

オテズラ錠[®] 10mg、20mg、30mg 使用成績調査 — 局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬 — 調査実施状況

平素は、オテズラ[®]錠の適正使用にご理解ならびにご協力を賜り、誠にありがとうございます。
この度、実施しておりました使用成績調査の結果がまとまりましたのでご報告申し上げます。
本実施状況報告は、2022年6月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）へ提出した安全性定期報告書（本調査開始2017年9月から2022年3月までに集積されたデータ）をもとに作成いたしました。日常診療の一助になれば幸いです。
今後とも、より一層のご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

安全性定期報告書（抜粋）

[2022年6月 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構（PMDA）提出版]

（集計対象期間：2017年9月1日～2022年3月20日）

アムジェン株式会社

Contents

I. 調査の概略	3
II. 症例構成	4
III. 患者背景	5
IV. 本剤の投与状況	8
V. 副作用・感染症発現状況	9
VI. 特別な患者背景を有する症例における副作用発現状況	12
VII. 時期別の副作用発現状況	13
VIII. 重点調査項目	16
IX. その他の副作用	17

I. 調査の概略

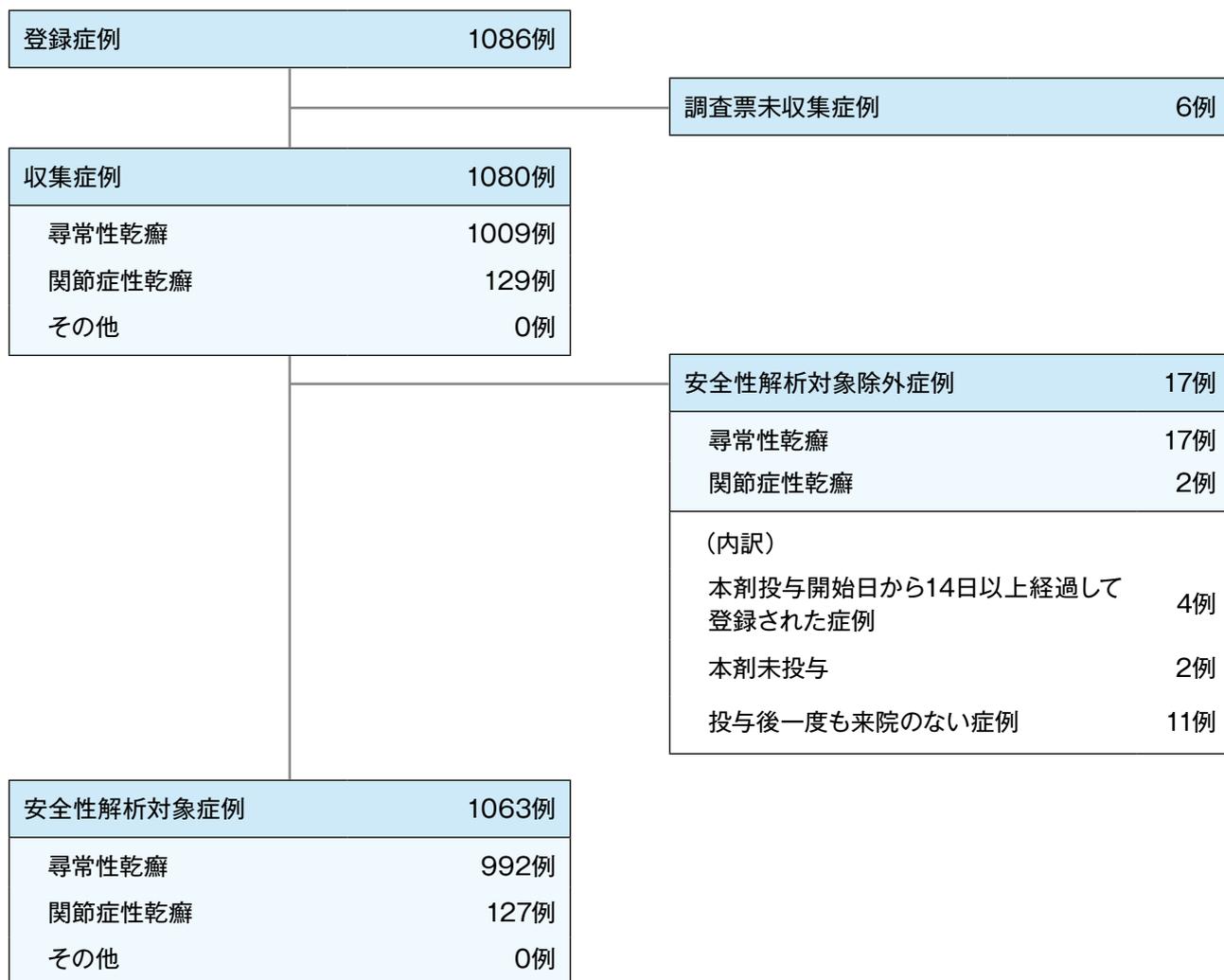
調 査 名	オテズラ [®] 錠 使用成績調査																
調 査 の 目 的	本調査は、オテズラ [®] 錠（以下、本剤）を投与された尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者を対象とし、使用実態下における本剤の安全性及び有効性を把握することを目的として実施する。																
対 象 患 者	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬患者、関節症性乾癬患者																
用 法 及 び 用 量	通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。																
	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						
調 査 方 法	<p>医薬品製造販売後調査収集システム（以下、EDC）を用いて、インターネットを利用した症例登録及びデータ収集を行う。登録票及び調査票の作成・署名は、電磁的記録及び電子署名に基づいて行う。</p> <p>中央登録方式により調査対象患者を登録する。本調査は、分冊型調査票により実施し、各調査票の観察期間は以下のとおりとする。ただし、観察期間中に中止した場合は、中止日より2ヵ月間評価し入力・送信する。</p> <table border="1" data-bbox="406 981 1425 1097"> <thead> <tr> <th>調査票の種類</th> <th>観察期間</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>調査票1</td> <td>本剤投与開始日～本剤投与開始半年後</td> </tr> <tr> <td>調査票2</td> <td>本剤投与開始半年後～本剤投与開始1年後</td> </tr> </tbody> </table>											調査票の種類	観察期間	調査票1	本剤投与開始日～本剤投与開始半年後	調査票2	本剤投与開始半年後～本剤投与開始1年後
調査票の種類	観察期間																
調査票1	本剤投与開始日～本剤投与開始半年後																
調査票2	本剤投与開始半年後～本剤投与開始1年後																
症 例 登 録	本剤による治療を開始した時点で、投与開始した日を含めて14日以内にEDCに必要事項を入力して登録する。																
観 察 期 間	1年																
調 査 予 定 症 例 数	1000例																
登 録 期 間	2017年9月1日～2019年8月31日																
調 査 期 間	2017年9月1日～2022年3月20日																
備 考	<試験計画登録・公開> ClinicalTrials.gov Identifier : NCT03284879 EU PAS Register Number : EUPAS36684																

