

# 適正使用ガイド



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)

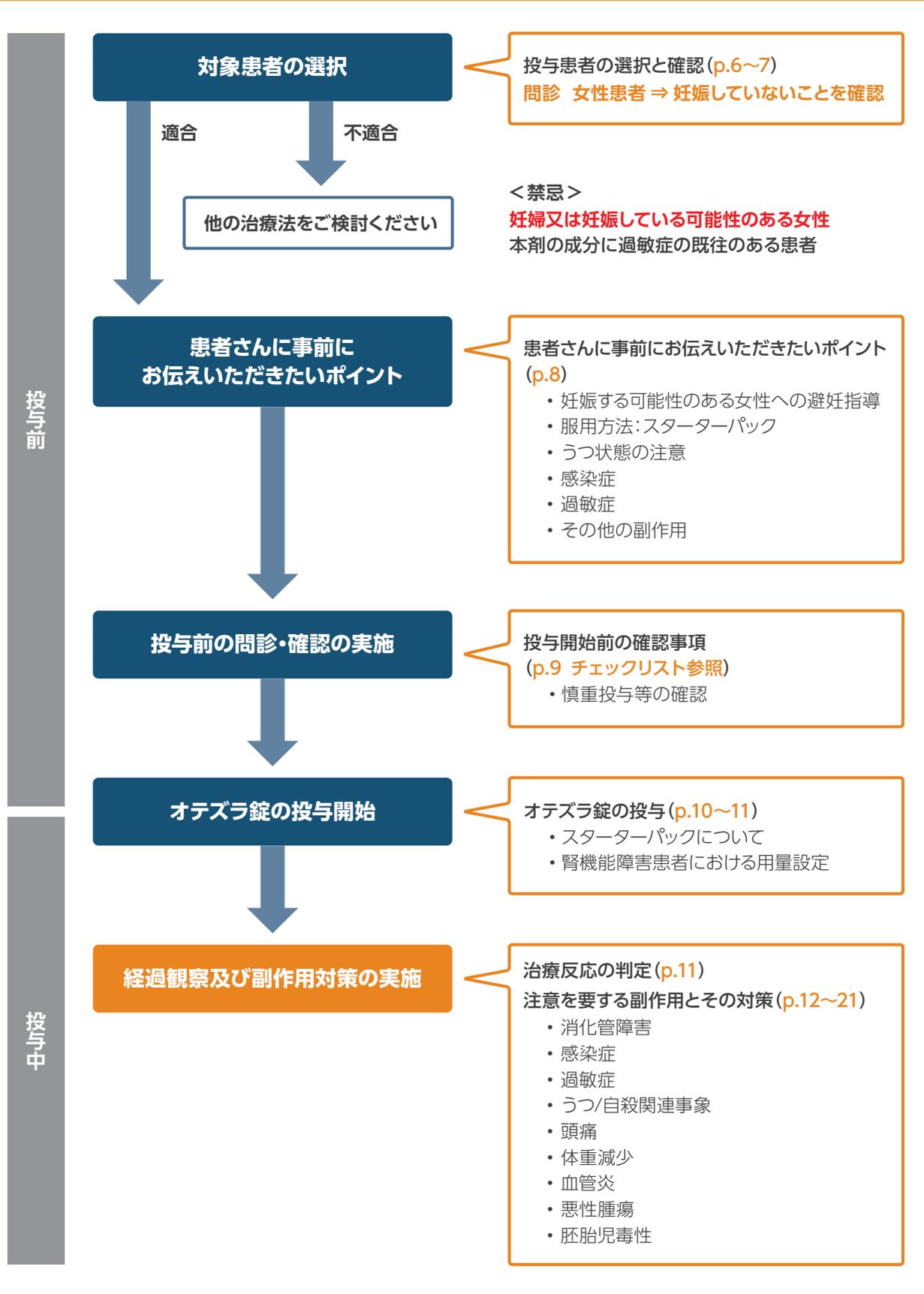
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

- この適正使用ガイドでは、尋常性乾癬、乾癬性関節炎、掌蹠膿疱症、ベーチェット病による口腔潰瘍の治療において、オテズラ錠による治療を適正に実施していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項、発現のおそれがある重大な副作用等とその対策について解説しています。
- オテズラ錠の使用に際しては、最新の電子化された製品添付文書(以下、製品電子添文)、本適正使用ガイドを熟読いただきますようお願いいたします。

# Contents

オテズラ錠の治療フローチャート	3
1. はじめに	4
1) オテズラ錠とは	4
2) オテズラ錠の作用機序	4
2. 投与患者の選択と確認 <b>RMP</b>	6
1) 本剤の治療対象となる患者	6
2) 本剤の治療対象とならない患者	7
3) 特定の背景を有する患者に関する注意	7
3. 患者さんに事前にお伝えいただきたいポイント <b>RMP</b>	8
4. 投与開始前の確認事項 <b>RMP</b>	9
5. オテズラ錠の投与	10
1) 投与開始時：スターターパック	11
2) 腎機能障害患者における用量設定	11
3) 治療反応の判定	11
6. 注意を要する副作用とその対策 <b>RMP</b>	12
1) 消化管障害	12
2) 感染症	14
3) 過敏症	15
4) うつ/自殺関連事象	16
5) 頭痛	17
6) 体重減少	18
7) 血管炎	19
8) 悪性腫瘍	20
9) 胚胎児毒性	21
Q&A	22
別添1 副作用一覧	23
1. 局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎	23
1) 国内臨床試験	23
2) 海外臨床試験	24
2. 局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症	29
国内臨床試験	29
3. 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	30
国際共同臨床試験	30
別添2 臨床試験成績	31
1) 尋常性乾癬 国内後期第Ⅱ相臨床試験：PSOR-011試験	31
2) 尋常性乾癬 海外第Ⅲ相臨床試験：PSOR-008/009試験	32
3) 乾癬性関節炎 海外第Ⅲ相臨床試験：PSA-002/003/004/005試験	33
4) 掌蹠膿疱症 国内第Ⅲ相臨床試験：20200195試験	35
5) ベーチェット病による口腔潰瘍 国際共同第Ⅲ相臨床試験：BCT-002試験	36

本資料は、医薬品リスク管理計画に基づく内容を含む資料であり、追加のリスク最小化活動に基づく内容に該当する箇所にマークを付与しています。



# 1. はじめに

## 1) オテズラ錠とは

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）阻害剤です。

### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

本邦においては、ブリッジング試験により海外の主要な第Ⅲ相臨床試験データが日本人集団に外挿可能であることが確認され、2016年12月に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎」を効能又は効果として承認されました。

本剤は、既存の乾癬治療薬とは異なる新規の作用機序を有しており、日常診療において局所療法で効果不十分な中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び乾癬性関節炎に対する、新たな全身療法の選択肢の一つとして位置付けられます。

### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

国内第Ⅲ相臨床試験のデータが評価され、2025年3月に「局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症」の効能又は効果が追加承認されました。

本剤は、日常診療において局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症に対する全身療法の選択肢として位置付けられます。

### 《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》

海外第Ⅱ相臨床試験及び国際共同第Ⅲ相臨床試験のデータが評価され、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」の効能又は効果が追加承認されました。

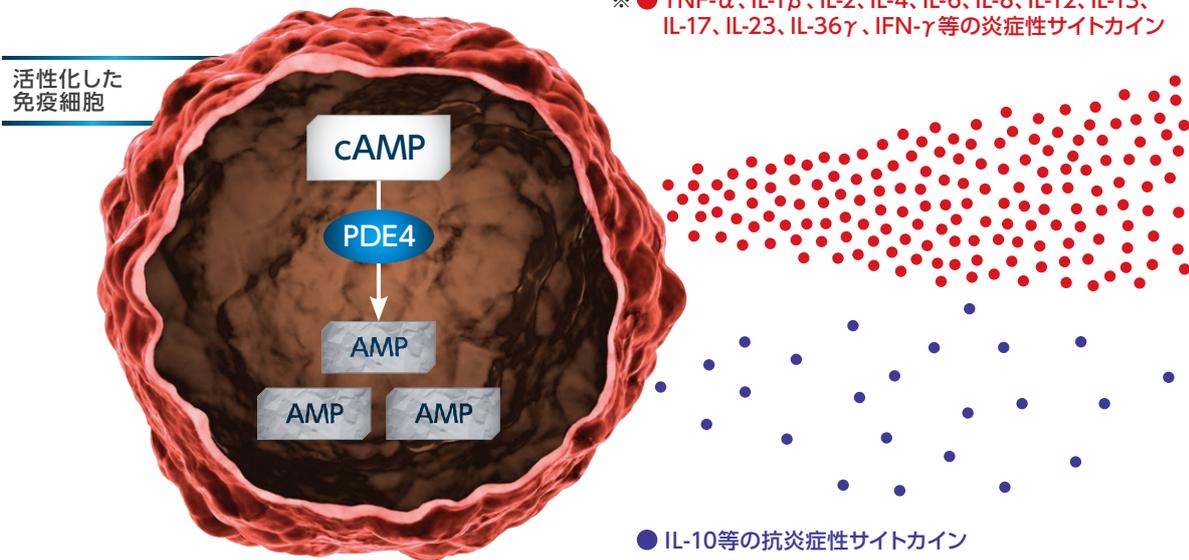
本剤は、日常診療において局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍に対する全身療法の選択肢として位置付けられます。

## 2) オテズラ錠の作用機序

ターゲットとなるPDE4はcAMPを不活性型のAMPに分解する酵素で、免疫細胞内のシグナル伝達を調節しています。乾癬患者やベーチェット病患者の免疫細胞や表皮組織ではこのPDE4が過剰に発現しており、細胞内cAMP濃度の低下により各種サイトカイン等の炎症性メディエーターの産生が亢進しています。本剤はPDE4を阻害することにより、細胞内cAMPの濃度を上昇させ、炎症性及び抗炎症性メディエーターのネットワークを調節し、炎症を抑えると考えられています。

