

医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読み下さい。

新医薬品の「使用上の注意」の解説

PDE4阻害剤

薬価基準収載

オテズラ錠 10mg
20mg
30mg

Otezla® 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

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

はじめに

オテズラ錠[®] 10mg、20mg、30mg(本剤：一般名：アプレミラスト)は、米国Celgene社が創製した新規の経口投与可能なホスホジエステラーゼ4(PDE4)阻害薬です。

本剤は、「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」、「関節症性乾癬」及び「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」の経口治療薬であり、PDE4を阻害することにより細胞内cAMP濃度を上昇させ、炎症性及び抗炎症性メディエーターのネットワーク調節を介して、炎症反応を抑制すると考えられています。

なお、海外では、米国、欧州等世界53ヵ国で、尋常性乾癬及び関節症性乾癬に関する効能又は効果で承認されており、2019年7月には米国にてベーチェット病による口腔潰瘍に関する効能又は効果で承認されています。

また、主な副作用としてPDE阻害作用を有する薬物は消化管障害(悪心、下痢、嘔吐等)を発現することが知られており、本剤においても報告された消化管障害の多くが投与開始後2週間以内に発現し、4週間以内に消失したことから、副作用軽減の目的で、投与開始から6日間はスターターパックにより、用量漸増法による投与を行います。6日目以降は、本剤30mgを1日2回、朝・夕に経口投与します。

ただし、重度腎機能障害患者を対象とした海外臨床試験で本剤曝露量の増加が認められていることから、重度腎機能障害患者では用法及び用量を30mg 1日1回投与に減量する等、慎重に投与することが求められます。(P.11参照)

本解説書では、国内外の臨床試験に基づき、本剤のご使用に際しての注意事項、使用上の注意について、項目ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目次

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)	4
4. 効能又は効果	5
5. 効能又は効果に関連する注意	6
6. 用法及び用量	7
7. 用法及び用量に関連する注意	9
8. 重要な基本的注意	13
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	14
9.1 合併症・既往歴等のある患者	14
9.2 腎機能障害患者	14
9.4 生殖能を有する者	15
9.5 妊婦	15
9.6 授乳婦	17
9.7 小児等	18
9.8 高齢者	19
10. 相互作用	20
10.2 併用注意(併用に注意すること)	20
11. 副作用	21
11.1 重大な副作用	28
11.2 その他の副作用	29
14. 適用上の注意	30
15. その他の注意	31
15.1 臨床使用に基づく情報	31

注)本剤で添付文書に記載すべき内容がない項目については、欠番となっています。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5参照]

解 説

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症の発現する可能性が高いと考えられることから、薬物を使用する上での一般的な注意として禁忌としました。

なお、尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とした海外臨床試験（30mg 1日2回投与群併合）で2例の過敏症が報告されました。国内臨床試験（PSOR-011試験）及びベーチェット病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（BCT-002試験）では過敏症を認めていません。

本剤の有効成分及び添加剤は以下のとおりです。

販売名	オテズラ錠10mg	オテズラ錠20mg	オテズラ錠30mg
有効成分	1錠中 アプレミラスト10mg	1錠中 アプレミラスト20mg	1錠中 アプレミラスト30mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

2.2 胚・胎児毒性試験において、マウスで早期吸収胚数、着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延、サルで流産が認められています。早期吸収胚数、着床後胚損失率の増加や流産等の所見に対する安全域が臨床用量のマウスで1.3倍、サルで1.4倍であり、これらの所見の発現機序が明らかではないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本剤の投与は禁忌としました。詳細は、「9.4 生殖能を有する者、9.5 .妊婦」の項(P.15～16)をご参照ください。

4. 効能又は効果

4. 効能又は効果

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

解 説

▶ 4. 効能又は効果

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

国内後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-011試験)で、局所療法で効果不十分な日本人尋常性乾癬患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されました。また、海外後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-005試験)及び2つの海外第Ⅲ相臨床試験(PSOR-008試験、PSOR-009試験)でも、全身療法の治療適応がある中等症～重症の尋常性乾癬の患者に対する本剤の有効性及び安全性が確認されました。

関節症性乾癬

低分子又は生物学的製剤の疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)による治療にもかかわらず活動性の関節炎症状を有する関節症性乾癬の患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(PSA-002試験、PSA-003試験及びPSA-004試験)で本剤の有効性及び安全性が確認されました。また、DMARDによる治療歴がない活動性の関節炎症状を有する関節症性乾癬の患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(PSA-005試験)でも本剤の有効性及び安全性が確認され、罹病期間などの疾患特性や低分子又は生物学的DMARDの前治療歴にかかわらず、本剤の効果が一貫して示されました。

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

ベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者を対象とした日本人を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験(BCT-002試験)で本剤の有効性と安全性が確認され、ベーチェット病患者に対するオテズラの安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと同様でした。

5. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

5.1 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。

- ・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%以上に及ぶ患者
- ・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者

解 説

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 国内後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-011試験)で、局所療法で効果不十分な日本人尋常性乾癬患者に対する有効性及び安全性が確認され、海外第Ⅲ相臨床試験(PSOR-008試験及びPSOR-009試験)の組み入れ基準がベースライン時に乾癬病変の体表面積(BSA)が10%以上であったことを参考に設定されており、本剤を投与すべき対象患者として明記しました。

国内後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-011試験)、海外後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-005試験)、及び海外第Ⅲ相臨床試験(PSOR-008試験及びPSOR-009試験)で中等症から重症の尋常性乾癬患者、海外第Ⅲ相臨床試験(PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験及びPSA-005試験)で活動性の関節炎症状を有する関節症性乾癬の患者を対象としたことを参考に設定されており、本剤を投与すべき対象患者として明記しました。

6. 用法及び用量

6. 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30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。

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

解 説

6. 用法及び用量

健康成人を対象とした海外第I相臨床試験(PK-007試験)において、本剤40mg固定群に比べ、40mg漸増投与群(投与1~3日は10mg、投与4~6日は20mg、投与7日目以降は40mgを1日1回投与)において、消化管障害に関する有害事象の発現率が低い傾向が認められたことから、投与開始時には、本剤10mgより漸増投与法とすることが適切とされ、主な臨床試験では、漸増投与法により投与を開始しました。

海外第I相臨床試験(PK-007試験)

健康成人男性を対象とした海外第I相臨床試験で本剤40mg 1日1回投与14日間反復投与時での用量漸増の有無による忍容性を評価した結果、悪心の発現割合は用量漸増を行わなかった場合は78%であったのに対し、用量漸増法による投与では44%でした。





