

オテズラ錠 10 mg

オテズラ錠 20 mg

オテズラ錠 30 mg

に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、セルジーン株式会社にあります。当該製品の適正使用以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

セルジーン株式会社

TABLE OF CONTENTS

1.	起原又は発見の経緯	2
2.	乾癬の病態及び治療の現状	3
2.1.	疫学及び病態	3
2.2.	治療の現状	3
3.	開発の経緯	5
3.1.	非臨床開発の概略	5
3.1.1.	品質に関する試験	5
3.1.1.1.	原薬	5
3.1.1.2.	製剤	5
3.1.2.	非臨床開発の概略	5
3.1.2.1.	薬理試験	5
3.1.2.2.	薬物動態試験	5
3.1.2.3.	毒性試験	6
3.2.	臨床開発の概略	10
3.2.1.	外国における臨床開発の経緯.....	10
3.2.2.	国内における臨床開発の経緯.....	11
3.2.3.	規制当局の助言	11
3.2.4.	進行中の試験及び今後予定される開発計画.....	12
4.	本剤の特徴及び有用性	15
4.1.	非臨床試験結果からみた特徴及び有用性.....	15
4.2.	臨床試験結果からみた特徴及び有用性.....	15
4.2.1.	臨床試験結果からみたベネフィット.....	15
4.2.2.	臨床試験結果からみたリスク	17
4.3.	本剤の臨床上の位置づけ	18
5.	本承認申請に用いる臨床データパッケージ構成及び予定する効能効果.....	19

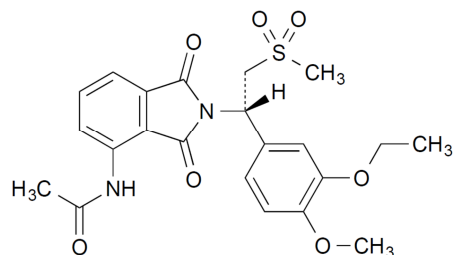
LIST OF FIGURES

Figure 1	アプレミラストの構造式	2
Figure 2	アプレミラストの開発の経緯（品質に関する試験、非臨床試験）	7
Figure 3	アプレミラストの開発経緯（臨床試験）	13
Figure 4	アプレミラストの尋常性乾癬・関節症性乾癬適応の承認申請臨床データパッケージ	20

1. 起原又は発見の経緯

アプレミラストは、炎症誘発性／抗炎症性伝達因子のネットワークを細胞内で調節する、新規の経口投与可能なホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害薬である。アプレミラストの構造式を Figure 1 に示す。

Figure 1 アプレミラストの構造式



PDE4は、環状アデノシンーリン酸（cAMP）分解酵素で、樹状細胞、好中球、マクロファージ、T細胞、単球を含むさまざまな炎症細胞に分布している。PDE4が阻害されると、細胞内cAMP濃度が上昇し、プロテインキナーゼA（PKA）が活性化され、転写因子ファミリーのcAMP応答配列結合タンパク/活性化転写因子1（CREB/ATF1）のリン酸化・活性化がもたらされる。また、PKAの活性化により核内因子 kappa B（NF kappa B）転写活性のダウンレギュレーションも生じる。その結果として、誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）、腫瘍壊死因子- α （TNF- α ）、インターロイキン（IL）-17及びIL-23の発現低下やIL-10の上昇といったさまざまな炎症性／抗炎症性メディエーターの変化が生じる。実際に、アプレミラストは、PDE4を阻害することで細胞内のcAMPレベルを上昇させ、それによりTNF- α 、IL-23、IL-17及びその他の炎症性サイトカインの産生を抑制して炎症反応を抑制すると考えられている。このことから、アプレミラストは、乾癬をはじめとするさまざまな炎症性免疫性疾患に対する治療薬として期待されている。

2. 乾癬の病態及び治療の現状

2.1. 疫学及び病態

乾癬は、皮膚の肥厚と慢性的な炎症を主要徴候としている、全身性の炎症性複合疾患である。疫学的には比較的よくみられる疾患であり、世界人口の約 2.5%が罹患しているとされている。日本では日本乾癬学会による調査で人口の約 0.1%が罹患しているとされている。日本の罹患率は外国に比較すると低いが、近年、増加傾向にあるとされている。また、男女比は、日本では 2 : 1 とした報告や 1.36 : 1 とした報告があり、外国の 1 : 1 と比べ男性が多い。発症年齢は、青年期及び壮年期にピークがある傾向は日本と外国で同様である。日本では乾癬患者の約 50%が、外国では約 40%が中等症又は重症と報告されている。

乾癬の病態像は画一的ではなく、病型は、尋常性乾癬／局面型乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、滴状乾癬、関節症性乾癬／乾癬性関節炎を含む、さまざまな亜型が知られており、臨床では、しばしば、複数の亜型の所見を示すような患者も認められる。なお、尋常性乾癬と局面型乾癬、及び関節症性乾癬と乾癬性関節炎は、それぞれ同じ病型を示す用語であるが、日本では一般的に尋常性乾癬、関節症性乾癬が使われ、米国では局面型乾癬、乾癬性関節炎が使われている。本 CTD では、効能・効果や疾患の病態、疫学に関する記載には尋常性乾癬、関節症性乾癬を用い、それ以外の臨床試験の対象などの記載には局面型乾癬、乾癬性関節炎を用いた。

尋常性乾癬は、最も多くみられる病型で、乾癬患者全体の約 80%～90%を占める。銀白色の鱗屑に覆われた境界鮮明な紅斑局面として知られており、局所的な紅斑に留まっている患者から、ほぼ全身の皮膚が病変に覆われている患者まで様々である。局面は不整な楕円状で、頭皮、体幹、臀部、四肢によく現れ、伸筋側表面や肘、膝、仙骨といった突起部位に偏る傾向がある。病変が手掌部、足底掌部又は関節に沿って出現すると、局面の中に疼痛を伴う裂溝を伴うことがある。

関節症性乾癬は、進行性の慢性炎症性関節障害を伴う乾癬病態である。関節症性乾癬を発症している乾癬患者の割合は日本では 3.3%とされており、外国の 6%～39%と比較すると低いが、最近の報告では診断ツールの改善、関節症性乾癬の認知が向上したことなどにより、罹病率は上昇していると考えられている。関節症性乾癬は、関節や靱帯・腱周囲（指炎、腱付着部炎）のこわばり、疼痛、腫脹、圧痛などの症状を特徴としている。関節症性乾癬では一般的に爪の乾癬病変を伴っており、特に指節間の遠位部分に病変がある患者に多い。軽症から極めて重症なケースまでさまざまであるが、皮膚病変と関節病変の間で重症度が相関しないことが多い。関節症状が発現する前に乾癬の罹病期間が数十年あるケースが多い。

乾癬は、病態組織学的には、ケラチノサイトの過剰増殖、血管新生、及び炎症細胞の集簇などの特徴がある。正常な皮膚細胞では、形成、成熟を経て脱落するまでの新陳代謝期間はおよそ 30 日であるとされている。しかし、乾癬ではこのサイクルが数日以内と異常亢進することで T 細胞の一部が過剰に活性化し、皮膚組織や関節組織での炎症反応が繰り返し誘発され、ケラチノサイト増殖が異常亢進して皮膚組織表面に過剰に蓄積されていく。特に、真皮及び表皮では T 細胞が樹状細胞と相互作用し、ヘルパー T 細胞-1 (Th -1) 及びサイトカイン [インターフェロン- γ (IFN- γ)、IL-2、IL-17、IL-22、TNF- α 等] を分泌し、活性化されたこれらの炎症性細胞及びこれらが産生するサイトカインが乾癬の皮膚病変を誘導すると考えられている。

2.2. 治療の現状

尋常性乾癬の治療は、患者の病歴、病型、病変部位、病変の広がり、症状によって異なる。軽症～中等症の患者ではステロイド外用薬やビタミン D₃ 外用薬が多く用いられるが、患者の治療に対する総合的な満足度は低く、外用薬の塗布に関連したストレスが多いとされている。したがって、患者満足度を高め、治療コンプライアンスを上げるためには、内服薬を併用して外用薬塗布の手間と時

間を減らすなどの工夫が必要とされている。また、ソラレン-長波長紫外線療法（PUVA）及び紫外線 B 波（UVB）を含めた光線療法も有効であるが、長期間の使用により皮膚癌の発症リスクが高くなることが知られている。一方、中等症～重症の患者では全身療法が推奨されている。また、乾癬性関節症の治療も病状（末梢関節、皮膚、軸性、付着部の症状、指炎など）、重症度、臨床所見、予後予測因子などにより患者ごとに選択される。

現在、国内で承認されている全身療法としては、レチノイド製剤のエトレチナート、シクロスポリン、TNF- α 阻害薬のインフリキシマブ及びアダリムマブ、抗 IL-12/23 抗体のウスチキヌマブ、並びにヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体のセクキヌマブがある。また、関節症性乾癬に対しては、これらの全身療法に加えて非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）やメトトレキサート及びサラゾスルファピリジンのような疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）も使用されている。これらの薬剤では、腎毒性、骨髄抑制、催奇形性、腫瘍発症や重篤な感染症発症リスクの増加といったさまざまな安全性上の問題がある薬剤が多い。このような状況下で、現在、尋常性乾癬及び関節症性乾癬が慢性疾患であることを踏まえて、病態の寛解期間を最大化するため、長期毒性を避けながら、これらの全身療法を使い分けて治療が行われているのが現状である。

3. 開発の経緯

アプレミラストは、Celgene 社が開発している新規の経口投与可能な PDE4 阻害薬である。アプレミラストは、PDE4 を阻害することで細胞内の cAMP レベルを上昇させ、それにより TNF- α 、IL-23、IL-17 及びその他の炎症性サイトカインの産生を抑制して炎症反応を抑制すると考えられている。

このことから、アプレミラストは、乾癬をはじめとするさまざまな炎症性免疫性疾患に対する治療薬となることが期待され、外国において 2003 年から臨床開発が開始された。

米国では、乾癬性関節炎及び局面型乾癬について、それぞれ 2014 年 3 月及び 2014 年 9 月に承認された。また、2015 年 1 月に欧州においても同様に承認された。

3.1. 非臨床開発の概略

アプレミラストで実施した品質及び非臨床に関する開発経緯を Figure 2 に示す。

3.1.1. 品質に関する試験

3.1.1.1. 原薬

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、長期保存試験及び加速試験では安定な結果が得られ、リテスト期間を 3 年に設定した。

3.1.1.2. 製剤

アプレミラスト製剤は、アプレミラストとして 10 mg，20 mg 及び 30 mg を含有する菱形のフィルムコーティング錠である。添加物は結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム及びステアリン酸マグネシウムであり、日局又は薬添規収載品である。本剤の長期保存試験及び加速試験の結果、有効期間を 3 年に設定した。

3.1.2. 非臨床開発の概略

3.1.2.1. 薬理試験

アプレミラストの効力を裏付ける試験として *in vitro* 及び *in vivo* において試験を実施した。

In vitro 試験では、ヒト末梢血単核球細胞、形質細胞様樹状細胞、ヒト新生児由来表皮角化細胞、ヒト粘膜固有層単核細胞、ヒト全血、抗 CD3 モノクローナル抗体刺激初代培養ヒト T 細胞、初代マウス表皮角化細胞を含むさまざまな細胞を用いて、アプレミラストの効力を評価した。

In vivo における作用は、急性炎症、リウマチ様炎症、皮膚炎症、乾癬及び潰瘍性大腸炎、筋萎縮性側索硬化症を含む各種の病態動物モデルを用いて評価した。また、薬力学的相互作用について、フォルスコリン、プロスタグランジン E2、メトトレキサート及びエタネルセプトとの併用効果も評価した。

3.1.2.2. 薬物動態試験

アプレミラストの吸収、分布、代謝及び排泄について、ヒト生体試料及び毒性試験に用いた動物（マウス、ラット、ウサギ、サル）を使用して *in vitro* 及び *in vivo* にて実施した。

In vitro において、血漿タンパク結合、肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた代謝試験を実施した。アプレミラストと併用薬との薬物相互作用の可能性を評価するため、チトクローム P450 (CYP) 酵素

の同定、CYP 阻害及び誘導、各種トランスポーターの阻害及び基質としての可能性について評価した。

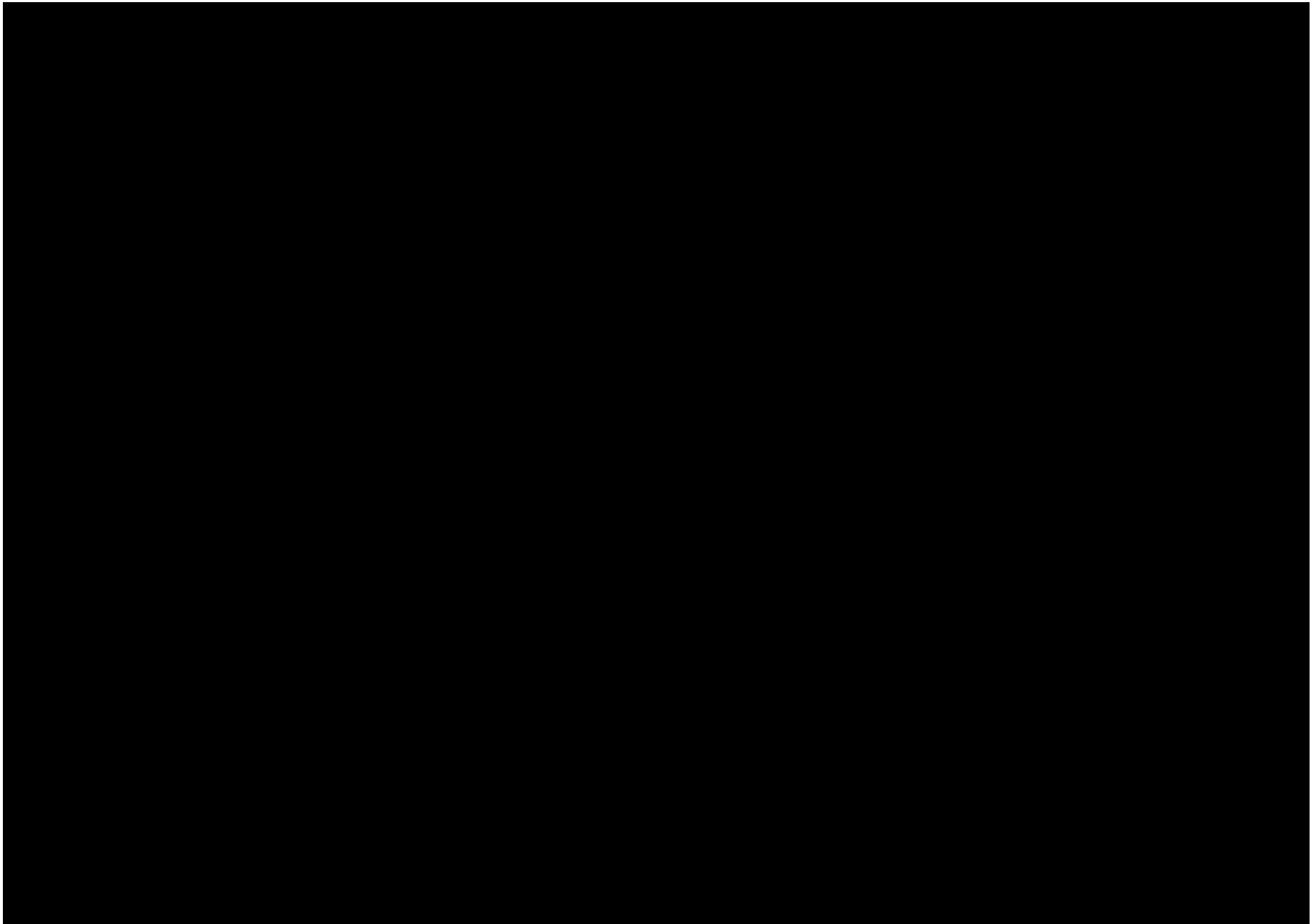
In vivo では、マウス、ラット、ウサギ、サルにおける吸収及び体内動態（ラット反復投与、妊娠ウサギを含む）、マウス組織分布、マウス、サル胎盤移行、マウス、ラット、サル尿糞排泄（マウスは胆汁排泄、乳汁排泄を含む）を評価した。生体試料中代謝物検索を実施し、代謝経路の推定及び代謝物の同定を行った。また、その他の試験として、アプレミラスト（S-エナンチオマー）の生体内における異性体変換についても評価した。