本剤の効能又は効果はp.6をご参照ください。

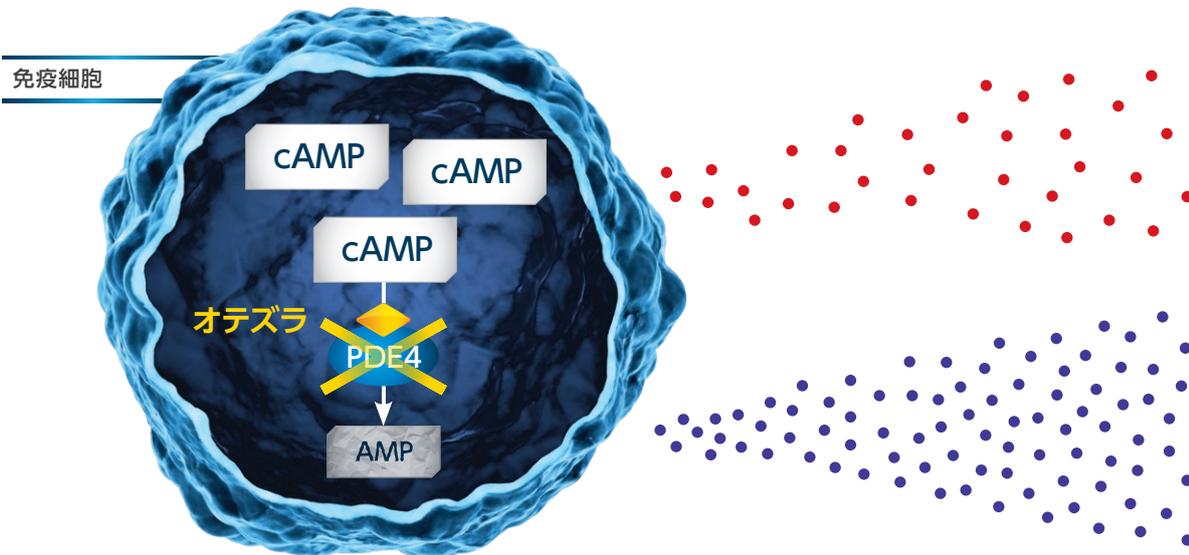
## オテズラの作用機序 (模式図)



PDE4はcAMPを不活性型のAMPに分解する酵素で、免疫細胞内のシグナル伝達を調節しています。

乾癬を始めとした炎症性疾患の患者の免疫細胞や表皮組織ではPDE4が過剰に発現しており、細胞内cAMP濃度の低下により各種サイトカイン\*等の炎症性メディエーターの産生が亢進しています。

## オテズラ投与



オテズラはPDE4を阻害し、細胞内cAMP濃度を上昇させます。

その結果、各種サイトカインやケモカイン等の炎症性メディエーターの産生を調節し、過剰な炎症反応が抑制されると考えられています。

監修 廣仁会 札幌乾癬研究所 所長 旭川医科大学 名誉教授 飯塚 一 先生

Schafer P. : Biochem Pharmacol. 83 : 1583-1590, 2012,  
 Schafer PH et al. : Br J Pharmacol. 159 : 842-855, 2010,  
 Schett G et al. : Ther Adv Musculoskelet Dis. 2 : 271-278, 2010,  
 Al-Harbi NO et al. : Saudi Pharm J. 31 : 1327-1338, 2023 より作図

# 2. 投与患者の選択と確認

## 1) 本剤の治療対象となる患者

### 本剤の効能又は効果

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

### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

#### 《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、乾癬性関節炎>

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は乾癬性関節炎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

本剤は臨床試験の対象患者及び臨床的位置付けから、乾癬のうち、「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」、「乾癬性関節炎」の方で、下記のいずれかに該当する方が治療対象となります。

- ステロイド外用剤等の局所療法が不適又は効果不十分で、**体表面積の10%以上の皮疹を有する**、全身治療が必要な尋常性乾癬の方
- **難治性の皮疹を伴う**、又は**関節症状を有する方**

### 参考：局所療法等との併用治療について

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) では投与32週以降に効果不十分であった患者 (PASI 改善<75%) において、局所療法又は光線療法の併用が可能であり、併用時の有害事象の発現状況は次のとおりでした。限られた症例数ですが、局所療法及び光線療法の併用の有無により有害事象の発現率が大きく異なる傾向は認められませんでした。

### 海外第Ⅲ相臨床試験 (PSOR-008 試験) における併用療法有無での有害事象発現状況 (投与32~52週)

	局所療法併用 (119例)	局所療法非併用 (122例)	光線療法併用 (11例)	光線療法非併用 (230例)
全有害事象	72 (60.5)	55 (45.1)	4 (36.4)	123 (53.5)
下痢	4 (3.4)	2 (1.6)	0	6 (2.6)
悪心	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (9.1)	5 (2.2)
頭痛	4 (3.4)	1 (0.8)	0	5 (2.2)
鼻咽頭炎	11 (9.2)	7 (5.7)	0	18 (7.8)
上気道感染	10 (8.4)	12 (9.8)	2 (18.2)	20 (8.7)

例数 (%)

局所療法：ステロイド外用剤、ビタミンD<sub>3</sub>外用剤等

### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

#### 《効能又は効果に関連する注意》

#### <局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症>

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こと。

- 局所療法に対して効果不十分で、全身療法の対象となる掌蹠膿疱症患者に対し使用してください。
- 掌蹠膿疱症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。

### 《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》

- 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。

## 2) 本剤の治療対象とならない患者

### 本剤の禁忌

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し 過敏症の既往歴のある患者	<input type="checkbox"/> 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ため、投与しないでください。
妊婦又は妊娠している 可能性のある女性	<input type="checkbox"/> 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でください。

### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 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。妊娠する可能性のある女性に対しては、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、本剤投与中及び最終投与後48時間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。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。
- 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。

## 3) 特定の背景を有する患者に関する注意

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	本剤の免疫系に対する薬理作用により、既存の感染症を悪化又は顕在化させるおそれがあります。 <input type="checkbox"/> 感染症の患者、感染症が疑われる患者又は再発性の感染症の既往歴のある患者に対しては十分に注意し、慎重に投与してください。
2) 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)	血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるため、慎重に投与してください。 <input type="checkbox"/> 重度の腎機能障害患者では、30mg 1日1回投与する等、減量を考慮してください。 (⇒詳細p.11参照)
3) 生殖能を有する者	<input type="checkbox"/> 妊娠する可能性のある女性に対しては、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してください。また、本剤投与中及び最終投与後48時間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
4) 妊婦	<input type="checkbox"/> 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でください。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ません。
5) 授乳婦	<input type="checkbox"/> 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してください。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明ですが、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ます。
6) 小児等	<input type="checkbox"/> 小児等は臨床試験では除外されています。
7) 高齢者	<input type="checkbox"/> 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、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、慎重に投与してください。

# 3. 患者さんに事前にお伝えいただきたいポイント

患者に本剤のリスク及びベネフィットをご理解いただき、本剤による治療前に、以下の点をご説明ください。

- 妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤が胎児毒性のリスクを有する可能性があること、並びに、本剤投与中及び最終投与後48時間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。
- 服用方法：本剤は、悪心、下痢、嘔吐等の消化管障害の発現を低減させるため、投与開始時の6日間は、スターターパックの用量漸増スケジュールにしたがい、漸増投与します。  
(p.10～11参照)
- 関連は不明であるものの、海外臨床試験においては本剤での治療中にうつ状態になったり、自殺を強く思ったりしたことがある方が報告されています。  
以前、うつ状態になった、死にたいと考えたことがある方は、服用前に必ず医師・薬剤師にお伝えいただくようご指導ください。また、本剤を服用中に気分の変調がみられた場合は、速やかに医師・薬剤師にお伝えいただくようご指導ください。
- 本剤は免疫系に作用することから、感染症を悪化又は顕在化させる可能性があります。  
感染症の症状(寒気、発熱、だるさ、咳等)がみられた場合に、医師・薬剤師にお伝えいただくようご指導ください。
- 過敏症の症状がみられることがあります。  
「皮膚のかゆみ」、「蕁麻疹」、「のどのかゆみ」、「息苦しさ」、「動悸」等、いつもと何か違うと感じたら直ちに医師・薬剤師にお伝えいただくようご指導ください。
- その他の副作用として、「悪心」、「嘔吐」、「下痢」等の消化器症状や「頭痛」、「体重減少」等がみられることがあります。  
症状が重篤な場合や持続する場合は、直ちに医師・薬剤師にお伝えいただくようご指導ください。

# 4. 投与開始前の確認事項



本剤の投与前には、以下の項目について必ず確認し、患者の状態を確認してください。各項目の詳細については、解説及び製品電子添文をご参照ください。

## 【チェックリスト】

チェックする項目	投与に際しての注意
<input checked="" type="checkbox"/> <b>過敏症の既往歴</b> 電子添文 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤の投与は禁忌です。投与しないでください。
<input checked="" type="checkbox"/> <b>妊娠の有無</b> 電子添文 2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 電子添文 9.4 生殖能を有する者 電子添文 9.5 妊婦	<b>問診 女性患者⇒妊娠していないことを確認</b> <input type="checkbox"/> <b>妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、本剤の投与は禁忌です。投与しないでください。</b> <input type="checkbox"/> 妊娠する可能性のある女性に対しては、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し、本剤投与中及び最終投与後48時間において避妊の必要性及び適切な避妊法について説明してください。
<input checked="" type="checkbox"/> <b>感染症の症状の有無</b> 電子添文 9.1 合併症・既往歴等のある患者	本剤投与により症状の悪化又は顕在化させるおそれがあるため、十分な観察を行い感染症の発症や増悪に注意してください。
<input checked="" type="checkbox"/> <b>感染症の既往</b> 電子添文 9.1 合併症・既往歴等のある患者	本剤の薬理作用から、B型肝炎、結核等の既往がある患者では、症状を顕在化させるおそれがあります。再発性感染症の既往歴のある患者への本剤の投与は慎重投与であり注意が必要です。使用する場合は十分なモニタリングをお願いします。
<input checked="" type="checkbox"/> <b>腎機能障害の有無</b> 電子添文 9.2 腎機能障害患者	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) に使用する際には、本剤の減量を考慮し、慎重に投与してください。
<input checked="" type="checkbox"/> <b>うつ症状の有無及び既往</b> 電子添文 15.1 臨床使用に基づく情報	本剤との関連性は不明ですが、海外製造販売後において、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が報告されています。うつ症状やうつ病の既往歴のある患者に本剤を投与する場合には、経過を十分に観察してください。
<input checked="" type="checkbox"/> <b>悪性腫瘍の有無及び既往</b>	本剤の薬理作用から、悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性が否定できません。一般的に乾癬患者は光線療法、免疫抑制作用を有する薬剤の治療歴を有する 경우가多く、特に皮膚癌の発現が懸念されるため、十分な観察を行い、悪性腫瘍の発現に注意してください。
<input checked="" type="checkbox"/> <b>他剤服用の有無</b> 電子添文 10.2 併用注意 (併用に注意すること)	本剤は主にCYP3A4で代謝されます。CYP3A4酵素誘導作用を有する薬剤と併用する場合には、効果の減弱に注意してください。