なお、投与開始時には下記の「オテズラ錠のスターターパック」を用います。

スターターパックは、飲みはじめから2週間分の薬剤が入っています。

1~5日は漸増し、6日目以降は1回30mgを1日2回、朝・夕に経口投与します。

解 説

オテズラ錠のスターターパック

1週目		朝	夕
錠剤をおしだします おしだす  			
1日目		10mg	1回お薬を 飲みません
2日目		10mg	
3日目		10mg	
4日目		20mg	
5日目		20mg	
6日目		30mg	
7日目		30mg	
1回1錠、正しく服用してください。			
2週目		朝	夕
8日目		30mg	
9日目		30mg	
10日目		30mg	
11日目		30mg	
12日目		30mg	
13日目		30mg	
14日目		30mg	
飲み方については、 服用の注意 を参照してください。			

7. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。[11.2参照]

解 説

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 投与開始時にはP.8の「オテズラ錠のスターターパック」を用います。

漸増投与を行わなかった場合には、悪心、下痢、嘔吐等の副作用の発現率が高くなることが示唆されることから、漸増投与を遵守するよう注意喚起を行いました。

7. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.2 重度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault式によるクレアチンクリアランス値が30mL/min未満）では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本剤30mgを1日1回投与するなど、減量も考慮し、慎重に投与すること。なお、本剤30mgを1日1回投与とする場合、投与開始時は朝の用量のみ投与すること。
[9.2.1、16.6.1参照]

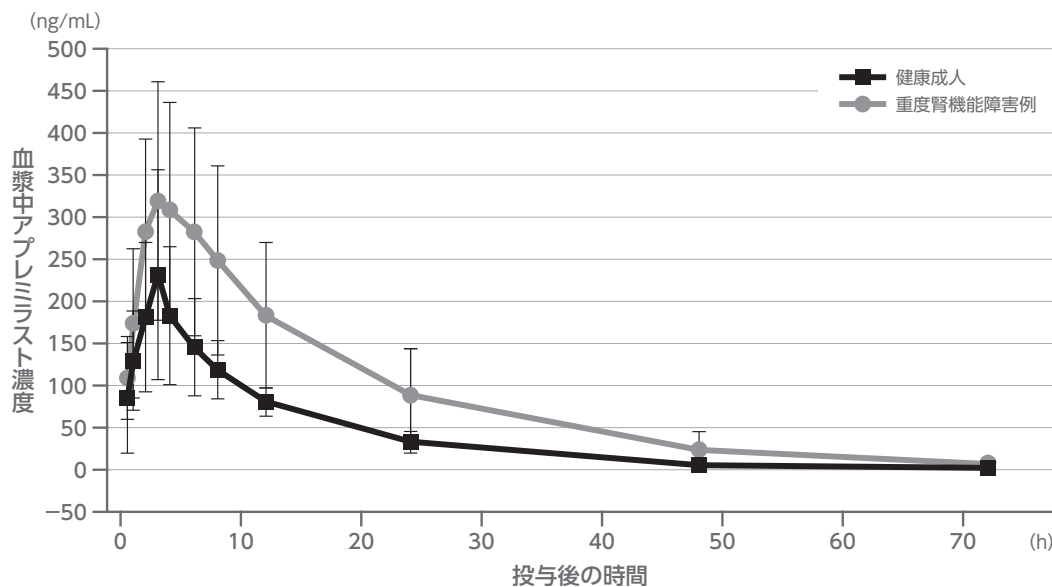
7. 用法及び用量に関連する注意

7.2 腎機能障害患者を対象とした海外第I相臨床試験において、重度腎機能障害患者では本剤曝露量が健康成人と比較し、約2倍であることが報告されています。乾癬患者に本剤30mgを1日2回投与したときの曝露量と重度腎機能障害を有する本試験の被験者が本剤30mg 1日1回投与したときの曝露量は概ね同様であると推測されることから、30mg 1日1回投与にする等、減量を考慮し、慎重に投与するよう注意を喚起しました。なお、投与開始時の漸増投与については、朝の用量のみを服用するなど減量し、悪心、下痢、嘔吐等の発現に注意して漸増してください。

腎機能障害患者における薬物動態：海外第I相臨床試験(CP-029試験、CP-019試験)

腎機能障害患者を対象とした海外第I相臨床試験において、軽度 ($60\text{mL}/\text{min} \leq \text{eGFR} < 90\text{mL}/\text{min}$) 及び中等度 ($30\text{mL}/\text{min} \leq \text{eGFR} < 60\text{mL}/\text{min}$) 腎機能障害患者 (外国人、各8例) にアプレミラスト30mgを単回経口投与したとき、軽度腎機能障害患者と健康成人ではアプレミラストの薬物動態に臨床的に意義のある差はみられませんでした。中等度腎機能障害患者では、健康成人より AUC_{∞} の幾何平均値が約22%高く、 C_{max} の幾何平均値は約13%低かったものの、これらの差は統計学的に有意ではありませんでした。重度腎機能障害患者 (外国人、 $\text{eGFR} < 30\text{mL}/\text{min}$ 、8例) にアプレミラスト30mgを単回経口投与したとき、健康成人と比較して AUC 及び C_{max} がそれぞれ88.5%及び41.6%増加しました。

重度腎機能障害患者における血漿中アプレミラスト濃度の推移(平均値±SD)(線形スケール)



腎機能障害患者における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

腎機能eGFR($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)
軽度 ($60 \leq \text{eGFR} < 90$)	265 (30)	3.0 [2.0, 4.0]	8.4 (19)	2,975 (21)
軽度対照	250 (17)	3.0 [2.0, 4.1]	8.1 (24)	3,464 (19)
中等度 ($30 \leq \text{eGFR} < 60$)	182 (47)	3.5 [0.5, 8.0]	10.5 (40)	3,466 (67)
中等度対照	208 (32)	2.0 [1.0, 6.0]	8.3 (24)	2,838 (24)
重度 ($\text{eGFR} < 30$)	366 (35)	3.0 [1.0, 6.0]	11.8 (18)	5,425 (53)
重度対照	255 (40)	3.0 [2.0, 4.0]	9.4 (18)	2,879 (18)

7又は8例の幾何平均値(CV%)、 t_{max} :中央値[最小値、最大値]、対照:腎機能以外の背景因子を統一させた集団

7. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

7.3 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。

解 説

7. 用法及び用量に関連する注意

7.3 本剤による治療効果は通常投与開始から、概ね24週以内に得られると考えられるため、効果不十分な患者に漫然と投与されないよう、治療効果が得られない場合には、この期間を越えた治療の継続は中止し、本剤の投与継続の可否を含めて治療計画を検討すべき時期として設定しました。