3.1.2.3. 毒性試験

アプレミラストの毒性試験として、マウス及びラットにおける単回投与毒性試験（経口及び静脈内投与）、マウスにおける 6 ヶ月までの反復経口投与毒性試験、サルにおける 12 ヶ月までの反復経口投与毒性試験、遺伝毒性試験コアバッテリー（Ames 試験、in vitro 染色体異常試験及び in vivo 小核試験）、マウス及びラットの 2 年間がん原性試験並びにその投与量設定のための 3 ヶ月間投与最大耐量検討試験、マウス及びサルにおける生殖発生毒性試験、局所刺激性試験を実施した。

安全性薬理試験では、中枢神経系、行動機能及び胃腸管内輸送並びに心血管機能及び呼吸機能に対する潜在的な作用を評価した。

安全性薬理試験及び毒性試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従って行い、全ての主要な試験は医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）に準拠して実施した。



3.2. 臨床開発の概略

臨床開発の経緯を Figure 3 に示す。

3.2.1. 外国における臨床開発の経緯

アプレミラストの最初の臨床試験は 2003 年に外国で実施した健康成人を対象とした第 1 相試験であった。合計 17 試験で健康成人被験者にアプレミラストを単回又は反復投与した時の忍容性及び薬物動態を評価した。なお、2010 年から 2011 年に外国で実施した人種間薬物動態比較試験（CC-10004-CP-018 試験）には、日本人健康成人被験者も含まれている。

尋常性乾癬適応に関しては、2005 年から局面型乾癬患者を対象とした第 2 相試験を開始し、3 試験（CC-10004-PSOR-001 試験：19 名、CC-10004-PSOR-003 試験：259 名、CC-10004-PSOR-004 試験：30 名）で有効性及び安全性を評価し、良好な結果が得られた。そこで、2008 年から後期第 2 相試験（CC-10004-PSOR-005-E-LTE 試験）を開始し、中等症～重症の局面型乾癬患者（352 名）を対象に、アプレミラスト 10 mg、20 mg、30 mg、又はプラセボを 1 日 2 回 16 週間投与の 4 群による後期第 2 相試験を実施した。その結果、主要評価項目である投与 16 週時の PASI-75（PASI: Psoriasis area and severity index; PASI スコアが投与前に比べて 75%以上減少）を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）に明らかな用量反応性が示唆され、更にアプレミラスト 10 mg 1 日 2 回投与群はプラセボ群と有意な差はなかったものの、20 mg 1 日 2 回投与群及び 30 mg 1 日 2 回投与群はいずれもプラセボ群より有意に高かった。また、いずれの用量も良好な安全性・忍容性を示した。

上述の一連の第 2 相試験の結果を踏まえて、2010 年からは第 3 相試験を開始した。全身療法の適応があった中等症～重症の局面型乾癬患者およそ 1250 名を対象とした主な第 3 相 2 試験（CC-10004-PSOR-008 試験及び CC-10004-PSOR-009 試験）において、主要評価項目である投与 16 週時の PASI-75 反応率でプラセボ群に比べて有意に高い反応率を示し、中等症及び重症の局面型乾癬に対する有効性が検証された。なお、これらの 2 試験では、16 週間のプラセボ対照投与期間後に、引き続き、30 mg 1 日 2 回 16 週間投与する維持期、PASI-75 を達成した患者の効果消失を評価するために 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回 20 週間投与する治療中止期を実施した後、更に 4 年間の長期継続投与試験を継続中である。

関節症性乾癬適応に関しては、乾癬性関節炎患者を対象として、40 mg 1 日 1 回投与、20 mg 1 日 2 回投与、又はプラセボ投与の 12 週間投与 3 群による第 2 相試験（CC-10004-PSA-001 試験）を 2007 年から開始した。その結果、主要評価項目である投与 12 週時の ACR-20（ACR: American College of Rheumatology 20% improvement criteria; ACR スコアが投与前に比べて 20%以上減少）を達成した被験者の割合（ACR20 反応率）は 40 mg 1 日 1 回投与群、20 mg 1 日 2 回投与群ともにプラセボ群より有意に高かった。一方、投与 12 週時の ACR50 反応率は 20 mg 1 日 2 回投与群ではプラセボ群より有意に高かったものの 40 mg 1 日 1 回投与群ではプラセボ群と有意な差は認められなかった。

この結果を踏まえて、乾癬性関節炎患者およそ 2000 名を対象として、20 mg、30 mg、又はプラセボの 1 日 2 回 24 週間投与による、主な第 3 相 4 試験（CC-10004-PSA-002 試験、CC-10004-PSA-003 試験、CC-10004-PSA-004 試験、CC-10004-PSA-005 試験）を実施した。その結果、主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 反応率で、20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与のいずれにおいても、プラセボに比べて有意に高い反応率を示し、乾癬性関節炎に対する有効性が検証された。なお、これらの 4 試験では、24 週間のプラセボ対照投与期間に続いて、長期継続投与試験（28 週+4 年）を継続中である。

アプレミラストは、これまでに、一連の外国臨床試験では、少なくとも 52 週間にわたり長期投与されたおよそ 2000 名を含む 4000 名以上に投与されている。よくみられた有害事象は、下痢、悪心、

頭痛（緊張性頭痛を含む）及び上気道感染であった。それらの多くは、軽度又は中等度の事象で、投与期間中に消失しており、アプレミラストの良好な安全性が確認された。

外国では、以上の臨床試験を経て、米国で、乾癬性関節炎及び局面型乾癬について、それぞれ 2014 年 3 月及び 2014 年 9 月に承認された。また、2015 年 1 月に欧州においても同様に承認された。外国では、現在までに 36 カ国で承認されている。

3.2.2. 国内における臨床開発の経緯

国内における臨床試験の開始に先立ち、2010 年から 2011 年にかけて外国で実施した日本人、中国人及び白人の健康成人被験者を対象とした薬物動態比較試験（CC-10004-CP-018 試験）において、アプレミラスト 20 mg、40 mg 単回経口投与時の薬物動態及び忍容性を評価した。その結果、AUC は日本人と中国人では白人よりもやや低く、 C_{max} は 20 mg 投与で日本人が白人よりもやや高い傾向が認められた。しかし、これらの差異は、日本人と白人で用量調整を必要とするものではないと結論された。

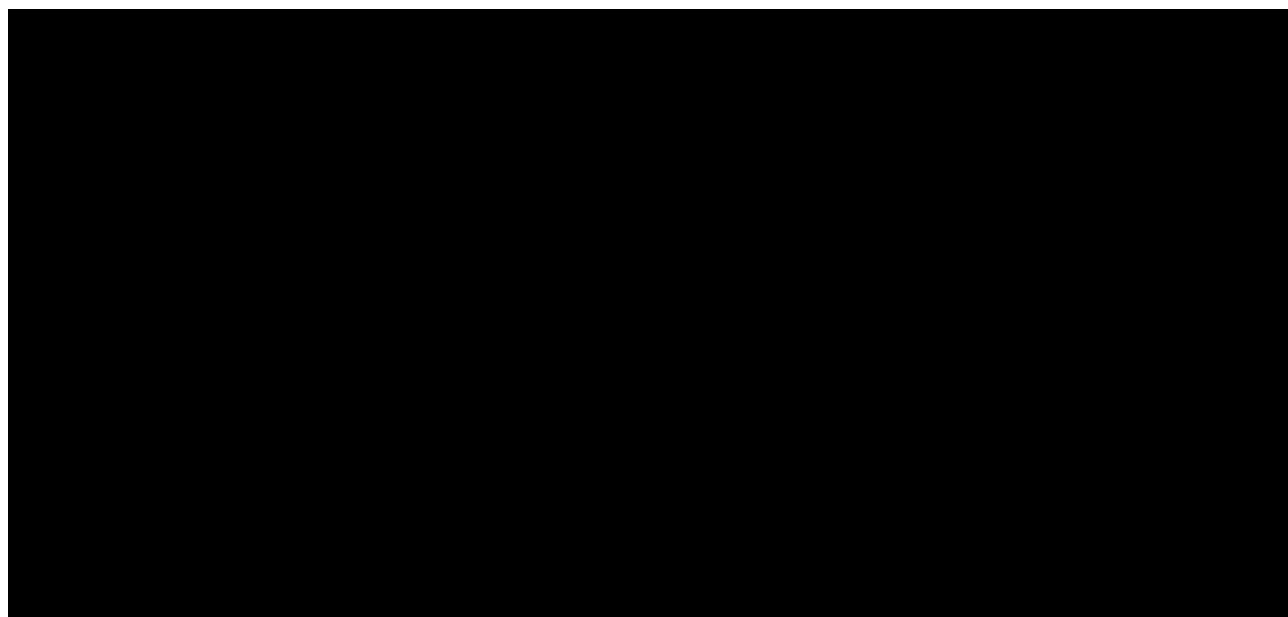
この結果を踏まえて、外国第 3 相試験データの日本人集団への外挿可能性を評価すべく、米国及びカナダで実施された外国後期第 2 相試験（CC-10004-PSOR-005-E-LTE 試験）をブリッジング対象の試験として定義して、ブリッジング試験として国内後期第 2 相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）を 2013 年から開始した。その結果、日本人局面型乾癬患者 254 名で実施した国内後期第 2 相試験において、主要評価項目である投与 16 週時の PASI-75 及び主要な副次評価項目で外国後期第 2 相試験と同様な効果が認められ、有効性の類似性が確認された。また、薬物動態及び安全性プロファイルについても両試験で著しい差異はなく、日本人患者においても良好な忍容性が確認された。以上より、外国の主要な第 3 相試験データを日本人集団に外挿して評価できると結論した。なお、国内後期第 2 相試験では、5 名の乾癬性関節炎症状を有する被験者が含まれており、それらの被験者では、アプレミラスト投与により関節炎の疾患活動性に関する評価で改善効果が認められた。なお、国内後期第 2 相試験では、プラセボ対照期間に続いて、長期継続投与が行われ、日本人被験者で 40 週間投与までの有効性及び安全性が確認された。

3.2.3. 規制当局の助言

国内開発計画の立案に先立ち [REDACTED] について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）から対面助言を得るべく、20 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月に [REDACTED] 相談を実施した（受付日・番号：平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日・[REDACTED]）。

その結果 [REDACTED]

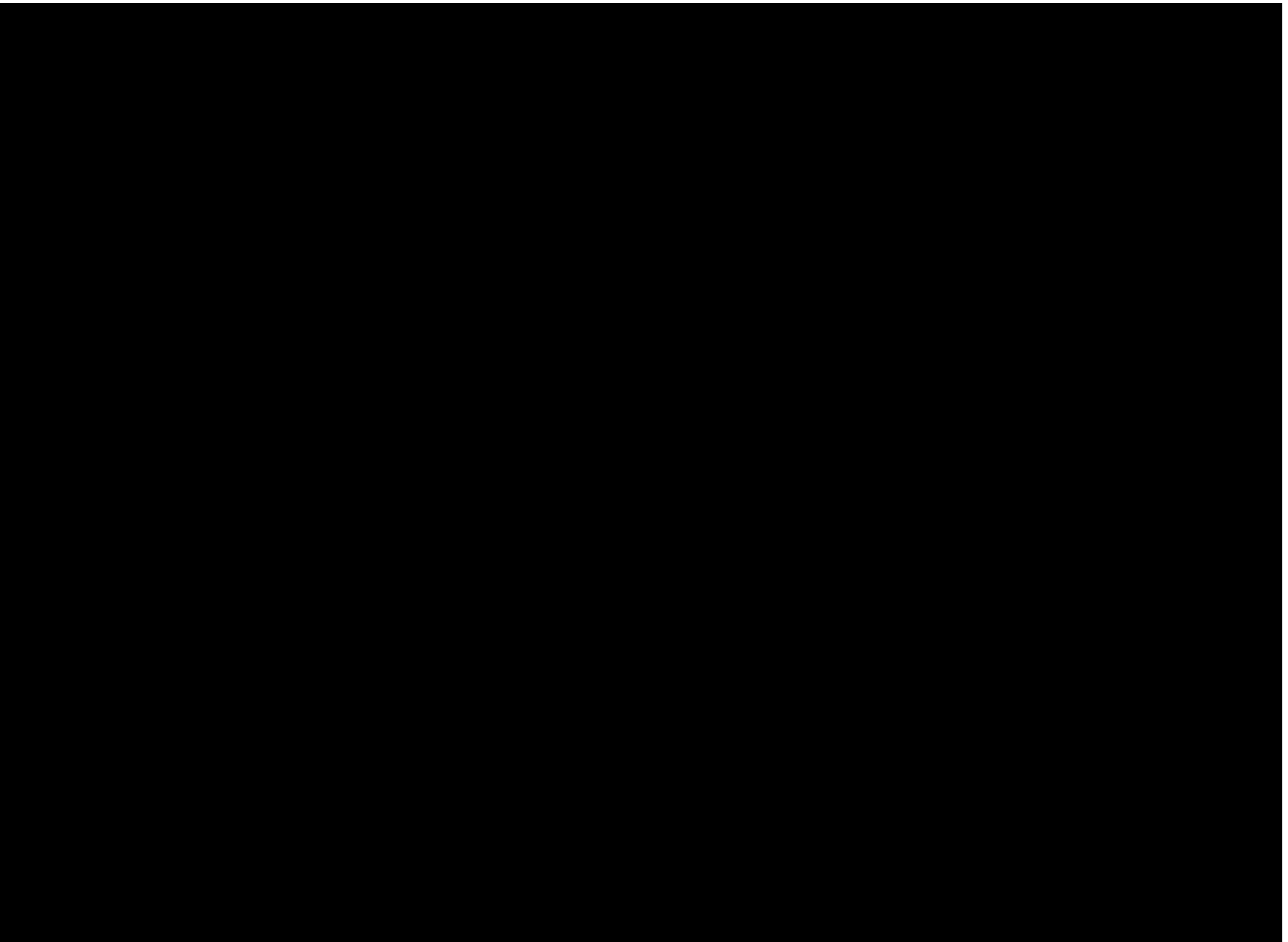
[REDACTED] と助言された。なお、これに加えて、承認申請に関わる事項として、以下のその他の助言があった。



