

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

PDE4阻害剤

オテズラ®錠

10mg

20mg

30mg

Otezla® Tablets

アプレミラスト錠

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 ^注 注)注意—医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	オテズラ®錠 10mg:1錠中 アプレミラスト 10mg 含有 オテズラ®錠 20mg:1錠中 アプレミラスト 20mg 含有 オテズラ®錠 30mg:1錠中 アプレミラスト 30mg 含有
一般名	和名: アプレミラスト(JAN) 洋名: Apremilast(JAN)、apremilast(INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日: 2016年12月19日 薬価基準収載年月日: 2017年2月15日 販売開始年月日: 2017年3月1日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元: アムジェン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	アムジェン株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-790-549 医療関係者向け情報 https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians

本IFは2020年7月改訂(第2版、製造販売元変更)の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

IF 利用の手引きの概要

— 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018年10月改訂)

目 次

略語表	7	3. 有効成分の確認試験法, 定量法	15
I. 概要に関する項目	9	IV. 製剤に関する項目	16
1. 開発の経緯	9	1. 剤形	16
2. 製品の治療学的特性	10	(1) 剤形の区別	16
3. 製品の製剤学的特性	10	(2) 製剤の外観及び性状	16
4. 適正使用に関して周知すべき特性	11	(3) 識別コード	16
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	11	(4) 製剤の物性	16
(1) 承認条件	11	(5) その他	16
(2) 流通・使用上の制限事項	11	2. 製剤の組成	17
6. RMP の概要	11	(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	17
II. 名称に関する項目	12	(2) 電解質等の濃度	17
1. 販売名	12	(3) 熱量	17
(1) 和 名	12	3. 添付溶解液の組成及び容量	17
(2) 洋 名	12	4. 力価	17
(3) 名称の由来	12	5. 混入する可能性のある夾雑物	17
2. 一般名	12	6. 製剤の各種条件下における安定性	17
(1) 和 名(命名法)	12	7. 調製法及び溶解後の安定性	18
(2) 洋 名(命名法)	12	8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	18
(3) ステム	12	9. 溶出性	18
3. 構造式又は示性式	12	10. 容器・包装	18
4. 分子式及び分子量	13	11. 別途提供される資材類	18
5. 化学名(命名法)又は本質	13	12. その他	18
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号	13	V. 治療に関する項目	19
III. 有効成分に関する項目	14	1. 効能又は効果	19
1. 物理化学的性質	14	2. 効能又は効果に関連する注意	19
(1) 外観・性状	14	3. 用法及び用量	20
(2) 溶解性	14	(1) 用法及び用量の解説	20
(3) 吸湿性	14	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	20
(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点	14	4. 用法及び用量に関連する注意	21
(5) 酸塩基解離定数	14	5. 臨床成績	22
(6) 分配係数	14	(1) 臨床データパッケージ	22
(7) その他の主な示性値	15	(2) 臨床薬理試験	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	15	(3) 用量反応探索試験	27
		(4) 検証的試験	36

(5) 患者・病態別試験	44	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	62
(6) 治療的使用	44	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率	62
(7) その他	44	7. 排泄	63
VI. 薬効薬理に関する項目	45	8. トランスポーターに関する情報	63
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	45	9. 透析等による除去率	63
2. 薬理作用	45	10. 特定の背景を有する患者	63
(1) 作用部位・作用機序	45	11. その他	65
(2) 薬効を裏付ける試験成績	46	VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	66
(3) 作用発現時間・持続時間	51	1. 警告内容とその理由	66
VII. 薬物動態に関する項目	52	2. 禁忌内容とその理由	66
1. 血中濃度の推移	52	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	66
(1) 治療上有効な血中濃度	52	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	66
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	52	5. 重要な基本的注意とその理由	66
(3) 中毒域	54	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	67
(4) 食事・併用薬の影響	54	(1) 合併症・既往歴等のある患者	67
2. 薬物速度論的パラメータ	56	(2) 腎機能障害患者	67
(1) 解析方法	56	(3) 肝機能障害患者	67
(2) 吸収速度定数	56	(4) 生殖能を有する者	68
(3) 消失速度定数	56	(5) 妊婦	68
(4) クリアランス	56	(6) 授乳婦	68
(5) 分布容積	56	(7) 小児等	68
(6) その他	56	(8) 高齢者	69
3. 母集団(ポピュレーション)解析	57	7. 相互作用	69
(1) 解析方法	57	(1) 併用禁忌とその理由	69
(2) パラメータ変動要因	57	(2) 併用注意とその理由	69
4. 吸収	57	8. 副作用	70
5. 分布	57	(1) 重大な副作用と初期症状	70
(1) 血液-脳関門通過性	59	(2) その他の副作用	71
(2) 血液-胎盤関門通過性	59	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	78
(3) 乳汁への移行性	59	10. 過量投与	78
(4) 髄液への移行性	60	11. 適用上の注意	78
(5) その他の組織への移行性	60	12. その他の注意	79
(6) 血漿蛋白結合率	60	VIII. 非臨床試験に関する項目	80
6. 代謝	60	1. 薬理試験	80
(1) 代謝部位及び代謝経路	60	(1) 薬効薬理試験	80
(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種, 寄与率	62	(2) 安全性薬理試験	80

(3) その他の薬理試験.....	80
2. 毒性試験.....	81
(1) 単回投与毒性試験.....	81
(2) 反復投与毒性試験.....	81
(3) 遺伝毒性試験.....	83
(4) がん原性試験.....	83
(5) 生殖発生毒性試験.....	83
(6) 局所刺激性試験.....	85
(7) その他の特殊毒性.....	85

X. 管理的事項に関する項目 86

1. 規制区分.....	86
2. 有効期間.....	86
3. 包装状態での貯法.....	86
4. 取扱い上の注意.....	86
5. 患者向け資材.....	86
6. 同一成分・同効薬.....	86
7. 国際誕生年月日.....	86
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日.....	87
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容.....	87
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及び その内容.....	87
11. 再審査期間.....	87
12. 投薬期間制限に関する情報.....	87
13. 各種コード.....	87
14. 保険給付上の注意.....	87

XI. 文献..... 88

1. 引用文献.....	88
2. その他の参考文献.....	90

XII. 参考資料..... 91

1. 主な外国での発売状況.....	91
2. 海外における臨床支援情報.....	93

XIII. 備考..... 95

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報.....	95
2. その他の関連資料.....	95

略語表

略語	英語表記	日本語表記
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
ADME	Absorption distribution metabolism elimination	吸収、分布、代謝、排泄
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APR	Apremilast	アプレミラスト
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度時間曲線下面積
AUC _∞	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	時間0から無限時間までの濃度時間曲線下面積
AUC _t	Area under the concentration-time curve calculated to the last observable concentration at time t	時間0から血漿中濃度測定可能最終時点(t)までの濃度時間曲線下面積
AUC _τ	Area under the concentration-time curve after oral administration for dosing interval τ	投与間隔 τ での濃度時間曲線下面積
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
BCRT	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BID	Bis in die (twice daily)	1日2回投与
BMI	Body mass index	肥満度を測るための国際的な指標(体格指数)
BMP	Bone morphogenetic protein	骨形成タンパク質
BSA	Body surface area	体表面積
cAMP	Cyclic adenosine monophosphate	環状アデノシン1リン酸
CASPAR	Classification Criteria for Psoriatic Arthritis	
CIA	Collagen induced arthritis	コラーゲン誘発関節炎
CL/F	Apparent clearance of drug from plasma after extravascular administration	経口投与時のみかけのクリアランス
C _{last}	Plasma concentration at measurable final time point	測定可能な最終時点での血漿中濃度
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRE	Cyclic AMP-responsive element	環状アデノシン1リン酸応答配列
CREB	CRE binding protein	環状アデノシン1リン酸応答配列結合タンパク質
CRP	C-reactive protein	C-反応性タンパク
CV	Coefficient of Variation	変動係数
CYP	Cytochrome P450	チトクロムP450
DLQI	Dermatology Life Quality Index	皮膚の状態に関するアンケート
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs	疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDsには低分子及び生物学的製剤を含む)
EGF	Epidermal Growth Factor	上皮成長因子
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
ENA	Epithelial-derived neutrophil-activating peptide	上皮好中球活性化ペプチド
GM-CSF	Granulocyte monocyte colony-stimulating Factor	顆粒球マクロファージコロニー刺激因子
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index	
HARBS	High-affinity rolipram binding site	高親和性ロリプラム結合部位
HbA1c	Glycosylated hemoglobin	ヘモグロビンA1c
HBsAg	Anti-Hepatitis B Surface Antigen	B型肝炎表面抗原
HEK293	Human embryonic kidney 293 cells	ヒト胎児腎臓293細胞
HLA-DR	Human leukocyte antigen-DR	ヒト白血球抗原-DR
HPBMC	Human peripheral blood mononuclear cells	ヒト末梢血単核球細胞
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells	ヒト臍帯静脈内皮細胞
IC ₅₀	Concentration of drug producing 50% inhibition	50%阻害濃度
ICAM	Intercellular adhesion molecule	細胞間接着分子
IL	Interleukin	インターロイキン
IP	Intraperitoneally	腹腔内

略語	英語表記	日本語表記
LC/MS/MS	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析
LEF	Leflunomide	レフルノミド
LPS	Lipopolysaccharide	リポ多糖
MCP	Monocyte chemoattractant protein	単球遊走因子
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH国際医薬用語集
MIP	Macrophage inflammatory protein	マクロファージ炎症性タンパク質
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
NA	Not applicable	該当なし
nd	Not determined	定量限界未満
NF- κ B	Nuclear factor- κ B	核内因子- κ B
NK	Natural Killer	ナチュラルキラー
NS	Tissue not sectioned	組織摘出せず
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PASI	Psoriasis Area and Severity Index	乾癬の面積及び重症度指標
PBO	Placebo	プラセボ
PDE	Phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
P-gp	P-glycoprotein	P糖蛋白
PKA	Protein kinase A	プロテインキナーゼA
PsA	Psoriatic Arthritis	関節症性乾癬
PSOR	Psoriasis	尋常性乾癬
QD	Quaque die (once daily)	1日1回投与
QOL	Quality of life	生活の質
RANTES	Regulated upon activation, normal T cell expressed, and presumably secreted	インターロイキン-8スーパーファミリーに属するサイトカインの一種
RH	Relative Humidity	相対湿度
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SCID	Severe combined immunodeficiency	重症複合免疫不全
SD	Standard Deviation	標準偏差
SF-36v2	Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2	
SOCS	Suppressor of cytokine signaling	サイトカインシグナル抑制因子
sPGA	Static Physician Global Assessment	医師による全般評価
SSZ	Sulfasalazine	スルファサラジン
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
Th	Helper T cell	ヘルパーT細胞
t_{last}	The last measurable time point	測定可能最終時点
t_{max}	Time to peak (maximum) plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TNF	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子
ULN	Upper limit of normal	正常値上限
VAS	Visual analog scale	視覚的評価スケール
Vd	Volume of distribution	分布容積
V_z/F	Apparent Volume of Distribution	みかけの分布容積
λ_z	(Terminal) elimination rate constant	消失速度定数

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

オテズラ[®]錠 10mg、20mg、30mg（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) 阻害剤である。アプレミラストは PDE4 を阻害することで細胞内の環状アデノシン 1 リン酸 (cAMP) レベルを上昇させ、腫瘍壊死因子- α (TNF- α)、インターロイキン (IL)-17、IL-23 等種々の炎症性サイトカインの産生を抑制し、炎症反応を抑制すると考えられている。

<局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬>

アプレミラストの臨床開発は、2003 年に英国で健康成人を対象に行われた第 I 相臨床試験 (PK-001 試験) により開始された。尋常性乾癬に関しては、全身療法の適応がある中等症～重症の尋常性乾癬患者を対象とした外国第 III 相臨床試験 (PSOR-008 試験、PSOR-009 試験) が 2010 年から実施され、アプレミラスト投与により皮疹やそう痒等の症状改善を認めるとともに、疾患関連の QOL が改善し、安全性も忍容可能な範囲内であった。

関節症性乾癬に関しても、活動性の関節症状を有する関節症性乾癬患者を対象とした外国第 III 相臨床試験 (PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005 試験) が 2010 年から実施され、低分子又は生物学的製剤の疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) による治療の有無にかかわらず、アプレミラスト投与により圧痛や腫脹等の関節炎症状が改善し、安全性も忍容可能な範囲内であった。これらの成績に基づき、2014 年 3 月及び 9 月に米国では関節症性乾癬及び尋常性乾癬について承認を取得した。2015 年 1 月には欧州においても承認を取得し、現在までに 55 カ国で承認されている (2020 年 3 月現在)。

2010 年から 2011 年にかけて外国で実施された日本人、中国人及び白人の健康成人を対象とする薬物動態比較試験 (CP-018 試験) において、日本人と白人で用量調整が必要ではないと結論されたため、外国後期第 II 相臨床試験 (PSOR-005 試験) をブリッジング対象試験として定義し、ブリッジング試験として 2013 年から後期第 II 相臨床試験 (PSOR-011 試験) を本邦で実施した。その結果、両試験間で有効性の類似性が認められ、日本人患者においても良好な忍容性が示され、外国の主要な第 III 相臨床試験データを日本人集団に外挿可能であることが確認された。これら国内外の臨床試験成績に基づき、「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬及び関節症性乾癬」の効能又は効果にて 2016 年 12 月に承認を取得した。

<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>

ペーチェット病に関しては、口腔潰瘍を有するペーチェット病患者を対象として、2009 年に外国第 II 相臨床試験 (BCT-001 試験)、2014 年に日本を含む国際共同第 III 相臨床試験 (BCT-002 試験) が開始され、アプレミラスト投与により口腔潰瘍数の低下を認めるとともに、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍の完全寛解、ペーチェット病の活動性、QOL 等に対しても効果が認められ、安全性も忍容可能な範囲内であった。これら国際共同試験及び海外の臨床試験成績に基づき、「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」の効能又は効果追加の承認を 2019 年 9 月に取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) アプレミラストは、尋常性乾癬^{※1}、関節症性乾癬、ベーチェット病^{※2}に対する世界初の低分子の経口ホスホジエステラーゼ 4(PDE4)阻害剤である。(19 ページ参照)

※1 承認された効能又は効果は「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」である

※2 承認された効能又は効果は「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」である

- (2) 細胞内の炎症性及び抗炎症メディエーターのネットワークを調節し、炎症性サイトカインの産生を抑制することで炎症反応を抑制する。(45～51 ページ参照)

- (3) 中等症から重症の尋常性乾癬を対象とした国内外の後期第Ⅱ相臨床試験、及び外国第Ⅲ相臨床試験で、投与 16 週時に皮疹等の症状[※]が改善した。(27～30、36～38 ページ参照)

※主要評価項目である PASI-75 達成率をはじめ、sPGA(0 又は 1)達成率、PASI-50 達成率、PASI-90 達成率による評価

- (4) 活動性の関節症性乾癬を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験で、投与 16 週時に ACR20 反応率、圧痛や腫脹等の関節炎症状の改善を認めた。(39～40 ページ参照)

- (5) 口腔潰瘍を有する活動性ベーチェット病を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験で、投与 12 週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積(Area under the curve, AUC)と 12 週における口腔潰瘍疼痛 VAS スコアが改善した。(41～43 ページ参照)

- (6) 日本人尋常性乾癬、関節症性乾癬患者を対象とした国内臨床試験では、本剤の全投与期間中に、安全性評価症例 120 例中 37 例(30.8%)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(9.2%)、腹部不快感 7 例(5.8%)、鼻咽頭炎 5 例(4.2%)、乾癬 3 例(2.5%)、腹部膨満 3 例(2.5%)であった(承認時)。尋常性乾癬、関節症乾癬を対象とした海外臨床試験及び、ベーチェット病を対象とした国際共同第Ⅲ相試験の併合解析では、本剤の全投与期間中に、安全性評価症例 2,344 例中 1,066 例(45.5%)に副作用が認められた。報告された主な副作用は、下痢 343 例(14.6%)、悪心 303 例(12.9%)、頭痛 138 例(5.9%)、上気道感染 64 例(2.7%)、嘔吐 64 例(2.7%)、緊張性頭痛 59 例(2.5%)、ウイルス性上気道感染 51 例(2.2%)、消化不良 48 例(2.0%)、腹痛 47 例(2.0%)であった(承認時)。

重大な副作用として、重篤な感染症、重篤な過敏症及び重度の下痢が報告されている。(70 ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 投与開始時には、悪心、下痢、嘔吐等の発現を軽減するため、スターターパックを用いて漸増投与を行う必要がある。(21 ページ参照)

- (2) 包装単位は、投与開始時から漸増投与を行うためのスターターパック(10mg 4錠、20mg 4錠、30mg 19錠)と、漸増投与の後に継続投与を行うための 30mg 56錠包装の 2 種類である。(18 ページ参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	有	医療関係者向け資料: 適正使用ガイド (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2020年7月6日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
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、胚・胎児毒性	なし
有効性に関する検討事項		
使用実態下での尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者に対する有効性		

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告、製造販売後調査等より報告される有害事象情報の収集、評価
追加の医薬品安全性監視活動 使用成績調査(適応症: 尋常性乾癬及び関節症性乾癬) 一般使用成績調査(適応症: 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)
有効性に関する調査・試験の計画
使用成績調査(適応症: 尋常性乾癬及び関節症性乾癬)

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供及び 注意喚起
追加のリスク最小化活動 医療関係者向け資料(適正使用ガイド)の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

オテズラ錠 10mg

オテズラ錠 20mg

オテズラ錠 30mg

(2) 洋名

Otezla® Tablets

(3) 名称の由来

該当資料なし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

アプレミラスト(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Apremilast(JAN)

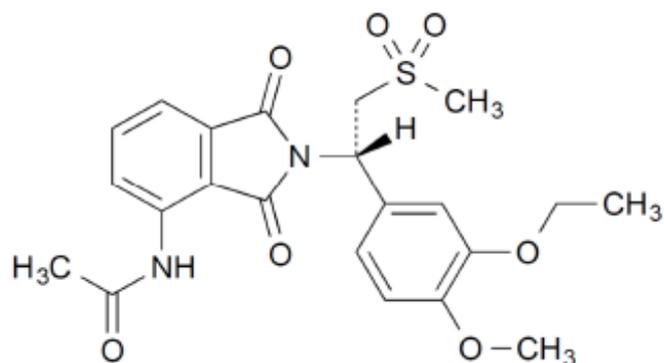
apremilast(INN)

(3) ステム

ホスホジエステラーゼ 4 阻害剤: -milast

3. 構造式又は示性式

構造式:



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{22}H_{24}N_2O_7S$

分子量: 460.50

5. 化学名(命名法)又は本質

和名:

N-[2-[(1*S*)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-4-イル]アセトアミド

英名:

N-[2-[(1*S*)-1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl]acetamide (JAN)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

CC-10004

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色から淡黄色の粉末である。

(2) 溶解性

水にほとんど溶けず、エタノールに溶けにくく、アセトンにやや溶けやすい。

各溶媒における溶解度(25℃で 24 時間)

溶媒名	溶解度(mg/mL)	日局による表現
アセトニトリル	>50	やや溶けやすい
アセトン	>50	やや溶けやすい
テトラヒドロフラン	>50	やや溶けやすい
2-ブタノン	>50	やや溶けやすい
ジクロロメタン	>50	やや溶けやすい
酢酸エチル	30.15	やや溶けにくい
酢酸n-ブチル	9.75	溶けにくい
メタノール	4.05	溶けにくい
無水エタノール	1.38	溶けにくい
t-ブチルメチルエーテル	1.17	溶けにくい
トルエン	0.90	極めて溶けにくい
2-プロパノール	0.81	極めて溶けにくい
1-ブタノール	>0.72	極めて溶けにくい
ヘプタン	0.41	極めて溶けにくい

各 pH における溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

相対湿度 0～95%で吸湿性は認められなかった。

(4) 融点(分解点), 沸点, 凝固点

融点: 約 156.1℃

(5) 酸塩基解離定数

アプレミラストは中性化合物で pKa を持たない。

(6) 分配係数

P=58.88(1-オクタノール/水)

pH 及び溶媒ごとの資料なし

(7) その他の主な示性値

アプレミラストは *N*-[2-[(1*S*)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-4-イル]アセトアミドの *S*-エナンチオマーであり、比旋光度はアセトニトリル溶液中(20mg/mL)で+28.1°である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレンバッグ＋ 高密度ポリエチレンドラム	48ヵ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH	ポリエチレンバッグ＋ 高密度ポリエチレンドラム	6ヵ月	変化なし
苛酷試験(光)	昼光色蛍光灯 近紫外蛍光灯	シャーレ開放	総照度: 240万lux・hr 総近紫外放射エネルギー: 420W・hr/m ²	変化なし

測定項目: 結晶形、性状、類縁物質、水分含量、含量(苛酷試験は類縁物質と含量)

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法: 赤外吸収スペクトル測定法

定量法: 液体クロマトグラフィー

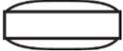
IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		オテズラ [®] 錠10mg	オテズラ [®] 錠20mg	オテズラ [®] 錠30mg
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
色		淡赤色	褐色	淡褐色
外形	表面			
	裏面			
	側面			
長径		8.18mm	10.32mm	11.81mm
短径		4.42mm	5.55mm	6.35mm
厚さ		3.45mm	4.34mm	4.97mm
重量		104.0mg	208.0mg	312.0mg

※フィルムコーティング錠に割線はない

(3) 識別コード

販売名	オテズラ [®] 錠 10mg	オテズラ [®] 錠 20mg	オテズラ [®] 錠 30mg
表示部位	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、 PTP シート
表示内容	APR 10	APR 20	APR 30

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

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) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

混在する可能性のある夾雑物(有効成分由来の原料、中間体、分解生成物)は、検出限界以下あるいは極めて低いレベルである。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30°C/65%RH	PTP包装*	36ヵ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH		6ヵ月	変化なし
光安定性試験	白色蛍光灯 近紫外蛍光灯	開放条件	総照度: 240万lux・hr 総近紫外放射エネルギー: 420W・hr/m ²	変化なし

*ポリ塩化ビニル、PTP包装用アルミニウム箔

測定項目: 性状、類縁物質、製剤均一性、溶出性、定量

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当しない

9. 溶出性

方法: 溶出試験法(パドル法)

