

審議結果報告書

令和7年3月4日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] オテズラ錠10mg、同錠20mg、同錠30mg
[一般名] アプレミラスト
[申請者名] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和6年5月10日

[審議結果]

令和7年2月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は4年とされた。

[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7年2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] オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
[一般名] アプレミラスト
[申請者] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和6年5月10日
[剤形・含量] 1錠中にアプレミラスト 10 mg、20 mg 又は 30 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱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、以下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。

[効能又は効果]

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

乾癬性関節炎

局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症

局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍

(下線部追加)

[用法及び用量]

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

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

(変更なし)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

令和7年1月24日

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

申請品目

- [販売名] オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
[一般名] アプレミラスト
[申請者] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和6年5月10日
[剤形・含量] 1錠中にアプレミラスト 10 mg、20 mg 又は 30 mg を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

乾癬性関節炎

局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症

局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

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

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

(変更なし)

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略4

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
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	20
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	20
10. その他.....	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg 及び同錠 30 mg（以下、「本剤」）の有効成分であるアプレミラスト（以下、「本薬」）は、細胞内セカンドメッセンジャーである環状ヌクレオチド（cAMP、cGMP）を分解する環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ（PDE）ファミリーのうち、主に免疫細胞、平滑筋細胞、神経細胞等に発現して cAMP を分解する PDE4 を阻害する作用を有する。本薬は PDE4 を阻害することにより、cAMP-PKA-CREB 経路を活性化し、NF- κ B の活性化を抑制し、免疫細胞での炎症性サイトカイン産生を調節することが示唆されている。本邦において、本剤は 2016 年 12 月に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」及び「乾癬性関節炎」、2019 年 9 月に「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」の効能・効果で承認されている。

掌蹠膿疱症（PPP）は、手掌及び足底に紅斑、小水疱、膿疱、痂皮及び鱗屑が限局して発現する慢性炎症性皮膚疾患である（J Dermatol Sci 2020; 98: 13-9）。典型的な皮膚病変は、手掌では中央部や拇指球に、足底では足弓部や踵部及び足縁に、直径 1～5 mm の無菌性のそう痒を伴う小水疱が多発し、膿疱化水疱、膿疱化し、炎症を繰り返すうちに、紅斑、鱗屑、肥厚、痂皮及び亀裂がみられるようになる。本邦における PPP の有病率は 0.12% と推計されており、主な合併症として PPP 患者の 10～30% で掌蹠膿疱症性骨関節炎（PAO）が報告されている。PPP の病因は不明であるが、発症又は症状悪化には、病巣感染、喫煙等が関与すると考えられている（日皮会誌 2022; 132: 2055-113）。

PPP の治療においては、禁煙等の生活指導や感染病巣の除去を行った上で、対症療法として第一に副腎皮質ステロイド外用剤（TCS）、ビタミン D₃ 誘導體製剤の外用療法が行われ、効果不十分な場合には光線療法やエトレチナート等の内服療法が行われる。また、これらの治療で効果不十分な場合には、生物製剤による治療が考慮される（日皮会誌 2022; 132: 2055-113）。本邦では、PPP に対する生物製剤として抗ヒト IL-23 p19 抗体であるグセルクマブ及びリサンキズマブ、並びに抗ヒト IL-17 受容体 A 抗体であるプロダルマブが承認されている。

PPP 患者では、血中の TNF- α 、IL-17 及び IL-22 が増加し、病変部において IL-8、IL-17 等の炎症性サイトカインの発現が亢進していることが報告されている（Exp Dermatol 2011; 20: 845-7）。本剤の PDE4 阻害作用により、PPP の病態形成に関与するこれらの炎症性サイトカインの産生を抑制することで治療効果を示すことを期待し、本剤の開発が進められた。

本邦では、本剤の PPP に対する臨床開発は 2019 年 10 月から開始され、今般、国内臨床試験成績に基づき製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

なお、2024 年 3 月現在、本剤は、欧米を含む 50 以上の国又は地域において承認されているが、海外において本剤の PPP に対する開発は行われていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

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

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「毒性に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

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

6.2 臨床薬理試験

評価資料として PPP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（20200195 試験）の成績が提出された。なお、本剤の投与量は本薬としての用量を記載する。

6.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.2-3：20200195 試験＜2022年3月～2024年6月＞）

PPP 患者に本剤 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与（7.2.1 項参照）したときの投与 8、16 及び 52 週時の血漿中本薬トラフ濃度（平均値±標準偏差（例数）、以下同様）は、それぞれ 169 ± 99.1 ng/mL（50 例）、 192 ± 110 ng/mL（49 例）及び 180 ± 110 ng/mL（48 例）¹⁾であり、投与 8 週までに定常状態に達することが示唆された。

また、PPP 患者の定常状態における血漿中本薬トラフ濃度は、既承認の適応症である乾癬及びベーチェット病の日本人患者に本剤 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの定常状態における血漿中本薬トラフ濃度（それぞれ 135 ± 92.9 ng/mL（20 例）²⁾及び 103 ± 54.8 ng/mL（7 例）³⁾）と比較して顕著な違いは認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の PPP 患者への臨床使用において、臨床薬理の観点から新たな懸念は示されていないと判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表 1 に示す 2 試験の成績が提出された。

¹⁾ プラセボ対照期に本剤群に割り付けられ、実薬投与期に本剤の投与を継続した患者の血漿中本薬トラフ濃度

²⁾ 尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象とした国内第Ⅱ相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）において、日本人患者に本剤 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 20 週時の血漿中本薬トラフ濃度

³⁾ 口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（CC-10004-BCT-002 試験）において、日本人患者に本剤 30 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの投与 16 週時の血漿中本薬トラフ濃度

表1 有効性及び安全性に関する臨床試験

相	試験名	実施地域	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
II	CC-10004-PPP-001 (20200055) 試験	国内	外用療法で効果不十分な PPP 患者	①46 例 ②44 例	①本剤 30 mg を 1 日 2 回経口投与 ^{a)} ②プラセボを 1 日 2 回経口投与 ^{b)}	有効性・安全性 【投与 16 週時の PPPASI 50 達成率】
III	20200195 試験	国内	外用療法で効果不十分な PPP 患者	①88 例 ②88 例	①本剤 30 mg を 1 日 2 回経口投与 ^{a)} ②プラセボを 1 日 2 回経口投与 ^{b)}	有効性・安全性 【投与 16 週時の PPPASI 50 達成率】

- a) 投与 1 日目は 10 mg を午前 1 回、2 日目は 10 mg を午前 1 回及び午後 1 回、3 日目は 10 mg を午前 1 回及び 20 mg を午後 1 回、4 日目は 20 mg を午前 1 回及び午後 1 回、5 日目は 20 mg を午前 1 回及び 30 mg を午後 1 回、6 日目は以降は 30 mg を 1 日 2 回投与
- b) 投与 16 週以降は本剤 30 mg を 1 日 2 回経口投与^{a)}

7.1 第II相試験

7.1.1 国内第II相試験 (CTD 5.3.5.1.1-1 : CC-10004-PPP-001 (20200055) 試験<2019年10月~2021年6月>)

TCS 又はビタミン D₃ 誘導体制剤による外用療法で効果不十分な中等症から重症の膿疱・小水疱を有する日本人 PPP 患者 (表 2) (目標症例数 86 例 (各群 43 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で実施された。

表2 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 20 歳以上 スクリーニングの 24 週間以上前に、以下の a)~c) の診断基準を満たし PPP と診断されている (掌跖外病変及び PAO の有無は問わない) <ol style="list-style-type: none"> 手掌又は足底に無菌性膿疱を有する 疾患の進行に伴い水疱から膿疱化水疱を経て膿疱へ転じる 同皮膚病変部位で慢性的な経過を示し、再発を繰り返す スクリーニング及びベースライン時の PPPASI 総スコアが 12 以上かつ手掌又は足底に中等症又は重症の膿疱/小水疱を認める (PPPASI 重症度スコアが 2 以上) TCS 又はビタミン D₃ 誘導体制剤による外用療法で効果が不十分 (24 週間の治療期間中に同じ病変で再発と寛解を繰り返す) 試験期間中、生活習慣 (例: 運動、食事、喫煙) を極端に変えないことに同意する <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 尋常性乾癬と診断されている 手掌及び足底以外の身体部位に膿疱性乾癬 (PPP 由来のものを除く) が認められる スクリーニング期間中に PPPASI 総スコアの 5 以上の改善が認められた ベースラインの 24 週間以内に病巣感染の治療 (例: 扁桃摘出術、歯科治療) を受けた スクリーニング時に治療が必要な歯周炎に罹患している 慢性、再発性若しくは繰り返される急性の扁桃炎又は副鼻腔炎を有し、1 カ月以上の治療を必要とする PPP に影響を及ぼす可能性のある、以下の薬剤又は治療法を使用している又は使用予定がある <ul style="list-style-type: none"> ベースライン前 2 週以内の外用療法 (例: TCS、ビタミン D₃ 誘導体制剤等。ただし、保湿外用剤を除く) 及び顆粒球・単球吸着除去療法 ベースライン前 4 週以内の光線療法及び全身療法 (例: 副腎皮質ステロイド、ヤヌスキナーゼ阻害薬等) ベースライン前一定期間内の全身性レチノイド (エトレチナート等) の使用 (患者ごとに除外期間が設定された (妊娠可能な女性: ベースライン前 2 年以内、妊娠可能でない女性: ベースライン前 4 週以内、男性: ベースライン前 6 カ月以内)) ベースライン前 12 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の TNF-α 又は IL-17 阻害剤 ベースライン前 24 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の IL-12 又は IL-23 阻害剤 ベースライン前 4 週以内に PAO に対する全身療法 (例: ビスホスホネート系薬剤、メトトレキサート、シクロスポリン等の免疫抑制剤、生物製剤 (抗 IL-1 抗体等))。ただし、一定用量での NSAIDs の使用を除く) を受けた