ClinicalTrials.gov Identifier : アメリカの臨床試験データベースへの登録番号

EU PAS Register Number : EUのPost-Authorisation Study (PAS : 市販後試験) データベースへの登録番号

II. 症例構成

- 契約施設171施設のうち、160施設で1086例の症例が登録され、当該調査単位期間終了までに1080例の症例の調査票が収集された。安全性解析対象症例は、「本剤投与開始日から14日以上経過して登録された症例」4例、「本剤未投与」2例及び「投与後一度も来院のない症例」11例を除く1063例とした。



調査施設数：160施設（2022年3月20日時点）

※診断名及び安全性解析対象除外症例の内訳はマルチカウント

Ⅲ. 患者背景

背景因子		全体		尋常性乾癬		関節症性乾癬		
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	
安全性解析対象症例		1063	100.0	992	100.0	127	100.0	
性別	男	745	70.1	698	70.4	82	64.6	
	女	318	29.9	294	29.6	45	35.4	
妊娠 (女性のみ)	無	318	100.0	294	100.0	45	100.0	
	有	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
年齢	15歳未満	1	0.1	1	0.1	0	0.0	
	15歳以上65歳未満	629	59.2	578	58.3	90	70.9	
	65歳以上	432	40.6	412	41.5	37	29.1	
	不明	1	0.1	1	0.1	0	0.0	
診断名 (マルチカウント)	尋常性乾癬	992	93.3	992	100.0	56	44.1	
	関節症性乾癬	127	11.9	56	5.6	127	100.0	
	その他	0	0.0	0	0.0	0	0.0	
尋常性乾癬の投与前 重症度PGA (尋常性乾癬のみ)	なし	1	0.1	1	0.1	/		
	軽微	23	2.3	23	2.3			
	軽度	136	13.7	136	13.7			
	中等度	502	50.6	502	50.6			
	高度	177	17.8	177	17.8			
	極めて高度	27	2.7	27	2.7			
	判定不能	2	0.2	2	0.2			
	未実施	0	0.0	0	0.0			
罹病期間	1年未満	173	16.3	155	15.6	27	21.3	
	1年以上2年未満	71	6.7	68	6.9	6	4.7	
	2年以上5年未満	145	13.6	137	13.8	16	12.6	
	5年以上	511	48.1	480	48.4	55	43.3	
	不明	163	15.3	152	15.3	23	18.1	
飲酒歴	無	286	26.9	265	26.7	46	36.2	
	有	314	29.5	298	30.0	28	22.0	
	有の内訳	過去 常飲	58	5.5	57	5.7	1	0.8
		現在 常飲	256	24.1	241	24.3	27	21.3
	不明	463	43.6	429	43.2	53	41.7	
喫煙歴	無	361	34.0	338	34.1	50	39.4	
	有	286	26.9	263	26.5	37	29.1	
	有の内訳	過去 習慣的に喫煙	126	11.9	116	11.7	19	15.0
		現在 習慣的に喫煙	160	15.1	147	14.8	18	14.2
	不明	416	39.1	391	39.4	40	31.5	
アレルギー歴	無	825	77.6	773	77.9	95	74.8	
	有	75	7.1	64	6.5	17	13.4	
	有の内訳 (マルチカウント)	薬剤	27	2.5	25	2.5	4	3.1
		薬剤以外	51	4.8	41	4.1	14	11.0
	不明	163	15.3	155	15.6	15	11.8	

