

オテズラ錠10mg、20mg、30mg

# 市販直後調査における 副作用集計結果 [最終報告]

集計対象期間：2017年3月1日～2017年8月31日



PDE4阻害剤

薬価基準収載

# オテズラ錠<sup>®</sup>

10mg  
20mg  
30mgOtezla<sup>®</sup> Tablets

アプレミラスト錠

劇薬 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

**【禁忌(次の患者には投与しないこと)】**

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[('妊婦、産婦、授乳婦等への投与'の項参照)]

# 1. はじめに

謹啓

先生方におかれましては、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は、格別のご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

PDE4阻害剤「オテズラ錠10mg、20mg、30mg」(以下、オテズラ)は2016年12月19日に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」及び「関節症性乾癬」を効能・効果として承認を取得いたしました。

2017年3月1日の販売開始以降、発売から6ヵ月にわたりご協力を賜りました「市販直後調査」は2017年8月31日をもちまして調査期間を終了いたしました。

先生方におかれましては、本調査に多大なるご協力を賜り、厚く御礼申し上げます。

この度、本調査期間中にご提供いただきました副作用情報の結果報告書を作成いたしましたので、ご報告申し上げます。今後の適正使用のためのご参考にしていただければ幸いです。

今後とも、本剤の適正使用にご留意いただきますとともに、有害事象をご経験の際には、弊社医薬情報担当者まで速やかにご連絡くださいますようお願い申し上げます。

謹白

セルジーン株式会社

1. はじめに	2
2. Contents	3
3. 調査概要	4
1) 市販直後調査の概要	4
2) 推定使用患者数	4
3) 収集された副作用の概要	4
① 器官別大分類 (SOC) 別副作用報告例数	4
② 副作用発現状況	5
③ 重篤な副作用一覧	8
4. 注意を要する副作用の発現状況	11
1) 消化管障害	11
2) 重篤な感染症	11
3) 重篤な過敏症	11
4) うつ/自殺関連事象	11
5) 頭痛	11
6) 体重減少	11
7) 血管炎	11
8) 悪性腫瘍	12
9) 胎児毒性	12

オテズラ錠の適正使用情報については、Otezlaホームページでも提供します。

<http://otezla-japan.jp/>

# 3. 調査概要

## 1) 市販直後調査の概要

- 副作用集計期間  
2017年3月1日～2017年8月31日
- 調査実施医療機関数  
2,737施設 (病院：779施設、診療所：1,958施設)