条件: 回転数 60rpm

試験液: 0.15%ラウリル硫酸ナトリウム含有 25mmol/L リン酸二水素ナトリウム緩衝液(pH6.8)900mL

分析法: 液体クロマトグラフィー

結果: 45 分間の Q 値は 75%

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。

(2) 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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP: ポリ塩化ビニル及びアルミニウム

11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

12. その他

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。

V. 治療に関する項目

1. 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

2. 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)

国内外の尋常性乾癬、関節症性乾癬の臨床試験の対象患者及び組み入れ基準を参考に設定し、本剤を投与すべき対象患者として明記した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

<局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬>

海外後期第Ⅱ相試験(PSOR-005試験)に対するブリッジング試験として実施した国内後期第Ⅱ相試験(PSOR-011試験)より外国臨床試験データを日本人集団へ外挿することが可能であると判断し、「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」の効能又は効果に対するアプレミラストの用法及び用量は海外後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-005試験)、2つの海外第Ⅲ相臨床試験(PSOR-008試験及びPSOR-009試験)に基づき設定した。「関節症性乾癬」の効能又は効果に対するアプレミラストの用法及び用量は、4つの海外第Ⅲ相臨床試験(PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験及びPSA-005試験)に基づき設定した。

PDE阻害作用を有する薬剤では、下痢、悪心、腹痛を含む胃腸症状を発現することが知られている。海外第Ⅰ相試験の結果から、最初の1週間は用量を漸増することとし、投与1日目は10mgを午前1回、2日目は10mgを午前1回及び午後1回、3日目は10mgを午前1回及び20mgを午後1回、4日目は20mgを午前1回及び午後1回、5日目は20mgを午前1回及び30mgを午後1回、6日目以降は30mgを1日2回投与した。

<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>

「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」の効能又は効果に対するアプレミラストの用法及び用量は、海外第Ⅱ相臨床試験(BCT-001試験)及び国際共同第Ⅲ相臨床試験(BCT-002試験)に基づき設定した。また、アプレミラストの消化管に対する潜在的副作用(主に軽度～中等度の悪心)を軽減し、忍容性を高めるため、既承認の乾癬の用法及び用量と同様の漸増の投与方法を設定した。

4. 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]
- 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。

（解説）

- 7.1 投与開始時には本剤のスターターパックを用いる。
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った。
- 7.2 腎機能障害患者を対象とした外国第 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る。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等減量し、悪心、下痢、嘔吐等の発現に注意して漸増すること。また、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喚起を行った（「VII. 10. (2) 腎機能障害患者における薬物動態」、「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）。
- 7.3 本剤による乾癬及び関節症性乾癬に対す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、この期間を超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た。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬＞

相	日本人	外国人
第 I 相		<p>[PK-002 試験] 6 例 (米国) [¹⁴C]-標識アプレミラストを用いた ADME 試験</p> <p>[PK-008 試験] 60 例 (米国) QT/QTc 評価試験</p> <p>[CP-019 試験] 16 例 (米国) [CP-029 試験] 32 例 (米国) 腎機能障害患者での薬物動態試験</p> <p>[CP-018 試験] 36 例 (米国) 単回投与による日本人、中国人、白人の薬物動態比較試験</p> <p>[その他の臨床薬理試験] 単回及び反復投与：PK-001 試験、反復投与：PK-007 試験 薬物相互作用：PK-005 試験、PK-010 試験、CP-020 試験、CP-025 試験 肝機能障害：CP-011 試験 年齢/性別：CP-024 試験 バイオアベイラビリティ：BA-001 試験、BA-002 試験、CP-012 試験 食事の影響：CP-022 試験</p>
第 II 相	<p>ブリッジング試験</p> <p>[PSOR-011 試験： FREEDOM 試験] 254 例 16 週プラセボ対照二重盲検 +52 週継続投与</p>	<p>(尋常性乾癬)</p> <p>[PSOR-001 試験] 19 例 (米国) 29 日パイロット非盲検</p> <p>[PSOR-003 試験] 260 例 (カナダ、ドイツ等) 12 週プラセボ対照二重盲検</p> <p>[PSOR-004 試験] 30 例 (米国) 12 週+12 週非盲検</p> <p>ブリッジング対象試験</p> <p>[PSOR-005 試験^a] 352 例 (米国、カナダ) 16 週プラセボ対照二重盲検 +継続投与 (8 週) +継続投与試験 (28 週) +長期継続投与試験 (6 年)</p> <p>(関節症性乾癬：PsA)</p> <p>[PSA-001 試験] 204 例 (カナダ、ベルギー等) 12 週プラセボ対照二重盲検 +12 週継続投与</p>
第 III 相	<p>外挿</p>	<p>[PSOR-008 試験： ESTEEM-1 試験^b] 844 例 (米国、欧州、カナダ等) 16 週プラセボ対照二重盲検 +維持投与期 (16 週) +再割り付け期 (20 週) +長期継続 (4 年)</p> <p>[PSOR-009 試験：ESTEEM-2 試験^b] 413 例 (米国、欧州、カナダ等) 16 週プラセボ対照二重盲検 +維持投与期 (16 週) +再割り付け期 (20 週) +長期継続 (4 年)</p> <p>[PSOR-010 試験： LIBERATE 試験^c] 250 例 (オーストラリア、ベルギー等) 16 週プラセボ又はエタネルセプト 対照二重盲検+長期継続 (88 週)</p> <p>[PSA-002 試験： PALACE-1 試験^d] 504 例 (米国、欧州、カナダ等) 24 週プラセボ対照二重盲検 +長期継続 (28 週+4 年)</p> <p>[PSA-003 試験：PALACE-2 試験^d] 484 例 (米国、欧州、カナダ等) 24 週プラセボ対照二重盲検 +長期継続 (28 週+4 年)</p> <p>[PSA-004 試験： PALACE-3 試験^d] 505 例 (米国、欧州、韓国等) 24 週プラセボ対照二重盲検 +長期継続 (28 週+4 年)</p> <p>[PSA-005 試験： PALACE-4 試験^d] 527 例 (米国、欧州、カナダ等) 24 週プラセボ対照二重盲検 +長期継続 (28 週+4 年)</p>

■ 評価資料 □ 参考資料

表中の試験以外に、尋常性乾癬及び関節症性乾癬以外の疾患を対象としたRA-002試験(関節リウマチ、第 II 相)、BCT-001試験(ベーチェット病、第 II 相)、ASTH-001試験(喘息、第 II 相)を参考資料として含む。

- a 88週でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書。
- b 52週でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書。
- c 24週でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書。
- d 16週でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書。

<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>

相	日本人	外国人
第Ⅱ相		[BCT-001 試験] 111 例 (トルコ、米国) 12 週プラセボ対照二重盲検 +実薬投与期 (12 週) +追跡調査期 (4 週)
第Ⅲ相	[BCT-002 試験 : RELIEF 試験] 207 例 (うち日本人は 39 例) (日本、トルコ、米国等) 12 週プラセボ対照二重盲検 +実薬投与期 (52 週) +追跡調査期 (4 週)	

評価資料

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

＜単回投与試験：外国第 I 相臨床試験 (PK-002 試験)＞¹⁾

試験デザイン	単施設、非盲検試験
対象	健康成人男性6例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・19歳以上55歳以下 ・体格指数(BMI)が$19\text{kg}/\text{m}^2$以上$29\text{kg}/\text{m}^2$以下かつ体重が$50\sim 100\text{kg}$ ・治験薬の初回投与2週間前から最終の薬物動態用検体採取までの間、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースを摂取しないことに同意する者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・心疾患を有するもしくは既往がある、又は何らかの心電図異常を有する ・スクリーニング時のヘモグロビンが$12.0\text{g}/\text{dL}$未満 ・臨床的に重大なアレルギー性疾患を有する患者(非活動期の花粉症は除く) ・スクリーニング時に、仰臥位の血圧及び脈拍数がそれぞれ$140/90\text{mmHg}$及び90bpmより高い、又はそれぞれ$90/40\text{mmHg}$及び40bpmより低い ・スクリーニング前3ヵ月以内に、喫煙した者又は他のたばこ製品を使用 ・臨床的に重大な疾患を有する又は既往あり ・試験開始前4週間以内に、臨床的に重大な疾患に罹患 ・血清肝炎又はB型肝炎表面抗原(HBsAg)又はC型肝炎ウイルス抗体の保有者、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗体陽性がわかっている、又はHIVに感染する“ハイリスク”群であると認められる
試験方法	[¹⁴ C]-アプレミラスト懸濁液 20mg を単回経口投与した。
評価項目	<p>薬物動態</p> <ul style="list-style-type: none"> ・尿中及び糞中に排泄された[¹⁴C]累積放射能の測定 ・血漿中及び全血中の放射能濃度の経時的推移、並びに尿中及び糞中の排泄量(排泄率)の経時的推移 ・血漿中、尿中及び糞中の定量的な代謝物プロファイル ・アプレミラストの代謝物及び生体内代謝経路の同定 ・総放射能の薬物動態パラメータの算出 <p>安全性(有害事象、臨床検査、身体所見、12誘導心電図及びバイタルサイン)</p>
結果	<p>薬物動態:</p> <p>アプレミラスト(及びその代謝物)の放射能の累積回収率の平均値は97.1%(尿中57.9%、糞中39.2%)であった。</p> <p>[¹⁴C]-アプレミラストのt_{max}の中央値は、血漿中で1.51時間、全血中で2.00時間であった。血漿中濃度$1\text{ngEq}/\text{mL}$と全血中濃度$1\text{ngEq}/\text{g}$が等しいと仮定した場合、血漿中のC_{max}、AUC_t及びAUC_{∞}の平均値は、全血中のそれらに比べてそれぞれ74%、78%及び81%大きかった。血漿中の$t_{1/2}$の平均値(50.4時間)は、全血中(16.3時間)に比べて約3倍長かった。</p> <p>安全性:</p> <p>有害事象の発現率は17%(6例中1例)で、有害事象は軟便であった。副作用の発現はなく、死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は認められなかった。</p>

注) 本剤の用法及び用量は「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。」である。

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

<単回投与試験:外国第I相臨床試験(CP-018 試験)>²⁾<外国人のデータを含む>

試験デザイン	無作為化、二重盲検、プラセボ対照、単回経口投与、3期、3順序、3-wayクロスオーバー試験			
対象	日本人、中国人及び白人の健康成人男性各12例			
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上50歳以下の健康男性 ・体格指数(BMI):18~26kg/m²、体重:50~90kg(白人はBMI:18~30kg/m²、体重:50~100kg) ・5分以上安静にした後、臥位で測定したバイタルサイン(収縮期及び拡張期血圧、脈拍数及び口腔体温)は、体温は平熱、他のバイタルサインが以下の範囲内 <ul style="list-style-type: none"> - 収縮期血圧:90~140mmHg - 拡張期血圧:60~90mmHg - 脈拍数:50*~100bpm *若年者及び運動選手の被験者では、40~50bpmは正常と考えられる。 ・身体所見及び12誘導心電図が正常であるか又は臨床的に許容でき、QTcF間隔(Fridericia法による補正)が450msec以下 			
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治験薬投与前3年以内に臨床的に重大な神経疾患、消化器疾患、腎疾患、肝臓疾患、心血管疾患、精神疾患、肺疾患、代謝疾患、内分泌疾患、血液疾患又はその他の重大な疾患の既往を有する ・臨床的に重大なアレルギー疾患(非活動性の花粉症は除く)を有する ・コチニン検査で確認されたヘビースモーカー ・肝炎の既往を有する、B型肝炎表面抗原又はC型肝炎ウイルス抗体のキャリア、もしくはスクリーニング時の検査でヒト免疫不全ウイルス(HIV)抗体が陽性 			
試験方法	プラセボ、アプレミラスト20mg、40mgのいずれかを単回経口投与した。			
評価項目	薬物動態パラメータ 安全性(有害事象、身体所見、臨床検査、バイタルサイン、12誘導心電図及び併用薬)			
結果	薬物動態パラメータ: 健康成人(日本人、中国人、白人、各12例)にアプレミラスト20mg、40mgを単回投与したとき、C _{max} 及びAUCの平均値は、おおむね用量に比例して増加した。AUCは日本人と中国人では白人よりもやや低く、C _{max} は20mg投与で日本人が白人よりもやや高かった。			
	健康成人(日本人、中国人、白人)での単回投与時の薬物動態パラメータ			
	薬物動態パラメータ	20mg		
		日本人(n=12)	中国人(n=12)	白人(n=12)
	AUC _t (ng·h/mL)	1,515(21.9)	1,593(35.9)	1,686(42.1)
	AUC _∞ (ng·h/mL)	1,532(21.2)	1,619(35.9)	1,723(42.8)
	C _{max} (ng/mL)	211(31.3)	201(34.5)	201(23.5)
	t _{max} ^a (h)	2.50 (1.00-6.00)	2.50 (1.00-4.00)	2.50 (0.500-6.00)
	t _{1/2} (h)	5.44(15.8)	5.85(26.6)	6.83(28.4)
	薬物動態パラメータ	40mg		
	日本人(n=12)	中国人(n=12)	白人(n=12)	
AUC _t (ng·h/mL)	2,921(17.2)	2,914(29.2)	3,601(40.9)	
AUC _∞ (ng·h/mL)	2,943(17.1)	2,944(29.6)	3,655(41.2)	
C _{max} (ng/mL)	343(25.9)	322(23.4)	377(23.2)	
t _{max} ^a (h)	3.50 (2.00-6.00)	2.50 (1.00-6.00)	3.00 (1.00-6.00)	
t _{1/2} (h)	5.32(16.3)	6.11(21.3)	7.05(26.0)	
幾何平均値(幾何CV%) a 中央値(最小-最大)				
安全性: 有害事象及び副作用の発現率は36.1%及び30.6%で、主な有害事象及び副作用は頭痛及び悪心であった。死亡、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。				

＜反復投与試験: 外国第 I 相反復投与試験 (CP-025 試験)＞³⁾

試験デザイン	単施設、非盲検、3投与期、順序固定試験
対象	健康成人21例
主な登録基準	・18歳以上55歳以下 ・体格指数 (BMI) が $18\text{kg}/\text{m}^2$ 以上 $33\text{kg}/\text{m}^2$ 以下
試験方法	以下のとおり、3つの投与期にアプレミラスト30mg及びリファンピシン600mgを投与した。 ・Treatment Period 1 (Day 1): アプレミラスト30mgを単回経口投与 (Treatment A) ・Treatment Period 2 (Day 5): アプレミラスト30mgを単回経口投与し、その5分後にリファンピシン600mgを30分かけて静脈内投与 (Treatment B) ・Treatment Period 3 (Day 7~21): リファンピシン600mgを1日1回15日間 (Day 7~21) 経口投与し、Day 20にアプレミラスト30mgを経口投与 (Treatment C)
評価項目	薬物動態 安全性 (有害事象、併用薬、臨床検査、バイタルサイン、標準12誘導心電図及び身体所見)
結果	薬物動態: リファンピシンを14日間経口投与した後にアプレミラストを単回経口投与したとき、アプレミラストを単独で単回経口投与したときに比べて、アプレミラストのCL/Fは約3.6倍増加、AUCは約72%減少、 C_{max} が約43%減少した。アプレミラストの t_{max} の中央値は約0.5時間短くなった。リファンピシンの反復経口投与により、アプレミラストの曝露量が有意に減少した。 リファンピシンの単回静脈内投与の併用時にはアプレミラストを単回経口投与したときの薬物動態に顕著な影響はみられなかった。 安全性: 有害事象及び副作用の発現率は61.9%及び23.8%で、主な有害事象は頭痛、鼻炎であった。最も発現頻度が高かった副作用は頭痛であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。1例がTreatment Aの投与後 (Day 1) に有害事象 (H1N1インフルエンザ) により治験薬の投与を中止したが、治験薬との関連性は否定された。 「VII. 1. (4). 2) 併用薬の影響」の項及び「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

2) QT 間隔への影響

＜反復投与試験: 外国第 I 相 QT/QTc 評価試験 (PK-008 試験)＞⁴⁾

健康成人男性 60 例を対象にアプレミラスト 30、50mg 又はプラセボを 1 日 2 回 5 日間反復投与、及び陽性対照であるモキシフロキサシン 400mg 単回投与 (5 日目) の 4 用量を、4 期 4 順序のクロスオーバーで投与し、アプレミラストの QT 間隔に及ぼす影響を検討した。アプレミラスト 30 又は 50mg 投与時では、すべての時点で QTcI^{*} のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差は 1msec 未満であり、差の両側 90% 信頼区間の上限は 10msec 未満であった。アプレミラスト 50mg までの 1 日 2 回投与は、臨床上問題となる QT 間隔延長を引き起こさないと考えられた。

※QTcI: 患者ごとに補正した QT 間隔

注) 本剤の用法及び用量は「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。」である。

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

(3) 用量反応探索試験

【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)＞(ブリッジング試験)⁵⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	中等症～重症の日本人尋常性乾癬患者254例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・20歳以上の日本人 ・慢性の尋常性乾癬と診断(6か月にわたり状態が安定)され、PASIスコアが12点以上、かつ乾癬病変の体表面積(BSA)が10%以上の患者 ・局所療法が不適又は局所療法を4週間にわたり実施しても適切に治療されていないもしくは病状をコントロールできていない患者 ・以下の臨床検査値の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 白血球数$\geq 3,000/\text{mm}^3$($\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$)かつ$\leq 14,000/\text{mm}^3$($< 14 \times 10^9/\text{L}$) b. 血小板数$\geq 100,000/\mu\text{L}$($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) c. 血清クレアチニン$\leq 1.5\text{mg/dL}$($\leq 132.6 \mu\text{mol/L}$) d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)≤ 1.5 × 正常値上限(ULN) e. 総ビリルビン$\leq 2\text{mg/dL}$ f. ヘモグロビン: 女性$\geq 10\text{g/dL}$、男性$\geq 12\text{g/dL}$
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中又は授乳中の患者 ・抗生物質の経口剤又は注射剤による治療が必要であった細菌感染、もしくは重大なウイルス感染又は真菌感染の既往がある患者 ・活動性結核を有する、又は治療不十分な結核の既往がある患者 ・心電図検査、又は胸部X線検査において臨床的に重大な異常を認めた患者 ・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の既往、もしくは先天性又は後天性の免疫不全患者 ・B型肝炎表面抗原又はB型肝炎コア抗体又はC型肝炎ウイルス抗体陽性の患者 ・スクリーニング前4週以内に乾癬の急性増悪を認めた患者 ・臨床評価を妨げるような皮膚所見を有する患者 ・割り付け前に局所療法(2週以内)、全身療法又は光線療法(4週以内)、エトレチナート療法(妊娠可能な女性は2年以内、男性は6か月以内、それ以外は4週以内)、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト[*]、セルトリズマブ ペゴル、アバタセプト[*]、ゴリムマブ[*]、又はトシリズマブ[*]の投与(12週以内)、ウステキヌマブ、alefacept又はbriakinumabの投与(24週以内)、他の治験薬の投与[4週以内又は当該薬剤の薬物動態/薬力学的半減期(既知の場合)の5倍の期間内]を受けた患者 ・長時間の太陽光曝露、日焼けサロンの利用又はその他の紫外線光源を使用している患者
試験方法	<p>[プラセボ対照期] アプレミラスト20mg 1日2回投与(APR20BID群)、アプレミラスト30mg 1日2回投与(APR30BID群)又はプラセボ群のいずれかに1:1:1で割り付け、投与開始後6日間は漸増し、16週間投与した。</p> <p>[実薬投与期] 16週時にプラセボ群の患者はアプレミラスト20mg又は30mg 1日2回投与のいずれかに1:1で再割り付けし、実薬群の患者は同用法・用量のまままで52週間の実薬投与を行った。</p>
主要評価項目	16週時のPASI-75達成率
副次評価項目	有効性: 投与16週のsPGA達成率、乾癬病変のBSA(%)及びPASIスコアのベースラインからの変化率、PASI-50達成率、そう痒VASスコア、DLQI合計スコア、SF-36v2の精神的側面のQOLサマリースコアのベースラインからの変化量、等
その他の評価項目	安全性: 有害事象、身体検査、バイタルサイン、等

結果	有効性: 国内後期第Ⅱ相臨床試験における投与16週時の臨床効果(mITT、LOCF)					
		APR 20BID群	APR 30BID群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95%CI]p値 ^{a, b}	
					APR20BID群	APR30BID群
	PASI-75 達成率 [主要評価項目]	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 ^c [副次評価項目]	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 両側カイニ乗検定。						
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以上の被験者を対象とした解析。						
安全性: プラセボ対照期において、副作用はプラセボ群9.5%(8/84例)、APR20BID群21.2%(18/85例)、APR30BID群29.4%(25/85例)(以下同順)に認められた。主な副作用(いずれかの群で5%以上発現)は下痢(それぞれ1.2%、4.7%、8.2%)及び腹部不快感(0%、0%、7.1%)であった。重篤な副作用は、APR20BID群2.4%(2/85例、脳出血及び細菌性関節炎)に認められ、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ4.8%、11.8%、7.1%であった。プラセボ対照期に死亡はなかった。						
「Ⅷ. 8.副作用発現率一覧表等」の項参照						