背景因子		全体		尋常性乾癬		関節症性乾癬	
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)
入院・外来	入院	11	1.0	10	1.0	1	0.8
	外来	1052	99.0	982	99.0	126	99.2
腎機能障害重症度	G1 正常または高値	429	40.4	400	40.3	59	46.5
	G2 正常または軽度低下	292	27.5	256	25.8	53	41.7
	G3a 軽度~中等度低下	68	6.4	66	6.7	3	2.4
	G3b 中等度~高度低下	18	1.7	16	1.6	6	4.7
	G4 高度低下	1	0.1	1	0.1	0	0.0
	G5 末期腎不全	4	0.4	4	0.4	0	0.0
	不明	251	23.6	249	25.1	6	4.7
既往歴	無	803	75.5	757	76.3	84	66.1
	有	260	24.5	235	23.7	43	33.9
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
既往歴(肝疾患)	無	1050	98.8	980	98.8	124	97.6
	有	13	1.2	12	1.2	3	2.4
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
既往歴(腎疾患)	無	1050	98.8	982	99.0	124	97.6
	有	13	1.2	10	1.0	3	2.4
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
既往歴(精神疾患(うつ病))	無	1053	99.1	982	99.0	126	99.2
	有	10	0.9	10	1.0	1	0.8
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
既往歴(感染症)	無	1029	96.8	963	97.1	117	92.1
	有	34	3.2	29	2.9	10	7.9
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
既往歴(その他)	無	867	81.6	810	81.7	99	78.0
	有	196	18.4	182	18.3	28	22.0
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
合併症	無	524	49.3	498	50.2	52	40.9
	有	539	50.7	494	49.8	75	59.1
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
合併症(肝疾患)	無	1011	95.1	944	95.2	118	92.9
	有	52	4.9	48	4.8	9	7.1
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
合併症(腎疾患)	無	991	93.2	926	93.3	117	92.1
	有	72	6.8	66	6.7	10	7.9
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
合併症(精神疾患(うつ病))	無	1041	97.9	972	98.0	123	96.9
	有	22	2.1	20	2.0	4	3.1
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
合併症(感染症)	無	1025	96.4	957	96.5	119	93.7
	有	38	3.6	35	3.5	8	6.3
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0
合併症(その他)	無	588	55.3	558	56.3	62	48.8
	有	475	44.7	434	43.8	65	51.2
	不明	0	0.0	0	0.0	0	0.0

背景因子		全体		尋常性乾癬		関節症性乾癬		
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	
前治療薬の有無	無	106	10.0	96	9.7	17	13.4	
	有	921	86.6	862	86.9	106	83.5	
	不明	36	3.4	34	3.4	4	3.1	
前治療法の有無	無	839	78.9	773	77.9	117	92.1	
	有	198	18.6	194	19.6	9	7.1	
	有の内訳 (マルチカウント)	ターゲット型療法 (局所)	37	3.5	36	3.6	3	2.4
		ナローバンドUVB (部分・全身)	165	15.5	162	16.3	7	5.5
		その他	5	0.5	5	0.5	0	0.0
不明	26	2.4	25	2.5	1	0.8		
併用薬剤の有無	無	108	10.2	96	9.7	16	12.6	
	有	952	89.6	893	90.0	111	87.4	
	不明	3	0.3	3	0.3	0	0.0	
乾癬に対する 併用療法の有無	無	844	79.4	778	78.4	112	88.2	
	有	214	20.1	209	21.1	15	11.8	
	有の内訳 (マルチカウント)	ターゲット型療法 (局所)	55	5.2	54	5.4	6	4.7
		ナローバンドUVB (部分・全身)	171	16.1	167	16.8	10	7.9
		その他	4	0.4	4	0.4	0	0.0
不明	5	0.5	5	0.5	0	0.0		
乾癬以外に対する 併用療法の有無	無	995	93.6	927	93.4	121	95.3	
	有	9	0.8	9	0.9	0	0.0	
	不明	59	5.6	56	5.6	6	4.7	

