンパ球数低値、アルブミン・A/G 比高値、グロブリン低値、脾臓重量低値、骨髄造血細胞減少 (雌雄)、体重低値、血中 AST・ALT・ALP・総ビリルビン高値、顎下腺リンパ節傍皮質リンパ球減少 (雄)、網状赤血球数低値、血中コレステロール低値、血中ナトリウム・塩素高値 (雌)</p> <p>≥15：血小板数低値、脾臓小型化、腸間膜リンパ節傍皮質リンパ球減少 (雌雄)、体重・摂餌量低値、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・フィブリノゲン低値、血中トリグリセリド低値、顎下腺リンパ節傍皮質リンパ球減少 (雌)</p> <p>50：肺巣状隆起・淡色化・マクロファージ集簇 (雌雄)、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・フィブリノゲン低値、網状赤血球数低値、血中トリグリセリド低値 (雄)、血中総ビリルビン高値、尿量・尿比重低値 (雌)</p> <p>【免疫毒性評価】</p> <p>≥5：血中総 T 細胞数・T_H 細胞数・組織傷害性 T 細胞数・総 B 細胞数・総 NK 細胞数低値、血中 KLH 特異的 IgM 及び IgG 量低値 (雌雄)</p> <p>回復性あり</p>	5	4.2.3.2.10

a) PEG300

b) 対照群の値の範囲内、又は関連する変化が認められていないことから有害性は低いと判断。

c) 口腔内における本薬の低嗜好性に対する生理的反応である可能性が高く有害性は低いと判断。

本薬の経口経路におけるカニクイザルを用いた反復投与毒性試験が実施された (表 19)。カニクイザル 9 カ月間反復投与毒性試験における無毒性量は、雌雄ともに 1 mg/kg/日未満と判断された。

本薬の主な全身毒性又は異常所見として、抗原特異的 IgM 及び IgG 産生抑制 (5.6.2 項参照)、細菌感染に関連した表皮の角化亢進、びらん及び痂皮形成、真皮の混合性細胞浸潤及び炎症、赤血球系パラメ

ータ低下、血中ビリルビン濃度上昇等が認められ、9 カ月間の反復投与では皮膚の炎症反応の進展に伴う一般状態の悪化と形態異常を有する白血球の出現が認められた。本薬の1 カ月反復投与で認められた心筋炎症性細胞浸潤・線維化について、カニクザイルに高頻度で認められる背景病変(Toxicol pathol. 2006; 34: 357-63、Toxicol pathol. 2010; 38: 642-57 等) であること、39 週間反復投与時の同等曝露量では認められていないことから毒性とは判断されなかった。

表 19 カニクザイル反復投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニク ザイル	強制 経口	1 カ月 (1 回/日) + 回復 2 週	0、0.5、 1.5、5	≥ 0.5 : 血中 IFN α 誘導性 STAT1 リン酸化抑制、血液・肝臓 I 型 IFN 誘導遺伝子発現抑制 ≥ 1.5 : 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値 (雌) 5 : 血小板数低値 (雌雄)、好酸球数高値、心筋炎症性細胞浸潤・線維化 (雄)、血中タンパク・アルブミン・カルシウム低値 (雌) 回復性あり	5	4.2.3.2.13
雌雄 カニク ザイル	強制 経口	3 カ月 (1 回/日) + 回復 1 カ月	0、0.75、 1.5、5	≥ 0.75 : 血液 I 型 IFN 誘導遺伝子発現抑制、体重低値、皮膚腫脹・丘疹 ^{b)} 、好酸球数高値 (雌雄)、皮膚赤色化・痂皮 (雄) ≥ 1.5 : 皮膚乾燥 (雌雄)、皮膚ただれ (雄)、皮膚赤色化・痂皮 (雌) 5 : 赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット・血小板数低値、網状赤血球数高値 (雌雄) 回復性あり	5	4.2.3.2.14
雌雄 カニク ザイル	強制 経口	9 カ月 (1 回/日) + 回復 2 カ月	0、1、 3、10/5 ^{a)}	【全身毒性評価】 ≥ 1 : 液状便、皮膚乾燥・剥離・損傷・丘疹・赤色化・痂皮・腫脹・びらん・角化亢進・混合性細胞浸潤、赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット低値 (雌雄)、白色化 ^{c)} 、尿潜血高値、皮膚暗色擦傷 (雄)、好酸球数高値、皮膚淡色痂皮 ^{d)} 、皮膚淡色擦傷・淡色化 (雌) ≥ 3 : 皮膚暗色痂皮・暗色巣 (雌雄)、好酸球数高値、骨髓造血亢進、皮膚肥厚 (雄)、血中総ビリルビン高値、血中アルブミン・A/G 低値 (雌) 10/5 : MCV、RDW・網状赤血球数*高値、血小板数低値、血中デール小体*・桿状核好中球*出現、血中尿素窒素*・クレアチニン*・グルコース*・トリグリセリド*高値 (雌雄)、血中ビリルビン・グロブリン高値、血中 A/G 比低値、皮膚淡色巣・淡色擦傷・暗色/淡色化 (雄)、皮膚巣状隆起・落屑 (雌) 1 : 皮膚暗色擦傷・淡色化 (雌) 3 : 皮膚亜急性炎症 (雌雄)、皮膚落屑・結節・痂皮形成 (雄)、皮膚肥厚 (雌) 【免疫毒性評価】 ≥ 1 : 血中 KLH 特異的 IgM 及び IgG 量低値 (雌雄) 回復性あり	1 未満	4.2.3.2.15

a) 投与 1~49 日目まで 10 mg/kg を投与し、一般状態の悪化により 1 週間休薬後、投与 57 日~投与終了まで 5 mg/kg を投与。

b) 5 mg/kg 雌除く。

c) 3 mg/kg 雄除く。

d) 3 mg/kg 雌除く。

* 10/5 mg/kg 雄 1 例、雌 2 例の個体で認められた所見。

5.3 遺伝毒性試験

in vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験) 及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験が実施され (表 20)、本薬の遺伝毒性は陰性と判断された。

表 20 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	Ames 試験	ネズミチフス菌： TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.2
	CHO 細胞 染色体異常試験	CHO 細胞	S9-(20 時間)	0 ^{a)} 、35、72、102 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.8
			S9-(3 時間) S9+(3 時間)	0 ^{a)} 、72、146、298 µg/mL	陰性	
in vivo	ラット小核試験	雄ラット (SD) 骨髄		0、5、15、75 mg/kg/日 (経口、14 日間反復)	陰性	4.2.3.2.8

a) DMSO

5.4 がん原性試験

本薬の経口経路における CByB6F1/Tg rasH2 (Tg rasH2) トランスジェニックマウスを用いた 6 か月間がん原性試験が実施された (表 21)。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度上昇は認められなかった。溶媒群に認められない本薬投与群の雄の血管肉腫について、試験実施施設における使用動物の背景値情報の範囲内であることから、本薬投与との関連性は低いと判断された。

以上より、本薬の非発がん量は 60 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 180 日目における本薬の AUC_{0-24h} は 87.5 µg・h/mL (雌雄平均) であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁸⁾の約 185 倍であった。

表 21 Tg rasH2 マウスを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与 経路	投与 期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒		本薬			
					0	10	30	60		
雌雄 マウス (Tg rasH2)	強制 経口	6 月 間	腫瘍性病変						60	4.2.3.4.1.2
			血液リンパ細網系/悪性リンパ腫	雄	0	1	0	0		
				雌	0	0	0	0		
			全身の器官・組織 ^{a)} /血管肉腫	雄	0	3	1	3		
				雌	3	0	0	1		
			肺/細気管支肺腺腫/がん	雄	0	2	1	1		
				雌	1	0	2	2		
			増殖性病変							
			胸腺/胸腺上皮細胞過形成	雄	0	0	0	0		
				雌	0	0	0	0		
			その他所見							
			生存率 (%)	雄	92	80	92	92		
	雌	96	100	88	96					
		なし								

a) 全身の器官・組織に発生した血管肉腫の個体数を合算。

本薬の経口経路におけるラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施された (表 22)。本薬投与による腫瘍性病変の発生頻度上昇は認められなかった。非腫瘍性病変として、本薬投与群において、肝臓クッパー細胞鉄含有色素増加が認められたが、肝細胞に傷害性を示唆する所見が認められないことから、有害性は低いと判断された。

以上より、本薬の非発がん量は 15 mg/kg/日と判断され、当該用量を反復投与した際の投与 26 週時における本薬の AUC_{0-24h} は 24.2 µg・h/mL (雌雄平均) であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁸⁾の約 51 倍であった。

表 22 ラットを用いたがん原性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg/日)				非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
					溶媒		本薬			
					0	3	8	15		
雌雄 ラット (SD)	強制 経口	2年間	腫瘍性病変					15	4.2.3.4.1.3	
			胸腺/胸腺腫/悪性胸腺腫	雄	0	0	1			0
				雌	0	1	0			2
			血液網内系組織/悪性リンパ腫	雄	1	2	2			1
				雌	2	0	0			2
			肝臓/肝細胞腺腫	雄	0	1	1			1
				雌	3	3	5			8
			膵臓/膵島腺腫	雄	3	7	2			5
				雌	0	0	0			0
			乳腺/線維腺腫	雄	0	2	4			0
				雌	21	15	12			27
			乳腺/腺がん	雄	0	0	0			2
				雌	9	14	13			9
			他所見							
生存率 (%)	雄	30	23	26	26					
	雌	30	21	21	21					

≥3：肝臓クッパー細胞鉄含有色素増加

5.5 生殖発生毒性試験

本薬の経口経路における雌雄ラット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が実施された(表 23)。ラットへの2週間反復投与において、本薬 400 mg/kg 投与で精子形成障害が認められたが(表 18)、雄への本薬 50 mg/kg 投与では、生殖パラメータ及び受胎能への影響は認められなかった。雌への本薬 50 mg/kg 投与では、胚死亡率上昇に関連する変化が認められたが、試験実施施設における使用動物の背景値情報の範囲内であることから毒性学的意義は低いと判断された。

以上より、受胎能及び初期胚発生に対する無毒性量は 50 mg/kg/日と判断され、当該用量を投与した際の血中曝露量 (AUC_{0-24h}) は、雄で 136 µg·h/mL、雌で 81.1 µg·h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁸⁾の約 288 倍(雄)、約 171 倍(雌)であった。

本薬の経口経路におけるラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された(表 23)。ラット及びウサギのいずれにおいても胚・胎児への影響は認められず、胚・胎児発生に対する無毒性量(ラット 75 mg/kg/日、ウサギ 10 mg/kg/日)時の本薬の AUC_{0-24h} は 126 µg·h/mL (ラット妊娠 15 日時)及び 43.2 µg·h/mL (ウサギ妊娠 19 日時)であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁸⁾の約 266 倍(ラット)及び約 20 倍¹⁹⁾(ウサギ)であった。

本薬の経口経路におけるラット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が実施された(表 23)。母動物の生殖能に対する影響は認められなかったが、F₁ 出生児に対する影響として 50 mg/kg 投与群において体重増加抑制が認められ、母動物の乳汁中に本薬が一定量存在することから(4.4.2 参照)、乳汁を介した本薬曝露が関与する可能性が考えられた。以上より、母動物に対する無毒性量は 50 mg/kg/日、出生児に対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断され、出生児に対する無毒性量を母動物に反復投与した際の本薬の AUC_{0-24h} は 9.16 µg·h/mL であり、ヒトにおける臨床曝露量¹⁸⁾の約 19 倍であった。

¹⁹⁾ ウサギ及びヒトにおける本薬の血清タンパク結合率(ウサギ：97.1%、ヒト：86.6%)の違いにより、血漿中本薬遊離型の曝露量(ウサギ：1,252.8 ng·h/mL、ヒト：63.4 ng·h/mL)を用いた比較

表 23 生殖発生毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雄ラット (SD)	強制経口	雄：交配前 57 日及び交配期間中 14 日間 (1 回/日)	0、5、15、50	雄の受胎能、初期胚発生なし	50	4.2.3.2.10
	雌ラット (SD)	強制経口	雌：交配 2 週間前～妊娠 7 日 (1 回/日)	0、5、15、50	親動物 ≥5：粗毛増加 ^{a)} 50：体重増加量低値 ^{a)} 初期胚発生 50：胚死亡数・着床後胚死亡数・胚死亡有母動物数高値	親動物：50 初期胚発生：50	4.2.3.5.1.1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	強制経口	妊娠 6～15 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0、5、15、75	母動物、胚・胎児発生なし	母動物：75 胚・胎児発生：75	4.2.3.5.2.2
	雌ウサギ (NZW)	強制経口	妊娠 7～19 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0、1、3、10	母動物、胚・胎児発生なし	母動物：10 胚・胎児発生：10	4.2.3.5.2.5
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	強制経口	妊娠 6 日～哺育 20 日 (1 回/日)	0、5、15、50	母動物 ≥5：四肢温低下 ^{a)} 50：リンパ球数 ^{b)} ・好酸球数低値 ^{b)} F ₁ 出生児 50：体重増加低値	母動物：50 出生児発生：15	4.2.3.5.3.1

a) 一過性、低頻度又は変動幅が狭いこと、関連する変化が認められていないことから有害性は低いと判断。

b) TYK2 阻害に関連した変化であり、毒性と判断せず。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

本薬は UVB 領域で光吸収性を示したことから、マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験が実施され、光毒性は陰性と判断された (表 24)。

表 24 光毒性試験成績の概略

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 (Balb/c 3T3)	0 ^{a)} 、0.56、1.0、1.78、3.16、5.62、10.0、17.8、31.7 mg/mL UVA (5 J/cm ²) 及び UVB (22 mJ/cm ²) を照射	PIF：- ^{b)} 、MPE：0.002、-0.009 光毒性なし	4.2.3.7.7.1

a) DMSO

b) 細胞毒性が認められないことから算出されなかった。

5.6.2 免疫毒性試験

5.6.2.1 末梢血リンパ球フェノタイピング

ラットを用いた 1 カ月 (CTD 4.2.3.2.8) 及び 6 カ月間 (CTD 4.2.3.2.10) 反復投与毒性試験並びにカニクイザルを用いた 1 カ月 (CTD 4.2.3.2.13) 及び 9 カ月間 (CTD 4.2.3.2.15) 反復投与毒性試験において、リンパ球のフェノタイピング評価が実施され、ラットで血中 T 細胞、B 細胞及び NK 細胞減少が低用量より認められたが (表 18)、休薬後に回復性を有すると判断された。

5.6.2.2 KLH 感作に対する T 細胞依存性抗体反応

ラットを用いた 6 カ月間 (CTD 4.2.3.2.10) 及びカニクイザルを用いた 9 カ月間 (CTD 4.2.3.2.15) 反復投与毒性試験において、KLH 感作後の KLH 特異的抗体産生への本薬の影響が評価され、いずれの動物においても低用量から KLH 特異的 IgM 及び IgG 産生能の低下が認められたが (表 18 及び表 19)、休薬後に回復性を有すると判断された。

5.6.2.3 血中免疫グロブリン

カニクイザルを用いた9カ月反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.15）において、血中 IgG、IgM 及び IgE 濃度への影響が評価され、本薬投与の影響は認められなかった（表 19）。

5.6.3 代謝物の毒性評価

健康成人を対象とした臨床薬理試験成績に基づき、本剤を申請用法・用量で反復投与した際に、投与薬物に関連するすべての物質の曝露量の10%を超える代謝物として BMT-158170 及び BMT-153261 が同定された（6.2.1.2 参照）。BMT-158170 及び BMT-153261 の非臨床安全性の特徴付けについて、Ames 試験及び CHO 細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験が実施され、変異原性及び染色体異常誘発性は認められなかった（表 25 及び表 26）。また、本薬と BMT-158170 又は BMT-153261 の曝露量（AUC）比が 0.5 を超えたラットを用いた6カ月間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.10）、カニクイザルを用いた9カ月間反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.15）、Tg rasH2 マウス（CTD 4.2.3.4.1.2）及びラット（CTD 4.2.3.4.1.3）がん原性試験、並びにラットを用いた胚・胎児発生試験（CTD 4.2.3.5.2.2）において、代謝物に特有の毒性は認められなかった。

表 25 BMT-158170 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 ^{a)} 、11.6、34.7、104、313、625、 1,250、2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.4
	CHO 細胞 染色体異常 試験	CHO 細胞	S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、14.4、42.0、85.8、123 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.10
			S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、123、250、357 µg/mL	陰性	
		S9+ (3 時間)				

a) DMSO

表 26 BMT-153261 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、 TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2 <i>uvrA</i>	S9-/+	0 ^{a)} 、3.86、11.6、34.7、104、313、 625、1,250、2,500、5,000 µg/plate	陰性	4.2.3.3.1.6
	CHO 細胞 染色体異 常試験	CHO 細胞	S9- (24 時間)	0 ^{a)} 、2.79、8.13、23.7、48.4 µg/mL	陰性	4.2.3.3.1.12
			S9- (3 時間)	0 ^{a)} 、33.9、69.1、98.7 µg/mL	陰性	
		S9+ (3 時間)				

a) DMSO

5.6.4 不純物の毒性評価

出発物質 ■（*有機化合物1）は Ames 試験において陽性反応を示した（表 27）ことから、潜在的な変異原性及びがん原性に関する不純物の分類のクラス 2 に該当すると判断され、ICH-M7(R1)²⁰⁾で示されている許容摂取量を生涯にわたって毎日曝露されても安全であると考えられる毒性学的懸念の閾値である 1.5 µg/日に基づき、■の管理値が設定された。

²⁰⁾ 「「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理ガイドラインについて」の一部改正について」（平成 30 年 6 月 27 日付け薬生薬審発 0627 第 1 号）

表 27 不純物 *有機化合物1 遺伝毒性試験成績の概略

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置時間)	濃度又は用量	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	Ames 試験	ネズミチフス菌：TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	S9-/+	0 ^{a)} 、313、625、1,250、2,500、 5,000 µg/plate	陽性 TA98、TA100 (S9+)	4.2.3.7.6.2

a) DMSO

原薬の製造工程中で生成する不純物である *不純物A、*不純物B 及び *不純物C を添加した原薬を用いて、ラットにおける 1 カ月間反復経口投与毒性試験が実施され (表 28)、当該不純物による本薬の毒性亢進及び新たな毒性発現は認められないと判断された。また、当該試験の中で骨髄における小核誘発性が評価され、不純物添加及び無添加原薬ともに小核誘発性は陰性と判断された。

表 28 不純物含有の原薬を用いた反復経口投与毒性試験成績の概略

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	強制 経口	1 カ月 (1 回/日)	不純物添加原薬 ^{a)} ：5 不純物無添加原薬：5 溶媒：0	【不純物添加原薬】 5：体重・摂餌量低値、白血球数・リンパ球数・好中球数・単球数 低値、脾臓重量低値・白脾髄リンパ濾胞細胞減少 (雄) 【不純物無添加原薬】 5：体重・摂餌量低値、白血球数・リンパ球数・好中球数・単球数 低値、脾臓重量低値・白脾髄リンパ濾胞細胞減少 (雄)	—	4.2.3.7.6.1

a) 原薬中の不純物比率、 *不純物A：■%、 *不純物B：■%、 *不純物C：■%

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 全身毒性

5.R.1.1 免疫系への影響について

機構は、免疫系の抑制作用を示唆する所見として、反復投与毒性試験においてラット及びカニクイザルでリンパ球減少、カニクイザルで低用量より皮膚での細菌感染を示唆する所見等が認められていることから、臨床用量をヒトに投与した際の感染性疾患の発現リスク及び感染性疾患を有するヒトに対する本薬の安全性について臨床試験成績を踏まえた議論が必要と考える (7.R.2 参照)。

5.R.1.2 赤血球系パラメータへの影響について

本薬の赤血球系パラメータへの影響について、カニクイザルを用いた 9 カ月間反復投与毒性試験において当該変化に対する無毒性量は求められていない (5.2 参照)。本薬は、キナーゼドメインを結合部位とする既承認の JAK 阻害薬とは JAK ファミリーに対する結合部位が異なるものの、既承認の JAK 阻害薬においても反復投与毒性試験において本薬と同様の赤血球系パラメータの変化が認められるとともに、臨床試験においてヘモグロビン減少等の有害事象が認められている (平成 25 年 2 月 28 日付けゼルヤンツ錠 5 mg 審査報告書、平成 29 年 5 月 19 日付けオルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書、令和元年 11 月 14 日付けリンヴォック錠 7.5 mg、同錠 15 mg 審査報告書、令和 2 年 8 月 26 日付けジセレカ錠 100 mg、同錠 200 mg 審査報告書等)。

機構は、本薬の長期にわたる投与は赤血球系パラメータへ影響を及ぼす可能性があることから、ヒトに対する本薬の安全性について、臨床試験成績を踏まえた議論が必要と考える (7.R.2 参照)。

5.R.1.3 肝機能への影響について

本薬のラットを用いた6カ月間反復投与毒性試験において、肝細胞壊死等の重篤な肝傷害を示唆する組織所見は認められていないものの、血中肝機能マーカーの異常が低用量から認められるとともに、ラット及びカニクイザルを用いた反復投与毒性試験において低用量より血中ビリルビン濃度の上昇が認められ、いずれも安全域を有しない(5.2参照)。

機構は、肝・胆管組織の傷害及び溶血性に関連する所見が認められないことから、血中ビリルビン濃度の上昇は本薬のUGT1A1阻害作用(4.5参照)に伴う排泄障害に関連する可能性が高いと考えるものの、本薬の長期にわたる投与は肝機能に対して悪影響を及ぼす可能性があることから、ヒトに対する本薬の安全性について、臨床試験成績を踏まえた議論が必要と考える(7.R.2参照)。

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

生物薬剤学試験として、絶対的バイオアベイラビリティ試験、食事の影響及び制酸剤の影響を検討した試験等が提出された。

本薬の臨床開発では、主に3種類の製剤(経口服液[デュークラバシチニブ塩酸塩経口服液]、カプセル剤[デュークラバシチニブ塩酸塩カプセル剤:3mg]、錠剤[デュークラバシチニブフィルムコーティング錠:3、6及び12mg])が用いられた²¹⁾。臨床開発で用いられた錠剤と市販製剤(臨床開発で用いられた錠剤に対し主にフィルムコーティング剤の組成が異なる)間の生物学的同等性は溶出試験において確認されている。なお、カプセル剤と錠剤はデュークラバシチニブの弱塩基性に伴うpH依存的な吸収低下のリスク回避を目的として開発されている。

ヒトの血漿中、尿中及び透析液中の本薬及びBMT-153261濃度は、LC-MS/MSにより測定された(定量下限:血漿中[本薬:0.05~0.5ng/mL、BMT-153261:0.5ng/mL]、尿中[本薬及びBMT-153261:0.2ng/mL]、透析液中[本薬及びBMT-153261:1.0ng/mL])。なお、特に記載のない限り、経口服液、カプセル剤及び錠剤の投与量はデュークラバシチニブ遊離塩基(本薬)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±標準偏差で示す。

6.1.1 絶対的バイオアベイラビリティ試験(CTD 5.3.1.1.2:IM011-067試験[2018年12月~2019年2月])

外国人健康被験者(8例)を対象に、本薬非標識体12mgを空腹時単回経口投与後に本薬[¹³C₂,¹⁵N₃]標識体100µgを静脈内投与することで、絶対的バイオアベイラビリティが検討された。本薬非標識体及び本薬[¹³C₂,¹⁵N₃]標識体のAUC_{inf}はそれぞれ807±233ng・h/mL及び6.772±1.886ng・h/mLであり、絶対的バイオアベイラビリティは99.0±4.7%と推定され、ほぼ完全に吸収されることが示唆された。また、静脈内投与時の分布容積は141±20Lであり、血管外への分布が示唆された。