本試験は、プラセボ対照期 (16 週間) 及び実薬投与期 (16 週間) から構成された。

プラセボ対照期の用法・用量は、漸増投与法により投与を開始し、本剤 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 16 週間経口投与⁴⁾することとされた。実薬投与期では、プラセボ対照期での盲検性は維持され、用法・

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

用量は、プラセボ対照期にプラセボ群であった患者は漸増投与法により投与を開始して本剤 30 mg を 1 日 2 回投与⁴⁾し、本剤群であった患者は、見かけ上用量漸増の形式の下、本剤 30 mg を 1 日 2 回継続投与することとされた。

プラセボ対照期では、PPP に対する保湿外用剤の使用（規定来院前 24 時間以内を除く）、PAO に対する一定用量の NSAIDs の使用及び病巣感染に対する治療（非侵襲的な歯科治療（歯周病治療のための歯石除去等）、試験開始後の新規の歯膿瘍や虫歯に対する歯科治療、急性の扁桃炎や副鼻腔炎に対する 1 カ月未満の治療）の併用が可能とされた。実薬投与期では、プラセボ対照期で併用可能とされた治療に加え、PPP に対する外用療法及び光線療法の併用並びに PAO に対して使用される NSAIDs の用量調節が可能とされた。

無作為化され⁵⁾、治験薬の投与を 1 回以上受けた 90 例（本剤群 46 例、プラセボ群 44 例）全例が安全性解析対象集団及び ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析集団とされた。

プラセボ対照期における試験中止例は、プラセボ群 6.8%（3/44 例）に認められ、中止理由はいずれも有害事象であった。

有効性の主要評価項目である、投与 16 週時の PPPASI 50 達成率（定義は 10 項参照）は表 3 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められた。

表 3 有効性の主要評価項目の成績（ITT 集団、NRI）

	本剤群（46 例）	プラセボ群（44 例）
投与 16 週時の PPPASI 50 達成率	78.3 (36/46)	40.9 (18/44)
プラセボ群との差 [90%信頼区間] p 値 ^{a)}	37.4 [21.6, 53.1] 0.0003	

%（例数）、欠測はノンレスポnderとされた。

a) 有意水準両側 10%、カイ二乗検定

プラセボ対照期における有害事象は、本剤群 82.6%（38/46 例）、プラセボ群 70.5%（31/44 例）に認められ、主な有害事象は表 4 のとおりであった。

死亡及び重篤な有害事象は、認められなかった。

投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 6.8%（3/44 例）に認められた。

副作用は、本剤群 58.7%（27/46 例）、プラセボ群 18.2%（8/44 例）に認められた。

表 4 いずれかの群で 5%以上に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）

有害事象	本剤群（46 例）	プラセボ群（44 例）
下痢	12 (26.1)	6 (13.6)
腹部不快感	7 (15.2)	1 (2.3)
悪心	6 (13.0)	2 (4.5)
頭痛	6 (13.0)	0
上咽頭炎	5 (10.9)	2 (4.5)
軟便	5 (10.9)	2 (4.5)
接触皮膚炎	5 (10.9)	1 (2.3)
湿疹	3 (6.5)	5 (11.4)
食欲減退	3 (6.5)	0
毛包炎	1 (2.2)	4 (9.1)

例数 (%)

MedDRA ver.23.1

⁵⁾ ベースライン時の PPPASI 総スコア（20 以下、21 以上 30 以下、31 以上）及び病巣感染の有無が層別因子とされた。

全投与期間の本剤投与例⁶⁾における有害事象は、83.9% (73/87 例) に認められ、主な有害事象は下痢 21.8% (19/87 例)、腹部不快感 14.9% (13/87 例)、頭痛、接触性皮膚炎及び上咽頭炎各 11.5% (10/87 例)、悪心 10.3% (9/87 例)、掌蹠膿疱症及び軟便各 9.2% (8/87 例)、湿疹及び膿疱性骨関節炎各 6.9% (6/87 例) であった。

死亡及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

重篤な有害事象は、3.4% (3/87 例 (COVID-19 肺炎、腹膜炎、便秘/腸の軸捻転各 1 例)) に認められ、このうち 1 例 (腹膜炎) は、治験薬との因果関係が否定されなかった。

副作用は、51.7% (45/87 例) に認められた。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2-1、5.3.5.1.2-3 : 20200195 試験<2022年3月~2024年6月>)

外用療法で効果不十分な中等症から重症の膿疱・小水疱を有する日本人 PPP 患者 (表 5) (目標症例数 170 例 (各群 85 例)⁷⁾) を対象に、プラセボに対する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で実施された。

表 5 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 18 歳以上 スクリーニングの 24 週間以上前に、以下の a)~c) の診断基準を満たし PPP と診断されている (PAO の有無は問わない) <ol style="list-style-type: none"> a) 手掌又は足底に無菌性膿疱を有する b) 疾患の進行に伴い水疱から膿疱化水疱を経て膿疱へ転じる c) 少なくとも 6 カ月以上同皮膚病変部位で慢性的な経過を示し、再発を繰り返す スクリーニング及びベースライン時の PPPASI 総スコアが 12 以上かつ手掌又は足底に中等症又は重症の膿疱/小水疱を認める (PPPASI 重症度スコアが 2 以上) 外用療法で効果が不十分 (24 週間の治療期間中に同じ病変で再発と寛解を繰り返す) 治験期間中、生活習慣 (例: 運動、食事、喫煙) を極端に変えないことに同意する <p><主な除外基準></p> <ol style="list-style-type: none"> 尋常性乾癬と診断されている 手掌及び足底以外の身体部位に膿疱性乾癬 (PPP 由来のものを除く) が認められる スクリーニング期間中に PPPASI 総スコアの 5 以上の改善が認められた ベースラインの 24 週間以内に病巣感染の治療 (例: 扁桃摘出術、歯科治療) を受けた 治療が必要な歯周炎に罹患している 慢性、再発性若しくは繰り返される急性の扁桃炎又は副鼻腔炎を有し、4 週間以上の治療を必要とする 以下の薬剤又は治療法を使用している又は使用予定がある <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースライン前 2 週以内の PPP や有効性評価に影響を及ぼす可能性のある外用療法 (保湿外用剤を除く) 及び顆粒球・単球吸着除去療法 ・ ベースライン前 4 週以内の光線療法及び PPP や有効性評価に影響を及ぼす可能性のある全身療法並びに PAO に対する全身療法 (一定用量での NSAIDs の使用を除く) ・ ベースライン前一定期間内の全身性レチノイド (エトレチナート等) の使用 (患者ごとに除外期間が設定された (妊娠可能な女性: ベースライン前 2 年以内、妊娠可能な女性でない女性: ベースライン前 4 週以内、男性: ベースライン前 6 カ月以内)) ・ ベースライン前 12 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の TNF-α 又は IL-17 阻害剤 ・ ベースライン前 24 週以内又は半減期の 5 倍以内のいずれか長い方の期間内の IL-12 又は IL-23 阻害剤

本試験は、プラセボ対照期 (16 週間) 及び実薬投与期 (36 週間) から構成された。

プラセボ対照期の用法・用量は、漸増投与法により投与を開始し、本剤 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 16 週間経口投与⁴⁾することとされた。実薬投与期では、プラセボ対照期での盲検性は維持され、用

⁶⁾ 本剤が投与されたすべての患者集団 (プラセボ対照期でプラセボに割り付けられ、投与 16 週時に本剤投与に切り替えられた患者を含む)

⁷⁾ 20200055 試験成績を参考に、主要評価項目である投与 16 週時の PPPASI 50 達成率の本剤群及びプラセボ群における期待値をそれぞれ 65% 及び 40% と仮定した場合、有意水準両側 5% の下、5% の脱落を考慮した上で 90% の検出力を確保するために必要な例数は 1 群 85 例と算出され、目標症例数は 170 例 (各群 85 例) と設定された。

法・用量は、プラセボ対照期にプラセボ群であった患者は漸増投与法により投与を開始して本剤 30 mg を 1 日 2 回投与⁴⁾し、本剤群であった患者は、見かけ上用量漸増の形式の下、本剤 30 mg を 1 日 2 回継続投与することとされた。

プラセボ対照期では、PPP に対する保湿外用剤の使用、PAO に対する一定用量の NSAIDs の使用及び病巣感染に対する治療として非侵襲的な歯科治療（歯周病治療のための歯石除去等）の併用が可能とされた。実薬投与期では、プラセボ対照期で併用可能とされた治療に加え、PPP に対する外用療法、光線療法及び全身性抗ヒスタミン薬の併用が可能とされた。

無作為化された 176 例⁸⁾（本剤群 88 例、プラセボ群 88 例）全例が ITT 集団とされ、ITT 集団が有効性解析対象集団とされた。また、無作為化され、治験薬が 1 回以上投与された 176 例（本剤群 88 例、プラセボ群 88 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