IV. 本剤の投与状況

- 本剤総投与期間（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は253.5 ± 139.17日、本剤総投与量は14012.03 ± 8224.853mgであった。
- 乾癬に対する併用治療「有」は、安全性解析対象症例（1063例）全体では85.9%（913例）であり、その内訳（重複あり）の主なもの（上位3位まで）は、「外用ステロイド」が77.0%（818例）、「外用ビタミンD3」が69.2%（736例）、「その他」が21.5%（229例）であった。

乾癬に対する併用治療状況		全体		尋常性乾癬		関節症性乾癬		
		症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	
安全性解析対象症例		1063	100.0	992	100.0	127	100.0	
乾癬に対する併用治療	無	148	13.9	133	13.4	23	18.1	
	有	913	85.9	857	86.4	104	81.9	
	有の内訳 (マルチカウント)	免疫抑制剤 (シクロスポリン・ メトトレキサート)	34	3.2	25	2.5	17	13.4
	ビタミンA誘導体 (レチノイド)	10	0.9	9	0.9	1	0.8	
	生物製剤	8	0.8	7	0.7	3	2.4	
	外用ステロイド	818	77.0	780	78.6	73	57.5	
	外用ビタミンD3	736	69.2	703	70.9	66	52.0	
	光線療法	214	20.1	209	21.1	15	11.8	
	その他	229	21.5	198	20.0	50	39.4	
不明	2	0.2	2	0.2	0	0.0		

V. 副作用・感染症発現状況

- 副作用は調査開始から当該調査単位期間までに、安全性解析対象症例1063例中312例（29.35%）に認められた。
- 副作用のうち主なもの（発現症例数が3例以上）は、「下痢」11.67%（124例）、「悪心」5.93%（63例）、「軟便」3.01%（32例）、「頭痛」2.26%（24例）、「食欲減退」1.60%（17例）、「腹部不快感」、「乾癬」1.32%（各14例）、「倦怠感」0.94%（10例）、「消化不良」、「嘔吐」0.66%（各7例）、「浮動性めまい」0.56%（6例）、「腹痛」、「関節痛」0.47%（各5例）、「治療効果減弱」0.38%（4例）、「回転性めまい」、「上腹部痛」、「排便回数増加」、「そう痒症」、「乾癬性関節症」、「体重減少」0.28%（各3例）であった。
- 安全性解析対象症例1063例中7例（0.66%）に重篤な副作用が認められた。
- 重篤な副作用は、「結腸癌」、「遠隔転移を伴う結腸癌」、「肝細胞癌」、「脳梗塞」、「心筋梗塞」、「高血圧」、「嘔吐」、「肝機能異常」（各1例）であった。
※複数事象を発現した症例を含む
- 安全性解析対象症例1063例中に、死亡に至った副作用は認められなかった。

	副作用・感染症発現状況
安全性解析対象症例数	1063
副作用等の発現症例数	312
副作用等の発現割合	29.35%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）（%）	
感染症および寄生虫症	7	(0.66)
虫垂炎	1	(0.09)
体部白癬	1	(0.09)
膀胱炎	1	(0.09)
上咽頭炎	2	(0.19)
咽頭炎	1	(0.09)
扁桃炎	1	(0.09)
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）	2	(0.19)
結腸癌	1	(0.09)
遠隔転移を伴う結腸癌	1	(0.09)
肝細胞癌	1	(0.09)
代謝および栄養障害	17	(1.60)
食欲減退	17	(1.60)
精神障害	5	(0.47)
アルコールによる宿酔	1	(0.09)
うつ病	2	(0.19)
不眠症	1	(0.09)
抑うつ症状	1	(0.09)
神経系障害	36	(3.39)
脳梗塞	1	(0.09)
浮動性めまい	6	(0.56)
味覚不全	1	(0.09)
頭部不快感	1	(0.09)
頭痛	24	(2.26)
味覚減退	1	(0.09)
傾眠	2	(0.19)
味覚障害	1	(0.09)