※乾癬及びPsA 適応は国内未承認

注) 本剤の用法及び用量は「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。」である。

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

＜外国後期第Ⅱ相臨床試験：PSOR-005 試験＞（ブリッジング対象試験）⁶⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定試験
対象	中等症～重症の尋常性乾癬患者352例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・PASIスコアが12点以上かつBSAが10%以上で、スクリーニングの6か月以上に安定した慢性の尋常性乾癬と診断された患者 ・全身療法又は光線療法が適応となる患者 ・以下の臨床検査値の基準を満たす者 <ul style="list-style-type: none"> a. 白血球数$\geq 3,000/\text{mm}^3$ ($\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$) かつ $\leq 14,000/\text{mm}^3$ ($\leq 14 \times 10^9/\text{L}$) b. 血小板数$\geq 100,000/\mu\text{L}$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) c. 血清クレアチニン$\leq 1.5\text{mg/dL}$ ($\leq 132.6 \mu\text{mol/L}$) d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) $\leq 1.5 \times$ 正常値上限 (ULN) e. 総ビリルビン$\leq 2\text{mg/dL}$ f. ヘモグロビン$\geq 9\text{g/dL}$
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中又は授乳中の患者 ・抗酸菌 (Mycobacterium tuberculosis等、菌種は問わない) の活動性感染の既往を有し、治療成功の記録がない患者 ・精製ツベルクリン (PPD) 皮膚検査陽性 (M. tuberculosisの感染) の患者 ・治療不十分なM. tuberculosis感染の既往がある患者 ・12誘導心電図又は胸部X線において臨床的に重大な異常を認めた患者 ・ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染の既往がある患者 ・先天性及び後天性の免疫不全 (例: 分類不能型免疫不全症) の患者 ・B型肝炎表面抗原又はB型肝炎コア抗体又はC型肝炎ウイルス抗体陽性の患者 ・乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は膿疱性乾癬を有する患者 ・乾癬に対する治験薬の効果の評価を妨げるような皮膚状態を有する患者 ・割り付け前に局所療法 (2週以内)、全身療法又は光線療法 (4週以内)、アダリムマブ、エタネルセプト[*]、efalizumab又はインフリキシマブの投与 (12週以内)、alefaceptの投与 (24週以内)、他の治験薬の投与 [4週以内又は当該薬剤の薬物動態/薬力学的半減期 (既知の場合) の5倍の期間内] を受けた患者
試験方法	<p>[プラセボ対照期]</p> <p>プラセボ、アプレミラスト10mg 1日2回投与 (APR10BID群)、アプレミラスト20mg 1日2回投与 (APR20BID群) 又はアプレミラスト30mg 1日2回投与 (APR30BID群) のいずれかに1:1:1で割り付け、16週間投与した。</p> <p>[実薬投与期]</p> <p>16週時にプラセボ群の患者はアプレミラスト20mg 1日2回投与群と30mg 1日2回投与群に1:1で再割り付けし、実薬群の患者は同用法・用量のままで8週間投与した。</p>
有効性評価	<p>主要評価項目: 16週時のPASI-75達成率</p> <p>副次評価項目: PASI-50達成率、PASI-90達成率、医師による総合評価 (sPGA) スコアの変化 (0~5点の範囲で1点以上の変化)、等</p>
安全性評価	有害事象、死亡、臨床検査、等

結果	<p>有効性: 16週時 (LOCF) のPASI-75達成率はAPR20BID群及び30BID群 (28.7%及び40.9%) でプラセボ群 (5.7%) より統計学的に有意に高く(いずれも$p < 0.0001$)、用量反応性がみられた($p < 0.0001$)。APR10BID群では統計学的に有意な差は認められなかった($p = 0.1846$)。</p> <p>安全性: プラセボ対照期において、副作用はプラセボ群12.5% (11/88例)、APR10BID群22.5% (20/89例)、APR20BID群26.4% (23/87例)、APR30BID群36.4% (32/88例) (以下同順)に認められた。主な副作用(いずれかの群で5%以上発現)は頭痛(それぞれ3.4%、2.2%、4.6%、6.8%)、悪心(4.5%、7.9%、12.6%、15.9%)及び下痢(2.3%、4.5%、5.7%、6.8%)であった。 重篤な副作用の発現はなく、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ5.7%、2.2%、9.2%、13.6%(妊娠による中止例2例を含む)であった。プラセボ対照期にプラセボ群で1例が死亡したが死因は不明であった。</p>
----	---

※乾癬及びPsA 適応は国内未承認

注) 本剤の用法及び用量は「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。」である。

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

【関節症性乾癬】

＜外国第Ⅱ相臨床試験：PSA-001 試験＞⁷⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
対象	活動性関節症性乾癬患者204例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・6か月以上、対称性又は非対称性の末梢関節障害を含む、乾癬性関節炎(Moll & Wrightの診断基準)と診断されている患者 ・活動性の関節症性乾癬(腫脹関節数3以上かつ圧痛関節数3以上)を有する患者 ・リウマトイド因子陰性(抗体価30IU/mL以下)患者 ・メトトレキサートを使用している場合、168日間(24週間)以上メトトレキサートを使用しており、スクリーニング前の少なくとも56日間及び試験期間中は用量を変更していない患者 ・経口副腎皮質ホルモンを使用している場合、スクリーニング前の少なくとも28日間及び試験期間中は、用量をprednisone 10mg/日相当以下とし変更していない患者 ・非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)治療を受けている場合、スクリーニング前の少なくとも14日間及び試験期間中は用量を変更していない患者 ・以下の臨床検査値の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> a. ヘモグロビン: $\geq 9\text{g/dL}$ b. ヘマトクリット: $\geq 27\%$ c. 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ ($\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$) かつ $< 20,000/\text{mm}^3$ ($< 20 \times 10^9/\text{L}$) d. 好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$) e. 血小板数 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) f. 血清クレアチニン $\leq 1.5\text{mg/dL}$ ($\leq 132.6 \mu\text{mol/L}$) g. 総ビリルビン $\leq 2.0\text{mg/dL}$ h. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT) $\leq 1.5 \times$ 正常値上限(ULN)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中又は授乳中の患者 ・Mycobacterium tuberculosis(亜種も含む)の活動性感染の既往がある患者 ・治療不十分なM. tuberculosisの不顕性感染の既往がある患者 ・胸部X線検査において臨床的に重大な異常を認めた患者 ・乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は膿疱性乾癬を有する患者 ・過去5年間に人工関節で感染を認めた患者 ・割り付け前に乾癬又は関節症性乾癬に対する全身療法(28日以内)、乾癬治療のための局所療法(14日以内)、光線療法(28日以内)、エタネルセプト[®]の投与(56日以内)、アダリムマブ、efalizumab又はインフリキシマブの投与(84日以内)、alefaceptの投与(168日以内)、副腎皮質ホルモンの関節内投与(28日以内)、他の治験薬の投与(28日以内)を受けた患者 ・12誘導心電図検査において臨床的に重大な異常を認めた患者 ・ヒト免疫不全ウイルス感染、B型肝炎ウイルス感染、C型肝炎ウイルス感染のハイリスク因子又は既往を有する患者 ・乾癬に対する治験薬の効果の評価を妨げるような皮膚所見を有する患者
試験方法	アプレミラスト40mgの1日1回投与(APR40QD群)又は20mgの1日2回投与(APR20BID群)もしくはプラセボ群のいずれかに1:1:1で割り付け、84日間投与した(治療期)。アプレミラスト群では1~3日目に10mg 1日1回投与、4~7日目に20mg 1日1回投与で漸増し、8日目に目標用量に到達した。治療期を完了した患者は12週間の継続投与期に移行可能とし、早期離脱した患者、継続投与期に移行しなかった患者、継続投与期を完了した患者は、4週間の観察追跡期に移行した。
有効性評価	<p>主要評価項目: 12週時のACR20達成率</p> <p>副次評価項目: ACR50達成率、ACR70達成率、等</p>
安全性評価	有害事象、バイタルサイン、臨床検査、等

結果	<p>有効性: 12週時(LOCF)のACR20達成率は、APR40QD群(35.8%)及びAPR20BID群(43.5%)でプラセボ群(11.8%)より有意に高かった(それぞれ$p=0.002$及び$p<0.001$)。ACR50達成率はAPR20BID群(17.4%)でプラセボ群(2.9%)より有意に高かった($p=0.012$)が、効果は高いものではなく臨床的に意義のある最小の変化と考えられた。APR40QD群ではプラセボ群と統計学的に有意な差は認められなかった。ACR70達成率はプラセボ群との間で統計学的に有意な差は認められなかった。</p> <p>安全性: 治療期12週間での有害事象の発現率は、プラセボ群80.9%(55/68例)、APR40QD群86.6%(58/67例)、APR20BID群85.5%(59/69例)、副作用の発現率はそれぞれ38.2%(26/68例)、40.3%(27/67例)、37.7%(26/69例)であり、投与群間で同程度であった。主な有害事象は、下痢、頭痛、悪心、疲労及び鼻咽頭炎であった。重篤な有害事象は8例(プラセボ群4例、APR20BID群4例)に発現し、死亡の報告はなかった。</p>
----	---

※乾癬及びPsA 適応は国内未承認

注) 本剤の用法及び用量は「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。」である。

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

【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】

＜外国第Ⅱ相臨床試験(BCT-001 試験)＞⁸⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	口腔潰瘍を有する活動性ベーチェット病患者111例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上である者 ・International Study Group (ISG)の基準を満たすベーチェット病 ・以下の臨床検査値の基準を満たす者 <ul style="list-style-type: none"> a. ヘモグロビン9g/dL超 b. 白血球数$\geq 3,000/\mu\text{L}$ ($3.0 \times 10^9/\text{L}$) かつ$\leq 14,000/\text{mm}^3$ ($14 \times 10^9/\text{L}$) c. 血小板数$\geq 100,000/\mu\text{L}$ ($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) d. 血清クレアチニン$\leq 1.5\text{mg/dL}$ ($\leq 132.6 \mu\text{mol/L}$) e. 総ビリルビン$\leq 2.0\text{mg/dL}$ f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ$< 1.5 \times$ 正常値上限 (ULN) ・スクリーニング前28日間に活動性潰瘍(口腔又は外陰部)があった者(治療の有無は問わず) ・ランダム割付時(ベースライン時[試験薬投与開始日])に口腔潰瘍を2つ以上有する者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中又は授乳中の者 ・本試験への参加により許容できないリスクに曝されるか又は本試験のデータの解釈に影響を及ぼす可能性のある状態(臨床検査値異常等を含む)にある者 ・全身性真菌感染症を有する者 ・スクリーニング前3年以内に抗酸菌による活動性感染(菌種は問わず、結核菌も含まれる)の既往を有する者。なお、スクリーニングの3年より前に結核菌に感染していた患者はランダム割付の3年前までに治癒していることが書面で確認できた場合のみ登録可 ・再発性の細菌感染(入院又は抗生物質の静脈内投与を必要とする重大な感染に過去2年以内で3回以上罹患)の既往を有する者 ・精製ツベルクリン(PPD)皮膚検査で結核菌への感染が確認された者。PPD皮膚検査が陽性の者を除外した。QuantiFERON[®]検査をPPD皮膚検査の代わりに実施した場合は、QuantiFERON[®]検査が陰性の場合のみ登録可とした ・以下により確認された、治療不十分な結核菌への感染の既往を有する者 <ul style="list-style-type: none"> - 結核菌感染の治療が不十分であったことを示す医療記録 - 結核菌感染の治療が不十分であった旨の自己申告 ・スクリーニング時の胸部X線検査で臨床的に重要な異常が認められた者。ランダム割付前3ヵ月以内に実施された胸部X線検査は使用できることとした ・他の試験薬がランダム割付前4週以内に投与された者、又は当該試験薬の投与からランダム割付までの期間が当該試験薬の薬物動態学的/薬力学的半減期の5倍以内である者 ・スクリーニング時の12誘導心電図検査で臨床的に重要な異常が認められた者 ・ヒト免疫不全ウイルス感染の既往を有する者 ・先天性又は後天性の免疫不全の既往を有する者(例:分類不能型免疫不全症) ・スクリーニング時にB型肝炎表面抗原陽性の者 ・スクリーニング時にC型肝炎ウイルス抗体陽性の者 ・悪性腫瘍を有する者又は悪性腫瘍の既往を有する者(スクリーニングの3年より前に完治した皮膚の基底細胞癌は登録可) ・主要臓器(眼、中枢神経、肺、血管又は胃腸等)にベーチェット病の活動性病変を有する者。なお、過去に主要臓器に病変を有していたが、病変の発現がスクリーニングの1年以上前で活動性でない者、免疫抑制療法を必要としないベーチェット病による軽症の炎症性眼疾患を有する者、又は関節炎を有する者は登録可 ・免疫調節療法又は局所での副腎皮質ステロイド治療を受けている者。ただし、ランダム割付前に以下のWashout期間を設定する場合には登録可。 <ul style="list-style-type: none"> □ アザチオプリン、コルヒチン、ミコフェノール酸 モフェテル:ランダム割付前10日間 □ 副腎皮質ステロイドの外用剤:ランダム割付前2週間 □ 非生物学的免疫抑制薬(副腎皮質ステロイドの全身投与[prednisone 10mg/日相当を超える場合、又はprednisone 10mg/日相当未満かつ少なくとも4週間は一定用量でない場合]、シクロスポリン、メトトレキサート、シクロホスファミド、サリドマイド、ジアフェニルスルホン):ランダム割付前4週間 □ ヒドロキシクロロキン硫酸塩、アダリムマブ、インフリキシマブ、エタネルセプト:ランダム割付前12週間

主な除外基準	<p>ロリツキシマブ:ランダム割付前12か月間</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低用量の副腎皮質ステロイドの全身投与(prednisone 10mg/日相当以下)をランダム割付前の少なくとも4週間一定用量で使用している場合は、試験期間中も使用可 ・眼に副腎皮質ステロイドを使用している者 																																																
試験方法	<p>[プラセボ対照期(0~12週)] アプレミラスト30mg1日2回投与(APR30BID群)、又はプラセボ群に1:1で無作為に割り付け、投与開始1週間は漸増し12週間投与した。</p> <p>[実薬投与期(12~24週)] プラセボ対照期のプラセボ群はすべて、12週時に盲検下でアプレミラストを用量漸増の後に30mg1日2回投与に切り替え、プラセボ対照期のアプレミラスト30mg群はみかけ上の用量漸増の形式の下で、アプレミラストが継続投与された。</p>																																																
主要評価項目	投与85日(12週)時点での口腔潰瘍数																																																
副次評価項目	投与12週時点での口腔潰瘍に対する臨床的奏効(口腔潰瘍が消失した患者[完全寛解]又は口腔潰瘍数が50%以上減少した患者[部分寛解]の割合)、投与12週時点での視覚的評価スケール(VAS)による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化、投与12週時点までの口腔潰瘍数-時間曲線下面積(AUC)、等																																																
その他の評価項目	安全性:有害事象、バイタルサイン、等																																																
結果	<p>有効性: 投与12週時の臨床効果(ITT、全体集団)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>APR30BID群</th> <th>プラセボ群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">口腔潰瘍数(LOCF) [主要評価項目]</td> <td>評価患者数</td> <td>55</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均 [両側95%CI]</td> <td>0.4 [0.0, 1.0]</td> <td>2.0 [1.5, 2.6]</td> </tr> <tr> <td>群間差^a [両側95%CI] p値</td> <td colspan="2">-1.6 [-2.4, -0.9] p<0.0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">口腔潰瘍に対する臨床的奏効(LOCF) [副次評価項目]</td> <td>評価患者数</td> <td>55</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>完全寛解^b、 n(%)</td> <td>39(70.9)</td> <td>16(28.6)</td> </tr> <tr> <td>臨床的奏効^c、 n(%)</td> <td>49(89.1)</td> <td>28(50.0)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>群間差^d [両側95%CI] p値^e</td> <td colspan="2">39.1 [23.6, 54.5] p<0.0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">VASによる口腔潰瘍疼痛スコア(LOCF) [副次評価項目]</td> <td>評価患者数</td> <td>55</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均 [両側95%CI]</td> <td>9.9 [3.4, 16.5]</td> <td>36.7 [30.3, 43.1]</td> </tr> <tr> <td>群間差^a [両側95%CI] p値</td> <td colspan="2">-26.8 [-35.5, -18.0] p<0.0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">口腔潰瘍数のAUC(LOCF) [副次評価項目]</td> <td>評価患者数</td> <td>55</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>最小二乗平均 [両側95%CI]</td> <td>67.74 [41.44, 94.04]</td> <td>157.82 [132.26, 183.37]</td> </tr> <tr> <td>群間差^a [両側95%CI] p値</td> <td colspan="2">-90.07 [-125.32, -54.82] p<0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>a 共分散分析 b 投与12週時点で口腔潰瘍が完全消失した患者 c 投与12週時点で口腔潰瘍数がベースライン時と比べて50%以上減少(完全消失を含む)した患者 d 調整群間差:性別に対してCMHで重みづけをした群間差の加重平均。両側95%CIは加重平均への正規近似に基づく。 e 性別で調整したCMH検定</p>			APR30BID群	プラセボ群	口腔潰瘍数(LOCF) [主要評価項目]	評価患者数	55	56	最小二乗平均 [両側95%CI]	0.4 [0.0, 1.0]	2.0 [1.5, 2.6]	群間差 ^a [両側95%CI] p値	-1.6 [-2.4, -0.9] p<0.0001		口腔潰瘍に対する臨床的奏効(LOCF) [副次評価項目]	評価患者数	55	56	完全寛解 ^b 、 n(%)	39(70.9)	16(28.6)	臨床的奏効 ^c 、 n(%)	49(89.1)	28(50.0)		群間差 ^d [両側95%CI] p値 ^e	39.1 [23.6, 54.5] p<0.0001		VASによる口腔潰瘍疼痛スコア(LOCF) [副次評価項目]	評価患者数	55	56	最小二乗平均 [両側95%CI]	9.9 [3.4, 16.5]	36.7 [30.3, 43.1]	群間差 ^a [両側95%CI] p値	-26.8 [-35.5, -18.0] p<0.0001		口腔潰瘍数のAUC(LOCF) [副次評価項目]	評価患者数	55	56	最小二乗平均 [両側95%CI]	67.74 [41.44, 94.04]	157.82 [132.26, 183.37]	群間差 ^a [両側95%CI] p値	-90.07 [-125.32, -54.82] p<0.0001	
		APR30BID群	プラセボ群																																														
口腔潰瘍数(LOCF) [主要評価項目]	評価患者数	55	56																																														
	最小二乗平均 [両側95%CI]	0.4 [0.0, 1.0]	2.0 [1.5, 2.6]																																														
	群間差 ^a [両側95%CI] p値	-1.6 [-2.4, -0.9] p<0.0001																																															
口腔潰瘍に対する臨床的奏効(LOCF) [副次評価項目]	評価患者数	55	56																																														
	完全寛解 ^b 、 n(%)	39(70.9)	16(28.6)																																														
	臨床的奏効 ^c 、 n(%)	49(89.1)	28(50.0)																																														
	群間差 ^d [両側95%CI] p値 ^e	39.1 [23.6, 54.5] p<0.0001																																															
VASによる口腔潰瘍疼痛スコア(LOCF) [副次評価項目]	評価患者数	55	56																																														
	最小二乗平均 [両側95%CI]	9.9 [3.4, 16.5]	36.7 [30.3, 43.1]																																														
	群間差 ^a [両側95%CI] p値	-26.8 [-35.5, -18.0] p<0.0001																																															
口腔潰瘍数のAUC(LOCF) [副次評価項目]	評価患者数	55	56																																														
	最小二乗平均 [両側95%CI]	67.74 [41.44, 94.04]	157.82 [132.26, 183.37]																																														
	群間差 ^a [両側95%CI] p値	-90.07 [-125.32, -54.82] p<0.0001																																															

結果	<p>安全性： 投与開始から12週間のプラセボ対照期において、治験薬を1回以上投与された患者のうち、有害事象はプラセボ群89.3% (50/56例)、APR30BID群89.1% (49/55例)に認められた。主な有害事象(発現率10%以上)は頭痛47.3% (26例)、悪心40.0% (22例)、ペーチェット症候群21.8% (12例)、下痢21.8% (12例)、嘔吐16.4% (9例)、腹痛14.5% (8例)、四肢痛10.9% (6例)であった。このうち、プラセボ群と比べて発現率が10%以上高かった事象は悪心、下痢、嘔吐であった。重篤な有害事象はプラセボ群5.4% (3例)、APR30BID群3.6% (2例)、投与中止に至った有害事象はプラセボ群8.9% (5例)、APR30BID群7.3% (4例)に認められた。また、死亡はいずれの群でも認められなかった。</p>
----	--

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

【局所療法で効果不十分な尋常性乾癬】

＜外国第Ⅲ相臨床試験(PSOR-008 試験、PSOR-009 試験)＞⁹⁻¹³⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	中等症～重症の尋常性乾癬患者1,257例(PSOR-008試験:844例、PSOR-009試験:413例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上の男女 ・12ヵ月以上前に慢性の尋常性乾癬と診断された患者 ・以下に定義する中等症～重症の尋常性乾癬を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> a. PASIスコアが[§]12点以上、かつ b. BSAが10%以上、かつ c. 医師による全般評価(sPGA)が[§]3点(中等度)以上 ・光線療法又は全身療法の治療適応がある患者 ・以下の臨床検査値の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 白血球数$\geq 3,000/\text{mm}^3$($\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$)かつ$< 14,000/\text{mm}^3$($< 14 \times 10^9/\text{L}$) b. 血小板数$\geq 100,000/\mu\text{L}$($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) c. 血清クレアチニン$\leq 1.5\text{mg/dL}$($\leq 132.6 \mu\text{mol/L}$) d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)$\leq 2 \times$ 正常値上限(ULN) e. 総ビリルビン$\leq 2\text{mg/dL}$($\leq 34 \mu\text{mol/L}$) f. ヘモグロビン$\geq 9\text{g/dL}$($\geq 5.6\text{mmol/L}$) g. ヘモグロビンA1c(HbA1c)$\leq 9.0\%$
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中又は授乳中の患者 ・B型肝炎表面抗原又はC型肝炎ウイルス抗体陽性の患者 ・AST又はALTがULNの1.5倍を超え、かつ総ビリルビンがULNを超える、又はアルブミンが正常値下限未満の患者 ・活動性結核を有する、又は治療不十分な結核の既往がある患者 ・12誘導心電図検査、又は胸部X線の立位後前像(PA像)において臨床的に重大な異常を認めた患者 ・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の既往を有する、もしくは先天性又は後天性の免疫不全患者 ・スクリーニング前4週以内に抗生物質の経口剤又は注射剤による治療が必要であった細菌感染、もしくは重大なウイルス感染又は真菌感染の既往がある患者 ・スクリーニング前4週以内に乾癬の急性増悪又はリバウンドを認めた患者 ・臨床評価を妨げるような皮膚所見を有する患者 ・局所療法(2週以内)、全身療法又は光線療法(4週以内)、アダリムマブ、エタネルセプト[※]、efalizumab、インフリキシマブ又はセルトリズマブ[※]の投与(12週以内)、alefacept、briakinumab又はウステキヌマブの投与(24週以内)、他の治験薬の投与[4週以内又は当該薬剤の薬物動態/薬力学的半減期(既知の場合)の5倍の期間内]を受けた患者 ・長時間の太陽光曝露、タンニングブース又はその他の紫外線光源を使用している患者 ・アプレミラストの投与歴を有する患者
試験方法	<p>[プラセボ対照期(0～16週)]</p> <p>アプレミラスト30mg 1日2回投与(APR30BID群)、又はプラセボ群に2:1で無作為に割り付け、投与開始後1週間は漸増し16週間投与した。</p> <p>[維持投与期(16～32週)]</p> <p>プラセボ対照期のプラセボ群はすべて、16週時に盲検下でアプレミラスト30mg 1日2回投与に切り替え、プラセボ対照期のアプレミラスト30mg群は同用量を盲検下で32週まで継続した。</p>