# 5. オテズラ錠の投与

## 本剤の用法及び用量

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

### 《用法及び用量に関連する注意》

#### <効能共通>

- (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。

#### <局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎>

- (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。

#### <局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症>

- (4) 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。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こと。

## 1) 投与開始時：スターターパック

本剤は消化管障害（悪心、下痢、嘔吐等）の副作用を軽減するために、治療開始から2週間はスターターパックによる漸増投与が必要です。

スターターパックによる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から、1日目は10mg錠を朝1回服用し、2日目以降は朝・夕の1日2回、決められた投与方法で服用するよう、十分に説明してください。

### オテズラ錠のスターターパック

**オテズラ錠**  
10mg  
20mg  
30mg

**服用の注意**  
初めの2週間分のお薬が入っています

初めの6日間はお薬の量を少しずつ増やしていきます。

- 記載された服用日を守って正しく服用してください。
- 最初の1日目は、朝1回だけで、夕方はいれません。
- 2日目からは、朝・夕、1日1錠です。1度に2錠は服用しないでください。
- コップ1杯くらいのお水で服用してください。錠剤をくだいたり、割ったり、かんで飲まないでください。

**飲み忘れや飲み間違えてしまったら**

- 服用を忘れた場合、気がついた時に飲んでください。ただし、次の服用する時間が近い場合には飲み忘れた錠剤は飲みます。次に飲む錠剤を正しい時間に飲んでください。
- 服用する時間や、錠剤の数、服用回数などを間違えた時には、医師又は薬剤師にご相談ください。

**服用初期に発現する副作用**

- 服用を開始した初期には、悪心、頭痛、下痢などの副作用が発現することがあります。
- このような症状や、そのほかにも体に異常を感じた場合には速やかに医師又は薬剤師にご相談ください。

**保管のしかた**

- 室温で保存します。
- このカード型の錠剤シートは、すべての錠剤を飲み終えるまで、この台紙より取りはずさないでください。

1週目	朝	夕
	錠剤をおしします おしす おしす	
1日目	10mg	1回お薬を 飲みません
2日目	10mg	10mg
3日目	10mg	20mg
4日目	20mg	20mg
5日目	20mg	30mg
6日目	30mg	30mg
7日目	30mg	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	30mg
9日目	30mg	30mg
10日目	30mg	30mg
11日目	30mg	30mg
12日目	30mg	30mg
13日目	30mg	30mg
14日目	30mg	30mg

飲み方については、  
服用の注意を参照してください。

## 2) 腎機能障害患者における用量設定

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）では、曝露量の増加に伴う副作用の増大の懸念がありますので、十分注意するとともに、本剤30mgを1日1回投与にする等の減量を考慮し、慎重に投与してください。

なお、本剤30mgを1日1回投与に減量する場合には、投与開始時はスターターパックの朝の用量のみ投与してください。

## 3) 治療反応の判定

### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

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ます。効果不十分な患者に漫然と投与しないよう、治療効果が得られない場合には、本剤の投与継続の可否を含めて治療計画を検討してください。

### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

本剤による治療効果は通常投与開始から、概ね16週以内に得られると考えられます。効果不十分な患者に漫然と投与しないよう、治療効果が得られない場合には、本剤の投与継続の可否を含めて治療計画を検討してください。

# 6. 注意を要する副作用とその対策

本剤の投与により発現する可能性のある注意すべき副作用について解説します。本剤による治療を開始する前に必ず熟読いただき、適正使用をお願いいたします。

また、本適正使用ガイドに記載されていない副作用についても最新の製品電子添文を熟読の上、十分に注意してください。

## 1) 消化管障害

### 発現状況

下痢、悪心、嘔吐、腹痛等の消化管障害は、PDE4阻害剤使用時にみられる事象であり、本剤の投与中にも発現することが報告されています。

#### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

消化管障害の副作用は、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (PSOR-011 試験) では241例中39例 (16.2%)、海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*では2,357例中671例 (28.5%) に認められました。また、市販後に重度の下痢の副作用が報告されています。

※尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005、PSOR-008、PSOR-009試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験 (PSA-001、PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005試験)、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験 (RA-002試験) における本剤30mg 1日2回投与群の併合解析

#### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

掌蹠膿疱症を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195試験) では、消化管障害の副作用は174例中66例 (37.9%) に認められました。重篤な消化管障害の副作用は認められませんでした。

#### 《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》

ベーチェット病患者を対象とした国際共同臨床試験 (BCT-002試験) では、消化管障害の副作用は187例中75例 (40.1%) に認められました。重篤な消化管障害の副作用は認められませんでした。

主な消化管障害の副作用の発現状況は下表のとおりです。

#### 消化管障害の副作用の発現状況

	尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験	尋常性乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験	掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験	ベーチェット病患者を対象とした臨床試験
	国内臨床試験 (PSOR-011試験)	海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)	国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195試験)	国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BCT-002試験)
安全性評価例	241	2,357	174	187
消化管障害*	39 (16.2)	671 (28.5)	66 (37.9)	75 (40.1)
下痢	16 (6.6)	296 (12.6)	26 (14.9)	58 (31.0)
腹部不快感	9 (3.7)	33 (1.4)	5 (2.9)	3 (1.6)
悪心	4 (1.7)	310 (13.2)	20 (11.5)	23 (12.3)
上腹部痛	2 (0.8)	46 (2.0)	3 (1.7)	7 (3.7)
消化不良	1 (0.4)	53 (2.2)	1 (0.6)	1 (0.5)
腹痛	1 (0.4)	40 (1.7)	6 (3.4)	7 (3.7)
嘔吐	0	61 (2.6)	1 (0.6)	9 (4.8)
軟便	0	26 (1.1)	22 (12.6)	2 (1.1)
重篤な副作用	0	4 (0.2)	0	0

例数又は例数 (%)

※いずれかの臨床試験で2%以上発現した副作用

## 発現時期

### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

尋常性乾癬、乾癬性関節炎患者を対象とした臨床試験\*において報告されたほとんどの下痢及び悪心の有害事象は投与開始後2週間以内に発現し、4週間以内に消失しました。

\*尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSOR-008、PSOR-009試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験 (PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005試験)

### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

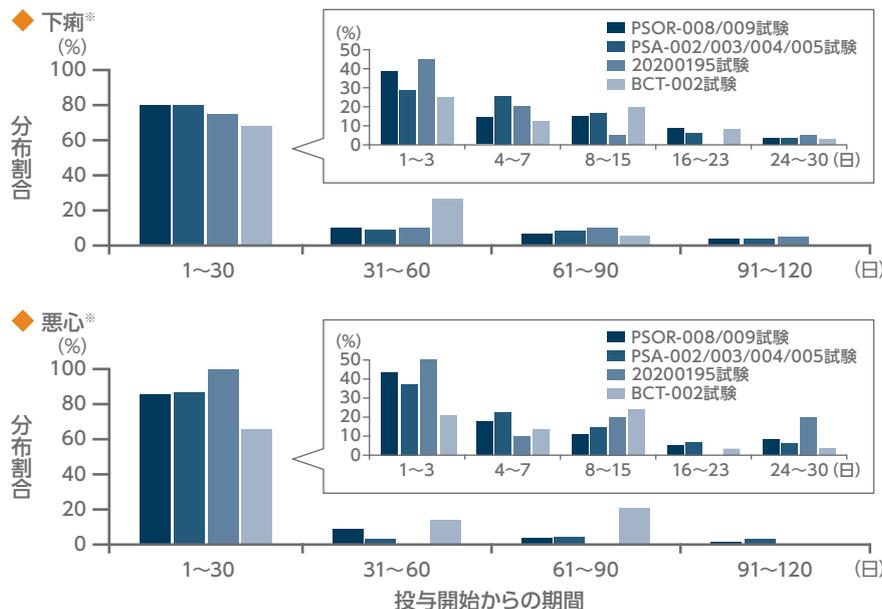
掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195試験) において報告された多くの下痢及び悪心の有害事象は投与開始後2週間以内に発現し、発現割合は経時的に減少しました。

### 《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》

ベーチェット病患者を対象とした国際共同臨床試験 (BCT-002試験) において報告されたほとんどの下痢及び悪心の有害事象は投与開始後2週間以内に発現し、持続期間は主に1週間以内でした。

報告があったすべての下痢及び悪心の発現時期別の分布割合は下図のとおりです。

#### 下痢及び悪心の有害事象の発現時期別の分布割合



プラセボ対照期間に報告があったすべての下痢の発現件数 (PSOR-008/009試験195件、PSA-002/003/004/005試験138件、20200195試験20件、BCT-002試験72件) のそれぞれの発現時期別の件数 (割合) を示しています。

プラセボ対照期間に報告があったすべての悪心の発現件数 (PSOR-008/009試験181件、PSA-002/003/004/005試験129件、20200195試験10件、BCT-002試験29件) のそれぞれの発現時期別の件数 (割合) を示しています。

\*いずれもプラセボ対照期間 (PSOR-008/009試験、PSA-002/003/004/005試験及び20200195試験は0週から16週、BCT-002試験は0週から12週) における本剤30mg 1日2回投与での分布割合