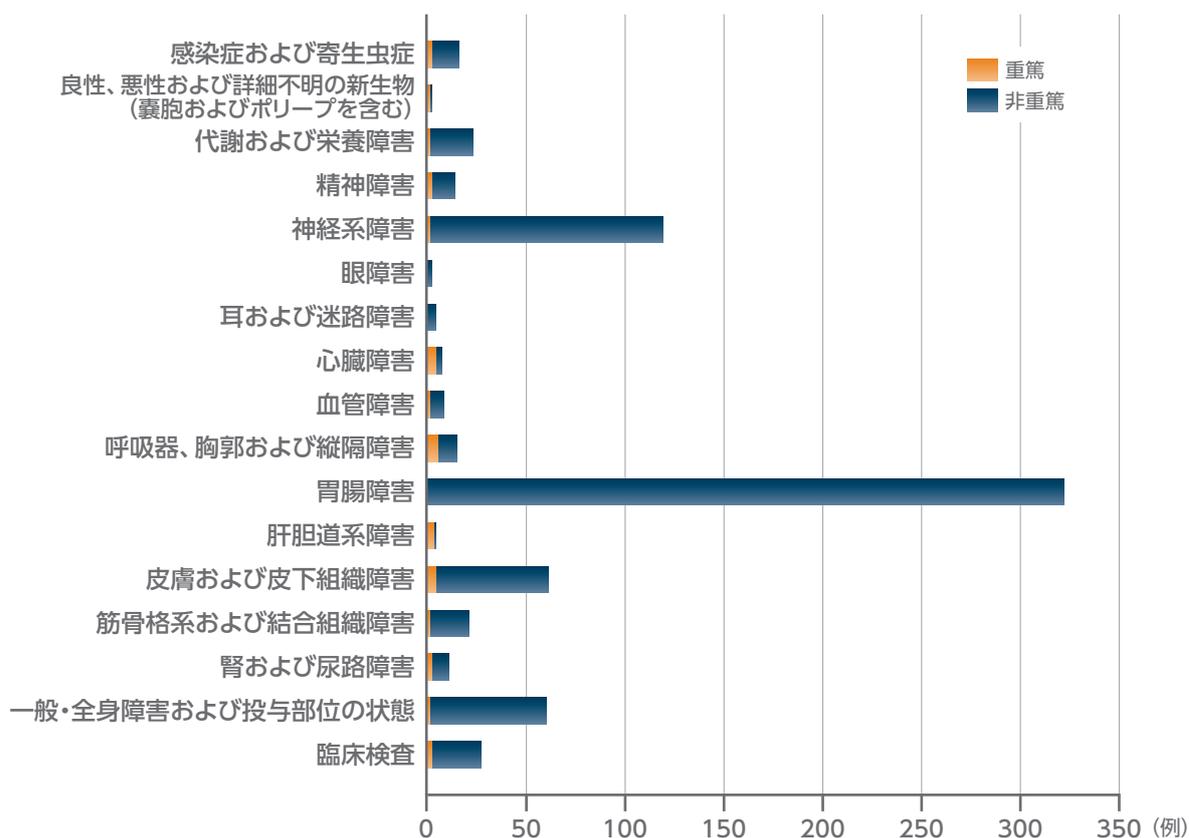
## 2) 推定使用患者数

- 推定使用患者数  
約10,150人\*  
\*算定方法：同期間中のスターターパック製品の卸出荷数量に基づき、医療機関への納入状況を踏まえて推定した患者数。

## 3) 収集された副作用の概要

販売開始から6ヵ月間 (2017年3月1日～2017年8月31日) に535例、814件の副作用が報告されました。このうち重篤な副作用は28例、30件でした (p8～10参照)。

### ① 器官別大分類 (SOC) 別副作用報告例数



\*副作用発現状況はp5～7をご参照ください。

## ② 副作用発現状況

### オテズラ錠にかかわる副作用の発現状況

副作用の分類	重篤	非重篤	総計
感染症および寄生虫症	2	14	16
蜂巣炎	1	3	4
带状疱疹		4	4
ウイルス性上気道感染		3	3
肺炎	1		1
虫垂炎		1	1
感染		1	1
上気道感染		1	1
口腔ヘルペス		1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	1	1	2
陰茎癌	1		1
皮膚乳頭腫		1	1
代謝および栄養障害	1	22	23
食欲減退		21	21
高カルシウム血症	1		1
高血糖		1	1
精神障害	2	12	14
抑うつ気分		4	4
不眠症		4	4
うつ病	1		1
自殺念慮	1		1
アルコールによる宿酔		1	1
初期不眠症		1	1
パニック障害		1	1
落ち着きのなさ		1	1
神経系障害	1	118	119
頭痛	1	91	92
浮動性めまい		16	16
傾眠		3	3
体位性めまい		2	2
感覚鈍麻		2	2
健忘		1	1
味覚異常		1	1
頭部不快感		1	1
振戦		1	1
血管性頭痛		1	1
肋間神経痛		1	1
睡眠の質低下		1	1

副作用の分類	重篤	非重篤	総計
眼障害		2	2
眼瞼浮腫		2	2
耳および迷路障害		4	4
回転性めまい		3	3
耳鳴		1	1
心臓障害	4	3	7
動悸		3	3
心筋梗塞	2		2
不整脈	1		1
心不全	1		1
血管障害	1	7	8
高血圧	1	2	3
ほてり		3	3
低血圧		2	2
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	5	10	15
咳嗽		3	3
鼻漏		3	3
喘息	2		2
呼吸困難		2	2
間質性肺疾患	1		1
咽頭浮腫	1		1
睡眠時無呼吸症候群	1		1
労作性呼吸困難		1	1
くしゃみ		1	1
口腔咽頭不快感		1	1
口腔咽頭痛		1	1
胃腸障害		322	322
下痢		174	174
悪心		118	118
軟便		37	37
嘔吐		18	18
腹部不快感		15	15
腹痛		9	9
消化不良		5	5
腹部膨満		4	4
上腹部痛		3	3
便意切迫		3	3
便秘		2	2