²¹⁾ 各製剤を用いた臨床試験:経口服液;第I相試験(IM011-002及びIM011-016試験)、カプセル剤;第I相試験(IM011-002、IM011-015、IM011-025、IM011-031及びIM011-045試験)及び第II相試験(IM011-011試験)、錠剤;第I相試験(IM011-031、IM011-039、IM011-048、IM011-061、IM011-062、IM011-067、IM011-071、IM011-087、IM011-088、IM011-090、IM011-100及びIM011-101試験)及び第III相試験(IM011-046、IM011-047及びIM011-066試験)、市販製剤;第I相試験(IM011-119試験)、第III相試験(IM011-075試験)。

6.1.2 相対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD 5.3.3.1.1 : IM011-002 試験 [2015年10月～2016年11月])

本試験は、パートA～Dで構成され、パートDにおいて、外国人健康被験者(8例)を対象に、非盲検5処置5期1系列デザインにより、空腹時における経口液剤に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ及びカプセル剤のバイオアベイラビリティに対する食事²²⁾及び制酸薬²³⁾の影響が検討され、結果は表29のとおりであった。空腹時の経口液剤とカプセル剤の曝露量(C_{max}及びAUC)は同程度であり、カプセル剤の曝露量は食事や制酸剤によって減少した。なお、パートA～Cは、日本人及び外国人の健康被験者に対する本薬の薬物動態が検討されたものである(6.2.1.1参照)。

表29 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		
						C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
経口液剤・12 mg (空腹時)	8	124±15.8	794±241	798±241	1.00 [0.500, 1.50]			
カプセル剤・3 mg×4 (空腹時)	8	113±24.4	752±264	756±264	1.00 [0.500, 3.00]	0.900 [0.792, 1.021]	0.937 [0.881, 0.997]	0.937 [0.881, 0.997]
カプセル剤・3 mg×4 (高脂肪食後)	7	68.9±21.5	624±155	628±154	4.02 [1.00, 10.0]	0.600 [0.450, 0.799]	0.846 [0.690, 1.036]	0.848 [0.694, 1.037]
カプセル剤・3 mg×4 (制酸薬投与後)	7	60.8±18.8	615±127	621±127	2.00 [1.50, 4.00]	0.513 [0.358, 0.736]	0.888 [0.747, 1.056]	0.896 [0.760, 1.057]
カプセル剤・3 mg×4 (制酸薬投与前)	6	114±13.8	848±190	852±191	1.50 [0.50, 1.92]	1.020 [0.883, 1.178]	1.265 [1.026, 1.560]	1.257 [1.037, 1.525]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

a) カプセル剤空腹時投与：経口液剤空腹時投与に対する比、その他：カプセル剤空腹時投与に対する比。

6.1.3 相対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD 5.3.1.1.1 : IM011-031 試験 [2017年9月～2018年1月])

外国人健康被験者(20例)を対象に、無作為化非盲検6処置6期クロスオーバーデザインにより、カプセル剤又は錠剤を単回経口投与し、空腹時投与におけるカプセル剤に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び錠剤のバイオアベイラビリティに対する食事²²⁾及び制酸薬²³⁾の影響が検討され、結果は表30のとおりであった。空腹時のカプセル剤と錠剤の曝露量(C_{max}及びAUC)は同程度であり、錠剤の曝露量に対する食事や制酸剤の明確な影響は認められなかった。

表30 単回経口投与時の本薬の薬物動態パラメータ

製剤 (投与条件)	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		
						C _{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
カプセル剤・3 mg×4 (空腹時)	19	99.6±29.2	994±295	1,002±298	1.52 [1.00, 3.00]			
錠剤・12 mg 錠 (空腹時)	19	102±27.8	1,053±288	1,061±289	2.00 [1.00, 6.00]	1.034 [0.947, 1.129]	1.068 [1.023, 1.115]	1.068 [1.023, 1.115]
錠剤・12 mg 錠 (高脂肪食後)	19	72.0±15.9	935±263	948±273	4.00 [1.50, 12.0]	0.716 [0.655, 0.781]	0.884 [0.847, 0.923]	0.888 [0.850, 0.927]
錠剤・12 mg 錠 (制酸薬投与後)	20	84.3±22.7	980±292	993±298	2.00 [1.00, 8.00]	0.839 [0.768, 0.916]	0.935 [0.895, 0.976]	0.938 [0.898, 0.979]
カプセル剤・3 mg 錠 (空腹時)	19	22.0±6.38	234±77.1	240±78.3	2.00 [1.00, 4.00]			
錠剤・3 mg 錠 (空腹時)	19	20.5±5.15	233±78.8	241±85.0	2.12 [1.00, 4.03]	0.939 [0.859, 1.025]	0.997 [0.955, 1.041]	1.003 [0.960, 1.047]

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]

a) 錠剤空腹時投与：カプセル剤空腹時投与に対する比、その他：錠剤空腹時投与に対する比。

²²⁾ 食事の影響は、高脂肪食(約1,000 kcalかつ総エネルギーに対する脂質の占める割合約50%)を用いて検討された。

²³⁾ 制酸薬の影響は、ファモチジン40 mg(単回)の前投与により検討された。

6.1.4 相対的バイオアベイラビリティ試験 (CTD 5.3.1.1.3 : IM011-119 試験 [2019年12月～2020年2月])

外国人健康被験者 (18例) を対象に、無作為化非盲検 3 処置 3 期クロスオーバーデザインにより、市販用製剤 (6 mg) を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティに対する食事²²⁾及び制酸薬²³⁾の影響が検討され、結果は表 31 のとおりであった。市販用製剤の曝露量 (C_{max} 及び AUC) に対する食事や制酸剤の明確な影響は認められなかった。

表 31 単回経口投与時の本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

投与条件	測定対象	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	最小二乗幾何平均値の比 ^{a)} [90%CI]		
							C_{max}	AUC _{last}	AUC _{inf}
空腹時	本薬	18	37.4±8.45	371±112	385±115	3.00 [1.00, 4.05]			
	BMT-153261	18 ^{b)}	5.25±1.50	105±27.0	122±27.6	6.00 [1.00, 8.00]			
高脂肪食後	本薬	18	28.3±6.45	329±90.8	341±92.0	4.01 [1.00, 8.00]	0.761 [0.694, 0.833]	0.892 [0.848, 0.938]	0.893 [0.851, 0.936]
	BMT-153261	18 ^{c)}	3.94±1.01	90.0±26.5	106±25.2	8.00 [4.02, 14.0]	0.769 [0.705, 0.838]	0.855 [0.798, 0.915]	0.898 [0.850, 0.950]
制酸薬投与後	本薬	18	38.8±9.12	365±80.3	377±81.0	1.50 [1.00, 6.00]	1.047 [0.955, 1.147]	1.017 [0.967, 1.069]	1.010 [0.963, 1.060]
	BMT-153261	18	5.49±2.07	104±30.5	116±33.0	6.00 [4.00, 12.0]	1.043 [0.956, 1.137]	0.999 [0.932, 1.070]	0.997 [0.944, 1.053]

平均値±標準偏差、 t_{max} : 中央値 [範囲]

a) 空腹時投与に対する比。

b) AUC_{inf}では16例

c) AUC_{inf}では17例

6.2 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康被験者、乾癬患者、肝機能又は腎機能障害を有する被験者を対象とした試験及び薬物動態相互作用試験の成績、母集団薬物動態解析結果等が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は、4.1、4.2、4.3 及び 4.5 に記載した。なお、特に記載のない限り、経口服液剤、カプセル剤及び錠剤の投与量は本薬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±標準偏差で示す。

6.2.1 健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1.1 : IM011-002 試験 [2015年10月～2016年11月])

本試験は、パート A～D で構成され、パート A～C において、外国人健康被験者 (パート A : 40 例、パート B : 60 例) 又は日本人健康被験者 (パート C : 32 例) を対象に、経口服液剤 1、3、10、20、40 mg 若しくはプラセボを単回経口投与 (パート A)、経口服液剤 2、4、6、12 mg 若しくはプラセボを反復経口投与 (パート B)、又は経口服液剤 2、6、12 mg 若しくはプラセボを反復経口投与 (パート C) したときの本薬の薬物動態がそれぞれ検討され、本薬及び BMT-153261 の薬物動態パラメータは表 32 のとおりであった。本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は単回投与時 10 mg まで、反復投与時 4 mg までは用量比を上回って増加したが、それ以上の用量範囲では用量に比例した増加が認められた。また、反復投与時の累積係数²⁴⁾は単回投与試験における $t_{1/2}$ から予測される値と異ならず、蓄積性は認められなかった。日本人における本薬の曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、外国人における曝露量の概ね範囲内であった。外国人健康被験者に経口服液剤 6 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態 (投与 12 日目) における本薬、BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616 の AUC_{tau} は測定した本薬関連成分のそれぞれ約 50%、20%、

²⁴⁾ 初回投与時の AUC_{tau} に対する定常状態 (投与 12 又は 14 日目) における AUC_{tau} の比

20%及び9%を占めた。なお、パート D は、外国人健康被験者に対するバイオアベイラビリティ等が検討されたものである (6.1.2 参照)。

表 32 単回又は反復経口投与時の本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

被験者	測定対象	用法 ^{a)}	用量	測定時期	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC ^{b)} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	CL/F (mL/min)	V _z /F (L)
外国人	本薬	単回	1 mg	—	6	3.38±0.623	32.0±5.72	7.93±1.94	2.00 [0.500, 4.00]	537±114	358±59.0
			3 mg	—	6	19.9±4.10	156±50.3	11.0±2.99	1.00 [0.667, 2.00]	347±98.2	330±139
			10 mg	—	6	102±8.8	783±229	9.87±3.45	1.17 [0.850, 1.50]	227±60.0	184±47.1
			20 mg	—	6	189±43.2	1,207±246	14.9±17.2	1.25 [1.00, 2.00]	288±71.8	342±350
			40 mg	—	6	418±86.4	3,549±749	15.0±5.83	1.25 [1.00, 1.50]	197±52.1	244±76.2
		1日2回	2 mg	初回	9	11.2±4.80	62.4±19.9	3.97±0.750	1.00 [1.00, 3.00]	584±182	—
				12日目	8	16.3±6.48	97.7±41.8	4.57±1.04	1.00 [1.00, 3.00]	397±163	—
			4 mg	初回	9	29.9±6.57	175±40.5	4.15±0.837	1.00 [1.00, 2.02]	400±91.5	—
				12日目	9	50.5±10.5	327±95.1	4.33±0.375	1.00 [1.00, 2.00]	220±62.4	—
			6 mg	初回	9	53.2±13.2	291±43.3	4.20±0.797	1.00 [1.00, 3.00]	351±57.2	—
	12日目	8	72.1±18.6	442±103	4.50±0.785	1.00 [1.00, 2.00]	243±83.8	—			
		9	102±28.0	589±196	4.10±0.913	1.00 [1.00, 1.00]	372±115	—			
	12日目	8	132±39.3	831±283	4.00±0.657	1.00 [1.00, 2.00]	267±90.7	—			
		9	92.4±28.9	656±295	4.32±0.959	1.00 [1.00, 2.00]	370±183	—			
	12日目	7	127±48.6	860±316	6.97±1.77	1.00 [1.00, 3.00]	271±134	—			
		9	92.4±28.9	656±295	4.32±0.959	1.00 [1.00, 2.00]	370±183	—			
	BMT-153261	1日2回	6 mg	初回	7	7.29±1.59	62.6±16.0	—	—	—	—
				12日目	7	20.1±4.31	182±45.2	—	—	—	—
			12 mg	初回	8	20.1±5.05	183±35.8	—	—	—	—
				12日目	8	40.1±11.9	364±114	—	—	—	—
1日1回		12 mg	初回	7	13.5±4.71	—	—	—	—	—	
			12日目	7	19.1±5.71	285±114	—	—	—	—	
日本人	本薬	1日2回	2 mg	初回	6	10.6±3.24	66.4±21.3	—	1.00 [1.00, 2.00]	—	—
				14日目	5	19.7±4.03	128±15.9	9.29±1.02	1.00 [1.00, 3.00]	264±34.7	210±9.3
			6 mg	初回	6	68.4±14.0	341±54.0	—	1.00 [1.00, 1.00]	—	—
				14日目	6	84.1±12.5	509±102	10.6±5.61	1.00 [0.00, 2.00]	203±37.8	184±94.6
		12 mg	初回	6	144±17.8	829±115	—	1.50 [1.00, 3.07]	—	—	
			14日目	5	219±44.0	1,523±388	16.2±9.55	1.00 [1.00, 2.00]	138±36.1	181±87.4	
		1日1回	12 mg	初回	6	123±20.9	751±184	—	1.00 [1.00, 2.00]	—	—
				14日目	5	147±20.3	1,056±102	11.0±3.72	1.00 [1.00, 1.02]	191±19.9	184±80.0

平均値±標準偏差、t_{max}：中央値 [範囲]、—：算出せず

a) いずれも経口投与。

b) 単回投与は AUC_{inf}、反復投与は AUC_{tau}。

6.2.1.2 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1.2 : IM011-016 試験 [2017年1月~2017年2月])

外国人健康被験者 (6 例) を対象に空腹時に本薬 ¹⁴C 標識体 24 mg を単回経口投与したとき、血漿中放射能及び本薬の t_{max} (中央値) はいずれも 2 時間、半減期はそれぞれ 9.06±1.08 及び 7.58±0.93 時間であった。投与 24 時間後までの血漿中放射能に占める本薬、BMT-158170、BMT-153261 及び BMT-334616 の割合はそれぞれ 43%、24%、11%及び7%であった。放射能の排泄は 4 日目まで認められ、投与 216 時間後までの放射能の総回収率は 104±0.9%であり、尿中に 52.5±5.58%、糞中に 51.9±5.97%が排泄された。尿中 (投与 120 時間後まで) に排泄された本薬、BMT-334616、BMT-153261 及び BMT-158170 は、それぞれ投与量の 12.9%、18.6%、6.19%及び4.10%であり、その他に M2、M3、M4、M5、M10 及び M11 が認められた。糞中 (投与 120 時間後まで) に排泄された本薬、BMT-158170 及び BMT-153261 は、それぞれ投与量の 25.9%、4.93%及び12.3%であり、その他に M5、M10 及び M11 が認められた。

6.2.2 内因性要因の検討

6.2.2.1 腎機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3.1 : IM011-061 試験 [2019年4月～2020年2月])

腎機能障害を有する外国人被験者 32 例 (軽度 [eGFR : 60~89 mL/min/1.73 m²] 8 例、中等度 [eGFR : 30~59 mL/min/1.73 m²] 8 例、重度 [eGFR : 30 mL/min/1.73 m² 未満かつ血液透析不要] 8 例及び血液透析を必要とする末期腎不全 (ESRDH) [eGFR : 15 mL/min/1.73 m² 未満] 8 例) 及び正常な腎機能 (eGFR : 90 mL/min/1.73 m² 以上) を有する外国人被験者 12 例を対象に、本剤 12 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討され、本薬、BMT-153261 及び総活性成分の薬物動態パラメータは表 33 のとおりであった。正常な腎機能を有する被験者と比較して、重度の腎機能障害を有する被験者において、BMT-153261 の生成量が増加したものの、活性成分の AUC_{inf}には腎機能障害の程度による明確な差異は認められなかった。また、透析液中に回収された本薬は、投与量の 5.4%であった。

表 33 本薬及び代謝物の薬物動態パラメータに対する腎機能の影響

測定対象	腎機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	AUC _{inf} (ng·h/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (腎機能障害/腎機能正常)	
						C _{max}	AUC _{inf}
本薬	正常	12	114±14.4	1,014±210	16.9±9.10		
	軽度	8	99.8±21.4	1,067±309	12.6±10.4	0.862 [0.724, 1.030]	1.030 [0.760, 1.380]
	中等度	8	124±36.3	1,559±913	12.1±3.67	1.060 [0.892, 1.270]	1.390 [1.030, 1.880]
	重度	8	116±26.5	1,390±574	19.6±9.67	0.995 [0.836, 1.190]	1.280 [0.946, 1.720]
	ESRDH ^{d)}	8	115±26.5	1,479±746	22.2±14.7	0.995 [0.836, 1.180]	1.340 [0.991, 1.800]
BMT-153261	正常	12	10.0±4.80	251±92.2	18.1±9.77		
	軽度	8	8.37±2.97	239±66.1	15.8±7.30	0.890 [0.629, 1.260]	0.982 [0.703, 1.370]
	中等度	8	8.60±2.53	316±130	17.6±3.28	0.923 [0.652, 1.310]	1.240 [0.891, 1.740]
	重度	8	12.4±4.83	437±109	23.8±7.22	1.280 [0.906, 1.820]	1.810 [1.290, 2.520]
	ESRDH ^{d)}	8	11.8±7.65	374±274	21.9±7.63	1.090 [0.767, 1.540]	1.270 [0.911, 1.780]
活性成分 ^{c)}	正常	12	287±40.0	2,974±654	15.5±8.33		
	軽度	8	248±49.6	3,072±784	12.3±6.16	0.856 [0.719, 1.018]	1.019 [0.773, 1.342]
	中等度	8	306±87.1	4,406±2,432	12.4±3.49	1.045 [0.879, 1.244]	1.361 [1.033, 1.793]
	重度	8	292±63.7	4,303±1,503	19.7±6.15	0.999 [0.840, 1.188]	1.387 [1.053, 1.827]
	ESRDH ^{d)}	8	290±70.0	4,364±2,257	22.3±14.4	0.993 [0.835, 1.182]	1.360 [1.032, 1.791]

平均値±標準偏差

a) 活性成分の単位は nmol/L。

b) 活性成分の単位は nmol·h/L。

c) 本薬及び BMT-153261 のモル濃度の合計として算出した。

d) 透析後に本剤を投与した際の成績。

6.2.2.2 肝機能障害被験者を対象とした試験 (CTD 5.3.3.3.2 : IM011-062 試験 [2019年3月～2019年11月])

肝機能障害を有する外国人被験者 24 例 (軽度 [Child-Pugh 分類 A] 8 例、中等度 [Child-Pugh 分類 B] 8 例及び重度 [Child-Pugh 分類 C] 8 例) 及び正常な肝機能を有する外国人被験者 8 例を対象に、本剤 12 mg を空腹時に単回経口投与したときの薬物動態が検討され、本薬、BMT-153261 及び総活性成分の薬物動態パラメータは表 34 のとおりであった。正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者に本剤を投与した時の本薬及び BMT-153261 の曝露量に明確な差異は認められなかった。また、本薬の血漿タンパク非結合形分率は、肝機能正常並びに軽度、中等度及び重度の肝機能障害の被験者でそれぞれ 11.3±0.6%、11.6±1.2%、12.9±2.0%及び 18.4±3.6%であった。

表 34 本薬及び代謝物の薬物動態パラメータに対する肝機能の影響

測定対象	肝機能障害の程度	例数	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	AUC _{inf} (ng·h/mL) ^{b)}	t _{1/2} (h)	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (肝機能障害/肝機能正常)	
						C _{max}	AUC _{inf}
本薬	正常	8	85.7±21.1	767±169	13.8±16.3		
	軽度	8	91.9±30.9	894±378	10.3±2.22	1.04 [0.797, 1.36]	1.10 [0.854, 1.42]
	中等度	8	97.4±32.6	1,110±405	15.0±6.55	1.10 [0.846, 1.44]	1.40 [1.09, 1.81]
	重度	8	86.8±25.2	1,093±187	12.9±3.49	1.01 [0.771, 1.31]	1.43 [1.11, 1.85]
本薬 (非結合)	正常	8	9.56±1.94	86.5±21.2	—		
	軽度	8	10.5±3.16	103±41.9	—	1.07 [0.853, 1.33]	1.13 [0.888, 1.43]
	中等度	8	12.2±3.14	139±38.2	—	1.26 [1.01, 1.57]	1.60 [1.26, 2.03]
	重度	8	15.5±3.20	198±30.4	—	1.62 [1.30, 2.03]	2.31 [1.82, 2.94]
BMT-153261	正常	8	7.90±2.51	179±44.6	13.4±5.03		
	軽度	8	6.77±4.25	176±53.2 ^{d)}	14.2±3.94 ^{d)}	0.755 [0.442, 1.29]	0.972 [0.679, 1.39]
	中等度	8	3.74±2.20	163±109 ^{d)}	21.7±7.45 ^{d)}	0.407 [0.238, 0.696]	0.803 [0.561, 1.15]
	重度	8	2.03±1.74 ^{d)}	87.0 ^{e)}	21.9±10.1 ^{e)}	0.213 [0.119, 0.380]	0.499 [0.247, 1.01]
BMT-153261 (非結合)	正常	8	0.978±0.283	22.2±5.03	—		
	軽度	8	0.855±0.531	22.6±5.62 ^{d)}	—	0.769 [0.457, 1.29]	1.01 [0.714, 1.43]
	中等度	8	0.522±0.288	22.0±13.6 ^{d)}	—	0.465 [0.276, 0.782]	0.876 [0.619, 1.24]
	重度	8	0.287±0.195 ^{d)}	12.5 ^{e)}	—	0.236 [0.135, 0.414]	0.576 [0.291, 1.14]
活性成分 ^{c)}	正常	8	217±52.1	2,225±381	14.3±16.1		
	軽度	8	228±76.3	2,464±918	9.81±1.47	1.02 [0.787, 1.33]	1.06 [0.833, 1.34]
	中等度	8	235±77.2	2,887±1,160	13.3±5.24	1.06 [0.811, 1.37]	1.24 [0.978, 1.57]
	重度	8	206±62.0	2,655±521	12.4±3.73	0.943 [0.725, 1.23]	1.19 [0.937, 1.51]
活性成分 (非結合) ^{c)}	正常	8	24.3±4.84	256±47.7	14.4±16.1		
	軽度	8	26.2±7.83	287±100	9.81±1.48	1.05 [0.844, 1.30]	1.08 [0.873, 1.34]
	中等度	8	29.5±7.25	366±114	13.2±5.02	1.20 [0.964, 1.49]	1.40 [1.13, 1.73]
	重度	8	36.7±7.58	478±69.4	12.4±3.73	1.51 [1.22, 1.88]	1.87 [1.51, 2.32]

平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 活性成分の単位は nmol/L。

b) 活性成分の単位は nmol·h/L。

c) 本薬及び BMT-153261 のモル濃度の合計として算出した。

d) 6 例、e) 1 例、f) 7 例、g) 3 例

6.2.3 薬物動態学的相互作用の検討²⁵⁾

本剤の代謝及び排泄プロファイル等を踏まえ、本剤と他の薬剤を併用したときの薬物相互作用を検討することを目的として外国人健康被験者を対象に 10 試験が実施された。本薬又は併用薬の薬物動態パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均の比は表 35 及び表 36 のとおりであり、非併用時と比較して併用時の本薬又 C_{max} 及び AUC が 2 倍を超えて増加した薬剤はなかった。

申請者は、いずれの薬剤にも活性成分の C_{max} 及び AUC に明確な差異は認められなかったことから、本剤と検討した薬剤との薬物相互作用の懸念は低く、本薬の臨床使用において、本剤又は併用薬の用量調節は不要である旨、説明している。