## 対処方法

- 本剤の投与開始時は「用法及び用量」を遵守し、漸増投与を行うように指導してください。
- 消化管障害が軽微な場合には、経過観察してください。臨床試験で認められた消化管障害の多くは経過観察のみで症状が軽減し、継続投与が可能でした。
- 症状が重篤な場合や症状の改善が認められない場合には、適宜対症療法を実施するとともに、本剤を中止する等の適切な処置を行ってください。

本剤の用法及び用量はp.10~11をご参照ください。

## 6. 注意を要する副作用とその対策

### 2) 感染症

#### 発現状況

##### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

本剤の投与により、ウイルス、細菌、真菌等による感染症が発現する可能性があります。

感染症の副作用は、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (PSOR-011試験) では241例中21例 (8.7%)、海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*では2,357例中275例 (11.7%) に認められました。

重篤な感染症の副作用は、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (PSOR-011試験) では2例 (0.8%)、海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*では16例 (0.7%) に認められました。重篤な感染症の副作用の内訳は、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (PSOR-011試験) では肺炎、細菌性関節炎各1例 (0.4%) でした。

\*尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005、PSOR-008、PSOR-009試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験 (PSA-001、PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005試験)、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験 (RA-002試験) における本剤30mg 1日2回投与群の併合解析

結核について、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (PSOR-011試験) では結核の既往を有する患者が1例含まれていましたが、結核感染に関する有害事象は認められませんでした。アプレミラスト併合解析では、31例 (0.7%) が結核 (潜在性結核、肺結核、播種性結核等) の既往歴を有しており、16例 (0.4%) にツベルクリン反応の陽性反応が認められましたが、全観察期間において結核が再活性化した患者は認められませんでした。

##### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195試験) では、感染症の副作用は174例中2例 (1.1%) に認められました。

重篤な感染症の副作用は認められませんでした。

##### 《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》

ベーチェット病患者を対象とした国際共同臨床試験 (BCT-002試験) では、感染症の副作用は187例中8例 (4.3%) に認められました。

重篤な感染症の副作用は2例 (1.1%) に認められ、その内訳は帯状疱疹、リンパ節結核各1例 (0.5%) でした。

主な感染症の副作用の発現状況は下表のとおりです。

#### 感染症の副作用の発現状況

	尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験	尋常性乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験	掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験	ベーチェット病患者を対象とした臨床試験
	国内臨床試験 (PSOR-011試験)	海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)	国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195試験)	国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BCT-002試験)
安全性評価例	241	2,357	174	187
感染症*	21 (8.7)	275 (11.7)	2 (1.1)	8 (4.3)
鼻咽頭炎	8 (3.3)	56 (2.4)	0	0
毛包炎	3 (1.2)	4 (0.2)	0	0
気管支炎	2 (0.8)	37 (1.6)	0	0
副鼻腔炎	2 (0.8)	30 (1.3)	0	0
上気道感染	0	64 (2.7)	0	1 (0.5)
重篤な副作用	2 (0.8)	16 (0.7)	0	2 (1.1)

例数又は例数 (%)

\*いずれかの臨床試験で1%以上発現した副作用

## 対処方法

- 本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、重篤な感染症があらわれた場合には投与を中止する等の適切な処置を行ってください。
- 「寒気」、「発熱」、「だるさ」、「咳」、「息苦しさ」等の症状が出現した場合は、各感染症（起炎菌）に応じた抗菌薬、抗炎症薬等を早期に投与する等の適切な処置を行ってください。また必要に応じて、専門医での受診を考慮してください。

## 3) 過敏症

### 発現状況

#### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

アナフィラキシー等の過敏症の副作用は、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験（PSOR-011試験）においては報告されていませんが、海外臨床試験（30mg 1日2回投与群併合）\*で2,357例中2例（0.1%）が報告されました。このうち1例は重篤症例（<0.1%：過敏症）でした。

\*尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験（PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005、PSOR-008、PSOR-009試験）、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験（PSA-001、PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005試験）、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験（RA-002試験）における本剤30mg 1日2回投与群の併合解析

#### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（20200195試験）では、過敏症の副作用は認められませんでした。

#### 《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》

ベーチェット病患者を対象とした国際共同臨床試験（BCT-002試験）では、過敏症の副作用は認められませんでした。

## 対処方法

- 本剤投与後に観察を十分に行い、過敏症による症状に注意してください。
- 患者には「皮膚のかゆみ」、「蕁麻疹」、「のどのかゆみ」、「息苦しさ」、「動悸」等、いつもと何か違うと感じたら直ちに担当医に連絡するよう指導してください。
- 重篤な過敏症症状が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください。

## 6. 注意を要する副作用とその対策

### 4) うつ/自殺関連事象

#### 発現状況

##### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (PSOR-011 試験) (241例) において、うつ病及び自殺関連事象は報告されませんでした。海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群1,411例中8例 (0.6%)、本剤30mg 1日2回投与群1,668例中17例 (1.0%) に認められ、このうちプラセボ群2例 (0.1%)、本剤群の4例 (0.2%) については本剤との因果関係は否定されませんでした。また、自殺関連事象は、プラセボ群1,411例中1例 (0.1% : 自殺既遂)、本剤30mg 1日2回投与群1,668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ます。

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*の本剤全投与期において、うつ病は、本剤30mg 1日2回投与された2,357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ませんでした。また自殺関連事象は、本剤30mg 1日2回投与された2,357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ます。また海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない自殺関連事象が報告されており、類薬でも自殺関連事象の報告があります。

※尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005、PSOR-008、PSOR-009試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験 (PSA-001、PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005試験)、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験 (RA-002試験) における本剤30mg 1日2回投与群の併合解析

##### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195試験) では、うつ病の副作用、及び自殺関連事象 (自殺企図、自殺念慮) の副作用は認められませんでした。

##### 《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》

ベーチェット病患者を対象とした国際共同臨床試験 (BCT-002試験) では、うつ病の副作用、及び自殺関連事象 (自殺企図、自殺念慮) の副作用は認められませんでした。

#### 対処方法

- 本剤投与後に観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行ってください。
- 自殺念慮、自殺企図等の可能性について患者に事前に説明し、関連する症状が認められた場合は直ちに担当医に連絡するよう患者に指導してください。

## 5) 頭痛

### 発現状況

#### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

頭痛の副作用は、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (PSOR-011 試験) では241例中1例 (0.4%) に認められました。海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*では2,357例中130例 (5.5%) に報告されました。海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*での発現例のうち1例は重篤症例で、本剤の投与開始から16日後に発現し、投与中止により回復しました。また、臨床試験で認められた頭痛の多くは投与開始後2週間以内に発現し、2週間以内に消失しました。

\*尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005、PSOR-008、PSOR-009 試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験 (PSA-001、PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005 試験)、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験 (RA-002 試験) における本剤30mg 1日2回投与群の併合解析

#### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195 試験) では、頭痛の副作用は174例中11例 (6.3%) に認められました。重篤な頭痛の副作用は認められませんでした。

#### 《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》

ベーチェット病患者を対象とした国際共同臨床試験 (BCT-002 試験) では、頭痛の副作用は187例中20例 (10.7%) に認められました。重篤な頭痛の副作用は認められませんでした。

### 対処方法

- 頭痛が軽微な場合には、経過観察してください。臨床試験で認められた頭痛の多くは経過観察のみで症状が軽減し、継続投与が可能でした。
- 症状が重篤な場合や症状の改善が認められない場合には、適宜対症療法を実施するとともに、本剤の一時的な休薬をご検討ください。

## 6. 注意を要する副作用とその対策

### 6) 体重減少

#### 発現状況

##### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

体重減少の副作用は、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (PSOR-011試験) においては報告されていませんが、海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*で2,357例中24例 (1.0%) が報告されています。また、海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*における本剤の投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率は、調査例の6.8%は10%を超える減少であったことが報告されています。

※尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005、PSOR-008、PSOR-009試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験 (PSA-001、PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005試験)、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験 (RA-002試験) における本剤30mg 1日2回投与群の併合解析

##### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195試験) では、体重減少の副作用は174例中2例 (1.1%) に認められました。

また、本試験における本剤の投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率は、調査例の8.0%は10%を超える減少であったことが報告されています。

##### 《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》

ベーチェット病患者を対象とした国際共同臨床試験 (BCT-002試験) では、体重減少の副作用は187例中1例 (0.5%) に認められました。

また、本試験における本剤の投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率は、調査例の3.8%は10%を超える減少であったことが報告されています。

本剤投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率は下表のとおりです。

#### 臨床試験における本剤投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率

	尋常性乾癬、乾癬性関節炎、 関節リウマチ患者を 対象とした臨床試験	掌蹠膿疱症患者を 対象とした臨床試験	ベーチェット病患者を 対象とした臨床試験
	海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)	国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195試験)	国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BCT-002試験)
体重測定された例	2,281	174	186
20%超の体重減少	17 (0.7)	1 (0.6)	0
10%超、20%以下の体重減少	139 (6.1)	13 (7.5)	7 (3.8)
5%超、10%以下の体重減少	320 (14.0)	47 (27.0)	22 (11.8)
5%以下の体重減少	811 (35.6)	83 (47.7)	58 (31.2)
体重変化なし	138 (6.0)	4 (2.3)	10 (5.4)
5%以下の体重増加	629 (27.6)	22 (12.6)	71 (38.2)
5%超、10%以下の体重増加	159 (7.0)	2 (1.1)	13 (7.0)
10%超、20%以下の体重増加	58 (2.5)	2 (1.1)	5 (2.7)
20%超の体重増加	10 (0.4)	0	0

例数又は例数 (%)

## 対処方法

- 必ずしも下痢、悪心、嘔吐に伴う体重減少ではありません。食欲減退を伴わない体重減少も報告されています。
- 体重減少については臨床的な影響については不明であるものの、著しい体重減少が認められた場合には、慎重に経過観察してください。

## 7) 血管炎

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。

### 発現状況

#### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

血管炎の副作用は、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験（PSOR-011試験）においては報告されていませんが、乾癬性関節炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（併合）において、本剤30mg 1日2回投与開始約1年後に軽度の皮膚血管炎が973例中1例（0.1%）に報告されています。

#### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（20200195試験）では、中等度の蕁麻疹様血管炎の副作用が174例中1例（0.6%）に認められ、本剤の投与を中止することなく回復しました。