海外第Ⅲ相臨床試験

尋常性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(PSOR-008試験及びPSOR-009試験)で24週時及び32週時点でPASIスコアのベースラインからの変化率に継続的で漸増的な改善が認められました。また関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験)でACR20達成率は16週以降も継続的に改善が認められ、24週でさらに高い改善を示しました。

8. 重要な基本的注意

8. 重要な基本的注意

本剤の投与は適応疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。

解 説

8. 重要な基本的注意

尋常性乾癬及び関節症性乾癬の治療では、局所療法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、難治性の皮疹又は関節症状を有する患者を対象とするため、適格な患者選択が可能な、乾癬の治療に精通した医師のもとで行われることが必要であることから設定しました。

また、ベーチェット病では、再発寛解を繰り返す口腔潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚病変、消化管病変、神経系病変及び血管病変等の症状が、本剤の主な副作用である消化管障害(重度の下痢を含む)に及ぼす影響は不明であるため、本剤の投与はベーチェット病に精通した医師のもとで行われることが適切であることから設定しました。局所療法に対して効果不十分で、全身療法の対象となる口腔潰瘍を有するベーチェット病患者に対し使用してください。ベーチェット病による口腔潰瘍であることが診断された患者に対して使用してください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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。

9.2 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者 (Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満)

減量を考慮し、慎重に投与すること。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。[7.2、16.6.1参照]

解 説

▶ 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤の薬理作用並びに臨床試験において感染症の発現率はプラセボ投与例と比較して本剤投与例で高い傾向が認められていること、重篤な感染症の発現も認められていることから、注意喚起しました。

▶ 9.2 腎機能障害患者

9.2.1 外国第I相臨床試験で、本剤30mg単回経口投与した際に、重度の腎機能障害患者では本剤曝露量の増加が認められたことから、患者の安全性を考慮して、注意喚起しました。
詳細は、「7. 用法及び用量に関連する注意」の項(P.11)をご参照ください。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与前に問診等により妊娠していないことを確認し、本剤が胚胎児毒性のリスクを有する可能性があることを説明した上で投与を開始すること。また、投与期間中は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

9.5 妊婦

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。マウスで臨床用量の2.3倍に相当する用量で早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が、サルで臨床用量の2.1倍に相当する用量で流産が認められており、ヒトにおいて胚胎児毒性を引き起こす可能性が否定できない。[2.2、9.4参照]

解 説

9.4 生殖能を有する者、9.5 妊婦

本剤はマウス又はサルにおいて催奇形性は認められていませんが、マウス及びサルにおける流産を含む胚・胎児毒性、マウスにおける胎児体重の減少及び骨化遅延が、臨床用量より高用量で認められていることから、患者の安全性を考慮して、注意喚起しました。

マウス胚・胎児発生に関する試験①

マウスにアプレミラスト10、20、40及び80mg/kg/日を交配の15日前から妊娠15日まで1日1回経口投与しました。アプレミラスト投与に関連する死亡はみられず、一般状態観察でも異常所見はみられませんでした。20mg/kg/日以上群で認められた母動物の心臓重量の増加、着床後胚損失率の増加及び胎児の骨化数の減少から、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は10mg/kg/日（ヒト曝露量の1.3倍）と考えられました。全ての群で胎児の形態異常はみられず、最高用量の80mg/kg/日（ヒト曝露量の4.0倍）までアプレミラスト投与に関連した胎児の奇形は認められませんでした。

マウス胚・胎児発生に関する試験②

妊娠マウスにアプレミラスト250、500及び750mg/kg/日を妊娠6日から15日に1日1回経口投与しました。250mg/kg/日以上で体重増加量、妊娠子宮重量及び摂餌量の減少、同腹児数及び胎児体重の減少、着床後胚損失率の増加、頭蓋骨及び胸骨の不完全骨化の頻度の増加が、500mg/kg/日以上で胎盤重量の減少が認められたことから、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は250mg/kg/日未満と考えられました。最高用量750mg/kg/日まで明らかな催奇形性はみられませんでした。

サル胚・胎児発生に関する試験

妊娠ザルにアプレミラスト20、50、200及び1,000mg/kg/日を妊娠20日から50日に1日1回経口投与しました。50mg/kg/日以上で出生前死亡率（流産）の用量依存的な増加が認められましたが、最高用量1,000mg/kg/日（ヒト曝露量の8.5倍）まで本剤投与に関連する胚・胎児発生への影響はみられませんでした。対照群と比較して、流産した処置群の母動物の数列で本剤投与に関連する体重減少を認めました。母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は20mg/kg/日（ヒト曝露量の1.4倍）と考えられました。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.6 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本剤を投与した動物試験（マウス）で乳汁への移行が報告されている。

解 説

▶ 9.6 授乳婦

本剤ではマウスで乳汁への移行が報告されていることから、患者の安全性を考慮して、注意喚起しました。

マウスにおける乳汁中への移行性

授乳中のマウスにアプレミラスト10mg/kgを経口投与し、乳汁及び血漿中への移行性を検討したところ、投与1時間及び6時間後での平均血漿中濃度はそれぞれ984及び138ng/mLでした。また、乳汁中濃度はそれぞれ1,441及び186ng/mLであり、平均乳汁/血漿中濃度比は1.46～1.62でした。投与24時間後の血漿中及び乳汁中濃度は定量限界(3ng/mL)未満でした。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

9.7 小児等

小児等は臨床試験では除外されている。

解 説

▶ 9.7 小児等

本剤は小児等における安全性が確立していないことから、注意喚起しました。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.8 高齢者

9.8 高齢者

感染症、下痢、悪心、嘔吐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。一般に生理機能が低下している。

解 説

9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が発現しやすいことから注意喚起しました。

年齢別の薬物動態及び有害事象の発現状況：海外第 I 相臨床試験(CP-024試験)

<外国人のデータ>

18～55歳の健康非高齢者と65～88歳の健康高齢者それぞれ18例にアプレミラスト30mgを単回投与したとき、高齢者ではアプレミラストのAUC及びC_{max}が非高齢者と比較してそれぞれ13%及び6%高値でしたが、いずれも統計学的に有意ではありませんでした。これらに対する年齢の影響を分散分析により評価した結果、非高齢者及び高齢者の曝露量に差は認められませんでした。

また、本試験では死亡や重篤な有害事象は認められず、有害事象による治験薬の投与中止もありませんでした。有害事象は高齢者(38.9%)の方が非高齢者(16.7%)より多く発現したものの、副作用は非高齢者(16.7%)のほうが高齢者(5.6%)より多く、すべての有害事象は軽度でした。