### 3. 調査概要

#### オテズラ錠にかかわる副作用の発現状況 (続き)

副作用の分類	重篤	非重篤	総計
おくび		2	2
歯痛		2	2
下腹部痛		1	1
口内乾燥		1	1
嚥下障害		1	1
変色便		1	1
歯肉腫脹		1	1
口腔内痛		1	1
歯周病		1	1
歯の障害		1	1
痔出血		1	1
口腔腫脹		1	1
肝胆道系障害	3	1	4
薬物性肝障害	2		2
肝機能異常	1	1	2
皮膚および皮下組織障害	4	57	61
乾癬		14	14
そう痒症	1	12	13
紅斑		4	4
多汗症		4	4
脱毛症		3	3
発疹		3	3
多形紅斑	2		2
薬疹		2	2
湿疹		2	2
光線過敏性反応		2	2
紫斑		2	2
全身性そう痒症		2	2
水疱	1		1
頭部靴糠疹		1	1
皮脂欠乏性湿疹		1	1
皮下出血		1	1
爪変色		1	1
皮膚疼痛		1	1
掌蹠角皮症		1	1
丘疹		1	1
紅斑性皮疹		1	1
全身性皮疹		1	1
小水疱性皮疹		1	1
皮膚剥脱		1	1
コリン性蕁麻疹		1	1
皮膚腫脹		1	1

副作用の分類	重篤	非重篤	総計
筋骨格系 および結合組織障害	1	20	21
関節痛		6	6
背部痛		5	5
筋肉痛		3	3
四肢痛		3	3
骨壊死	1		1
関節炎		1	1
筋骨格痛		1	1
頸部痛		1	1
リウマチ性多発筋痛		1	1
乾癬性関節症		1	1
筋骨格硬直		1	1
腎および尿路障害	2	9	11
腎機能障害	1	2	3
尿閉	1	1	2
排尿困難		2	2
着色尿		1	1
夜間頻尿		1	1
頻尿		1	1
尿失禁		1	1
一般・全身障害 および投与部位の状態	1	59	60
倦怠感		27	27
末梢性浮腫		5	5
胸部不快感		4	4
異常感		4	4
発熱		4	4
悪寒		3	3
末梢腫脹		3	3
浮腫		2	2
口渇		2	2
死亡	1		1
無力症		1	1
胸痛		1	1
薬効欠如		1	1
顔面浮腫		1	1
冷感		1	1
疼痛		1	1
治療効果減弱		1	1
全身健康状態低下		1	1



