

	<p>な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において、悪性腫瘍の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動：実施しない。</li> <li>・ 追加のリスク最小化活動： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 医療関係者向け資材の作成</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者等に対し、悪性腫瘍に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>
うつ病及び自殺関連事象	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 外国 PSOR-P3 試験（併合：0-16 週）において、うつ病の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 1.1%（13/1184 名）、プラセボ群で 0.5%（2/418 名）であり、自殺又は自傷行動の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.1%（1/1184 名：自殺企図）、プラセボ群で 0.2%（1/418 名：自殺既遂）であった。外国 PSOR-P3 試験（全投与期間）において、うつ病の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 2.7%（32/1184 名）、自殺又は自傷行動の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.1%（1/1184 名）であった。</li> <li>・ 外国 PsA-P3 試験（併合：0-16 週）において、うつ病の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.6%（6/973 名）、プラセボ群で 0.7%（5/671 名）であり、自殺又は自傷行動の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0%（0/973 名）、プラセボ群で 0%（0/671 名）であった。外国 PsA-P3 試験（全投与期間）において、うつ病の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 3.0%（29/973 名）、自殺又は自傷行動の発現割合は、本剤 30 mg BID 群で 0.1%（1/973 名：自殺企図）であった。</li> <li>・ 本剤の外国の製造販売後の安全性データにより、本剤との因果関係の否定できない自殺関連事象が報告されている。</li> <li>・ 他の PDE4 阻害薬（国内未承認）でうつ病及び自殺関連事象の報告がある。</li> </ul> <p>本剤の非臨床試験において中枢神経系への影響は認められておらず、本剤投与によるうつ病及び自殺関連事象の発現機序については不明である。しかし、臨床試験においてうつ病及び自殺関連事象が認められていること、類薬においてうつ病等の精神神経系事象が報告されていることから、事象の重篤性に鑑み、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動： <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 使用成績調査</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p>

	<p>製造販売後において、うつ病及び自殺関連事象の発現状況を詳細に把握し、必要な安全対策を実施するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常のリスク最小化活動として、添付文書のその他の副作用、その他の注意に記載し、注意喚起する。</li> <li>追加のリスク最小化活動： <ol style="list-style-type: none"> <li>医療関係者向け資材の作成</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>医療関係者に対し、うつ病及び自殺関連事象に関する情報提供を行い、本剤の適正使用の推進を行うため。</p>												
<p>胚・胎児毒性</p>													
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>2015年4月15日の時点で、本剤に関する臨床試験から、17名の女性被験者に妊娠が報告されており、それらの転帰を以下に示す。</p> <table border="1" data-bbox="320 875 1369 1088"> <thead> <tr> <th>転帰 (2015年4月15日時点の情報)</th> <th>被験者数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>自然流産</td> <td>2 (プラセボ投与被験者1名を含む)</td> </tr> <tr> <td>人工流産</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>妊娠進行中</td> <td>4 (盲検下の被験者1名を含む)</td> </tr> <tr> <td>新生児出産</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td><b>合計</b></td> <td><b>17</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>これまでに本剤投与中に妊娠した女性被験者において、胎児の先天異常は報告されていない。人工流産に関する病理報告書は得られていない。その後に入手した妊娠進行中の被験者における転帰に関する情報 (1名は転帰不明) を含め、新生児を出産した6名の女性被験者では、母子共に問題なかった。</p> <p>マウス及びサルでの生殖発生毒性試験において以下の所見が認められている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>マウスを用いた動物実験で、臨床用量の2.3倍に相当する用量で早期吸収胚数及び着床後損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が認められた。</li> <li>サルを用いた動物実験で、臨床用量の2.1倍に相当する用量で流産が認められた。</li> </ul> <p>マウスではIL-6が胚・胎児毒性を示すことが報告 (Zenclussen, 2003) されており、本剤や他のPDE4阻害薬 (国内未承認) はリポ多糖体で刺激したマウスやラットの血中IL-6濃度を用量依存的に増加させることが示されている。また、他のPDE4阻害剤 (国内未承認) もマウスにおいて胚・胎児毒性を示していることから、本剤の胚・胎児毒性はPDE4阻害によるものと考えられる。一方、ヒトにおいてはIL-6は栄養膜や胎盤の成長に寄与していることが報告されており、ヒトとマウスの胚・胎児毒性の機序が異なる可能性はあるが明らかではない。</p> <p>しかしながら、サルにおいて、流産や胎児死亡のリスクの増加が認められたことから、本剤がヒトにおいて胚・胎児毒性を引き起こす可能性は否定できないと考えられるため、重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p><b>【参考文献】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zenclussen AC, Blois S, Stumpo R, Olmos S, Arias K, Malan Borel I, et al. Murine abortion is associated with enhanced interleukin-6 levels at the feto-maternal interface. Cytokine 2003;24(4):150-60.</li> </ul>	転帰 (2015年4月15日時点の情報)	被験者数	自然流産	2 (プラセボ投与被験者1名を含む)	人工流産	8	妊娠進行中	4 (盲検下の被験者1名を含む)	新生児出産	3	<b>合計</b>	<b>17</b>
転帰 (2015年4月15日時点の情報)	被験者数												
自然流産	2 (プラセボ投与被験者1名を含む)												
人工流産	8												
妊娠進行中	4 (盲検下の被験者1名を含む)												
新生児出産	3												
<b>合計</b>	<b>17</b>												