	副作用・感染症発現状況
安全性解析対象症例数	1063
副作用等の発現症例数	312
副作用等の発現割合	29.35%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）（%）	
耳および迷路障害	3	(0.28)
回転性めまい	3	(0.28)
心臓障害	4	(0.38)
不整脈	1	(0.09)
心筋梗塞	1	(0.09)
動悸	1	(0.09)
頻脈	1	(0.09)
血管障害	3	(0.28)
高血圧	2	(0.19)
ほてり	1	(0.09)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	(0.38)
呼吸困難	2	(0.19)
鼻出血	1	(0.09)
喉頭不快感	1	(0.09)
胃腸障害	226	(21.26)
腹部不快感	14	(1.32)
腹部膨満	1	(0.09)
腹痛	5	(0.47)
上腹部痛	3	(0.28)
便秘	1	(0.09)
便意切迫	1	(0.09)
下痢	124	(11.67)
消化不良	7	(0.66)
排便回数増加	3	(0.28)
胃炎	1	(0.09)
胃食道逆流性疾患	1	(0.09)
胃腸障害	2	(0.19)
悪心	63	(5.93)
嘔吐	7	(0.66)
軟便	32	(3.01)
肝胆道系障害	1	(0.09)
肝機能異常	1	(0.09)
皮膚および皮下組織障害	22	(2.07)
薬疹	2	(0.19)
紅斑	1	(0.09)
そう痒症	3	(0.28)
乾癬	14	(1.32)
発疹	1	(0.09)
蕁麻疹	2	(0.19)

	副作用・感染症発現状況
安全性解析対象症例数	1063
副作用等の発現症例数	312
副作用等の発現割合	29.35%

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）（%）	
筋骨格系および結合組織障害	10	(0.94)
関節痛	5	(0.47)
背部痛	1	(0.09)
筋肉痛	2	(0.19)
乾癬性関節症	3	(0.28)
一般・全身障害および投与部位の状態	21	(1.98)
胸部不快感	1	(0.09)
異常感	2	(0.19)
冷感	1	(0.09)
倦怠感	10	(0.94)
末梢性浮腫	1	(0.09)
顔面腫脹	1	(0.09)
治療効果減弱	4	(0.38)
末梢腫脹	1	(0.09)
臨床検査	7	(0.66)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.09)
好酸球数増加	1	(0.09)
グリコヘモグロビン増加	1	(0.09)
リンパ球数減少	1	(0.09)
体重減少	3	(0.28)

MedDRA/J version (24.1)

VI. 特別な患者背景を有する症例における副作用発現状況

1. 小児 (15歳未満)

安全性解析対象症例1063例中1例 (0.1%) が小児であり、1例に副作用が認められた。
小児に認められた副作用は、「悪心」(1例)であった。

2. 高齢者 (65歳以上)

安全性解析対象症例1063例中432例 (40.6%) が高齢者であり、150例 (34.72%) に副作用が認められた。主な副作用 (発現症例数が3例以上) は、「下痢」13.66% (59例)、「悪心」4.40% (19例)、「食欲減退」3.01% (13例)、「軟便」2.78% (12例)、「倦怠感」1.62% (7例)、「頭痛」、「乾癬」1.39% (各6例)、「腹部不快感」、「消化不良」1.16% (5例)、「浮動性めまい」0.93% (4例)、「上腹部痛」、「排便回数増加」、「嘔吐」、「そう痒症」、「関節痛」、「体重減少」0.69% (各3例)であった。

高齢者の副作用発現割合は、成人 (15歳以上65歳未満) の副作用発現割合 (25.44%) に比べ高い傾向にあったが、高齢者に認められた副作用のうち、成人と比較して特に高い傾向を示す副作用は認められなかった。

一般に高齢者は生理機能が低下していることから、副作用発現割合が高くなることが知られており、本剤の電子添文の注意事項「9.8 高齢者」に「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。」と記載している。

3. 妊産婦

調査開始から当該調査単位期間までに収集された症例はなかった。

4. 腎機能障害を有する患者

安全性解析対象症例1063例中72例 (6.8%) が腎機能障害を有する患者であり、24例 (33.33%) に副作用が認められた。副作用の詳細は、「下痢」15.28% (11例)、「悪心」5.56% (4例)、「頭痛」、「腹部不快感」4.17% (各3例)、「食欲減退」2.78% (2例)、「膀胱炎」、「浮動性めまい」、「高血圧」、「上腹部痛」、「軟便」、「そう痒症」、「乾癬」、「筋肉痛」、「乾癬性関節症」、「冷感」、「倦怠感」1.39% (各1例)であった。