### 3. 調査概要

#### ③ 重篤な副作用一覧

症例番号	副作用名	年齢	性別	原疾患	合併症・既往歴	1日投与量*	発現日数(日)**	本剤の処置	転帰	備考
1	蜂巣炎	70代	男	不明	蜂巣炎	60mg	不明	継続	不明	
2	肺炎	80代	男	尋常性乾癬	なし	60mg	20	中止	回復	咳、発熱を認め投与中止。23日目肺炎と診断され入院。
3	陰茎癌	50代	男	尋常性乾癬	高脂血症、 高血圧、 高尿酸血症	60mg	66	中止	不明	排尿痛のため検査入院し、陰茎癌と診断。
4	高カルシウム血症	70代	男	尋常性乾癬	不明	漸増中	6	不明	不明	カルシボトリオール軟膏を同日より併用。
5	うつ病	40代	男	尋常性乾癬	うつ病	60mg	29~ 36	休薬	回復	42日目に休薬。うつ症状は軽度改善したため再投与したがうつ症状のため中止。
6	自殺念慮	70代	男	尋常性乾癬	うつ病、 高血圧	漸増中	20	休薬	不明	投与3日目に下痢(非重篤)を認めたが8日目に回復。20日目は体重減少(非重篤)を認める。
7	頭痛	70代	男	尋常性乾癬	なし	10mg	1	中止	軽快	激しい頭痛のため救急搬送され、CT検査と血液検査を実施したが異常なし。点滴処置を行い軽快。
8	不整脈	60代	男	尋常性乾癬	不明	60mg	77	中止	軽快	同日、呼吸困難(非重篤)を訴える。
9	心不全	70代	男	尋常性乾癬	間質性肺炎	不明	15	中止	回復	15日目、むくみ、だるさを訴える。35日目BNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)は46.4pg/mLに上昇。41日目に投与中止。
10	心筋梗塞	70代	女	尋常性乾癬	糖尿病、 肥満、 高血圧、 脱水、 喘息、 慢性膀胱炎、 ぶどう膜炎、 胆石症	漸増中	8	中止	死亡	1日目に下痢(非重篤)、7日目に嘔吐(非重篤)が発現。8日目に心筋梗塞で緊急搬送、17日目に死亡。
11	心筋梗塞	60代	男	尋常性乾癬	なし	60mg	136	休薬	軽快	冠動脈バイパス手術を施行。

\* : スターターパック使用時で具体的な投与量が不明の場合は「漸増中」と記載した。

\*\* : 投与日を1日目として換算した。

症例番号	副作用名	年齢	性別	原疾患	合併症・既往歴	1日投与量*	発現日数(日)**	本剤の処置	転帰	備考
12	高血圧	40代	男	尋常性乾癬	高血圧	漸増中	10	継続	軽快	収縮期血圧 140⇒180mmHg、 拡張期血圧 90⇒110mmHgに上昇。 高血圧治療薬を追加した。
13	喘息	50代	男	尋常性乾癬	喘息、 肺炎、 うつ病	60mg	21	中止	軽快	息苦しさ、違和感を伴う喘息様症状を自覚し、全身を虫が這う様な皮膚そう痒感が出現した。35日目に入院した。
	未回復									
14	喘息	50代	女	尋常性乾癬	喘息、 アレルギー性 蕁麻疹、 高血圧	漸増中	1	中止	回復	服用30分後に喘息発作を認め、点滴処置により回復。
15	間質性肺疾患	70代	男	尋常性乾癬	合併症： 高血圧、 高脂血症、 慢性腎臓病 (eGFR30未 満:重度の腎 機能障害)、 そう痒症 既往症： 脳梗塞、 腎嚢胞、 頸動脈 プラーク	60mg	9	中止	回復	9日目に38度の発熱と全身倦怠感を認める。18日目投与中止。両肺全体にスリガラス影(+)。血中β-D-グルカン陰性、動脈血酸素分圧(PO <sub>2</sub> ):60.1mmHg、動脈血二酸化炭素分圧(PCO <sub>2</sub> ):35.4mmHg、pH:7.456。 18日目の検査値は、ALP:795IU/L、ALT:82IU/L、AST:85IU/L、白血球数10100/μL。 29日目に薬剤リンパ球刺激試験(DLST)試験を実施し陰性。
	薬物性肝障害								回復	
16	咽頭浮腫	50代	男	尋常性乾癬	なし	漸増中	15	中止	回復	軟便、歯肉腫脹、末梢腫脹(いずれも非重篤)などを併発。中止後、いずれも回復。
17	睡眠時無呼吸症候群	40代	男	尋常性乾癬	なし	60mg	不明	不明	不明	
18	肝機能異常	不明	男	不明	不明	不明	不明	不明	不明	下腹部痛、着色尿(いずれも非重篤)などの症状を伴う。 γ-GTP:1260IU/L、AST:102IU/L、ALT:181IU/L。