#### 《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》

ベーチェット病患者を対象とした国際共同臨床試験（BCT-002試験）では、血管炎の副作用は認められませんでした。

## 対処方法

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等の適切な処置を行ってください。

## 6. 注意を要する副作用とその対策

### 8) 悪性腫瘍

#### 発現状況

##### 《局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎》

悪性腫瘍の副作用は、尋常性乾癬患者を対象とした国内臨床試験 (PSOR-011 試験) 及び海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)<sup>\*</sup>において報告されています。

<sup>\*</sup>尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005、PSOR-008、PSOR-009試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験 (PSA-001、PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005試験)、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験 (RA-002試験) における本剤30mg 1日2回投与群の併合解析

##### 《局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症》

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195試験) では、悪性腫瘍の副作用は認められませんでした。

##### 《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》

ベーチェット病患者を対象とした国際共同臨床試験 (BCT-002試験) では、悪性腫瘍の副作用は187例中1例 (0.5%) に認められ、その内訳は子宮内膜癌1例 (0.5%) でした。

悪性腫瘍の副作用の発現状況は下表のとおりです。

#### 悪性腫瘍の副作用の発現状況

	尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験	尋常性乾癬、乾癬性関節炎、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験	掌蹠膿疱症患者を対象とした臨床試験	ベーチェット病患者を対象とした臨床試験
	国内臨床試験 (PSOR-011試験)	海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)	国内第Ⅲ相臨床試験 (20200195試験)	国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BCT-002試験)
安全性評価例	241	2,357	174	187
結腸癌	1 (0.4)	0	0	0
転移性結腸癌	1 (0.4)	0	0	0
転移性肺癌	1 (0.4)	0	0	0
基底細胞癌	0	2 (0.1)	0	0
乳癌	0	2 (0.1)	0	0
皮膚有棘細胞癌	0	1 (<0.1)	0	0
B細胞性リンパ腫	0	1 (<0.1)	0	0
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	0	1 (<0.1)	0	0
ケラトアカントーマ	0	1 (<0.1)	0	0
皮膚の新生物	0	1 (<0.1)	0	0
乳頭様甲状腺癌	0	1 (<0.1)	0	0
腎細胞癌	0	1 (<0.1)	0	0
口腔内扁平上皮癌	0	1 (<0.1)	0	0
甲状腺新生物	0	1 (<0.1)	0	0
子宮内膜癌	0	0	0	1 (0.5)

例数又は例数 (%)

## 対処方法

- 本剤投与にあたり、悪性腫瘍の発現に留意し、定期的な観察をお願いします。特に、光線療法を併用する場合には皮膚癌の発現に留意をお願いします。
- 悪性腫瘍が発現した場合には、適切な処置を行ってください。

## 9) 胚胎児毒性

### 発現状況

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胚損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が認められました。
- 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ました。

### 対処方法

妊娠する可能性のある女性に対しては、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してください。また、本剤投与中及び最終投与後48時間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明してください。

## Q 投与初日の朝に飲み忘れた場合は？

A 次の日の朝からスタートしてください。

## Q 投与2日目以降に飲み忘れた場合は？

A 決して2回分を一度に飲まないでください。

飲み忘れたことに気付いた場合は、すぐに1回分を飲んでください。ただし、次に飲む時間が近い場合は、決められた次の予定の1回分から飲んでください。

## Q 臨床試験では他剤との併用で、有害事象発現状況に違いはありましたか？

A 海外製造販売後安全性データにおける、局所療法、シクロスポリン及び生物学的製剤と本剤を併用した際の安全性プロファイルは下表のとおりであり、本剤単独投与時と比較して大きな差異は認められませんでした。

海外における尋常性乾癬又は乾癬性関節炎の製造販売後安全性データに基づく併用薬剤ごとの有害事象発現状況

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	本剤 単独投与集団 (30,373例)	シクロスポリン 併用集団 (111例)	生物学的製剤 併用集団 (981例)	外用 ステロイド剤 併用集団 (935例)	外用ビタミン D <sub>3</sub> 製剤 併用集団 (1,341例)
胃腸障害	10,562 (34.8)	37 (33.3)	314 (32.0)	337 (36.0)	451 (33.6)
下痢	3,460 (11.4)	8 (7.2)	101 (10.3)	122 (13.0)	131 (9.8)
悪心	3,297 (10.9)	18 (16.2)	83 (8.4)	99 (10.6)	129 (9.6)
感染症および 寄生虫症	1,207 (4.0)	1 (0.9)	36 (3.7)	36 (3.9)	56 (4.2)
精神障害	1,926 (6.3)	5 (4.5)	63 (6.4)	55 (5.9)	74 (5.5)
心臓障害	206 (0.7)	0	10 (1.0)	6 (0.6)	10 (0.7)

例数 (%)

## 別添1 副作用一覧

### 1. 局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎

#### 1) 国内臨床試験

国内臨床試験 (PSOR-011 試験) における副作用発現状況 (プラセボ対照期間)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	プラセボ群	30mg 1日2回投与群
治験薬との関連性が否定できない有害事象	8 (9.5)	25 (29.4)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	0	3 (3.5)
胃腸障害		
下痢	1 (1.2)	7 (8.2)
腹部不快感	0	6 (7.1)
悪心	1 (1.2)	2 (2.4)
腹部膨満	0	2 (2.4)
肝胆道系障害		
肝機能異常	0	2 (2.4)
皮膚および皮下組織障害		
乾癬	1 (1.2)	2 (2.4)

MedDRA ver 14.0

例数 (%)

本剤30mg 1日2回投与群で2例以上発現した副作用

承認時評価資料

国内臨床試験 (PSOR-011 試験) における副作用発現状況 (アプレミラスト投与期間)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群
治験薬との関連性が否定できない有害事象	37 (30.8)
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	5 (4.2)
胃腸障害	
下痢	11 (9.2)
腹部不快感	7 (5.8)
腹部膨満	3 (2.5)
悪心	2 (1.7)
肝胆道系障害	
肝機能異常	2 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	
乾癬	3 (2.5)

MedDRA ver 14.0

例数 (%)

本剤30mg 1日2回投与群で2例以上発現した副作用

承認時評価資料

## 2) 海外臨床試験

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*における副作用発現状況 (プラセボ対照期間)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	プラセボ群	30mg 1日2回投与群併合	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	プラセボ群	30mg 1日2回投与群併合
治験薬との関連性が否定できない有害事象	280 (19.8)	638 (38.2)	血管障害		
感染症および寄生虫症			高血圧	1 (0.1)	6 (0.4)
上気道感染	14 (1.0)	16 (1.0)	ほてり	0	2 (0.1)
鼻咽頭炎	11 (0.8)	13 (0.8)	呼吸器、胸郭および縦隔障害		
副鼻腔炎	8 (0.6)	10 (0.6)	咳嗽	2 (0.1)	7 (0.4)
咽頭炎	2 (0.1)	6 (0.4)	鼻出血	0	2 (0.1)
尿路感染	5 (0.4)	4 (0.2)	口腔咽頭痛	5 (0.4)	2 (0.1)
肺炎	0	4 (0.2)	胃腸障害		
胃腸炎	2 (0.1)	3 (0.2)	悪心	56 (4.0)	234 (14.0)
インフルエンザ	0	3 (0.2)	下痢	38 (2.7)	208 (12.5)
気管支炎	0	2 (0.1)	嘔吐	11 (0.8)	37 (2.2)
口腔ヘルペス	3 (0.2)	2 (0.1)	上腹部痛	5 (0.4)	36 (2.2)
蜂巣炎	0	2 (0.1)	消化不良	11 (0.8)	31 (1.9)
鼻炎	1 (0.1)	2 (0.1)	排便回数増加	1 (0.1)	29 (1.7)
歯膿瘍	1 (0.1)	2 (0.1)	腹痛	8 (0.6)	27 (1.6)
ウイルス性胃腸炎	0	2 (0.1)	腹部不快感	6 (0.4)	26 (1.6)
代謝および栄養障害			軟便	0	22 (1.3)
食欲減退	2 (0.1)	28 (1.7)	胃食道逆流性疾患	2 (0.1)	18 (1.1)
食欲亢進	1 (0.1)	2 (0.1)	腹部膨満	6 (0.4)	14 (0.8)
精神障害			放屁	6 (0.4)	12 (0.7)
不眠症	4 (0.3)	8 (0.5)	下腹部痛	0	3 (0.2)
うつ病	2 (0.1)	4 (0.2)	便秘	8 (0.6)	2 (0.1)
不安	1 (0.1)	2 (0.1)	便意切迫	0	2 (0.1)
神経過敏	2 (0.1)	2 (0.1)	過敏性腸症候群	0	2 (0.1)
神経系障害			皮膚および皮下組織障害		
頭痛	38 (2.7)	92 (5.5)	そう痒症	9 (0.6)	7 (0.4)
緊張性頭痛	6 (0.4)	40 (2.4)	発疹	2 (0.1)	3 (0.2)
浮動性めまい	11 (0.8)	18 (1.1)	乾癬	11 (0.8)	3 (0.2)
片頭痛	1 (0.1)	16 (1.0)	脱毛症	3 (0.2)	2 (0.1)
錯感覚	2 (0.1)	6 (0.4)	そう痒性皮膚疹	2 (0.1)	2 (0.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	6 (0.4)	紅斑	0	2 (0.1)
感覚鈍麻	0	2 (0.1)	筋骨格系および結合組織障害		
味覚異常	3 (0.2)	2 (0.1)	筋肉痛	0	6 (0.4)
耳および迷路障害			関節痛	2 (0.1)	4 (0.2)
回転性めまい	3 (0.2)	6 (0.4)	筋痙縮	1 (0.1)	2 (0.1)
			背部痛	0	2 (0.1)

\*尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005、PSOR-008、PSOR-009試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験 (PSA-001、PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005試験)、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験 (RA-002試験) における本剤30mg 1日2回投与群の併合解析