試験方法	<p>[再割付け期(32~52週)]</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ対照期のアプレミラスト群のうち32週時にPASI-75 (PSOR-008試験)又はPASI-50 (PSOR-009試験)の達成患者をアプレミラスト30mg 1日2回投与又はプラセボに再割付けし、未達成患者及びプラセボ対照期のプラセボ群の患者は再割付けされず、52週までアプレミラスト30mgの1日2回投与を継続した。 ・32週時にプラセボ群に再割付けされPASI-75(PSOR-008試験)又はPASI-50(PSOR-009試験)が消失した患者はアプレミラスト30mg 1日2回投与を再開した。 ・32週時のPASI-75(PSOR-008試験)又はPASI-50(PSOR-009試験)未達成患者は、治験担当医師の判断により、局所療法や紫外線B波(UVB)の光線療法を併用可能とした。 <p>[長期安全性評価期] 最長4年間(2~5年目)アプレミラスト30mg 1日2回投与を継続し、安全性及び有効性を評価した。</p>																																																																																												
主要評価項目	16週時のPASI-75達成率																																																																																												
副次評価項目	有効性: 投与16週のsPGA達成率、乾癬病変のBSA(%)及びPASIスコアのベースラインからの変化率、PASI-50達成率、そう痒VASスコア、DLQI合計スコア、SF-36v2の精神的側面のQOLサマリースコアのベースラインからの変化量、等																																																																																												
その他の評価項目	安全性: 有害事象、12誘導心電図、胸部X線検査、等																																																																																												
結果	<p>有効性: 外国第Ⅲ相臨床試験における投与16週時の臨床効果(FAS、LOCF)</p> <table border="1" data-bbox="432 831 1430 1218"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">PSOR-008試験</th> <th colspan="3">PSOR-009試験</th> </tr> <tr> <th>APR30 BID群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>プラセボ群との 群間差 [95%CI]p値^a</th> <th>APR30 BID群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>プラセボ群との 群間差 [95%CI]p値^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PASI-75 達成率 [主要評価 項目]</td> <td>33.1 (186/562)</td> <td>5.3 (15/282)</td> <td>27.8 [23.1, 32.5] p<0.0001</td> <td>28.8 (79/274)</td> <td>5.8 (8/137)</td> <td>23.0 [16.3, 29.6] p<0.0001</td> </tr> <tr> <td>sPGA (0又は1) 達成率 [副次評価 項目]</td> <td>21.7 (122/562)</td> <td>3.9 (11/282)</td> <td>17.8 [13.7, 21.9]</td> <td>20.4 (56/274)</td> <td>4.4 (6/137)</td> <td>16.1 [10.2, 21.9]</td> </tr> </tbody> </table> <p>% (例数) a 両側カイ二乗検定。</p> <p>ベースラインから投与16週までの各種評価項目の変化</p> <table border="1" data-bbox="432 1352 1430 1899"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">PSOR-008試験</th> <th colspan="2">PSOR-009試験</th> </tr> <tr> <th>プラセボ群 (n=282)</th> <th>APR30BID群 (n=562)</th> <th>プラセボ群 (n=137)</th> <th>APR30BID群 (n=274)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">乾癬病変のBSA の変化率(%) [副次評価項目]</td> <td>評価例数</td> <td>278</td> <td>559</td> <td>136</td> <td>269</td> </tr> <tr> <td>平均値 (中央値)</td> <td>-6.94 (-5.48)</td> <td>-47.80^a (-52.50)</td> <td>-6.14 (-8.02)</td> <td>-48.45^a (-54.55)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PASIスコア 変化率(%) [副次評価項目]</td> <td>評価例数</td> <td>278</td> <td>559</td> <td>136</td> <td>269</td> </tr> <tr> <td>平均値 (中央値)</td> <td>-16.7 (-14.0)</td> <td>-52.1^a (-59.0)</td> <td>-15.8 (-18.0)</td> <td>-50.9^a (-56.0)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">そう痒VASスコア 減少量(mm) [副次評価項目]</td> <td>評価例数</td> <td>277</td> <td>559</td> <td>133</td> <td>268</td> </tr> <tr> <td>平均値± SD</td> <td>-7.3±27.08</td> <td>-31.5±32.43^a</td> <td>-12.2±30.94</td> <td>-33.5±35.46^a</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">DLQI合計スコア 減少量(点) [副次評価項目]</td> <td>評価例数</td> <td>274</td> <td>556</td> <td>131</td> <td>267</td> </tr> <tr> <td>平均値± SD</td> <td>-2.1±5.69</td> <td>-6.6±6.66^a</td> <td>-2.8±7.22</td> <td>-6.7±6.95^a</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">SF-36v2のMCS スコア変化量(点) [副次評価項目]</td> <td>評価例数</td> <td>273</td> <td>556</td> <td>131</td> <td>267</td> </tr> <tr> <td>平均値± SD</td> <td>-1.02±9.161</td> <td>2.39±9.504^b</td> <td>0.00±10.498</td> <td>2.58±10.129^c</td> </tr> </tbody> </table> <p>a p<0.0001 (vs.プラセボ群) b nominal p<0.001 (vs.プラセボ群) c nominal p<0.010 (vs.プラセボ群)</p>		PSOR-008試験			PSOR-009試験			APR30 BID群	プラセボ 群	プラセボ群との 群間差 [95%CI]p値 ^a	APR30 BID群	プラセボ 群	プラセボ群との 群間差 [95%CI]p値 ^a	PASI-75 達成率 [主要評価 項目]	33.1 (186/562)	5.3 (15/282)	27.8 [23.1, 32.5] p<0.0001	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 [副次評価 項目]	21.7 (122/562)	3.9 (11/282)	17.8 [13.7, 21.9]	20.4 (56/274)	4.4 (6/137)	16.1 [10.2, 21.9]			PSOR-008試験		PSOR-009試験		プラセボ群 (n=282)	APR30BID群 (n=562)	プラセボ群 (n=137)	APR30BID群 (n=274)	乾癬病変のBSA の変化率(%) [副次評価項目]	評価例数	278	559	136	269	平均値 (中央値)	-6.94 (-5.48)	-47.80 ^a (-52.50)	-6.14 (-8.02)	-48.45 ^a (-54.55)	PASIスコア 変化率(%) [副次評価項目]	評価例数	278	559	136	269	平均値 (中央値)	-16.7 (-14.0)	-52.1 ^a (-59.0)	-15.8 (-18.0)	-50.9 ^a (-56.0)	そう痒VASスコア 減少量(mm) [副次評価項目]	評価例数	277	559	133	268	平均値± SD	-7.3±27.08	-31.5±32.43 ^a	-12.2±30.94	-33.5±35.46 ^a	DLQI合計スコア 減少量(点) [副次評価項目]	評価例数	274	556	131	267	平均値± SD	-2.1±5.69	-6.6±6.66 ^a	-2.8±7.22	-6.7±6.95 ^a	SF-36v2のMCS スコア変化量(点) [副次評価項目]	評価例数	273	556	131	267	平均値± SD	-1.02±9.161	2.39±9.504 ^b	0.00±10.498	2.58±10.129 ^c
	PSOR-008試験			PSOR-009試験																																																																																									
	APR30 BID群	プラセボ 群	プラセボ群との 群間差 [95%CI]p値 ^a	APR30 BID群	プラセボ 群	プラセボ群との 群間差 [95%CI]p値 ^a																																																																																							
PASI-75 達成率 [主要評価 項目]	33.1 (186/562)	5.3 (15/282)	27.8 [23.1, 32.5] p<0.0001	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 [副次評価 項目]	21.7 (122/562)	3.9 (11/282)	17.8 [13.7, 21.9]	20.4 (56/274)	4.4 (6/137)	16.1 [10.2, 21.9]																																																																																							
		PSOR-008試験		PSOR-009試験																																																																																									
		プラセボ群 (n=282)	APR30BID群 (n=562)	プラセボ群 (n=137)	APR30BID群 (n=274)																																																																																								
乾癬病変のBSA の変化率(%) [副次評価項目]	評価例数	278	559	136	269																																																																																								
	平均値 (中央値)	-6.94 (-5.48)	-47.80 ^a (-52.50)	-6.14 (-8.02)	-48.45 ^a (-54.55)																																																																																								
PASIスコア 変化率(%) [副次評価項目]	評価例数	278	559	136	269																																																																																								
	平均値 (中央値)	-16.7 (-14.0)	-52.1 ^a (-59.0)	-15.8 (-18.0)	-50.9 ^a (-56.0)																																																																																								
そう痒VASスコア 減少量(mm) [副次評価項目]	評価例数	277	559	133	268																																																																																								
	平均値± SD	-7.3±27.08	-31.5±32.43 ^a	-12.2±30.94	-33.5±35.46 ^a																																																																																								
DLQI合計スコア 減少量(点) [副次評価項目]	評価例数	274	556	131	267																																																																																								
	平均値± SD	-2.1±5.69	-6.6±6.66 ^a	-2.8±7.22	-6.7±6.95 ^a																																																																																								
SF-36v2のMCS スコア変化量(点) [副次評価項目]	評価例数	273	556	131	267																																																																																								
	平均値± SD	-1.02±9.161	2.39±9.504 ^b	0.00±10.498	2.58±10.129 ^c																																																																																								

結果	<p>安全性: PSOR-008試験及びPSOR-009試験のプラセボ対照期において、治験薬を1回以上投与された患者のうち、副作用はプラセボ群20.8% (87/418例)、APR30BID群39.7% (330/832例) (以下同順)に認められた。主な副作用(いずれかの群で5%以上発現)は悪心(それぞれ5.3%、14.5%)及び下痢(4.3%、13.2%)であった。</p> <p>重篤な副作用は、APR30BID群0.5% (4/832例)に認められ、投与中止に至った有害事象の発現率はプラセボ群3.8%、APR30BID群5.4%であった。死亡はプラセボ群で自殺による1例を認めた。</p>
----	---

※乾癬及びPsA 適応は国内未承認

【関節症性乾癬】

＜外国第Ⅲ相臨床試験(PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験、PSA-005 試験)＞¹⁴⁻²²⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験(実薬投与期は対照なし、長期安全性評価期は非盲検)
対象	<ul style="list-style-type: none"> ・PsAの確定診断から6か月間以上経過し、低分子又は生物学的製剤の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(腫脹関節数3以上及び圧痛関節数3以上)を有する患者(PSA-002試験:504例、PSA-003試験:484例) ・上記に加え、2cm以上の適格な乾癬病変を1つ以上有する患者(PSA-004試験:505例) ・PsAの確定診断から3か月間以上経過し、DMARDsによる治療歴がなく活動性PsAを有する患者(PSA-005試験:527例)
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上 ・Classification Criteria for Psoriatic Arthritis(CASPAR)を満たした患者 ・メトトレキサート(MTX)、レフルノミド(LEF)、スルファサラジン(SSZ)、経口副腎皮質ホルモン、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)又は麻薬性鎮痛薬を使用している場合、用量が安定している ・以下の臨床検査値の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 白血球数$\geq 3,000/\text{mm}^3$($\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$)かつ$< 14,000/\text{mm}^3$($< 14 \times 10^9/\text{L}$) b. 血小板数$\geq 100,000/\mu\text{L}$($\geq 100 \times 10^9/\text{L}$) c. 血清クレアチニン$\leq 1.5\text{mg/dL}$($\leq 132.6 \mu\text{mol/L}$) d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)$\leq 2 \times$ 正常値上限(ULN) e. 総ビリルビン$\leq 2\text{mg/dL}$($\leq 34 \mu\text{mol/L}$) f. ヘモグロビン$\geq 9\text{g/dL}$($\geq 5.6\text{mmol/L}$) g. ヘモグロビンA1c(HbA1c)$\leq 9.0\%$
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中又は授乳中の患者 ・B型肝炎表面抗原又はC型肝炎ウイルス抗体陽性の患者 ・AST又はALTがULNの1.5倍を超え、かつ総ビリルビンがULNを超える、又はアルブミンが正常値下限未満の患者 ・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)陽性、もしくは先天性又は後天性の免疫不全の既往がある患者 ・活動性結核を有する、又は治療不十分な結核の既往がある患者 ・12誘導心電図検査、又は胸部X線の立位後前像(PA像)において臨床的に重大な異常を認めた患者 ・抗生物質の経口剤又は注射剤による治療が必要であった細菌感染、もしくは重大なウイルス感染又は真菌感染の既往がある患者 ・関節の手術を含む大手術を8週以内に受けた、又は割付け後6か月以内に予定がある患者 ・乾癬性紅皮症、滴状乾癬又は汎発性膿疱性乾癬を有する患者 ・リウマチ性自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、強皮症、多発性筋炎又は線維筋痛症等)の患者 ・ACR Classification of Functional Status in Rheumatoid Arthritisの定義で、Functional Class IVである患者 ・炎症性関節疾患(痛風、反応性関節炎、関節リウマチ、強直性脊椎炎又はライム病等)又はその既往・アブレミラストの投与歴のある患者 ・4種類以上のPsAに対する薬剤(低分子又は生物学的製剤)、又は2種類以上の腫瘍壊死因子阻害薬(生物学的製剤)による治療に不効であった患者(PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験) ・過去にDMARDsによる治療歴がある患者(PSA-005試験)
試験方法	<p>＜プラセボ対照期(24週間)＞</p> <p>アブレミラスト20mg 1日2回投与(APR20BID群)、30mg 1日2回投与(APR30BID群)又はプラセボ群のいずれかに1:1:1で割り付け24週間投与した。投与開始後1週間はアブレミラストを1日あたり10mgずつ漸増投与した。</p> <p>投与16週で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、アブレミラスト20mg又は30mg 1日2回投与(PBO/20EE群)、PBO/30EE群)のいずれかに1:1で再割付けした(盲検下)。実薬群の早期離脱例は、同用量のアブレミラスト投与を盲検下で継続した(APR20BID EE群、APR30BID EE群)。</p>

試験方法	<p><実薬投与期/長期安全性評価期> 投与24週に、プラセボ群の早期離脱例を除くすべての患者をアプレミラスト20mgの1日2回投与（PBO/20X0群）又はアプレミラスト30mgの1日2回投与（PBO/30X0群）のいずれかに1:1で再割付けした（盲検下）。投与24週にアプレミラストが投与されていた患者には、盲検下で同量の投与を継続した。</p>																																											
主要評価項目	16週時のACR20達成率																																											
副次評価項目	有効性: 投与16週及び24週の有効性（HAQ-DIスコアのベースラインからの変化量、SF-36v2の身体機能ドメインスコアのベースラインからの変化量）、投与52週の有効性（ACR20達成率）、等																																											
その他の評価項目	安全性: 有害事象、胸部X線検査、バイタルサイン、等																																											
結果	<p>有効性: 外国第Ⅲ相臨床試験における投与16週時の臨床効果 (FAS、NRI)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">PSA-002試験^a</th> <th colspan="2">PSA-003試験^a</th> <th colspan="2">PSA-004試験^a</th> <th colspan="2">PSA-005試験^b</th> </tr> <tr> <th>APR30 BID群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>APR30 BID群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>APR30 BID群</th> <th>プラセボ 群</th> <th>APR30 BID群</th> <th>プラセボ 群</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ACR20 改善率 [主要評価 項目]</td> <td>38.1 (64/168)</td> <td>19.0 (32/168)</td> <td>32.1 (52/162)</td> <td>18.9 (30/159)</td> <td>40.7 (68/167)</td> <td>18.3 (31/169)</td> <td>30.7 (54/176)</td> <td>15.9 (28/176)</td> </tr> <tr> <td>プラセボ群 との群間差 [95%CI] p値^c</td> <td colspan="2">19.0 [9.7, 28.3] p=0.0001</td> <td colspan="2">13.4 [4.0, 22.7] p=0.0060</td> <td colspan="2">22.3 [13.0, 31.6] p<0.0001</td> <td colspan="2">14.8 [6.1, 23.5] p=0.0010</td> </tr> </tbody> </table>										PSA-002試験 ^a		PSA-003試験 ^a		PSA-004試験 ^a		PSA-005試験 ^b		APR30 BID群	プラセボ 群	APR30 BID群	プラセボ 群	APR30 BID群	プラセボ 群	APR30 BID群	プラセボ 群	ACR20 改善率 [主要評価 項目]	38.1 (64/168)	19.0 (32/168)	32.1 (52/162)	18.9 (30/159)	40.7 (68/167)	18.3 (31/169)	30.7 (54/176)	15.9 (28/176)	プラセボ群 との群間差 [95%CI] p値 ^c	19.0 [9.7, 28.3] p=0.0001		13.4 [4.0, 22.7] p=0.0060		22.3 [13.0, 31.6] p<0.0001		14.8 [6.1, 23.5] p=0.0010	
		PSA-002試験 ^a		PSA-003試験 ^a		PSA-004試験 ^a		PSA-005試験 ^b																																				
		APR30 BID群	プラセボ 群	APR30 BID群	プラセボ 群	APR30 BID群	プラセボ 群	APR30 BID群	プラセボ 群																																			
	ACR20 改善率 [主要評価 項目]	38.1 (64/168)	19.0 (32/168)	32.1 (52/162)	18.9 (30/159)	40.7 (68/167)	18.3 (31/169)	30.7 (54/176)	15.9 (28/176)																																			
	プラセボ群 との群間差 [95%CI] p値 ^c	19.0 [9.7, 28.3] p=0.0001		13.4 [4.0, 22.7] p=0.0060		22.3 [13.0, 31.6] p<0.0001		14.8 [6.1, 23.5] p=0.0010																																				
<p>% (例数) a DMARDsの使用(有・無)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定。 b 両側カイニ乗検定。 c Hochberg法により多重性を調整。</p>																																												
<p>安全性: PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験及びPSA-005試験の投与開始から16週間のプラセボ対照期において、治験薬を1回以上投与された患者のうち、副作用はプラセボ群16.4% (110/671例)、APR20BID群25.3% (171/676例)、APR30BID群33.9% (228/672例) (以下同順)に認められた。主な副作用(いずれかの群で5%以上発現)は下痢(それぞれ1.6%、7.5%、12.8%)、悪心(2.7%、7.7%、12.5%)及び頭痛(2.7%、4.7%、6.5%)であった。同期間での重篤な副作用の発現率は、それぞれ0.4% (3/671例)、0.3% (2/676例)、0.4% (3/672例)で、投与中止に至った有害事象の発現率はそれぞれ3.7%、4.4%、5.7%であった。死亡はAPR20BID群で多臓器不全による1例を認めた。</p>																																												

注) 本剤の用法及び用量は「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。」である。

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

【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相臨床試験(BCT-002 試験)＞²⁸⁾

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験
対象	口腔潰瘍を有する活動性ペーチェット病患者207例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳(日本人患者は20歳)以上の男女 ・International Study Group (ISG)の基準を満たすペーチェット病 ・割付け前の12ヵ月間に少なくとも3回口腔潰瘍を発症 ・スクリーニング時に2個以上の口腔潰瘍を有し、さらに以下のいずれかの要件を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> a. 無作為割付け日がスクリーニング日の14日以上後で、無作為割付け時点で口腔潰瘍が2個以上 b. 無作為割付け日がスクリーニング後の1～42日の間で、無作為割付け時点で口腔潰瘍が3個以上 ・生物学的製剤以外のペーチェット病治療薬を1つ以上使用した前治療歴がある患者 ・口腔潰瘍の治療として全身療法の適応がある患者 ・以下の臨床検査値の基準を満たす患者 <ul style="list-style-type: none"> a. ヘモグロビン9g/dL超 b. 白血球数3,000/μL(3.0×10^9/L)以上及び14,000/μL(14×10^9/L)以下 c. 血小板数100,000/μL(100×10^9/L)以上 d. 血清クレアチニン1.5mg/dL(132.6 μmol/L)以下 e. 総ビリルビン2.0mg/dL以下 f. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (AST/SGOT)及びアラニンアミノトランスフェラーゼ/血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (ALT/SGPT)1.5×正常値上限(ULN)未満
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠中又は授乳中の者 ・本試験への参加により許容できないリスクに曝されるか又は本試験のデータの解釈に影響を及ぼす可能性のある状態(臨床検査値異常等を含む)にある者 ・全身性又は日和見真菌感染症を有する者 ・スクリーニング前4週以内に抗生物質の経口剤又は注射剤による治療が必要であった細菌感染、もしくは重大なウイルス感染又は真菌感染の既往がある患者 ・セクキヌマブの投与(6ヵ月以内)、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ、アバタセプトまたはトシリズマブの投与(10週以内)、インフリキシマブの投与(8週以内)、エタネルセプトの投与(4週以内)、他の治療薬の投与[4週以内又は当該薬剤の薬物動態/薬力学的半減期(既知の場合)の5倍の期間内]を受けた患者 ・12誘導心電図検査、又は胸部X線において臨床的に重大な異常を認めた患者 ・ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染の既往を有する、もしくは先天性又は後天性の免疫不全の検査で陽性であった、又はその疑いが認められた者 ・B型肝炎表面抗原又はC型肝炎ウイルス抗体陽性の患者 ・悪性腫瘍を有する者又は悪性腫瘍の既往を有する者(完治した皮膚基底細胞癌又は扁平上皮癌、及び完治し5年以内に再発のない子宮頸部上皮内腫瘍又は子宮頸部上皮内癌は除く) ・主要臓器(眼、中枢神経、肺、血管又は胃腸等)にペーチェット病の活動性病変を有する者。過去に主要臓器に病変を有していたが、病変の発現がスクリーニングの1年以上前で活動性でない者、免疫抑制療法を必要としないペーチェット病による軽症の炎症性眼疾患を有する者、又は関節炎を有する者は登録可
試験方法	<p>[プラセボ対照期(0～12週)] アプレミラスト30mg1日2回投与(APR30BID群)、又はプラセボ群に1:1で無作為に割り付け、投与開始1週間は漸増し12週間投与した。</p> <p>[実薬投与期(12～64週)] プラセボ対照期のプラセボ群はすべて、12週時に盲検下でアプレミラストを用量漸増の後に30mg1日2回投与に切り替え、プラセボ対照期のアプレミラスト30mg群はみかけ上の用量漸増の形式の下で、アプレミラストが継続投与された。</p>
主要評価項目	ベースラインから12週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積(AUC)
副次評価項目	12週時の視覚的評価スケール(VAS)による口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化量、投与12週時点での口腔潰瘍の完全寛解割合(口腔潰瘍がない状態の患者の割合)等
その他の評価項目	安全性: 有害事象、バイタルサイン、等