プラセボ対照期における中止例は、本剤群 2.3%（2/88 例）、プラセボ群 2.3%（2/88 例）に認められ、中止理由は有害事象（本剤群 1 例、プラセボ群 1 例）、患者の判断（プラセボ群 1 例）、その他（本剤群 1 例）であった。

有効性の主要評価項目である、投与 16 週時の PPPASI 50 達成率は表 6 のとおりであり、本剤群とプラセボ群との比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された。

表 6 有効性の主要評価項目の成績（ITT 集団、NRI-MI⁸⁾）

	本剤群（88 例）	プラセボ群（88 例）
投与 16 週時の PPPASI 50 達成率（%） [95%信頼区間]	67.8 [57.9, 77.6]	35.3 [25.3, 45.4]
プラセボ群との差 [95%信頼区間] ^{b)} p 値 ^{c)}	32.6 [18.7, 46.5] <0.0001	

a) 投与 16 週時より前に有効性の欠如若しくは有害事象により治験薬投与を中止した患者、又は投与 16 週時より前に併用禁止薬を使用した患者はノンレスポnderとされ、その他の理由による欠測は多重補完法により補完された。

b) ベースライン時の PPPASI 総スコア（20 以下、21 以上 30 以下、31 以上）及び病巣感染の有無を層別因子とした Mantel-Haenszel 法

c) 有意水準両側 5%、ベースライン時の PPPASI 総スコア（20 以下、21 以上 30 以下、31 以上）及び病巣感染の有無を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定

プラセボ対照期における有害事象は、本剤群で 71.6%（63/88 例）、プラセボ群で 48.9%（43/88 例）に認められ、主な有害事象は表 7 のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤群 1.1%（1/88 例、小脳出血）、プラセボ群 1.1%（1/88 例、仮性動脈瘤感染／急性心筋梗塞）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、本剤群 1.1%（1/88 例）、プラセボ群 1.1%（1/88 例）に認められた。

副作用は、本剤群 47.7%（42/88 例）、プラセボ群 9.1%（8/88 例）に認められた。

⁸⁾ ベースライン時の PPPASI 総スコア（20 以下、21 以上 30 以下、31 以上）及び病巣感染の有無が層別因子とされた。

表7 いずれかの群で5%以上に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）

有害事象	本薬群 (88 例)	プラセボ群 (88 例)
下痢	17 (19.3)	3 (3.4)
軟便	15 (17.0)	1 (1.1)
頭痛	10 (11.4)	2 (2.3)
悪心	10 (11.4)	1 (1.1)
湿疹	5 (5.7)	3 (3.4)
上咽頭炎	4 (4.5)	8 (9.1)
掌蹠膿疱症	4 (4.5)	5 (5.7)
背部痛	0	5 (5.7)
例数 (%)		MedDRA ver.27.0

全投与期間の本剤投与例における有害事象は、85.1%（148/174 例）に認められ、主な有害事象は下痢 17.8%（31/174 例）、上咽頭炎 16.1%（28/174 例）、悪心 13.2%（23/174 例）、軟便 12.6%（22/174 例）、頭痛 10.9%（19/174 例）、COVID-19 10.3%（18/174 例）、掌蹠膿疱症 6.9%（12/174 例）、湿疹 6.3%（11/174 例）であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、5.2%（9/174 例（白内障、脳梗塞／白内障、十二指腸穿孔、胆石症、変形性関節症、腎盂腎炎、急性腎盂腎炎、ウイルス感染及び小脳出血各 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、2.9%（5/174 例）に認められた。

副作用は、42.0%（73/174 例）に認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 開発計画について

申請者は、PPP 患者を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験（20200195 試験）の「対象患者」、「主要評価項目及び評価期間」及び「用法・用量」について、以下のように設定した旨を説明している。

● 対象患者について

PPP 治療においては、禁煙等の生活指導や感染病巣の除去を行った上で、対症療法として第一に TCS、ビタミン D₃ 誘導体制剤の外用療法が行われ、外用療法で効果不十分な場合には光線療法やエトレチナート等の内服療法が行われる。また、これらの治療で効果不十分な場合には、生物製剤による治療が考慮される（日皮会誌 2022; 132: 2055-113）。本剤は、外用療法で効果不十分な PPP 患者に対して使用する全身療法の一つとして位置付けられる薬剤になると考えたことから、20200195 試験では、本剤の想定される投与対象患者を考慮して、外用療法で効果不十分な中等症から重症の膿疱・小水疱を有する PPP 患者を対象とした。

● 主要評価項目及び評価時期について

PPPASI は、PPP の主要な症状である紅斑、膿疱・小水疱及び落屑・鱗屑の重症度及び病変面積に基づき、PPP の病勢を客観的に評価できる指標であり、PPP 患者を対象とした既承認の生物製剤等の臨床試験で使用されている（JAMA Dermatol 2018; 154: 309-16 等）。PPP 患者を対象とした他の薬剤の臨床試験では、主要評価項目として「PPPASI 総スコアのベースラインからの変化量」が設定されているものの、当該評価項目について臨床的に意義のある最小のプラセボとの効果差のコンセンサスは得られていない。乾癬の有効性評価に汎用されている評価指標（PASI 75/90 達成率等）を踏まえると、臨床的意義を説明

可能な PPP の有効性評価指標としては、PPPASI 総スコアの一定の改善を認めた患者の割合（PPPASI 50 達成率等）のような質的な評価指標が適切と考えられた。探索的試験として実施した本剤の国内第 II 相試験（20200055 試験）において、PPPASI 50 達成と QOL 改善との関連性が示唆された⁹⁾ことから、20200195 試験の主要評価項目は、PPPASI 50 達成率と設定した。

主要評価項目の評価時期は、PPP 患者を対象とした他の薬剤の臨床試験における評価時期を参考に 20200055 試験において投与 16 週時と設定したこと、また、当該試験において一定の有効性評価が可能であったことから、20200195 試験においても投与 16 週時と設定した。

● 用法・用量について

本剤の既承認適応症と同じ用法・用量で実施した 20200055 試験において、主要評価項目である投与 16 週時の PPPASI 50 達成率を含め、複数の有効性評価項目で、本剤投与によりプラセボを上回る改善傾向が認められ、安全性について明らかな懸念は認められなかったことから（7.1.1 項参照）、20200195 試験の用法・用量は、20200055 試験と同様、本剤 30 mg を 1 日 2 回投与と設定した。

機構は、20200195 試験の対象患者、主要評価項目及び評価時期並びに用法・用量に係る申請者の説明を了承し、20200195 試験成績を中心に、提出された臨床データパッケージにより PPP 患者に対する本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

7.R.2 有効性について

申請者は、PPP 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。

外用療法で効果不十分な中等症から重症の膿疱・小水疱を有する PPP 患者を対象とした 20200195 試験において、主要評価項目である投与 16 週時の PPPASI 50 達成率について、本剤群とプラセボ群との比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本剤の優越性が検証された（表 6）。また、副次評価項目を含む主な有効性評価項目（各評価項目の定義は 10 項参照）の成績は表 8 のとおりであり、いずれの評価項目及び評価時期にお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た。

表 8 主な有効性評価項目（20200195 試験、ITT 集団）

		本剤群 (88 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (88 例)
PPPASI 総スコア (DAO)			
ベースライン (投与 0 週時)		22.1±8.12 (88)	22.0±8.42 (88)
ベースラインからの 変化量	投与 2 週時	-7.62±6.29 (86)	-2.59±4.40 (87)
	投与 4 週時	-10.9±7.15 (87)	-4.39±5.46 (86)
	投与 8 週時	-12.3±7.61 (87)	-5.89±6.76 (87)
	投与 16 週時	-13.1±7.80 (87)	-6.72±9.08 (85)
	投与 24 週時	-14.9±7.44 (86)	-14.1±7.18 (86)
	投与 52 週時	-14.7±8.84 (84)	-14.4±7.17 (81)
PPPASI 50 達成率 (NRI)			
投与 2 週時		23.9 [15.4, 34.1] (21/88)	4.5 [1.3, 11.2] (4/88)
投与 4 週時		50.0 [39.1, 60.9] (44/88)	11.4 [5.6, 19.9] (10/88)
投与 8 週時		67.0 [56.2, 76.7] (59/88)	25.0 [16.4, 35.4] (22/88)
投与 16 週時		67.0 [56.2, 76.7] (59/88)	35.2 [25.3, 46.1] (31/88)
投与 24 週時		72.7 [62.2, 81.7] (64/88)	71.6 [61.0, 80.7] (63/88)
投与 52 週時		72.7 [62.2, 81.7] (64/88)	64.8 [53.9, 74.7] (57/88)

⁹⁾ 投与 16 週時の PPPASI 50 達成例及び非達成例において、DLQI のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差、以下同様）はそれぞれ -4.5±3.94 及び -2.5±4.58、患者によるそう痒に関する VAS 評価におけるベースラインからの変化量はそれぞれ -22.9±32.04 及び -13.6±27.68、患者による疼痛に関する VAS 評価におけるベースラインからの変化量はそれぞれ -22.2±26.59 及び -16.2±32.65 であった。