腎機能障害を有する患者の副作用発現割合は、腎機能障害を有さない患者の副作用発現割合 (29.06%) に比べ高い傾向にあったが、腎機能障害を有する患者に認められた副作用のうち、腎機能障害を有さない患者と比較して特に高い傾向を示す副作用は認められなかった。

一般に腎機能障害を有する患者は薬物血中濃度が高くなることにより、副作用発現割合が高くなることが知られており、本剤の電子添文の注意事項「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)」に「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。」と記載している。

5. 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例1063例中52例 (4.9%) が肝機能障害を有する患者であり、13例 (25.00%) に副作用が認められた。副作用の詳細は、「下痢」、「悪心」5.77% (各3例)、「腹痛」、「軟便」3.85% (各2例)、「食欲減退」、「うつ病」、「肝機能異常」、「蕁麻疹」、「乾癬性関節症」、「好酸球数増加」1.92% (各1例)であった。

肝機能障害を有する患者の副作用発現割合と、肝機能障害を有さない患者の副作用発現割合 (29.57%) に大きな差は認められなかった。また、肝機能障害を有する患者に認められた副作用のうち、肝機能障害を有さない患者と比較して特に高い傾向を示す副作用は認められなかった。

Ⅶ．時期別の副作用発現状況

時期別の副作用発現割合は、1ヵ月以内が最も多く、安全性解析対象症例1063例中213例（20.04%）であった。1ヵ月以内に認められた主な副作用（発現症例数が5例以上）は、「下痢」9.13%（97例）、「悪心」4.14%（44例）、「軟便」2.45%（26例）、「頭痛」1.98%（21例）、「腹部不快感」1.03%（11例）、「食欲減退」、「倦怠感」0.75%（各8例）、「嘔吐」0.56%（6例）であった。その後、減少傾向であり、また、特定の副作用に偏りは認められなかった。

時期別の副作用発現状況	～1ヵ月	2～3ヵ月	4～6ヵ月	7～9ヵ月	10～12ヵ月	12ヵ月超
安全性解析対象症例数	1063	963	835	703	613	22
副作用の発現症例数	213	59	33	18	14	1
副作用の発現割合	20.04%	6.13%	3.95%	2.56%	2.28%	4.55%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数（発現割合）（%）					
感染症および寄生虫症	2 (0.19)	2 (0.21)	1 (0.12)	—	1 (0.16)	—
虫垂炎	—	1 (0.10)	—	—	—	—
体部白癬	—	—	—	—	1 (0.16)	—
上咽頭炎	1 (0.09)	1 (0.10)	—	—	—	—
咽頭炎	—	—	1 (0.12)	—	—	—
扁桃炎	1 (0.09)	—	—	—	—	—
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 (0.12)	—	1 (0.16)	—
結腸癌	—	—	1 (0.12)	—	—	—
遠隔転移を伴う結腸癌	—	—	1 (0.12)	—	—	—
肝細胞癌	—	—	—	—	1 (0.16)	—
代謝および栄養障害	8 (0.75)	7 (0.73)	1 (0.12)	1 (0.14)	—	—
食欲減退	8 (0.75)	7 (0.73)	1 (0.12)	1 (0.14)	—	—
精神障害	1 (0.09)	2 (0.21)	1 (0.12)	—	—	—
うつ病	—	1 (0.10)	1 (0.12)	—	—	—
不眠症	1 (0.09)	—	—	—	—	—
抑うつ症状	—	1 (0.10)	—	—	—	—
神経系障害	28 (2.63)	4 (0.42)	2 (0.24)	1 (0.14)	2 (0.33)	—
脳梗塞	—	—	1 (0.12)	—	—	—
浮動性めまい	4 (0.38)	1 (0.10)	—	—	—	—
味覚不全	—	—	—	—	1 (0.16)	—
頭部不快感	1 (0.09)	—	—	—	—	—
頭痛	21 (1.98)	3 (0.31)	—	—	1 (0.16)	—
味覚減退	—	—	1 (0.12)	—	—	—
傾眠	2 (0.19)	—	—	—	—	—
味覚障害	—	—	—	1 (0.14)	—	—
耳および迷路障害	2 (0.19)	—	—	1 (0.14)	—	—
回転性めまい	2 (0.19)	—	—	1 (0.14)	—	—
心臓障害	2 (0.19)	1 (0.10)	1 (0.12)	—	1 (0.16)	—
不整脈	1 (0.09)	—	1 (0.12)	—	—	—
心筋梗塞	—	—	—	—	1 (0.16)	—
動悸	—	1 (0.10)	—	—	—	—
頻脈	1 (0.09)	—	—	—	—	—