3.2.4. 進行中の試験及び今後予定される開発計画

国内では、アトピー性皮膚炎及びベーチェット病の適応について以下の臨床試験を実施中である。

- 中等症～重症のアトピー性皮膚炎を有する被験者を対象としてアプレミラストの有効性及び安全性を評価することを目的とする、第2相、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（CC-10004-AD-001 試験）（治験計画届出日：2014年10月3日）
- 活動性ベーチェット病を有する被験者を対象としてアプレミラストの有効性及び安全性を評価することを目的とする、多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較投与期及びその後の実薬継続投与期による第3相試験（CC-10004-BCT-002 試験）（治験計画届出日：2015年2月10日）



4. 本剤の特徴及び有用性

4.1. 非臨床試験結果からみた特徴及び有用性

アプレミラストでは、以下の特徴的な薬理作用を示すことが確認されている。

In vitro 薬理試験

- cAMP の加水分解により測定した PDE4 の酵素活性に対して、強力かつ選択的な阻害作用を示した。
- ヒト由来精製 T 細胞において、IL-17 をはじめとするさまざまな炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した。
- ヒト末梢血単核球細胞（HPBMC）において、TNF- α をはじめとするさまざまなエンドトキシン誘発性の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した。その一方で、抗炎症サイトカインである IL-10 の産生を増加させた。

In vivo 薬理試験

- ヒト皮膚／乾癬 NK 細胞を異種移植した Beige-重症複合免疫不全マウスモデルにおいて、表皮の異常肥厚・増生を顕著に抑制して、乾癬病変組織を減少させ、病変組織における TNF- α 、ヒト白血球抗原-DR（HLA-DR）細胞間接着分子-1（ICAM-1）の発現を低下させた。
- 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 マウスのリウマチ病態モデルにおいて、症状スコアの著明な改善と用量依存的な正常関節構造の維持効果が認められた。

以上のごとく、アプレミラストは、炎症誘発性／抗炎症性伝達因子のネットワークを細胞内で調節する PDE4 を阻害することで細胞内の cAMP レベルを上昇させ、IL-17、TNF- α 、IL-23 をはじめとする炎症性サイトカインの産生を抑制し、乾癬などのさまざまな炎症性免疫性疾患での炎症反応を抑制することができる新規の薬物である。

4.2. 臨床試験結果からみた特徴及び有用性

4.2.1. 臨床試験結果からみたベネフィット

局面型乾癬及び乾癬性乾癬炎患者を対象とした臨床第 3 相試験で、主要評価項目、主な副次評価項目を含む一連の有効性評価指標で臨床的に意義のある改善が示され、尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する治療で、それぞれ、以下のベネフィットが期待できる。

【尋常性乾癬】

速やかな効果の発現

PASI スコア（PASI-75 反応率を含む）、医師による静的全般評価（sPGA スコア）、そう痒 VAS（Visual Analog Scale）をはじめとする主要な臨床評価指標で、アプレミラスト投与による効果は速やかに認められ、投与開始後 2 週までに臨床的に意義のある改善が認められた。

効果の持続

PASI スコア、sPGA スコアで、アプレミラスト投与による治療効果が投与 16 週までに最大となり、その効果は少なくとも投与 52 週時まで維持されていることが確認された。

治療が困難な乾癬病変部位における効果及び QOL の改善

中等症～重症の局面型乾癬に関連する自他覚症状の改善に加え、爪及び頭皮等の治療が困難な部位に対する効果が示された。

また、皮膚の状態に関するアンケート（DLQI）により評価される疾患関連の QOL でも有意な改善が確認された。

【関節症性乾癬】

アプレミラスト単独投与又は低分子 DMARD との併用投与のいずれでも活動性の関節炎症状を改善する。この効果は、低分子又は生物学的 DMARD の前治療歴に関わらず示される。

modified ACR20 を達成した被験者の割合（ACR 20 反応率）は、投与 16 週時でプラセボ投与に比べて有意に高く、臨床的に意義のある効果が確認された。この結果は、第 3 相 4 試験で検証された。

また、この効果は、罹病期間などの疾患特性や低分子又は生物学的 DMARD の前治療歴に関わらず、一貫して示された。

身体機能の改善

身体障害評価指標である Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）スコアは、投与 16 週時にプラセボ投与より有意に改善し、臨床的に意義のある効果が確認された。この結果は、第 3 相 4 試験で検証された。

また、SF-36 v2 身体機能ドメインスコアも、投与 16 週時及び 24 週時にプラセボ投与より有意に改善し、臨床的に意義のある効果が確認された。

関節症性乾癬での乾癬皮膚症状の改善

乾癬病変の体表面積に対する割合（BSA）に著明な改善が認められ、特に PASI-75 を達成した被験者の割合（PASI-75 反応率）は、投与 16 週時及び投与 24 週時でプラセボ投与より有意に高く、臨床的に意義のある効果が確認された。

さまざまな疾患活動性指標及び QOL の改善

関節炎の活動性評価指標である 28-joint Disease Activity Score [DAS28（CRP）スコア] は投与 16 週時で著明に改善し、臨床的に意義のある効果が確認された。また、DAS28（CRP）スコア 2.6 未満として定義される寛解率でも、同様に、臨床的に意義のある効果が確認された。これらの結果は、第 3 相 4 試験で検証された。

乾癬性関節炎反応基準（PsARC）で投与 16 週時で著明な改善が認められ、臨床的に意義のある効果が確認された。

また、腱付着部症又は指炎を有する患者では、マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア（MASES）及び指炎重症度スコアの改善が認められ、これらの結果は、第 3 相 4 試験で検証された。

SF-36 v2 の PCS スコア（身体的側面の QOL サマリースコア）及び疲労感の機能評価スケールである FACIT-Fatigue スコアは投与 16 週時で著明に改善し、これらの結果は、第 3 相 4 試験で検証された。

効果の持続

ACR 20 や HAQ-DI スコアを含むさまざまな臨床評価指標で、52 週間投与までそれらの改善効果が維持することが確認された。

これまでに、臨床試験では、52 週間以上投与された約 2000 名を含む 4000 名以上に投与され、良好な安全性プロファイルが確認されており、長期間にわたり継続したアプレミラストによる治療が可能である。

発現する有害事象は、多くが軽度から中等度の事象である。

アプレミラスト投与で発現割合が高かった有害事象は下痢、悪心、頭痛、上気道感染及び鼻咽頭炎等であった。これらの有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、投与期間中に回復した。

重篤な有害事象の発現割合は 4%未満であり、プラセボ投与と同程度であった。

臨床試験で認められた臨床検査値異常変動の発現はプラセボ投与と同程度であり、アプレミラスト投与期間中、特に注意して定期的にモニタリングが必要と考えられる臨床検査項目はなかった。同様に、バイタルサイン及び心電図データでも、安全性が懸念されるような重大な異常変動は認められなかった。

低い有害事象発現に伴う中止率

有害事象により投与を中止した被験者の割合は低かった（6.3%）。なお、発現割合が高かった投与中止に至った有害事象は悪心、下痢及び頭痛であったが、いずれも頻度は 2%未満であった。

腎毒性、骨髄抑制、腫瘍発症や重篤な感染症（日和見感染を含む）発症リスクの増加はなく、長期投与でも良好な安全性を示す。

既存の全身療法では、しばしば重大な有害事象及び用量制限毒性として、悪性腫瘍及び重篤な感染関連事象のリスク増加、骨髄抑制、肝毒性、腎毒性などを発現することが知られており、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の長期的な治療管理を困難にすることがある。アプレミラストでは、既存の全身療法で安全性上の問題とされている腎毒性、骨髄抑制、腫瘍発症や重篤な感染症（日和見感染を含む）などの発症リスク増加は認められず、長期投与でも良好な安全性が示されている。

4.2.2. 臨床試験結果からみたリスク

アプレミラストの作用機序及び非臨床データ、PDE 阻害作用を有する他の薬物で着目されている副作用、既存の全身療法で知られている安全性上の問題、並びに乾癬及び関節症性乾癬に併発することがある疾患や症状等の要素を踏まえて、注目すべき有害事象を選定し、安全性上のリスクを評価した。注目すべき有害事象は、心血管系事象、悪性腫瘍、重篤な感染症（日和見感染を含む）、結核、胃腸障害事象（下痢及び悪心）、精神障害（うつ病及び自殺傾向）、血管炎、頭痛（緊張性頭痛を含む）及び体重変化等であった。

その結果、うつ病、血管炎、重篤な感染（日和見感染を含む）、心血管事象、並びに悪性腫瘍について、アプレミラスト投与によるリスク増加は認められなかった。

また、その他の SMQ/SCQ 解析の結果、アプレミラストの長期間の使用に伴う肝臓又は腎臓を含む主な臓器に対する毒性は認められなかった。

以上の結果、以下については、アプレミラスト使用に際して注意喚起を行う計画である。

過敏症

外国臨床試験で過敏症及び再投与によるその再発が1名で報告されており、アナフィラキシー反応の発現が2名で報告されている。なお、国内臨床試験では過敏症は認められなかった。以上より、添付文書で、アプレミラスト又は構成成分に対する過敏症の既往を有する患者に対しては投与禁忌とする。

体重減少

外国臨床第3相試験の併合解析で、アプレミラスト投与では、投与前に比べて5%超の体重減少が認められた被験者の割合がプラセボ投与時より高く、体重減少の有害事象の発現割合は0.9%であった。なお、国内臨床試験（CC-10004-PSOR-011 試験）では1名（0.8%）に発現した。また、投与前に比べて5%超の体重減少が認められた症例の割合は、アプレミラスト投与でプラセボ投与より高かった。

以上より、添付文書では、「重要な基本的な注意」として体重減少について注意喚起する。

妊婦への投与について

アプレミラストでは、これまでに妊婦を対象とした体系的な臨床試験は実施されておらず、妊娠中の影響については不明である。添付文書には「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」として、注意喚起する計画である。

4.3. 本剤の臨床上の位置づけ

尋常性乾癬及び関節症性乾癬は長期間の治療を要する慢性的な炎症性疾患であり、中等症～重症の患者では全身療法が推奨されている。現在、国内で承認されている全身療法としては、レチノイド製剤のエトレチナート、シクロスポリン、TNF- α 阻害薬のインフリキシマブ及びアダリムマブ、抗 IL-12/23 抗体のウスチキヌマブ、並びにヒト型抗ヒト IL-17A モノクローナル抗体のセクキヌマブがある。また、関節症性乾癬に対しては、これらの全身療法に加えて非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）やメトトレキサート及びサラゾスルファピリジンのような疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）も使用されている。しかし、腎毒性、骨髄抑制、肝毒性、催奇形性、腫瘍発現や感染症発症のリスク増加等のさまざまな安全性上の問題がある薬剤が多い。このような状況下で安全性の懸念が少なく、長期投与での忍容性が良好で、かつ有効な新たな全身療法が求められている。

アプレミラストは、これまでの臨床試験の結果、良好な安全性プロファイルを示しており、かつ経口投与できる薬物で、上述の医療ニーズに答えることができる薬物となることが期待される。

以上より、アプレミラストは、尋常性乾癬の治療では、全身療法の適応がある患者で、局所療法が不適と判断された患者、又は、局所療法で十分な効果が得られなかった患者に投与する新たな全身療法として位置づけることができると考える。また、関節症性乾癬では、全身療法の適応があるあらゆる患者で本剤が使用されることを想定している。

5. 本承認申請に用いる臨床データパッケージ構成及び予定する効能効果

以上の経緯を踏まえて、このたび、尋常性乾癬及び関節症性乾癬について、以下の効能・効果及び用法・用量で製造販売承認申請を行うに至った。

【効能・効果】											
局所療法が不適と判断された、又は、局所療法で十分な効果が得られなかった尋常性乾癬 関節症性乾癬											
【用法・用量】											
通常、成人には下記表に示す用量漸増スケジュールにしたがい経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして30 mgを1日2回、朝夕に経口投与する。											
用量漸増スケジュール											
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	
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg	

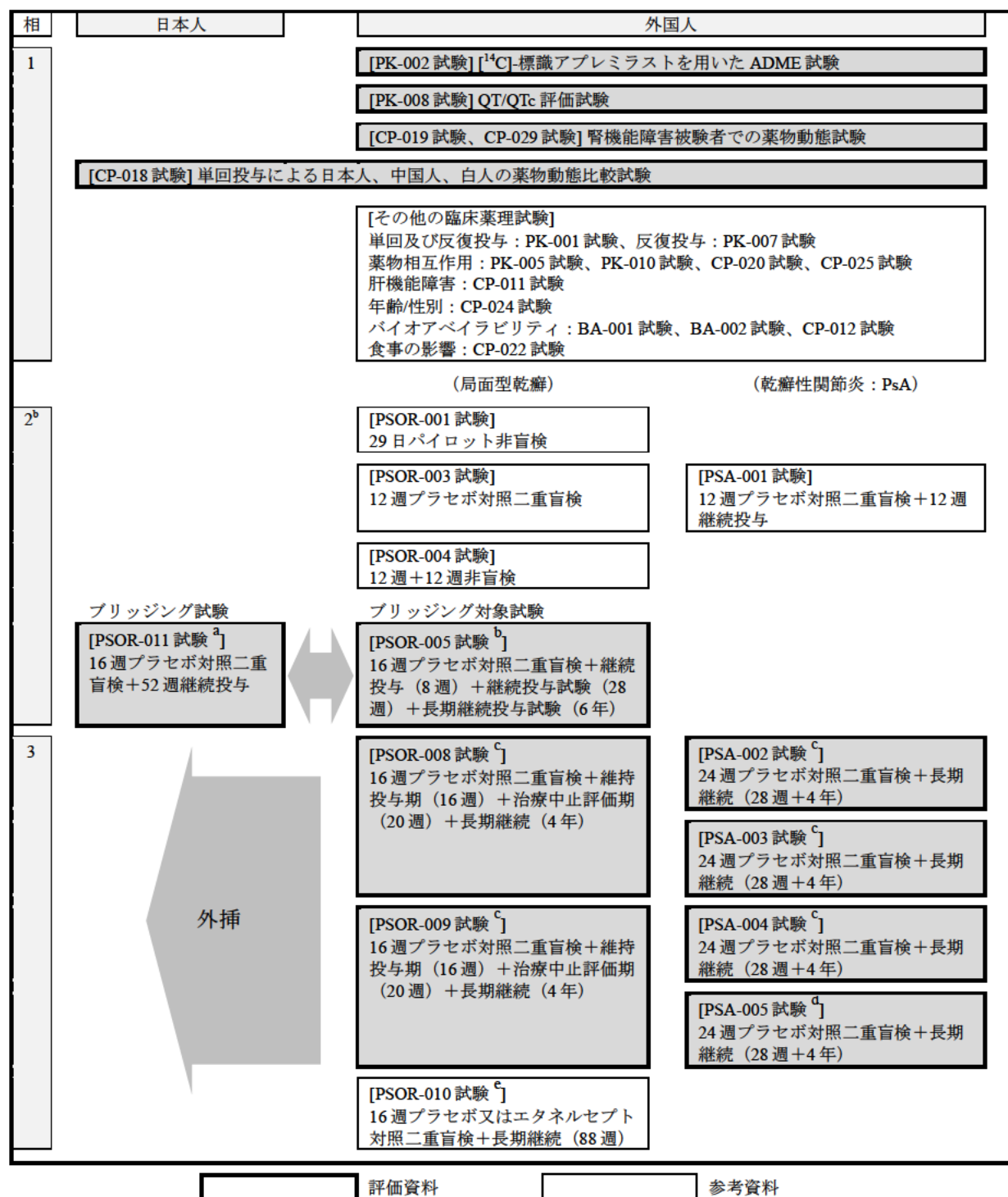
本申請では、先述のごとく、日本人、中国人及び白人の健康成人を対象とした薬物動態比較試験（CC-10004-CP-018 試験）、国内 CC-10004-PSOR-011 試験と外国 CC-10004-PSOR-005 試験結果の比較から外国臨床試験データの日本人への外挿は可能と判断し、以下の試験で本申請の臨床データパッケージを構成する（Figure 4）。