²⁵⁾ CTD 5.3.3.4.1：IM011-015 試験 [2017 年 2 月～2017 年 4 月]、CTD 5.3.3.4.2：IM011-025 試験 [2018 年 2 月～2018 年 3 月]、CTD 5.3.3.4.3：IM011-039 試験 [2017 年 8 月～2017 年 12 月]、CTD 5.3.3.4.4：IM011-045 試験 [2018 年 3 月～2018 年 5 月]、CTD 5.3.3.4.5：IM011-071 試験 [2018 年 8 月～2018 年 10 月]、CTD 5.3.3.4.6：IM011-087 試験 [2019 年 8 月～2019 年 10 月]、CTD 5.3.3.4.7：IM011-088 試験 [2019 年 5 月～2019 年 5 月]、CTD 5.3.3.4.8：IM011-090 試験 [2019 年 5 月～2019 年 7 月]、CTD 5.3.3.4.9：IM011-100 試験 [2019 年 9 月～2019 年 10 月]、CTD 5.3.3.4.10：IM011-101 試験 [2019 年 10 月～2019 年 11 月]。

表 35 本薬及び代謝物の薬物動態パラメータに対する併用薬の影響

用法・用量 (全て経口投与)		例数	測定対象	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (併用/非併用)	
併用薬	本剤			C _{max}	AUC ^{a)}
シクロスポリン 500 mg 単回	6 mg 1 日 1 回	18	本薬	1.16 [1.08, 1.24]	1.29 [1.24, 1.34]
			BMT-153261	1.15 [1.09, 1.20]	1.21 [1.16, 1.26]
			活性成分 ^{b)}	1.15 [1.09, 1.22]	1.27 [1.23, 1.32]
リトナビル 100 mg 単回	12 mg 単回	16	本薬	1.12 [1.00, 1.24]	1.20 [1.16, 1.24]
			BMT-153261	1.30 [1.19, 1.42]	1.32 [1.21, 1.44]
			活性成分 ^{b)}	1.13 [1.05, 1.23]	1.22 [1.18, 1.26]
リトナビル 100 mg 1 日 1 回	12 mg 単回	16 ^{c)}	本薬	1.08 [1.00, 1.16]	1.00 [0.960, 1.05]
			BMT-153261	1.49 [1.38, 1.61]	1.33 [1.26, 1.41]
			活性成分 ^{b)}	1.11 [1.02, 1.20]	1.08 [1.04, 1.11]
フルボキサミン 100 mg 1 日 1 回	12 mg 単回	16 ^{d)}	本薬	1.15 [1.09, 1.22]	1.56 [1.46, 1.66]
			BMT-153261	0.074 [0.061, 0.090]	0.057 [0.049, 0.066]
			活性成分 ^{b)}	1.06 [1.00, 1.12]	1.23 [1.18, 1.28]
ラベプラゾール 20 mg 1 日 1 回	12 mg 単回	21 ^{e)}	本薬	1.01 [0.954, 1.08]	1.01 [0.979, 1.05]
			BMT-153261	1.06 [0.958, 1.17]	1.09 [1.03, 1.16]
			活性成分 ^{b)}	1.02 [0.967, 1.08]	1.04 [0.999, 1.07]
Pyrimethamine 50 mg 単回	6 mg 単回	16 ^{f)}	本薬	1.07 [0.98, 1.16]	1.05 [1.01, 1.09]
			BMT-153261	1.09 [1.00, 1.18]	1.12 [1.05, 1.20]
			活性成分 ^{b)}	1.04 [0.961, 1.12]	1.06 [1.02, 1.10]
ジフルニサル 500 mg 1 日 2 回	6 mg 単回	17 ^{g)}	本薬	0.968 [0.881, 1.07]	1.19 [1.09, 1.30]
			BMT-153261	1.24 [1.12, 1.36]	1.50 [1.38, 1.63]
			活性成分 ^{b)}	0.979 [0.898, 1.07]	1.29 [1.19, 1.39]

シクロスポリン：OCT1 及び P-gp/BCRP 阻害剤、リトナビル：トランスポーター阻害剤（単回及び反復）及び CYP1A2 誘導剤（反復）、フルボキサミン：CYP1A2 阻害剤、Pyrimethamine：OCT1 阻害剤、ジフルニサル：UGT1A9 阻害剤

- a) シクロスポリン併用時は AUC_{tau}、リトナビル併用時（単回）は AUC_{0-24h}、リトナビル併用時（反復）、ラベプラゾール、Pyrimethamine、ジフルニサルは AUC_{inf}、フルボキサミン併用時は AUC_{last}
b) 本薬及び BMT-153261 のモル濃度の合計として算出した。
c) 併用 15 例
d) BMT-152361：併用 10 例
e) 本薬：併用 20 例、BMT-152361：C_{max} 併用 20 例、AUC 非併用及び併用 19 例
f) BMT-152361：AUC 非併用 13 例及び併用 14 例
g) BMT-152361：AUC 非併用 11 例及び併用 15 例

表 36 併用薬の薬物動態パラメータに対する本剤の影響

用法・用量 (全て経口投与)		例数	最小二乗幾何平均値比 [90%CI] (併用/非併用)	
本剤	併用薬		C _{max}	AUC ^{a)}
12 mg 1 日 1 回	ロスバスタチン 10 mg 単回	20	1.14 [1.01, 1.29]	1.14 [1.04, 1.24]
12 mg 1 日 1 回	メトトレキサート 7.5 mg 単回	10	1.11 [0.999, 1.23]	1.04 [0.966, 1.11]
12 mg 1 日 1 回	ミコフェノール酸モフェチル 1000 mg 単回	20	1.08 [0.875, 1.33]	1.02 [0.959, 1.08]
12 mg 1 日 2 回	ノルエチンドロン 1.5 mg 1 日 1 回	24	1.03 [0.944, 1.13]	1.10 [1.02, 1.19]
12 mg 1 日 2 回	エチニルエストラジオール 30 µg 1 日 1 回	24	0.986 [0.893, 1.09]	1.04 [0.991, 1.10]

ロスバスタチン：BCRP/OATP の基質、メトトレキサート：BCRP 及びその他のトランスポーターの基質、ミコフェノール酸モフェチル：CES1 及び CES2 の基質

- a) ロスバスタチン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルは AUC_{inf}、ノルエチンドロン、エチニルエストラジオールは AUC_{tau}

6.2.4 QT/QTc 試験 (CTD 5.3.4.1.1：IM011-048 試験 [2018 年 6 月～2018 年 9 月])

外国人健康被験者 (40 例) を対象に、4 処置 4 期クロスオーバーデザインにより、プラセボ又は本剤 12 及び 36 mg を単回経口投与したときの QT 間隔に対する影響が、モキシフロキサシン (400 mg 単回経口投与) を陽性対照として検討された。

事前に規定された線形混合効果モデルを用いて、血漿中本薬濃度と Fridericia 式による補正 QT 間隔のベースラインからの変化量の関係が検討され、本剤 12 及び 36 mg を単回経口投与したときの本薬曝露量 (C_{max} の幾何平均値：92 及び 315 ng/mL [臨床用量投与時の最大曝露量の条件下 (Worst case scenario) を超える]) において、QT 間隔のベースラインからの変化量のプラセボとの差の予測値の 90%CI の上限 (それぞれ 1.68 及び 3.19 ms) は 10 ms を下回ると推定されたことから、本剤の QT 間隔延長リスクは

低いと判断された。なお、モキシフロキサシン群とプラセボ群との差 [90%CI] は、最大で 12.9 [11.2, 14.6] ms (投与 2 時間後) であった。

6.2.5 患者における検討

6.2.5.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : IM011-066 試験 [2019 年 4 月～2021 年 3 月])

中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者 (8 例) に本剤 6 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態における本薬及び BMT-153261 の薬物動態パラメータは、表 37 のとおりであった。

表 37 中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤反復経口投与時の定常状態 (投与 8 日目) における本薬及び代謝物の薬物動態パラメータ

測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	C _{avg,ss} (ng/mL)	C _{min,ss} (ng/mL)
本薬	8	60.7±16.4	1.79 [0.883, 2.37]	586±197 ^{a)}	24.4±8.21 ^{a)}	7.20±3.29 ^{a)}
BMT-153261	8	4.84±3.85	3.93 [2.97, 21.7]	86.8±65.6 ^{a)}	3.62±2.73 ^{a)}	2.28±1.41 ^{a)}

平均値±標準偏差、t_{max} : 中央値 [範囲]

a) 7 例

6.3 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5.2、5.3.3.5.4)

健康被験者又は乾癬患者を対象とした国内外の臨床試験 14 試験²⁶⁾から得られた血漿中の本薬及び BMT-153261 のデータ (本薬 : 1,461 例 [19,731 測定点]、BMT-153261 : 1,226 例 [14,455 測定点]) を用いて、母集団薬物動態解析 (NONMEM version 7.4.3) が実施された。

本薬について、ラグタイムのある 0 次吸収過程とそれに続く 1 次吸収過程を含み、バイオアベイラビリティが用量依存的に増加し飽和する 2 コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果²⁷⁾、CL に対して体重、年齢、ベースラインの eGFR、乾癬の有無及び性別、中央コンパートメント分布容積に対して体重、乾癬の有無、性別及び罹患期間、並びに吸収速度定数に対して食事の有無及び製剤が共変量として選択され、最終モデルとされた。

BMT-153261 について、2 コンパートメントモデルが基本モデルとされ、共変量探索の結果²⁸⁾、クリアランスに対して年齢、肝機能障害の有無、体重、ベースラインの eGFR 及び人種、中央コンパートメント分布容積に対して体重、年齢、乾癬の有無、人種及び肝機能障害の有無が共変量として選択され、最終モデルとされた。

最終モデルにより推定した、日本人及び外国人の乾癬患者に本剤 6 mg 1 日 1 回経口投与したときの本薬及び BMT-153261 の薬物動態パラメータは、表 38 のとおりであり、日本人と外国人の間で明らかに異なる傾向は認められなかった。

²⁶⁾ 健康被験者を対象とした IM011-002、IM011-031、IM011-045、IM011-048、IM011-061、IM011-062、IM011-067、IM011-071、IM011-090 及び IM011-119 試験、中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした IM011-011、IM011-046 及び IM011-047 試験、並びに中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者、汎発型膿疱性乾癬 (GPP) 患者及び乾癬性紅皮症 (EP) 患者を対象とした IM011-066 試験。

²⁷⁾ 共変量として、CL 及び中央コンパートメント分布容積に対して年齢、体重、性別、人種、地域、乾癬の有無及び疾患の状態 (ベースラインの PASI スコア、罹患期間、生物製剤使用歴)、CL に対してベースラインの eGFR、肝機能障害の有無及び喫煙の有無、並びにバイオアベイラビリティ及び吸収速度定数に対して食事の有無 (食後又は空腹時) 及び製剤が検討された。

²⁸⁾ 共変量として、BMT-153261 のクリアランス及び中央コンパートメント分布容積に対して年齢、性別、人種、体重、乾癬の有無及び肝機能障害の有無、クリアランスに対してベースラインの eGFR、並びに末梢コンパートメント及びコンパートメント間クリアランスに対して体重が検討された。

表 38 最終モデルにより推定した本剤 6 mg 投与時の本薬及び BMT-153261 の薬物動態パラメータ

用法・用量	被験者	測定対象	例数	C _{max} (ng/mL)	C _{min,ss} (ng/mL)	C _{avg,ss} (ng/mL)
6 mg 1 日 1 回 経口投与	日本人	本薬	95	52.9 (27.9%)	7.70 (59.8%)	23.1 (33.7%)
		BMT-153261	95	5.26 (48.2%)	2.33 (47.1%)	3.93 (46.5%)
	日本人以外の アジア人	本薬	52	50.8 (39.7%)	8.78 (70.9%)	24.3 (42.7%)
		BMT-153261	51	5.86 (49.2%)	2.73 (51.0%)	4.46 (48.4%)
	アジア人以外	本薬	754	44.7 (34.6%)	7.27 (83.8%)	20.5 (44.1%)
		BMT-153261	751	5.36 (43.6%)	2.52 (52.8%)	4.08 (45.1%)

幾何平均値（幾何変動係数%）

6.4 曝露 - 反応解析 (CTD 5.3.3.5.3、5.3.3.5.5)

乾癬患者を対象とした IM011-011 試験（7.1.1 参照）、IM011-046 試験（7.2.1 参照）、IM011-047 試験（7.2.2 参照）及び IM011-066 試験（7.2.3 参照）から得られた有効性及び安全性に係るデータ並びに母集団薬物動態モデル（6.3 参照）に基づく個別推定値を用いて、曝露－反応解析が検討された。

有効性について、本薬の C_{avg,ss} に対する投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率（定義は 10 項参照）は表 39 のとおりであり、本剤 6 mg 1 日 1 回投与時の C_{avg,ss} の中央値を基準値としたとき、C_{avg,ss} が基準値から 50%減少した場合及び 200%増加した場合においても PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率に大きな変化は認められないと推定された。

表 39 本薬の C_{avg,ss} に対する投与 16 週及び投与 24 週の PASI 75 達成率及び sPGA（0/1）達成率

	PASI 75 達成率			sPGA（0/1）達成率		
	アジア人以外	日本人	日本人以外の アジア人	アジア人以外	日本人	日本人以外の アジア人
投与 16 週時						
プラセボ	2 [1, 5]	2 [0, 7]	2 [1, 6]	1 [0, 2]	1 [0, 3]	1 [0, 3]
50%減少	51 [47, 56]	58 [47, 68]	57 [48, 65]	48 [43, 52]	55 [44, 66]	51 [42, 61]
20%減少	58 [55, 61]	66 [55, 75]	64 [55, 72]	53 [50, 56]	61 [51, 71]	57 [48, 65]
基準値 ^{a)}	61 [58, 64]	68 [58, 77]	66 [58, 74]	55 [52, 58]	63 [53, 73]	59 [50, 67]
100%増加	67 [63, 70]	74 [64, 83]	72 [64, 79]	60 [55, 63]	68 [57, 77]	63 [54, 70]
200%増加	69 [65, 72]	76 [66, 85]	74 [67, 81]	61 [56, 65]	69 [59, 78]	65 [54, 72]
投与 24 週時						
プラセボ	3 [1, 6]	3 [0, 9]	3 [1, 8]	1 [0, 2]	1 [0, 4]	1 [0, 3]
50%減少	59 [55, 63]	65 [54, 75]	64 [55, 72]	53 [48, 57]	60 [48, 71]	56 [46, 66]
20%減少	66 [62, 69]	72 [62, 81]	71 [63, 78]	58 [55, 62]	66 [56, 76]	61 [53, 70]
基準値 ^{a)}	68 [65, 71]	75 [64, 83]	73 [66, 80]	60 [57, 63]	68 [58, 77]	63 [55, 71]
100%増加	73 [70, 76]	80 [71, 88]	78 [72, 85]	65 [60, 68]	72 [62, 81]	68 [58, 75]
200%増加	75 [72, 79]	82 [73, 89]	80 [74, 86]	66 [61, 70]	73 [63, 83]	69 [59, 76]

予測値 [90%CI] (%)

a) 20 ng/mL（本剤 6 mg 1 日 1 回投与時のおよその中央値）

安全性について、臨床試験において発現割合が高かった感染症（定義は 10 項参照）と本薬の曝露量との関係が検討され、本薬の C_{min,ss} に対する感染症の発現割合は表 40 のとおりであり、C_{min,ss} が本剤 6 mg 1 日 1 回投与時の C_{min,ss} の中央値を基準値としたとき、C_{min,ss} が基準値から 100%増加した場合においても感染症の発現割合に大きな変化は認められないと推定された。

表 40 本薬の C_{min,ss} に対する感染症の発現割合

	日本人	日本人以外の アジア人	アジア人以外
プラセボ	14 [5, 27]	23 [11, 37]	19 [16, 21]
基準値 ^{a)}	33 [26, 41]	32 [24, 42]	27 [25, 30]
25%増加	35 [27, 44]	33 [24, 43]	28 [25, 31]
50%増加	37 [28, 46]	34 [24, 44]	28 [26, 31]
75%増加	38 [29, 48]	34 [24, 46]	29 [26, 32]
100%増加	39 [29, 50]	35 [24, 46]	29 [26, 33]

予測値 [90%CI] (%)

a) 8 ng/mL (本剤 6 mg 1 日 1 回投与時のおよその中央値)

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本剤の薬物動態における民族差について

機構は、提出された資料に基づき、薬物動態の観点からは、本邦から参加した国際共同試験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることは可能と判断した。

6.R.2 重度の肝機能障害患者に対する本剤投与について

申請者は、重度の肝機能障害患者における本剤の投与について、以下のように説明している。

肝機能障害被験者を対象とした臨床薬理試験 (6.2.2.2 参照) の結果、重度の肝機能障害を有する被験者においては、本薬の血漿タンパク非結合形分率の上昇に伴い、本薬の非結合型 AUC_{inf} が正常な肝機能を有する被験者の 2 倍以上の増加が認められた。IM011-062 試験の重度の肝機能障害患者において有害事象が認められなかったものの、乾癬患者を対象とした臨床試験において安全性を確認した用量は本薬の曝露量が申請用法・用量である 6 mg QD の 2 倍と想定される 6 mg BID 及び 12 mg QD までであること、申請用法・用量を投与した重度の肝機能障害を有する被験者における安全性情報は極めて限られることから、重度の肝機能障害を有する患者への本剤の投与は推奨できないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

有効性及び安全性に関する主な資料として、表 41 に示す 5 試験の成績が提出された。

表 41 有効性及び安全性に関する主な資料

実施地域	試験名 (評価/参考)	相	対象患者	登録例数 ^{a)} (日本人例数)	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
国際共同	IM011-011 (評価)	II	中等症から重症の 局面型皮疹を有する 乾癬患者	① 44 (4) ② 44 (3) ③ 45 (4) ④ 45 (4) ⑤ 44 (3) ⑥ 45 (4)	①本剤 3 mg QOD ②本剤 3 mg QD ③本剤 3 mg BID ④本剤 6 mg BID ⑤本剤 12 mg QD ⑥プラセボ 12 週間経口投与	有効性 【投与12週時におけるPASI 75達成率】 安全性
国際共同	IM011-046 (評価)	III	中等症から重症の 局面型皮疹を有する 乾癬患者	① 332 (32) ② 166 (17) ③ 168 (17)	①本剤 6 mg QD ②プラセボ ③アプレミラスト 30 mg BID 52 週間経口投与	有効性 【投与16週時におけるsPGA (0/1) 達成率及びPASI 75達 成率】 安全性
海外	IM011-047 (評価)	III	中等症から重症の 局面型皮疹を有する 乾癬患者	① 511 ② 255 ③ 254	①本剤 6 mg QD ②プラセボ ③アプレミラスト 30 mg BID 24 週間経口投与	有効性 【投与16週時におけるsPGA (0/1) 達成率及びPASI 75達 成率】 安全性
国内	IM011-066 (評価)	III	①中等症から重症の局面型 皮疹を有する乾癬患者 ②GPP 患者 ③EP 患者	① 63 (63) ② 3 (3) ③ 8 (8)	本剤 6 mg QD 52 週間経口投与	有効性 【投与16週時におけるsPGA (0/1) 達成率及びPASI 75達 成率】 安全性
国際共同	IM011-075 (参考)	III	IM011-046 試験又は IM011-047 試験を完了した 中等症から重症の 局面型皮疹を有する乾癬患者	1,221 (55)	本剤 6 mg QD 経口投与	安全性 有効性

a) IM011-011 及び IM011-066 試験は投与例数。

7.1 第II相試験

7.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.1 : IM011-011 試験 [2016年11月~2017年11月])

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 (表 42) (目標例数 252 例 [各群 42 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、日本、ポーランド、カナダ、米国等の 8 の国又は地域で実施された。

表 42 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 6 カ月以上前に局面型皮疹を有する乾癬と診断された 2. PASI スコア 12 以上かつ sPGA スコア 3 以上 3. 乾癬病変が BSA の 10%以上 4. 乾癬に対する光線療法又は全身療法の対象となり得る 5. 18 歳以上 70 歳以下 <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬 (滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症) を有する 2. 乾癬に関連する他の免疫性疾患 (乾癬性関節炎、ぶどう膜炎、炎症性腸疾患等) を有する 3. IL-12、IL-17 又は IL-23 を標的とする治療薬 (ウステキヌマブ、セクキヌマブ、イクセキズマブ等) に治療反応がみられなかった
--

用法・用量は、本剤 3 mg を 2 日に 1 回、1 日 1 回若しくは 1 日 2 回、6 mg を 1 日 2 回、12 mg を 1 日 1 回又はプラセボを 12 週間経口投与することとされた。

無作為化²⁹⁾され、治験薬を 1 回以上投与された 267 例 (3 mg QOD 群 44 例、3 mg QD 群 44 例、3 mg

²⁹⁾ 地域 (日本、日本以外) 及び生物製剤使用歴の有無が層別因子とされた。

BID 群 45 例、6 mg BID 群 45 例、12 mg QD 群 44 例、プラセボ群 45 例) が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

中止例は、3 mg QOD 群 22.7% (10/44 例)、3 mg QD 群 18.2% (8/44 例)、3 mg BID 群 6.7% (3/45 例)、6 mg BID 群 13.3% (6/45 例)、12 mg QD 群 4.5% (2/44 例)、プラセボ群 31.1% (14/45 例) に認められ、主な中止理由は、被験者の判断 (3 mg QOD 群 6.8% [3/44 例]、3 mg QD 群 6.8% [3/44 例]、6 mg BID 群 2.2% [1/45 例]、プラセボ群 8.9% [4/45 例])、有害事象 (3 mg QOD 群 2.3% [1/44 例]、3 mg QD 群 4.5% [2/44 例]、3 mg BID 群 2.2% [1/45 例]、6 mg BID 群 6.7% [3/45 例]、12 mg QD 群 2.3% [1/44 例]、プラセボ群 4.4% [2/45 例]) 及び有効性の欠如 (3 mg QOD 群 9.1% [4/44 例]、12 mg QD 群 2.3% [1/44 例]、プラセボ群 11.1% [5/45 例]) であった。

有効性解析対象集団のうち日本人部分集団は 22 例 (3 mg QOD 群 4 例、3 mg QD 群 3 例、3 mg BID 群 4 例、6 mg BID 群 4 例、12 mg QD 群 3 例、プラセボ群 4 例) であり、中止例は 3 mg QOD 群 1 例 (有効性の欠如)、6 mg BID 群 1 例 (有害事象)、プラセボ群 4 例 (被験者の判断 3 例及び有効性の欠如 1 例) に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 12 週時における PASI 75 達成率 (定義は 10 項参照) は表 43 のとおりであった。

表 43 投与 12 週時における PASI 75 達成率 (有効性解析対象集団、NRI)

	3 mg QOD 群	3 mg QD 群	3 mg BID 群	6 mg BID 群	12 mg QD 群	プラセボ群
全体集団	9.1 (4/44)	38.6 (17/44)	68.9 (31/45)	66.7 (30/45)	75.0 (33/44)	6.7 (3/45)
日本人部分集団	0 (0/4)	66.7 (2/3)	100 (4/4)	75.0 (3/4)	100 (3/3)	0 (0/4)

% (例数)

有害事象は、3 mg QOD 群 59.1% (26/44 例)、3 mg QD 群 54.5% (24/44 例)、3 mg BID 群 64.4% (29/45 例)、6 mg BID 群 80.0% (36/45 例)、12 mg QD 群 77.3% (34/44 例)、プラセボ群 51.1% (23/45 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、3 mg QOD 群 2.3% (1/44 例 [ロタウイルス胃腸炎])、3 mg QD 群 2.3% (1/44 例 [眼外傷]、3 mg BID 群 2.2% (1/45 例 [浮動性めまい])、プラセボ群 2.2% (1/45 例 [出血性貧血/痔出血]) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、3 mg QOD 群 2.3% (1/44 例)、3 mg QD 群 4.5% (2/44 例)、3 mg BID 群 2.2% (1/45 例)、6 mg BID 群 6.7% (3/45 例)、12 mg QD 群 2.3% (1/44 例)、プラセボ群 4.4% (2/45 例) に認められた。