有効性:
投与12週時の臨床効果 (ITT、全体集団)

		APR30BID群	プラセボ群
口腔潰瘍数のAUC (多重代入法) [主要評価項目]	評価患者数	104	103
	最小二乗平均 [両側95%CI]	129.54 [98.09, 160.99]	222.14 [190.80, 253.47]
	群間差 ^a [両側95%CI] p値	-92.60 [-130.59, -54.60] p<0.0001	
口腔潰瘍疼痛スコア (VAS)の変化量 (LOCF) [副次評価項目]	評価患者数	103	102
	最小二乗平均 [両側95%CI]	-40.7 [-47.3, -34.1]	-15.9 [-22.4, -9.4]
	群間差 ^a [両側95%CI] p値	-24.8 [-32.8, -16.8] p<0.0001	
口腔潰瘍の完全寛解 割合 (NRI) [副次評価項目]	評価患者数	104	103
	完全寛解、n(%) ^b	55(52.9)	23(22.3)
	群間差 [両側95%CI] p値 ^c	30.6 [18.1, 43.1] p<0.0001	

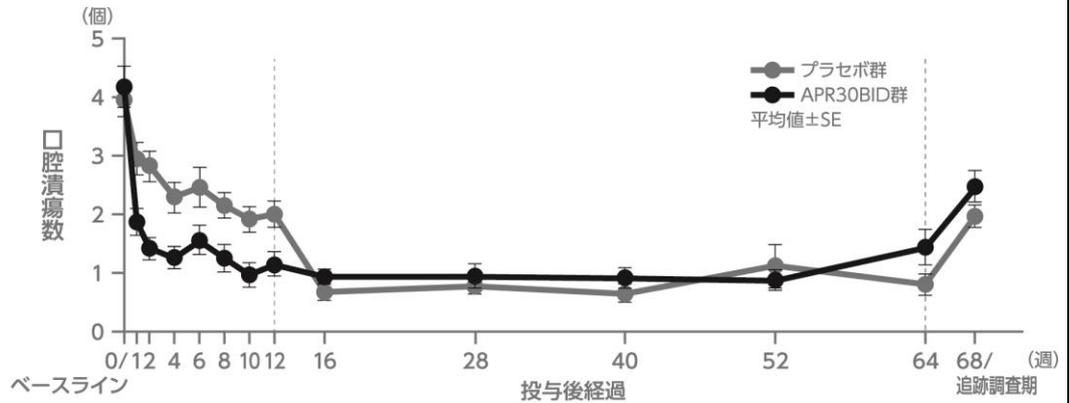
a 共分散分析

b 投与12週時点で口腔潰瘍が完全消失していた患者

c 性別及び地域で調整したCMH検定に基づく

結果

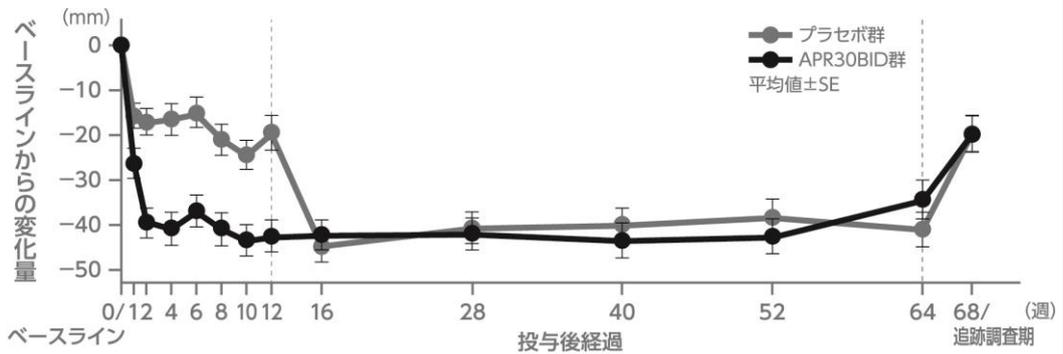
投与64週時までの口腔潰瘍数の経時的推移 (ITT、全体集団、実測値)



投与後経過(週)	0/ ベース ライン	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	68/ 追跡 調査期	
プラセボ群	症例数	103	98	97	93	91	86	83	82	83	78	73	70	67	82
	口腔潰瘍数(平均値)	3.9	2.9	2.8	2.3	2.5	2.2	1.9	2.0	0.7	0.8	0.7	1.1	0.8	2.0
APR30 BID群	症例数	104	101	101	101	98	94	94	97	95	92	85	79	75	85
	口腔潰瘍数(平均値)	4.2	1.9	1.4	1.3	1.6	1.2	1.0	1.1	0.9	0.9	0.9	0.9	1.4	2.5

プラセボ群は、投与12週時に本剤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。

投与64週時までのVASによる口腔潰瘍疼痛スコアの経時的推移 (ITT、全体集団、実測値)



投与後経過(週)	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	68/追跡調査期
プラセボ群 症例数	95	96	91	90	85	82	81	82	77	73	70	68	81
プラセボ群 ベースラインからの変化量(平均値)	-15.5	-17.0	-16.3	-14.9	-20.9	-24.3	-19.1	-44.8	-40.6	-39.8	-38.3	-41.0	-19.7
APR30 BID群 症例数	95	97	99	97	92	93	95	94	91	84	78	75	84
APR30 BID群 ベースラインからの変化量(平均値)	-26.1	-39.4	-40.7	-36.8	-41.0	-43.4	-42.5	-42.1	-41.9	-43.5	-42.4	-34.3	-19.3

プラセボ群は、投与12週時に本剤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。

投与12週時の臨床効果 (ITT、日本人集団)

		APR30BID群	プラセボ群
口腔潰瘍数のAUC (多重代入法) [サブグループ解析]	評価患者数	19	20
	最小二乗平均 [両側95%CI]	115.86 [33.39, 198.32]	253.32 [174.94, 331.71]
	群間差 ^a [両側95%CI]	-137.47 [-248.40, -26.54]	
口腔潰瘍疼痛スコア (VAS) の変化量 (LOCF) [サブグループ解析]	評価患者数	19	20
	最小二乗平均 [両側95%CI]	-30.3 [-46.6, -14.0]	-13.3 [-29.0, 2.4]
	群間差 ^a [両側95%CI]	-17.0 [-39.1, 5.1]	
口腔潰瘍の完全寛解割合 (NRI) [サブグループ解析]	評価患者数	19	20
	完全寛解、n(%) ^b	11 (57.9)	5 (25.0)
	群間差 [両側95%CI]	32.8 [3.7, 61.9]	

a 共分散分析

b 投与12週時点で口腔潰瘍が完全消失していた患者

安全性:

投与開始から12週間のプラセボ対照期において、治験薬を1回以上投与された患者のうち、有害事象はプラセボ群71.8% (74/103例)、APR30BID群78.8% (82/104例)に認められた。主な有害事象 (発現率10%以上) は下痢41.3% (43例)、悪心19.2% (20例)、頭痛14.4% (15例)、上気道感染11.5% (12例)であった。このうち、プラセボ群と比べて発現率が10%以上高かった事象は下痢であった。重篤な有害事象はプラセボ群3.9% (4例)、APR30BID群2.9% (3例)、投与中止に至った有害事象はプラセボ群4.9% (5例)、APR30BID群2.9% (3例)に認められた。また、死亡はいずれの群でも認められなかった。

同期間において、日本人集団における有害事象はプラセボ群75.0% (15/20例)、APR30BID73.7% (14/19例)に認められた。主な有害事象 (発現率10%以上) は下痢47.4% (9例)、ウイルス性上気道感染及び悪心 各21.1% (各4例)、頭痛15.8% (3例)、背部痛10.5% (2例)であった。重篤な有害事象はAPR30BID群の1例 (5.3%)に発現した。重度の有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡はいずれの群でも認められなかった。

結果

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

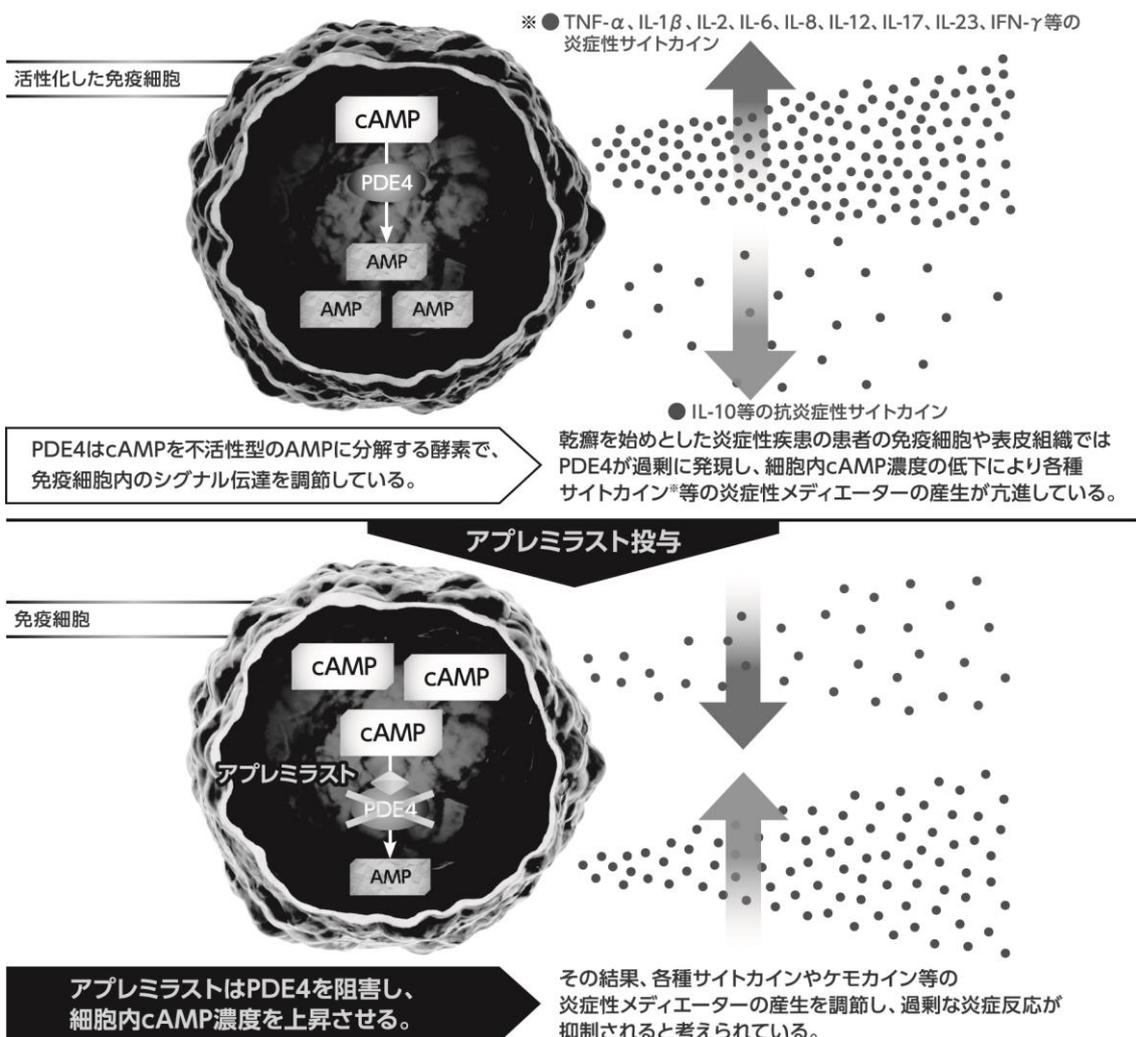
PDE4 阻害剤

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、PDE4を阻害する低分子の経口PDE4阻害剤である。PDE4はcAMPに特異的なPDEで、主に炎症性細胞に分布している。本剤は、PDE4を阻害することにより細胞内cAMP濃度を上昇させ、TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、IL-23、IFN- γ 等の炎症性サイトカインの産生を制御することにより炎症反応を抑制する。

アプレミラストの作用機序(模式図)²⁴⁻²⁶⁾



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

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) PDE(ホスホジエステラーゼ)4 阻害作用 (*in vitro*)

① PDE4 特異的な阻害作用²⁷⁾

アプレミラストの PDE 活性に対する阻害作用を、PDE アイソザイム(PDE1~7 及び PDE11)を用いて評価したところ、ヒト単球性細胞 U937 から単離した PDE4 に対する 50%阻害濃度(IC₅₀)は 74nmol/L であった。また、アプレミラストは PDE4 を他の PDE よりも約 279~40,000 倍選択的に阻害した。

アプレミラストの各種 PDE に対する阻害活性及び選択性

PDE阻害	アプレミラスト	PDE選択性比	倍数差
PDE4 IC ₅₀ (U937細胞由来) (nmol/L)	74 (34ng/mL)	PDE4/PDE4	1
PDE1 (10 μmol/Lでの阻害%)	23%	PDE1/PDE4	> 500
PDE2 (10 μmol/Lでの阻害%)	6%	PDE2/PDE4	> 10,000
PDE3 (10 μmol/Lでの阻害%)	20%	PDE3/PDE4	> 1,200
PDE5 (10 μmol/Lでの阻害%)	3%	PDE5/PDE4	> 3,000
PDE6 (10 μmol/Lでの阻害%)	-6%	PDE6/PDE4	> 40,000
PDE7 IC ₅₀ (nmol/L)	20,500 (9,400ng/mL)	PDE7 IC ₅₀ /PDE4 IC ₅₀	279
PDE11 IC ₅₀ (nmol/L)	> 100,000 (> 46 μg/mL)	PDE11 IC ₅₀ /PDE4 IC ₅₀	> 1,400
HARBS結合 IC ₅₀ (nmol/L)	23 (11ng/mL)	NA	NA

[試験方法]

アプレミラストの PDE 活性([³H]-cAMP の加水分解)に対する阻害作用を、PDE アイソザイム(U937 ヒト単球由来精製 PDE4、ウシ PDE1、ヒト血小板由来 PDE2、PDE3、PDE5、ウシ網膜桿体由来 PDE6、Hut78 ヒト T 細胞由来 PDE7 及び HUVEC 由来 PDE11)を用いて評価した。またアプレミラストの PDE4 に対する阻害の特異性を、10 μmol/L 濃度のアプレミラストを用いて、PDE1、PDE2、PDE3、PDE5、PDE6、PDE7 及び PDE11 の各種 PDE に対する阻害を比較することにより評価した。

② PDE 酵素特異性²⁷⁾

アプレミラストの PDE 酵素特異性を、遺伝子組換えヒト PDE を用いて評価したところ、アプレミラスト (10 μ mol/L) は PDE4 分子種 (PDE4A1A、PDE4B1、PDE4B2、PDE4C1、PDE4D2) に対して、平均約 95% (範囲: 91~99%) の阻害を示した。一方、他の PDE に対しては、アプレミラストは有意な阻害活性を示さなかった。

組換えヒト PDE に対するアプレミラストの阻害活性

PDE	アプレミラストの阻害活性 (10 μ mol/Lでの阻害%)
1A	3
1C	5
2A	5
3A	4
3B	12
4A1A	96
4B1	96
4B2	99
4C1	91

PDE	アプレミラストの阻害活性 (10 μ mol/Lでの阻害%)
4D2	92
5A1	0.2
7A	11
7B	8
8A1	7
9A2	0
10A1	13
11A4	6

[試験方法]

17 種の遺伝子組換えヒト PDE とアプレミラスト 10 μ mol/L を室温で 1 時間反応させ、アプレミラストのヒトの各種 PDE 分子種に対する阻害活性を評価した (IMAP™ TR FRET Screening Express with Progressive Binding Kit を使用)。

③ 各種 PDE4 分子種に対する阻害作用²⁷⁾

7 種の遺伝子組換えヒト PDE4 とアプレミラスト 0.001~10 μ mol/L を室温で 1 時間反応させ、アプレミラストのヒトの各種 PDE 分子種に対する阻害活性を評価した結果、アプレミラストの PDE4A1A、PDE4B1、PDE4B2、PDE4C1、PDE4D2、PDE4D3 及び PDE4D7 に対する IC₅₀ 値はそれぞれ 14、43、27、118、33、28 及び 30nmol/L であった。

2) 炎症性反応に対する各種細胞系を用いた評価 (*in vitro*)

① 転写制御並びに遺伝子発現に及ぼす影響²⁸⁾

Jurkat T細胞及び THP-1 単球性細胞にアプレミラスト(0.1、1、10 μ mol/L)を 30 分～6 時間単独又はフォルスコリンと併用処理し、PKA 経路及び NF- κ B 経路に対するアプレミラストの細胞内作用機序を評価した結果、アプレミラストは、PKA-CREB 経路を活性化することにより炎症性及び抗炎症性遺伝子の発現を調節し、CRE による遺伝子転写の増大及び NF- κ B による遺伝子転写の阻害をもたらした。

HPBMC 及びヒト単球を 1 時間のアプレミラスト処置後に LPS で 6 及び 24 時間刺激し、GeneChip[®] システムを用いてゲノムワイド遺伝子発現解析を実施した結果、アプレミラストによる遺伝子調節の標的が複数特定され、アプレミラストが、多くのケモカイン、ケモカイン受容体及び Th1 サイトカイン遺伝子の抑制作用や、SOCS3、ENA-78、並びに細胞成長因子 EGF の一種であるアンフィレグリン及び BMP-6 をコードしている遺伝子を増加させる作用を有することが確認された。

② 炎症性サイトカインに対する作用²⁸⁾

LPS 刺激した HPBMC を用いて、アプレミラストの種々のサイトカイン産生に対する抑制作用を評価した結果、アプレミラストは TNF- α 、IL-12、GM-CSF、MIP-1 α 及び MCP-1 の産生を阻害し、IL-1 β 、IL-8 及び RANTES の産生は阻害せず、IL-6 及び IL-10 の産生を増加させた。

炎症性サイトカインに対する作用

LPS誘導HPBMCからのマルチプレックスサイトカイン分析	IC ₅₀ (nmol/L)
TNF- α 産生阻害	110
IL-1 β 産生阻害	>100,000
IL-8産生阻害	>100,000
IL-12産生阻害	120
GM-CSF産生阻害	7,800
MIP-1 α 産生阻害	440
MCP-1産生阻害	1,300
RANTES産生阻害	>100,000
IL-6産生誘導	EC ₅₀ =11,000
IL-10産生誘導	EC ₅₀ =80

[試験方法]

アプレミラスト(0.0001～100 μ mol/L)で 1 時間前処理後に LPS で 18 時間刺激した HPBMC を用い、マルチプレックスサイトメトリービーズアッセイ(Luminex[®])によりアプレミラストの種々のサイトカイン産生に対する作用を評価した。

3) 抗関節炎及び抗炎症効果

① ラットカラゲニン誘発性炎症及び痛覚過敏モデルに対する抗炎症作用 (*in vivo*)²⁹⁾

ラットカラゲニン誘発性炎症及び痛覚過敏モデル(n=13/群)を用いて、アプレミラスト 50mg/kg を単回腹腔内投与(IP)し、2、3 及び 4 時間後に疼痛閾値試験、3 時間後に浮腫試験を行い、アプレミラストの抗炎症作用及び抗侵害受容作用について評価した。アプレミラストはラット足蹠浮腫を有意に軽減するとともに、投与 3 時間後の機械刺激及び熱刺激に対する疼痛閾値が生物学的に意義のある上昇を示し、アプレミラストが疼痛抑制を伴う抗炎症効果を有することが示された。

② マウスコラーゲン誘発関節炎(CIA)モデルでの治療効果 (*in vivo*)²⁹⁾

抗Ⅱ型コラーゲンモノクローナル抗体やⅡ型コラーゲン免疫により作成された BALB/c マウス及び DBA/1 マウスのコラーゲン誘発関節炎(CIA)モデル(雄、n=14/群)にアプレミラスト(5 又は 25mg/kg/日)を 10 日間反復 IP 投与し、アプレミラストの抗関節炎作用を評価したところ、両用量において臨床指標及び組織学的指標のいずれも改善が確認された。

③ 関節リウマチ患者の滑膜細胞での治療効果 (*in vitro*)²⁹⁾

関節リウマチ患者由来のリウマチ性滑膜細胞(1 例のドナー)をアプレミラスト(6.25~100nmol/L)で 48 時間処理したところ、アプレミラストは TNF- α 産生に対して阻害作用を示し、その IC₅₀ は 100nmol/L であった。

④ モノクローナル抗体/LPS 誘発実験的関節炎マウスモデルにおける抗関節炎活性 (*in vivo*)²⁹⁾

mAb カクテル・LPS 誘発実験的マウス関節炎モデル(雄、n=8/群)にアプレミラスト(1、5、25mg/kg/日)を 5 日間反復経口投与し、抗関節炎効果について評価した。アプレミラスト(25mg/kg)の 5 日間経口投与は、デキサメタゾン(1mg/kg)投与と同程度に、関節炎の活動性を有意に抑制した。病理組織学的評価では、アプレミラスト(25mg/kg)投与群では、関節炎を示唆する所見(滑膜過形成、滑膜絨毛形成、フィブリン沈着、滑膜への炎症細胞浸潤、パンヌス形成、軟骨組織破壊)がいずれもほぼ消失していた。

注) 本剤の効能又は効果は「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」である。

4) 乾癬様症状に対する治療効果 (*in vivo*)³⁰⁾

マウス異種移植乾癬モデルを用いて、アプレミラストの薬理活性をシクロスポリン A と比較評価した。ヒト皮膚/乾癬 NK 細胞を異種移植した Beige-重症複合免疫不全 (SCID) マウスモデルでの乾癬様所見は、シクロスポリン A の投与により、マウス 7 例中 3 例において完全又は部分的な寛解が認められた。同様に、アプレミラストの投与により、マウス 7 例中 4 例において完全又は部分的な寛解が認められた (表皮の形態学的正常化、リンパ球浸潤の消失を含む)。表皮の厚さ及びケラチノサイト増殖インデックスは組織学的所見と関連し、アプレミラストは溶媒対照群と比較して有意に表皮の厚さ及びケラチノサイト増殖インデックスを低下させた。これらのアプレミラストの作用はシクロスポリン A と同程度であった。皮膚移植片中の TNF- α 、HLA-DR、ICAM-1 の質的な発現低下も、アプレミラスト投与群及びシクロスポリン A 投与群の両群で認められた。