尋常性乾癬適応の評価資料は、局面型乾癬を対象とした、国内後期第2相試験（CC-10004-PSOR-011 試験、なお、5名の乾癬性関節炎症状を有する被験者を含む）、外国後期第2相試験（CC-10004-PSOR-005 試験）及び外国第3相試験（CC-10004-PSOR-008 試験、CC-10004-PSOR-009 試験）とした。

関節症性乾癬適応の評価資料は、外国で実施された乾癬性関節炎を対象とした第3相試験（CC-10004-PSA-002 試験、CC-10004-PSA-003 試験、CC-10004-PSA-004 試験、CC-10004-PSA-005 試験）とした。

さらに、臨床薬理試験のうち日本人、中国人及び白人の健康成人を対象とした薬物動態比較試験（CC-10004-CP-018 試験）、 ^{14}C -標識アプレミラストを用いた ADME 試験（CC-10004-PK-002 試験）、QT/QTc 評価試験（CC-10004-PK-008 試験）並びに腎障害患者での薬物動態試験（CC-10004-CP-019 試験及び CC-10004-CP-029 試験）を評価資料とした。

Figure 4 アプレミラストの尋常性乾癬・関節症性乾癬適応の承認申請臨床データパッケージ



各試験番号には「CC-10004-」が先頭に付くが、図中では省略した。

表中の試験以外に、局面型乾癬及び乾癬性関節炎以外の疾患を対象とした CC-10004-RA-002 試験（関節リウマチ、第 2 相）、CC-10004-BCT-001 試験（ベーチェット病、第 2 相）、CC-10004-ASTH-001 試験（喘息、第 2 相）を参考資料として含む。

^a最終被験者の 40 週時点でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書。

^b88 週でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書。

^d24 週でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書。

^c52 週でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書。

^e16 週でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書。

TABLE OF CONTENTS

1.	外国における使用状況等に関する資料.....	2
1.1.	米国添付文書の原文及び和訳.....	3
1.2.	欧州製品概要の原文及び和訳.....	28
1.3.	企業中核データシートの原文.....	70

LIST OF TABLES

Table 1	外国における承認状況（2015 年 12 月現在）	2
---------	---------------------------------	---

1. 外国における使用状況等に関する資料

アプレミラストの外国における承認及び発売状況は、Table 1 のとおりである。2015 年 12 月現在、米国、カナダ、欧州を含む 36 カ国で承認されている。

Table 1 外国における承認状況（2015 年 12 月現在）

国名	申請年月日（申請適応症）	承認年月日	発売年月
米国	2013 年 3 月 21 日（関節症性乾癬）	2014 年 3 月 21 日	2014 年 4 月
	2013 年 9 月 23 日（乾癬）	2014 年 9 月 23 日	2014 年 9 月
カナダ	2013 年 4 月 18 日（関節症性乾癬）	2015 年 6 月 11 日	2015 年 6 月
	2013 年 11 月 12 日（乾癬）	2014 年 11 月 12 日	2014 年 11 月
欧州*	2013 年 11 月 29 日（乾癬、関節症性乾癬）	2015 年 1 月 15 日	---
アイルランド*	---	---	---
イタリア*	---	---	---
英国*	---	---	2015 年 9 月
エストニア*	---	---	---
オランダ*	---	---	2015 年 10 月
オーストリア*	---	---	2015 年 10 月
キプロス*	---	---	---
ギリシャ*	---	---	---
クロアチア*	---	---	---
スウェーデン*	---	---	2015 年 7 月
スペイン*	---	---	---
スロバキア*	---	---	---
スロベニア*	---	---	---
チェコ*	---	---	---
デンマーク*	---	---	---
ドイツ*	---	---	---
ハンガリー*	---	---	---
フィンランド*	---	---	---
ブルガリア*	---	---	---
フランス*	---	---	---
ベルギー*	---	---	---
ポーランド*	---	---	---
ポルトガル*	---	---	---
マルタ*	---	---	---
ラトビア*	---	---	---
リトアニア*	---	---	---
ルクセンブルク*	---	---	---
ルーマニア*	---	---	---
アイスランド	2013 年 11 月 29 日（乾癬、関節症性乾癬）	2015 年 2 月 5 日	---
イスラエル	2014 年 7 月 22 日（乾癬、関節症性乾癬）	2015 年 6 月 21 日	---
オーストラリア	2014 年 3 月 3 日（乾癬、関節症性乾癬）	2015 年 3 月 12 日	---
スイス	2014 年 3 月 17 日（乾癬、関節症性乾癬）	2015 年 7 月 21 日	2015 年 9 月
ノルウェー	2013 年 11 月 29 日（乾癬、関節症性乾癬）	2015 年 1 月 30 日	---
リヒテンシュタイン	2013 年 11 月 29 日（乾癬、関節症性乾癬）	2015 年 1 月 15 日	---

：欧州で中央審査方式による承認審査が行われた 国については、申請年月日及び承認年月日は同一で、日付は「欧州」として示した。

承認を取得した米国及び欧州の添付文書として、米国添付文書（US Prescribing Information）及びその和訳を 1.1 に、欧州製品概要（EU Summary of Product Characteristics）及びその和訳を 1.2 に、企業中核データシート（Company Core Data Sheet）を 1.3 に示す。

1.1. 米国添付文書の原文及び和訳

米国添付文書（US Prescribing Information）の原文及びその和訳を以下に示す。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use OTEZLA safely and effectively. See full prescribing information for OTEZLA.

OTEZLA® (apremilast) tablets, for oral use
Initial US Approval: 2014

RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1 2)	09/2014
Dosage and Administration (2 1)	09/2014
Warnings and Precautions (5 1, 5 2)	09/2014

INDICATIONS AND USAGE

OTEZLA, an inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4), is indicated for the treatment of:

- Adult patients with active psoriatic arthritis (1 1)
- Patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy (1 2)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- To reduce risk of gastrointestinal symptoms, titrate to recommended dose of 30 mg twice daily according to the following schedule (2 1)
 - Day 1: 10 mg in morning
 - Day 2: 10 mg in morning and 10 mg in evening
 - Day 3: 10 mg in morning and 20 mg in evening
 - Day 4: 20 mg in morning and 20 mg in evening
 - Day 5: 20 mg in morning and 30 mg in evening
 - Day 6 and thereafter: 30 mg twice daily
- **Dosage in Severe Renal Impairment:**
 - Recommended dose is 30 mg once daily (2 2)
 - For initial dosage titration, titrate using only morning schedule listed in Table 1 and skip afternoon doses (2 2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Tablets: 10 mg, 20 mg, 30 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to apremilast or any excipients in formulation (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- **Depression:** Advise patients, their caregivers, and families to be alert for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or other mood changes and if such changes occur to contact their healthcare provider. Carefully weigh risks and benefits of treatment with OTEZLA in patients with a history of depression and/or suicidal thoughts or behavior (5 1)
- **Weight Decrease:** Monitor weight regularly. If unexplained or clinically significant weight loss occurs, evaluate weight loss and consider discontinuation of OTEZLA (5 2)
- **Drug Interactions:** Use with strong cytochrome P450 enzyme inducers (e.g., rifampin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) is **not** recommended because loss of efficacy may occur (5 3, 7 1)

ADVERSE REACTIONS

- **Psoriatic Arthritis:** The most common adverse reactions (≥5%) are diarrhea, nausea, and headache (6 1)
- **Psoriasis:** The most common adverse reactions (≥5%) are diarrhea, nausea, upper respiratory tract infection, and headache, including tension headache (6 1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Celgene Corporation at 1-888-423-5436 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Severe Renal Impairment: Increased systemic exposure of OTEZLA has been observed; reduction in dose to 30 mg once daily is recommended (2 2, 8 6)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 12/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1	INDICATIONS AND USAGE
	1 1 Psoriatic Arthritis
	1 2 Psoriasis
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
	2 1 Dosage in Psoriatic Arthritis and Psoriasis
	2 2 Dosage Adjustment in Patients with Severe Renal Impairment
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
	5 1 Depression
	5 2 Weight Decrease
	5 3 Drug Interactions
6	ADVERSE REACTIONS
	6 1 Clinical Trials Experience
7	DRUG INTERACTIONS
	7 1 Strong CYP450 Inducers
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS
	8 1 Pregnancy
	8 3 Nursing Mothers
	8 4 Pediatric Use
	8 5 Geriatric Use
	8 6 Renal Impairment
	8 7 Hepatic Impairment

10	OVERDOSAGE
11	DESCRIPTION
12	CLINICAL PHARMACOLOGY
	12 1 Mechanism of Action
	12 3 Pharmacokinetics
13	NONCLINICAL TOXICOLOGY
	13 1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14	CLINICAL STUDIES
	14 1 Psoriatic Arthritis
	14 2 Psoriasis
16	HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17	PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION**1 INDICATIONS AND USAGE****1.1 Psoriatic Arthritis**

OTEZLA is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis.

1.2 Psoriasis

OTEZLA is indicated for the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**2.1 Dosage in Psoriatic Arthritis and Psoriasis**

The recommended initial dosage titration of OTEZLA from Day 1 to Day 5 is shown in Table 1. Following the 5-day titration, the recommended maintenance dosage is 30 mg twice daily taken orally starting on Day 6. This titration is intended to reduce the gastrointestinal symptoms associated with initial therapy.

OTEZLA can be administered without regard to meals. Do not crush, split, or chew the tablets.

Table 1: Dosage Titration Schedule

Day 1	Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6 & thereafter	
AM	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

2.2 Dosage Adjustment in Patients with Severe Renal Impairment

OTEZLA dosage should be reduced to 30 mg once daily in patients with severe renal impairment (creatinine clearance (CL_{Cr}) of less than 30 mL per minute estimated by the Cockcroft–Gault equation) [*see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)*]. For initial dosage titration in this group, it is recommended that OTEZLA be titrated using only the AM schedule listed in Table 1 and the PM doses be skipped.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

OTEZLA is available as diamond shaped, film coated tablets in the following dosage strengths:

- 10-mg pink tablet engraved with “APR” on one side and “10” on the other side
- 20-mg brown tablet engraved with “APR” on one side and “20” on the other side
- 30-mg beige tablet engraved with “APR” on one side and “30” on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

OTEZLA is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to apremilast or to any of the excipients in the formulation [see *Adverse Reactions* (6.1)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Depression

Treatment with OTEZLA is associated with an increase in adverse reactions of depression. Before using OTEZLA in patients with a history of depression and/or suicidal thoughts or behavior prescribers should carefully weigh the risks and benefits of treatment with OTEZLA in such patients. Patients, their caregivers, and families should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or other mood changes, and if such changes occur to contact their healthcare provider. Prescribers should carefully evaluate the risks and benefits of continuing treatment with OTEZLA if such events occur.

Psoriatic arthritis: During the 0 to 16 week placebo-controlled period of the 3 controlled clinical trials, 1.0% (10/998) of subjects treated with OTEZLA reported depression or depressed mood compared to 0.8% (4/495) treated with placebo. During the clinical trials, 0.3% (4/1441) of subjects treated with OTEZLA discontinued treatment due to depression or depressed mood compared with none in placebo treated subjects (0/495). Depression was reported as serious in 0.2% (3/1441) of subjects exposed to OTEZLA, compared to none in placebo-treated subjects (0/495). Instances of suicidal ideation and behavior have been observed in 0.2% (3/1441) of subjects while receiving OTEZLA, compared to none in placebo treated subjects (0/495). In the clinical trials, 2 subjects who received placebo committed suicide compared to none in OTEZLA-treated subjects.

Psoriasis: During the 0 to 16 week placebo-controlled period of the 3 controlled clinical trials, 1.3% (12/920) of subjects treated with OTEZLA reported depression compared to 0.4% (2/506) treated with placebo. During the clinical trials, 0.1% (1/1308) of subjects treated with OTEZLA discontinued treatment due to depression compared with none in placebo-treated subjects (0/506). Depression was reported as serious in 0.1% (1/1308) of subjects exposed to OTEZLA, compared to none in placebo-treated subjects (0/506). Instances of suicidal behavior have been observed in 0.1% (1/1308) of subjects while receiving OTEZLA, compared to 0.2% (1/506) in placebo-treated subjects. In the clinical trials, one subject treated with OTEZLA attempted suicide while one who received placebo committed suicide.

5.2 Weight Decrease

During the controlled period of the studies in psoriatic arthritis (PsA), weight decrease between 5%-10% of body weight was reported in 10% (49/497) of subjects treated with OTEZLA 30 mg twice daily compared to 3.3% (16/495) treated with placebo [*see Adverse Reactions (6.1)*].

During the controlled period of the trials in psoriasis, weight decrease between 5%-10% of body weight occurred in 12% (96/784) of subjects treated with OTEZLA compared to 5% (19/382) treated with placebo. Weight decrease of $\geq 10\%$ of body weight occurred in 2% (16/784) of subjects treated with OTEZLA 30 mg twice daily compared to 1% (3/382) subjects treated with placebo.

Patients treated with OTEZLA should have their weight monitored regularly. If unexplained or clinically significant weight loss occurs, weight loss should be evaluated, and discontinuation of OTEZLA should be considered.

5.3 Drug Interactions

Co-administration of strong cytochrome P450 enzyme inducer, rifampin, resulted in a reduction of systemic exposure of apremilast, which may result in a loss of efficacy of OTEZLA. Therefore, the use of cytochrome P450 enzyme inducers (e.g., rifampin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) with OTEZLA is not recommended [*see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trial of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Psoriatic Arthritis Clinical Trials

OTEZLA was evaluated in 3 multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials [Studies PsA-1, PsA-2, and PsA-3] of similar design in adult patients with active psoriatic arthritis [*see Clinical Studies (14.1)*]. Across the 3 studies, there were 1493 patients randomized equally to placebo, OTEZLA 20 mg twice daily or OTEZLA 30 mg twice daily. Titration was used over the first 5 days [*see Dosage and Administration (2.1)*]. Placebo patients whose tender and swollen joint counts had not improved by at least 20% were re-randomized 1:1 in a blinded fashion to either OTEZLA 20 mg twice daily or 30 mg twice daily at week 16 while OTEZLA patients remained on their initial treatment. Patients ranged in age from 18 to 83 years, with an overall median age of 51 years.