	本剤群 (88 例)	プラセボ/本剤群 ^{a)} (88 例)
PPPASI 75 達成率 (NRI)		
投与 2 週時	5.7 [1.9, 12.8] (5/88)	1.1 [0.0, 6.2] (1/88)
投与 4 週時	18.2 [10.8, 27.8] (16/88)	1.1 [0.0, 6.2] (1/88)
投与 8 週時	23.9 [15.4, 34.1] (21/88)	8.0 [3.3, 15.7] (7/88)
投与 16 週時	35.2 [25.3, 46.1] (31/88)	14.8 [8.1, 23.9] (13/88)
投与 24 週時	45.5 [34.8, 56.4] (40/88)	44.3 [33.7, 55.3] (39/88)
投与 52 週時	42.0 [31.6, 53.0] (37/88)	47.7 [37.0, 58.6] (42/88)
PPPASI 90 達成率 (NRI)		
投与 2 週時	0 [0.0, 4.1] (0/88)	0 [0.0, 4.1] (0/88)
投与 4 週時	5.7 [1.9, 12.8] (5/88)	0 [0.0, 4.1] (0/88)
投与 8 週時	8.0 [3.3, 15.7] (7/88)	0 [0.0, 4.1] (0/88)
投与 16 週時	9.1 [4.0, 17.1] (8/88)	3.4 [0.7, 9.6] (3/88)
投与 24 週時	18.2 [10.8, 27.8] (16/88)	20.5 [12.6, 30.4] (18/88)
投与 52 週時	18.2 [10.8, 27.8] (16/88)	22.7 [14.5, 32.9] (20/88)
PPSI 総スコア (DAO)		
ベースライン (投与 0 週時)	8.1±1.62 (88)	8.0±1.65 (88)
ベースラインからの 変化量	投与 2 週時	-1.8±1.55 (86)
	投与 4 週時	-2.9±1.90 (87)
	投与 8 週時	-3.6±2.10 (87)
	投与 16 週時	-3.7±1.97 (87)
	投与 24 週時	-4.5±1.87 (86)
	投与 52 週時	-4.6±2.31 (84)
PGA (0/1) 達成率 (NRI)		
投与 2 週時	2.3 [0.3, 8.0] (2/88)	0 [0.0, 4.1] (0/88)
投与 4 週時	6.8 [2.5, 14.3] (6/88)	2.3 [0.3, 8.0] (2/88)
投与 8 週時	13.6 [7.2, 22.6] (12/88)	3.4 [0.7, 9.6] (3/88)
投与 16 週時	17.0 [9.9, 26.6] (15/88)	6.8 [2.5, 14.3] (6/88)
投与 24 週時	21.6 [13.5, 31.6] (19/88)	23.9 [15.4, 34.1] (21/88)
投与 52 週時	25.0 [16.4, 35.4] (22/88)	25.0 [16.4, 35.4] (22/88)
DLQI 総スコア (DAO)		
ベースライン (投与 0 週時)	5.7±4.63 (88)	6.7±4.90 (88)
ベースラインからの 変化量	投与 8 週時	-2.1±3.45 (88)
	投与 16 週時	-2.3±3.79 (87)
	投与 24 週時	-2.7±3.55 (86)
	投与 52 週時	-2.4±3.88 (84)
患者による VAS 評価：PPP 症状 (そう痒) (DAO)		
ベースライン (投与 0 週時)	48.7±29.1 (88)	51.2±29.6 (88)
ベースラインからの 変化量	投与 2 週時	-14.2±20.7 (86)
	投与 4 週時	-18.2±22.9 (86)
	投与 8 週時	-17.7±23.3 (87)
	投与 16 週時	-18.1±25.2 (87)
	投与 24 週時	-21.5±29.0 (86)
	投与 52 週時	-19.1±29.7 (84)
患者による VAS 評価：PPP 症状 (疼痛) (DAO)		
ベースライン (投与 0 週時)	43.3±29.6 (88)	45.8±29.9 (88)
ベースラインからの 変化量	投与 2 週時	-19.3±29.7 (86)
	投与 4 週時	-22.5±25.5 (86)
	投与 8 週時	-21.7±27.0 (87)
	投与 16 週時	-19.2±29.4 (87)
	投与 24 週時	-21.8±29.9 (86)
	投与 52 週時	-18.8±30.9 (84)

ベースライン又はベースラインからの変化量：平均値±標準偏差 (例数)、達成率：% [95%信頼区間] (例数)

NRI：中間事象^{b)}発生後の値及び欠測をノンレスポンドーとして補完、DAO：観察されたデータをそのまま使用

a) 投与 16 週以降は本剤投与

b) 投与 16 週時より前の有効性の欠如若しくは有害事象による治験薬投与中止、又は投与 16 週時より前の併用禁止薬の使用

20200195試験の患者背景別の主要評価項目 (投与16週時のPPPASI 50達成率) の成績は表9のとおりであり、40歳未満の患者集団を除き、一貫して本剤群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。40歳未満の患者集団について、PGAスコアがベースラインから改善した患者の割合は本剤群で高かったこと (本剤群83.3% (5/6例)、プラセボ群42.9% (3/7例))、また20200055試験の部分集団解析では40歳未満の患者集団にお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たこと (40歳未満の部分集団における投与16週時のPPPASI 50達成率：本剤群75.0% (3/4例)、プラセボ群50.0% (2/4例))等を踏まえ

ると、20200195試験における当該結果は患者数が限られていたことが要因であると考えられ、本剤の有効性について年齢による明らかな違いは認められていないと考える。

表9 患者背景別の主要評価項目（投与16週時のPPPASI 50達成率）の成績（20200195試験、ITT集団、NRI/MI^{a)}）

		本剤群 (88例) ^{b)}	プラセボ群 (88例) ^{b)}
性別	男性	68.4 [43.4, 87.4] (19)	43.8 [19.8, 70.1] (16)
	女性	67.6 [56.4, 78.7] (69)	33.5 [22.5, 44.4] (72)
年齢	40歳未満	50.0 [11.8, 88.2] (6)	57.1 [18.4, 90.1] (7)
	40歳以上65歳未満	66.7 [52.9, 78.6] (57)	31.3 [19.6, 42.9] (61)
	65歳以上	74.5 [57.0, 92.0] (25)	40.1 [18.6, 61.6] (20)
BMI	25 kg/m ² 未満	73.8 [61.5, 86.0] (51)	38.7 [26.1, 51.4] (57)
	25以上30 kg/m ² 未満	60.0 [38.7, 78.9] (25)	25.1 [6.0, 44.2] (20)
	30 kg/m ² 以上	58.3 [27.7, 84.8] (12)	36.4 [10.9, 69.2] (11)
PPP罹病期間	2年未満	73.3 [54.1, 87.7] (30)	37.5 [21.1, 56.3] (32)
	2年以上6年未満	66.7 [46.0, 83.5] (27)	34.9 [16.5, 53.4] (26)
	6年以上10年未満	70.0 [34.8, 93.3] (10)	38.5 [13.9, 68.4] (13)
	10年以上	60.1 [38.7, 81.5] (21)	29.5 [7.8, 51.3] (17)
ベースライン時のPPPASI総スコア	20以下	65.8 [51.8, 79.8] (45)	40.0 [25.7, 54.4] (45)
	21以上30以下	71.4 [51.3, 86.8] (28)	36.7 [19.9, 56.1] (30)
	31以上	66.7 [38.4, 88.2] (15)	16.0 [-4.3, 36.3] (13)
ベースライン時の病巣感染	あり	64.4 [50.9, 76.4] (59)	31.7 [19.6, 43.8] (57)
	なし	74.6 [58.4, 90.7] (29)	42.0 [24.6, 59.4] (31)
ベースライン時の喫煙状況	あり	61.9 [45.6, 76.4] (42)	33.5 [19.2, 47.9] (42)
	なし（喫煙歴あり）	70.1 [52.8, 87.4] (28)	33.4 [14.5, 52.3] (24)
	なし（喫煙歴なし）	77.8 [52.4, 93.6] (18)	40.9 [20.7, 63.6] (22)
生物製剤による治療歴	あり	83.3 [35.9, 99.6] (6)	50.0 [11.8, 88.2] (6)
	なし	66.6 [56.3, 76.9] (82)	34.3 [24.0, 44.6] (82)
生物製剤以外の全身療法の治療歴	あり	65.0 [53.3, 76.8] (64)	36.9 [25.4, 48.4] (68)
	なし	75.0 [53.3, 90.2] (24)	30.0 [11.9, 54.3] (20)
ベースライン時のPAO	あり	61.5 [31.6, 86.1] (13)	43.8 [19.8, 70.1] (16)
	なし	68.8 [58.3, 79.4] (75)	33.5 [22.5, 44.4] (72)

% [95%信頼区間] (例数)

- a) 投与16週時より前に有効性の欠如若しくは有害事象により治験薬投与を中止した患者、又は投与16週時より前に併用禁止薬を使用した患者はノンレスポnderとされ、その他の理由による欠測は多重補完法により補完された。
- b) 未調整の達成率、ただし多重補完法においてすべての補完データセットが同一であった場合はClopper-Pearson法

また、申請者は、PPPの主な合併症であるPAO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。

PAOの病態にはTNF- α 、IFN- γ 、IL-17、IL-23等の多数の炎症性サイトカインが関与すると考えられており（J Dermatol 2013; 40: 857-63）、本剤はPAOの病態に関与するこれらの炎症性サイトカインの一部を阻害することが示されている（Cell Signal 2014; 26: 2016-29）。また、骨髄浮腫の抑制を含め、本剤投与によりPAOの徴候及び症状が改善したとの症例報告もある（Eur J Dermatol 2019; 29: 656-8、Dermatol Ther 2020; 33: e13249等）ことから、PAOに対しても本剤が治療効果を有する可能性はあると考えるものの、20200055試験及び20200195試験ではPAOの徴候及び症状を評価可能な有効性評価項目を設定しておらず、PAOに対する本剤の有効性を、これらの試験の結果から説明することは困難である。