マウス異種移植乾癬モデルでのアプレミラストの抗乾癬効果の概要

組織学的所見	溶媒対照 (計0.1mL/日)	シクロスポリンA (BID、計5mg/kg/日)	アプレミラスト (BID、計5mg/kg/日)
乾癬様病変	7/7	4/7	3/7
完全寛解	0/7	2/7	3/7
部分寛解	0/7	1/7	1/7
表皮の厚さ (平均値±SD)	1,450±323 μ m	804±302 μ m p<0.01 (溶媒対照との比較)	725±184 μ m p<0.001 (溶媒対照との比較)
ケラチノサイト増殖インデックス (Ki-67染色性) (平均値±SD)	54.1±8.5%	24.2±14.3% p<0.001 (溶媒対照との比較)	21.2±7.0% p<0.001 (溶媒対照との比較)

one-way ANOVA

マウス異種移植乾癬モデルでのアプレミラストの乾癬炎症マーカーの免疫組織化学染色

炎症マーカー	TNF- α ^a	HLA-DR ^a	ICAM-1 ^a
溶媒対照 (計0.1mL/日)	多数7 少数0 陰性0	広範6 局所0 陰性1	広範6 局所1 陰性0
アプレミラスト (BID、計5mg/kg/日)	多数3 少数1 陰性3	広範4 局所0 陰性3	広範2 局所4 陰性1
シクロスポリンA (BID、計5mg/kg/日)	多数1 少数4 陰性2	広範4 局所1 陰性2	広範3 局所2 陰性2

a 数字は、各マーカーを発現する移植片の総数を示す (n=7/群)

多数: TNF- α 陽性細胞が多数、広範: 表皮全体にわたる拡散性、少数: TNF- α 陽性細胞が少数、局所: 局所の発現パターン、陰性: 陰性発現 (0%)

[試験方法]

正常ドナーの皮膚切片を Beige-重症複合免疫不全マウス (n=7/群) に異種移植し、尋常性乾癬患者由来 NK 細胞を処理した。アプレミラスト (2.5mg/kg BID、計 5mg/kg/日) 又はシクロスポリン A (2.5mg/kg BID) 又は溶媒対照を 1 日 2 回 14 日間反復投与し、完全寛解、部分寛解、表皮の厚さ及び Ki-67 染色によるケラチノサイト増殖インデックス、各炎症マーカーを比較した。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

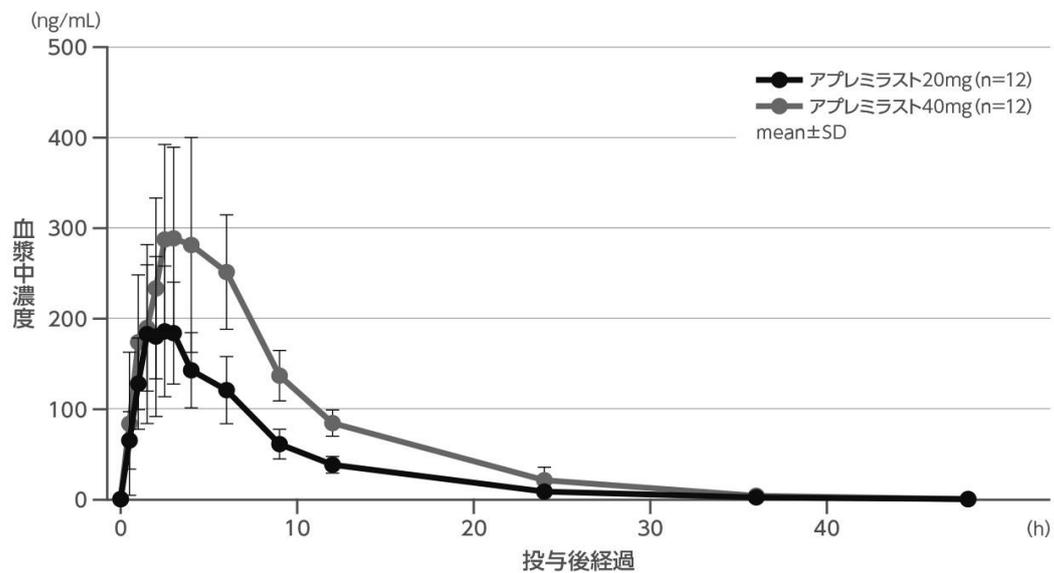
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人(日本人)での単回投与時の薬物動態: 外国第 I 相臨床試験 (CP-018 試験)²⁾

日本人健康被験者に本剤 20mg 及び 40mg を単回経口投与した時の本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

血漿中濃度推移



日本人健康成人での単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	幾何平均値(CV%幾何平均)	
	20mg単回経口投与	40mg単回経口投与
	n=12	n=12
AUC _t (ng·h/mL)	1,515(21.9)	2,921(17.2)
AUC _∞ (ng·h/mL)	1,532(21.2)	2,943(17.1)
C _{max} (ng/mL)	211(31.3)	343(25.9)
t _{max} ^a (h)	2.50(1.00, 6.00)	3.50(2.00, 6.00)
t _{1/2} (h)	5.44(15.8)	5.32(16.3)
CL/F(L/h)	13.1(21.2)	13.6(17.1)
V _Z /F(L)	102(27.2)	104(28.4)

a 中央値(最小値－最大値)

- 2) 健康成人及び尋常性乾癬患者での反復投与時の薬物動態:外国第 I 相臨床試験(PK-001 試験)³¹⁾、外国第 I 相臨床試験(PK-007 試験)³²⁾及び外国後期第 II 相試験(PSOR-005-PK 試験)³³⁾

<外国人のデータ>

健康成人(6例)に本剤 40mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、約 2.5 時間(t_{max}:中央値)で C_{max} に達した。健康成人に本剤 50mg を 1 日 2 回反復経口投与(6例)又は 80mg を 1 日 1 回反復経口投与(9例)したとき、AUC_∞及び C_{max} は用量依存的に増加した。

また、中等症～重症の尋常性乾癬患者に本剤 10mg(7例)、20mg(5例)及び 30mg(3例)を 1 日 2 回反復経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、約 2 時間(t_{max}:中央値)で C_{max} に達した。その後、血漿中濃度は減少し、消失半減期は 4.93～6.56 時間であった。なお、AUC_τ及び C_{max} は用量依存的に増加した。

- 3) 日本人尋常性乾癬患者及び日本人ベーチェット病患者での反復投与時の薬物動態：国内後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-011-PK 試験)³⁴⁾及び国際共同第Ⅲ相臨床試験(BCT-002 試験)²³⁾
- 日本人尋常性乾癬患者及び日本人ベーチェット病患者に本剤 30mg を 1 日 2 回反復経口投与した時の本剤の定常状態における薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

日本人尋常性乾癬患者及び日本人ベーチェット病患者での反復投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	幾何平均値 (CV%幾何平均)	
	尋常性乾癬患者 (n=20)	ベーチェット病患者 (n=7)
	30mg 1日2回経口投与	30mg 1日2回経口投与
	投与20週時	投与16週時
AUC _τ (ng·h/mL)	2,397 (39.5)	2,071 (49.5)
C _{max} (ng/mL)	374 (32.0)	374.2 (31.3)
t _{max} ^a (h)	2.00 (0.98, 4.00)	1.08 (1.00, 2.00)
t _{1/2} (h)	4.06 (23.6) ^b	4.23 (26.9)
CL/F (L/h)	12.9 (34.1) ^b	14.45 (49.5)
V _Z /F (L)	83.1 (32.2) ^b	88.3 (46.1)

a 中央値(最小値, 最大値) b n=13

AUC_τは投与間隔が 12 時間の場合、投与 12 時間後の濃度を C_{last} × e^{-λ(12-t_{last})} 式より算出した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

<外国人のデータ(高脂肪食の摂取)>³⁵⁾

健康成人 46 例にアプレミラスト 30mg を空腹時投与及び高脂肪食(タンパク質、炭水化物及び脂肪からそれぞれ約 150、250 及び 500~600 キロカロリーを摂取)の開始 30 分後に投与したときの t_{max}(中央値)は、空腹時投与では 2.5 時間であり、食後投与では 3.0 時間であった。また、空腹時投与及び食後投与での AUC 及び C_{max} はほぼ同等で、いずれも幾何平均値比%の 90%CI が 80~125%の範囲に含まれており、アプレミラストの吸収及び曝露に対する食事の影響は認められなかった。

2) 併用薬の影響

① アプレミラストとリファンピシンの薬物相互作用

<外国人のデータ>³⁾

健康成人 21 例に、リファンピシン 600mg を 1 日 1 回 15 日間経口投与し、アプレミラスト 30mg を単回併用投与したとき、アプレミラストは単独投与した場合と比較して、AUC の平均値が約 72%低下し、C_{max} の平均値が約 43%低下した(「Ⅷ. 7. (2)併用注意とその理由」の項参照)。

② アプレミラストとケトコナゾールの薬物相互作用

＜外国人のデータ＞³⁶⁾

健康成人男性 18 例に、ケトコナゾール 400mg とアプレミラスト 20mg を併用投与したとき、アプレミラストの AUC_{∞} 及び C_{max} の平均値は、それぞれ約 36% 及び 5% 上昇した。

③ アプレミラストとメトトレキサートの薬物相互作用

＜外国人のデータ＞³⁷⁾

尋常性乾癬、関節症性乾癬又は関節リウマチ患者 15 例に、アプレミラスト 30mg を 1 日 2 回反復投与し、メトトレキサート (7.5~20mg) を単回併用投与したとき、メトトレキサートの AUC_{∞} 及び C_{max} は、単独投与時と同様の推移を示した。またアプレミラストの AUC_{τ} は 0.7%、 C_{max} は 5% 減少した。

④ アプレミラストと経口避妊薬の薬物相互作用

＜外国人のデータ＞³⁸⁾

健康成人女性 40 例に、導入期として経口避妊薬 (Ortho Tri-Cyclen[®]: エチニルエストラジオールとノルゲステメートの合剤) を 1 又は 2 サイクル (1 サイクル 28 日間) 投与した後、アプレミラスト 30mg 1 日 2 回経口投与を併用したとき、アプレミラストの併用投与は、エチニルエストラジオール及びノルゲステメート等の経口避妊薬の薬物動態に影響を与えなかった。また、経口避妊薬の併用は、アプレミラストの薬物動態に影響しないことが示唆された。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

外国第 I 相臨床試験 (CP-012 試験) で、健康成人男性 12 例にアプレミラスト 20mg を単回経口投与及び 100 μ g を静脈内注射したときの薬物動態パラメータをノンコンパートメント解析法を用いて算出した³⁹⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

<外国人のデータ>³⁹⁾

外国第 I 相臨床試験 (CP-012 試験) で、健康成人男性 12 例にアプレミラスト 100 μ g を静脈内注射したときの消失速度定数 (λ_z) は 0.1137/h であった。

(4) クリアランス

<外国人のデータ>³⁹⁾

外国第 I 相臨床試験 (CP-012 試験) で、健康成人男性 12 例にアプレミラスト 100 μ g を静脈内注射したときの全身クリアランス (CL) は 169mL/min であった。

(5) 分布容積

<外国人のデータ>³⁹⁾

外国第 I 相臨床試験 (CP-012 試験) で、健康成人男性 12 例にアプレミラスト 100 μ g を静脈内持続投与したときの終末相のみかけの分布容積 (V_z) は 87L であった。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

(2) パラメータ変動要因

<外国人のデータ>⁴⁰⁾

1-コンパートメントモデルを用いて、ポピュレーション薬物動態解析を行った結果、中等症～重症の尋常性乾癬患者の CL/F は、健康人と比較して約 20%低下し、女性患者の CL/F は、男性患者に比べて約 31%低下していた。病状及び性別に起因する曝露量の差はそれぞれ約 31%及び約 20%であり、CL/F の患者間変動(39.1%)の範囲内であった。

4. 吸収

<外国人のデータ>^{1, 39)}

健康成人男性(n=6)に^[14C]-アプレミラストを経口投与した場合、^[14C]-アプレミラスト由来放射能の 57.9%及び 39.2%がそれぞれ尿及び糞から回収されたが、絶対バイオアベイラビリティが 73.2%であったことから、糞から回収された放射能の多くが体循環系に吸収されたアプレミラストに由来していることが示唆された。糞中から回収された総放射能のうち、未変化体が 4.1%、代謝物の総和が 26.5%であったことから、アプレミラストの消化管からの吸収率は 84.4%と示唆された(尿中放射能 57.9%及び糞中代謝物放射能 26.5%の和)。

5. 分布

該当資料なし

<参考>⁴¹⁾

アルビノマウス(雌雄)に^[14C]-アプレミラスト 500mg/kg を単回強制経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより組織分布を評価した。その結果、投与 2 時間後の分布で、最も高い放射能濃度を示した組織は、肝、腎及び膵臓であり、雌雄マウスともに分泌腺及び生殖器での放射能濃度は低かった。投与 72 時間後までに、肝臓及び雄マウスの腎臓(皮質及び髄質)、皮膚、ブドウ膜、鼻粘膜及び消化管粘膜を除いた組織中放射能濃度は定量限界(0.71 µg eq./g)未満となった。168 時間以降にはいずれの組織でも放射能は検出されなかった。

[¹⁴C]-アプレミラスト単回経口投与後の各組織における放射能分布

		組織中放射能濃度 (μg eq./g)									
		2時間		6時間		24時間		72時間		168時間	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
血管/ リンパ系	血液	18.78	12.44	8.03	10.43	4.40	3.51	nd	nd	nd	nd
	動脈	30.02	17.54	13.20	10.56	nd	3.58	nd	nd	nd	nd
	下顎リンパ節	20.64	17.81	14.86	11.15	4.26	5.44	nd	NS	nd	nd
代謝/ 排泄	腎皮質	61.32	26.38	20.55	21.26	11.24	7.64	5.02	nd	nd	nd
	腎髄質	52.68	20.82	17.90	17.29	21.35	6.11	2.89	nd	nd	nd
	肝臓	76.41	39.28	40.19	38.42	18.93	15.50	8.77	3.18	nd	nd
中枢 神経系	脳	2.12	1.04	0.90	0.90	0.61	nd	nd	nd	nd	nd
	脈絡叢	6.41	4.33	2.19	4.32	nd	2.11	nd	nd	nd	nd
	髄膜	10.96	7.62	2.75	5.58	0.67	2.15	nd	nd	nd	nd
	松果体	NA	11.56	NA	NS	3.37	2.92	nd	NS	nd	NS
	脊髄	2.23	1.15	0.98	0.67	0.69	nd	nd	nd	nd	nd
内分泌	副腎	31.03	21.13	14.53	19.54	nd	5.92	nd	nd	nd	nd
	下垂体	34.82	9.79	9.87	14.33	2.66	2.72	nd	nd	nd	nd
	胸腺	22.65	13.98	9.38	10.38	0.95	3.16	nd	nd	nd	nd
	甲状腺	31.67	16.28	14.42	12.86	4.04	4.61	nd	nd	nd	nd
分泌腺	眼窩外涙腺	37.47	21.35	14.57	22.28	6.91	NS	nd	nd	nd	nd
	ハーダー腺	51.44	26.67	16.51	23.02	7.12	4.59	nd	nd	nd	nd
	眼窩内涙腺	35.04	19.74	10.14	11.89	NA	9.08	nd	nd	nd	nd
	唾液腺	35.41	22.11	13.77	15.06	5.28	4.79	nd	nd	nd	nd
脂肪	褐色脂肪	36.13	20.28	15.28	15.82	6.07	5.93	nd	nd	nd	nd
	白色脂肪	28.29	15.16	12.00	15.30	5.03	4.18	nd	nd	nd	nd
生殖腺	尿道球腺	41.46	NA	20.13	NA	4.59	NA	nd	NA	nd	NA
	包皮腺	30.52	NA	12.39	NA	3.58	NA	nd	NA	nd	NA
	前立腺	24.79	NA	8.40	NA	4.87	NA	nd	NA	nd	NA
	精囊	27.45	NA	12.61	NA	4.33	NA	nd	NA	nd	NA
	睾丸	5.68	NA	2.25	NA	2.11	NA	nd	NA	nd	NA
	陰核	NA	26.64	NA	12.71	NA	3.01	NA	nd	NA	nd
	卵巢	NA	19.17	NA	17.02	NA	5.52	NA	nd	NA	nd
	子宮	NA	34.68 ^a	NA	13.27	NA	6.00	NA	nd	NA	nd
筋肉系	筋肉	24.98	12.56	11.98	11.81	4.39	4.07	nd	nd	nd	nd
	心筋	39.68	23.05	15.55	16.43	2.33	4.40	nd	nd	nd	nd
	舌	33.23	17.82	12.62	14.55	4.81	4.54	nd	nd	nd	nd
未分類	骨髓	16.12	10.04	6.83	9.21	3.18	2.59	nd	nd	nd	nd
	肺	23.70	15.14	12.68	12.41	5.82	3.82	nd	nd	nd	nd
	鼻粘膜	22.43	5.06	9.30	6.58	5.13	2.64	0.68	nd	nd	nd
	膵臓	58.14	97.69 ^a	31.37	32.33	25.86	8.49	nd	nd	nd	nd
	皮膚	24.56	11.44	10.33	10.26	4.05	2.61	1.30	nd	nd	nd
	脾臓	37.22	29.98	48.27	17.48	4.63	4.75	nd	nd	nd	nd
	歯髄	10.65	10.33	4.73	8.78	1.11	2.10	nd	nd	nd	nd
	ブドウ膜	7.40	6.57	4.85	8.16	2.54	2.43	1.08	nd	nd	nd
消化器系	胃粘膜(胃底部)	89.63	220.8 ^a	63.65	256.2 ^a	110.6	135.3	23.09	nd	nd	nd
	胃粘膜(非胃底部)	396.4 ^a	421.1 ^a	666.6 ^a	269.4 ^a	297.0	111.7	87.01	nd	nd	nd
	小腸粘膜	49.81	56.87 ^a	20.99	19.49	5.12	5.15	nd	nd	nd	nd
	盲腸粘膜	135.0	143.5	121.6	276.6	127.5	119.9	24.02	nd	nd	nd
	大腸粘膜	46.80	44.58	234.3a	147.1	57.50	nd	7.77	nd	nd	nd
	直腸粘膜	29.54	14.75	65.02 ^a	8.44	6.22	16.93	nd	nd	nd	nd

NA: 該当データなし nd: 定量限界(0.71 μg eq./g)未満 NS: 組織摘出せず

a 測定が消化管内容物による汚染の影響を受けた組織濃度

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>⁴¹⁾

アルビノマウス(雌雄)に¹⁴C-アプレミラスト 500mg/kg を単回強制経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィにより組織分布を評価した結果、血液－脳関門の通過は極めて低かった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>⁴²⁾

雌マウスに、雄マウスと同居させる 15 日前から推定妊娠 15 日まで、アプレミラスト 10、20、40 及び 80mg/kg/日を反復経口投与し、妊娠 15 日の投与 0.5、2、4、8 及び 24 時間後の母動物及び最終投与 24 時間後の胎児の血漿中アプレミラスト濃度を測定した。平均胎児/母動物血漿中濃度比は 0.81～1.07 であった。

妊娠カニクイザルに、アプレミラスト 20、50、200 及び 1,000mg/kg/日を妊娠 20～50 日まで反復経口投与し、その後妊娠 100 日目に単回経口投与した(試験開始時 n=16/群)。妊娠 100 日目の投与後 5 時間に母動物及び胎児の血液を採取した結果、胎児中にも放射能が検出され、胎児/母動物血漿中濃度比は、すべての投与群で 0.3～0.4 であった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>⁴³⁾

授乳中のマウスにアプレミラスト 10mg/kg を経口投与し、乳汁及び血漿中のアプレミラスト濃度を LC/MS/MS 法により定量した結果、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 であったが、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 であった。投与 24 時間後の血漿中及び乳汁中濃度は定量限界(3ng/mL)未満であった。

注)本剤は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。また、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。

「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 6. (4)生殖能を有する者」、「Ⅷ. 6. (5)妊婦」、「Ⅷ. 6. (6)授乳婦」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

< *in vitro* >⁴⁴⁾

ヒトでのアプレミラストの *in vitro* 蛋白結合を限外ろ過法により測定した結果、アプレミラストが 0.25～2.5 μg/mL の濃度範囲で、血漿蛋白結合率(平均値±標準偏差)は 68.3%±0.9%であった。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

1) 代謝部位

< *in vitro* >⁴⁵⁾

アプレミラストは、ヒト肝マイクロソーム及び肝細胞により広範に代謝された。

2) 代謝経路

< 外国人のデータ >¹⁾

健康成人男性 6 例に、¹⁴C-アプレミラスト懸濁液 20mg を単回経口投与したとき、血漿中総放射能の AUC に占めるアプレミラスト(未変化体)の割合は 45%で、次いで O-脱メチル化アプレミラストのグルクロン酸抱合体である不活性代謝物 M12 が 39%認められた。アプレミラストは広範に代謝され、血漿及び排泄物で 23 種類の代謝物が同定された。アプレミラストはチトクロム P450 (CYP) 酸化代謝に続くグルクロン酸抱合及び CYP 以外の加水分解により代謝され、血漿及び尿中の O-脱メチル及び脱エチル代謝物は、主としてグルクロン酸抱合体として存在していた。

注) 本剤の用法及び用量は「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。」である。

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

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種, 寄与率

< *in vitro* >⁴⁵⁾

[¹⁴C]-アプレミラスト代謝に関与する CYP 分子種について、ヒト肝マイクロソーム、相補的デオキシリボ核酸 (cDNA) 発現ヒト CYP 分子種 (SupersomesTM) 及び CYP 分子種の選択的阻害薬を用いて評価した結果、アプレミラストの代謝に関与する CYP は主に CYP3A4 であることが示唆されたが、CYP1A2 及び CYP2A6 の関与も認められた。

ヒト肝マイクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ヒト肝マイクロソームを用いて、 β -NADPH 存在下で ¹⁴C 標識体をインキュベートしたとき、M1、M2、M3 及び M5 が検出され、 β -NADPH 非存在下で ¹⁴C 標識体をインキュベートしたとき、M1 及び M2 が主に検出されたことから、M3 及び M5 はシトクロム P450 による代謝により生成すると考えられた。