副作用は、3 mg QOD 群 13.6% (6/44 例)、3 mg QD 群 15.9% (7/44 例)、3 mg BID 群 31.1% (14/45 例)、6 mg BID 群 26.7% (12/45 例)、12 mg QD 群 22.7% (10/44 例)、プラセボ群 15.6% (7/45 例) に認められた。

表 44 いずれかの群で 5%以上認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	3 mg QOD 群 (44 例)	3 mg QD 群 (44 例)	3 mg BID 群 (45 例)	6 mg BID 群 (45 例)	12 mg QD 群 (44 例)	プラセボ群 (45 例)
頭痛	4 (9.1)	4 (9.1)	3 (6.7)	3 (6.7)	2 (4.5)	2 (4.4)
悪心	4 (9.1)	0	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.5)	2 (4.4)
血中免疫グロブリン E 増加	3 (6.8)	2 (4.5)	0	2 (4.4)	2 (4.5)	1 (2.2)
上咽頭炎	1 (2.3)	4 (9.1)	5 (11.1)	7 (15.6)	2 (4.5)	2 (4.4)
上気道感染	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.2)	4 (8.9)	1 (2.3)	0
乾癬	1 (2.3)	3 (6.8)	1 (2.2)	0	0	2 (4.4)
下痢	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.4)	2 (4.4)	4 (9.1)	2 (4.4)
歯痛	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.2)	3 (6.7)	1 (2.3)	1 (2.2)
ざ瘡	1 (2.3)	0	1 (2.2)	2 (4.4)	4 (9.1)	0
そう痒症	0	1 (2.3)	1 (2.2)	3 (6.7)	2 (4.5)	2 (4.4)
血中 CPK 増加	0	1 (2.3)	0	4 (8.9)	7 (15.9)	1 (2.2)
アフタ性潰瘍	0	0	3 (6.7)	0	1 (2.3)	0

例数 (%)

日本人部分集団における有害事象は、3 mg QOD 群 50.0% (2/4 例)、3 mg QD 群 33.3% (1/3 例)、3 mg BID 群 75.0% (3/4 例)、6 mg BID 群 100% (4/4 例)、12 mg QD 群 66.7% (2/3 例)、プラセボ群 25.0% (1/4 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は毛包炎 (6 mg BID 群 50.0% [2/4 例]) であった。

死亡は、認められなかった。

重篤な有害事象は、3 mg BID 群 25.0% (1/4 例 [浮動性めまい]) に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、6 mg BID 群 25.0% (1/4 例) に認められた。

副作用は、3 mg QD 群 33.3% (1/3 例)、3 mg BID 群 25.0% (1/4 例)、6 mg BID 群 75.0% (3/4 例)、12 mg QD 群 33.3% (1/3 例) に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同試験 (CTD 5.3.5.1.2 : IM011-046 試験 [2018 年 8 月~2020 年 9 月])

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 (表 45) (目標例数 600 例³⁰⁾ [本剤群 300 例、アプレミラスト群 150 例、プラセボ群 150 例]) を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討するため、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が、日本、米国、ポーランド、カナダ、ロシア等の 11 の国又は地域で実施された。

³⁰⁾ 目標例数を合計 600 例 (本剤群 300 例、プラセボ群 150 例、アプレミラスト群 150 例) とすると、2 つの主要評価項目である投与 16 週時の sPGA (0/1) 達成率及び投与 16 週時の PASI 75 達成率の期待値として、両評価項目で共に本剤群を 60%、プラセボ群を 10% と仮定し、有意水準両側 5% の下、両評価項目のそれぞれで 99% を超える検出力を有する。なお、アプレミラスト群は参照群であるため、プラセボ群と同じ例数を設定した。

表 45 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 1. 6カ月以上にわたり、形態学的変化又は疾患活動性の著明な再燃が認められない安定した局面型皮疹を有する乾癬と診断された 2. PASI スコア 12 以上かつ sPGA スコア 3 以上 3. 乾癬病変が BSA の 10%以上 4. 乾癬に対する光線療法又は全身療法の対象となり得る 5. 18 歳以上 <主な除外基準> 1. 局面型皮疹を有する乾癬以外の乾癬（滴状乾癬、反対型乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症又は薬剤性乾癬）を有する
--

本試験はダブルダミー法により実施され、16 週までのプラセボ対照期の用法・用量は、本剤群では、本剤 6 mg を 1 日 1 回経口投与、アプレミラスト群では、アプレミラストの承認用法・用量に従い漸増後、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回経口投与、プラセボ群では、プラセボを経口投与することとされた。16 週から 52 週までの用法・用量は、本剤群及びプラセボ群では、本剤 6 mg を 1 日 1 回経口投与、アプレミラスト群では、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回経口投与するが、24 週時に PASI 50 を達成していない場合は、本剤 6 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた（図 2）。また、投与 24 週時に sPGA スコア又は ss-PGA スコアが 3 以上の患者は、治験担当医師の判断により、この時点に限り一部の外用治療薬等³¹⁾の併用を開始することが許容された。

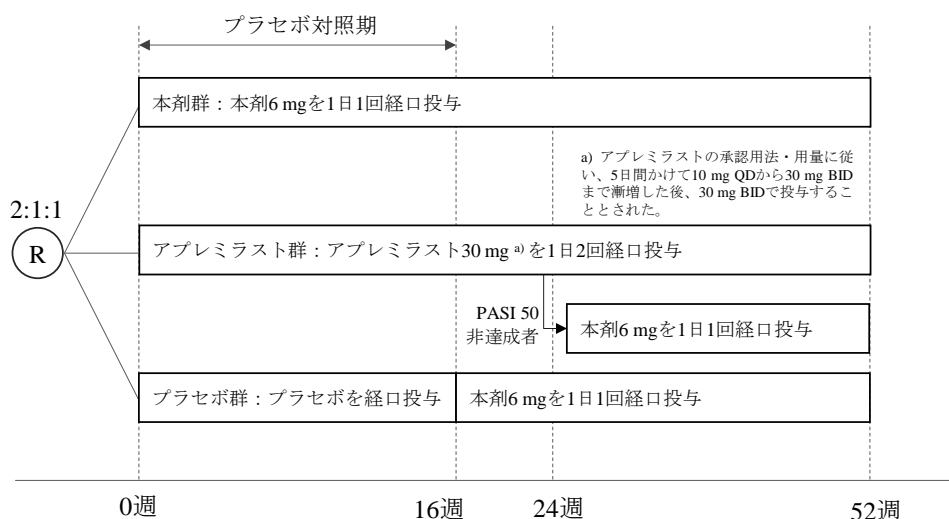


図 2 試験デザイン (IM011-046 試験)

無作為化³²⁾された 666 例（本剤群 332 例、アプレミラスト群 168 例、プラセボ群 166 例）が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。このうち、治験薬を投与されなかったプラセボ群 1 例を除く、治験薬が 1 回以上投与された 665 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、本剤群 7.5% (25/332 例)、アプレミラスト群 13.7% (23/168 例)、プラセボ群 12.1% (20/165 例) に認められ、主な中止理由は、有害事象（本剤群 1.5% [5/332 例]、アプレミラスト群 1.2% [3/168 例]、プラセボ群 1.2% [2/165 例]）であった。

³¹⁾ sPGA スコアが 3 以上の場合：超強力～中等度のコルチコステロイド（クラス I～V）、3%超サリチル酸、尿素、αヒドロキシ酸、βヒドロキシ酸、アントラリン、カルシポトリオール、ビタミン D 誘導体、レチノイド又はタザロテン外用剤
 ss-PGA スコアが 3 以上の場合：コルチコステロイド、コールタール、3%超サリチル酸又はビタミン D₃アナログ含有医療用シャンプー

³²⁾ 地域（米国/日本/中国/その他の国又は地域）、乾癬、関節症性乾癬又はその他の炎症性疾患に対する生物製剤使用歴の有無及び体重（90 kg 以上/90 kg 未満 [日本及び中国では未適用]）が層別因子とされた。

レミラスト群 6.0% [10/168 例]、プラセボ群 4.2% [7/165 例]、追跡不能（本剤群 2.1% [7/332 例]、アプレミラスト群 2.4% [4/168 例]、プラセボ群 1.2% [2/165 例]）及び同意撤回（本剤群 1.2% [4/332 例]、アプレミラスト群 1.8% [3/168 例]、プラセボ群 1.8% [8/165 例]）であった。

FAS のうち日本人部分集団は 66 例（本剤群 32 例、アプレミラスト群 17 例、プラセボ群 17 例）であり、プラセボ対照期における中止例は、本剤群 1 例（有害事象）、アプレミラスト群 1 例（有害事象）、プラセボ群 2 例（有害事象及び同意撤回各 1 例）に認められた。

有効性の主要評価項目である投与 16 週時における sPGA (0/1) 達成率及び PASI 75 達成率（定義は 10 項参照）は表 46 のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。日本人部分集団における成績は表 46 のとおりであった。

表 46 主要評価項目の成績 (FAS, NRI)

集団 投与群	全体集団			日本人部分集団		
	本剤群	アプレミラスト群	プラセボ群	本剤群	アプレミラスト群	プラセボ群
投与 16 週時における sPGA (0/1) 達成率	53.6 (178/332)	32.1 (54/168)	7.2 (12/166)	75.0 (24/32)	35.3 (6/17)	11.8 (2/17)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	46.7 [40.2, 53.2] <0.0001	25.1 [17.1, 33.0] —	—	63.6 [43.0, 84.3] —	24.1 [−3.1, 51.3] —	—
投与 16 週時における PASI 75 達成率	58.4 (194/332)	35.1 (59/168)	12.7 (21/166)	78.1 (25/32)	23.5 (4/17)	11.8 (2/17)
プラセボ群との差 [95%CI] ^{a)} p 値 ^{b)}	46.1 [38.9, 53.2] <0.0001	22.6 [14.0, 31.1] —	—	66.8 [46.8, 86.8] —	13.4 [−10.8, 37.5] —	—

% (例数)

- a) 地域（米国／日本／中国／その他の国又は地域）、乾癬、関節症性乾癬又はその他の炎症性疾患に対する生物製剤使用歴の有無及び体重（90 kg 以上／90 kg 未満 [日本及び中国では未適用]）を層とした Mantel-Haenszel の方法
b) 有意水準両側 5%、地域（米国／日本／中国／その他の国又は地域）、乾癬、関節症性乾癬又はその他の炎症性疾患に対する生物製剤使用歴の有無及び体重（90 kg 以上／90 kg 未満 [日本及び中国では未適用]）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

プラセボ対照期における有害事象は、本剤群 53.0%（176/332 例）、アプレミラスト群 55.4%（93/168 例）、プラセボ群 42.4%（70/165 例）に認められ、主な事象は表 47 のとおりであった。

死亡は、プラセボ群 1 例（高血圧性心疾患）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、本剤群 2.1%（7/332 例 [心筋梗塞、心室性頻脈、腹圧性尿失禁、尿管結石症、腎盂腎炎、各種物質毒性／てんかん重積状態及び器質化肺炎各 1 例]）、アプレミラスト群 2.4%（4/168 例 [心筋梗塞、蜂巣炎、限局性感染及び上腹部痛各 1 例]）、プラセボ群 5.5%（9/165 例 [急性心筋梗塞、不安定狭心症、高血圧性心疾患、憩室炎、転位骨折、手骨折／腱損傷、小腸穿孔／ヘルニア穿孔／腸管皮膚瘻／腹腔内液貯留、嵌頓ヘルニア及び乾癬各 1 例]）に認められ、このうち本剤群 1 例（心筋梗塞）及びアプレミラスト群 2 例（心筋梗塞及び限局性感染）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 1.8%（6/332 例）、アプレミラスト群 6.0%（10/168 例）、プラセボ群 4.2%（7/165 例）に認められた。

副作用は、本剤群 19.6%（65/332 例）、アプレミラスト群 21.4%（36/168 例）、プラセボ群 12.1%（20/165 例）に認められた。

表 47 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（プラセボ対照期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (332 例)	アプレミラスト群 (168 例)	プラセボ群 (165 例)
上咽頭炎	21 (6.3)	14 (8.3)	7 (4.2)
上気道感染	21 (6.3)	3 (1.8)	6 (3.6)
頭痛	16 (4.8)	17 (10.1)	5 (3.0)
下痢	13 (3.9)	17 (10.1)	6 (3.6)
悪心	7 (2.1)	19 (11.3)	4 (2.4)
高血圧	6 (1.8)	6 (3.6)	0
乾癬	4 (1.2)	5 (3.0)	7 (4.2)
嘔吐	1 (0.3)	5 (3.0)	0

例数 (%)

日本人部分集団でのプラセボ対照期における有害事象は、本剤群 68.8% (22/32 例)、アプレミラスト群 70.6% (12/17 例)、プラセボ群 58.8% (10/17 例) に認められ、主な事象は表 48 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 3.1% (1/32 例 [腎盂腎炎]) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 6.3% (2/32 例 [毛包炎及び肝機能異常各 1 例])、アプレミラスト群 5.9% (1/17 例 [乾癬])、プラセボ群 5.9% (1/17 例 [乾癬]) に認められた。

副作用は、本剤群 21.9% (7/32 例)、アプレミラスト群 29.4% (5/17 例)、プラセボ群 17.6% (3/17 例) に認められた。

表 48 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象
(プラセボ対照期、安全性解析対象集団、日本人部分集団)

事象名	本剤群 (32 例)	アプレミラスト群 (17 例)	プラセボ群 (17 例)
上咽頭炎	4 (12.5)	3 (17.6)	1 (5.9)
乾癬	2 (6.3)	4 (23.5)	4 (23.5)
下痢	2 (6.3)	2 (11.8)	0
結膜炎	2 (6.3)	0	1 (5.9)
血中 CPK 増加	2 (6.3)	0	0
毛包炎	2 (6.3)	0	0
頭痛	0	2 (11.8)	1 (5.9)
節足動物咬傷	0	2 (11.8)	0

例数 (%)

投与 52 週までの有害事象は、本剤投与例³³⁾ 74.4% (395/531 例)、アプレミラスト投与例³⁴⁾ 75.6% (127/168 例) に認められ、主な事象は表 49 のとおりであった。

死亡は、本剤投与例、アプレミラスト投与例のいずれにおいても認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤投与例 5.8% (31/531 例)、アプレミラスト投与例 3.6% (6/168 例) に認められ、このうち本剤投与例 1 例 (心筋梗塞)、アプレミラスト投与例 2 例 (限局性感染及び心筋梗塞各 1 例) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤投与例 2.6% (14/531 例)、アプレミラスト投与例 7.1% (12/168 例) に認められた。

副作用は、本剤投与例 22.0% (117/531 例)、アプレミラスト投与例 26.8% (45/168 例) に認められた。

³³⁾ プラセボ又はアプレミラストからの切替え例を含む。

³⁴⁾ 投与 24 週時に本剤に切り替えた症例では、投与 24 週以降の期間を除く。

表 49 いずれかの群で2%以上認められた有害事象（投与 52 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (531 例)	アプレミラスト 投与例 (168 例)	事象名	本剤投与例 (531 例)	アプレミラスト 投与例 (168 例)
上咽頭炎	96 (18.1)	26 (15.5)	咽頭炎	13 (2.4)	3 (1.8)
上気道感染	50 (9.4)	6 (3.6)	インフルエンザ	13 (2.4)	2 (1.2)
頭痛	35 (6.6)	23 (13.7)	鼻炎	12 (2.3)	3 (1.8)
下痢	30 (5.6)	19 (11.3)	乾癬	9 (1.7)	5 (3.0)
関節痛	22 (4.1)	6 (3.6)	悪心	7 (1.3)	21 (12.5)
血中 CPK 増加	16 (3.0)	4 (2.4)	上腹部痛	7 (1.3)	5 (3.0)
ウイルス性上気道感染	15 (2.8)	2 (1.2)	嘔吐	5 (0.9)	5 (3.0)
咳嗽	15 (2.8)	2 (1.2)	筋肉痛	3 (0.6)	6 (3.6)
ざ瘡	15 (2.8)	0	消化不良	3 (0.6)	6 (3.6)
高血圧	14 (2.6)	9 (5.4)	四肢痛	3 (0.6)	5 (3.0)
背部痛	13 (2.4)	5 (3.0)	例数 (%)		

日本人部分集団での投与 52 週までの有害事象は、本剤投与例 85.7% (48/56 例)、アプレミラスト投与例 82.4% (14/17 例) に認められ、主な事象は表 50 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、本剤投与例 8.9% (5/56 例 [腎盂腎炎、白内障、鎖骨骨折、変形性関節症及び労作性呼吸困難各 1 例]) 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。

投与中止に至った有害事象は、本剤投与例 3.6% (2/56 例)、アプレミラスト投与例 5.9% (1/17 例) に認められた。

副作用は、本剤投与例 23.2% (13/56 例)、アプレミラスト投与例 29.4% (5/17 例) に認められた。

表 50 いずれかの群で 2 例以上認められた有害事象（投与 52 週まで、安全性解析対象集団、日本人部分集団）

事象名	本剤投与例 (56 例)	アプレミラスト 投与例 (17 例)	事象名	本剤投与例 (56 例)	アプレミラスト 投与例 (17 例)
上咽頭炎	16 (28.6)	5 (29.4)	結膜炎	2 (3.6)	0
関節痛	5 (8.9)	1 (5.9)	歯肉炎	2 (3.6)	0
下痢	4 (7.1)	2 (11.8)	中耳炎	2 (3.6)	0
毛包炎	4 (7.1)	1 (5.9)	副鼻腔炎	2 (3.6)	0
インフルエンザ	4 (7.1)	0	口腔咽頭痛	2 (3.6)	0
蕁麻疹	4 (7.1)	0	皮脂欠乏症	2 (3.6)	0
乾癬	3 (5.4)	4 (23.5)	接触皮膚炎	2 (3.6)	0
足部白癬	3 (5.4)	0	湿疹	2 (3.6)	0
上腹部痛	3 (5.4)	0	胃食道逆流性疾患	2 (3.6)	0
口内炎	3 (5.4)	0	挫傷	2 (3.6)	0
血中 CPK 増加	3 (5.4)	0	好酸球増加症	2 (3.6)	0
背部痛	2 (3.6)	2 (11.8)	皮膚乳頭腫	2 (3.6)	0
高血圧	2 (3.6)	2 (11.8)	筋肉痛	1 (1.8)	2 (11.8)
口腔ヘルペス	2 (3.6)	1 (5.9)	節足動物咬傷	1 (1.8)	2 (11.8)
咽頭炎	2 (3.6)	1 (5.9)	頭痛	0	2 (11.8)
変形性関節症	2 (3.6)	1 (5.9)	例数 (%)		

7.2.2 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外試験 (CTD 5.3.5.1.3 : IM011-047 試験 [2018 年 7 月～2020 年 11 月])

中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 (表 45) (目標例数 1,000 例³⁵⁾ [本剤群 500 例、アプレミラスト群 250 例、プラセボ群 250 例]) を対象に、プラセボに対する本剤の優越性及び安全性を検討す

³⁵⁾ 目標例数を合計 1,000 例 (本剤群 500 例、プラセボ群 250 例、アプレミラスト群 250 例) とすると、2 つの主要評価項目である投与 16 週時の sPGA (0/1) 達成率及び投与 16 週時の PASI75 達成率の期待値として、両評価項目で共に本剤群を 60%、プラセボ群を 10% と仮定し、有意水準両側 5% の下、両評価項目のそれぞれで 99% を超える検出力を有する。なお、アプレミラスト群は参照群であるため、プラセボ群と同じ例数を設定した。

無作為化³⁷⁾された1,020例（本剤群511例、アプレミラスト群254例、プラセボ群255例）がFASとされ、FASが有効性解析対象集団とされた。このうち治験薬を投与されなかった2例（本剤群、プラセボ群各1例）を除く、治験薬が1回以上投与された1,018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、本剤群10.6%（54/510例）、アプレミラスト群14.6%（37/254例）、プラセボ群16.5%（42/254例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回（本剤群2.7%〔14/510例〕、アプレミラスト群3.5%〔9/254例〕、プラセボ群3.5%〔9/254例〕）、有害事象（本剤群2.2%〔11/510例〕、アプレミラスト群4.7%〔12/254例〕、プラセボ群2.8%〔7/254例〕）及び有効性の欠如（本剤群1.2%〔6/510例〕、アプレミラスト群1.6%〔4/254例〕、プラセボ群3.5%〔9/254例〕）であった。

有効性の主要評価項目である投与16週時におけるsPGA（0/1）達成率及びPASI 75達成率は表51のとおりであり、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証された。

表51 主要評価項目の成績（FAS、NRI）

投与群	本剤群	アプレミラスト群	プラセボ群
投与16週時におけるsPGA（0/1）達成率	49.5 (253/511)	33.9 (86/254)	8.6 (22/255)
プラセボ群との差〔95%CI〕 ^{a)} p値 ^{b)}	40.9 [35.4, 46.4] <0.0001	25.3 [18.5, 32.0] —	
投与16週時におけるPASI 75達成率	53.0 (271/511)	39.8 (101/254)	9.4 (24/255)
プラセボ群との差〔95%CI〕 ^{a)} p値 ^{b)}	43.7 [38.0, 49.3] <0.0001	30.5 [23.5, 37.4] —	

%（例数）

a) 地域（米国／その他の国又は地域）、乾癬、関節症性乾癬又はその他の炎症性疾患に対する生物製剤使用歴の有無及び体重（90 kg以上／90 kg未満）を層としたMantel-Haenszelの方法

b) 有意水準両側5%、地域（米国／その他の国又は地域）、乾癬、関節症性乾癬又はその他の炎症性疾患に対する生物製剤使用歴の有無及び体重（90 kg以上／90 kg未満）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

プラセボ対照期における有害事象は、本剤群57.5%（293/510例）、アプレミラスト群59.1%（150/254例）、プラセボ群54.3%（138/254例）に認められ、主な事象は表52のとおりであった。

死亡は、本剤群1例（心不全）、アプレミラスト群1例（肺腺癌）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。

重篤な有害事象は、本剤群1.6%（8/510例）〔胃腸出血、憩室炎、レンサ球菌性菌血症、上気道感染、敗血症／心停止／心不全、悪性高血圧、アナフィラキシー反応及び脱水各1例〕、アプレミラスト群0.4%（1/254例）〔胃腸出血／虚血性脳卒中／胃腸管動静脈奇形／肺腺癌〕、プラセボ群1.2%（3/254例）〔蜂巣炎、慢性閉塞性肺疾患／末梢動脈閉塞及び大うつ病各1例〕に認められ、このうち本剤群1例（上気道感染）、プラセボ群1例（蜂巣炎）については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤群2.7%（14/510例）、アプレミラスト群4.7%（12/254例）、プラセボ群3.5%（9/254例）に認められた。

副作用は、本剤群19.4%（99/510例）、アプレミラスト群28.7%（73/254例）、プラセボ群17.7%（45/254例）に認められた。

³⁷⁾ 地域（米国／その他の国又は地域）、乾癬、関節症性乾癬又はその他の炎症性疾患に対する生物製剤使用歴の有無及び体重（90 kg以上／90 kg未満）が層別因子とされた。

表 52 いずれかの群で 3%以上認められた有害事象（プラセボ対照期、安全性解析対象集団）

事象名	本剤群 (510 例)	アプレミラスト群 (254 例)	プラセボ群 (254 例)
上咽頭炎	55 (10.8)	23 (9.1)	29 (11.4)
上気道感染	25 (4.9)	14 (5.5)	11 (4.3)
下痢	24 (4.7)	33 (13.0)	19 (7.5)
頭痛	22 (4.3)	28 (11.0)	14 (5.5)
血中 CPK 増加	17 (3.3)	3 (1.2)	4 (1.6)
関節痛	15 (2.9)	9 (3.5)	6 (2.4)
悪心	7 (1.4)	23 (9.1)	3 (1.2)
背部痛	6 (1.2)	8 (3.1)	3 (1.2)
鼻炎	4 (0.8)	8 (3.1)	4 (1.6)