機構は、以下のように考える。

外用療法で効果不十分な中等症から重症の膿疱・小水疱を有するPPP患者を対象とした20200195試験において、主要評価項目である投与16週時のPPPASI 50達成率について、プラセボに対する本剤の優越性が検証され、患者背景別の部分集団解析においても、本剤の有効性に明らかな差異が認められた患者集団はなかった。また、その他の有効性評価項目においても、本剤群でプラセボ群を上回る改善傾

向が認められた。さらに、本剤の投与継続により、いずれの評価項目についても投与 16 週時までの治療効果が維持又は改善する傾向が認められ、継続的な有効性が示唆されていることを踏まえ、本剤の PPP に対する有効性は示されていると判断する。

なお、申請者も説明しているとおおり、20200055 試験及び 20200195 試験において PAO に係る評価はなされておらず、本剤の PAO に対する有効性の評価は困難である。

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.3 安全性について

申請者は、PPP 患者における本剤の安全性について、PPP 患者を対象とした 20200195 試験並びに既承認効能・効果である尋常性乾癬／乾癬性関節炎及びベーチェット病患者（既承認適応患者）を対象とした国内外の臨床試験成績に基づき、以下のように説明している。

20200195 試験及び既承認適応患者を対象とした臨床試験における本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況は表 10 のとおりであった。

PPP 患者における死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現状況は既承認適応患者と比較して明らかな違いは認められなかった。PPP と同じ皮膚科領域の疾患である尋常性乾癬／乾癬性関節炎患者と比較して、PPP 患者では全有害事象及び副作用の曝露期間で調整した 100 人・年当たりの発現例数（発現率）が高い傾向が認められたものの、認められた事象の多くは下痢、悪心等の胃腸障害及び頭痛であり、適応症間で発現した事象の種類に大きな違いは認められなかった。

注目すべき有害事象について、20200195 試験では、「日和見感染」、「血管炎及び血管障害」は本剤投与例のみに認められ、「胃腸障害」、「下痢、悪心及び嘔吐に関連する事象」及び「神経系障害」についてはプラセボ群と比較して本剤群で発現率が高い傾向が認められた。

「日和見感染」について、20200195 試験では、本剤投与例 9 例（足部白癬 3 例、単純ヘルペス 2 例、爪の皮膚糸状菌症、帯状疱疹、癩風、白癬感染各 1 例）に認められ、いずれも非重篤であり、このうち 1 例（白癬感染）は治験薬との因果関係が否定されなかったものの、本剤の投与継続下で回復した。

「血管炎及び血管障害」について、20200195 試験では、本剤投与例 2 例（慢性色素性紫斑、蕁麻疹様血管炎各 1 例）に認められ、いずれも非重篤であり、このうち 1 例（蕁麻疹様血管炎）は治験薬との因果関係が否定されなかったものの、本剤の投与継続下で回復した。

「神経系障害」について、20200195 試験の本剤投与例で認められた事象の多くは頭痛であり、PPP 患者における神経系障害の発現率は、既承認適応患者と大きな違いは認められなかった。

「胃腸障害」及び「下痢、悪心及び嘔吐に関連する事象」について、PPP 患者における胃腸障害の発現率は、尋常性乾癬／乾癬性関節炎患者と比較して高い傾向が認められたものの、主な事象は下痢、軟便及び悪心といった本剤で既知の消化器系副作用であった。重篤な事象は 1 例（十二指腸穿孔）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。また、PPP 患者における下痢、悪心及び嘔吐に関連する事象の発現率は、尋常性乾癬／乾癬性関節炎患者と比較して高い傾向が認められたものの、いずれも非重篤な事象であった。

また、「過敏症」について、既承認適応患者と比較して PPP 患者で発現率が高い傾向が認められたものの、20200195 試験では、プラセボ群と本剤群で発現率に明らかな違いは認められず、「重篤な過敏症」の発現は認められなかった。

なお、本剤の定期的ベネフィット・リスク評価報告（2023年3月21日～2024年3月20日、累積推定使用患者数：1,070,619例（967,437患者・年））において、現時点で新たな安全性上の懸念は認められていない。

以上より、既承認効能・効果における安全性プロファイルと比較し、PPPで新たな安全性上の懸念は示されていないと考える。

表 10 本剤の安全性の概要及び注目すべき有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	PPP			尋常性乾癬／乾癬性関節炎			ペーチェット病		
	20200195 試験			第Ⅲ相試験（併合） ^{a)}			BCT-002 試験		
	プラセボ対照期		本剤 投与例 ^{b)}	プラセボ対照期		本剤 投与例 ^{b)}	プラセボ対照期		本剤 投与例 ^{b)}
	本剤群	プラセボ 群		本剤群	プラセボ 群		本剤群	プラセボ 群	
例数	88	88	174	1,504	1,089	2,157	104	103	187
総曝露期間 （人・年）	26.7	26.6	143.0	520.1	344.3	4,211.6	23.0	21.1	179.7
有害事象の概要									
全有害事象	63 (71.6) 581.7	43 (48.9) 231.9	148 (85.1) 347.9	980 (65.2) 378.8	552 (50.7) 242.3	1,802 (83.5) 166.7	82 (78.8) 1,044.7	74 (71.8) 813.1	160 (85.6) 384.8
重篤な有害事象	1 (1.1) 3.8	1 (1.1) 3.8	9 (5.2) 6.4	37 (2.5) 7.2	35 (3.2) 10.3	260 (12.1) 6.6	3 (2.9) 13.2	4 (3.9) 19.4	17 (9.1) 9.8
投与中止に至った 有害事象	1 (1.1) 3.8	1 (1.1) 3.8	5 (2.9) 3.5	87 (5.8) 16.9	42 (3.9) 12.3	240 (11.1) 5.7	3 (2.9) 13.0	5 (4.9) 23.8	15 (8.0) 8.4
副作用	42 (47.7) 274.1	8 (9.1) 32.2	73 (42.0) 85.5	579 (38.5) 161.1	206 (18.9) 68.6	973 (45.1) 36.8	60 (57.7) 515.9	37 (35.9) 236.8	93 (49.7) 96.7
死亡	0	0	0	1 (0.1) 0.2	1 (0.1) 0.3	6 (0.3) 0.1	0	0	0
注目すべき有害事象									
感染症	14 (15.9) 57.8	17 (19.3) 71.0	70 (40.2) 62.5	394 (26.2) 88.8	229 (21.0) 75.1	1,127 (52.2) 47.6	33 (31.7) 170.9	26 (25.2) 152.6	88 (47.1) 74.1
重篤な感染症	0	1 (1.1) 3.8	3 (1.7) 2.1	5 (0.3) 1.0	5 (0.5) 1.5	37 (1.7) 0.9	0	2 (1.9) 9.7	7 (3.7) 3.9
日和見感染	2 (2.3) 7.6	0	9 (5.2) 6.5	15 (1.0) 2.9	18 (1.7) 5.3	106 (4.9) 2.6	2 (1.9) 8.8	3 (2.9) 14.6	14 (7.5) 8.2
結核関連事象	0	0	0	0	0	2 (0.1) 0.05	0	0	1 (0.5) 0.6
ウイルス再活性化 関連事象	5 (5.7) 19.5	5 (5.7) 19.3	29 (16.7) 22.4	57 (3.8) 11.2	40 (3.7) 11.8	263 (12.2) 6.9	5 (4.8) 22.3	3 (2.9) 14.6	23 (12.3) 13.9
胃腸障害	42 (47.7) 272.0	11 (12.5) 44.9	84 (48.3) 105.2	549 (36.5) 150.3	153 (14.0) 49.2	937 (43.4) 34.8	58 (55.8) 500.9	41 (39.8) 268.5	108 (57.8) 122.5
下痢、悪心及び嘔吐 に関連する事象	23 (26.1) 111.9	4 (4.5) 15.6	45 (25.9) 41.9	437 (29.1) 110.5	88 (8.1) 27.1	641 (29.7) 20.4	51 (49.0) 399.3	30 (29.1) 178.1	90 (48.1) 86.7
うち、重篤な事 象	0	0	0	1 (0.1) 0.2	0	1 (0.05) 0.02	0	0	0
過敏症	9 (10.2) 35.4	11 (12.5) 44.8	27 (15.5) 21.0	32 (2.1) 6.2	15 (1.4) 4.4	152 (7.0) 3.8	5 (4.8) 22.0	6 (5.8) 29.4	19 (10.2) 11.4
重篤な過敏症	0	0	0	1 (0.1) 0.2	1 (0.1) 0.3	3 (0.1) 0.1	0	1 (1.0) 4.8	0
血管炎及び血管障 害	0	0	2 (1.1) 1.4	0	0	1 (0.05) 0.02	1 (1.0) 4.3	0	2 (1.1) 1.1
体重減少	1 (1.1) 3.8	2 (2.3) 7.6	3 (1.7) 2.1	17 (1.1) 3.3	3 (0.3) 0.9	43 (2.0) 1.0	0	0	2 (1.1) 1.1
神経系障害	13 (14.8) 55.3	2 (2.3) 7.6	30 (17.2) 24.8	266 (17.7) 58.7	97 (8.9) 29.9	559 (25.9) 16.7	24 (23.1) 122.3	19 (18.4) 100.8	55 (29.4) 40.0
悪性腫瘍	0	0	0	7 (0.5) 1.3	4 (0.4) 1.2	39 (1.8) 0.9	0	0	2 (1.1) 1.1
心血管障害	1 (1.1) 3.8	1 (1.1) 3.8	3 (1.7) 2.1	15 (1.0) 2.9	12 (1.1) 3.5	105 (4.9) 2.6	0	1 (1.0) 4.8	2 (1.1) 1.1
筋骨格系及び結合 組織障害	6 (6.8) 23.7	11 (12.5) 44.0	28 (16.1) 21.6	155 (10.3) 31.5	83 (7.6) 25.0	583 (27.0) 17.6	17 (16.3) 82.7	15 (14.6) 80.1	54 (28.9) 38.1
精神障害	1 (1.1) 3.7	1 (1.1) 3.8	7 (4.0) 5.0	61 (4.1) 12.0	35 (3.2) 10.4	217 (10.1) 5.6	3 (2.9) 13.3	4 (3.9) 19.4	18 (9.6) 10.7
うつ病（自殺／自傷 を除く）	0	0	0	19 (1.3) 3.7	7 (0.6) 2.0	71 (3.3) 1.7	1 (1.0) 4.4	1 (1.0) 4.7	2 (1.1) 1.1
自殺／自傷	0	0	0	1 (0.1) 0.2	1 (0.1) 0.3	2 (0.1) 0.05	0	0	0