年齢別の有害事象発現状況：外国第 I 相臨床試験(CP-024試験)

	≤55歳(n=18)	>65歳(n=18)
有害事象	3(16.7%)	7(38.9%)
副作用	3(16.7%)	1(5.6%)

10. 相互作用

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4酵素誘導作用を有する 薬剤 (リファンピシン、フェノバルビ タール、カルバマゼピン、フェニ トイン等)[16.7.1参照]	本剤の効果の減弱に注意すること。	本剤の血漿中濃度が減少すると 考えられる。

解 説

10.2 併用注意（併用に注意すること）

本剤は主にCYP3A4により代謝されます。また本剤とリファンピシンとの併用により、本剤のAUC及びC_{max}が減少するとの報告がされており、CYP3A4酵素誘導作用を有する薬剤と併用する際には本剤の効果の減弱に注意するよう注意喚起しました。

代謝に関与する酵素：*in vitro*

アプレミラスト代謝に関与するCYP分子種について、ヒト肝ミクロソーム、相補的デオキシリボ核酸(cDNA)発現ヒトCYP分子種及びCYP分子種の選択的阻害薬を用いて同定した結果、アプレミラストの代謝には主としてCYP3A4が関与し、CYP1A2及びCYP2A6等の他の分子種も関与しているものの、その程度は低いと考えられました。

アプレミラストとリファンピシンの薬物相互作用：海外第 I 相臨床試験(CP-025試験)

健康成人21例を対象に、リファンピシンとアプレミラストの相互作用について検討した結果、アプレミラストのCL/Fの平均値はリファンピシン非投与下に比べ約3.6倍増加しました。また、アプレミラストのAUC及びC_{max}の平均値は顕著に減少し、AUCはリファンピシン非投与下に比べ約72%低下し、C_{max}の平均値は約43%低下しました。アプレミラストのt_{max}の中央値はリファンピシン非投与下に比べ、約0.5時間短縮しました。

11. 副作用

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

解 説

▶ 11. 副作用

国内臨床試験

国内後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-011試験)で発現した主な副作用を記載しています。国内後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-011試験)での本剤投与群における副作用(臨床検査値異常を含む)の詳細な発現状況については、P.22をご参照ください。

海外臨床試験及び国際共同第Ⅲ相臨床試験

海外臨床試験(30mg 1日2回投与)及び国際共同第Ⅲ相臨床試験(BCT-002試験)で発現した主な副作用を記載しています。海外臨床試験での本剤30mg 1日2回投与群及びBCT-002試験における副作用(臨床検査値異常を含む)の詳細な発現状況については、P.23~27をご参照ください。

解 説

副作用の発現状況一覧

国内臨床試験(PSOR-011試験)における副作用発現状況(全投与期間、臨床検査値異常を含む)

安全性評価対象例数	241例	副作用発現例数	71例	副作用発現率	29.5%
-----------	------	---------	-----	--------	-------

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	21 (8.7)
鼻咽頭炎	8 (3.3)
毛包炎	3 (1.2)
気管支炎	2 (0.8)
肺炎	2 (0.8)
副鼻腔炎	2 (0.8)
インフルエンザ	1 (0.4)
伝染性軟属腫	1 (0.4)
顔面白癬	1 (0.4)
白癬感染	1 (0.4)
細菌性関節炎	1 (0.4)
体部白癬	1 (0.4)
単純ヘルペス	1 (0.4)
帯状疱疹	1 (0.4)
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)	3 (1.2)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)
結腸癌	1 (0.4)
転移性結腸癌	1 (0.4)
転移性肺癌	1 (0.4)
血液およびリンパ系障害	2 (0.8)
リンパ節症	1 (0.4)
リンパ球減少症	1 (0.4)
内分泌障害	1 (0.4)
パセドウ病	1 (0.4)
代謝および栄養障害	1 (0.4)
高尿酸血症	1 (0.4)
精神障害	1 (0.4)
不安障害	1 (0.4)
神経系障害	2 (0.8)
頭痛	1 (0.4)
脳出血	1 (0.4)
眼障害	1 (0.4)
眼瞼炎	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.4)
うっ血性心不全	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.8)
鼻閉	1 (0.4)
口腔咽頭不快感	1 (0.4)
口腔咽頭痛	1 (0.4)
胃腸障害	39 (16.2)
下痢	16 (6.6)
腹部不快感	9 (3.7)
悪心	4 (1.7)
腹部膨満	3 (1.2)
胃食道逆流性疾患	2 (0.8)
上腹部痛	2 (0.8)
胃潰瘍	2 (0.8)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)
腹痛	1 (0.4)
便秘	1 (0.4)
消化不良	1 (0.4)
胃炎	1 (0.4)
胃酸過多	1 (0.4)
歯周炎	1 (0.4)
逆流性食道炎	1 (0.4)
肝胆道系障害	4 (1.7)
肝機能異常	3 (1.2)
肝障害	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	10 (4.1)
乾癬	5 (2.1)
ざ瘡	1 (0.4)
発汗障害	1 (0.4)
蕁麻疹	1 (0.4)
皮膚嚢腫	1 (0.4)
湿疹	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	3 (1.2)
背部痛	1 (0.4)
四肢痛	1 (0.4)
腱鞘炎	1 (0.4)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (1.2)
倦怠感	1 (0.4)
末梢性浮腫	1 (0.4)
発熱	1 (0.4)
臨床検査	6 (2.5)
血中ブドウ糖増加	2 (0.8)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)
血中コレステロール減少	1 (0.4)
心電図異常	1 (0.4)

MedDRA (ver 14.0)

解 説

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与) 及び国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BCT-002試験) * における副作用発現状況 (全投与期間、臨床検査値異常を含む)

安全性評価対象例数	2344例	副作用発現例数	1066例	副作用発現率	45.5%
-----------	-------	---------	-------	--------	-------