例数 (%)

投与 52 週までの有害事象は、本剤投与例³⁸⁾ 72.0% (600/833 例)、アプレミラスト群 (投与 0~24 週) 67.7% (172/254 例)、プラセボ投与例³⁹⁾ 55.3% (277/501 例) に認められ、主な事象は表 53 のとおりであった。

死亡は、本剤投与例 2 例 (心不全及び肝細胞癌各 1 例)、アプレミラスト群 1 例 (肺腺癌) 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。

重篤な有害事象は、本剤投与例 2.9% (24/833 例)、アプレミラスト群 1.2% (3/254 例)、プラセボ投与例 1.0% (5/501 例) に認められ、このうち本剤投与例 3 例 (上気道感染、COVID-19 及び心房細動各 1 例)、アプレミラスト群 1 例 (マイコプラズマ感染)、プラセボ投与例 2 例 (蜂巣炎及び急性呼吸不全/心嚢液貯留各 1 例) については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤投与例 3.5% (29/833 例)、アプレミラスト群 5.5% (14/254 例)、プラセボ投与例 3.2% (16/501 例) に認められた。

副作用は、本剤投与例 22.4% (187/833 例)、アプレミラスト群 32.3% (82/254 例)、プラセボ投与例 15.2% (76/501 例) に認められた。

³⁸⁾ プラセボ又はアプレミラストからの切替え例を含む。また、投与 24 週以降プラセボに切り替えた症例ではその期間を除く。

³⁹⁾ 本剤又はアプレミラストからの切替え例を含む。投与 16 週以降本剤に切り替えた期間を除く。

表 53 いずれかの群で2%以上認められた有害事象（投与 52 週まで、安全性解析対象集団）

事象名	本剤投与例 (833 例)	アプレミラスト群 (254 例)	プラセボ投与例 (501 例)
上咽頭炎	133 (16.0)	28 (11.0)	47 (9.4)
上気道感染	74 (8.9)	21 (8.3)	27 (5.4)
頭痛	45 (5.4)	30 (11.8)	16 (3.2)
下痢	39 (4.7)	35 (13.8)	22 (4.4)
関節痛	29 (3.5)	10 (3.9)	19 (3.8)
血中 CPK 増加	29 (3.5)	4 (1.6)	10 (2.0)
咽頭炎	28 (3.4)	2 (0.8)	4 (0.8)
高血圧	25 (3.0)	7 (2.8)	5 (1.0)
尿路感染	22 (2.6)	4 (1.6)	6 (1.2)
乾癬	20 (2.4)	5 (2.0)	24 (4.8)
口腔ヘルペス	19 (2.3)	0	2 (0.4)
気管支炎	18 (2.2)	4 (1.6)	3 (0.6)
口腔咽頭痛	18 (2.2)	1 (0.4)	4 (0.8)
毛包炎	18 (2.2)	0	0
背部痛	14 (1.7)	12 (4.7)	6 (1.2)
鼻炎	14 (1.7)	8 (3.1)	4 (0.8)
副鼻腔炎	14 (1.7)	6 (2.4)	4 (0.8)
悪心	13 (1.6)	26 (10.2)	6 (1.2)
腹痛	10 (1.2)	6 (2.4)	3 (0.6)
筋肉痛	10 (1.2)	5 (2.0)	3 (0.6)
胃食道逆流性疾患	3 (0.4)	7 (2.8)	1 (0.2)

例数 (%)

7.2.3 局面型皮疹を有する乾癬患者、GPP 患者及び EP 患者を対象とした国内試験（CTD 5.3.5.2.1：IM011-066 試験〔2019 年 4 月～2021 年 3 月〕）

中等症から重症の局面型皮疹を有する日本人乾癬患者、汎発型膿疱性乾癬（GPP）患者及び乾癬性紅皮症（EP）患者（目標例数 80 例〔局面型皮疹を有する乾癬患者 60 例、GPP 10 例、EP 10 例〕）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するための非盲検非対照試験が日本国内で実施された。

主な選択・除外基準は表 54 のとおりであった。

表 54 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 乾癬に対する光線療法又は全身療法の対象となり得る。 2. 20 歳以上 3. 局面型皮疹を有する乾癬患者については以下を満たす（CASPAR 基準に基づき関節性乾癬と診断された局面型皮疹を有する乾癬患者も組入れ可能）。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 6 カ月以上にわたり、形態学的変化又は疾患活動性の著明な再燃が認められない安定した局面型皮疹を有する乾癬と診断された ➢ PASI スコア 12 以上かつ sPGA スコア 3 以上 ➢ 乾癬病変が BSA の 10%以上 4. GPP 患者については以下を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ JDA 基準により GPP と診断された ➢ BSA の 10%以上の膿疱を伴う紅斑性病変部（皮膚症状スコアが 2 以上）を有する ➢ スクリーニング来院時点の JDA 重症度指標スコアが 14 未満 ➢ 投与開始日前 2 週間以上にわたって安定した治療レジメンを受けている 5. EP 患者については以下を満たす。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ EP と診断された ➢ 局面型皮疹を有する乾癬の既往歴がある ➢ BSA の 80%以上の病変を有する <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 滴状乾癬、反対型乾癬又は薬剤性乾癬の患者

用法・用量は、本剤 6 mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与することとされた。なお、投与 24 週時に sPGA スコア又は ss-PGA スコアが 3 以上の患者は、治験担当医師の判断によりこの時点に限り、一部の外用

治療薬等³¹⁾の併用を開始することが許容された。

治験薬が1回以上投与された74例(局面型皮疹を有する乾癬患者63例、GPP患者3例、EP患者8例)が有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。

中止例は、局面型皮疹を有する乾癬患者6.3%(4/63例〔有害事象2例、同意撤回及び有効性の欠如各1例〕)、EP患者25.0%(2/8例〔有害事象2例〕)に認められた。

有効性の主要評価項目である投与16週時におけるsPGA(0/1)達成率及びPASI75達成率は表55のとおりであった。

表55 有効性評価項目の成績(有効性解析対象集団、NRI)

評価項目	PP	GPP	EP
sPGA(0/1)達成率[95%CI] ^{a)}	82.5[70.9, 90.9](52/63)	0[0.0, 70.8](0/3)	50.0[15.7, 84.3](4/8)
PASI75達成率[95%CI] ^{a)}	76.2[63.8, 86.0](48/63)	66.7[9.4, 99.2](2/3)	37.5[8.5, 75.5](3/8)

% (例数)、PP:局面型皮疹を有する乾癬

a) Clopper-Pearson法

有害事象は、局面型皮疹を有する乾癬患者74.6%(47/63例)、GPP患者100%(3/3例)、EP患者87.5%(7/8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、局面型皮疹を有する乾癬患者6.3%(4/63例〔正常圧水頭症、COVID-19、喘息及び肺炎各1例〕)、EP患者12.5%(1/8例〔ホジキン病〕)に認められ、このうち局面型皮疹を有する乾癬患者で認められた肺炎については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、局面型皮疹を有する乾癬患者3.2%(2/63例)、EP患者25.0%(2/8例)に認められた。

副作用は、局面型皮疹を有する乾癬患者23.8%(15/63例)、GPP患者33.3%(1/3例)、EP患者37.5%(3/8例)に認められた。

表56 いずれかの病型で2例以上認められた有害事象(安全性解析対象集団)

事象名	PP(63例)	GPP(3例)	EP(8例)	事象名	PP(63例)	GPP(3例)	EP(8例)
上咽頭炎	20(31.7)	0	3(37.5)	足部白癬	2(3.2)	0	0
ざ瘡	5(7.9)	1(33.3)	1(12.5)	扁桃炎	2(3.2)	0	0
歯周炎	4(6.3)	0	0	接触皮膚炎	2(3.2)	0	0
上気道感染	4(6.3)	0	0	手皮膚炎	2(3.2)	0	0
口内炎	3(4.8)	1(33.3)	0	脂漏性皮膚炎	2(3.2)	0	0
便秘	3(4.8)	0	1(12.5)	腹部不快感	2(3.2)	0	0
乾癬	3(4.8)	0	1(12.5)	齲歯	2(3.2)	0	0
咽頭炎	3(4.8)	0	0	食中毒	2(3.2)	0	0
背部痛	3(4.8)	0	0	喘息	2(3.2)	0	0
そう痒症	3(4.8)	0	0	脂質異常症	2(3.2)	0	0
皮脂欠乏性湿疹	2(3.2)	1(33.3)	0	貧血	2(3.2)	0	0
憩室炎	2(3.2)	0	0	脂肪肝	2(3.2)	0	0
胃腸炎	2(3.2)	0	0	発熱	1(1.6)	2(66.7)	0
歯肉炎	2(3.2)	0	0	例数(%)、PP:局面型皮疹を有する乾癬			

7.2.4 長期継続投与試験(CTD 5.3.5.2.2:IM011-075試験〔2019年8月～継続中(2020年11月データカットオフ)〕)

先行試験(IM011-046、IM011-047、IM011-065⁴⁰⁾及びIM011-066試験)を完了した患者を対象に、本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、非盲検長期継続試験が日本、ポーランド、米国、カ

⁴⁰⁾ アジアで実施中の臨床試験

ナダ等の 19 の国又は地域で実施されている。本申請においては、IM011-046 又は IM011-047 試験のいずれかを完了し、本試験に移行した患者の安全性及び有効性のデータ（20 年 月データカットオフ）が提出された。

用法・用量は、本剤 6 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

IM011-046 試験から 517 例（うち、日本人 55 例）及び IM011-047 試験から 704 例が本試験に移行し、全例が本試験において治験薬を 1 回以上投与され、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。IM011-046 又は IM011-047 試験における最終投与薬剤別の患者の内訳は、本剤継続例（本剤 6 mg QD → 6 mg QD）944 例、アプレミラストからの切替え例（アプレミラスト → 本剤 6 mg QD）80 例及びプラセボからの切替え例（プラセボ → 本剤 6 mg QD）197 例であった。

中止例は、10.0%（122/1,221 例）に認められ、主な中止理由は、同意撤回 2.1%（26/1,221 例）、有害事象 1.3%（16/1,221 例）、有効性の欠如 1.1%（13/1,221 例）及び追跡不能 1.1%（13/1,221 例）であった。

有害事象は、本剤継続例 59.2%（559/944 例）、アプレミラストからの切替え例 55.0%（44/80 例）、プラセボからの切替え例 52.8%（104/197 例）に認められ、主な有害事象は表 57 のとおりであった。

死亡は、本剤継続例 0.5%（5/944 例〔COVID-19 3 例、COVID-19 肺炎及び大動脈瘤破裂各 1 例〕）、プラセボからの切替え例 0.5%（1/197 例〔COVID-19〕）に認められ、このうち本剤継続例で認められた COVID-19 肺炎については、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、本剤継続例 7.0%（66/944 例）、アプレミラストからの切替え例 5.0%（4/80 例）、プラセボからの切替え例 6.6%（13/197 例）に認められ、このうち本剤継続例で認められた COVID-19、COVID-19 肺炎、狭心症、急性前骨髄性白血病、不安定狭心症、乳管内増殖性病変／浸潤性乳管癌及び右脚ブロック／心房粗動各 1 例、プラセボからの切替え例で認められた虚血性大腸炎及び COVID-19 各 1 例、並びにアプレミラストからの切替え例で認められた COVID-19 肺炎及び心筋梗塞各 1 例については、治験薬との因果関係は否定されなかった。

投与中止に至った有害事象は、本剤継続例 2.0%（19/944 例）、アプレミラストからの切替え例 3.8%（3/80 例）、プラセボからの切替え例 0.5%（1/197 例）に認められた。

副作用は、本剤継続例 8.6%（81/944 例）、アプレミラストからの切替え例 15.0%（12/80 例）、プラセボからの切替え例 10.7%（21/197 例）に認められた。

表 57 いずれかの群で 2%以上認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	本剤継続例 (944 例)	アプレミラスト からの切替え例 (80 例)	プラセボ からの切替え例 (197 例)
COVID-19	85 (9.0)	2 (2.5)	25 (12.7)
上咽頭炎	48 (5.1)	3 (3.8)	3 (1.5)
上気道感染	28 (3.0)	1 (1.3)	2 (1.0)
乾癬	23 (2.4)	3 (3.8)	2 (1.0)
高血圧	23 (2.4)	1 (1.3)	7 (3.6)
血中 CPK 上昇	22 (2.3)	3 (3.8)	3 (1.5)
頭痛	21 (2.2)	2 (2.5)	3 (1.5)
関節痛	16 (1.7)	2 (2.5)	7 (3.6)
背部痛	14 (1.5)	0	5 (2.5)
COVID-19 肺炎	10 (1.1)	1 (1.3)	4 (2.0)
咽頭炎	8 (0.8)	4 (5.0)	2 (1.0)
酒さ	6 (0.6)	0	5 (2.5)
帯状疱疹	4 (0.4)	2 (2.5)	1 (0.5)
無症候性 COVID-19	1 (0.1)	2 (2.5)	0

例数 (%)

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

申請者は、日本人乾癬患者に対する本剤の有効性を評価するにあたり、乾癬の病態、治療方針及び評価指標は国内外で大きな差異はないこと（J Am Acad Dermatol 2009; 61: 451-85、J Dtsch Dermatol Ges 2018; 16: 645-69、Arch Dermatol Res 2011; 303: 1-10、日皮会誌 2019; 129: 1845-64）、健康成人を対象とした第 I 相試験（IM011-002 試験）の成績及び乾癬患者対象の第 II 相試験（IM011-011 試験）の成績（7.1.1 参照）より日本人と外国人で本剤の薬物動態等に明らかな違いは認められていないと考えられたこと（6.2.1.1 及び 6.3 参照）等を踏まえ、局面型皮疹を有する日本人乾癬患者を含む国際共同試験成績を中心に検討できる旨を説明している。なお、第 III 相試験の用法・用量は、第 II 相試験である IM011-011 試験（7.1.1 参照）の主要評価項目である投与 12 週時における PASI 75 達成率について、3 mg QD 以上の用量で改善傾向が認められ、3 mg BID 以上の用量では概ね一定であったこと、曝露-反応解析の結果、PASI 75 達成率を予測するための最良の曝露量指標は $C_{avg,ss}$ であり、6 mg QD 経口投与により、概ね最大の有効性に到達すると予測された $C_{avg,ss}$ である約 23 ng/mL を維持できると予測されたことを踏まえ、6 mg QD 経口投与と設定された。

7.R.1.1 局面型皮疹に対する有効性について

申請者は、日本人の尋常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。

IM011-046 及び IM011-047 試験における主要評価項目である投与 16 週時における sPGA (0/1) 達成率及び PASI 75 達成率について、プラセボ群と本剤群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤群の優越性が検証され（7.2.1 及び 7.2.2 参照）、その他の主な有効性評価項目についても本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められており、全体集団と日本人部分集団の有効性に顕著な差異は認められなかった（表 58）。また、患者背景別の部分集団解析においても本剤の有効性に明確な差異は認められなかった（表 59）。なお、各種有効性評価項目に対して、副次的に実施された本剤群とアプレミラスト群との比較において、アプレミラスト群を上回る改善傾向も認められた（表 58）。

表 58 投与 16 週時における主な有効性評価項目の成績 (IM011-046 及び IM011-047 試験、FAS)

臨床試験	評価項目	本剤群	アプレミラスト群	プラセボ群	本剤群	アプレミラスト群	プラセボ群
		全体集団			日本人部分集団		
IM011-046	sPGA (0/1) 達成率	53.6 (178/332)	32.1 (54/168)	7.2 (12/166)	75.0 (24/32)	35.3 (6/17)	11.8 (2/17)
	sPGA (0) 達成率	17.5 (58/332)	4.8 (8/168)	0.6 (1/166)	34.4 (11/32)	11.8 (2/17)	0 (0/17)
	PASI 75 達成率	58.4 (194/332)	35.1 (59/168)	12.7 (21/166)	78.1 (25/32)	23.5 (4/17)	11.8 (2/17)
	PASI 90 達成率	35.5 (118/332)	19.6 (33/168)	4.2 (7/166)	56.3 (18/32)	23.5 (4/17)	11.8 (2/17)
	PASI 100 達成率	14.2 (47/332)	3.0 (5/168)	0.6 (1/166)	25.0 (8/32)	11.8 (2/17)	0 (0/17)
	ss-PGA (0/1) 達成率	70.3 (147/209)	39.1 (43/110)	17.4 (21/121)	81.0 (17/21)	33.3 (4/12)	16.7 (2/12)
	PSSI 90 達成率	57.9 (121/209)	26.4 (29/110)	11.6 (14/121)	66.7 (14/21)	16.7 (2/12)	0 (0/12)
	PGA-F (0/1) 達成率	20.9 (9/43)	35.3 (6/17)	8.8 (3/34)	20.0 (1/5)	25.0 (1/4)	40.0 (2/5)
	pp-PGA (0/1) 達成率	55.6 (10/18)	42.9 (6/14)	0 (0/8)	50.0 (1/2)	33.3 (1/3)	0 (0/1)
	pp-PASI の変化量 ^{a)}	-9.2±8.1 (18)	-16.1±20.4 (14)	-9.8±7.9 (8)	-7.9, -1.6 (2)	-4.6±10.1 (3)	-26.4 (1)
	PSSD 症状スコア 0 達成率	7.9 (24/305)	4.4 (7/158)	0.7 (1/149)	19.4 (6/31)	11.8 (2/17)	0 (0/17)
	DLQI (0/1) 達成率	41.0 (132/322)	28.6 (46/161)	10.6 (17/160)	45.2 (14/31)	31.3 (5/16)	5.9 (1/17)
	SF-36 PCS の変化量 ^{a)}	3.5±6.0 (329)	3.2±6.1 (162)	1.7±7.0 (161)	2.8±5.5 (32)	3.2±4.6 (17)	0.9±7.7 (17)
SF-36 MCS の変化量 ^{a)}	2.0±7.3 (329)	0.6±6.0 (162)	0.4±6.2 (161)	1.2±6.5 (32)	2.1±6.4 (17)	-2.7±8.6 (17)	
IM011-047	sPGA (0/1) 達成率	49.5 (253/511)	33.9 (86/254)	8.6 (22/255)			
	sPGA (0) 達成率	15.7 (80/511)	6.3 (16/254)	1.2 (3/255)			
	PASI 75 達成率	53.0 (271/511)	39.8 (101/254)	9.4 (24/255)			
	PASI 90 達成率	27.0 (138/511)	18.1 (46/254)	2.7 (7/255)			
	PASI 100 達成率	10.2 (52/511)	4.3 (11/254)	1.2 (3/255)			
	ss-PGA (0/1) 達成率	59.7 (182/305)	36.7 (61/166)	17.3 (30/173)			
	PSSI 90 達成率	45.6 (139/305)	25.9 (43/166)	9.8 (17/173)			
	PGA-F (0/1) 達成率	20.3 (14/69)	27.7 (13/47)	7.9 (3/38)			
	pp-PGA (0/1) 達成率	46.2 (18/39)	40.0 (8/20)	23.5 (4/17)			
	pp-PASI の変化量 ^{a)}	-12.5±11.3 (39)	-9.4±9.3 (20)	-2.3±13.2 (17)			
	PSSD 症状スコア 0 達成率	7.5 (35/466)	4.3 (10/232)	1.3 (3/238)			
	DLQI (0/1) 達成率	37.6 (186/495)	23.1 (57/247)	9.8 (24/246)			
	SF-36 PCS の変化量 ^{a)}	2.9±6.3 (499)	1.9±6.9 (249)	1.2±5.6 (253)			
SF-36 MCS の変化量 ^{a)}	0.4±7.0 (499)	1.1±7.5 (249)	0.1±6.0 (253)				

% (例数) 又は平均値±標準偏差若しくは個別値 (例数)、下線: 主要評価項目

達成率は NRI、変化量は BOCF (有効性の欠如又は有害事象による欠測の場合) 又は LOCF (それ以外の場合)、ただしベースラインが欠測の場合は解析から除外

a) ベースラインからの変化量

表 59 患者背景別の主要評価項目の成績 (IM011-046 試験、FAS、NRI)

		sPGA (0/1) 達成率			PASI 75 達成率		
		本剤群	アプレミラスト群	プラセボ群	本剤群	アプレミラスト群	プラセボ群
全体集団		53.6 (178/332)	32.1 (54/168)	7.2 (12/166)	58.4 (194/332)	35.1 (59/168)	12.7 (21/166)
性別	男性	50.0 (115/230)	27.3 (30/110)	5.3 (6/113)	56.5 (130/230)	30.9 (34/110)	9.7 (11/113)
	女性	61.8 (63/102)	41.4 (24/58)	11.3 (6/53)	62.7 (64/102)	43.1 (25/58)	18.9 (10/53)
年齢	65 歳未満	53.3 (163/306)	31.0 (49/158)	7.1 (10/141)	58.2 (178/306)	34.2 (54/158)	14.2 (20/141)
	65 歳以上	57.7 (15/26)	50.0 (5/10)	8.0 (2/25)	61.5 (16/26)	50.0 (5/10)	4.0 (1/25)
体重	90 kg 未満	62.0 (124/200)	37.3 (38/102)	11.1 (11/99)	64.5 (129/200)	38.2 (39/102)	19.2 (19/99)
	90 kg 以上	40.9 (54/132)	24.2 (16/66)	1.5 (1/67)	49.2 (65/132)	30.3 (20/66)	3.0 (2/67)
罹患歴	10 年未満	62.2 (74/119)	36.2 (17/47)	9.4 (5/53)	63.0 (75/119)	31.9 (15/47)	15.1 (8/53)
	10 年以上	48.8 (104/213)	30.6 (37/121)	6.2 (7/113)	55.9 (119/213)	36.4 (44/121)	11.5 (13/113)
ベースライン時の sPGA スコア	3	52.1 (134/257)	32.4 (45/139)	8.6 (11/128)	56.4 (145/257)	34.5 (48/139)	14.1 (18/128)
	4	58.7 (44/75)	31.0 (9/29)	2.7 (1/37)	65.3 (49/75)	37.9 (11/29)	8.1 (3/37)
ベースライン時の PASI スコア	20 以下	50.3 (89/177)	33.7 (33/98)	9.8 (10/102)	53.1 (94/177)	32.7 (32/98)	12.7 (13/102)
	20 超	57.4 (89/155)	30.0 (21/70)	3.1 (2/64)	64.5 (100/155)	38.6 (27/70)	12.5 (8/64)
ベースライン時の BSA スコア	10 以上 20 以下	51.2 (83/162)	33.3 (29/87)	10.6 (10/94)	52.5 (85/162)	31.0 (27/87)	13.8 (13/94)
	20 超	55.9 (95/170)	30.9 (25/81)	2.8 (2/72)	64.1 (109/170)	39.5 (32/81)	11.1 (8/72)
全身療法 ^{a)} による治療歴	あり	54.0 (108/200)	29.4 (32/109)	8.3 (9/109)	59.5 (119/200)	32.1 (35/109)	8.3 (9/109)
	なし	53.0 (70/132)	37.3 (22/59)	5.3 (3/57)	56.8 (75/132)	40.7 (24/59)	21.1 (12/57)
光線療法による治療歴	あり	60.2 (71/118)	32.8 (21/64)	5.3 (3/57)	66.9 (79/118)	35.9 (23/64)	7.0 (4/57)
	なし	50.0 (107/214)	31.7 (33/104)	8.3 (9/109)	53.7 (115/214)	34.6 (36/104)	15.6 (17/109)
生物製剤による治療歴	あり	50.0 (65/130)	25.8 (17/66)	6.3 (4/63)	56.2 (73/130)	25.8 (17/66)	7.9 (5/63)
	なし	55.9 (113/202)	36.3 (37/102)	7.8 (8/103)	59.9 (121/202)	41.2 (42/102)	15.5 (16/103)