上段：例数（％）、下段：曝露期間^{c)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 乾癬性関節炎を対象とした第Ⅲ相試験（CC-10004-PSA-002 試験、CC-10004-PSA-003 試験、CC-10004-PSA-004 試験及び CC-10004-PSA-005 試験）及び尋常性乾癬を対象とした第Ⅲ相試験（CC-10004-PSOR-008 試験及び CC-10004-PSOR-009 試験）の結果を併合

b) 本剤を 1 回以上投与された患者

c) 初回イベント発現までの期間（イベントが認められなかった患者については投与期間）の合計

機構は、以下のように考える。

PPP 患者における本剤の安全性プロファイルについて、各試験間で患者背景、併用薬等が異なるため比較には限界があるものの、既承認適応患者に対する本剤投与時の安全性プロファイルと比較して、現時点で新たな懸念は示唆されていない。既知の副作用の発現に留意するとともに、PPP の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで本剤の投与を行う旨の注意喚起を行う等、既承認効能・効果で実施されている安全対策を継続することで、本剤の PPP 患者における安全性は許容可能と判断した。

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.4 臨床的位置付けについて

申請者は、PPP 治療における本剤の臨床的位置付け及び本剤と既存の治療法との併用について、以下のように説明している。

外用療法で効果不十分な中等症から重症の膿疱・小水疱を有する PPP 患者を対象とした 20200195 試験から得られた有効性及び安全性に関する成績、並びに本邦における現在の PPP の治療体系（7.R.1 項参照）を踏まえると、本剤は、局所療法で効果不十分な PPP 患者に対して使用される全身療法の一つとなり得ると考える。

PPP 患者への投与に際して、本剤と併用される可能性のある治療法としては、TCS 等の外用療法、光線療法及びエトレチナート等の全身療法が想定され、PAO を合併する患者では NSAIDs の併用も想定される。20200195 試験では、投与 16 週以降の外用療法及び光線療法の併用並びに試験期間中の PAO に対する NSAIDs の併用が可能とされた（7.2.2 項参照）。臨床試験における本剤と外用療法、光線療法及び NSAIDs の併用経験は限られており、明確な結論を出すことは困難であるが、20200195 試験における外用療法及び NSAIDs 等との併用の有無別の有害事象の発現状況は表 11 及び表 12 のとおりであり、これらの薬剤と本剤の併用に際して安全性上の大きな懸念は認められていない。また、20200195 試験における光線療法の併用例は 3 例と限られていたが、有害事象の発現状況¹⁰⁾より特段の懸念は示されていない。一方、PPP に対する全身療法については、20200195 試験では併用が禁止されていたため、本剤と全身療法との併用時の成績は得られていない。なお、PPP において本剤と併用される可能性のある全身療法は、乾癬の治療法と類似しており、乾癬患者を対象とした本剤の製造販売後調査では、安全性解析対象症例 1,063 例のうち、34 例で免疫抑制剤（シクロスポリン又はメトトレキサート）、10 例で経口ビタミン A 誘導体（レチノイド）、8 例で生物製剤との併用投与¹¹⁾が行われている。当該症例は限られているものの、これらの全身療法と本剤併用時に新たな安全性上の懸念は認められていない¹²⁾。

¹⁰⁾ 実薬投与期に本剤と光線療法を併用した 3 例のうち 2 例で有害事象が発現し、うち 1 例で副作用として軟便（1 件）の発現が認められたものの、本剤の投与を中止することなく回復した。また、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

¹¹⁾ これらの併用薬には PPP に係る適応を有していない薬剤も含まれる。

¹²⁾ 免疫抑制剤との併用例 34 例のうち有害事象が 9 例（悪心 5 件、乾癬、軟便、リンパ球数減少、腹部不快感、紅斑及び下痢各 1 件）に認められたが、いずれも非重篤であった。

ビタミン A 誘導体（レチノイド）との併用例 10 例のうち有害事象が 8 例（下痢 4 件、悪心 3 件、咽頭炎、関節痛、脊椎炎、乾癬性関節症、食欲減退、細菌性肺炎、膀胱炎、新生物進行及び脳梗塞各 1 件）に認められ、重篤な事象は細菌性肺炎及び脳梗塞であり、細菌性肺炎は治験薬との因果関係は否定された。脳梗塞については、治験薬との因果関係が否定されなかったものの、当該患者は脳梗塞の既往及び喫煙歴があり、本剤投与再開後に再発は認められなかった。

生物製剤との併用例 8 例のうち有害事象は 2 例（悪心及び下痢各 1 件）に認められたが、いずれも非重篤であった。

表 11 外用療法の併用有無別の有害事象の発現状況 (20200195 試験 (実薬投与期)、安全性解析対象集団)

	併用あり (44 例)	併用なし (84 例)
総曝露期間 (人・年)	17.2	57.2
全有害事象	27 (61.4) 308.1	58 (69.0) 202.3
重篤な有害事象	1 (2.3) 5.8	4 (4.8) 7.2
投与中止に至った有害事象	0	0
副作用	1 (2.3) 6.0	19 (22.6) 41.9

上段：例数 (%)、下段：曝露期間^{a)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) 初回イベント発現までの期間 (イベントが認められなかった患者については投与期間) の合計

表 12 NSAIDs 等^{a)}の併用有無別の有害事象の発現状況 (20200195 試験、安全性解析対象集団)

	プラセボ対照期				全投与期間	
	本剤群		プラセボ群		本剤群	
	併用あり (5 例)	併用なし (83 例)	併用あり (11 例)	併用なし (77 例)	併用あり (28 例)	併用なし (146 例)
総曝露期間 (人・年)	1.5	25.2	3.4	23.2	23.3	119.7
全有害事象	4 (80.0) 864.5	59 (71.1) 569.0	9 (81.8) 519.3	34 (44.2) 202.2	24 (85.7) 437.4	124 (84.9) 334.6
重篤な有害事象	0	1 (1.2) 4.0	1 (9.1) 32.0	0	3 (10.7) 13.9	6 (4.1) 5.1
投与中止に至った有害事象	0	1 (1.2) 4.0	0	1 (1.3) 4.3	0	5 (3.4) 4.2
副作用	1 (20.0) 81.2	41 (49.4) 291.0	1 (9.1) 32.0	7 (9.1) 32.2	11 (39.3) 76.4	62 (42.5) 87.4

上段：例数 (%)、下段：曝露期間^{b)}で調整した 100 人・年当たりの発現例数

a) アセトアミノフェン使用例を含む。

b) 初回イベント発現までの期間 (イベントが認められなかった患者については投与期間) の合計

機構は、以下のように考える。

20200195 試験の対象患者、当該試験から得られた有効性 (7.R.2 項参照) 及び安全性 (7.R.3 項参照) に係る成績、並びに現在の PPP の治療体系を踏まえると、本剤は、局所療法で効果不十分な中等症から重症の膿疱/小水疱を有する PPP 患者に対する治療選択肢の一つになる。なお、現時点で、PPP 患者において、エトレチナート等の内服療法又は生物製剤と本剤の有効性を直接比較した臨床試験はなく、これらの PPP 治療薬との安全性プロファイルの異同等を十分に検討することも困難である。

また、PPP への臨床使用に当たって想定される外用療法、光線療法及び NSAIDs と本剤との併用について、現時点で得られている成績からは、安全性上の特段の懸念は示唆されていない。一方、PPP に対する全身療法については、20200195 試験では併用が禁止され、エトレチナート等の内服療法及び生物製剤との併用時の有効性及び安全性の成績は得られておらず、これらの薬剤との併用意義は不明である。

本剤と PPP に対する他の治療法との使い分け及び併用については、今後得られる製造販売後の情報等も踏まえ、関連学会等において更なる議論がなされていくことが期待される。

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.5 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

提出された資料並びに 7.R.2 項、7.R.3 項及び 7.R.4 項における検討から、本剤の効能・効果を申請のとおり「局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症」と設定することは可能と判断した。