時期別の副作用発現状況	～1カ月	2～3カ月	4～6カ月	7～9カ月	10～12カ月	12カ月超
安全性解析対象症例数	1063	963	835	703	613	22
副作用の発現症例数	213	59	33	18	14	1
副作用の発現割合	20.04%	6.13%	3.95%	2.56%	2.28%	4.55%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数（発現割合）（%）					
血管障害	2 (0.19)	1 (0.10)	—	—	—	—
高血圧	1 (0.09)	1 (0.10)	—	—	—	—
ほてり	1 (0.09)	—	—	—	—	—
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.19)	1 (0.10)	—	—	1 (0.16)	—
呼吸困難	1 (0.09)	1 (0.10)	—	—	—	—
鼻出血	1 (0.09)	—	—	—	—	—
喉頭不快感	—	—	—	—	1 (0.16)	—
胃腸障害	169 (15.90)	37 (3.84)	15 (1.80)	8 (1.14)	8 (1.31)	1 (4.55)
腹部不快感	11 (1.03)	1 (0.10)	1 (0.12)	—	—	1 (4.55)
腹部膨満	—	—	1 (0.12)	—	—	—
腹痛	4 (0.38)	—	1 (0.12)	—	1 (0.16)	—
上腹部痛	2 (0.19)	—	1 (0.12)	—	—	—
便秘	—	1 (0.10)	—	—	—	—
便意切迫	1 (0.09)	—	—	—	—	—
下痢	97 (9.13)	17 (1.77)	4 (0.48)	4 (0.57)	6 (0.98)	—
消化不良	3 (0.28)	3 (0.31)	1 (0.12)	—	—	—
排便回数増加	1 (0.09)	—	2 (0.24)	—	—	—
胃炎	—	—	—	1 (0.14)	—	—
胃食道逆流性疾患	—	1 (0.10)	—	—	—	—
胃腸障害	2 (0.19)	—	—	—	—	—
悪心	44 (4.14)	11 (1.14)	3 (0.36)	5 (0.71)	2 (0.33)	—
嘔吐	6 (0.56)	1 (0.10)	—	—	—	—
軟便	26 (2.45)	5 (0.52)	1 (0.12)	—	—	—
肝胆道系障害	1 (0.09)	—	—	—	—	—
肝機能異常	1 (0.09)	—	—	—	—	—
皮膚および皮下組織障害	6 (0.56)	4 (0.42)	5 (0.60)	4 (0.57)	1 (0.16)	—
薬疹	1 (0.09)	—	—	1 (0.14)	—	—
紅斑	—	1 (0.10)	—	—	—	—
そう痒症	2 (0.19)	1 (0.10)	—	—	—	—
乾癬	3 (0.28)	2 (0.21)	4 (0.48)	3 (0.43)	—	—
発疹	—	—	—	—	1 (0.16)	—
蕁麻疹	1 (0.09)	—	1 (0.12)	—	—	—
筋骨格系および結合組織障害	7 (0.66)	2 (0.21)	—	1 (0.14)	—	—
関節痛	4 (0.38)	1 (0.10)	—	—	—	—
背部痛	1 (0.09)	—	—	—	—	—
筋肉痛	2 (0.19)	—	—	—	—	—
乾癬性関節症	—	2 (0.21)	—	1 (0.14)	—	—

時期別の副作用発現状況	～1カ月	2～3カ月	4～6カ月	7～9カ月	10～12カ月	12カ月超
安全性解析対象症例数	1063	963	835	703	613	22
副作用の発現症例数	213	59	33	18	14	1
副作用の発現割合	20.04%	6.13%	3.95%	2.56%	2.28%	4.55%

副作用の種類	副作用の種類別発現症例数（発現割合）（%）					
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (1.13)	4 (0.42)	4 (0.48)	1 (0.14)	—	—
胸部不快感	1 (0.09)	—	—	—	—	—
異常感	2 (0.19)	—	—	—	—	—
冷感	1 (0.09)	—	—	—	—	—
倦怠感	8 (0.75)	2 (0.21)	—	—	—	—
末梢性浮腫	—	—	1 (0.12)	—	—	—
顔面腫脹	—	1 (0.10)	—	—	—	—
治療効果減弱	—	—	3 (0.36)	1 (0.14)	—	—
末梢腫脹	—	1 (0.10)	—	—	—	—
臨床検査	1 (0.09)	2 (0.21)	2 (0.24)	1 (0.14)	1 (0.16)	—
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	—	—	1 (0.12)	—	—	—
好酸球数増加	1 (0.09)	—	—	—	—	—
グリコヘモグロビン増加	—	—	—	1 (0.14)	—	—
リンパ球数減少	—	—	—	—	1 (0.16)	—
体重減少	—	2 (0.21)	1 (0.12)	—	—	—