The majority of the most common adverse reactions presented in Table 2 occurred within the first 2 weeks of treatment and tended to resolve over time with continued dosing. Diarrhea, headache, and nausea were the

most commonly reported adverse reactions. The most common adverse reactions leading to discontinuation for patients taking OTEZLA were nausea (1.8%), diarrhea (1.8%), and headache (1.2%). The proportion of patients with psoriatic arthritis who discontinued treatment due to any adverse reaction was 4.6% for patients taking OTEZLA 30 mg twice daily and 1.2% for placebo-treated patients.

Table 2: Adverse Reactions Reported in $\geq 2\%$ of Patients on OTEZLA 30 mg Twice Daily and $\geq 1\%$ Than That Observed in Patients on Placebo for up to Day 112 (Week 16)

Preferred Term	Placebo		OTEZLA 30 mg BID	
	Day 1 to 5 (N=495) n (%) ^c	Day 6 to Day 112 (N=490) n (%)	Day 1 to 5 (N=497) n (%)	Day 6 to Day 112 (N=493) n (%)
Diarrhea ^a	6 (1.2)	8 (1.6)	46 (9.3)	38 (7.7)
Nausea ^a	7 (1.4)	15 (3.1)	37 (7.4)	44 (8.9)
Headache	9 (1.8)	11 (2.2)	24 (4.8)	29 (5.9)
Upper respiratory tract infection ^b	3 (0.6)	9 (1.8)	3 (0.6)	19 (3.9)
Vomiting ^a	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	16 (3.2)
Nasopharyngitis ^b	1 (0.2)	8 (1.6)	1 (0.2)	13 (2.6)
Abdominal pain upper ^b	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.6)	10 (2.0)

a Of the reported gastrointestinal adverse reactions, 1 subject experienced a serious adverse reaction of nausea and vomiting in OTEZLA 30 mg twice daily; 1 subject treated with OTEZLA 20 mg twice daily experienced a serious adverse reaction of diarrhea; 1 patient treated with OTEZLA 30 mg twice daily experienced a serious adverse reaction of headache.

b Of the reported adverse drug reactions none were serious.

c n (%) indicates number of patients and percent.

Other adverse reactions reported in patients on OTEZLA in clinical studies including extension studies:

Immune system disorders: Hypersensitivity

Investigations: Weight decrease

Gastrointestinal Disorders: Frequent bowel movement, gastroesophageal reflux disease, dyspepsia

Metabolism and Nutrition Disorders: Decreased appetite*

Nervous System Disorders: Migraine

Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: Cough

Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Rash

*1 patient treated with OTEZLA 30 mg twice daily experienced a serious adverse reaction.

Psoriasis Clinical Trials

The safety of OTEZLA[®] was assessed in 1426 subjects in 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trials in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis who were candidates for phototherapy or systemic therapy. Subjects were randomized to receive OTEZLA 30 mg twice daily or placebo twice daily. Titration was used over the first 5 days [see *Dosage and Administration* (2.1)].

Subjects ranged in age from 18 to 83 years, with an overall median age of 46 years.

Diarrhea, nausea, and upper respiratory tract infection were the most commonly reported adverse reactions. The most common adverse reactions leading to discontinuation for subjects taking OTEZLA were nausea (1.6%), diarrhea (1.0%), and headache (0.8%). The proportion of subjects with psoriasis who discontinued treatment due to any adverse reaction was 6.1% for subjects treated with OTEZLA 30 mg twice daily and 4.1% for placebo-treated subjects.

Table 3: Adverse Reactions Reported in ≥1% of Subjects on OTEZLA and With Greater Frequency Than in Subjects on Placebo; up to Day 112 (Week 16)

Preferred Term	Placebo (N=506) n (%)	OTEZLA 30 mg BID (N=920) n (%)
Diarrhea	32 (6)	160 (17)
Nausea	35 (7)	155 (17)
Upper respiratory tract infection	31 (6)	84 (9)
Tension headache	21 (4)	75 (8)
Headache	19 (4)	55 (6)
Abdominal pain*	11 (2)	39 (4)
Vomiting	8 (2)	35 (4)
Fatigue	9 (2)	29 (3)
Dyspepsia	6 (1)	29 (3)
Decrease appetite	5 (1)	26 (3)
Insomnia	4 (1)	21 (2)
Back pain	4 (1)	20 (2)
Migraine	5 (1)	19 (2)
Frequent bowel movements	1 (0)	17 (2)
Depression	2 (0)	12 (1)
Bronchitis	2 (0)	12 (1)
Tooth abscess	0 (0)	10 (1)
Folliculitis	0 (0)	9 (1)
Sinus headache	0 (0)	9 (1)

* Two subjects treated with OTEZLA experienced serious adverse reaction of abdominal pain.

Severe worsening of psoriasis (rebound) occurred in 0.3% (4/1184) subjects following discontinuation of treatment with OTEZLA.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Strong CYP450 Inducers

Apremilast exposure is decreased when OTEZLA is co-administered with strong CYP450 inducers (such as rifampin) and may result in loss of efficacy [see *Warnings and Precautions (5.3) and Clinical Pharmacology (12.3)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C:

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.

Risk Summary

Adequate and well-controlled studies with OTEZLA have not been conducted in pregnant women. In animal embryo-fetal development studies, the administration of apremilast to 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. In mice, there were no apremilast induced malformations up to exposures 4.0-times the MRHD. The incidences of malformations and pregnancy loss in human pregnancies have not been established for OTEZLA. However, all pregnancies, regardless of drug exposure, have a background rate of 2% to 4% for major malformations, and 15% to 20% for pregnancy loss. OTEZLA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Clinical Considerations

Labor or delivery

The effects of OTEZLA on labor and delivery in pregnant women are unknown. In mice, dystocia was noted at doses corresponding to ≥ 4.0 -times the MRHD (on an AUC basis at doses ≥ 80 mg/kg/day) of apremilast.

Animal Data

Monkey embryo-fetal development: In an embryo-fetal developmental study, 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 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.

Mouse embryo-fetal development: In an embryo-fetal development study, 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, 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).

Mouse pre- and postnatal development: 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).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether OTEZLA or its metabolites are present in human milk; however apremilast was detected in milk of lactating mice. Because many drugs are present in human milk, caution should be exercised when OTEZLA is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric use

The safety and effectiveness of OTEZLA in pediatric patients less than 18 years of age have not been established.

8.5 Geriatric use

Of the 1493 subjects who enrolled in Studies PsA-1, PsA-2, and PsA-3 a total of 146 psoriatic arthritis subjects were 65 years of age and older, including 19 subjects 75 years and older. No overall differences were observed in the safety profile of elderly subjects ≥ 65 years of age and younger adult subjects < 65 years of age in the clinical studies.

Of the 1257 subjects who enrolled in two placebo-controlled psoriasis trials (PSOR 1 and PSOR 2), a total of 108 psoriasis subjects were 65 years of age and older, including 9 subjects who were 75 years of age and older. No overall differences were observed in the efficacy and safety in elderly subjects ≥ 65 years of age and younger adult subjects < 65 years of age in the clinical trials.

8.6 Renal Impairment

OTEZLA pharmacokinetics were not characterized in subjects with mild (creatinine clearance of 60-89 mL per minute estimated by the Cockcroft–Gault equation) or moderate (creatinine clearance of 30-59 mL per minute estimated by the Cockcroft–Gault equation) renal impairment. The dose of OTEZLA should be reduced to 30 mg once daily in patients with severe renal impairment (creatinine clearance of less than 30 mL per minute estimated by the Cockcroft–Gault equation) [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Clinical Pharmacology (12.3)*].

8.7 Hepatic Impairment

Apremilast pharmacokinetics were characterized in subjects with moderate (Child Pugh B) and severe (Child Pugh C) hepatic impairment. No dose adjustment is necessary in these patients.

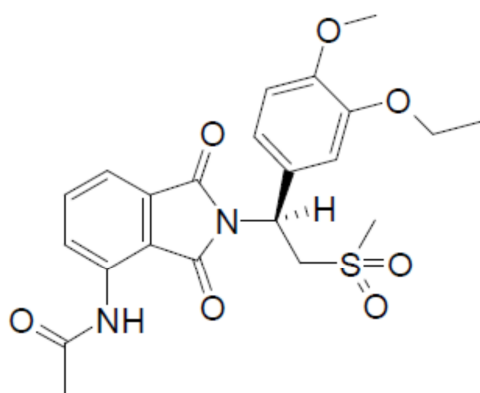
10 OVERDOSAGE

In case of overdose, patients should seek immediate medical help. Patients should be managed by symptomatic and supportive care should there be an overdose.

11 DESCRIPTION

The active ingredient in OTEZLA tablets is apremilast. Apremilast is a phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor. Apremilast is known chemically as N-[2-[(1S)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-yl]acetamide. Its empirical formula is $C_{22}H_{24}N_2O_7S$ and the molecular weight is 460.5.

The chemical structure is:



OTEZLA tablets are supplied in 10-, 20-, and 30-mg strengths for oral administration. Each tablet contains apremilast as the active ingredient and the following inactive ingredients: lactose monohydrate,

microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, iron oxide red, iron oxide yellow (20 and 30 mg only) and iron oxide black (30 mg only).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of action

Apremilast is an oral small-molecule inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4) specific for cyclic adenosine monophosphate (cAMP). PDE4 inhibition results in increased intracellular cAMP levels. The specific mechanism(s) by which apremilast exerts its therapeutic action in psoriatic arthritis patients and psoriasis patients is not well defined.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Apremilast when taken orally is absorbed with an absolute bioavailability of ~73%, with peak plasma concentrations (C_{max}) occurring at a median time (t_{max}) of ~2.5 hours. Co-administration with food does not alter the extent of absorption of apremilast.

Distribution

Human plasma protein binding of apremilast is approximately 68%. Mean apparent volume of distribution (V_d) is 87 L.

Metabolism

Following oral administration in humans, apremilast is a major circulating component (45%) followed by inactive metabolite M12 (39%), a glucuronide conjugate of O-demethylated apremilast. It is extensively metabolized in humans with up to 23 metabolites identified in plasma, urine and feces. Apremilast is metabolized by both cytochrome (CYP) oxidative metabolism with subsequent glucuronidation and non-CYP mediated hydrolysis. In vitro, CYP metabolism of apremilast is primarily mediated by CYP3A4, with minor contributions from CYP1A2 and CYP2A6.

Elimination

The plasma clearance of apremilast is about 10 L/hr in healthy subjects, with a terminal elimination half-life of approximately 6-9 hours. Following oral administration of radio-labeled apremilast, about 58% and 39% of the radioactivity is recovered in urine and feces, respectively, with about 3% and 7% of the radioactive dose recovered as apremilast in urine and feces, respectively.

Specific Populations

Hepatic Impairment: The pharmacokinetics of apremilast is not affected by moderate or severe hepatic impairment.

Renal Impairment: In 8 subjects with severe renal impairment administered a single dose of 30 mg apremilast, the AUC and Cmax of apremilast increased by approximately 88% and 42%, respectively. [See *Use in Specific Populations (8.6) and Dosage and Administration (2.2)*].

Age: A single oral dose of 30-mg apremilast was studied in young adults and elderly healthy subjects. The apremilast exposure in elderly subjects (65 to 85 years of age) was about 13% higher in AUC and about 6% higher in Cmax than in young subjects (18 to 55 years of age). [See *Use in Specific Populations (8.5)*].

Gender: In pharmacokinetic studies in healthy volunteers, the extent of exposure in females was about 31% higher and Cmax was about 8% higher than that in male subjects.

Race and Ethnicity: The pharmacokinetics of apremilast in Chinese and Japanese healthy male subjects is comparable to that in Caucasian healthy male subjects. In addition, apremilast exposure is similar among Hispanic Caucasians, non-Hispanic Caucasians, and African Americans.

Drug Interactions

In vitro data: Apremilast is not an inhibitor of CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, or CYP3A4 and not an inducer of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A4. Apremilast is a substrate, but not an inhibitor of P-glycoprotein (P-gp) and is not a substrate or an inhibitor of organic anion transporter (OAT)1 and OAT3, organic cation transporter (OCT)2, organic anion transporting polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3, or breast cancer resistance protein (BCRP).

Drug interaction studies were performed with apremilast and CYP3A4 substrates (oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate), CYP3A and P-gp inhibitor (ketoconazole), CYP450 inducer (rifampin) and frequently co-administered drug in this patient population (methotrexate).

No significant pharmacokinetic interactions were observed when 30-mg oral apremilast was administered with either oral contraceptive, ketoconazole, or methotrexate. Co-administration of the CYP450 inducer rifampin (600 mg once daily for 15 days) with a single oral dose of 30-mg apremilast resulted in reduction of apremilast AUC and Cmax by 72% and 43%, respectively [see *Warnings and Precautions (5.3) and Drug Interactions (7.1)*].

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term studies were conducted in mice and rats with apremilast to evaluate its carcinogenic potential. No evidence of apremilast-induced tumors was observed in mice at oral doses up to 8.8-times the Maximum Recommended Human Dose (MRHD) on an AUC basis (1000 mg/kg/day) or in rats at oral doses up to approximately 0.08- and 1.1-times the MRHD, (20 mg/kg/day in males and 3 mg/kg/day in females, respectively).

Apremilast tested negative in the Ames assay, in vitro chromosome aberration assay of human peripheral blood lymphocytes, and the in vivo mouse micronucleus assay.

In a fertility study of male mice, apremilast at oral doses up to approximately 3-times the MRHD based on AUC (up to 50 mg/kg/day) produced no effects on male fertility. In a fertility study of female mice, apremilast was administered at oral doses of 10, 20, 40, or 80 mg/kg/day. At doses ≥ 1.8 -times the MRHD (≥ 20 mg/kg/day), estrous cycles were prolonged, due to lengthening of diestrus which resulted in a longer interval until mating. Mice that became pregnant at doses of 20 mg/kg/day and greater also had increased incidences of early postimplantation losses. There was no effect of apremilast approximately 1.0-times the MRHD (10 mg/kg/day).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Psoriatic Arthritis

The safety and efficacy of OTEZLA was evaluated in 3 multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Studies PsA-1, PsA-2, and PsA-3) of similar design. A total of 1493 adult patients with active PsA (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) despite prior or current treatment with disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy were randomized. Patients enrolled in these studies had a diagnosis of PsA for at least 6 months. One qualifying psoriatic skin lesion of at least 2 cm in diameter was required in Study PsA-3. Previous treatment with a biologic, including TNF-blockers was allowed (up to 10% could be TNF-blocker therapeutic failures). Across the 3 studies, patients were randomly assigned to placebo (n=496), OTEZLA 20 mg (n=500), or OTEZLA 30 mg (n=497) given orally twice daily. Titration was used over the first 5 days [*see Dosage and Administration (2.1)*]. Patients were allowed to receive stable doses of concomitant methotrexate [MTX (≤ 25 mg/week)], sulfasalazine [SSZ (≤ 2 g/day)], leflunomide [LEF (≤ 20 mg/day)], low dose oral corticosteroids (equivalent to ≤ 10 mg of prednisone a day), and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) during the trial. Treatment assignments were stratified based on small-molecule DMARD use at baseline in Studies PsA-1, PsA-2 and PsA-3. There was an additional stratification of BSA $> 3\%$ with psoriasis in study PsA-3. The patients who were therapeutic failures of > 3 agents for PsA (small molecules or biologics), or > 1 biologic TNF blocker were excluded.