\*:スターターパック使用時で具体的な投与量が不明の場合は「漸増中」と記載した。

\*\* :投与日を1日目として換算した。

### 3. 調査概要

#### 重篤な副作用一覧 (続き)

症例番号	副作用名	年齢	性別	原疾患	合併症・既往歴	1日投与量*	発現日数(日)**	本剤の処置	転帰	備考
19	薬物性肝障害	70代	男	尋常性乾癬	慢性B型肝炎、慢性C型肝炎、胆嚢ポリープ、脳梗塞、2型糖尿病、腎嚢胞等	60mg	48	減量	回復	
20	水疱	70代	男	尋常性乾癬	糖尿病、高血圧	漸増中	3	中止	回復	ステロイド剤により処置。
21	多形紅斑	70代	男	尋常性乾癬	不明	60mg	69	中止	回復	
22	多形紅斑	60代	男	尋常性乾癬	糖尿病	60mg	22	休薬	回復	
23	骨壊死	40代	女	不明	不明	不明	不明	不明	不明	
24	尿閉	70代	男	尋常性乾癬	前立腺肥大、肺癌、食道ヘルニア	10mg	2	中止	回復	導尿処置を実施。
25	腎機能障害	不明	男	尋常性乾癬	不明	60mg	不明	不明	不明	
26	死亡	60代	男	尋常性乾癬	糖尿病	不明	不明	不明	死亡	死因不明。
27	白血球数減少	50代	男	不明	不明	不明	不明	休薬	改善	息切れを発現し入院。感染症(非重篤)を併発。
28	B型肝炎DNA増加	70代	男	尋常性乾癬	慢性B型肝炎、高血糖、心房細動、慢性硬膜下血腫(手術施行済み)	漸増中	6	中止	軽快	肝機能障害を認め(6日目にAST:184IU/L、ALT:166IU/L、γ-GTP:228IU/L、ALP:440IU/L)、8日目に投与中止。10日目、HBs抗原(+)、HBe抗原:陽性、HBc抗体:陽性、HBV増幅反応:検出、HBV-DNA定量リアル:7.4LIU/mL。

\*: スターターパック使用時で具体的な投与量が不明の場合は「漸増中」と記載した。

\*\* : 投与日を1日目として換算した。

本集計には、調査が完了していない情報も含まれており、今後の調査により、副作用名、重篤性、因果関係等が変更となる場合があります。

## 1) 消化管障害

本剤は、消化管障害（下痢、悪心、嘔吐等）の副作用を軽減するために、治療開始時から2週間は「オテズラ錠 スターターパック」による漸増投与を行います。

本調査期間の主な消化管障害は、下痢174例、悪心118例、軟便37例、嘔吐18例、腹部不快感15例等で、重篤例は認められませんでした。

## 2) 重篤な感染症

重篤例として、蜂巣炎、肺炎、B型肝炎DNA増加が各1例に認められました（詳細はp8、10参照）。

## 3) 重篤な過敏症

重篤な過敏症として、多形紅斑が2例に認められました（詳細はp10参照）。

## 4) うつ/自殺関連事象

抑うつ気分が4例、うつ病が1例、自殺念慮が1例に認められました。なお、うつ病と自殺念慮の各1例は重篤でした（詳細はp8参照）。

## 5) 頭痛

頭痛は92例に認められ1例は重篤でした（詳細はp8参照）。

## 6) 体重減少

体重減少が12例（全て非重篤）に認められました。

## 7) 血管炎

当該期間中に発現は認められませんでした。

なお、げっ歯類での試験において、本剤を含むPDE4阻害剤（国内未承認）を投与した場合に、病理組織学的に血管周囲に炎症性の病変が認められています。

## 4. 注意を要する副作用の発現状況

### 8) 悪性腫瘍

陰茎癌が1例に認められました。(詳細はp8参照)。

### 9) 胚胎児毒性

当該期間中に妊婦へ投与した報告はありませんでした。

なお、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ます。

- 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。
- 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。

禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

Table with 4 columns: 日本標準商品分類番号, 承認番号, 承認年月, 規制区分, 販売名, 一般名. Includes details for Otezla 10mg, 20mg, 30mg tablets.