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)
感染症および寄生虫症	274 (11.7)	歯周炎	1 (<0.1)
上気道感染	64 (2.7)	細菌性肺炎	1 (<0.1)
ウイルス性上気道感染	51 (2.2)	虫垂炎	1 (<0.1)
気管支炎	36 (1.5)	非定型マイコプラズマ感染	1 (<0.1)
副鼻腔炎	30 (1.3)	細菌感染	1 (<0.1)
尿路感染	18 (0.8)	脳膿瘍	1 (<0.1)
咽頭炎	17 (0.7)	カンジダ感染	1 (<0.1)
インフルエンザ	15 (0.6)	クロストリジウム・ディフィシル感染	1 (<0.1)
肺炎	11 (0.5)	細菌性膀胱炎	1 (<0.1)
鼻炎	11 (0.5)	感染性皮膚炎	1 (<0.1)
帯状疱疹	10 (0.4)	大腸菌性尿路感染	1 (<0.1)
歯膿瘍	8 (0.3)	外耳蜂巣炎	1 (<0.1)
鼻咽頭炎	7 (0.3)	ウイルス性消化管感染	1 (<0.1)
胃腸炎	6 (0.3)	歯肉炎	1 (<0.1)
口腔ヘルペス	6 (0.3)	ヘリコバクター性胃炎	1 (<0.1)
耳感染	6 (0.3)	麦粒腫	1 (<0.1)
ウイルス感染	5 (0.2)	伝染性単核症	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	5 (0.2)	関節膿瘍	1 (<0.1)
中耳炎	5 (0.2)	リンパ節結核	1 (<0.1)
気道感染	4 (0.2)	眼帯状疱疹	1 (<0.1)
結膜炎	4 (0.2)	口腔カンジダ症	1 (<0.1)
歯感染	4 (0.2)	骨盤内炎症性疾患	1 (<0.1)
急性副鼻腔炎	3 (0.1)	咽頭扁桃炎	1 (<0.1)
単純ヘルペス	3 (0.1)	ブドウ球菌性肺炎	1 (<0.1)
毛包炎	3 (0.1)	大腸菌性前立腺炎	1 (<0.1)
消化管感染	3 (0.1)	鼻喉頭炎	1 (<0.1)
外耳炎	3 (0.1)	鼻気管炎	1 (<0.1)
ウイルス性気道感染	3 (0.1)	敗血症	1 (<0.1)
膀胱炎	2 (0.1)	敗血症性ショック	1 (<0.1)
蜂巣炎	2 (0.1)	細菌性副鼻腔炎	1 (<0.1)
下気道感染	2 (0.1)	皮膚感染	1 (<0.1)
扁桃炎	2 (0.1)	ブドウ球菌性膿瘍	1 (<0.1)
憩室炎	2 (0.1)	ブドウ球菌皮膚感染	1 (<0.1)
細菌尿	2 (0.1)	皮下組織膿瘍	1 (<0.1)
喉頭炎	2 (0.1)	股部白癬	1 (<0.1)
爪囲炎	2 (0.1)	気管炎	1 (<0.1)
腎盂腎炎	2 (0.1)	トリコフィトン感染症	1 (<0.1)
外陰部腔カンジダ症	2 (0.1)	外陰腔真菌感染	1 (<0.1)
四肢膿瘍	2 (0.1)	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)	17 (0.7)
急性腎盂腎炎	2 (0.1)	皮膚乳頭腫	2 (0.1)
陰嚢膿瘍	2 (0.1)	基底細胞癌	2 (0.1)
限局性感染	1 (<0.1)	乳癌	2 (0.1)
慢性副鼻腔炎	1 (<0.1)	メラノサイト性母斑	1 (<0.1)
せつ	1 (<0.1)	皮膚有棘細胞癌	1 (<0.1)
歯肉膿瘍	1 (<0.1)	肛門性器疣贅	1 (<0.1)
感染性嚢腫	1 (<0.1)		

*本安全性解析の対象となる臨床試験は以下のとおり。
 尋常性乾癬対象：海外第Ⅲ相 (PSOR-008、PSOR-009)
 関節症性乾癬対象：海外第Ⅲ相 (PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005) ペーチェット病対象：国際共同第Ⅲ相 (BCT-002)

解 説

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)
B細胞性リンパ腫	1 (<0.1)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (<0.1)
子宮内膜癌	1 (<0.1)
ケラトアカントーマ	1 (<0.1)
脂肪腫	1 (<0.1)
乳房脂肪腫	1 (<0.1)
皮膚の新生物	1 (<0.1)
乳頭様甲状腺癌	1 (<0.1)
腎細胞癌	1 (<0.1)
口腔内扁平上皮癌	1 (<0.1)
血液およびリンパ系障害	20 (0.9)
貧血	7 (0.3)
白血球減少症	5 (0.2)
好中球減少症	3 (0.1)
リンパ球減少症	2 (0.1)
血小板減少症	2 (0.1)
リンパ節症	1 (<0.1)
内出血発生の増加傾向	1 (<0.1)
縦隔リンパ節腫脹	1 (<0.1)
小球性貧血	1 (<0.1)
単球増加症	1 (<0.1)
脾腫	1 (<0.1)
免疫系障害	3 (0.1)
過敏症	2 (0.1)
季節性アレルギー	1 (<0.1)
内分泌障害	1 (<0.1)
甲状腺腫瘍	1 (<0.1)
代謝および栄養障害	70 (3.0)
食欲減退	38 (1.6)
高コレステロール血症	11 (0.5)
高トリグリセリド血症	5 (0.2)
高脂血症	5 (0.2)
高カルシウム血症	4 (0.2)
脂質異常症	3 (0.1)
食欲亢進	3 (0.1)
高血糖	2 (0.1)
高尿酸血症	2 (0.1)
2型糖尿病	1 (<0.1)
痛風	1 (<0.1)
鉄欠乏	1 (<0.1)
ビタミンB12欠乏	1 (<0.1)
ビタミンD欠乏	1 (<0.1)
精神障害	50 (2.1)
不眠症	22 (0.9)
うつ病	10 (0.4)
不安	8 (0.3)
神経過敏	4 (0.2)
抑うつ気分	3 (0.1)
怒り	1 (<0.1)
睡眠障害	1 (<0.1)
急性ストレス反応	1 (<0.1)
激越	1 (<0.1)
全般性不安障害	1 (<0.1)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)
初期不眠症	1 (<0.1)
易刺激性	1 (<0.1)
リビドー減退	1 (<0.1)
リビドー亢進	1 (<0.1)
気分変化	1 (<0.1)
悪夢	1 (<0.1)
妄想症	1 (<0.1)
神経系障害	261 (11.1)
頭痛	138 (5.9)
緊張性頭痛	59 (2.5)
片頭痛	28 (1.2)
浮動性めまい	22 (0.9)
錯感覚	9 (0.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	7 (0.3)
味覚異常	5 (0.2)
振戦	4 (0.2)
感覚鈍麻	3 (0.1)
傾眠	2 (0.1)
頸髄神経根障害	1 (<0.1)
粘膜の灼熱感	1 (<0.1)
群発頭痛	1 (<0.1)
脱髄性多発ニューロパチー	1 (<0.1)
注意力障害	1 (<0.1)
顔面麻痺	1 (<0.1)
頭部不快感	1 (<0.1)
味覚減退	1 (<0.1)
嗅覚減退	1 (<0.1)
肋間神経痛	1 (<0.1)
嗜眠	1 (<0.1)
記憶障害	1 (<0.1)
神経痛	1 (<0.1)
末梢性ニューロパチー	1 (<0.1)
坐骨神経痛	1 (<0.1)
鎮静	1 (<0.1)
睡眠期リズム障害	1 (<0.1)
一過性脳虚血発作	1 (<0.1)
眼障害	12 (0.5)
虹彩毛様体炎	2 (0.1)
視力障害	2 (0.1)
眼痛	1 (<0.1)
眼瞼浮腫	1 (<0.1)
眼の異常感	1 (<0.1)
眼瞼炎	1 (<0.1)
複視	1 (<0.1)
眼乾燥	1 (<0.1)
内分泌性眼症	1 (<0.1)
眼変性障害	1 (<0.1)
緑内障	1 (<0.1)
角膜炎	1 (<0.1)
黄斑変性	1 (<0.1)
近視	1 (<0.1)
耳および迷路障害	10 (0.4)
回転性めまい	5 (0.2)