また、20200195 試験における対象患者及び本剤の臨床的位置付けを踏まえ、添付文書の効能・効果に関連する注意において、中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与する旨を注意喚起する必要がある。

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.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量について

機構は、提出された資料並びに 7.R.2 項及び 7.R.3 項における検討を踏まえ、局所療法で効果不十分な PPP に対する本剤の用法・用量を申請のとおり設定することは可能と判断した。

7.R.6.2 投与継続の判断時期について

申請者は、本剤投与継続の判断時期について、以下のように説明している。

20200195 試験の主要評価項目である PPPASI 50 達成率、並びに主な有効性評価項目である PPPASI 75 及び PPPASI 90 達成率について、本剤群では主要評価項目の評価時期である投与 16 週以降もこれらの達成率が上昇する傾向が認められ、投与 24 週時と 52 週時で同程度であった（表 8 及び図 1）。また、20200195 試験の本剤群の患者における PPPASI 50、PPPASI 75 及び PPPASI 90 の達成時期は表 13 のとおりであり、投与 16 週より後に初めて PPPASI 50、PPPASI 75 又は PPPASI 90 を達成した患者も認められた。これらの結果から、一部の患者では、十分な臨床的改善を達成するために、24 週間の本剤投与が必要である可能性が示唆されている。

以上より、本剤投与継続の判断時期について、本剤の PPP に対する治療反応が得られる標準的な時期を 24 週以内とし、添付文書にて情報提供することが適切と考える。

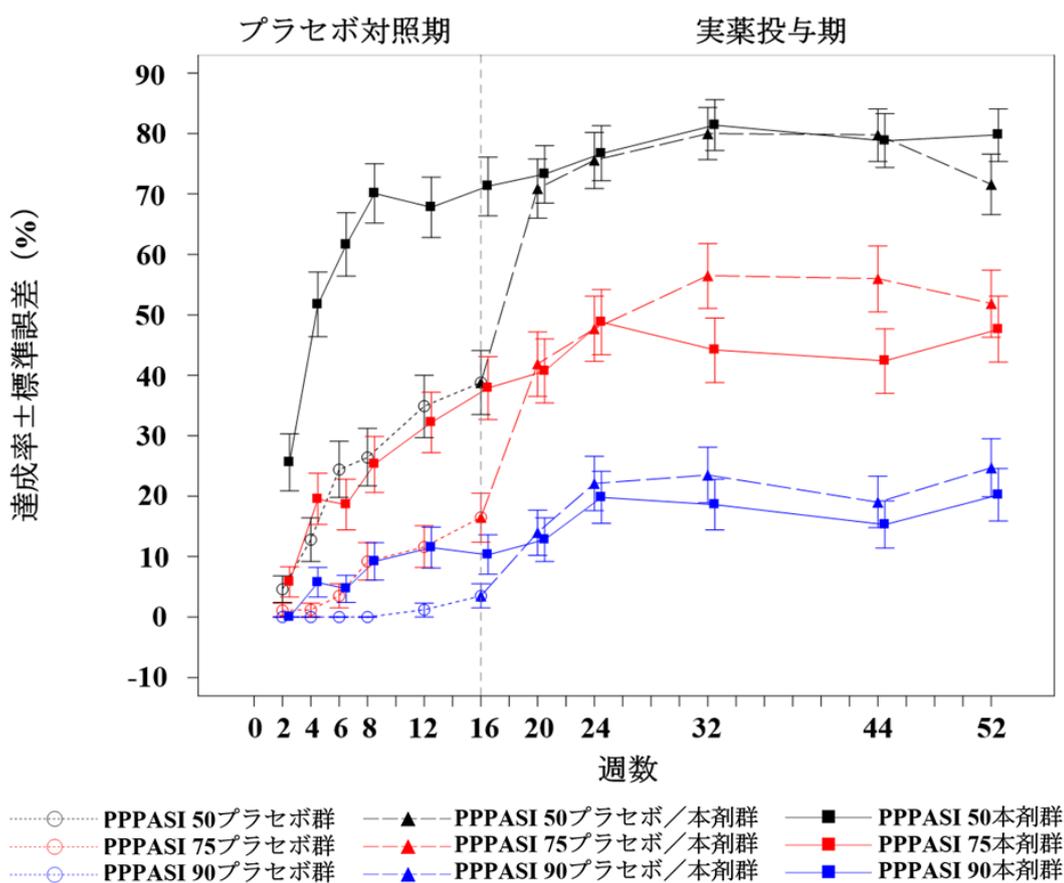


図1 PPPASI 50/75/90 達成率の経時推移 (20200195 試験、ITT 集団、DAO)

表13 20200195 試験の本剤群の患者における PPPASI 50/75/90 の達成時期^{a)} (全投与期間)

	PPPASI 50	PPPASI 75	PPPASI 90
投与 16 週までに一度でも達成した患者の割合	90.0 (72/80)	71.2 (42/59)	41.9 (13/31)
投与 16 週より後に初めて達成した患者の割合	10.0 (8/80)	28.8 (17/59)	58.1 (18/31)
投与 24 週より後に初めて達成した患者の割合	7.5 (6/80)	10.2 (6/59)	38.7 (12/31)

% (例数)

プラセボ対照期に本剤群であった患者について欠測値の補完を行わずに集計した。

a) 全投与期間中に一度でも PPPASI 50/75/90 を達成した患者に対する割合 (%) 及び例数を示す。

機構は、以下のように考える。

申請者は、本剤の投与継続の判断時期について、20200195 試験における PPPASI 50 達成率に加え、PPPASI 75 及び PPPASI 90 達成率の最終的に到達する水準に基づいて説明している。一方、20200195 試験で主要評価項目とされた PPPASI 50 達成率の推移 (表 8 及び図 1) を見ると、本剤群では、投与 8 週まで PPPASI 50 達成率が大きく上昇し、その後上昇が緩やかになっている。また、プラセボ対照期にプラセボ群で、投与 16 週以降に本剤投与に切り替えられた群でも、本剤への切替え後 8 週時点 (投与 24 週) で PPPASI 50 達成率の急激な上昇が認められており、以降は当該達成率の上昇は緩やかになっている。このため、本剤の治療反応が得られる標準的な時期は投与 8 週程度と考えられる。また、20200195 試験のプラセボ対照期に本剤群であった患者 (88 例) のうち、全投与期間中に一度でも PPPASI 50 を達成した患者は 80 例であったが、このうち 72/80 例 (90%) が投与 16 週までに PPPASI 50 を達成していた。投与 16 週より後に初めて PPPASI 50 を達成した患者も存在するものの、投与 16~24 週での達成例は 2/80 例 (2.5%)、投与 24~52 週での達成例は 6/80 例 (7.5%) と限定的であった。

以上を踏まえると、本剤投与により臨床的改善が得られる患者では、概ね投与 16 週までに本剤による治療反応が認められると考えられることから、その旨を添付文書にて注意喚起するとともに、20200195 試験における PPPASI 50、PPPASI 75 及び PPPASI 90 達成率の経時推移やそれらの達成時期に係る結果を、資材等を用いて医療現場に情報提供することが適切である。

投与継続の判断時期を含めた用法・用量に関す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.7 製造販売後の検討事項について

機構は、20200195 試験において、PPP 患者に特有の安全性上の懸念は示唆されていないこと（7.R.3 項参照）から、製造販売後においては、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を継続的に検討していくことが適切であると判断した。

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。

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 5.3.5.1.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の局所療法で効果不十分な PPP に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は局所療法で効果不十分な PPP における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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及び評価項目の定義は、以下のとおりである。

項目	定義
PPPASI 総スコア	PPP の主要な症状である紅斑、膿疱・小水疱及び落屑・鱗屑の重症度及び病変面積に基づき、PPP の病勢を評価する指標。 掌蹠を右手掌、左手掌、右足底、左足底の 4 部位に区分し、医師が各部位における「紅斑」、「膿疱・小水疱」及び「落屑・鱗屑」の各症状を、0（なし）、1（軽度）、2（中等度）、3（高度）又は 4（極めて高度）の 5 段階で評価し合計した症状スコアに、各部位の総体表面積に対する占有割合（右手掌 20%、左手掌 20%、右足底 30%、左足底 30%）及び各部位の病変面積に基づく評価スコア（0 [なし]、1 [10%未満]、2 [10%以上 30%未満]、3 [30%以上 50%未満]、4 [50%以上 70%未満]、5 [70%以上 90%未満]、6 [90%以上]）を乗じ、合計したスコア（最大値 72 点）。
PPPASI 50、75、90 達成率	PPPASI 総スコアがベースラインから 50%以上、75%以上又は 90%以上減少した患者の割合。
PPSI 総スコア	PPP 病変の重症度と治療に対する反応を評価する指標。 掌蹠を右手掌、左手掌、右足底、左足底の 4 部位に区分し、そのうち医師がベースライン時に最も重症な皮膚病変を有すると判断した部位を評価対象とする。 評価対象とした部位について、医師が「紅斑」、「膿疱・小水疱」及び「落屑・鱗屑」の各症状を、0（病変なし）、1（軽度）、2（中等度）、3（高度）又は 4（極めて高度）の 5 段階で評価し、合計した症状スコア（最大値 12 点）。
PGA スコア	医師による全般評価。 医師が掌蹠の皮膚病変の全体的な状態を、0（消失）、1（ほぼ消失）、2（軽度）、3（中等症）、4（重症）又は 5（非常に重症）の 6 段階で評価したスコア。
PGA (0/1) 達成率	PGA スコアが 0 又は 1 であった患者の割合
DLQI スコア	過去 1 週間の症状及び感情、日常活動、余暇、仕事又は学校、人間関係、治療に関する 10 項目からなる、皮膚の状態に関する質問票。患者が各項目を 0（全くない）～3（非常に）の 4 段階で評価し、合計したスコア（最大値 30）。
患者によるそう痒に関する VAS 評価	患者による手掌及び足底のかゆみの評価スケールであり、前回来院時から評価時点の間に経験した最悪のかゆみを 0（かゆみなし）～100（最悪のかゆみ）の間で評価する。
患者による疼痛に関する VAS 評価	患者による手掌及び足底の疼痛の評価スケールであり、前回来院時から評価時点の間に経験した最悪の痛みを 0（痛みなし）～100（最悪の痛み）の間で評価する。