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	プラセボ群	30mg 1日2回 投与群併合
四肢痛	2 (0.1)	2 (0.1)
腎および尿路障害		
排尿困難	1 (0.1)	2 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	15 (1.1)	15 (0.9)
無力症	3 (0.2)	8 (0.5)
臨床検査		
体重減少	1 (0.1)	12 (0.7)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (0.3)	2 (0.1)
血中クレアチニン増加	0	2 (0.1)
血中トリグリセリド増加	0	2 (0.1)

MedDRA ver 18.0

承認時評価資料

例数 (%)

本剤30mg 1日2回投与群で2例以上発現した副作用

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*における副作用発現状況 (アプレミラスト投与期間)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群併合	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群併合
治験薬との関連性が否定できない有害事象	1,046 (44.4)	外陰部腔カンジダ症	2 (0.1)
<b>感染症および寄生虫症</b>		四肢膿瘍	2 (0.1)
上気道感染	64 (2.7)	急性扁桃炎	2 (0.1)
鼻咽頭炎	56 (2.4)	陰囊膿瘍	2 (0.1)
気管支炎	37 (1.6)	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)	
副鼻腔炎	30 (1.3)	皮膚乳頭腫	2 (0.1)
咽頭炎	19 (0.8)	基底細胞癌	2 (0.1)
尿路感染	18 (0.8)	乳癌	2 (0.1)
インフルエンザ	15 (0.6)	<b>血液およびリンパ系障害</b>	
鼻炎	11 (0.5)	貧血	8 (0.3)
肺炎	10 (0.4)	白血球減少症	5 (0.2)
帯状疱疹	9 (0.4)	リンパ球減少症	2 (0.1)
歯膿瘍	8 (0.3)	好中球減少症	2 (0.1)
口腔ヘルペス	7 (0.3)	血小板減少症	2 (0.1)
胃腸炎	6 (0.3)	<b>免疫系障害</b>	
耳感染	6 (0.3)	過敏症	2 (0.1)
ウイルス感染	5 (0.2)	<b>代謝および栄養障害</b>	
ウイルス性胃腸炎	5 (0.2)	食欲減退	39 (1.7)
中耳炎	5 (0.2)	高コレステロール血症	11 (0.5)
気道感染	4 (0.2)	高トリグリセリド血症	5 (0.2)
蜂巣炎	4 (0.2)	高脂血症	5 (0.2)
結膜炎	4 (0.2)	高カルシウム血症	4 (0.2)
毛包炎	4 (0.2)	脂質異常症	3 (0.1)
外耳炎	4 (0.2)	食欲亢進	3 (0.1)
歯感染	4 (0.2)	高血糖	2 (0.1)
ウイルス性上気道感染	3 (0.1)	高尿酸血症	2 (0.1)
急性副鼻腔炎	3 (0.1)	<b>精神障害</b>	
単純ヘルペス	3 (0.1)	不眠症	17 (0.7)
消化管感染	3 (0.1)	うつ病	10 (0.4)
ウイルス性気道感染	3 (0.1)	不安	8 (0.3)
膀胱炎	2 (0.1)	抑うつ気分	3 (0.1)
下気道感染	2 (0.1)	神経過敏	3 (0.1)
憩室炎	2 (0.1)	<b>神経系障害</b>	
喉頭炎	2 (0.1)	頭痛	130 (5.5)
細菌尿	2 (0.1)	緊張性頭痛	64 (2.7)
爪囲炎	2 (0.1)	片頭痛	25 (1.1)

\*尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSOR-001, PSOR-003, PSOR-004, PSOR-005, PSOR-008, PSOR-009試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験 (PSA-001, PSA-002, PSA-003, PSA-004, PSA-005試験)、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験 (RA-002試験) における本剤30mg 1日2回投与群の併合解析

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群併合
浮動性めまい	24 (1.0)
錯感覚	9 (0.4)
副鼻腔炎に伴う頭痛	8 (0.3)
味覚異常	3 (0.1)
感覚鈍麻	3 (0.1)
振戦	2 (0.1)
<b>眼障害</b>	
虹彩毛様体炎	2 (0.1)
<b>耳および迷路障害</b>	
回転性めまい	7 (0.3)
<b>心臓障害</b>	
狭心症	4 (0.2)
動悸	3 (0.1)
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)
<b>血管障害</b>	
高血圧	17 (0.7)
ほてり	2 (0.1)
<b>呼吸器、胸郭および縦隔障害</b>	
咳嗽	20 (0.8)
口腔咽頭痛	7 (0.3)
鼻閉	5 (0.2)
副鼻腔うっ血	3 (0.1)
喘息	3 (0.1)
呼吸困難	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)
<b>胃腸障害</b>	
悪心	310 (13.2)
下痢	296 (12.6)
嘔吐	61 (2.6)
消化不良	53 (2.2)
上腹部痛	46 (2.0)
腹痛	40 (1.7)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群併合
排便回数増加	39 (1.7)
腹部不快感	33 (1.4)
胃食道逆流性疾患	26 (1.1)
軟便	26 (1.1)
腹部膨満	18 (0.8)
放屁	15 (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)
便意切迫	3 (0.1)
過敏性腸症候群	3 (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)
<b>皮膚および皮下組織障害</b>	
乾癬	24 (1.0)
そう痒症	19 (0.8)
脱毛症	5 (0.2)
発疹	4 (0.2)
蕁麻疹	3 (0.1)
そう痒性皮疹	3 (0.1)
紅斑	3 (0.1)
光線過敏性反応	3 (0.1)
ざ瘡	2 (0.1)
日光角化症	2 (0.1)
炎症後色素沈着変化	2 (0.1)
皮膚色素過剰	2 (0.1)
<b>筋骨格系および結合組織障害</b>	
関節痛	14 (0.6)
筋肉痛	10 (0.4)
筋痙縮	8 (0.3)
背部痛	5 (0.2)
四肢痛	4 (0.2)
乾癬性関節症	3 (0.1)

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)\*における副作用発現状況 (アプレミラスト投与期間) (続き)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群併合	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群併合
筋力低下	3 (0.1)	リンパ球数減少	2 (0.1)
筋骨格痛	2 (0.1)	血中尿素増加	2 (0.1)
腱痛	2 (0.1)	血中尿酸増加	2 (0.1)
関節硬直	2 (0.1)	血中カルシウム増加	2 (0.1)
腎および尿路障害		白血球数増加	2 (0.1)
蛋白尿	4 (0.2)	傷害、中毒および処置合併症	
糖尿	2 (0.1)	偶発的過量投与	6 (0.3)
血尿	2 (0.1)	挫傷	2 (0.1)
排尿困難	2 (0.1)		
高シュウ酸塩尿	2 (0.1)		
生殖系および乳房障害			
勃起不全	2 (0.1)		
月経困難症	2 (0.1)		
一般・全身障害および投与部位の状態			
疲労	27 (1.1)		
無力症	10 (0.4)		
インフルエンザ様疾患	4 (0.2)		
末梢性浮腫	3 (0.1)		
末梢腫脹	3 (0.1)		
発熱	2 (0.1)		
顔面浮腫	2 (0.1)		
臨床検査			
体重減少	24 (1.0)		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	13 (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)		
血圧上昇	5 (0.2)		
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)		
肝酵素上昇	3 (0.1)		
肝機能検査異常	3 (0.1)		
心電図QT延長	2 (0.1)		

MedDRA ver 18.0 承認時評価資料  
例数 (%)  
本剤30mg 1日2回投与群で2例以上発現した副作用

\*尋常性乾癬患者を対象とした海外臨床試験 (PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005、PSOR-008、PSOR-009試験)、乾癬性関節炎患者を対象とした海外臨床試験 (PSA-001、PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005試験)、関節リウマチ患者を対象とした海外臨床試験 (RA-002試験) における本剤30mg 1日2回投与群の併合解析

## 2. 局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症

### 国内臨床試験

#### 国内臨床試験 (20200195試験) における副作用発現状況 (プラセボ対照期間)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	プラセボ群	30mg 1日2回投与群
治験薬との関連性が否定できない有害事象	8 (9.1)	42 (47.7)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	2 (2.3)
神経系障害		
頭痛	1 (1.1)	7 (8.0)
胃腸障害		
下痢	3 (3.4)	16 (18.2)
軟便	0	15 (17.0)
悪心	1 (1.1)	9 (10.2)
腹痛	1 (1.1)	4 (4.5)
腹部不快感	2 (2.3)	3 (3.4)
胃腸障害	0	2 (2.3)

MedDRA ver 27.0

承認時評価資料

例数 (%)

本剤30mg 1日2回投与群で2例以上発現した副作用

#### 国内臨床試験 (20200195試験) における副作用発現状況 (アプレミラスト投与期間)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群 (全体)	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群 (全体)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	73 (42.0)	一般・全身障害および投与部位の状態	
代謝および栄養障害		倦怠感	3 (1.7)
食欲減退	4 (2.3)	臨床検査	
精神障害		体重減少	2 (1.1)
睡眠障害	2 (1.1)	MedDRA ver 27.0	
神経系障害		承認時評価資料	
頭痛	11 (6.3)	例数 (%)	
血管障害		本剤30mg 1日2回投与群 (全体) で2例以上発現した副作用	
高血圧	2 (1.1)		
胃腸障害			
下痢	26 (14.9)		
軟便	22 (12.6)		
悪心	20 (11.5)		
腹痛	6 (3.4)		
腹部不快感	5 (2.9)		
上腹部痛	3 (1.7)		
胃腸障害	3 (1.7)		

### 3. 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

#### 国際共同臨床試験

国際共同臨床試験 (BCT-002試験) における副作用発現状況 (プラセボ対照期間)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	プラセボ群	30mg 1日2回投与群
治験薬との関連性が否定できない有害事象	37 (35.9)	60 (57.7)
代謝および栄養障害		
食欲減退	0	2 (1.9)
神経系障害		
頭痛	7 (6.8)	9 (8.7)
胃腸障害		
下痢	14 (13.6)	40 (38.5)
悪心	8 (7.8)	16 (15.4)
嘔吐	1 (1.0)	8 (7.7)
上腹部痛	1 (1.0)	5 (4.8)
腹痛	1 (1.0)	4 (3.8)

MedDRA ver 20.0

承認時評価資料

例数 (%)