解 説

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)
耳痛	1 (<0.1)
耳鳴	1 (<0.1)
感音性難聴	1 (<0.1)
外耳道紅斑	1 (<0.1)
耳不快感	1 (<0.1)
心臓障害	22 (0.9)
動悸	4 (0.2)
狭心症	4 (0.2)
第一度房室ブロック	3 (0.1)
頻脈	2 (0.1)
発作性頻脈	2 (0.1)
徐脈	1 (<0.1)
房室ブロック	1 (<0.1)
右脚ブロック	1 (<0.1)
心不全	1 (<0.1)
心粗動	1 (<0.1)
冠動脈疾患	1 (<0.1)
洞性頻脈	1 (<0.1)
心室性期外収縮	1 (<0.1)
血管障害	23 (1.0)
高血圧	17 (0.7)
ほてり	2 (0.1)
潮紅	1 (<0.1)
低血圧	1 (<0.1)
動脈硬化症	1 (<0.1)
高血圧クリーゼ	1 (<0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	49 (2.1)
咳嗽	20 (0.9)
口腔咽頭痛	7 (0.3)
鼻閉	6 (0.3)
呼吸困難	5 (0.2)
喘息	3 (0.1)
副鼻腔うっ血	3 (0.1)
鼻出血	2 (0.1)
湿性咳嗽	2 (0.1)
鼻乾燥	2 (0.1)
喘鳴	2 (0.1)
気管支拡張症	1 (<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<0.1)
気道うっ血	1 (<0.1)
鼻漏	1 (<0.1)
副鼻腔障害	1 (<0.1)
くしゃみ	1 (<0.1)
胃腸障害	695 (29.7)
下痢	343 (14.6)
悪心	303 (12.9)
嘔吐	64 (2.7)
消化不良	48 (2.0)
腹痛	47 (2.0)
上腹部痛	45 (1.9)
排便回数増加	38 (1.6)
腹部不快感	34 (1.5)
胃食道逆流性疾患	28 (1.2)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)
軟便	28 (1.2)
鼓腸	15 (0.6)
腹部膨満	14 (0.6)
便秘	5 (0.2)
下腹部痛	5 (0.2)
胃炎	3 (0.1)
慢性胃炎	3 (0.1)
過敏性腸症候群	3 (0.1)
便意切迫	2 (0.1)
大腸炎	2 (0.1)
齲歯	2 (0.1)
おくび	2 (0.1)
血便排泄	2 (0.1)
痔核	2 (0.1)
口内乾燥	1 (<0.1)
嚥下障害	1 (<0.1)
心窩部不快感	1 (<0.1)
歯痛	1 (<0.1)
腹部圧痛	1 (<0.1)
異常便	1 (<0.1)
空気嚥下	1 (<0.1)
肛門そう痒症	1 (<0.1)
アフタ性潰瘍	1 (<0.1)
顕微鏡的大腸炎	1 (<0.1)
腸憩室	1 (<0.1)
出血性十二指腸潰瘍	1 (<0.1)
十二指腸炎	1 (<0.1)
十二指腸胃逆流	1 (<0.1)
変色便	1 (<0.1)
機能的胃腸障害	1 (<0.1)
消化器痛	1 (<0.1)
胃酸過多	1 (<0.1)
嵌頓単径ヘルニア	1 (<0.1)
腸管穿孔	1 (<0.1)
大腸狭窄	1 (<0.1)
慢性痔炎	1 (<0.1)
口の錯感覚	1 (<0.1)
直腸しぶり	1 (<0.1)
脂肪便	1 (<0.1)
肝胆道系障害	1 (<0.1)
高ビリルビン血症	1 (<0.1)
皮膚および皮下組織障害	81 (3.5)
乾癬	24 (1.0)
そう痒症	17 (0.7)
蕁麻疹	5 (0.2)
脱毛症	5 (0.2)
発疹	4 (0.2)
光線過敏性反応	3 (0.1)
そう痒性皮疹	3 (0.1)
全身性そう痒症	2 (0.1)
ざ瘡	2 (0.1)
光線角化症	2 (0.1)
皮膚色素過剰	2 (0.1)