% (例数)

a) 光線療法及び生物製剤を含む

また、IM011-046 試験における 52 週までの sPGA (0/1) 達成率及び PASI 75 達成率の経時推移は図 4 及び図 5 のとおりであり、本剤群では 52 週まで有効性が概ね維持される傾向が認められた。

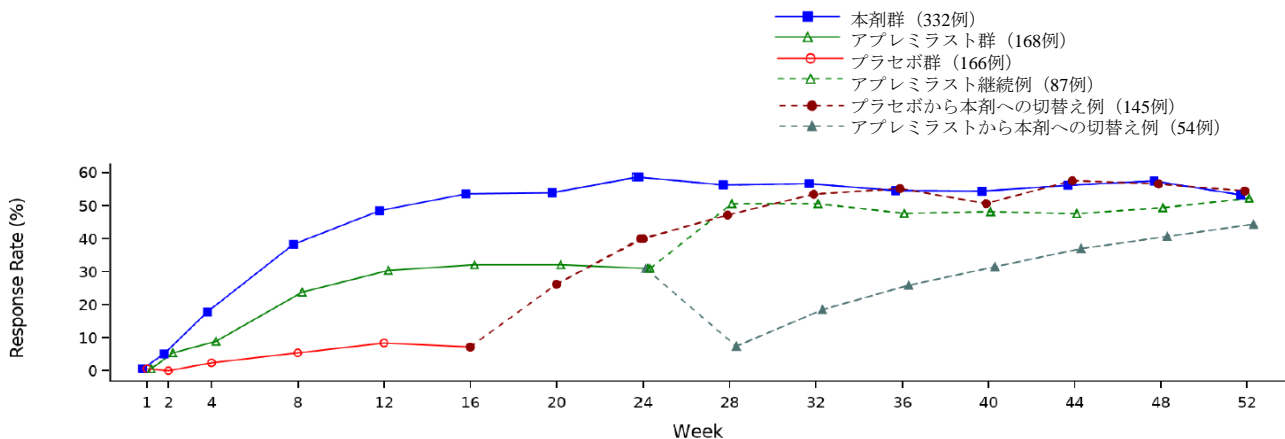


図4 sPGA (0/1) 達成率の経時推移 (IM011-046 試験、FAS、NRI、COVID-19により欠測が生じた被験者は除外)

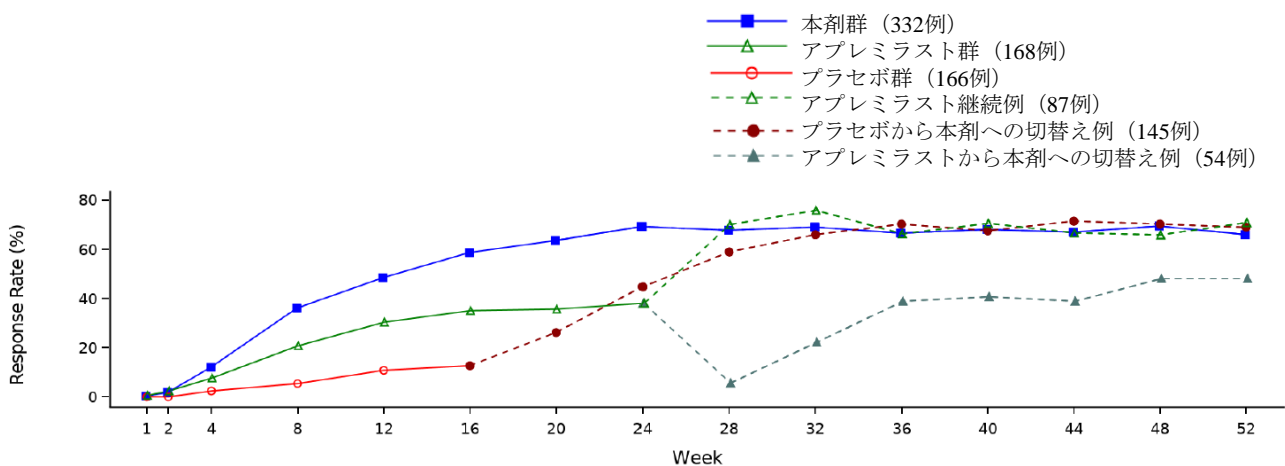


図5 PASI 75 達成率の経時推移 (IM011-046 試験、FAS、NRI、COVID-19により欠測が生じた被験者は除外)

以上より、日本人尋常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たと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、日本人尋常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。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.1.2 GPP 及び EP に対する有効性について

申請者は、GPP 及び EP 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。

GPP 及び EP は患者数が非常に少なく重症度の高い病型であるが、海外においては開発が予定されていないことから、国内試験 (IM011-066 試験、7.2.3 参照) に組み入れて評価を行うこととした。

IM011-066 試験における主な有効評価項目の結果は表60 のとおりであり、GPP 及び EP における検討例数は限られているものの、局面型皮疹を有する乾癬患者に対する有効性が確認されていることも踏まえ、以下の点からいずれの病型においても本剤の有効性は期待できると考える。

- GPP 及び EP のいずれにおいても、投与 16 週時又は 52 週時に sPGA (0/1) 及び PASI 75 を達成した患者が認められるとともに、多くの被験者で sPGA スコア及び PASI スコアの経時的な減少が認

められた。

- GPP 及び EP に対する疾患重症度の評価項目である GIS 及び JDA 総スコア (GPP のみ) についても、本剤投与により多くの患者で改善する傾向が認められた。

表 60 IM011-066 試験における主な有効性評価項目の成績 (有効性解析対象集団、OC)

評価項目	評価時点	GPP (3 例)	EP (8 例)
sPGA スコア	ベースライン→ 16 週→52 週	3→2→3 /3→2→1 /1→0→0	3→1→1/3→1→1 /3→1→1/3→2→2 /3→2→-/4→2→2 /3→-→-/3→1→0
sPGA (0/1) 達成率	16 週	0 (0/3)	57.1 (4/7)
	52 週	33.3 (1/3)	66.7 (4/6)
sPGA (0) 達成率	16 週	33.3 (1/3)	0 (0/7)
	52 週	33.3 (1/3)	16.7 (1/6)
PASI スコア	ベースライン	20.8±12.3 (3)	44.9±10.6 (8)
	16 週	5.7±6.4 (3)	12.4±10.3 (7)
	52 週	5.8±5.8 (3)	8.1±6.2 (6)
PASI 75 達成率	16 週	66.7 (2/3)	42.9 (3/7)
	52 週	66.7 (2/3)	50.0 (3/6)
PASI 90 達成率	16 週	33.3 (1/3)	14.3 (1/7)
	52 週	33.3 (1/3)	16.7 (1/6)
PASI 100 達成率	16 週	33.3 (1/3)	0 (0/7)
	52 週	33.3 (1/3)	16.7 (1/6)
DLQI	ベースライン	9.7±6.4 (3)	7.5±5.6 (8)
	16 週	1.7±0.6 (3)	1.6±0.8 (7)
	52 週	1.3±1.5 (3)	1.2±1.2 (6)
DLQI (0/1) 達成率	16 週	33.3 (1/3)	57.1 (4/7)
	52 週	66.7 (2/3)	66.7 (4/6)
BSA スコア	ベースライン	37.0±15.4 (3)	86.8±6.2 (8)
	16 週	24.7±22.8 (3)	26.3±29.6 (7)
	52 週	13.3±12.6 (3)	16.0±15.4 (6)
GIS	1 週→16 週→52 週	2→2→2 /2→2→2 /2→1→1	2→2→2/2→3→3 /3→2→2/3→2→2 /3→2→2/3→2→- /2→-→-/2→2→1
JDA 総スコア	ベースライン→ 16 週→52 週	8→2→2 /2→0→9 ^{a)} /6→5→5	

実測値、% (例数) 又は平均値±標準偏差 (例数)、-: 欠測値

a) データベースロック後に 1 例の 52 週時の JDA 皮膚症状スコアの输入の誤り (「0」と入力すべきところ「9」と入力された) が明らかとなったが、安全性解析への影響はないこと及び探索的有効性解析への影響は少ないことから修正しないこととされた。

機構は、以下のように考える。

本邦における GPP 及び EP の患者数は極めて限られていること、また、海外を含めた開発計画の立案は困難であったことを踏まえると、GPP 及び EP に対する本剤の有効性評価を IM011-066 試験の限られた例数の成績から行うことはやむを得なかった。IM011-066 試験において、GPP 及び EP 患者で複数の有効性評価項目に改善傾向が認められており、GPP 及び EP と同様の皮膚症状を主症状とする局面型皮疹を有する乾癬患者に対する有効性が検証されていること (7.R.1.1 参照) を勘案すれば、IM011-066 試験成績に基づき、日本人 GPP 及び EP 患者に対する本剤の有効性は一定程度期待できるとの申請者の説明は理解できる。ただし、評価例数は非常に限られていることから、GPP 及び EP に対する本剤の有効性について、製造販売後も可能な限り情報収集に努めることが重要である。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.2 安全性について

7.R.2.1 局面型皮疹を有する乾癬患者における安全性の概要

申請者は、表61に示す統合解析の結果等に基づき、本剤の安全性を以下のように説明している。

表 61 安全性の検討に用いられた併合集団の定義

名称	対象とした試験及び範囲
プラセボ対照期併合集団	IM011-046 及び IM011-047 試験のプラセボ対照期（投与 16 週時まで）における安全性データ
日本人安全性統合解析対象集団	IM011-046 試験（投与 52 週時まで）の日本人部分集団及び IM011-066 試験（GPP 及び EP を除く集団、投与 52 週時まで）の安全性データ
第Ⅲ相併合集団	IM011-046、IM011-047 及び IM011-075 試験（カットオフ日：20 年 月 日）の安全性データ

局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした各統合解析における安全性の概要は表 62、各統合解析において認められた主な有害事象は表 63 のとおりであった。

表 62 本剤の安全性の概要

併合集団	プラセボ対照期併合集団			日本人安全性 統合解析対象集団	第Ⅲ相併合集団
	本剤	アプレミラスト	プラセボ	本剤投与例	本剤投与例
投与群／投与例					
例数	842	422	419	119	1,519
総曝露期間（100 人・年）	245.6	120.4	118.0	105.3	2,166.9
有害事象	469 (55.7) 305.7	243 (57.6) 341.3	208 (49.6) 263.2	95 (79.8) 219.5	1,188 (78.2) 162.1
重篤な有害事象	15 (1.8) 6.0	5 (1.2) 4.0	12 (2.9) 9.9	9 (7.6) 8.2	130 (8.6) 6.2
死亡に至った有害事象	1 (0.1) 0.4	1 (0.2) 0.8	1 (0.2) 0.8	0	8 (0.5) 0.4
中止に至った有害事象	20 (2.4) 8.0	22 (5.2) 17.9	16 (3.8) 13.2	4 (3.4) 3.5	66 (4.3) 3.0
副作用	164 (19.5) 75.1	109 (25.8) 108.0	65 (15.5) 59.9	28 (23.5) 28.7	370 (24.4) 21.1

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

表 63 いずれかの統合解析/投与群で3%以上認められた有害事象

併合集団	プラセボ対照期併合集団			日本人安全性 統合解析対象集団	第Ⅲ相併合集団
	本剤	アプレミラスト	プラセボ	本剤	本剤
投与群	842	422	419	119	1,519
例数	842	422	419	119	1,519
総曝露期間 (100 人・年)	245.6	120.4	118.0	105.3	2,166.9
上咽頭炎	76 (9.0) 31.7	37 (8.8) 31.1	36 (8.6) 30.6	36 (30.3) 39.2	262 (17.2) 14.2
上気道感染	46 (5.5) 18.8	17 (4.0) 13.9	17 (4.1) 14.0	4 (3.4) 3.6	145 (9.5) 7.2
頭痛	38 (4.5) 15.6	45 (10.7) 39.1	19 (4.5) 16.0	0	99 (6.5) 4.8
下痢	37 (4.4) 15.2	50 (11.8) 43.9	25 (6.0) 21.3	5 (4.2) 4.5	82 (5.4) 3.9
血中 CPK 増加	23 (2.7) 9.3	3 (0.7) 2.4	5 (1.2) 4.1	4 (3.4) 3.6	69 (4.5) 3.3
関節痛	19 (2.3) 7.6	12 (2.8) 9.7	8 (1.9) 6.6	6 (5.0) 5.4	75 (4.9) 3.6
高血圧	15 (1.8) 6.0	11 (2.6) 8.9	1 (0.2) 0.8	3 (2.5) 2.7	67 (4.4) 3.2
乾癬	12 (1.4) 4.8	9 (2.1) 7.3	14 (3.3) 11.6	6 (5.0) 5.4	56 (3.7) 2.6
悪心	14 (1.7) 5.6	42 (10.0) 36.4	7 (1.7) 5.8	1 (0.8) 0.9	26 (1.7) 1.2
毛包炎	14 (1.7) 5.6	0	0	5 (4.2) 4.5	30 (2.0) 1.4
背部痛	10 (1.2) 4.0	11 (2.6) 8.9	5 (1.2) 4.1	5 (4.2) 4.5	45 (3.0) 2.1
咽頭炎	10 (1.2) 4.0	2 (0.5) 1.6	0	5 (4.2) 4.5	54 (3.6) 2.6
ざ瘡	10 (1.2) 4.0	0	1 (0.2) 0.8	6 (5.0) 5.5	33 (2.2) 1.5
そう痒症	9 (1.1) 3.6	5 (1.2) 4.0	4 (1.0) 3.3	4 (3.4) 3.6	21 (1.4) 1.0
鼻炎	7 (0.8) 2.8	10 (2.4) 8.1	5 (1.2) 4.1	0	31 (2.0) 1.4
便秘	5 (0.6) 2.0	1 (0.2) 0.8	6 (1.4) 4.9	4 (3.4) 3.6	11 (0.7) 0.5
インフルエンザ	4 (0.5) 1.6	0	3 (0.7) 2.5	4 (3.4) 3.5	27 (1.8) 1.3
歯肉炎	3 (0.4) 1.2	1 (0.2) 0.8	0	4 (3.4) 3.5	8 (0.5) 0.4
蕁麻疹	2 (0.2) 0.8	2 (0.5) 1.6	1 (0.2) 0.8	4 (3.4) 3.6	15 (1.0) 0.7
足部白癬	1 (0.1) 0.4	1 (0.2) 0.8	1 (0.2) 0.8	5 (4.2) 4.4	7 (0.5) 0.3
接触皮膚炎	1 (0.1) 0.4	1 (0.2) 0.8	0	4 (3.4) 3.6	20 (1.3) 0.9
口内炎	1 (0.1) 0.4	0	0	6 (5.0) 5.4	7 (0.5) 0.3
歯周炎	0	0	0	4 (3.4) 3.6	4 (0.3) 0.2
COVID-19	0	0	0	1 (0.8) 0.9	117 (7.7) 5.5

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

プラセボ対照期併合集団における有害事象の発現割合は本剤群がプラセボ群よりも高く、アプレミラスト群と大きな差はなかったものの、重篤な有害事象の発現割合はいずれの群でも低く、投与群間で同程度であった。IM011-046 試験に組み入れられた日本人部分集団においても同様の傾向が認められた (7.2.1 参照)。また、第Ⅲ相併合集団においては、COVID-19 に関連する重篤な有害事象が多く認められたものの⁴⁾、安全性プロファイルがプラセボ対照期併合集団と明らかに異なる傾向は認められなかった。

⁴⁾ プラセボ対照期併合集団は 2020 年 3 月までに収集されたデータを用いて解析されたことから、COVID-19 パンデミックの影響を受けなかった。

第Ⅲ相併合集団における死亡は、本剤投与例 8 例（COVID-19 4 例、心不全、肝細胞癌、COVID-19 肺炎及び大動脈瘤破裂各 1 例）、アプレミラスト投与例 1 例（肺腺癌）、プラセボ投与例 1 例（高血圧性心疾患）に認められ、このうち本剤投与例の COVID-19 肺炎 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。

第Ⅲ相併合集団における重篤な有害事象のうち、本剤投与例で 3 例以上認められた事象は、COVID-19 27 例、COVID-19 肺炎 13 例、肺炎及び急性腎障害各 4 例、不安定狭心症、心房細動及び心膜炎各 3 例であった。

また、プラセボ対照期併合集団及び第Ⅲ相併合集団における患者背景別及び併用薬別の部分集団解析⁴²⁾の結果、第Ⅲ相併合集団の 65 歳以上で COVID-19 関連の重篤な有害事象の発現率が他の年齢グループと比べて高かった等、COVID-19 パンデミックの影響が一部の部分集団で認められたことを除き、部分集団における有害事象の発現傾向は全体集団と一貫しており、明らかな傾向は認められなかった。

日本人安全性統合解析対象集団における結果は、プラセボ対照期併合集団及び第Ⅲ相併合集団と概ね同様であり、日本人特有の新たな安全性の懸念は認められなかった。

7.R.2.1.1 本剤投与に関連する可能性のある有害事象について

機構は、臨床試験における有害事象の発現状況、本剤の薬理作用、乾癬患者における疾患特性等を踏まえた本剤投与時の注目すべき有害事象の発現状況を確認した上で、特に以下に示す事象について重点的に検討を行った。

7.R.2.1.1.1 感染症

申請者は、感染症の発現状況について、以下のように説明している。

各統合解析における感染症の発現状況は表64のとおりであった。

プラセボ対照期併合集団における感染症の発現割合は本剤群でアプレミラスト群及びプラセボ群より高かったものの、多くは軽度又は中等度であり、高度の感染症の有害事象の発現割合（本剤群 0.6% [5/842 例]、アプレミラスト群 0.5% [2/422 例]、プラセボ群 0.5% [2/419 例]）及び重篤な感染症の発現割合は投与群間で同程度であった。重篤な感染症で複数例に認められた事象はなく、本剤群に認められた敗血症⁴³⁾により死亡した 1 例を除き、標準的な医学的処置により回復した。重篤若しくは全身性の真菌感染、結核又は日和見感染症は認められなかった。

第Ⅲ相併合集団において、COVID-19 パンデミックの影響により IM011-075 試験で認められた COVID-19 関連事象を除き、長期の本剤投与により、感染症及び重篤な感染症の発現率が上昇する又は新たな感染症が発現する傾向は認められなかった。日和見感染としてサイトメガロウイルス感染が 1 例に認められたが、非重篤かつ治験薬との因果関係は否定されており、重篤又は全身性の日和見感染症は認められなかった。また、活動性結核 1 例が認められたが、治験薬の投与中止及び三剤併用療法（リファブチン、エタンブトール及びイソニアジド）によりデータカットオフ時点では軽快し、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。さらに潜在性結核 3 例に本剤が投与され、いずれも結核の予防治療を実施することで活動性結核の徴候は認められなかった。

⁴²⁾ 内因性要因（年齢 [40 歳未満/40~64 歳/65 歳以上]、性別、体重 [90 kg 未満/90 kg 以上]）、外因性要因（全身療法治療歴の有無、生物製剤治療歴の有無、光線療法治療歴の有無、局所療法治療歴の有無）

⁴³⁾ 心不全/心停止により死亡した症例と同一であった（7.R.2.1.1.3 参照）。

表 64 感染症の発現状況（安全性解析対象集団）

併合集団	プラセボ対照期併合集団			日本人安全性 統合解析対象集団	第Ⅲ相併合集団
	本剤	アプレミラスト	プラセボ	本剤投与例	本剤投与例
投与群／投与例					
例数	842	422	419	119	1,519
総曝露期間（100人・年）	245.6	120.4	118.0	105.3	2,166.9
感染症	245 (29.1) 116.0	93 (22.0) 84.8	90 (21.5) 83.7	68 (57.1) 97.7	792 (52.1) 63.1
重篤な感染症	5 (0.6) 2.0	2 (0.5) 1.6	2 (0.5) 1.6	3 (2.5) 2.6	59 (3.9) 2.8
日和見感染症	0	1 (0.2) 0.8	0	0	1 (0.1) 0.05
ニューモシシス・イ ロベチ肺炎	0	0	0	0	0
活動性結核	0	0	0	0	1 (0.1) 0.05
潜在性結核	0	0	0	0	3 (0.2) 0.1
真菌感染症	4 (0.5) 1.6	3 (0.7) 2.4	4 (1.0) 3.3	7 (5.9) 6.4	46 (3.0) 2.2
カンジダ感染	1 (0.1) 0.4	0	1 (0.2) 0.8	0	14 (0.9) 0.6
白癬感染	1 (0.1) 0.4	2 (0.5) 1.6	3 (0.7) 2.4	7 (5.9) 6.4	17 (1.1) 0.8
帯状疱疹	2 (0.2) 0.8	0	1 (0.2) 0.8	2 (1.7) 1.7	16 (1.1) 0.7
単純ヘルペス	17 (2.0) 6.8	2 (0.5) 1.6	1 (0.2) 0.8	0	43 (2.8) 2.0
上気道感染	151 (17.9) 66.4	68 (16.1) 59.5	59 (14.1) 51.6	49 (41.2) 59.3	488 (32.1) 31.0
インフルエンザ	4 (0.5) 1.6	0	3 (0.7) 2.5	4 (3.4) 3.5	29 (1.9) 1.4
ウイルス再活性化 ^{a)}	0	0	0	0	0
B型肝炎ウイルス	0	0	0	0	0
C型肝炎ウイルス	0	0	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、事象の定義は10項参照。

a) 当該治験中に肝炎を発現した2例の既往歴及び経過、B型又はC型肝炎の既往歴（検査陽性を含む）を有する患者での有害事象発現状況を確認し、医学的に判断した。

機構は、以下のように考える。

臨床試験において、感染症の発現割合はプラセボ群よりも高く、重篤な感染症も認められていること及び非臨床試験においても感染症を示唆する所見が認められていること（5.R.1.1参照）から、添付文書において本剤投与時の重篤な感染症等の発現リスクに関する注意喚起を行う必要がある。また、本剤が特定の感染に対する免疫監視に重要なサイトカインシグナルを阻害すること、本剤投与例において単純ヘルペスの発現率が上昇する傾向が認められ、また活動性結核の発現が認められていること等を総合的に考慮すると、本剤投与によるヘルペスウイルスや肝炎ウイルス、結核の再活性化が生じる可能性は否定できず、添付文書において、結核スクリーニングに加え、肝炎ウイルス及びヘルペスウイルスの再活性化やスクリーニング等について注意喚起すべきと考える。また、製造販売後の調査等において、本剤投与時の重篤な感染症の発現リスクについて引き続き検討することが必要である。

7.R.2.1.1.2 悪性腫瘍

申請者は、悪性腫瘍の発現状況について、以下のように説明している。

各統合解析における悪性腫瘍の発現状況は表65のとおりであった。

第Ⅲ相併合集団における非黒色腫皮膚癌を除いた悪性腫瘍及び非黒色腫皮膚癌の発現率（100人・年当たり）はいずれも0.5であり、患者集団の特徴が異なる可能性があるものの、リアルワールドデータ及

びレジストリ研究（Br J Dermatol 2015; 173: 1183-90、Arch Dermatol Res 2015; 307: 875-83）で報告されている乾癬患者における各事象の発現率（範囲：0.4～2.3 及び 0.4～2.4）と同程度であった。