PDE4阻害剤

Otezla® Tablets アプレミラスト錠

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

- 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

組成・性状

Table with 4 columns: 販売名, 成分・含量(1錠中), 添加物, 色・剤形, 外形, 大きさ. Details composition and appearance for 10mg, 20mg, and 30mg tablets.

効能・効果

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬
関節症性乾癬

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。
(1) ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及び患者
(2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する患者

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。

Table showing dosage schedule: 1日目, 2日目, 3日目, 4日目, 5日目, 6日目以降. Columns for morning and evening doses.

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、悪心、下痢、嘔吐等の発現率が高いことが示されているため、「用法・用量」を遵守すること。
(2) 重度の腎機能障害患者(Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満)では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、本剤を30mg 1日1回投与する等、減量も考慮し、慎重に投与すること。
(3) 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24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こと。

使用上の注意

- 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)
1) 重度の腎機能障害(Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満)のある患者[血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。]
2) 感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者[感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。]
3) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)
2. 重要な基本的注意
本剤の投与は尋常性乾癬及び関節症性乾癬治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。
3. 相互作用
併用注意(併用に注意すること)

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Details interactions with CYP3A4 inhibitors and other drugs.

- 4. 副作用
国内臨床試験では、本剤の全投与期間中に、安全性評価症例241例中71例(29.5%)に副作用が認められた。報告された主な副作用は、下痢11例(4.6%)、腹部不快感9例(3.7%)、鼻咽喉炎8例(3.3%)、軟便6例(2.5%)、乾癬5例(2.1%)、悪心4例(1.7%)であった(承認時)。

外国臨床試験(30mg 1日2回投与群併合)では、本剤の全投与期間中に、安全性評価症例2357例中1046例(44.4%)に副作用が認められた。報告された主な副作用は、悪心310例(13.2%)、下痢296例(12.6%)、頭痛130例(5.5%)、緊張性頭痛64例(2.7%)、上気道感染64例(2.7%)、嘔吐61例(2.6%)、鼻咽喉炎56例(2.4%)、消化不良53例(2.2%)、上腹部痛46例(2.0%)であった(承認時)。

- 1) 重大な副作用
(1) 重篤な感染症(0.7%): ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。
(2) 重篤な過敏症(0.1%未満): アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) その他の副作用
以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止する等、症状に応じて適切な処置を行うこと。

Table showing adverse effects: 5%以上, 1%以上5%未満, 1%未満. Categories include infection, GI symptoms, CNS symptoms, etc.

外国臨床試験(30mg 1日2回投与群併合)の試験成績

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は、妊産婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。
1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。
2) 授乳中の女性には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。
服用時 錠剤を噛み砕いたり、割ったりしないこと。

9. その他の注意

国内臨床試験(254例)において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった。
外国臨床試験(併合)のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群1411例中8例(0.6%)、本剤群の4例(0.2%)に認められ、このうちプラセボ群2例(0.1%)、本剤群の2例(0.1%)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されなかった。

取扱い上の注意

貯法: 室温保存 使用期限: 3年(包装に表示の使用期限内に使用すること)

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。

包装

オテズラ錠スターターパック: 27錠((10mg×4錠, 20mg×4錠, 30mg×19錠)×1パック)
オテズラ錠30mg: 56錠(14錠(PTP)×4シート)

投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、平成30年2月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされている。



製造販売元
セルジーン株式会社
〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

資料請求先 おくすり相談室

TEL 0120-786702 FAX 0120-786703 受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休日を除く)
セルジーン株式会社ホームページ http://www.celgene.co.jp

● その他の詳細につきましては、製品添付文書をご参照ください。
また、添付文書の改訂に十分ご注意ください。



製造販売元

**セルジーン株式会社**

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

---

資料請求先 おくすり相談室

TEL ☎ 0120-786702 FAX ☎ 0120-786703 受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休日を除く)  
セルジーン株式会社ホームページ <http://www.celgene.co.jp>