解 説

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)
多汗症	1 (<0.1)
寝汗	1 (<0.1)
接触皮膚炎	1 (<0.1)
被角血管腫	1 (<0.1)
皮膚血管炎	1 (<0.1)
皮膚囊腫	1 (<0.1)
皮膚炎	1 (<0.1)
斑状出血	1 (<0.1)
紅斑	1 (<0.1)
滴状乾癬	1 (<0.1)
毛質異常	1 (<0.1)
多毛症	1 (<0.1)
嵌入爪	1 (<0.1)
黒子	1 (<0.1)
機械性蕁麻疹	1 (<0.1)
爪変色	1 (<0.1)
爪乾癬	1 (<0.1)
炎症後色素沈着変化	1 (<0.1)
紅斑性皮疹	1 (<0.1)
全身性皮疹	1 (<0.1)
リバンド乾癬	1 (<0.1)
脂腺障害	1 (<0.1)
皮膚病変	1 (<0.1)
皮膚腫瘍	1 (<0.1)
皮膚潰瘍	1 (<0.1)
顔面腫脹	1 (<0.1)
筋骨格系および結合組織障害	56 (2.4)
関節痛	14 (0.6)
筋肉痛	11 (0.5)
筋痙縮	10 (0.4)
背部痛	5 (0.2)
筋力低下	3 (0.1)
四肢痛	3 (0.1)
乾癬性関節症	3 (0.1)
腱痛	2 (0.1)
骨痛	2 (0.1)
関節硬直	2 (0.1)
筋骨格系胸痛	2 (0.1)
筋骨格痛	2 (0.1)
筋骨格硬直	1 (<0.1)
関節炎	1 (<0.1)
関節障害	1 (<0.1)
ばち状指	1 (<0.1)
側腹部痛	1 (<0.1)
痛風性関節炎	1 (<0.1)
椎間板変性症	1 (<0.1)
筋攣縮	1 (<0.1)
変形性関節症	1 (<0.1)
顎痛	1 (<0.1)
骨膜炎	1 (<0.1)
腎および尿路障害	13 (0.6)
蛋白尿	4 (0.2)
糖尿	2 (0.1)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)
排尿困難	2 (0.1)
高シュウ酸尿症	2 (0.1)
血尿	1 (<0.1)
頻尿	1 (<0.1)
急性腎障害	1 (<0.1)
ケトン尿	1 (<0.1)
夜間頻尿	1 (<0.1)
生殖系および乳房障害	8 (0.3)
勃起不全	2 (0.1)
月経困難症	2 (0.1)
乳房痛	1 (<0.1)
乳房圧痛	1 (<0.1)
性器出血	1 (<0.1)
性器潰瘍形成	1 (<0.1)
前立腺炎	1 (<0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	59 (2.5)
疲労	27 (1.2)
無力症	15 (0.6)
インフルエンザ様疾患	4 (0.2)
発熱	3 (0.1)
末梢性浮腫	3 (0.1)
末梢腫脹	3 (0.1)
倦怠感	1 (<0.1)
胸痛	1 (<0.1)
冷感	1 (<0.1)
活力増進	1 (<0.1)
顔面浮腫	1 (<0.1)
小結節	1 (<0.1)
疼痛	1 (<0.1)
活動状態低下	1 (<0.1)
臨床検査	83 (3.5)
体重減少	25 (1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13 (0.6)
血中トリグリセリド増加	6 (0.3)
血中クレアチニン増加	5 (0.2)
血中コレステロール増加	5 (0.2)
低比重リポ蛋白増加	5 (0.2)
体重増加	3 (0.1)
血圧上昇	3 (0.1)
肝酵素上昇	3 (0.1)
心電図QT延長	2 (0.1)
リンパ球数減少	2 (0.1)
血中尿素増加	2 (0.1)
血中尿酸増加	2 (0.1)
肝機能検査値上昇	2 (0.1)
好中球数減少	2 (0.1)
白血球数減少	2 (0.1)
血中カルシウム増加	2 (0.1)
好酸球数増加	2 (0.1)
白血球数増加	2 (0.1)
血中ビリルビン増加	1 (<0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<0.1)

解 説

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例数 (%)
心拍数増加	1 (<0.1)
血小板数減少	1 (<0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (<0.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (<0.1)
血中ブドウ糖増加	1 (<0.1)
血中リン増加	1 (<0.1)
心雑音	1 (<0.1)
胸部X線異常	1 (<0.1)
心電図PR短縮	1 (<0.1)
全血球数異常	1 (<0.1)
ヘマトクリット増加	1 (<0.1)
ヘモグロビン減少	1 (<0.1)
ヘモグロビン増加	1 (<0.1)
リンパ節触知	1 (<0.1)
後骨髄球数増加	1 (<0.1)
骨髄球数増加	1 (<0.1)
好中球数増加	1 (<0.1)
子宮頸部スミア異常	1 (<0.1)
尿中白血球陽性	1 (<0.1)
傷害、中毒および処置合併症	12 (0.5)
偶発的過量投与	6 (0.3)
挫傷	2 (0.1)
食道熱傷	1 (<0.1)
上顎炎	1 (<0.1)
擦過傷	1 (<0.1)
くも膜下出血	1 (<0.1)
製品の問題	1 (<0.1)
医療機器不具合	1 (<0.1)

MedDRA (ver 20.0)

11. 副作用

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。

11.1.2 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。

11.1.3 重度の下痢(頻度不明)

解 説

▶ 11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症

本剤投与中にウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれる可能性があるため、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よう注意喚起しました。

11.1.2 重篤な過敏症

本剤投与中に過敏症状の報告があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うように注意喚起しました。

海外第Ⅱ相臨床試験(PSA-001試験)

活動性関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験で、本剤40mgを1日1回投与された患者1例において、蕁麻疹、発疹、そう痒症、咽喉絞扼感などの過敏症が発現し、本剤の再投与後にも同様の反応が認められました。

11.1.3 重度の下痢

本剤投与中に重度の下痢を発症した報告があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合は投与を中止するなど適切な処置を行うよう注意喚起しました。

11. 副作用

11.2 その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
感染症・寄生虫症		上気道感染、ウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、上咽頭炎
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、上腹部痛、排便回数増加、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、軟便	腹部膨満
神経系障害・精神障害	頭痛	緊張性頭痛、片頭痛	浮動性めまい、不眠症、うつ病
代謝・栄養障害		食欲減退、体重減少	
その他		疲労、乾癬	咳嗽、高血圧、そう痒症、発疹、背部痛、過敏症

解 説

11.2 その他の副作用

臨床試験で0.7%以上に認められた副作用及び企業中核データシートに記載されている副作用を記載しました。なお、臨床試験における副作用の頻度は、既承認の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(PSOR-008試験、PSOR-009試験、PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験及びPSA-005試験の本剤30mg 1日2回投与群)及びベーチェット病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(BCT-002試験)を併合して算出しました。

尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験(PSOR-008試験、PSOR-009試験、PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験及びPSA-005試験の本剤30mg 1日2回投与群)及びベーチェット病患者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(BCT-002試験)での併合解析における副作用(臨床検査値異常を含む)の詳細な発現状況についてはP.23~27をご参照ください。

14. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 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。
PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を
起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 錠剤を噛み砕いたり、割ったりせずに服用するよう指導すること。

解説

▶ 14.1 薬剤交付時の注意

本剤が適切に服用されるよう、本剤の包装PTPシートの取扱い及び錠剤服用時の留意点を明記しました。
本剤は、フィルムコーティング錠であり、粉碎後及び分割後の品質等への影響については検討されていま
せん。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

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。

海外臨床試験(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30mg 1日2回投与群1668例中17例(1.0%)に認められ、このうちプラセボ群2例(0.1%)、本剤30mg 1日2回投与群4例(0.2%)については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、プラセボ群1411例中1例(0.1%:自殺既遂)、本剤30mg 1日2回投与群1668例中2例(0.1%:自殺企図、自殺念慮各1例)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