しかしながら、本剤の免疫調整作用を考慮すると、悪性腫瘍のリスクに影響を与える可能性は否定できないと考える。本剤は長期投与が想定される薬剤であることも踏まえ、製造販売後の調査等により本剤投与時における悪性腫瘍の発現リスクを引き続き検討する予定である。

表 65 悪性腫瘍の発現状況（安全性解析対象集団）

併合集団	プラセボ対照期併合集団			日本人安全性 統合解析対象集団	第Ⅲ相併合集団
	本剤	アプレミラスト	プラセボ	本剤投与例	本剤投与例
投与群／投与例 例数	842	422	419	119	1,519
総曝露期間（100人・年）	245.6	120.4	118.0	105.3	2,166.9
悪性腫瘍	1 (0.1) 0.4	2 (0.5) 1.6	0	0	19 (1.3) 0.9
非黒色腫皮膚癌	1 (0.1) 0.4	1 (0.2) 0.8	0	0	10 (0.7) 0.5
非黒色腫皮膚癌を除いた悪性腫瘍	0	1 (0.2) 0.8	0	0	10 (0.7) 0.5
固形癌	0	1 (0.2) 0.8	0	0	6 (0.4) 0.3
血液がん	0	0	0	0	4(0.3) 0.2

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、事象の定義は 10 項参照。

機構は、以下のように考える。

現時点までに得られている臨床試験成績からは、本剤投与と悪性腫瘍発現との関係は明らかではないものの、悪性腫瘍の発現リスクを検討する上では、症例数、投与期間等が限られており、本剤の薬理作用等を踏まえると、本剤による長期間の免疫抑制状態が発がんリスクを上昇される可能性は否定できないことから、添付文書の警告等において、悪性腫瘍の発現リスクについて注意喚起する必要がある。また、使用実態下における悪性腫瘍の発現状況について、製造販売後の調査や公表文献等も含めて引き続き情報収集し、得られた情報を臨床現場へ適宜提供する必要がある。

7.R.2.1.1.3 心血管系事象及び血栓塞栓症

申請者は、心血管系事象及び血栓塞栓症の発現状況について、以下のように説明している。

各統合解析における心血管系事象及び血栓塞栓症の発現状況は表66のとおりであった。

心血管系事象について、第Ⅲ相併合集団の本剤投与例で認められた Extended MACE⁴⁴⁾に該当する事象は心筋梗塞、急性心筋梗塞、脳血管発作及び不安定狭心症各 2 例、心不全／心停止、冠動脈疾患／うっ血性心不全及び大動脈瘤破裂各 1 例（いずれも重篤）であり、このうち、心筋梗塞 2 例及び不安定狭心症 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。心不全／心停止⁴⁵⁾及び大動脈瘤破裂各 1 例は死亡に至った。

血栓塞栓症について、第Ⅲ相併合集団の本剤投与例で認められた VTE は深部静脈血栓症、肺塞栓症及び血栓症が各 1 例認められ、肺塞栓症と血栓症は重篤な事象であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、末梢動脈疾患として血栓症及びルリッシュ症候群が各 1 例認められ、血栓症は重篤であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。本剤群における VTE 及び末梢動脈疾患の発現率はプラセボ群及びアプレミラスト群と同様であり、本剤長期投与により発現率が上昇する傾向は認

⁴⁴⁾ 申請者が設置した CV adjudication Committee により判定された。

⁴⁵⁾ 敗血症により死亡した症例と同一であった（7.R.2.1.1.1 参照）。

められなかった。また、第Ⅲ相併合集団における血栓塞栓症の発現率（100人・年当たり）は約0.1であり、公表文献で報告されている軽症から重症の乾癬患者における発現率（範囲：0.19～0.32）（PLoS One 2011; 6: e18125）を上回らなかった。

表 66 心血管系事象及び血栓塞栓症の発現状況（安全性解析対象集団）

併合集団	プラセボ対照期併合集団			日本人安全性 統合解析対象集団	第Ⅲ相併合集団
	本剤	アプレミラスト	プラセボ		
投与群／投与例	842	422	419	119	1,519
例数					
総曝露期間（100人・年）	245.6	120.4	118.0	105.3	2,166.9
Extended MACE	2 (0.2) 0.8	1 (0.2) 0.8	3 (0.7) 2.4	0	11 (0.7) 0.5
静脈の塞栓および血栓	1 (0.1) 0.4	1 (0.2) 0.8	0	0	5 (0.3) 0.2
VTE	1 (0.1) 0.4	0	0	0	3 (0.2) 0.1 ^{a)}
末梢動脈疾患	0	1 (0.2) 0.8	1 (0.2) 0.8	0	2 (0.1) 0.1 ^{a)}

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、事象の定義は10項参照。

a) Approximate Incidence Rate

機構は、以下のように考える。

臨床試験において心血管系事象及び血栓塞栓症を発現した症例数は限られており、現時点で本剤投与と心血管系事象及び血栓塞栓症との関係は明らかではないものの、本剤の臨床試験における発現状況及び乾癬患者では心筋梗塞、脳卒中等の心血管事象の発現リスクが高いとされており（J Invest Dermatol 2013; 133: 2340-6）、VTEについても発現頻度が高いとの報告がある（Ann Med 2021; 53: 1074-81）ことを踏まえると、使用実態下における心血管事象及びVTEの発現状況について、製造販売後の調査や公表文献等も含めて引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ適宜提供する必要がある。

7.R.2.1.1.4 CPK 上昇及び筋障害

申請者は、CPK 上昇及び筋障害の発現状況について、以下のように説明している。

各統合解析におけるCPK 上昇及び筋障害の発現状況は表67のとおりであった。

プラセボ対照期併合集団において、本剤群1例にCPK 増加を伴う軽度な横紋筋融解症が認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤群におけるCPK 増加の発現頻度はプラセボ群及びアプレミラスト群より高く、重篤な血中CPK 増加は認められなかったものの、高度な血中CPK 増加が本剤群で1例認められた。投与中止に至った血中CPK 増加は本剤群及びアプレミラスト群で各1例認められた。

第Ⅲ相併合集団の本剤投与例における血中CPK 増加の発現状況はプラセボ対照期併合集団と概ね同様であり、投与中止に至った血中CPK 増加がさらに1例認められた。また、第Ⅲ相併合集団において新たに1例に血栓症に合併した重度な横紋筋融解症が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

表 67 CPK 上昇及び筋障害の発現状況 (安全性解析対象集団)

併合集団	プラセボ対照期併合集団			日本人安全性 統合解析対象集団	第Ⅲ相併合集団
	本剤	アプレミラスト	プラセボ	本剤投与例	本剤投与例
投与群/投与例					
例数	842	422	419	119	1,519
総曝露期間 (100 人・年)	245.6	120.4	118.0	105.3	2,166.9
CPK 増加	23 (2.7) 9.3	3 (0.7) 2.4	5 (1.2) 4.1	4 (3.4) 3.6	69 (4.5) 3.3
横紋筋融解症/ミオパチー	1 (0.1) 0.4	0	0	0	2 (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、事象の定義は 10 項参照。

機構は、以下のように考える。

CPK 上昇の発現率はプラセボ群及びアプレミラスト群と比較し本剤群で高い傾向が認められている。軽度ではあるものの治験薬との因果関係が否定できない横紋筋融解症の発現も認められていることを踏まえると、使用実態下における CPK 上昇及び横紋筋融解症等の筋障害に関連する事象の発現状況については、製造販売後の調査や公表文献等も含めて引き続き情報収集を行い、得られた情報を適宜臨床現場に提供する必要がある。

7.R.2.1.1.5 うつ病及び SIB

申請者は、うつ病及び SIB の発現状況について、以下のように説明している。

各統合解析におけるうつ病及び SIB を含む精神障害の発現状況は表 68 のとおりであった。

プラセボ対照期併合集団において、精神障害の発現割合は投与群間で同程度であり、本剤群において高度の事象又は重篤な事象は認められなかった。IM011-046 試験のアプレミラスト群、IM011-047 試験の本剤群及びプラセボ群の各 1 例で認められた自殺念慮が SIB と判定⁴⁶⁾され、本剤群及びアプレミラスト群の各 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

第Ⅲ相併合集団の本剤投与例において、精神障害のうち重篤な有害事象としてアルコール離脱症候群が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。長期の本剤投与により精神障害 (SOC) の有害事象、重篤な有害事象又は投与中止に至った有害事象の発現率が上昇する傾向は示されず、英国データベース (Arch Dermatol 2010; 146: 891-5) に基づく乾癬患者におけるうつ病の発現率 (軽症乾癬 : 2.57、重症乾癬 : 3.18) に対し、第Ⅲ相併合集団では 0.9 であった。

表 68 精神障害の発現状況 (安全性解析対象集団)

併合集団	プラセボ対照期併合集団			日本人安全性 統合解析対象集団	第Ⅲ相併合集団
	本剤	アプレミラスト	プラセボ	本剤投与例	本剤投与例
投与群/投与例					
例数	842	422	419	119	1,519
総曝露期間 (100 人・年)	245.6	120.4	118.0	105.3	2,166.9
精神障害	23 (2.7) 9.3	12 (2.8) 9.7	10 (2.4) 8.3	1 (0.8) 0.9	60 (3.9) 2.8
うつ病	9 (1.1) 1.8 ^{a)}	1 (0.2) 0.8 ^{a)}	4 (1.0) 3.2 ^{a)}	0	19 (1.3) 0.9
自殺/自傷	0	1 (0.2) 0.8	0	0	1 (0.1) 0.05

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、事象の定義は 10 項参照。

a) Approximate Incidence Rate

⁴⁶⁾ 重篤又は非重篤に関わらず、事前に規定された事象 (自殺/自傷 (SMQ)、PT「過量投与」、PT「偶発的過量投与」、死因を問わない全ての死亡) について、SIB Adjudication Committee により SIB に該当するかが判定された。

IM011-046 及び IM011-047 試験では、関連する有害事象の発現状況の検討に加えて、うつ病については PHQ-8⁴⁷⁾、SIB については C-SSRS⁴⁸⁾により評価した。

IM011-046 及び IM011-047 試験における PHQ-8 スコアは表 69 のとおりであり、すべての投与群間で同程度であった。

表 69 PHQ-8 スコアの経時推移 (安全性解析対象集団)

		本剤群	アプレミラスト群	プラセボ群	
IM011-046 試験	全体集団	ベースライン	2.1±3.4 (332)	2.5±3.9 (168)	2.3±3.1 (165)
		投与 16 週時	1.5±2.7 (308)	2.1±3.1 (148)	2.6±3.6 (145)
		投与 52 週時	1.3±2.3 (268)	1.8±2.9 (82) /1.5±3.2 (48) ^{a)}	1.7±2.6 (126) ^{a)}
	日本人部分集団	ベースライン	1.0±1.5 (32)	2.2±1.8 (17)	3.2±4.0 (17)
		投与 16 週時	1.6±2.1 (31)	2.0±2.1 (16)	3.1±4.9 (16)
		投与 52 週時	0.9±1.2 (27)	2.1±1.9 (7) /2.1±2.3 (9) ^{a)}	1.3±1.2 (15) ^{a)}
IM011-047 試験	全体集団	ベースライン	2.0±3.0 (510)	2.2±3.2 (254)	1.7±3.0 (254)
		投与 16 週時	1.8±2.9 (460)	2.2±3.2 (220)	2.2±3.5 (216)
		投与 52 週時	1.7±2.6 (259) /2.1±3.4 (127) ^{b)}	2.3±3.3 (90) ^{a)} /1.8±2.9 (79) ^{b)}	1.4±2.0 (178) ^{a)}

平均値±標準偏差 (例数)

a) 本剤への切換え例

b) プラセボへの切換え例

IM011-046 及び IM011-047 試験における C-SSRS に基づく SIB のリスクの推移は表 70 のとおりであり、アプレミラスト群及びプラセボ群と比較して本剤群で SIB のリスク上昇を示す結果は認められなかった。

⁴⁷⁾ 過去 2 週間のうつ症状について、患者が以下の 8 つの質問 (1. 物事に対してほとんど興味が無い、または楽しめない、2. 気分が落ち込む、憂うつになる、または絶望的な気持ちになる、3. 寝付きが悪い、途中で目がさめる、または逆に眠り過ぎる、4. 疲れた感じがする、または気力がない、5. あまり食欲がない、または食べ過ぎる、6. 自分はダメな人間だ、人生の敗北者だと気に病む、または自分自身あるいは家族に申し訳ないと感じる、7. 新聞を読む、またはテレビを見ることなどに集中することが難しい、8. 他人が気づくぐらいに動きや話し方が遅くなる、あるいはこれと反対に、そわそわしたり、落ちつかず、普段よりも動き回ることがある) についてスコア化 (0: 全くない、1: 数日、2: 半分以上、3: ほとんど毎日) し、合計したスコア (合計値: 0~24)

⁴⁸⁾ 自殺念慮の深刻度について、1: 死んでしまいたいという願望、2: 積極的な自殺念慮 (具体性なし)、3: 積極的な自殺念慮 (自殺方法の考えがあるが計画はない)、4: 積極的な自殺念慮 (実行する意思があるが計画はない)、5: 積極的な自殺念慮 (具体的な計画及び実行する意思がある) の 5 段階についてそれぞれ「はい/いいえ」で回答し、最も深刻な自殺念慮について自殺行為の有無を回答。

表 70 C-SSRS に基づく SIB のリスク評価 (安全性解析対象集団)

			本剤群	アプレミラスト群	プラセボ群	
IM011-046 試験	全体集団	ベースライン	例数	330	167	165
			自殺念慮	4 (1.2)	0	1 (0.6)
			自殺行為	0	0	0
		投与 16 週時	例数	306	147	141
			自殺念慮	2 (0.7)	0	1 (0.7)
			自殺行為	0	0	0
	投与 52 週時	例数	267	81/48 ^{a)}	128 ^{a)}	
		自殺念慮	2 (0.7)	0/0 ^{a)}	1 (0.8) ^{a)}	
		自殺行為	0	0/1 (2.1) ^{a)}	0 ^{a)}	
	日本人 部分集団	ベースライン	例数	32	17	17
			自殺念慮	0	0	0
			自殺行為	0	0	0
投与 16 週時		例数	31	16	15	
		自殺念慮	1 (3.2)	0	0	
		自殺行為	0	0	0	
投与 52 週時	例数	27	7/9 ^{a)}	15 ^{a)}		
	自殺念慮	0	0/0 ^{a)}	0 ^{a)}		
	自殺行為	0	0/0 ^{a)}	0 ^{a)}		
IM011-047 試験	全体集団	ベースライン	例数	505	250	250
			自殺念慮	1 (0.2)	4 (1.6)	1 (0.4)
			自殺行為	1 (0.2)	0	0
		投与 16 週時	例数	460	220	216
			自殺念慮	1 (0.2)	2 (0.9)	1 (0.5)
			自殺行為	0	0	0
		投与 52 週時	例数	257/124 ^{b)}	89 ^{a)} /80 ^{b)}	177 ^{a)}
			自殺念慮	0/2 (1.6) ^{b)}	0 ^{a)} /0 ^{b)}	0 ^{a)}
			自殺行為	0/0 ^{b)}	0 ^{a)} /0 ^{b)}	0 ^{a)}

例数 (%)

a) 本剤への切換え例

b) プラセボへの切換え例

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績から、本剤投与と精神神経系事象の発現との関連は示唆されていない。しかしながら、乾癬患者ではうつ病、自殺念慮、不安等の有病率が高く、乾癬はこれらの精神神経系事象のリスク上昇と関連があるとされていることに加え (Dermatologic Ther 2019; 32: e12771)、重篤ではないものの本剤投与例においてうつ病や自殺念慮が認められていることから、本剤がうつ病及び SIB の発現に及ぼす影響について、製造販売後も公表文献等を含め情報収集に努めるとともに、得られた情報を速やかに臨床現場へ提供する必要があると考える。

7.R.2.1.16 その他

機構は、乾癬に対して本剤と類似の作用機序を有すると考えられる抗 IL-12/23p40 モノクローナル抗体 (ウステキヌマブ)、抗 IL-23 モノクローナル抗体 (グセルクマブ、リサンキズマブ、チルドラキズマブ) 及び JAK 阻害薬 (ウパダシチニブ等) において重大な副作用とされている重篤な過敏症、アナフィラキシー、間質性肺疾患、好中球数減少、リンパ球数減少、ヘモグロビン値減少、消化管穿孔及び肝機能障害に関連する事象の発現状況を確認し (表71)、現時点では本剤投与によるこれらの有害事象の発現リスクは示唆されておらず、特段の注意喚起等の必要はないものと判断した。

表 71 その他の注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

併合集団	プラセボ対照期併合集団			日本人安全性 統合解析対象集団	第Ⅲ相併合集団
	本剤	アプレミラスト	プラセボ	本剤投与例	本剤投与例
投与群／投与例					
例数	842	422	419	119	1,519
総曝露期間（100人・年）	245.6	120.4	118.0	105.3	2,166.9
過敏症	28 (3.3) 11.4	10 (2.4) 8.1	12 (2.9) 9.9	16 (13.4) 15.8	112 (7.4) 5.4
重篤な過敏症	1 (0.1) 0.4	0	0	0	2 (0.1) 0.1
アナフィラキシー反応	1 (0.1) 0.4	0	0	0	2 (0.1) 0.1
間質性肺疾患	1 (0.1) 0.4	0	0	0	1 (0.1) 0.05
好中球数減少	0	0	0	1 (0.8) 0.9	3 (0.2) 0.1
リンパ球数減少	1 (0.1) 0.4	0	0	0	2 (0.1) 0.1
ヘモグロビン値減少	0	0	1 (0.2) 0.8	0	2 (0.1) 0.1
貧血	3 (0.4) 1.2	0	1 (0.2) 0.8	0	8 (0.5) 0.4
消化管穿孔	1 (0.1) 0.4	0	2 (0.5) 1.7	1 (0.8) 0.9	3 (0.2) 0.1
肝機能障害	7 (0.8) 2.8	2 (0.5) 1.6	6 (1.4) 4.9	6 (5.0) 5.4	59 (3.9) 2.8

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、事象の定義は10項参照。

7.R.2.2 GPP 患者及びEP 患者における安全性について

申請者は、GPP 患者及びEP 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、

IM011-066 試験で本剤を投与されたGPP 患者及びEP 患者の安全性の概略は7.2.3に記載のとおりであり、EP 患者1例に重篤なホジキン病が認められたが、発現した有害事象の種類及び頻度に特筆すべき傾向は認められなかった。検討された患者数が限られることから安全性の結果の解釈には注意が必要なものの、IM011-066 試験におけるGPP 患者及びEP 患者の安全性は、局面型皮疹を有する乾癬患者と概ね同様と考える。

機構は、以下のように考える。

現時点で得られている臨床試験成績から、GPP 患者及びEP 患者における安全性プロファイルが局面型皮疹を有する乾癬患者と明らかに異なる傾向は認められていないと考えるが、臨床試験において検討された患者数は限られることから、明確な判断を行うことは困難である。GPP 患者及びEP 患者における安全性については、使用実態下において引き続き製造販売後の調査等を通じて情報収集を行い、適宜臨床現場に情報提供を行うことが適切と考える。

以上の7.R.2.1及び7.R.2.2における検討を踏まえ、機構は、本剤の安全性について以下のように考える。

提出された臨床試験成績及び本剤の薬理作用等を踏まえると、乾癬患者における本剤の安全性上の重大な懸念は示されておらず、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。ただし、感染症や悪性腫瘍等の重篤な副作用が発現する可能性が考えられることから、本剤に関する十分な知識と乾癬に対する薬物治療の知識・経験をもつ医師のもとで使用するとともに、本剤投与前の感染症のスクリーニング等を十分に行い、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

7.R.3.1 本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、想定される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。

尋常性乾癬に対する治療法について、BSAの10%を超える中等度から重症の尋常性乾癬には、光線療法又は全身療法が選択され（診る・わかる・治す 皮膚科臨床アセット10 ここまでわかった乾癬の病態と治療、中山書店;2012）、全身療法に用いられる乾癬治療薬には、レチノイド内服薬であるエトレチナート、免疫抑制剤であるシクロスポリン、抗リウマチ薬であるメトトレキサート及びPDE4阻害薬のアプレミラストに加え、これら薬剤で効果不十分の場合に使用が検討される生物製剤がある（日皮会誌2019;129:1845-64）。GPPの治療法としては、全身性炎症反応に対するプライマリケアを行った後、皮膚症状に対して、全身療法としてエトレチナート、シクロスポリン、メトトレキサート、生物製剤の使用が推奨されている（日皮会誌2015;125:2211-57）。EPの治療法としては、既存治療への反応性、合併症、全身状態等を考慮した上で、生物製剤の使用を検討することとされている（日皮会誌2019;129:1845-64）。

IM011-046及びIM011-047試験において、本剤は乾癬に対する全身療法による治療歴の有無を問わない中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象に、皮膚病変を含む複数の有効性評価項目で臨床的に意義のある改善が認められ、許容可能な安全性プロファイルを示したことから、アプレミラストと同様に、外用剤等の局所療法で効果が不十分又は不適な全身療法を要する尋常性乾癬患者に対する治療薬になると考える。また、IM011-066試験において、患者数は限られるものの、GPP患者及びEP患者に対しても本剤による改善効果が認められたことから、GPP及びEPにおいても治療選択肢となると考える。

機構は、以下のように考える。

尋常性乾癬患者に対する本剤の投与について、IM011-046及びIM011-047試験では外用剤等の局所療法で効果不十分又は不適な全身療法を要する尋常性乾癬患者を対象として実施され、本剤の有効性が示され、安全性に関する特段の問題は認められていないことは理解する。しかしながら、以下の点等を踏まえると、本剤は尋常性乾癬の適応を有する生物製剤と同様に、生物製剤以外の既存治療で効果不十分又は不適な患者を本剤の投与対象とすることが適当である。

- 感染症については重篤な事象が認められており、本剤と類似のシグナル経路を阻害する生物製剤と同様に重篤な感染症等の発現リスクがある。
- 既承認の乾癬治療薬である生物製剤と同様に、投与に先立ち結核感染の有無の確認を行う等の適切な患者選択が必要と考えられる。

また、GPP及びEPについても、尋常性乾癬と同様に、生物製剤以外の既存治療で効果不十分な患者を本剤の投与対象とすることが適当と考える。なお、IM011-046試験において、既存治療で効果不十分な乾癬患者と同様の集団と考えられる生物製剤による治療歴がある部分集団においても本剤は一定の有効性を有し（表59）、安全性についても全体集団と一貫した結果が得られていることから、既存治療で効果不十分な乾癬患者においても本剤の有効性は期待できるものと考えられる。

以上より、効能・効果は、「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」とすることが適切である。なお、本剤は新規作用機序の薬剤であり、既承認の生物製剤と直接比較した結果は得られていないことから、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考ええる。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.3.2 既存の治療法との併用について

申請者は、本剤と既存治療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。

他の全身療法薬との併用について、尋常性乾癬に対しては、本剤と経口治療薬又は生物製剤を併用することは想定していない。一方、GPP 患者及び EP 患者に対しては、コルチコステロイド、シクロスポリン、メトトレキサート、レチノイド等の経口治療薬の併用が想定される。患者数は非常に限定的であるものの、IM011-066 試験において GPP 患者及び EP 患者では 10 mg/日以下のプレドニゾロン又は同等の薬剤、シクロスポリン（EP 患者は投与 2 週時まで）、並びにメトトレキサート及びレチノイド（GPP 患者のみ）の使用が許容され、これらの全身療法薬を併用した患者で特有の安全性上の懸念は確認されなかったことから、上述の免疫抑制効果の増強及び安全性リスクの上昇の可能性は想定されるものの、患者の状態を注意深くモニタリングしながらこれらの経口治療薬を併用することは可能と考える。