本剤30mg 1日2回投与群で2例以上発現した副作用

国際共同臨床試験 (BCT-002試験) における副作用発現状況 (アプレミラスト投与期間)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群 (全体)	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	30mg 1日2回投与群 (全体)
治験薬との関連性が否定できない有害事象	93 (49.7)	上腹部痛	7 (3.7)
代謝および栄養障害		腹痛	7 (3.7)
食欲減退	5 (2.7)	腹部不快感	3 (1.6)
精神障害		軟便	2 (1.1)
不眠症	5 (2.7)	胃食道逆流性疾患	2 (1.1)
神経系障害		皮膚および皮下組織障害	
頭痛	20 (10.7)	蕁麻疹	2 (1.1)
片頭痛	3 (1.6)	筋骨格系および結合組織障害	
味覚異常	2 (1.1)	筋痙縮	2 (1.1)
振戦	2 (1.1)	一般・全身障害および投与部位の状態	
呼吸器、胸郭および縦隔障害		無力症	6 (3.2)
呼吸困難	2 (1.1)	発熱	2 (1.1)
胃腸障害			
下痢	58 (31.0)		
悪心	23 (12.3)		
嘔吐	9 (4.8)		

MedDRA ver 20.0

承認時評価資料

例数 (%)

本剤30mg 1日2回投与群 (全体) で2例以上発現した副作用

## 別添2 臨床試験成績

### 1) 尋常性乾癬 国内後期第Ⅱ相臨床試験：PSOR-011試験

#### 試験概要

試験デザイン	後期第Ⅱ相多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
実施地域	日本
対象	乾癬病変の体表面積（BSA）10%以上及びPASI スコア12以上で、局所療法が不適と判断された、又は、局所療法で適切にコントロール/治療できない中等症～重症の尋常性乾癬で20歳以上の日本人患者254例
方法	プラセボ対照期はオテズラ20mg 1日2回投与群、30mg 1日2回投与群、又はプラセボ群に1：1：1でランダムに割付け、16週間投与した。16週時にプラセボ群の患者を盲検下でオテズラ20mg 1日2回投与、30mg 1日2回投与に1：1で再割付けし、更に52週間の実薬投与を行った。

#### 有効性

##### 国内後期第Ⅱ相臨床試験（PSOR-011試験）の有効性成績の要約（投与16週時）

	20mg 1日2回 <sup>注)</sup> 投与群	30mg 1日2回 投与群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95%CI] p値 <sup>a, b</sup>	
				20mg 1日2回 <sup>注)</sup> 投与群	30mg 1日2回 投与群
PASI-75 達成率 (LOCF)	23.5 (20/85)	28.2 (24/85)	7.1 (6/84)	16.4 [5.8, 27.0] p=0.0032	21.1 [10.1, 32.1] p=0.0003
sPGA (0又は1) 達成率 <sup>c</sup> (LOCF)	23.9 (17/71)	29.6 (21/71)	8.8 (6/68)	15.1 [3.1, 27.1]	20.8 [8.2, 33.3]

% (例数)

a: 両側カイ二乗検定

b: Hochberg法により多重性を調整

c: ベースライン時にsPGAスコアが3以上の患者を対象とした解析

注) 本剤の漸増投与後の承認用法・用量は「1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与」である。

## 2) 尋常性乾癬 海外第Ⅲ相臨床試験：PSOR-008/009試験

### 試験概要

試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
実施地域	PSOR-008試験：米国、欧州、カナダ等 PSOR-009試験：米国、欧州、カナダ等
対象	BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の18歳以上の患者1,257例（PSOR-008試験：844例、PSOR-009試験：413例）
方法	プラセボ対照期はオテズラ30mg 1日2回投与群、又はプラセボ群に2：1でランダムに割付け、16週間投与した。プラセボ対照期のプラセボ群はすべて、16週時に盲検下でオテズラ30mg 1日2回投与に切り替え、プラセボ対照期のオテズラ30mg 1日2回投与群は同用量を盲検下で32週まで継続した。プラセボ対照期にオテズラ30mg 1日2回投与群であった患者のうち、32週時にPASI-75（PSOR-008試験）又はPASI-50（PSOR-009試験）を達成した患者はオテズラ30mg 1日2回投与群又はプラセボ群に1：1で再ランダム化された。プラセボ群の患者が52週までに効果を消失した際にはオテズラ30mg 1日2回投与を再開した。52週時に長期安全性評価期に移行したすべての患者はオテズラ30mgを1日2回で最長4年間投与した。

### 有効性

#### 海外第Ⅲ相臨床試験（PSOR-008試験）の有効性成績の要約（投与16週時）

	30mg 1日2回投与群	プラセボ群	群間差 [95%CI] p値 <sup>a</sup>
PASI-75 達成率 (LOCF)	33.1 (186/562)	5.3 (15/282)	27.8 [23.1, 32.5] p<0.0001
sPGA (0又は1) 達成率 (LOCF)	21.7 (122/562)	3.9 (11/282)	17.8 [13.7, 21.9]

% (例数)

a：両側カイ二乗検定

#### 海外第Ⅲ相臨床試験（PSOR-009試験）の有効性成績の要約（投与16週時）

	30mg 1日2回投与群	プラセボ群	群間差 [95%CI] p値 <sup>a</sup>
PASI-75 達成率 (LOCF)	28.8 (79/274)	5.8 (8/137)	23.0 [16.3, 29.6] p<0.0001
sPGA (0又は1) 達成率 (LOCF)	20.4 (56/274)	4.4 (6/137)	16.1 [10.2, 21.9]

% (例数)

a：両側カイ二乗検定

### 3) 乾癬性関節炎 海外第Ⅲ相臨床試験：PSA-002/003/004/005 試験

#### 試験概要

試験デザイン	第Ⅲ相多施設共同、並行群間試験
実施地域	PSA-002試験：米国、欧州、カナダ等 PSA-003試験：米国、欧州、カナダ等 PSA-004試験：米国、欧州、韓国等 PSA-005試験：米国、欧州、カナダ等
対象	PSA-002/003/004試験：PsAの確定診断から6ヵ月以上経過し、低分子又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）による治療にもかかわらず活動性PsAを有する患者1,493例（PSA-002試験：504例、PSA-003試験：484例、PSA-004試験：505例） PSA-005試験：PsAの確定診断から3ヵ月以上経過し、DMARDsによる治療歴がなく活動性PsAを有する患者527例
方法	対象をオテズラ20mg 1日2回投与群、オテズラ30mg 1日2回投与群又はプラセボ群のいずれかに1：1：1でランダムに割付け、24週間投与した。16週時に圧痛関節数又は腫脹関節数が20%以上改善しなかった場合は早期離脱とし、盲検下で実薬を投与した。プラセボ群の早期離脱例は、オテズラ20mg 1日2回投与又はオテズラ30mg 1日2回投与のいずれかに盲検下で1：1で再割付けした。オテズラ20mg群及び30mg群の早期離脱例は、同用量のオテズラ投与を盲検下で継続した。24週時にプラセボ群の患者をオテズラ20又は30mgの1日2回投与のいずれかに盲検下で1：1で再割付けし、オテズラ20mg 1日2回投与群及び30mg 1日2回投与群の患者は、盲検下で同用量の投与を継続した。

## 有効性

## 海外第Ⅲ相臨床試験 (PSA-002試験) の有効性成績の要約 (投与16週時)

	30mg 1日2回投与群	プラセボ群	群間差 <sup>a</sup> [95%CI] p値 <sup>b</sup>
ACR20 改善率 (NRI)	38.1 (64/168)	19.0 (32/168)	19.0 [9.7, 28.3] p=0.0001

NRI: Nonresponder imputation

% (例数)

a: DMARDの使用 (有・無) を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

b: Hochberg法により多重性を調整

## 海外第Ⅲ相臨床試験 (PSA-003試験) の有効性成績の要約 (投与16週時)

	30mg 1日2回投与群	プラセボ群	群間差 <sup>a</sup> [95%CI] p値 <sup>b</sup>
ACR20 改善率 (NRI)	32.1 (52/162)	18.9 (30/159)	13.4 [4.0, 22.7] p=0.0060

% (例数)

a: DMARDの使用 (有・無) を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

b: Hochberg法により多重性を調整

## 海外第Ⅲ相臨床試験 (PSA-004試験) の有効性成績の要約 (投与16週時)

	30mg 1日2回投与群	プラセボ群	群間差 <sup>a</sup> [95%CI] p値 <sup>b</sup>
ACR20 改善率 (NRI)	40.7 (68/167)	18.3 (31/169)	22.3 [13.0, 31.6] p<0.0001

% (例数)

a: DMARDの使用 (有・無) を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定

b: Hochberg法により多重性を調整

## 海外第Ⅲ相臨床試験 (PSA-005試験) の有効性成績の要約 (投与16週時)

	30mg 1日2回投与群	プラセボ群	群間差 <sup>a</sup> [95%CI] p値 <sup>b</sup>
ACR20 改善率 (NRI)	30.7 (54/176)	15.9 (28/176)	14.8 [6.1, 23.5] p=0.0010

% (例数)

a: 両側カイ二乗検定

b: Hochberg法により多重性を調整

#### 4) 掌蹠膿疱症 国内第Ⅲ相臨床試験：20200195試験

##### 試験概要

試験デザイン	第Ⅲ相多施設共同、ランダム化、層別化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
実施地域	日本
対象	スクリーニング開始24週以上前に掌蹠膿疱症と診断され、外用療法で効果不十分かつ、スクリーニング時及びベースライン時にPPPASI総スコアが12以上、かつ手掌又は足蹠に中等度又は重度の膿疱/水疱 (PPPASI重症度スコアが2以上)を有する日本人患者176例
方法	プラセボ対照期では、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て、オテズラ30mg 1日2回投与群又はプラセボ群のいずれかに1:1でランダムに割付け、16週間投与した。実薬投与期では、全例をオテズラ30mg 1日2回投与とし、36週間投与した。 オテズラの最終投与後、患者は30日間の安全性追跡調査期に移行した。