The primary endpoint was the percentage of patients achieving American College of Rheumatology (ACR) 20 response at Week 16. Placebo-controlled efficacy data were collected and analyzed through Week 24. Patients whose tender and swollen joint counts had not improved by at least 20% were considered non-responders at Week 16. Placebo non-responders were re-randomized 1:1 in a blinded fashion to either OTEZLA 20 mg twice daily or 30 mg twice daily following the titration schema [*see Dosage and Administration (2.1)*]. OTEZLA patients remained on their initial treatment. At Week 24, all remaining placebo patients were re-randomized to either 20 mg twice daily or 30 mg twice daily.

Patients with subtypes of PsA were enrolled across the 3 studies, including symmetric polyarthritis (62.0%), asymmetric oligoarthritis (27.0%), distal interphalangeal (DIP) joint arthritis (6.0%), arthritis mutilans (3.0%), and predominant spondylitis (2.1%). The median duration of PsA disease was 5 years. Patients received concomitant therapy with at least one DMARD (65.0%), MTX (55.0%), SSZ (9.0%), LEF (7.0%), low dose oral corticosteroids (14.0%), and NSAIDs (71.0%). Prior treatment with small-molecule DMARDs only was reported in 76.0% of patients and prior treatment with biologic DMARDs was reported in 22.0% of patients, which includes 9.0% who had failed prior biologic DMARD treatment.

Clinical Response in Patients with Psoriatic Arthritis

The percent of patients achieving ACR 20, 50 and 70 responses in Studies PsA-1, PsA-2, and PsA-3 are presented in Table 4 below. OTEZLA ± DMARDs, compared with Placebo ± DMARDs resulted in a greater improvement in signs and symptoms of psoriatic arthritis as demonstrated by the proportion of patients with an ACR 20 response at Week 16.

Table 4: Proportion of Patients With ACR Responses in Studies PsA-1, PsA-2 and PsA-3

	PsA-1		PsA-2		PsA-3	
	Placebo ± DMARDs	OTEZLA 30 mg twice daily ± DMARDs	Placebo ± DMARDs	OTEZLA 30 mg twice daily ± DMARDs	Placebo ± DMARDs	OTEZLA 30 mg twice daily ± DMARDs
N^a	N=168	N=168	N=159	N=162	N=169	N=167
<u>ACR 20</u> Week 16	19%	38% ^b	19%	32% ^b	18%	41% ^b
<u>ACR 50</u> Week 16	6%	16%	5%	11%	8%	15%
<u>ACR 70</u> Week 16	1%	4%	1%	1%	2%	4%

a N is number of randomized and treated patients.

b Statistically significantly different from placebo (p<0.05).

OTEZLA 30 mg twice daily resulted in improvement for each ACR component, compared to placebo at Week 16 in Study PsA-1 (Table 5). Consistent results were observed in Studies PsA-2 and PsA-3.

Table 5: ACR Components Mean Change from Baseline at Week 16 in Study PsA- 1

	Placebo (N*=168)	OTEZLA 30 mg twice daily (N*=168)
Number of tender joints ^a		
Sample Size	166	164
Baseline	23	23
Mean Change at Week 16	-2	-7
Number of swollen joints ^b		
Sample Size	166	164
Baseline	13	13
Mean Change at Week 16	-2	-5
Patient's assessment of pain ^c		
Sample Size	165	159
Baseline	61	58
Mean Change at Week 16	-6	-14
Patient's global assessment of disease activity ^c		
Sample Size	165	159
Baseline	59	56
Mean Change at Week 16	-3	-10
Physician's global assessment of disease activity ^c		
Sample Size	158	159
Baseline	55	56
Mean Change at Week 16	-8	-19
HAQ-DI ^d score		
Sample Size	165	159
Baseline	1.2	1.2
Mean Change at Week 16	-0.09	-0.2
CRP ^e		
Sample Size	166	167
Baseline	1.1	0.8
Mean Change at Week 16	0.1	-0.1

Mean changes from baseline are least square means from analyses of covariance.

a Scale 0-78.

b Scale 0-76.

c VAS=Visual Analog Scale; 0=best, 100=worst.

d HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire-Disability Index; 0=best, 3=worst; measures the subject's ability to perform the following: dress/groom, arise, eat, walk, reach, grip, maintain hygiene, and maintain daily activity.

e CRP = C-reactive protein; Reference range 0-0.5 mg/dL

* N reflects randomized patients; actual number of patients evaluable for each endpoint may vary by timepoint.

Treatment with OTEZLA resulted in improvement in dactylitis and enthesitis in patients with pre-existing dactylitis or enthesitis.

Physical Function Response

OTEZLA 30 mg twice daily demonstrated a greater improvement compared to placebo in mean change from baseline for the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) score at Week 16 [-0.244 vs. -

0.086, respectively; 95% CI for the difference was (-0.26, -0.06)] in Study PsA-1. The proportions of HAQ-DI responders (≥ 0.3 improvement from baseline) at Week 16 for the OTEZLA

30 mg twice daily group were 38%, compared to 27%, for the placebo group in Study PsA-1. Consistent results were observed in Studies PsA-2 and PsA-3.

14.2 Psoriasis

Two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials (Studies PSOR-1 and PSOR-2) enrolled a total of 1257 subjects 18 years of age and older with moderate to severe plaque psoriasis [body surface area (BSA) involvement of $\geq 10\%$, static Physician Global Assessment (sPGA) of ≥ 3 (moderate or severe disease), Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥ 12 , candidates for phototherapy or systemic therapy]. Subjects were allowed to use low-potency topical corticosteroids on the face, axilla and groin. Subjects with scalp psoriasis were allowed to use coal tar shampoo and/or salicylic acid scalp preparations on scalp lesions.

Study PSOR-1 enrolled 844 subjects and Study PSOR-2 enrolled 413 subjects. In both studies, subjects were randomized 2:1 to OTEZLA 30 mg BID or placebo for 16 weeks. Both studies assessed the proportion of subjects who achieved PASI-75 at Week 16 and the proportion of subjects who achieved a sPGA score of clear (0) or almost clear (1) at Week 16. Across both studies, subjects ranged in age from 18 to 83 years, with an overall median age of 46 years. The mean baseline BSA involvement was 25.19% (median 21.0%), the mean baseline PASI score was 19.07 (median 16.80), and the proportion of subjects with sPGA score of 3 (moderate) and 4 (severe) at baseline were 70.0% and 29.8%, respectively. Approximately 30% of all subjects had received prior phototherapy and 54% had received prior conventional systemic and/or biologic therapy for the treatment of psoriasis with 37% receiving prior conventional systemic therapy and 30% receiving prior biologic therapy. Approximately one-third of subjects had not received prior phototherapy, conventional systemic nor biologic therapy. A total of 18% of subjects had a history of psoriatic arthritis.

Clinical Response in Subjects with Plaque Psoriasis

The proportion of subjects who achieved PASI -75 responses, and sPGA score of clear (0) or almost clear (1), are presented in Table 6.

Table 6: Clinical Response at Week 16 in Studies PSOR-1 and PSOR-2

	Study PSOR-1		Study PSOR-2	
	Placebo	OTEZLA 30 mg BID	Placebo	OTEZLA 30 mg BID
N^a	N=282	N=562	N=137	N=274
PASI^b -75, n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
sPGA^c of Clear or Almost Clear, n (%)	11 (3.9)	122 (21.7)	6 (4.4)	56 (20.4)

a N is number of randomized and treated patients.

b PASI=Psoriasis Area and Severity Index.

c sPGA=Static Physician Global Assessment.

The median time to loss of PASI-75 response among the subjects re-randomized to placebo at Week 32 during the Randomized Treatment Withdrawal Phase was 5.1 weeks.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

OTEZLA is available as diamond-shaped, film-coated tablets in the following dosage strengths: 10-mg pink tablet engraved with “APR” on one side and “10” on the other side; 20-mg brown tablet engraved with “APR” on one side and “20” on the other side; 30-mg beige tablet engraved with “APR” on one side and “30” on the other side.

Tablets are supplied in the following strengths and package configurations

Package configuration	Tablet strength	NDC code
Bottles of 60	30 mg	59572-631-06
Two-week starter pack	13-tablet blister titration pack containing: (4) 10-mg, (4) 20-mg, and (5) 30-mg tablets with an additional (14) 30-mg tablets	59572-630-27
28-count carton	Two 30-mg blister cards containing (14) 30-mg tablets	59572-631-28
28-day starter pack	13-tablet blister titration pack containing: (4) 10-mg, (4) 20-mg, and (5) 30-mg tablets with an additional (42) 30-mg tablets	59572-632-55

Storage and Handling

Store tablets below 30°C (86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

● Depression

Before using OTEZLA in patients with a history of depression and/or suicidal thoughts or behavior, prescribers should carefully weigh the risks and benefits of treatment with OTEZLA in such patients. Patients, their caregivers, and families should be advised of the need to be alert for the emergence or worsening of depression, suicidal thoughts or other mood changes, and if such changes occur to contact their healthcare provider. Prescribers should carefully evaluate the risks and benefits of continuing treatment with OTEZLA if such events occur. [*See Warnings and Precautions (5.1)*].

● Weight Decrease

Patients treated with OTEZLA should have their weight monitored regularly. If unexplained or clinically significant weight loss occurs, weight loss should be evaluated, and discontinuation of OTEZLA should be considered [*see Warnings and Precautions (5.2)*].

● Drug Interactions

The use of strong cytochrome P450 enzyme inducers (e.g., rifampin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) with OTEZLA is not recommended [*see Warnings and Precautions (5.3), Drug Interactions (7.1), and Clinical Pharmacology (12.3)*].

● Instruct patients to take OTEZLA only as prescribed.

- Advise patients OTEZLA can be taken with or without food.
- Advise patients that the tablets should not be crushed, split, or chewed.
- Advise patients about the side effects associated with OTEZLA [*see Adverse Reactions (6.1)*].

Manufactured for: Celgene Corporation
Summit, NJ 07901

OTEZLA[®] is a registered trademark of Celgene Corporation.

Pat. <http://www.celgene.com/therapies>

© 2014 Celgene Corporation, All Rights Reserved.

APRPI.004 12/14

添付文書の要約

この要約には、OTEZLA を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が記載されているわけではない。

OTEZLA の添付文書（全文）を参照すること。

経口用 OTEZLA® (apremilast) 錠

米国初回承認：2014 年

最新の主な変更点

効能・効果（1.2）	2014 年 9 月
用法・用量（2.1）	2014 年 9 月
警告及び使用上の注意（5.1、5.2）	2014 年 9 月

効能・効果

OTEZLA はホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 阻害剤であり、下記の患者に対する治療を適応とする。

- ・ 活動性乾癬性関節炎の成人患者（1.1）
- ・ 光線療法又は全身療法の治療適応がある中等症～重症の局型乾癬患者（1.2）

用法・用量

- ・ 胃腸症状リスクを低減するために、下記の漸増法に用いて推奨用量の 30 mg 1 日 2 回投与する（2.1）。
 - ・ Day 1：10 mg 朝投与
 - ・ Day 2：10 mg 朝投与及び 10 mg 夕投与
 - ・ Day 3：10 mg 朝投与及び 20 mg 夕投与
 - ・ Day 4：20 mg 朝投与及び 20 mg 夕投与
 - ・ Day 5：20 mg 朝投与及び 30 mg 夕投与
 - ・ Day 6 以降：30 mg 1 日 2 回投与
- ・ 重度の腎機能障害患者への投与：
 - ・ 推奨用量は 30 mg 1 日 1 回投与（2.2）
 - ・ 初期の用量漸増法は、表 1 に記載されている朝投与のスケジュールのみとし、午後投与は行わないこと（2.2）

剤型及び含量

錠剤：10 mg、20 mg、30 mg（3）

禁忌

アプレミラスト又は製剤中の添加剤に対する過敏症の既往歴のある患者（4）

警告及び使用上の注意

- ・ うつ病：患者、介護者及び家族に対し、うつ病、自殺念慮又はその他の気分の変化の発現又は悪化について注意喚起し、そのような変化が認められた場合は、担当の医療提供者に連絡するように助言すること。うつ病及び／又は自殺念慮又は自殺行為の既往歴のある患者では、OTEZLA 投与のリスクとベネフィットについて慎重に検討すること（5.1）
- ・ 体重減少：定期的に体重をモニタリングすること。原因不明又は臨床的に明らかな体重減少が認められた場合には、体重減少について評価し、OTEZLA の投与中止を考慮すること（5.2）
- ・ 薬物相互作用：強力なチトクロム P450 酵素誘導剤（リファンピリン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトインなど）との併用は、効果が失われることがあるので推奨しない（5.3、7.1）

副作用

- ・ 乾癬性関節炎：主な副作用（≥5%）は、下痢、悪心及び頭痛である（6.1）
- ・ 乾癬：主な副作用（≥5%）は、下痢、悪心、上気道感染及び頭痛（緊張性頭痛を含む）である（6.1）

副作用が疑われる場合は、セルジーン社（1-888-423-5436）又は FDA（1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch）に報告すること。

特別な集団への投与

重度の腎機能障害：OTEZLA の全身曝露量が増加することが知られているので、30 mg 1 日 1 回投与に減量して投与することを推奨する（2.2、8.6）

患者カウンセリング情報については 17 を参照すること

2014 年 12 月改訂

添付文書（全文）：目次*

1 効能効果

- 1.1 乾癬性関節炎
- 1.2 乾癬

2 用法・用量

- 2.1 乾癬性関節炎及び乾癬における投与量
- 2.2 重度の腎機能障害患者における用量調節

3 剤型及び含量

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

- 5.1 うつ病
- 5.2 体重減少
- 5.3 薬物相互作用

6 副作用

- 6.1 臨床試験における使用経験

7 薬物相互作用

- 7.1 強力な CYP450 誘発剤

8 特別な集団への投与

- 8.1 妊娠
- 8.3 授乳婦

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 腎機能障害

8.7 肝機能障害

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序

12.3 薬物動態

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

14 臨床試験

14.1 乾癬性関節炎

14.2 乾癬

16 包装／貯法及び取り扱い

17 患者カウンセリング情報

*添付文書（全文）から省かれている章及び項目は記載していない。

添付文書（全文）

1 効能・効果

1.1 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。

1.2 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～重症の局面型乾癬患者に対する治療を適応とする。

2 用法・用量

2.1 乾癬性関節炎及び乾癬における投与量

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 30 mg 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。