海外臨床試験(併合)の本剤の全投与期間において、うつ病は、本剤30mg 1日2回投与群2357例中63例(2.7%)に認められ、このうち10例(0.4%)については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、本剤30mg 1日2回投与群2357例中3例(0.1%:自殺企図2例、自殺念慮1例)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

〈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〉

国際共同第Ⅲ相試験のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群103例中1例(1.0%)、本剤30mg 1日2回投与群104例中1例(1.0%)に認められ、このうちプラセボ群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。本剤全投与期間においてうつ病は本剤30mg 1日2回投与群187例中2例(1.1%)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、自殺関連事象は、プラセボ対照期及び本剤全投与期間のいずれでも認められなかった。

解 説

15.1 臨床使用に基づく情報

本剤がうつ病、自傷行為に関連する事象を引き起こすことは示されていません。

しかし、外国製造販売後安全性データベースにおいて、本剤との因果関係を否定できない事象が報告されており、また、類薬でも自殺関連事象の報告があることから、その重篤性に鑑み、臨床試験の発現状況をその他の注意に記載しました。

禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

PDE4阻害剤

薬価基準収載

オテズラ錠 10mg 20mg 30mg

Otezla® Tablets アプレミラスト錠

日本標準商品分類番号	873999	貯法	室温保存	
承認番号	10mg錠	22800AMX00729000	有効期間	3年
	20mg錠	22800AMX00730000	薬価基準収載	2017年2月
	30mg錠	22800AMX00731000	販売開始	2017年3月
薬効分類名	PDE4阻害剤		一般的名称	アプレミラスト (Apremilast)
販売名	オテズラ錠10mg、20mg、30mg (Otezla® Tablets)			
規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ³⁾ 注) 注意-医師等の処方箋により使用すること			

- 2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)**
 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	オテズラ錠 10mg	オテズラ錠 20mg	オテズラ錠 30mg
有効成分(錠中)	アプレミラスト10mg	アプレミラスト20mg	アプレミラスト30mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三酸化鉄、黄色三酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三酸化鉄、黄色三酸化鉄、黒酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	オテズラ錠 10mg	オテズラ錠 20mg	オテズラ錠 30mg
色	淡赤色	褐色	淡褐色
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
外形	表面		
	裏面		
	側面		
大きさ	長径	8.18 mm	10.32 mm
	短径	4.42 mm	5.55 mm
	厚さ	3.45 mm	4.34 mm
重量	104.0 mg	208.0 mg	312.0 mg

* 4. 効能又は効果

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

5. 効能又は効果に関連する注意

- 〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉
 5.1 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。
 ・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
 ・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者

6. 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30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。

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

7. 用法及び用量に関連する注意

- 〈効能共通〉
 7.1 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。[11.2参照]
 7.2 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、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本剤30mgを1日1回投与するなど、減量も考慮し、慎重に投与すること。なお、本剤30mgを1日1回投与とする場合、投与開始時は朝の用量のみ投与すること。[9.2.1、16.6.1参照]
 〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉
 7.3 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。

* 8. 重要な基本的注意

本剤の投与は適応疾患の治療に十分な知識、経験を持つ医師のもとで行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

- 9.1 合併症・既往歴等のある患者
 9.1.1 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。
 9.2 腎機能障害患者
 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者 (Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満)
 減量を考慮し、慎重に投与すること。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。[7.2、16.6.1参照]
 9.4 生殖能を有する者
 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与前に問診等により妊娠していないことを確認し、本剤が胎児毒性のリスクを有する可能性があることを説明した上で投与を開始すること。また、投与期間

中は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

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。マウスで臨床用量の2.3倍に相当する用量で早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が、サルで臨床用量の2.1倍に相当する用量で流産が認められており、ヒトにおいて胎児毒性を引き起こす可能性が否定できない。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本剤を投与した動物試験(マウス)で乳汁への移行が報告されている。

9.7 小児等

小児等は臨床試験では除外されている。

9.8 高齢者

感染症、下痢、悪心、嘔吐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。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4酵素誘導作用を有する薬剤(リファンピシン、フェニバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン等)[16.7.1参照]	本剤の効果の減弱に注意すること。	本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。

11. 副作用

次の副作用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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

- 11.1.1 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。
 11.1.2 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。
 11.1.3 重度の下痢(頻度不明)

* 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
感染症・寄生虫症		上気道感染、ウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、上咽頭炎
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、上腹部痛、排便回数増加、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、軟便	腹部膨満
神経系障害・精神障害	頭痛	緊張性頭痛、片頭痛	浮動性めまい、不眠症、うつ病
代謝・栄養障害		食欲減退、体重減少	
その他		疲労、乾癬	咳嗽、高血圧、そう痒症、発疹、背部痛、過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

- 14.1.1 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。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。
 14.1.2 錠剤を噛み砕いたり、割ったりせずに服用するよう指導すること。

15. その他の注意

* 15.1 臨床使用に基づく情報

- 〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉
 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。
 海外臨床試験(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30mg1日2回投与群1668例中17例(1.0%)に認められ、このうちプラセボ群2例(0.1%)、本剤30mg1日2回投与群4例(0.2%)については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、プラセボ群1411例中1例(0.1%:自殺既遂)、本剤30mg1日2回投与群1668例中2例(0.1%:自殺企図、自殺念慮各1例)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。
 海外臨床試験(併合)の本剤の全投与期間において、うつ病は、本剤30mg1日2回投与群2357例中63例(2.7%)に認められ、このうち10例(0.4%)については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、本剤30mg1日2回投与群2357例中3例(0.1%:自殺企図2例、自殺念慮1例)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。
 〈局所療法で効果不十分なペーチェット病による口腔潰瘍〉
 国際共同第Ⅲ相試験のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群103例中1例(1.0%)、本剤30mg1日2回投与群104例中1例(1.0%)に認められ、このうちプラセボ群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。本剤全投与期間においてうつ病は本剤30mg1日2回投与群187例中2例(1.1%)に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、自殺関連事象は、プラセボ対照期及び本剤全投与期間のいずれでも認められなかった。

21. 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。

22. 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]

●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。

* 2019年9月改訂(第1版、効能変更)



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

文献請求先及び問い合わせ先 おくすり相談室
TEL 0120-786702 FAX 0120-786703 受付時間 9:00~18:00(土・祝日・弊社休日を除く)
セルジーン株式会社ホームページ <https://www.celgene.co.jp>

OTZ00032D5
2019年9月作成