##### 有効性

##### 国内第Ⅲ相臨床試験(20200195試験)の有効性成績の要約(投与16週時)

	30mg 1日2回投与群	プラセボ群	群間差 [95%CI] p値
PPPASI-50達成率 %(例数) (NRI/MI)	67.8 (59.6/88)	35.3 (31.1/88)	32.6 [18.7, 46.5] p<0.0001 <sup>b</sup>
PPPASI総スコア ベースラインからの変化量 最小二乗平均 [95%CI] <sup>a</sup>	-12.12 [-14.09, -10.14]	-5.98 [-7.95, -4.01]	-6.13 [-8.57, -3.69] p<0.0001 <sup>c</sup>
PPSI総スコア ベースラインからの変化量 最小二乗平均 [95%CI] <sup>a</sup>	-3.4 [-3.9, -3.0]	-1.9 [-2.3, -1.4]	-1.5 [-2.2, -0.9] p<0.0001 <sup>c</sup>
そう痒VASスコア ベースラインからの変化量 最小二乗平均 [95%CI] <sup>a</sup>	-17.6 [-22.9, -12.4]	-9.9 [-15.2, -4.6]	-7.8 [-14.9, -0.6] p=0.0330 <sup>c</sup>
疼痛/不快感VASスコア ベースラインからの変化量 最小二乗平均 [95%CI] <sup>a</sup>	-18.3 [-24.1, -12.4]	-7.5 [-13.4, -1.7]	-10.8 [-18.6, -2.9] p=0.0076 <sup>c</sup>
DLQI総スコア ベースラインからの変化量 最小二乗平均 [95%CI] <sup>a</sup>	-2.3 [-3.0, -1.6]	-0.8 [-1.6, -0.1]	-1.4 [-2.4, -0.5] p=0.0036 <sup>c</sup>

NRI/MI: Nonresponder imputation/Multiple imputation

VAS: 視覚的評価スケール

a: 効果不十分又は有害事象による中止、治験実施計画書で禁止されている薬剤の使用による治療失敗例はベースライン値で補完

b: Cochran-Mantel-Haenszel検定

(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により調整)

c: 反復測定混合モデル

(固定効果: 投与群、評価時期、投与群と評価時期の交互作用、層別因子、共変量: ベースライン値)

## 5) ベーチェット病による口腔潰瘍 国際共同第Ⅲ相臨床試験：BCT-002試験

### 試験概要

試験デザイン	第Ⅲ相多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照並行群間比較試験
実施地域	日本、トルコ、米国等
対象	International Study Group (ISG) 基準によりベーチェット病と診断された患者のうち、スクリーニング時に口腔潰瘍を有し <sup>*1</sup> 、割付け前の12ヵ月間に少なくとも3回口腔潰瘍を発症しており、ベーチェット病による口腔潰瘍に対する治療歴がある患者207例
方法	<p>プラセボ対照期では、性別、ぶどう膜炎の既往の有無、及び地域（日本、日本以外）で層別し、オテズラ30mg 1日2回投与群（オテズラ30mgを1日2回投与）又はプラセボ群（プラセボを1日2回投与）のいずれかに1：1でランダムに割付け、12週間投与した。実薬投与期では、プラセボ対照期での盲検性を維持したまま、全例をオテズラ30mg 1日2回投与とし、52週間投与した。</p> <p>併用治療の規定として、有効性評価への影響を考慮して、プラセボ対照期はベーチェット病に対する治療（全身及び局所）は不可とした。また、プラセボ対照期終了後の実薬投与期では、口腔潰瘍の部分寛解や完全寛解に到達しない患者に対してコルヒチン<sup>*2</sup>や副腎皮質ステロイド（外用）の使用は可とした。ベーチェット病による眼疾患又は他の眼疾患に対しては、プラセボ対照期、実薬投与期のいずれでも副腎皮質ステロイド点眼剤の使用は可とした。経口/局所鎮痛薬（リドカインゲル<sup>*3</sup>）とクロルヘキシジン<sup>*4</sup>の使用も可（口腔潰瘍又は外陰部潰瘍の疼痛の評価を妨げないよう評価来院前24時間のみ使用は不可）とした。</p>

- ※1 スクリーニング時に2個以上の口腔潰瘍を有し、かつ(1) その14日以上後のランダム割付け日に2個以上の口腔潰瘍を有する、又は(2) その1～42日後のランダム割付け日に3個以上の口腔潰瘍を有する患者とした。
- ※2 コルヒチンは国内においてベーチェット病に対して未承認であるが、「55年通知」に基づきベーチェット病に対する保険適用が認められている<sup>a)</sup>。
- ※3 ゲル剤は国内未承認である。
- ※4 国内ではクロルヘキシジングルコン酸塩として承認されている。  
a) 厚生労働省：医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて（平成21年9月15日）

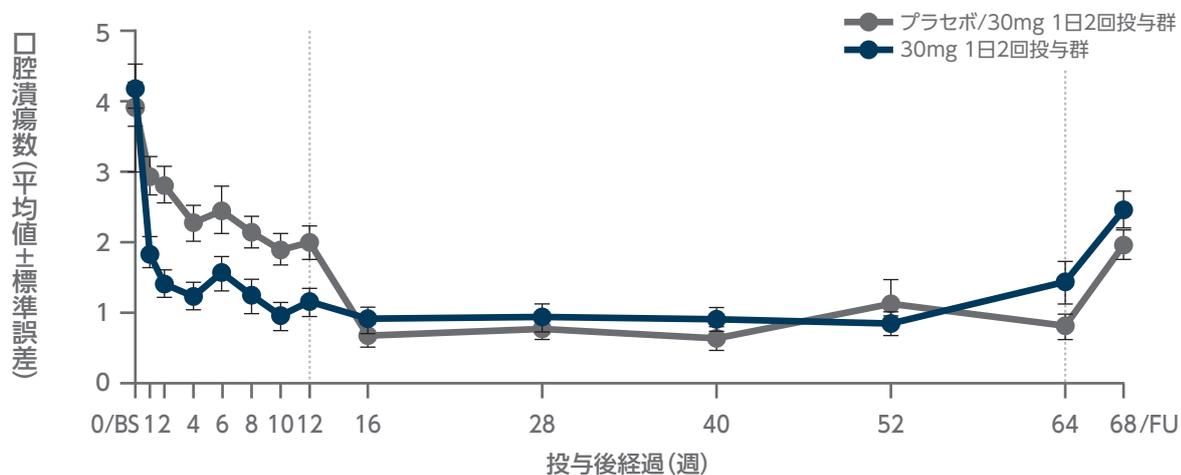
### 有効性

#### 国際共同第Ⅲ相臨床試験（BCT-002試験）の有効性成績の要約（投与12週時）

		30mg 1日2回投与群	プラセボ群
口腔潰瘍数のAUC (多重代入法)	評価患者数	104	103
	最小二乗平均 [95% CI]	129.54 [98.09, 160.99]	222.14 [190.80, 253.47]
	プラセボ群との群間差 [95% CI] p値 <sup>a</sup>	-92.60 [-130.59, -54.60] p<0.0001	
口腔潰瘍疼痛スコア (VAS)の変化量 (LOCF)	評価患者数	103	102
	最小二乗平均 [95% CI]	-40.7 [-47.3, -34.1]	-15.9 [-22.4, -9.4]
	プラセボ群との群間差 [95% CI] p値 <sup>a</sup>	-24.8 [-32.8, -16.8] p<0.0001	

AUC：投与12週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積  
a：共分散分析

国際共同第Ⅲ相臨床試験 (BCT-002試験) における口腔潰瘍数の経時的推移 (ITT、実測値)



投与後経過 (週)	0/BS	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	68/FU
プラセボ/30mg 1日2回投与群	n: 103 Mean: 3.9	98 2.9	97 2.8	93 2.3	91 2.5	86 2.2	83 1.9	82 2.0	83 0.7	78 0.8	73 0.7	70 1.1	67 0.8	82 2.0
30mg 1日2回投与群	n: 104 Mean: 4.2	101 1.9	101 1.4	101 1.3	98 1.6	94 1.2	94 1.0	97 1.1	95 0.9	92 0.9	85 0.9	79 0.9	75 1.4	85 2.5

BS: ベースライン FU: 追跡調査期 n: 評価対象患者数 Mean: 口腔潰瘍数の平均値  
 プラセボ/30mg 1日2回投与群は、12週時に本剤30mg 1日2回投与に切り替えられた。いずれの群も投与64週時以降は本剤の投与は行われていない。

オテズラ錠の  
治療フローチャート

はじめに

投与患者の  
選択と確認

投与開始前の  
確認事項

オテズラ錠の投与

副作用と  
その対策  
注意を要する

Q & A

別添

禁忌を含む注意事項等情報等の改訂に十分ご留意ください。

## 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 <sup>※</sup> 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)

- 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 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、クロスカルメルロースナトリウム、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)、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、クロスカルメルロースナトリウム、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)、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、クロスカルメルロースナトリウム、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)、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	8.18mm	10.32mm
	短径	4.42mm	5.55mm
	厚さ	3.45mm	4.34mm
重量	104.0mg	208.0mg	312.0mg

## 4. 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、乾癬性関節炎)

- 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は乾癬性関節炎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

### (局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症)

- 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こと。

## 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	20mg	20mg
				20mg	30mg
					30mg
					30mg

## 7. 用法及び用量に関連する注意

### (効能共通)

- 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]
- 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]

### (局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎)

- 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。

### (局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症)

- 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。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

妊娠する可能性のある女性に対しては、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、本剤投与中及び最終投与後48時間において避妊の必要性及び適切な避妊法について説明すること。[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産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]

### 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(リアファンピリン、フェニバルピタール、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		上気道感染、上咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、ウイルス性上気道感染
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、消化不良、軟便、上腹部痛、腹部不快感、排便回数増加、胃食道逆流性疾患	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、乾癬性関節炎)

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掌蹠膿疱症)

国内第Ⅲ相試験(174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。

#### (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例については治療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、製品電子添文をご参照ください。また、電子添文の改訂に十分ご注意ください。 \* 2024年1月改訂(第3版、効能又は効果の名称変更) \*\* 2025年3月改訂(第4版、効能又は効果の追加)

製造販売元 アムジェン株式会社

東京都港区赤坂九丁目7番1号

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549



製造販売元 **アムジェン株式会社**  
東京都港区赤坂九丁目7番1号  
[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549