光線療法については、第Ⅲ相試験では試験期間中の光線療法の併用は禁止され、IM011-075 試験も含め 20 年 月 日データカットまでに本剤と光線療法を併用した患者はいなかった。しかしながら、光線療法と本剤の作用機序は異なること、並びに本剤の非臨床試験で光毒性、遺伝毒性及びがん原性のリスクは示唆されており光線療法の副作用である皮膚癌の発現リスクをさらに上昇させる可能性は低いと考えられることから、本剤と光線療法の併用は可能と考える。

外用薬については、治療アルゴリズム⁴⁹⁾で重症度にかかわらず他の全身治療薬と併用が可能とされており、第Ⅲ相試験では強力なステロイド、3%超サリチル酸、尿素、ビタミン D 誘導体、レチノイド等の外用剤と本剤を併用した患者に安全性上の懸念は認められなかったことから、本剤と外用剤の併用は可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において他の乾癬治療薬及び光線療法との併用が許容されていたのは、限られた症例数で検討された GPP 患者及び EP 患者のみであり、本剤と他の治療法との併用に関する情報は十分に得られていないこと、特に本剤と免疫抑制作用のある全身療法との併用時には免疫抑制作用の増強による感染症や悪性腫瘍が発現する可能性が、本剤と光線療法との併用時には皮膚癌の発現リスクが増大する可能性が否定できない。したがって、他の乾癬治療薬である生物製剤と同様に、添付文書等において他の治療法との併用に関する注意喚起を行うとともに、併用する場合は慎重に患者の状態を観察することが適切と判断した。また、本剤と乾癬治療薬である生物製剤との併用について、関節リウマチ患者においては生物製剤同士の併用で重篤な感染症の発現率が高まったとの報告があり、乾癬に対して承認された生物製剤においても他の生物製剤との併用は避けるよう注意喚起されていることを踏まえると、重篤な感染症の発現リスクを有する本剤についても生物製剤との併用は避けるよう、添付文書等で注意喚起を行うことが適切と判断した。製造販売後においては、本剤と他の乾癬治療薬との併用時の安全性情報の収集に努め、得られた情報を臨床現場に適切に提供すべきと判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

⁴⁹⁾ 診る・わかる・治す 皮膚科臨床アセット 10 ここまでわかった乾癬の病態と治療. 中山書店; 2012, Visual Dermatology 2017; 16: 850-1

7.R.4 用法・用量について

機構は、提出された資料、7.R.1 及び 7.R.2 における検討から、局面型皮疹を有する乾癬患者に対し本剤 6 mg を 1 日 1 回経口投与したときの有効性及び安全性が確認されていることに加え、同じ用法・用量で GPP 及び EP 患者においても有効性が一定程度期待でき、安全性は許容可能と考える。以上より、本剤の用法・用量を申請のとおり「通常、成人にはデュークラバシチニブとして 1 回 6 mg を 1 日 1 回経口投与する。」と設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議において議論したい。

7.R.5 製造販売後の安全対策について

機構は、以下のように考える。

7.R.2 における検討のとおり、現時点で得られている臨床試験成績から本剤の安全性は許容可能であり、本剤投与前の感染症のスクリーニング等を十分に行い、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する等の安全対策を講じることで本剤投与時の安全性リスクは管理可能と考える。ただし、本剤は継続的な長期投与が想定される薬剤であり、臨床試験で認められた安全性プロファイル及び本剤の作用機序を踏まえると、重篤な感染症、悪性腫瘍、心血管系事象、血栓塞栓症、筋障害等の発現リスクについて情報収集し、得られた情報を引き続き慎重に検討することが重要である。また、臨床試験では投与経験が限られている GPP 患者及び EP 患者における安全性プロファイルについても、情報収集することが重要である。

したがって、製造販売後の調査等において、本剤長期投与時の使用実態下での本剤投与時の安全性（重篤な感染症、悪性腫瘍、心血管系事象、筋障害等）を確認するとともに、GPP 患者及び EP 患者における本剤投与時の安全性及び有効性についても可能な範囲で収集することが適切と考える。また、以上の収集された情報は、適宜医療現場に適切に情報提供することが必要である。加えて、本剤の十分な知識と、乾癬の治療に精通した医師のもとで使用されること、重篤な感染症等の副作用発現時には感染症治療の知識・経験を有する医師と連携して対応することが重要である。

以上の機構の判断及び更なる安全対策の必要性については、専門協議で議論したい。

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適合性書面調査を実施した。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（CTD 5.3.5.1-2）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。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一

部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 治験実施計画書からの逸脱（層別因子の誤登録）

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、本品目の既存治療で効果不十分な尋常性乾癬に対する有効性は示され、GPP 及び EP に対する有効性は期待できると考える。また、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。本剤は乾癬治療薬として新規の作用機序を有するものであり、治療選択肢の一つを提供するものであることから、臨床的意義があると考え。安全性については、感染症、悪性腫瘍等の重篤な事象が発現する可能性が考えられることから、本剤投与前の感染症のスクリーニング等を十分に行い、リスク・ベネフィットを判断した上で投与する必要があると考える。また、製造販売後の調査等において本剤投与による重篤な感染症、悪性腫瘍等の発現リスクの検討が必要と考える。

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。

10. その他

本品目の臨床試験における有効性評価方法、評価項目の定義は以下のとおりである。

項目	定義
PASI スコア	全身を頭部、上肢、体幹、下肢の4部位に区分し、各部位について紅斑/発赤、浸潤/肥厚及び落屑/鱗屑の症状を、0（無症状）、1（軽度）、2（中等度）、3（重度）又は4（極めて重度）の5段階で評価し総和した症状スコアに、各部位における病変面積の占有割合に応じたスコア（0：なし、1：1～9%、2：10～29%、3：30～49%、4：50～69%、5：70～89%、6：90～100%）及び体表面積に対する各部位の割合（頭部10%、上肢20%、体幹30%、下肢40%）を乗じ、総和したスコア（最大値72.0）
PASI50、75、90、100 達成率	PASIスコアがベースラインから50%、75%若しくは90%以上又は100%改善した被験者の割合
sPGA スコア	医師によるすべての乾癬病変の紅斑、硬結及び鱗屑形成をそれぞれ0～4点の範囲でスコアし、3項目の平均スコアにより、0：無症状（平均スコアが0点）、1：ほぼ無症状（平均スコアが0点超1.5点未満）、2：軽度（平均スコアが1.5点以上2.5点未満）、3：中等度（平均スコアが2.5点以上3.5点未満）、4：重度（平均スコアが3.5点以上）と定義。
sPGA (0/1) 達成率	sPGAスコアがベースラインから2以上改善し、0又は1となった被験者の割合
sPGA (0) 達成率	sPGAスコアが0となった被験者の割合
ss-PGA スコア	頭皮の紅斑、肥厚、鱗屑の症状を0（無症状）から4（重度）の5段階で評価したスコア
ss-PGA (0/1) 達成率	ベースラインのss-PGAスコアが3以上であった被験者を対象に、ss-PGAスコアがベースラインから2以上改善し、0又は1となった被験者の割合
PSSI スコア	頭皮病変の重症度を紅斑、硬結及び落屑について各々0（無症状）から4（最も重症）で評価した合計に頭皮病変の面積を表す整数（0〔10%未満〕～6〔90%～100%〕）を乗じて算出するスコア
PSSI 90 達成率	PSSIスコアがベースラインから90%以上改善した被験者の割合
PGA-F スコア	爪床及び爪母の徴候を0（無症状）から4（重度）でスコア付けし、爪床又は爪母のスコアのうち、より高いスコアを総スコアとする。
PGA-F (0/1) 達成率	ベースラインのPGA-Fスコアが3以上であった被験者を対象に、PGA-Fスコアがベースラインから2ポイント以上改善し、0又は1を達成した被験者の割合
pp-PGA スコア	掌蹠病変を全体的な重症度に基づいて、0（無症状）から4（重度）で評価したスコア
pp-PGA (0/1) 達成率	ベースラインのpp-PGAスコアが3以上であった被験者を対象に、pp-PGAスコアが2ポイント以上改善し0又は1を達成した被験者の割合
pp-PASI	右手掌、左手掌、右足底、左足底の4部位に区分し、各部位について紅斑、硬結及び鱗屑の重症度を0（無症状）、1（軽度）、2（中等度）、3（重度）又は4（極めて重度）での5段階で評価し総和した症状スコアに、各部位における病変面積の占有割合に応じたスコア（0：なし、1：1～9%、2：10～29%、3：30～49%、4：50～69%、5：70～89%、6：90～100%）及び掌蹠表面積（各手掌20%、各足底30%）を乗じ、総和したスコア（最大値72.0）
PSSD 症状スコア	5つの症状（かゆみ、痛み、刺痛感、灼熱感、皮膚のつっぱり感）の過去24時間の重症度を0（症状なし）から10（想像しうる最悪の症状）のスケールで毎日評価し、過去7日間の各症状の平均スコアを10倍したスコア（最大値100）
PSSD-0 達成率	ベースラインのPSSD症状スコアが1以上の被験者を対象に、PSSD症状スコアが0を達成した被験者の割合
SF-36 PCS	疾患非特異的な健康関連QOL尺度である計36項目の質問票（SF-36）の、身体的側面に関する要約スコア（範囲0～100：高値ほど健康状態が良い）
SF-36 MCS	疾患非特異的な健康関連QOL尺度である計36項目の質問票（SF-36）の、精神的側面に関する要約スコア（範囲0～100：高値ほど健康状態が良い）
DLQI	患者本人による、過去1週間の症状及び感覚、日常活動、余暇、仕事、学校、対人関係、治療に関する10の質問票。各項目を0（全くない）～3（非常に）で評価したスコア。合計スコアは、0（QOLに悪影響なし）～30（最大限の悪影響）であり、0～1：被験者の生活に全く影響しない、2～5：小さな影響、6～10：中等度の影響、11～20：大きな影響、21～30：非常に大きな影響である
DLQI (0/1) 達成率	ベースラインのDLQIが2以上であった被験者を対象に、DLQIが0又は1となった被験者の割合
BSA スコア	皮疹が体表面積に占める割合
GIS	GPP及びEP患者について全身症状の変化を医師が評価し、ベースラインの症状と比較して1：寛解、2：改善、3：不変、4：悪化に分類する
JDA 総スコア	GPP患者について、皮膚症状（紅斑面積、膿疱を伴う紅斑面積、浮腫面積）の各項目を0～3、全身症状及び検査所見（発熱、白血球数、CRP、血清アルブミン）の各項目を0～2で評価し、総スコア（0～17）を算出した。重症度は総スコアにより、0～6：軽症、7～10：中等症、11～17：重症である。

7.R.2 項に記載した各事象の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
感染症	感染症および寄生虫症 (SOC)
重篤な感染症	感染症および寄生虫症 (SOC) に含まれる重篤な有害事象
日和見感染症	申請者が選択した、アクチノマイセス属、アクロモバクター属、アシネトバクター属、エルシニア属、カプノサイトファーガ属、スフィンゴモナス属、デルフチア属、ノカルジア属、パークホルデリア属、プロビデンシア属、マイコバクテリウム属及びリステリア属の細菌、サイトメガロウイルス、ポリオマウイルス、パルボウイルス、BK ウイルス、JC ウイルス、真菌、寄生虫、原虫、微孢子虫及びプロトテカによる感染に関連する事象、並びに類丹毒性敗血症 (PT)、口腔内毛様白斑症 (PT) 及びカポジ水痘様発疹 (PT)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	ニューモシスチス・イロペチイ肺炎 (PT)
活動性結核	結核感染 (HLT) を基に Infection Adjudication Committee が判断
潜在性結核	結核感染 (HLT) を基に Infection Adjudication Committee が判断
真菌感染症	真菌感染症 (HLGT)
カンジダ感染	カンジダ感染 (HLT)
白癬感染	白癬感染 (HLT)
带状疱疹	先天性水痘感染症、播種性水痘、播種性水痘带状疱疹ワクチンウイルス感染、播種性水痘带状疱疹ウイルス感染、陰部带状疱疹、出血性水痘症候群、带状疱疹、皮膚播種性带状疱疹、神経合併症を伴う带状疱疹感染、带状疱疹性髄膜炎、带状疱疹性髄膜脳炎、带状疱疹性髄膜脊髄炎、带状疱疹性髄膜神経根炎、带状疱疹性壊死性網膜炎、耳带状疱疹、带状疱疹性咽頭炎、带状疱疹再燃、ヘルペス性神経根障害、眼带状疱疹、水痘、水痘性角膜炎、ワクチン接種後の水痘、水痘带状疱疹性胃炎、水痘带状疱疹性食道炎、水痘带状疱疹性肺炎、水痘带状疱疹性敗血症、水痘带状疱疹性ウイルス感染 (いずれも PT)
単純ヘルペス	ヘルペスウイルス感染 (HLT)、ただし、PT に「zoster」を含む事象を除く。
上気道感染	上気道感染 (HLT)
インフルエンザ	鳥インフルエンザ、H1N1 インフルエンザ、H2N2 インフルエンザ、H3N2 インフルエンザ、インフルエンザ、A 型インフルエンザウイルス検査、A 型インフルエンザウイルス検査陽性、B 型インフルエンザウイルス検査、B 型インフルエンザウイルス検査陽性、C 型インフルエンザウイルス検査、C 型インフルエンザウイルス検査陽性、インフルエンザウイルス検査、インフルエンザウイルス検査陽性、インフルエンザ性肺炎 (いずれも PT)
悪性腫瘍	悪性腫瘍 (SMQ)
Extended MACE	CV 事象による死亡、非致死性の心筋梗塞及び脳卒中並びに入院を要する不安定狭心症
静脈の塞栓および血栓	静脈の塞栓および血栓 (SMQ、広域)
VTE	画像検査、臨床徴候及び症状により確認された深部静脈血栓症、又は臨床徴候、症状及び画像検査 (CT 血管造影等) により確認された肺血栓塞栓症
末梢動脈疾患	アテローム性動脈硬化症、塞栓症又は血栓症による動脈閉塞で、血行再建を必要とする急性又は亜急性の虚血症状を来すもの
CPK 増加	血中クレアチンホスホキナーゼ増加 (PT)
横紋筋融解症/ミオパチー	横紋筋融解症/ミオパチー (SMQ、狭域)
精神障害	精神障害 (SOC)
うつ病	うつ病 (自殺/自傷を除く) (SMQ、狭域)
自殺/自傷	自殺/自傷 (SMQ)
過敏症	過敏症 (SMQ、狭域)
アナフィラキシー反応	アナフィラキシー反応 (SMQ、狭域)
間質性肺疾患	間質性肺疾患 (SMQ、狭域)
好中球数減少	好中球数減少 (PT)
リンパ球数減少	リンパ球数減少 (PT)
ヘモグロビン値減少	ヘモグロビン減少 (PT)
貧血	貧血、鉄欠乏性貧血、ビタミン B12 欠乏性貧血、正球性貧血、ヘマトクリット減少、ヘモグロビン減少、グリコヘモグロビン異常 (いずれも PT)
消化管穿孔	消化管の穿孔 (SMQ、狭域)
肝機能障害	薬剤に関連する肝障害—包括的検索 (SMQ)

以上

審査報告 (2)

令和4年8月15日

申請品目

[販売名] ソーティクツ錠 6 mg
[一般名] デュークラバシチニブ
[申請者] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社
[申請年月日] 令和3年11月12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。

1.1 有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の安全対策について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の安全対策に関する機構の判断は専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 本剤投与時の感染症の発現に対して、内科と連携しながら定期的な検査を行い、特に高齢者には注意しながら使用する必要がある。なお、既存の乾癬に対する生物製剤の使用経験から、標的分子が異なる薬剤では、安全性プロファイルの傾向に多少の違いがあると考えられている点も考慮し、製造販売後の調査等により集積した本剤の安全性情報等に基づき、将来的には、添付文書における注意喚起の表現を再検討できる可能性もあると考える。
- 臨床試験における検討例数が非常に限られている GPP 及び EP について、有効性及び安全性の検討には限界があり、製造販売後の調査等において一定の安全性及び有効性の情報が得られる計画とすべきである。

機構は、審査報告(1)に記載したとおり、本剤の効能・効果は「既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症」と設定し、更に添付文書の効能・効果に関連する注意の項において、乾癬治療薬である生物製剤における注意喚起と同様に、光線療法を含む既存の全身療法(生物製剤を除く)等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者に使用する旨を注意喚起することが適切と判断した。

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の安全対策について」の項における検討及び専門協議での議論等を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表72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73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の調査等の実施を申請者に指示した。

表 72 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
<ul style="list-style-type: none"> 重篤な感染症 	<ul style="list-style-type: none"> 悪性腫瘍 心血管系事象 静脈血栓塞栓症 横紋筋融解症、ミオパチー B型肝炎ウイルスの再活性化 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 73 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
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 特定使用成績調査 製造販売後データベース調査（重篤な感染症、悪性腫瘍） 製造販売後臨床試験（IM011-075 試験）^{a)} 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供

a) 本剤の承認取得後に、IM011-075 試験を製造販売後臨床試験に切り替えて継続する。

申請者は、以下のとおり説明した。

表 74 のとおり、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者を対象に、観察期間を 52 週間、目標例数を 300 例とする特定使用成績調査を実施する。また、乾癬患者における本剤と生物製剤処方後の重篤な感染症及び悪性腫瘍の発現リスクを、製造販売後データベース調査により比較検討する。

表 74 特定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長期投与時の安全性及び有効性の確認
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症患者
観察期間	52 週間
予定症例数	300 例（安全性解析対象症例として）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項（重篤な感染症、悪性腫瘍、心血管系事象、静脈血栓塞栓症、横紋筋融解症・ミオパチー、B型肝炎ウイルスの再活性化） 患者背景（年齢、性別、身長、体重、罹病期間、既往歴・合併症等） 乾癬に関する前治療歴 併用薬剤／併用療法 有害事象 有効性

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。なお、製造販売後データベース調査による情報収集の手法等の詳細を引き続き検討し、適切な計画に基づいて当該調査を実施する必要があると考える。

1.2 小児開発について

申請者は、小児乾癬患者を対象とした本薬の臨床試験を計画中である。

機構は、小児における乾癬の罹患状況等を踏まえると、小児患者に対する本薬の開発の意義はあり、小児患者を対象とした臨床試験を実施する申請者の方針は妥当と考える。

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・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。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・効果]

既存治療局所療法で効果不十分な下記疾患~~尋常性乾癬~~
尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症

(申請時より下線部追加、取消線部削除)

[用法・用量]

通常、成人にはデュークラバシチニブとして1回6mgを1日1回経口投与する。

(申請時より変更なし)

[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
A/G	Albumin to globulin	アルブミン/グロブリン
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
BCRP	Breast-cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	Twice daily	1日2回
BMP6	Bone morphogenetic protein 6	骨形成タンパク質6
BMPR2	Bone morphogenetic protein receptor 2	骨形成タンパク質受容体2
BOCF	Baseline observation carried forward	—
BSA	Body surface area	体表面積
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩輸送ポンプ
CASPAR	Classification criteria for psoriatic arthritis	—
C _{avg,ss}	Average drug concentration at steady state	定常状態における平均濃度
CD	Cluster of differentiation	表面抗原分類
CES	Carboxylesterase	カルボキシルエステラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
C _{min,ss}	Minimum drug concentration at steady state	定常状態における最低濃度
COVID	Coronavirus	—
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
C-SSRS	Columbia-suicide severity rating scale	—
CV	Cardiovascular	心血管系
CYP	Cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	Dimethylsulfoxide	ジメチルスルホキシド
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過速度
EP	Erythrodermic psoriasis	乾癬性紅皮症
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ESRDH	End-stage renal disease subjects requiring hemodialysis	血液透析を必要とする末期腎不全患者
F	Absolute bioavailability	絶対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full analysis set	—
GIS	Global improvement scores	—
GPP	Generalized pustular psoriasis	汎発型膿疱性乾癬
GSK3β	Glycogen synthase kinase 3 beta	グリコーゲン合成酵素キナーゼ 3β
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HLGT	High level group term	高位グループ語
HOBt	1-hydroxybenzotriazole hydrate	—

略語	英語	日本語
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HTL	High level term	高位語
IC ₅₀	Concentration required for 50% inhibition	50%阻害濃度
IFI44	Interferon induced protein 44	—
IFI44L	Interferon induced protein 44 like	—
IFIT	Interferon induced protein with tetratricopeptide repeats (gene)	—
IFN	Interferon	インターフェロン
Ig	Immunoglobulin	免疫グロブリン
IL	Interleukin	インターロイキン
IP-10	Interferon gamma-inducible protein 10	—
JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
JDA	Japanese Dermatological Association	日本皮膚科学会
KLH	Keyhole limpet hemocyanin	キーホールリンペットヘモシアニン
LC-MS/MS	Liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー質量分析
LOCF	Last observation carried forward	—
MACE	Major adverse cardiovascular event	主要心血管イベント
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	多剤・毒性化合物排出タンパク
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MPE	Mean photo effect	—
MPSK1	Myristoylated and palmitoylated serine/threonine kinase 1	—
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性タンパク
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
MX1	MX dynamin like GTPase 1	—
NK	Natural killer	ナチュラルキラー
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完
NTCP	Sodium-taurocholate cotransporting polypeptide	タウロコール酸ナトリウム共輸送ポリペプチド
NZB/W	F1 hybrid of New Zealand black x New Zealand white mice strains	ニュージーランド黒色種 (NZB) マウスとニュージーランド白色種 (NZW) マウスを交配させた系統
NZW	New Zealand White	ニュージーランド白色種
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OC	Observed cases	—
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PASI	Psoriasis area and severity index	—
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell(s)	末梢血単核球
PDE4	Phosphodiesterase 4	ホスホジエステラーゼ 4
PEG	Polyethyleneglycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P糖タンパク
PHQ-8	Patient health questionnaire depression scale	—

略語	英語	日本語
PIF	Photo irritation factor	—
PKR	Protein kinase R	—
PT	Preferred term	基本語
PTP	Press through packaging	—
QD	Once daily	1日1回
QOD	Every other day	2日に1回
RDW	Red blood cell distribution width	赤血球粒度分布幅
RET	Rearranged during transfection (a tyrosine kinase)	—
RSAD2	Radical S-adenosyl methionine domain containing 2	—
SD	Sprague Dawley	—
SIB	Suicidal ideation and behavior	自殺念慮及び自殺行動
SMAD	Proteins with homology to C. elegans Sma and Drosophila mothers against decapentaplegic (Mad) proteins	—
SMQ	Standardised MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
sPGA	Static physician's global assessment	医師による静的総合評価
ss-PGA	Scalp-specific physician's global assessment	—
STAT	Signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達兼転写活性因子
t _{1/2}	Apparent elimination half life	見かけの消失半減期
Tg rasH2	CByB6F1/Tg rasH2	—
T _H	T helper cells	ヘルパーT細胞
t _{max}	Time to reach C _{max}	最高濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
TPGS	d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate	d-α-トコフェリルポリエチレングリコール 1000 コハク酸
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
TYK2	Tyrosine kinase 2	チロシンキナーゼ 2
TYRO3	Protein tyrosine kinase 3	—
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase	ウリジン 5'-二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet	紫外線
V _{ss}	Steady-state volume of distribution	定常状態分布容積
VTE	Venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
V _{z/F}	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
ウパダシチニブ	—	ウパダシチニブ水和物
機構	—	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
トファシチニブ	—	トファシチニブクエン酸塩
本剤	—	ソーティクツ錠 6 mg
本薬	—	デュークラバシチニブ

※生物製剤の一般名については、（遺伝子組換え）を省略して記載した。