MedDRA/J version (24.1)

Ⅷ. 重点調査項目

本調査では、「重篤な感染症」、「消化管障害」、「重篤な過敏症」、「体重減少」、「血管炎」、「悪性腫瘍」、「うつ病及び自殺関連事象」を重点調査事項として位置付け、安全管理情報の収集にあたっている。

1. 重篤な感染症

安全性解析対象症例1063例中に、重篤な感染症は認められなかった。

2. 消化管障害

安全性解析対象症例1063例中226例 (21.26%) に消化管障害が認められた。

消化管障害に分類された副作用は、「下痢」11.67% (124例)、「悪心」5.93% (63例)、「軟便」3.01% (32例)、「腹部不快感」1.32% (14例)、「消化不良」、「嘔吐」0.66% (各7例)、「腹痛」0.47% (5例)、「上腹部痛」、「排便回数増加」0.28% (各3例)、「胃腸障害」0.19% (2例)、「腹部膨満」、「便秘」、「便意切迫」、「胃炎」、「胃食道逆流性疾患」0.09% (各1例) であり、そのうち重篤な副作用は、「嘔吐」(1例) であった。消化管障害に分類された副作用発現症例226例のうち、本剤の投与を中止した症例は63例、継続した症例は163例であった。

3. 重篤な過敏症

安全性解析対象症例1063例中に重篤な過敏症は認められなかった。

4. 体重減少

安全性解析対象症例1063例中3例 (0.28%) に体重減少が認められた。

体重減少に分類された副作用は、「体重減少」(3例) であった。

5. 血管炎

安全性解析対象症例1063例中に血管炎は認められなかった。

6. 悪性腫瘍

安全性解析対象症例1063例中2例 (0.19%) に悪性腫瘍が認められた。

悪性腫瘍に分類された副作用は、「結腸癌」、「遠隔転移を伴う結腸癌」、「肝細胞癌」(各1例) であった。

※複数事象を発現した症例を含む

7. うつ病及び自殺関連事象

安全性解析対象症例1063例中3例 (0.28%) にうつ病及び自殺関連事象が認められた。

うつ病及び自殺関連事象に分類された副作用は、「うつ病」(2例)、「抑うつ症状」(1例) であった。

Ⅸ. その他の副作用

本剤承認時において、「頭痛」、「心血管系関連事象」については製造販売後において、引き続き注視する必要があると判断された。

1. 頭痛

安全性解析対象症例1063例中24例 (2.26%) に頭痛が認められた。
頭痛に分類された副作用は、「頭痛」(24例)であった。

2. 心血管系関連事象

安全性解析対象症例1063例中2例 (0.19%) に心血管系関連事象が認められた。
心血管系関連事象に分類された副作用は、「脳梗塞」、「心筋梗塞」(各1例)であった。

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

Table with 4 columns: 日本標準商品分類番号, 承認番号, 薬効分類名, 販売名, 貯法, 有効期間, 薬価基準収載, 販売開始, 一般的名称. Includes details for Otezla 10mg, 20mg, and 30mg tablets.

- 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

Table with 4 columns: 販売名, 有効成分(錠中), 添加剤. Lists ingredients for 10mg, 20mg, and 30mg tablets.

3.2 製剤の性状

Table with 4 columns: 販売名, 色, 剤形, 外形 (表面, 裏面, 側面), 大きさ (長径, 短径, 厚さ), 重量. Details the physical characteristics of the tablets.

*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
・難治性の皮膚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。

Table showing dosage schedule: 1日目 (朝 10mg, 夕 10mg), 2日目 (朝 10mg, 夕 10mg), 3日目 (朝 10mg, 夕 20mg), 4日目 (朝 20mg, 夕 20mg), 5日目 (朝 20mg, 夕 30mg), 6日目以降 (朝 30mg, 夕 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回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、ヒトにおいて胎胎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)

Table with 3 columns: 薬剤名等, 臨床症状・措置方法, 機序・危険因子. Lists drug interactions with CYP3A4 substrates.

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

Table with 4 columns: 副作用, 5%以上, 1~5%未満, 1%未満. Lists various side effects and their frequencies.

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留意ください。

* 2019年9月改訂(第1版、効能変更)
** 2020年7月改訂(第2版、製造販売元変更)

** 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