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、嚙んだりしないこと。

表 1：用量漸増スケジュール

Day 1	Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6 及びそれ以降	
AM	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

2.2 重度の腎機能障害患者における用量調節

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（CL_{cr}）値が 1 分あたり 30 mL 未満）では、OTEZLA の用量を 30 mg 1 日 1 回投与に減量すること〔特別な集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照〕。初期の用量漸増法では、表 1 に記載されている PM 投与は行わず、AM 投与のみで漸増することを推奨する。

3 剤型及び含量

OTEZLA は、下記の含量で、ダイヤモンド型のフィルムコート錠がある。

- 片面に「APR」、もう一方に「10」と刻印されている 10 mg のピンク色の錠剤
- 片面に「APR」、もう一方に「20」と刻印されている 20 mg の茶色の錠剤
- 片面に「APR」、もう一方に「30」と刻印されている 30 mg のベージュ色の錠剤

4 禁忌

OTEZLA は、アプレミラスト又は製剤中の添加剤に対する過敏症の既往歴がある患者に禁忌である
〔副作用 (6.1) 参照〕。

5 警告及び使用上の注意

5.1 うつ病

OTEZLA による治療ではうつ病の副作用増加を伴っている。うつ病及び／又は自殺念慮、又は自殺行為の既往歴を有する患者に OTEZLA を投与する場合には、処方者は、あらかじめ OTEZLA 投与のリスクとベネフィットについて慎重に検討すること。患者、介護者及び家族に対し、うつ病、自殺念慮又はその他の気分の変化の発現又は悪化について注意喚起し、なんらかの変化が認められた場合には、担当の医療提供者に連絡するよう指示しておくこと。なお、そのような事象が発現した場合には、処方者は、OTEZLA 投与継続によるリスクとベネフィットについて慎重に評価すること。

乾癬性関節炎：3つの比較対照臨床試験において、0～16週間のプラセボ対照投与期間に、0.8% (4/495例) のプラセボ投与被験者にうつ病又は抑うつ気分の報告があったのに対して、OTEZLA 投与被験者では 1.0% (10/998例) で報告があった。うつ病又は抑うつ気分により投与中止に至った症例は、プラセボ投与では認められなかったが (0/495例)、OTEZLA 投与では 0.3% (4/1441例) に認められた。重篤事象として報告されたうつ病は、プラセボ投与では認められなかったが (0/495例)、OTEZLA 投与被験者では 0.2% (3/1441例) に認められた。自殺念慮及び自殺行為は、プラセボ投与では認められなかったが (0/495例)、OTEZLA 投与では 0.2% (3/1441) に認められた。なお、プラセボ投与被験者2例で自殺既遂があったが、OTEZLA 投与被験者では認められなかった。

乾癬：3つの比較対照臨床試験において、0～16週間のプラセボ対照投与期間に、0.4% (2/506例) のプラセボ投与被験者にうつ病の報告があったのに対して、OTEZLA 投与被験者では 1.3% (12/920例) で報告があった。うつ病により投与中止に至った症例は、プラセボ投与では認められなかったが (0/506例)、OTEZLA 投与では 0.1% (1/1308例) に認められた。重篤事象として報告されたうつ病は、プラセボ投与では認められなかったが (0/506例)、OTEZLA 投与被験者では 0.1% (1/1308例) に認められた。自殺行為は、OTEZLA 投与被験者の 0.1% (1/1308例)、プラセボ投与

被験者の 0.2% (1/506 例) に認められた。なお、自殺を試みた症例は OTEZLA 投与被験者の 1 例で、また、自殺既遂はプラセボ投与被験者の 1 例であった。

5.2 体重減少

乾癬性関節炎を対象とした臨床試験の比較対照投与期間において、5%～10%の体重減少が、プラセボ投与被験者の 3.3% (16/495 例) で報告されたのに対して、OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与被験者では 10% (49/497 例) であった〔副作用 (6.1) 参照〕。

乾癬を対象とした臨床試験の比較対照投与期間において、5%～10%の体重減少は、プラセボ投与被験者の 5% (19/382 例) で報告されたのに対して、OTEZLA 投与被験者では 12% (96/784) に報告があった。10%以上の体重減少は、OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与では 2% (16/784 例) に認められ、プラセボ投与では 1% (3/382) で認められた。

OTEZLA を投与されている患者では、体重を定期的にモニタリングすること。原因不明又は臨床的に明らかな体重減少が認められた場合には、体重減少について評価し、OTEZLA の投与中止を考慮すること。

5.3 薬物相互作用

強力なチトクロム P450 酵素誘導剤リファンピンを併用投与すると、アプレミラストの全身曝露量が減少し、その結果、OTEZLA の効果が失われることがある。そのため、チトクロム P450 酵素誘導剤（リファンピン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトインなど）と OTEZLA の併用は推奨しない〔薬物相互作用 (7.1) 及び臨床薬理 (12.3) 参照〕。

6 副作用

6.1 臨床試験における使用経験

臨床試験はさまざまな条件のもとで実施されていることから、臨床試験で観察された副作用発現率について、他剤の臨床試験の結果と直接的に比較することはできず、また、臨床診療で観察される発現率を表していないことがある。

乾癬性関節炎における臨床試験

OTEZLA は、活動性乾癬性関節炎を有する成人患者において、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験として同様な試験デザインで実施された 3 つの試験〔PsA-1、PsA-2 及び PsA-3 試験〕で評価された〔臨床試験 (14.1) 参照〕。3 試験全体で 1493 例の被験者がプラセボ、OTEZLA 20 mg 1 日 2 回投与又は 30 mg 1 日 2 回投与のいずれかに均等に無作為割付された。用量は投薬開始後 5 日間かけた漸増で目的の用量まで増量した〔用法・用量 (2.1) 参照〕。圧痛関節数及び腫脹関

節数が 20%以上改善しなかったプラセボ投与被験者は、16 週時に OTEZLA 20 mg 1 日 2 回投与又は 30 mg 1 日 2 回投与に 1:1 の比で盲検下で無作為に再割付された。なお、OTEZLA 投与被験者については最初の投与群で継続した。被験者の年齢は 18～83 歳で、その中央値は 51 歳であった。

表 2 に示した主な副作用の大部分は、投与後 2 週間以内に発現しており、投与継続している期間中に回復する傾向があった。最も多く報告された副作用は、下痢、頭痛及び悪心であった。OTEZLA 投与患者において投与中止に至った最も多い副作用は、悪心（1.8%）、下痢（1.8%）及び頭痛（1.2%）であった。副作用により投与を中止した乾癬性関節炎患者の割合は、OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与患者で 4.6%、プラセボ投与患者で 1.2%であった。

表 2： Day 112（Week 16）までに OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与群の 2%以上で報告され、かつプラセボ投与群での発現率を 1%以上上回った副作用

基本語	プラセボ		OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与	
	Day 1~5 (N=495) n (%) ^c	Day 6~Day 112 (N=490) n (%)	Day 1~5 (N=497) n (%)	Day 6~Day 112 (N=493) n (%)
下痢 ^a	6 (1.2)	8 (1.6)	46 (9.3)	38 (7.7)
悪心 ^a	7 (1.4)	15 (3.1)	37 (7.4)	44 (8.9)
頭痛 ^a	9 (1.8)	11 (2.2)	24 (4.8)	29 (5.9)
上気道感染 ^b	3 (0.6)	9 (1.8)	3 (0.6)	19 (3.9)
嘔吐 ^a	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	16 (3.2)
鼻咽頭炎 ^b	1 (0.2)	8 (1.6)	1 (0.2)	13 (2.6)
上腹部痛 ^b	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.6)	10 (2.0)

a OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与群では、胃腸系副作用のうち、重篤な副作用として悪心及び嘔吐が被験者 1 例に認められた。

OTEZLA 20 mg 1 日 2 回投与群では 1 例に重篤な副作用として下痢が認められた。OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与群の患者 1 例に重篤な副作用として頭痛が認められた。

b 報告された副作用のうち重篤な副作用は認められなかった。

c n (%) は患者数及び割合を示す。

継続投与試験を含む臨床試験において、OTEZLA 投与患者から報告されたその他の副作用は以下の通り：

免疫系障害：過敏症

臨床検査：体重減少

胃腸障害：排便回数増加、胃食道逆流性疾患、消化不良

代謝および栄養障害：食欲減退*

神経系障害：片頭痛

呼吸器、胸郭および縦隔障害：咳嗽

皮膚および皮下組織障害：発疹

*OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与患者 1 例に重篤な副作用が認められた。

乾癬における臨床試験

OTEZLA[®]の安全性は、光線療法又は全身療法の治療適応がある中等症～重症の局面型乾癬の成人被験者を対象として無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験として実施された3つの試験1426例で検討された。被験者は、OTEZLA 30 mg 1日2回投与又はプラセボ1日2回投与のいずれかに無作為割付された。用量は投薬開始後5日間かけた漸増で目的の用量まで増量した〔用法・用量 (2.1) 参照〕。被験者の年齢は18～83歳であり、その中央値は46歳であった。

主な副作用は、下痢、悪心及び上気道感染であった。OTEZLA投与被験者において投与中止に至った主な副作用は、悪心 (1.6%)、下痢 (1.0%) 及び頭痛 (0.8%) であった。副作用により投与を中止した乾癬被験者の割合は、OTEZLA 30 mg 1日2回投与患者で6.1%、プラセボ投与患者で4.1%であった。

表3： Day 112 (Week 16) までに OTEZLA 投与群の1%以上で報告され、かつプラセボ投与群より発現率が高かった副作用

基本語	プラセボ (N=506) n (%)	OTEZLA 30 mg 1日2回投与 (N=920) n (%)
下痢	32 (6)	160 (17)
悪心	35 (7)	155 (17)
上気道感染	31 (6)	84 (9)
緊張性頭痛	21 (4)	75 (8)
頭痛	19 (4)	55 (6)
腹痛*	11 (2)	39 (4)
嘔吐	8 (2)	35 (4)
疲労	9 (2)	29 (3)
消化不良	6 (1)	29 (3)
食欲減退	5 (1)	26 (3)
不眠症	4 (1)	21 (2)
背部痛	4 (1)	20 (2)
片頭痛	5 (1)	19 (2)
排便回数増加	1 (0)	17 (2)
うつ病	2 (0)	12 (1)
気管支炎	2 (0)	12 (1)
歯膿瘍	0 (0)	10 (1)
毛包炎	0 (0)	9 (1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0 (0)	9 (1)

* OTEZLA投与被験者2例では重篤な腹痛が認められた。

OTEZLAによる治療中止後、被験者の0.3% (4/1184) で重度の乾癬悪化 (再燃) が認められた。

7 薬物相互作用

7.1 強力な CYP450 誘導剤

OTEZLA と強力な CYP450 誘導剤（リファンピンなど）を併用投与すると、アプレミラストの曝露量が減少し、効果が失われることがある〔警告及び使用上の注意（5.3）及び臨床薬理（12.3）参照〕。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

妊娠カテゴリーC：

妊娠曝露レジストリ

妊娠中に OTEZLA を服用した女性の妊娠転帰をモニタする妊娠曝露レジストリがある。レジストリに関する情報は、1-877-311-8972 に電話すると入手することができる。

リスクの要約

OTEZLA では、妊婦を対象として適切な対照を置いた比較試験を実施していない。動物の胚・胎児発生毒性試験において、器官形成期のカニクイザルに OTEZLA を投与したところ、最高臨床推奨用量（MRHD）の 2.1 倍の曝露量で流産／胚・胎児の死亡が投与に関連して増加した。なお、MRHD の 1.4 倍の曝露量では有害作用は認められなかった。マウスでは、MRHD の 4.0 倍の曝露量までは、アプレミラストは奇形を誘発しなかった。ヒトの妊娠における奇形及び流産の発生率について OTEZLA の評価は確立されていない。しかし、薬物への曝露の有無に関わらず、一般的に、妊娠中の重大な奇形の発現率は 2%～4%、流産は 15%～20%である。OTEZLA の妊娠中の投与は、治療利益が胎児への潜在的リスクを上回ると判断される場合に限ること。

臨床上の留意事項

出産又は分娩

妊婦における OTEZLA の出産及び分娩に及ぼす影響は不明である。マウスでは、MRHD の 4.0 倍以上に相当する用量のアプレミラストの投与（AUC ベースでは 80 mg/kg/日以上に相当）で難産が認められた。

動物データ

サル/の胚・胎児発生：胚・胎児発生毒性試験において、器官形成期（妊娠 20～50 日目）のカニクイザルに、アプレミラスト 20、50、200 又は 1000 mg/kg/日を投与した。MRHD の約 2.1 倍以上の用量（AUC ベースで 50 mg/kg/日以上に相当）で流産が認められ、それらは用量依存的に増加していた。ほとんどの流産は妊娠初期に認められ、投与 3～4 週間で発現していた。MRHD の約 1.4

倍の用量（AUC ベースで 20 mg/kg/日に相当）では墮胎作用は認められなかった。妊娠 100 日時点の所見では、20 mg/kg/日以上で用量で催奇形性は認められなかった。なお、中絶胎児については検討されていない。

マウスの胚・胎児発生：胚・胎児発生毒性試験において、器官形成期（妊娠 6～15 日目）のマウスに、アプレミラスト 250、500 又は 750 mg/kg/日を投与した。また、受胎能及び胚・胎児発生をあわせて検討した毒性試験では、同居 15 日前から妊娠 15 日目までアプレミラスト 10、20、40 又は 80 mg/kg/日を投与した。いずれの試験でも、アプレミラストに起因する催奇形性は認められなかった。しかし、MRHD の 2.3 倍に相当する曝露量（20 mg/kg/日）では、着床後胚損失率の増加が認められた。また、20 mg/kg/日以上で用量では足根骨、頭蓋骨、胸骨分節及び椎骨の不完全骨化部位を含む骨格変異が認められた。なお、MRHD の約 1.3 倍に相当する用量（10 mg/kg/日）では影響は認められなかった。

マウスの出生前及び出生後の発生：マウスを用いた出生前及び出生後発生毒性試験において、妊娠 6 日目から授乳 20 日目（21 日目離乳）まで、妊娠雌マウスに対し、アプレミラスト 10、80 又は 300 mg/kg/日を投与した。MRHD の 4.0 倍以上に相当する用量（AUC ベースで 80 mg/kg/日以上に相当）で、難産、生育能力低下及び低出生時体重が認められた。MRHD の 1.3 倍に相当する用量（10 mg/kg/日）では有害作用は認められなかった。MRHD の 7.5 倍までの用量（AUC ベースで 300 mg/kg/日に相当）では、仔の身体的発達、行動、学習能力、免疫能力及び生殖能力の機能的障害を示唆するような所見は認められなかった。

8.3 授乳婦

OTEZLA 又はその代謝物のヒトの母乳への移行の有無は不明である。しかし、マウスでは、授乳中の母乳からアプレミラストが検出されている。多くの薬剤でヒトの母乳への移行が知られていることから、OTEZLA を授乳婦に投与する際は注意喚起すること。