各種ヒト CYP 分子種を発現させた昆虫細胞由来のマイクロソームを用いて、熱処理した rat liver microsomal protein 存在下で評価した結果から、アプレミラスト代謝に関与する CYP 分子種は主に CYP3A4 であり、CYP1A2、CYP2A6、CYP2C8、CYP2C19、CYP2E1 も関与することが示された。

さらに、ヒト肝マイクロソームを用いて、 β -NADPH 及び各種 CYP 分子種選択的阻害剤の存在下で代謝への影響を検討した結果から、アプレミラストは CYP3A4 以外の CYP 分子種によっても代謝を受けることが示唆された。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

< 参考 >⁴⁵⁾

胆管カニュレーションを施した雄マウスを用いた試験で、[¹⁴C]-アプレミラスト 10mg/kg を単回経口投与したところ、投与放射能のそれぞれ 54% 及び 15% が胆汁及び尿中に排泄され、投与された放射能の少なくとも 70% がマウスでは消化管から吸収されていることが示唆され、マウスではアプレミラストが初回通過効果を受けていることが明らかとなった。

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率⁴⁵⁾

アプレミラストの代謝物 (M1/M2、M3、M5、M7、M12、M14、M16、M17) の PDE4 阻害及び TNF- α 産生阻害作用を評価した。評価した代謝物の中で、M7 及び M17 が *in vitro* で PDE4 活性及び TNF- α 産生に対し阻害作用を示したが、これらの薬理作用はアプレミラストよりも弱く、血漿中アプレミラスト濃度に対する割合も 1% 未満と極めて少量であることから、代謝物 M7 及び M17 の薬力学的作用に対する明らかな寄与はほとんどないと考えられた。

7. 排泄

<外国人のデータ>¹⁾

健康成人男性6例に、¹⁴C-アプレミラスト懸濁液 20mg を単回経口投与したとき、未変化体の排泄率は尿中では投与量の3%未満、糞中では投与量の約4%であった。薬理的に不活性なO-脱メチルアプレミラストのグルクロン酸抱合体(M12)が主要な血漿中代謝物であり、その尿中排泄率は総投与量の約34%であった。

8. トランスポーターに関する情報

アプレミラストは *in vitro* で P-gp の弱い阻害薬 (50% 阻害濃度 [IC₅₀] > 50 μmol/L) であるとともに、P-gp の基質であることが示された。また、動物及びヒト *in vivo* で、アプレミラストの経口吸収は P-gp により抑制されないことが示唆された。さらに、*in vitro* でアプレミラストは BCRP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 に対する基質にはならなかった⁴⁶⁾。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

(1) 性別及び年齢による薬物動態: 外国第 I 相臨床試験 (CP-024 試験)⁴⁷⁾

<外国人のデータ>

18~55 歳の健康な男性及び女性、65~85 歳の健康な男性及び女性、それぞれ 18 例にアプレミラスト 30mg を単回投与した。

女性及び男性の t_{max} (中央値) は、それぞれ 2.75 時間及び 2.5 時間であり、アプレミラストの曝露量パラメータ (AUC_t、AUC_∞ 及び C_{max}) は、男性に比較して女性で AUC_t が 28%、AUC_∞ が 31%、C_{max} が 8% 高かった。

高齢者及び非高齢者ともに t_{max} (中央値) は 2.5 時間であり、アプレミラストの AUC_t 及び AUC_∞ の幾何平均値は、非高齢者に比較して高齢者で約 13%、C_{max} の幾何平均値は約 6% 高かった。AUC_t、AUC_∞ 及び C_{max} に対する年齢の影響を分散分析により評価した結果、AUC_t、AUC_∞ 及び C_{max} に関する幾何平均値比 % (高齢対非高齢) の 90% CI は、それぞれ 94.2~135%、94.1~123% 及び 90.5~123% であり、100% を含んでおり、これらの結果から非高齢者及び高齢者の曝露量は同様であると考えられた。

注) 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、慎重に投与すること。「VIII. 6. (8) 高齢者」の項参照

注) 本剤の用法及び用量は「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。」である。

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

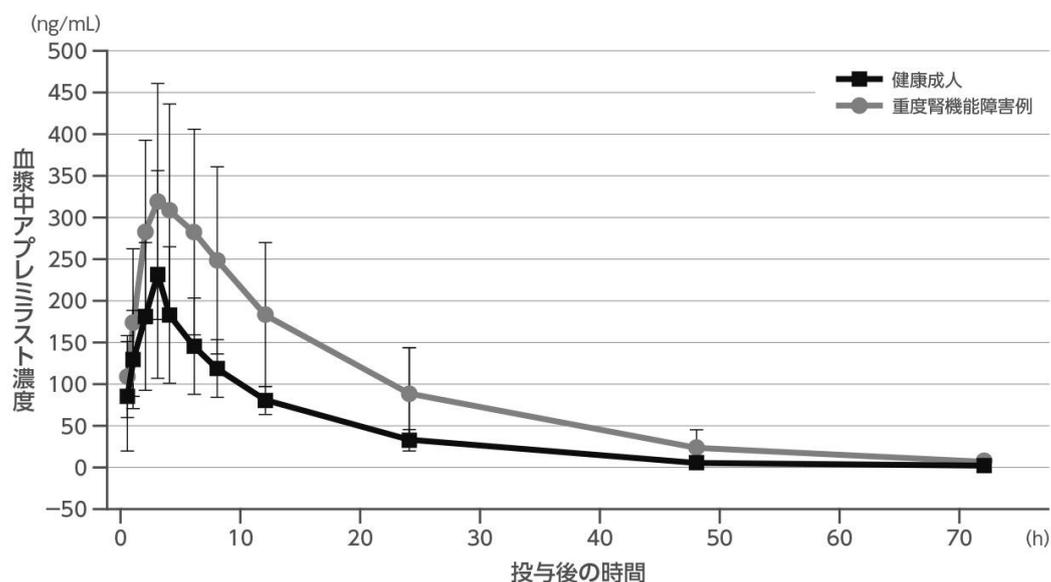
(2) 腎機能障害患者における薬物動態：外国第 I 相臨床試験 (CP-029 試験、CP-019 試験)

＜外国人のデータ＞

軽度及び中等度の腎機能障害患者各 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なかった。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% 低かったが、これらの差は統計学的に有意ではなかった⁴⁸⁾。

重度腎機能障害患者 8 例にアプレミラスト 30mg を単回経口投与したとき、健康成人に比べ AUC_{∞} 及び C_{max} が、それぞれ 88.5% 及び 41.6% 増加した⁴⁹⁾。

血漿中アプレミラスト濃度の推移 (線形スケール)



腎機能障害を有する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 (mL/min/1.73m ²)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{∞} (ng·h/mL)
軽度 (60 ≤ 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 ≤ 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 (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

注) 重度の腎機能障害患者では、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。なお、本剤 30mg 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。

「V. 3. 用法及び用量」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

(3) 肝機能障害患者における薬物動態:外国第 I 相臨床試験(CP-011 試験)⁵⁰⁾

<外国人のデータ>

中等度(Child-Pugh 7~9)及び重度(Child-Pugh 10~13)の肝機能障害患者各 8 例にアプレミラスト 30mg 及び 20mg をそれぞれ単回経口投与したとき、中等度肝機能障害患者の AUC_{∞} 及び C_{max} は、健康成人に比較してそれぞれ 5.4%及び 15.9%低く、重度肝機能障害患者ではそれぞれ 1.6%及び 34.9%低かったが、健康成人との幾何平均値比%の 90%CI は 100%を含んでおり、顕著な差ではないことが示された。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由

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

(解説)

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臨床試験(BCT-002試験)では過敏症を認めていない。

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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)

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る。また早期吸収胚数、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た(「Ⅷ. 6. (4)生殖能を有する者」、「Ⅷ. 6. (5)妊婦」、「Ⅷ. 6. (6)授乳婦」の項参照)。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照

5. 重要な基本的注意とその理由

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)

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た。

また、ペーチェット病では、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、本剤の投与はペ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ペーチェット病患者に対し使用すること。ペ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すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(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。

(解説)

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、患者の安定性を考慮して、注意喚起した。

(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)

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、注意喚起した(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」、「VII. 10. (2)腎機能障害患者における薬物動態」の項参照)。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(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]

(解説)

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ないが、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、注意喚起した(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照)。

(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)

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ないが、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、注意喚起した(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「IX. 2. (5)生殖発生毒性試験」の項参照)。

(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)

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、注意喚起した(「VII. 5. (3)乳汁への移行性」の項参照)。

(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)

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、注意喚起した。

(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)

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た。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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)

本剤は主に CYP3A4 により代謝される。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あることから、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た(「VII. 1. (4). 2)併用薬の影響」の項参照)。

8. 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。

(1) 重大な副作用と初期症状

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。

(解説)

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た。

11.1 重大な副作用

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。

(解説)

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た。

11.1 重大な副作用

11.1.3 重度の下痢(頻度不明)

(解説)

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等適切な処置を行うよう注意喚起した。

(2) その他の副作用

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

(解説)

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た。尋常性乾癬及び関節症性乾癬の第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相試験(BCT-002 試験)を併合して算出した。

◆副作用発現率一覧表等

各臨床試験の副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況は以下のとおりであった。

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(%)
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)
带状疱疹	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)
バセドウ病	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)

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)	発現例(%)
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)
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)
歯周病	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)

承認時評価資料

海外臨床試験(30mg 1日2回投与群併合)及び国際共同第Ⅲ相試験(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(%)
感染症および寄生虫症	274(11.7)
上気道感染	64(2.7)
ウイルス性上気道感染	51(2.2)
気管支炎	36(1.5)
副鼻腔炎	30(1.3)
尿路感染	18(0.8)
咽頭炎	17(0.7)
インフルエンザ	15(0.6)
肺炎	11(0.5)
鼻炎	11(0.5)
帯状疱疹	10(0.4)
歯膿瘍	8(0.3)
鼻咽頭炎	7(0.3)
胃腸炎	6(0.3)
口腔ヘルペス	6(0.3)
耳感染	6(0.3)
ウイルス感染	5(0.2)
ウイルス性胃腸炎	5(0.2)
中耳炎	5(0.2)
気道感染	4(0.2)
結膜炎	4(0.2)
歯感染	4(0.2)
急性副鼻腔炎	3(0.1)
単純ヘルペス	3(0.1)
毛包炎	3(0.1)
消化管感染	3(0.1)
外耳炎	3(0.1)
ウイルス性気道感染	3(0.1)
膀胱炎	2(0.1)
蜂巣炎	2(0.1)
下気道感染	2(0.1)
扁桃炎	2(0.1)
憩室炎	2(0.1)
細菌尿	2(0.1)
喉頭炎	2(0.1)
爪囲炎	2(0.1)
腎盂腎炎	2(0.1)
外陰部腔カンジダ症	2(0.1)
四肢膿瘍	2(0.1)
急性腎盂腎炎	2(0.1)
陰嚢膿瘍	2(0.1)
限局性感染	1(<0.1)
慢性副鼻腔炎	1(<0.1)
せつ	1(<0.1)
歯肉膿瘍	1(<0.1)
感染性嚢腫	1(<0.1)
歯周炎	1(<0.1)
細菌性肺炎	1(<0.1)
虫垂炎	1(<0.1)

器官別大分類(SOC)/基本語(PT)	発現例(%)
非定型マイコバクテリア感染	1(<0.1)
細菌感染	1(<0.1)
脳膿瘍	1(<0.1)
カンジダ感染	1(<0.1)
クロストリジウム・ディフィシル感染	1(<0.1)
細菌性膀胱炎	1(<0.1)
感染性皮膚炎	1(<0.1)
大腸菌性尿路感染	1(<0.1)
外耳蜂巣炎	1(<0.1)
ウイルス性消化管感染	1(<0.1)
歯肉炎	1(<0.1)
ヘリコバクター性胃炎	1(<0.1)
麦粒腫	1(<0.1)
伝染性単核症	1(<0.1)
関節膿瘍	1(<0.1)
リンパ節結核	1(<0.1)
眼帯状疱疹	1(<0.1)
口腔カンジダ症	1(<0.1)
骨盤内炎症性疾患	1(<0.1)
咽頭扁桃炎	1(<0.1)
ブドウ球菌性肺炎	1(<0.1)
大腸菌性前立腺炎	1(<0.1)
鼻咽喉炎	1(<0.1)
鼻気管炎	1(<0.1)
敗血症	1(<0.1)
敗血症性ショック	1(<0.1)
細菌性副鼻腔炎	1(<0.1)
皮膚感染	1(<0.1)
ブドウ球菌性膿瘍	1(<0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1(<0.1)
皮下組織膿瘍	1(<0.1)
股部白癬	1(<0.1)
気管炎	1(<0.1)
トリコフィトン感染症	1(<0.1)
外陰腔真菌感染	1(<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)
皮膚乳頭腫	2(0.1)
基底細胞癌	2(0.1)
乳癌	2(0.1)
メラノサイト性母斑	1(<0.1)
皮膚有棘細胞癌	1(<0.1)
肛門性器疣贅	1(<0.1)
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)

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)	発現例(%)
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)
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)

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)	発現例(%)
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)
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)
頰脈	2(0.1)

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)	発現例(%)
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)
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)

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)	発現例(%)
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)
嵌頓鼠径ヘルニア	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)
そう痒性皮膚疹	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)
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)

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)	発現例(%)
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)
リバウンド乾癬	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)
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)

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)	発現例(%)
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)
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)

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)	発現例(%)
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)

器官別大分類(SOC)／基本語(PT)	発現例(%)
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)

※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)

ベーチェット病対象:国際共同第Ⅲ相(BCT-002)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

該当資料なし

11. 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)

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ない。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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 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 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)

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ない。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た。

(2) 非臨床試験に基づく情報

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁵¹⁾

試験の対象		試験系	投与量 (投与経路)	結果
中枢神経系 行動観察		マウス (雄性マウス)	500、1,000又は 2,000mg/kg (経口投与)	2,000mg/kg: 1例死亡 ≥1,000mg/kg: 臨床症状 無影響量: 500mg/kg
心血管系	心血管系パラメータ 及び心電図所見	イヌ (雌雄ビーグル犬)	0.5、1又は5mg/kg (静脈内投与)	≥1mg/kg: 心拍数及び心収縮力 の増加、RR及びQT間隔の短縮 無毒性量: 0.5mg/kg 5mg/kgまでQTcに影響なし
	hERGカリウムチャネル 電流に対する作用	HEK293細胞	16.8、49.7、87.5 又は249.7 μmol/L (<i>in vitro</i>)	IC ₅₀ =184.2 μmol/L Hill係数=1.1
呼吸器系	呼吸器系パラメータ	イヌ (雌雄ビーグル犬)	0.5、1又は5mg/kg (静脈内投与)	呼吸器系機能に影響なし
消化器系	消化管運動	マウス (雄性マウス)	10、100又は 1,000mg/kg (経口投与)	消化管運動に影響なし 無影響量: 1,000mg/kg

(3) その他の薬理試験⁵²⁾

試験の対象	試験系	投与量 投与経路	結果
ヒトセレブロン (CRBN)への結合能	ヒトU266多発 性骨髄腫細胞	0.1～100 μmol/L (<i>in vitro</i>)	内因性ヒトCRBNに結合しなかった。
嘔吐作用	雄フェレット	0.1～30mg/kg 単回経口投与 (<i>in vivo</i>)	嘔吐閾値用量は10mg/kgで、空嘔吐を含む嘔吐が認められた10及び30mg/kgでの1匹あたりの平均嘔吐回数は0.5回であった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁵³⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別(匹/群)	概略の致死量 (mg/kg)
マウス	経口	2,000	雄5、雌5	>2,000
	静脈内	50、75、100、120、150、200	雄5、雌5	雄:120 雌:120~200
ラット	経口	雄:1,000、1,500、2,000 雌:200、300、400、700、1,000、1,500、2,000	雄5、雌5	雄:2,000 雌:300~700
	静脈内	60	雄5、雌5	>60

(2) 反復投与毒性試験⁵³⁾

1) マウス 1日1回 28日間経口投与(1、2、4、5、25、75、150、250、600、1,500mg/kg/日)

アプレミラストのマウスでの4週間投与毒性試験として3試験を実施した(それぞれ250、600及び1,500mg/kg/日、5、25、75及び150mg/kg/日、1、2及び4mg/kg/日)。600mg/kg/日以上用量で死亡が認められた。5~1,500mg/kg/日で投与した結果、好中球数又はグロブリンの上昇、アルブミンの低下、又は動脈炎及び血管周囲炎等が認められた。動脈炎又は血管周囲炎は、雄では5mg/kg/日以上、雌では150mg/kg/日以上で心臓、肺、胸腺又は腎臓に観察された。血液学的検査及び血液生化学的検査値の変化はこれらの組織での血管系の重度な好中球性炎症と関連していた。この他250mg/kg/日以上で肝臓、骨髄及びリンパ節での造血亢進、関節の滑膜肥厚及び滑膜炎が観察された。75mg/kg/日以上で胃粘膜の角化亢進が認められた。4mg/kg/日以下では、毒性パラメータに本剤投与に関連する変化はみられなかった。無毒性量は4mg/kg/日(ヒト曝露量の0.5倍)と考えられた。

2) マウス 1日1回 13週間経口投与(2、4、8、16mg/kg/日)

マウスにアプレミラスト2、4、8及び16mg/kg/日を1日1回13週間経口投与した。16mg/kg/日群の少数例で、大動脈起始部及び胸腺の軽微な動脈炎並びに肺の血管周囲の軽微な炎症性細胞浸潤が認められた。無毒性量は8mg/kg/日(ヒト曝露量の1.3倍)と考えられた。

3) マウス 1日1回 6ヵ月間経口投与(10、100、1,000mg/kg/日)

マウスにアプレミラスト10、100及び1,000mg/kg/日を1日1回182~184日間経口投与した。100mg/kg/日群の1例及び1,000mg/kg/日群の3例が死亡又は安楽死した。これら4例の投与に関連すると考えられる血管及び血管周囲の炎症又は壊死が認められ、この結果として出血巣(骨格筋、腹壁、腸間膜、乳腺又は隣接した筋組織)もしくは肝梗塞が認められた。雄の1,000mg/kg/日及び雌の100mg/kg/日以上群で、総タンパク及びグロブリンの上昇が試験12週あるいは26週に認められ、これに付随してA/G比の低下が1,000mg/kg/日群の雌雄で試験26週に認められた。100mg/kg/日以上群の雌雄でハプトグロビンの高値が孤発的に試験12週あるいは26週に認められた。1,000mg/kg/日群の雌で心臓重量の増加がみられ、この変動に関連して、病理組織学的検査で心臓に炎症や鈣質沈着が併せて認められた。100mg/kg/日以上群で、心臓(大動脈起始部及び心臓の動脈)、腸間膜及び脾臓における血管並びに血管周囲の炎症が散見され、心臓の炎症性変化に関連して、血管の鈣質沈着や軟

骨化生(大動脈起始部)が少数例に認められた。100mg/kg/日群の雄で肝臓における血管及び血管周囲の炎症や胆管周囲の線維化、1,000mg/kg/日群の雌で胆嚢の炎症や壊死が、それぞれ少数例に認められた。無毒性量は 10mg/kg/日(ヒト曝露量の 0.8 倍)と考えられた。

4) カニクイザル 1 日 1 回 28 日間経口投与(50、180、650mg/kg/日)

カニクイザルにアプレミラスト 50、180 及び 650mg/kg/日を 1 日 1 回 28 日間経口投与した。650mg/kg/日群の雌 2 例及び 180mg/kg/日群の雄 1 例で、軽微で限局性の動脈炎が認められた。軽微であること、限局性であること及び実験動物サルでは同様の変化が自然発生性に認められることから、この変化は自然発生性所見である可能性が高いと考えられた。180mg/kg/日以上の群で、投与後 3 時間以内に散発的に嘔吐が認められた。流涎が、50mg/kg/日群の雄 1 例では 1 日のみ投与直後に認められ、180mg/kg/日群の雌 1 例では投与期間を通じて投与前に認められた。雌雄で、50mg/kg/日以上の群で対照群と比較して 2~4 倍に相当する好中球数の増加が認められた。650mg/kg/日群の雄で肝臓重量の増加(25%)が認められ、本剤投与に関連すると考えられるものの、対応する病理組織学的所見を伴わなかった。無毒性量は 650mg/kg/日(ヒト曝露量の 9.4 倍)と考えられた。

5) カニクイザル 1 日 1 回 13 週間経口投与(25、85、300mg/kg/日)

カニクイザルにアプレミラスト 25、85 及び 300mg/kg/日を 1 日 1 回 13 週間経口投与した。25mg/kg/日以上群で流涎が認められ、300mg/kg/日群で嘔吐又は空吐が散発的に認められた。肝細胞の空胞増加が認められたが、用量依存性はなく、25mg/kg/日以上群で認められた細胞質内のグリコーゲン貯留に関連していた。肝細胞のグリコーゲン貯留は実験動物サルに共通して認められる自然発生性所見であり、この試験の対照群においても認められているため、対照群をわずかに超える増加は毒性学的意義のない所見と考えられた。無毒性量は 300mg/kg/日(ヒト曝露量の 3.8 倍)と考えられた。

6) カニクイザル 1 日 1 回 12 ヶ月間経口投与(60、180、600mg/kg/日)

カニクイザルにアプレミラスト 60、180 及び 600mg/kg/日を 1 日 1 回 365 日又は 366 日間経口投与した。600mg/kg/日群において試験 13 週及び 39 週に好中球数の増加が認められたが、試験 51 週までに回復した。180 及び 600mg/kg/日群で試験 51 週にフィブリノーゲン(雌雄)、C-反応性タンパク(CRP)(雄のみ)及びハプトグロビン値(雌雄)の高値が認められた。60mg/kg/日以上群の雄で試験 13 週に成熟 T 細胞及びナチュラルキラー(NK)細胞の減少が認められたが、試験 51 週時点では部分的に回復していた。これらは、毒性又は毒性学的意義のあると考えられない所見であった。無毒性量は 600mg/kg/日(ヒト曝露量の 4.8 倍)と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験⁵⁴⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験 (*in vitro*)、マウスの骨髄細胞を用いた小核試験 (*in vivo*) で、アプレミラストの遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験⁵⁴⁾