7.R.3 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	真菌感染症、マイコプラズマ感染（以上、HLGT）、イソプーラ感染、ポリオマウイルス感染、レジオネラ感染、リステリア感染、原虫感染 NEC、クリプトスポリジウム感染、トキソプラズマ感染、ヘルペスウイルス感染、バルトネラ感染、サイトメガロウイルス感染（以上、HLT）、日和見感染（PT）
結核関連事象	副腎結核、非定型マイコプラズマ検査陽性、骨結核、ウシ結核、心結核、脈絡膜結核結節、先天性結核症、結核性結膜炎、皮膚結核、播種性 BCG 感染、播種性結核、耳結核、精巣上体結核、硬結性紅斑、肺外結核、結核菌検査偽陽性、女性生殖器結核、免疫再構築炎症反応症候群関連結核、非確定的結核菌検査、インターフェロン γ 応答測定、インターフェロン γ 応答測定陽性、腸結核、関節結核、潜伏結核、尋常性狼瘡、リンパ節結核、男性生殖器結核、乳腺結核、結核性髄膜炎、らい菌検査陽性、マイコプラズマ検査、マイコプラズマ検査陰性、マイコプラズマ検査陽性、結核菌検査、結核菌検査陰性、結核菌検査陽性、食道結核、口腔結核、結核性心膜炎、結核性腹膜炎、結核性前立腺炎、肺結核腫、肺結核、腎結核、結核性卵管炎、珪肺結核、脾臓結核、甲状腺結核、ツベルクリン反応、ツベルクリン反応偽陰性、ツベルクリン反応偽陽性、ツベルクリン反応陰性、ツベルクリン反応陽性、結核腫、中枢神経系結核腫、結核、膀胱結核、消化器結核、肝結核、中枢神経系結核、眼結核、泌尿生殖器結核、胸腔内リンパ節結核、末梢リンパ節結核、子宮頸部結核、尿管結核、結核性子宮内膜炎、結核性喉頭炎、結核性骨盤内炎症性疾患、結核性胸膜炎、結核性腱鞘炎（以上、PT）
ウイルス再活性化関連事象	申請者が選択した B 型肝炎再活性化に関する 60 の PT からなる事象、並びに申請者がウイルス感染症（HLGT）より選択した重度のウイルス感染及び再活性化に関する 526 の PT からなる事象
胃腸障害	胃腸障害（SOC）
下痢、悪心及び嘔吐に関連する事象	便意切迫、下痢、血性下痢、排便回数増加、消化管運動過剰、処置後下痢、悪心、処置による悪心、アセトン血性嘔吐症、周期性嘔吐症候群、吐瀉症、咳嗽後嘔吐、処置による嘔吐、吐き戻し、嘔吐、噴出性嘔吐、心因性嘔吐（以上、PT）
過敏症	過敏症（SMQ 狭域）
重篤な過敏症	過敏症（SMQ 狭域）に含まれる重篤な有害事象
血管炎及び血管障害	血管炎（SMQ 狭域）

体重減少	体重減少、体重変動、過少体重、ボディ・マス・インデックス減少、異常体重減少（以上、PT）
神経系障害	神経系障害（SOC）
悪性腫瘍	造血系新生物（白血病およびリンパ腫を除く）、白血病、ホジキン病、非ホジキン B 細胞性リンパ腫、組織型不明の非ホジキンリンパ腫、リンパ腫 NEC、形質細胞新生物、悪性および詳細不明の乳房新生物（乳頭を含む）、悪性および詳細不明の内分泌新生物、悪性および詳細不明の肝胆道系新生物、悪性および詳細不明の神経系新生物 NEC、悪性および詳細不明の腎尿路系新生物、性別不明の生殖器系および泌尿生殖器系新生物 NEC、悪性および詳細不明の女性生殖器系新生物、悪性および詳細不明の呼吸器系および縦隔新生物、悪性および詳細不明の骨格系新生物（以上、HLGT）、悪性および詳細不明の中皮腫、眼球黒色腫、眼部新生物、悪性度不明、悪性眼部新生物（黒色腫を除く）、皮膚黒色腫（眼球を除く）、悪性および詳細不明の皮膚新生物（黒色腫を除く）（以上、HLT）、胆膵癌、インターロイキン遺伝子陽性癌、前立腺部尿路上皮癌、悪性骨化性線維粘性性腫瘍（以上、PT）
心血管障害	出血性あるいは虚血性と特定されない中枢神経系血管障害、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態、動脈の塞栓および血栓、静脈の塞栓および血栓、血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓、出血性中枢神経系血管障害、虚血性中枢神経系血管障害、心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、上室性頻脈性不整脈、非特異的頻脈性不整脈用語、心室性頻脈性不整脈（以上、SMQ 狭義）、心臓死、心突然死（以上、PT）
筋骨格系及び結合組織障害	筋骨格系および結合組織障害（SOC）
精神障害	精神障害（SOC）
うつ病（自殺／自傷を除く）	うつ病（自殺／自傷を除く）（SMQ 狭域）
自殺／自傷	自殺／自傷（SMQ）

MedDRA ver.27.0

以上

審査報告 (2)

令和7年2月17日

申請品目

[販売名] オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
[一般名] アプレミラスト
[申請者] アムジェン株式会社
[申請年月日] 令和6年5月10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、製造販売後の検討事項及び医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告(1)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検討事項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。

- 本剤の投与継続の判断時期について、20200195試験では投与8～16週以降にPPPASI 50を達成した患者も存在するものの、そのような症例は限定的であることから、本剤による治療反応は概ね投与16週又はそれ以前の時期に得られるものと考えられる。

機構は、審査報告(1)における検討及び専門協議での議論を踏まえ、申請者に対して、以下の対応を行うよう指示し、申請者は適切に対応する旨を回答した。

- 本剤による治療反応は通常投与開始から16週以内に得られる旨、及び16週以内に治療反応が得られない場合は本剤の治療計画の継続を慎重に再考する旨を添付文書の用法・用量に関連する注意において注意喚起すること。
- 臨床現場において、本剤による治療継続の判断時期の参考となるよう、20200195試験におけるPPPASI 50、PPPASI 75及びPPPASI 90達成率の経時推移やそれらの達成時期に係る結果を、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供すること。

また、機構は、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表14に示す安全性検討事項を引き続き設定の上、表15に示す追加のリスク最小化活動を実施するとともに、通常の医薬品安全性監視活

動により情報を収集し、得られた情報に基づき、追加の医薬品安全性監視活動の必要性を継続的に検討していくことが適切であると判断した。

表 14 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 消化管障害 重篤な過敏症 	<ul style="list-style-type: none"> 体重減少 血管炎 悪性腫瘍 うつ病及び自殺関連事象 胚・胎児毒性 	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での尋常性乾癬患者及び乾癬性関節炎患者に対する有効性 		

(変更なし)

表 15 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"> 一般使用成績調査（適応症：局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍） 	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> 医療関係者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供

(下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動)

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果の再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬
 乾癬性関節炎
 局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症
 局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍

(申請時より変更なし)

[用法・用量]

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

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

(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
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシンーリン酸
CREB	cAMP response element binding protein	cAMP 応答配列結合タンパク質
DAO	Data as observed	—
DLQI	Dermatology life quality index	皮膚の状態に関するアンケート
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシンーリン酸
HLGT	High level group terms	高位グループ語
HLT	High level terms	高位語
IFN- γ	Interferon gamma	インターフェロン γ
IL	Interleukin	インターロイキン
ITT	Intent-to-treat	—
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	医薬品規制調和国際会議 国際医薬用語集
MI	Multiple imputation	多重補完
NF- κ B	Nuclear factor-kappa B	—
NRI	Non-responder imputation	ノンレスポonder補完
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PAO	Pustulotic arthro-osteitis	掌蹠膿疱症性骨関節炎
PASI	Psoriasis area and severity index	乾癬の面積と重症度の指標
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PGA	Physician's global assessment	医師による総合評価
PKA	Protein kinase A	プロテインキナーゼ A
PPP	Palmoplantar pustulosis	掌蹠膿疱症
PPPASI	Palmoplantar pustulosis area and severity index	掌蹠膿疱症の面積及び重症度指数
PPSI	Palmoplantar pustulosis severity index	掌蹠膿疱症の重症度指数
PT	Preferred terms	基本語
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
TCS	Topical corticosteroid	副腎皮質ステロイド外用剤
TNF- α	Tumor necrosis factor α	腫瘍壊死因子 α
VAS	Visual analogue scale	視覚的評価スケール
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	オテズラ錠 10 mg、同錠 20 mg、同錠 30 mg
本薬	—	アプレミラスト

※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。