マウス(雌雄)にアプレミラスト 100、300 及び 1,000mg/kg/日を 1日1回最長 103 週間投与、雄ラットに 3、10、20mg/kg/日を 1日1回最長 94 週間投与、雌ラットに 0.3、1、3mg/kg/日を 1日1回最長 103 週間投与したそれぞれの試験において、発がん性を示唆するエビデンスは認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験⁵⁵⁾

試験種類	動物種	経口投与量 (mg/kg/日)	期間	無毒性量
受胎能及び 初期胚発生に 関する試験	マウス	100、300、 1,000	雄：交配28日前から交配期間を 含め剖検前日まで 雌：交配15日前から交配期間を 含め妊娠7日まで	雄受胎能：<100mg/kg/日 雌受胎能：<100mg/kg/日
	マウス	1、10、25、 50	雄：交配70日前から交配期間を 含め剖検前日まで 雌：無処置	F ₀ 雄一般毒性：10mg/kg/日 雄受胎能：>50mg/kg/日
受胎能-胚-胎児 発生毒性併合試験	マウス	10、20、40、 80	雄：無処置 雌：交配15日前から交配期間を 含め妊娠15日まで	雌受胎能：10mg/kg/日 一般毒性及び胚-胎児発生： 10mg/kg/日
胚-胎児発生に 関する試験	マウス	250、500、750	妊娠6日から15日まで	母動物：<250mg/kg/日 胚-胎児発生：<250mg/kg/日
	サル	20、50、200、 1,000	妊娠20日から50日まで 及び帝王切開(妊娠100±1日) 5時間前	母動物：20mg/kg/日
出生前及び出生後 の発生並びに母体 の機能に関する試 験	マウス	10、80、300	妊娠6日から分娩後20日まで	母動物：10mg/kg/日 F ₁ 世代：10mg/kg/日

1) マウス受胎能及び初期胚発生に関する試験

マウス(雌雄)にアプレミラスト 100、300 及び 1,000mg/kg/日を雄は交配 28 日前から交配期間を含め剖検前日まで、雌は交配 15 日前から妊娠 7 日まで 1日1回経口投与した。100mg/kg/日以上群の雌雄で体重増加量の増加が認められた。

100mg/kg/日以上群の雄で精巣の重量増加、300 及び 1,000mg/kg/日群で精嚢の重量減少、

1,000mg/kg/日群で前立腺の重量減少が認められた。1,000mg/kg/日群の雄で心臓の重量増加が認められた。雄では、いずれの投与群でも精子検査パラメータに影響がみられなかったが、授胎率の低下が観察された。300mg/kg/日以上群の雌で交尾成立までに要する日数の有意な延長が認められた。

100mg/kg/日以上群で雌の授胎率の低下が認められた。妊娠子宮内観察では、100mg/kg/日以上群で着床後胚損失率の有意な増加、並びに1,000mg/kg/日群で胎児の生存率の有意な減少が認められた。雌雄マウスの授胎能に関する無毒性量は 100mg/kg/日未満であると考えられた。

2) マウス授胎能及び初期胚発生に関する試験

雄マウスにアプレミラスト 1、10、25 及び 50mg/kg/日を交配 70 日前から剖検前日まで 1 日 1 回経口投与した。アプレミラスト投与に関連する死亡、一般状態観察所見及び剖検における異常はみられなかった。25mg/kg/日以上で、精巣の重量増加が認められたが、50mg/kg/日までの群で精巣に病理組織学的変化はみられなかった。また、交配及び授胎に関するパラメータ並びに精子検査パラメータ(運動性のある精子の数及び割合、運動性のない精子数並びに総精子数及び密度)にアプレミラスト投与に関連する変化はみられなかった。本試験における雄の授胎能に対する無毒性量は 50mg/kg/日(ヒト曝露量の 2.9 倍)超であると考えられた。

3) マウス受胎能一胚・胎児発生毒性併合試験

雌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なかった。20mg/kg/日以上で認められた性周期及び交尾成立までに要する日数の延長から、雌の受胎能に対する無毒性量は 10mg/kg/日(ヒト曝露量の 1.3 倍)であると考えられた。これらの変化が認められたにもかかわらず、最高用量 80mg/kg/日(ヒト曝露量の 4.0 倍)まで、雌の生殖機能(交尾率及び受胎率)に影響はみられなかった。

20mg/kg/日以上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/日と考えられた。すべての群で胎児の形態異常はみられなかった。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なかった。

4) マウス胚・胎児発生に関する試験

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 日まで 1 日 1 回経口投与した。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認められ、500mg/kg/日以上で胎盤重量の減少が認められた。これらの軽微な変異は胎児体重の減少に関連した発育遅延を反映していると考えられた。本試験における母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 250mg/kg/日未満と考えられた。最高用量 750mg/kg/日まであきらかな催奇形性はみられなかった。

5) 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 日まで 1 日 1 回経口投与した。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たが、20mg/kg/日群ではみられなかった。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なかった。対照群と比較して、流産した処置群の母動物の数例で本剤投与に関連する体重減少が認められた。本試験の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)と考えられた。

6) マウス出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

妊娠マウスにアプレミラスト 10、80 及び 300mg/kg/日を妊娠 6 日から分娩後 20 日まで 1 日 1 回経口投与した。80mg/kg/日以上で、分娩に付随する母動物の一般状態観察所見(各群 1 例)、出生前及び出生後死亡の増加及び授乳 7 日まで生存児の体重減少が認められた。妊娠期間、妊娠期間終了時の妊娠動物数、分娩した動物数及び出生後 7 日以降の児の発育にアプレミラスト投与に関連する影響はみられなかった。出生後 1 週に認められた児の死亡及び発生への影響は、アプレミラスト投与に関連する出生児の毒性(出生児の体重減少及び生存率低下)又は母動物の哺育行動の欠如と関係している可能性が考えられた。出生児の発育へのすべての影響は出生後 1 週に観察され、残りの離乳前後の期間での発育(出生児の性成熟、行動、交配、受胎能及び子宮内観察項目等)にアプレミラスト投与に関連する影響はみられなかった。母動物及び胎児に対する無毒性量は 10mg/kg/日(ヒト曝露量の 1.3 倍)と考えられた。

(6) 局所刺激性試験⁵⁴⁾

アプレミラストを濃度 0.3mg/mL でウサギの皮膚に塗布した皮膚刺激性試験では、皮膚刺激性又は腐食性変化は認められなかった。また、アプレミラストを濃度 3.0mg/mL でモルモットの局所にパッチ貼付した皮膚感作性試験では、再惹起 48 時間後にアプレミラスト投与群では 20 例中 1 例で刺激性変化が観察され、5%の動物に感作性を示した。したがって、アプレミラストは弱い感作性物質であることが示唆された。

(7) その他の特殊毒性⁵⁴⁾

光毒性(*in vitro*)

アプレミラストを紫外線とともに曝露させたマウス線維芽細胞の生存率を、紫外線照射させずにアプレミラストに曝露させた線維芽細胞の生存率と比較し、細胞生存率の相対的減少を指標として、光毒性を評価した結果、PIF(Phototoxicity Factor)値又は MPE(Mean Phototoxic Effect)値のいずれかを求めるアッセイにおいて、アプレミラストは細胞毒性及び光毒性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤: オテズラ錠 10mg・20mg・30mg 劇薬、処方箋医薬品^{注)}

有効成分: アプレミラスト 劇薬^{注)}

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

2. 有効期間

3年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

(アムジェン株式会社 オテズラ錠についての情報サイト 医療関係者向け情報 <https://otezla-japan.jp/dr/> 基本情報参照)

その他の患者向け資材:

オテズラ錠を服用される乾癬の患者さんへ

オテズラ錠を服用されるベーチェット病の患者さんへ

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2014年3月21日(米国)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

製造販売承認年月日: 2016年12月19日

承認番号: オテズラ[®]錠 10mg: 22800AMX00729000

オテズラ[®]錠 20mg: 22800AMX00730000

オテズラ[®]錠 30mg: 22800AMX00731000

薬価基準収載年月日: 2017年2月15日

販売開始年月日: 2017年3月1日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

効能追加 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 2019年9月20日

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬	8年(2016年12月19日～2024年12月18日)
関節症性乾癬	8年(2016年12月19日～2024年12月18日)
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	残余期間(2019年9月20日～2024年12月18日)

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算コード
オテズラ [®] 錠 10mg	3999042F1025	3999042F1025	125338202	622533801
オテズラ [®] 錠 20mg	3999042F2021	3999042F2021	125339902	622533901
オテズラ [®] 錠 30mg	3999042F3028	3999042F3028	125340502	622534001

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) CC-10004-PK-002 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.5)
- 2) CC-10004-CP-018 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.9)
- 3) CC-10004-CP-025 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.15)
- 4) CC-10004-PK-008 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.7)
- 5) CC-10004-PSOR-011 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.23)
- 6) CC-10004-PSOR-005 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.19)
- 7) CC-10004-PSA-001 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.24)
- 8) 社内資料(承認時評価資料):アプレミラストの外国第Ⅱ相臨床試験(BCT-001 試験)
- 9) CC-10004-PSOR-008 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.20)
- 10) CC-10004-PSOR-009 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.21)
- 11) Papp K et al.: J Am Acad Dermatol. 73:37-49, 2015(PMID:26089047)
- 12) Paul C et al.: Br J Dermatol. 173:1387-1399, 2015(PMID:26357944)
- 13) 社内資料(承認時評価資料):アプレミラストの海外第Ⅲ相臨床試験 2 試験の併合解析
- 14) CC-10004-PSA-002 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.25)
- 15) CC-10004-PSA-003 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.26)
- 16) CC-10004-PSA-004 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.27)
- 17) CC-10004-PSA-005 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.28)
- 18) Kavanaugh A et al.: Ann Rheum Dis. 73:1020-1026, 2014(PMID:24595547)
- 19) Kavanaugh A et al.: J Rheumatol. 42:479-488, 2015(PMID:25593233)
- 20) Edwards CJ et al.: Ann Rheum Dis. 75:1065-1073, 2016(PMID:26792812)
- 21) 社内資料(承認時評価資料):アプレミラストの海外第Ⅲ相臨床試験 3 試験の有効性併合解析
- 22) 社内資料(承認時評価資料):アプレミラストの海外第Ⅲ相臨床試験 4 試験の安全性併合解析
- 23) 社内資料(承認時評価資料):アプレミラストの国際共同第Ⅲ相臨床試験(BCT-002 試験)
- 24) Schafer P: Biochem Pharmacol. 83:1583-1590, 2012(PMID:22257911)
- 25) Schafer PH et al.: Br J Pharmacol. 159:842-855, 2010(PMID:20050849)
- 26) Schett G et al.: Ther Adv Musculoskelet Dis. 2:271-278, 2010(PMID:22870453)
- 27) 社内資料:アプレミラストの PDE4 阻害作用
- 28) 社内資料:アプレミラストの炎症性反応に対する作用
- 29) 社内資料:アプレミラストの抗関節炎及び抗炎症効果
- 30) 社内資料:アプレミラストの乾癬様症状に対する治療効果
- 31) CC-10004-PK-001 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.4)
- 32) CC-10004-PK-007 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.6)
- 33) 社内資料(承認時評価資料):アプレミラストの海外後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-005-PK 試験)
- 34) 社内資料(承認時評価資料):アプレミラストの国内後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-011-PK 試験)

- 35) CC-10004-CP-022 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.14)
- 36) CC-10004-PK-005 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.16)
- 37) CC-10004-PK-010 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.17)
- 38) CC-10004-CP-020 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.13)
- 39) CC-10004-CP-012 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.1)
- 40) 社内資料(承認時評価資料):アプレミラストの海外第Ⅲ相臨床試験での薬物動態解析(PSOR-008-PK 試験)
- 41) 社内資料:アプレミラストの薬物動態の検討(分布:各種組織、血液-脳関門通過性)
- 42) 社内資料:アプレミラストの薬物動態の検討(分布:血液-胎盤関門通過性)
- 43) 社内資料:アプレミラストの薬物動態の検討(排泄:乳汁排泄)
- 44) 社内資料:アプレミラストの薬物動態の検討(分布:*in vitro* 血漿蛋白結合)
- 45) 社内資料:アプレミラストの薬物動態の検討(代謝)
- 46) 社内資料:アプレミラストの薬物トランスポーターに対する基質性又は阻害作用
- 47) CC-10004-CP-024 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.11)
- 48) CC-10004-CP-029 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.12)
- 49) CC-10004-CP-019 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.10)
- 50) CC-10004-CP-011 試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.8)
- 51) 社内資料:アプレミラストの安全性薬理試験
- 52) 社内資料:アプレミラストの副次的薬理試験
- 53) 社内資料:アプレミラストの単回投与毒性試験、反復投与毒性試験
- 54) 社内資料:アプレミラストのその他の特殊毒性試験
- 55) 社内資料:アプレミラストの生殖発生毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社

メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-790-549

医療関係者向け情報

<https://www.amgen.co.jp/products/for-physicians>

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

アプレミラストは、2014年に米国FDAから活動性乾癬性関節炎の治療薬として承認を取得して以来、米国、欧州、カナダ、オーストラリア等を含む55カ国で承認され、38カ国で発売されている(2020年3月時点)。

米国における承認状況(2020年6月現在)

販売名	OTEZLA®																																														
剤形・規格	錠剤: 10 mg、20 mg、30 mg																																														
効能又は効果	<p>乾癬性関節炎 OTEZLAは、活動性乾癬性関節炎の成人患者に対する治療を適応とする。</p> <p>乾癬 OTEZLAは、光線療法又は全身療法の治療適応のある中等症～重症の局面型乾癬の成人患者に対する治療を適応とする。</p> <p>ペーチェット病に伴う口腔潰瘍 OTEZLAは、ペーチェット病に伴う口腔潰瘍の成人患者に対する治療を適応とする。</p>																																														
用法及び用量	<p>乾癬性関節炎、乾癬、ペーチェット病における投与量 推奨するDay 1～Day 5のOTEZLAの初期用量漸増法を表1に示す。5日間の漸増期間後、Day 6から維持用量として30mg 1日2回経口投与とすることを推奨する。なお、この初期漸増法は、投与初期の胃腸症状を軽減することを目的としている。</p> <p>OTEZLAは、食事に関係なく投与することができる。なお、錠剤を砕いたり、割ったり、噛んだりしないこと。</p> <p>表1: 用量漸増スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Day 1</th> <th colspan="2">Day 2</th> <th colspan="2">Day 3</th> <th colspan="2">Day 4</th> <th colspan="2">Day 5</th> <th colspan="2">Day 6 及び それ以降</th> </tr> <tr> <th>AM</th> <th>PM</th> <th>AM</th> <th>PM</th> <th>AM</th> <th>PM</th> <th>AM</th> <th>PM</th> <th>AM</th> <th>PM</th> <th>AM</th> <th>PM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 mg</td> <td></td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>30 mg</td> <td>30 mg</td> <td>30 mg</td> </tr> </tbody> </table>											Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6 及び それ以降		AM	PM	10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg										
Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6 及び それ以降																																					
AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM																																				
10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg																																				

Otezla (apremilast) 米国添付文書(2020年6月)

https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/otezla/otezla_pi_english.ashx (2020年6月9日アクセス)

EUにおける承認状況(2020年6月現在)

販売名	Otezla 10 mg film-coated tablets、Otezla 20 mg film-coated tablets、Otezla 30 mg film-coated tablets																																				
剤形・規格	フィルムコーティング錠(錠剤)																																				
効能又は効果	<p>乾癬性関節炎 Otezla は、単独又は疾患修飾性抗リウマチ薬(Disease Modifying Antirheumatic Drug:DMARD)との併用療法として、DMARD 療法に反応不十分又は不耐性を示す活動性乾癬性関節炎成人患者の治療を適応とする。</p> <p>乾癬 Otezla は、シクロスポリン、メトトレキサート又はソラレン長波長紫外線(PUVA)療法等の全身治療が無効であった患者、禁忌である患者、又は前記治療に不耐性を示す中等症～重症の慢性局面型乾癬成人患者の治療を適応とする。</p> <p>ペーチェット病 Otezlaは全身療法の対象となるペーチェット病に伴う口腔潰瘍の成人患者の治療を適応とする。</p>																																				
用法及び用量	<p>Otezla の投与は、乾癬、乾癬性関節炎又はペーチェット病に対して十分な診断及び治療経験を有する医師のもとで開始すること。</p> <p>用量 Otezla の推奨用量は朝夕1 日2 回30 mg 経口投与であり、投与間隔はおよそ12 時間とし、食事に関する制約はない。初回投与時には下記の表 1 に示すスケジュールに従って漸増する必要がある。初回投与時に漸増投与を行った後は、再度漸増段階を経る必要はない。</p> <p>表1:用量漸増スケジュール</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Day 1</th> <th colspan="2">Day 2</th> <th colspan="2">Day 3</th> <th colspan="2">Day 4</th> <th colspan="2">Day 5</th> <th colspan="2">Day 6 及びそれ以降</th> </tr> <tr> <th>AM</th> <th>PM</th> <th>AM</th> <th>PM</th> <th>AM</th> <th>PM</th> <th>AM</th> <th>PM</th> <th>AM</th> <th>PM</th> <th>AM</th> <th>PM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 mg</td> <td></td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>30 mg</td> <td>30 mg</td> <td>30 mg</td> </tr> </tbody> </table> <p>時間どおりに服用されなかった場合は、できるだけ早く服用するように指示する。次の服用時刻に近い場合は、抜けた分は服用せず、本来の服用時刻に次の服用が行われるようにする。</p> <p>主要な試験では、PsA及びPSORでは治療開始後24週間以内に、ペーチェット病では治療開始後12週間以内に最大の改善が認められた。この期間を過ぎても治療効果が認められない場合には、本剤による治療を再考すること。患者の治療効果を定期的に評価すること。</p>	Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6 及びそれ以降		AM	PM	10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg										
Day 1		Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6 及びそれ以降																											
AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM																										
10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg																										

Otezla (apremilast) 欧州製品概要 (2020年4月)

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/otezla-epar-product-information_en.pdf

(2020年6月9日アクセス)

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3(2015年11月)

<参考:オーストラリアの分類の概要>

B3: Category B3

Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

米国の添付文書における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。なお、FDA では 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類 (A/B/C/D/X の表記 : 旧カテゴリー) の表記を終了した。

記載内容 (2020 年 6 月現在)

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to OTEZLA during pregnancy. Information about the registry can be obtained by calling 1-877-311-8972 or visiting <https://mothertobaby.org/ongoing-study/otezla/>.

Risk Summary

Available pharmacovigilance data with OTEZLA use in pregnant women have not established a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes, but these data are extremely limited. Based on findings from animal reproduction studies, OTEZLA may increase the risk for fetal loss. In animal embryo-fetal development studies, the administration of apremilast to pregnant cynomolgus monkeys during organogenesis resulted in dose-related increases in abortion/embryo-fetal death at dose exposures 2.1-times the maximum recommended human therapeutic dose (MRHD) and no adverse effect at an exposure of 1.4-times the MRHD. When administered to pregnant mice, during organogenesis there were no apremilast-induced malformations up to exposures 4.0-times the MRHD (see Data). Advise pregnant women of the potential risk of fetal loss. Consider pregnancy planning and prevention for females of reproductive potential.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

Data

Animal Data

In an embryo–fetal developmental study, pregnant cynomolgus monkeys were administered apremilast at doses of 20, 50, 200, or 1000 mg/kg/day during the period of organogenesis (gestation Days 20 through 50). There was a dose–related increase in spontaneous abortions, with most abortions occurring during Weeks 3 to 4 of dosing in the first trimester, at doses approximately 2.1–times the MRHD and greater (on an area under the curve [AUC] basis at doses ≥ 50 mg/kg/day). No abortifacient effects were observed at a dose approximately 1.4–times the MRHD (on an AUC basis at a dose of 20 mg/kg/day). Although, there was no evidence for a teratogenic effect at doses of 20 mg/kg/day and greater when examined at day 100, aborted fetuses were not examined.

In an embryo–fetal development study in mice, apremilast was administered at doses of 250, 500, or 750 mg/kg/day to dams during organogenesis (gestation Day 6 through 15). In a combined fertility and embryo–fetal development study in mice, apremilast was administered at doses of 10, 20, 40, or 80 mg/kg/day starting 15 days before cohabitation and continuing through gestation Day 15. No teratogenic findings attributed to apremilast were observed in either study; however, there was an increase in postimplantation loss at doses corresponding to a systemic exposure of 2.3–times the MRHD and greater (≥ 20 mg/kg/day). At doses of ≥ 20 mg/kg/day skeletal variations included incomplete ossification sites of tarsals, skull, sternebra, and vertebrae. No effects were observed at a dose approximately 1.3–times the MRHD (10 mg/kg/day).

Apremilast distributed across the placenta into the fetal compartment in mice and monkeys.

In a pre–and postnatal study in mice, apremilast was administered to pregnant female mice at doses of 10, 80, or 300 mg/kg/day from Day 6 of gestation through Day 20 of lactation, with weaning on Day 21. Dystocia, reduced viability, and reduced birth weights occurred at doses corresponding to ≥ 4.0 –times the MRHD (on an AUC basis at doses ≥ 80 mg/kg/day). No adverse effects occurred at a dose 1.3–times the MRHD (10 mg/kg/day). There was no evidence for functional impairment of physical development, behavior, learning ability, immune competence, or fertility in the offspring at doses up to 7.5–times the MRHD (on an AUC basis at a dose of 300 mg/kg/day).

小児等に関する記載

出典	記載内容
米国の添付文書 (2020年6月)	The safety and effectiveness of OTEZLA in pediatric patients less than 18 years of age have not been established.
欧州のSPC (2020年4月)	The safety and efficacy of apremilast in children aged 0 to 17 years have not been established. No data are available.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

該当資料なし

2. その他の関連資料

医療関係者向け資料:適正使用ガイド

(アムジェン株式会社 オテズラ錠についての情報サイト 医療関係者向け情報 <https://otezla-japan.jp/dr/> 基本情報参照)

患者向け資料:オテズラ錠を服用される乾癬の患者さんへ、オテズラ錠を服用されるベーチェット病の患者さんへ
(アムジェン株式会社 オテズラ錠についての情報サイト 患者さん向け情報 <https://otezla-japan.jp/pt/> 参照)

スターターパック: 投与開始時にはスターターパックを用いる。スターターパックには飲み始めから2週間分の薬剤が包装されている。1~5日目は漸増し、6日目以降は1回30mg 1日2回、朝・夕に経口投与する。

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	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。

Otezla

製造販売元

アマジェン株式会社

〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号

OTZ200005RX1
2020年7月作成