8.4 小児への投与

18 歳未満の小児患者における OTEZLA の安全性及び有効性については確立されていない。

8.5 高齢者への投与

PsA-1、PsA-2 及び PsA-3 試験に組み入れられた乾癬性関節炎 1493 例のうち、75 歳以上 19 例を含む 146 例が 65 歳以上であった。これらの臨床試験では、65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の若年成人の安全性プロファイルには概して差は認められなかった。

2 つのプラセボ対照比較試験（PSOR 1 及び PSOR 2 試験）に組み入れられた乾癬 1257 例のうち、75 歳以上 9 例を含む 108 例が 65 歳以上であった。これらの臨床試験では、65 歳以上の高齢者と 65 歳未満の若年成人の安全性プロファイルには概して差は認められなかった。

8.6 腎機能障害

軽度（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスが 1 分あたり 60～89 mL）又は中等度（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランスが 1 分あたり 30～59 mL）の腎機能障害患者における OTEZLA の薬物動態は明らかにされていない。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が 1 分あたり 30 mL 未満）では、OTEZLA の用量を 30 mg 1 日 1 回投与に減量すること〔用法・用量（2.2）及び臨床薬理（12.3）参照〕。

8.7 肝機能障害

中等度（Child Pugh B）及び重度（Child Pugh C）の肝機能障害患者におけるアプレミラストの薬物動態は明らかにされており、肝障害患者では用量調整は必要ない。

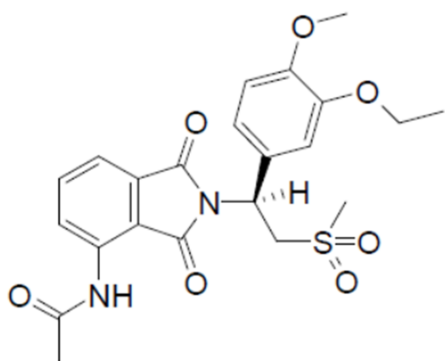
10 過量投与

過量投与した際には、患者は速やかに医療支援を求めること。もし、過量投与が起きた場合には、対症療法及び支持療法により患者を管理すること。

11 性状

OTEZLA 錠の有効成分はアプレミラストである。アプレミラストはホスホジエステラーゼ 4（PDE4）阻害剤である。アプレミラストは化学的に、N-[2-[(1S)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-2,3-dihydro-1,3-dioxo-1H-isoindol-4-yl]acetamide として知られている。分子式は $C_{22}H_{24}N_2O_7S$ 、分子量は 460.5 である。

構造式：



OTEZLA 錠には、経口投与用に 10、20 及び 30 mg の含量が用意されている。各錠剤には有効成分としてアプレミラストが含まれており、また、以下の添加物が含まれている：乳糖一水和物、結晶セルロース、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、二酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルク、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄（20 及び 30 mg のみ）及び黒色酸化鉄（30 mg のみ）。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

アプレミラストは、cAMP に特異的なホスホジエステラーゼ 4（PDE4）を阻害する低分子の経口 PDE4 阻害薬である。PDE4 阻害作用により細胞内 cAMP 濃度が増加する。アプレミラストによる乾癬性関節炎患者及び乾癬患者に対する治療効果の作用機序については、詳細には解明されていない。

12.3 薬物動態

吸収

経口投与時、アプレミラストは、約 2.5 時間（中央値）（ t_{\max} ）で最高血漿濃度（ C_{\max} ）に達し、吸収の絶対バイオアベイラビリティはおよそ 73% である。アプレミラストの吸収は食事の影響を受けない。

分布

アプレミラストのヒト血漿蛋白質結合率は約 68% である。見かけの分布容積（Vd）の平均値は 87 L である。

代謝

ヒトにおける経口投与時、体循環中では未変化体が 45% を占めており、次いで O-脱メチル化アプレミラストのグルクロニド抱合体である不活性代謝物 M12 が 39% を占めている。ヒトでは広範に代謝され、血漿中、尿中及び糞便で最大 23 種の代謝物が特定されている。アプレミラストはチトクロム（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る。in vitro では、アプレミラストの CYP 代謝は主に CYP3A4 によるもので、CYP1A2 及び CYP2A6 の関与は少ない。

排泄

健康被験者では、アプレミラストの血漿クリアランスは約 10 L/時間であり、終末相消失半減期は約 6～9 時間である。放射性標識したアプレミラストの経口投与後、尿中及び糞便中における放射能回収率は、それぞれおよそ 58% 及び 39% で、未変化体アプレミラストとしての回収率は、尿中及び糞便中で、それぞれおよそ 3% 及び 7% である。

特別な集団

肝機能障害：中等度及び重度の肝機能障害によるアプレミラストの薬物動態に対する影響はない。

腎機能障害：アプレミラスト 30 mg を単回投与された重度の腎機能障害被験者 8 例では、アプレミラストの AUC 及び C_{max} は、それぞれ約 88% 及び 42% 増加した [特別な集団への投与 (8.6) 及び用法・用量 (2.2) 参照]。

年齢：アプレミラスト 30 mg 単回経口投与された若年成人及び高齢健康被験者において。高齢被験者 (65~85 歳) におけるアプレミラストの曝露量は、若年被験者 (18~55 歳) に比べて、AUC で約 13%、 C_{max} で 6% と、それぞれ高かった [特別な集団への投与 (8.5) 参照]。

性別：健康被験者を対象とする薬物動態試験では、女性における曝露量は男性被験者に比べて 31% 高く、また、 C_{max} も約 8% 高かった。

人種及び民族：中国人及び日本人健康男性被験者におけるアプレミラストの薬物動態は、白人健康男性被験者と類似している。また、アプレミラストの曝露量は、ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系白人及びアフリカ系アメリカ人の間で同程度である。

薬物相互作用

in vitro データ：アプレミラストは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 を誘導しない。アプレミラストは P 糖蛋白質 (P-gp) の基質であるが阻害せず、有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 2、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 ならびに乳癌抵抗性蛋白質 (BCRP) の基質ではなく、阻害もしない。

CYP3A4 の基質 (エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート含有経口避妊薬)、CYP3A 及び P-gp 阻害剤 (ケトコナゾール)、CYP450 誘導剤 (リファンピン)、この患者集団における頻繁な併用する薬剤 (メトトレキサート) について、アプレミラストとの薬物相互作用を検討した。

アプレミラスト 30 mg 経口投与では、経口避妊薬、ケトコナゾールもしくはメトトレキサートとの併用では、特に薬物相互作用は認められなかった。一方、CYP450 誘導剤リファンピン 600 mg 1 日 1 回 15 日間投与でアプレミラスト 30 mg 単回経口投与したところ、アプレミラストの AUC 及び C_{max} が、それぞれ 72% 及び 43% 減少した [警告及び使用上の注意 (5.3) 及び薬物相互作用 (7.1) 参照]。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能障害

マウス及びラットにおけるアプレミラスト長期投与によるがん原性試験を実施した。マウスの AUC で最高臨床推奨用量 (MRHD) の 8.8 倍に相当する経口投与量 (1000 mg/kg/日) 及びラットの

MRHD の約 0.08 倍及び 1.1 倍までの経口投与量（それぞれ、雄：20 mg/kg/日、雌：3 mg/kg/日）で、アプレミラストによるがん誘発を示唆するような所見は認められなかった。

アプレミラストは、Ames 試験、ヒト末梢血リンパ球の *in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験において陰性であった。

雄マウスの受胎能試験では、AUC で MRHD の約 3 倍に相当する経口投与量（最高 50 mg/kg/日）までアプレミラストは、雄の受胎能に影響を及ぼさなかった。雌マウスの受胎能試験では、アプレミラスト 10、20、40 又は 80 mg/kg/日を経口投与した。MRHD の 1.8 倍以上の用量（20 mg/kg/日以上）で、発情休止期の長期化により発情周期が延長されたため、交尾までの間隔が長期化した。20 mg/kg/日以上で妊娠したマウスでは早期着床後胚損失率も増加した。なお、MRHD の約 1.0 倍のアプレミラスト（10 mg/kg/日）では影響はまったく認められなかった。

14 臨床試験

14.1 乾癬性関節炎

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験として同様な試験デザインで実施された 3 つの試験（PsA-1 試験、PsA-2 試験及び PsA-3 試験）において、OTEZLA の安全性及び有効性が検討された。疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、もしくはそれらによる治療を行っているにもかかわらず、活動性の乾癬性関節炎（3 個以上の腫脹関節及び 3 個以上の圧痛関節）を有する成人患者計 1493 例が組み入れられた。試験には、診断後少なくとも 6 ヶ月を経過していた患者が組み入れられた。なお、PsA-3 試験では、少なくとも 2 cm 径の乾癬皮膚病変が 1 つ以上有する者を登録することとしていた。TNF 阻害剤を含む生物学的製剤による前治療は可とされた（なお、TNF 阻害剤治療失敗例は全体例数の 10% まで組み入れ可とした）。3 試験全体でプラセボ（n=496 例）、OTEZLA 20 mg（n=500 例）又は 30 mg（n=497 例）1 日 2 回経口投与群に無作為割付された。投与開始後最初の 5 日間は用量漸増により投与された〔用法・用量（2.1）参照〕。試験中、メトトレキサート〔MTX（25 mg/週以下）〕、スルファサラジン〔SSZ（2 g/日以下）〕、レフルノミド〔LEF（20 mg/日）以下〕、低用量経口コルチコステロイド（プレドニゾン 1 日 10 mg 以下相当）及び／又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）を用量変更しないで併用することは可とした。PsA-1、PsA-2 及び PsA-3 試験における投与群への割付は、ベースライン時の低分子 DMARD の使用の有無により層別された。PsA-3 試験では、加えて、乾癬 BSA 3% 以上についても層別した。乾癬性関節炎に対し 4 剤以上（低分子製剤又は生物学的製剤）もしくは生物学的製剤である TNF 阻害剤 2 剤以上で治療失敗した患者は除外された。

主要評価項目は、16 週時に ACR 20 奏効を認めた被験者の割合とした。プラセボ対照投与期間の有効性データは 24 週まで収集し、解析した。16 週の時点で、圧痛関節数及び腫脹関節数が 20% 以上改善しなかった被験者は無効例とみなし、プラセボ群の無効例は、漸増法で増量して OTEZLA 20 mg 1 日 2 回投与又は 30 mg 1 日 2 回投与に 1 : 1 の比で盲検下再割付した〔用法・用量（2.1）参照〕。一方、OTEZLA 投与群被験者は引き続き最初の割付投与量を継続した。プラセボ群の残りの被験者も、24 週時に 20 mg 1 日 2 回投与群又は 30 mg 1 日 2 回投与群のいずれかに無作為に再割付された。

対称性多発性関節炎（62.0%）、非対称性少関節炎（27.0%）、遠位指節間関節（DIP）関節炎（6.0%）、破壊性関節炎（3.0%）及び主な脊椎炎（2.1%）を含む乾癬性関節炎の亜型が組み入れられていた。乾癬性関節炎の罹病期間の中央値は5年であった。被験者は、1剤以上のDMARD（65.0%）、MTX（55.0%）、SSZ（9.0%）、LEF（7.0%）、低用量経口コルチコステロイド（14.0%）及びNSAID（71.0%）が併用されていた。低分子DMARDのみによる前治療歴を有する被験者は76.0%であった。また、生物学的製剤DMARDによる前治療歴を有する被験者は22.0%で、これには生物学的製剤DMARDによる前治療失敗例が9.0%含まれていた。

乾癬性関節炎患者における臨床効果

PsA-1 試験、PsA-2 試験及び PsA-3 試験において ACR 20、50 及び 70 奏効を認めた被験者の割合を表4に示す。16週時に ACR 20 奏効を認めた被験者の割合で示されているように、乾癬性関節炎の徴候及び症状において、プラセボ ± DMARD と比べて OTEZLA ± DMARD はより大きな改善が認められた。

表4：PsA-1 試験、PsA-2 試験及び PsA-3 試験における ACR 奏効の患者割合

	PsA-1 試験		PsA-2 試験		PsA-3 試験	
N ^a	プラセボ ± DMARD N=168	OTEZLA 30 mg 1日2回 ± DMARD N=168	プラセボ± DMARD N=159	OTEZLA 30 mg 1日2回 ± DMARD N=162	プラセボ ± DMARD N=169	OTEZLA 30 mg 1日2回 ± DMARD N=167
ACR 20 16週時	19%	38% ^b	19%	32% ^b	18%	41% ^b
ACR 50 16週時	6%	16%	5%	11%	8%	15%
ACR 70 16週時	1%	4%	1%	1%	2%	4%

a Nは無作為割り付けされ、投与された被験者数

b プラセボ群に対する有意差（p<0.05）

PsA-1 試験では、プラセボと比べて OTEZLA 30 mg 1日2回投与により、16週時の各 ACR コンポーネントが改善した（表5）。PsA-2 及び PsA-3 試験においても、同様な結果が得られた。

表 5 : PsA- 1 試験における 16 週時の ACR コンポーネントのベースラインからの平均変化量

	プラセボ (N*=168)	OTEZLA 30 mg 1 日 2 回 (N*=168)
圧痛関節数 ^a		
症例数	166	164
ベースライン	23	23
16 週時の平均変化量	-2	-7
腫脹関節数 ^b		
症例数	166	164
ベースライン	13	13
16 週時の平均変化量	-2	-5
患者の疼痛評価 ^c		
症例数	165	159
ベースライン	61	58
16 週時の平均変化量	-6	-14
患者の疾患活動性の全体的評価 ^c		
症例数	165	159
ベースライン	59	56
16 週時の平均変化量	-3	-10
医師の疾患活動性の全体的評価 ^c		
症例数	158	159
ベースライン	55	56
16 週時の平均変化量	-8	-19
HAQ-DI ^d スコア		
症例数	165	159
ベースライン	1.2	1.2
16 週時の平均変化量	-0.09	-0.2
CRP ^e		
症例数	166	167
ベースライン	1.1	0.8
16 週時の平均変化量	0.1	-0.1

ベースラインからの平均変化量は、共分散分析の最小二乗平均

a スケール 0～78

b スケール 0～76

c VAS=視覚アナログ尺度；0=最良、100=最悪。

d HAQ-DI=健康評価質問票を用いた機能障害指数；0=最良、3=最悪；被験者の能力を評価する：着替える／身づくろいする、立ち上がる、食事する、歩行する、腕を伸ばす、つかむ、衛生の維持、日常活動の維持。

e CRP = C 反応蛋白、基準範囲 0～0.5 mg/dL

* N は無作為割り付けした被験者数。なお、各評価項目における評価可能患者数は、評価時点によって異なる

OTEZLA 投与により、既存の指炎又は腱付着部炎を有する被験者において指炎及び腱付着部炎が改善した。

身体機能に対する効果

PsA-1 試験では、健康評価質問票を用いた機能障害指数（HAQ-DI）のスコアのベースラインから 16 週時までの平均変化量で、OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与は、プラセボと比べてより大きな改善が認められた [OTEZLA 群 -0.244、プラセボ群 -0.086。群間差の 95% CI : -0.26 ~ -0.06]。PsA-1 試験では、OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与群の 16 週時の HAQ-DI レスポンダー（ベースラインから 0.3 以上の改善）の割合が 38%であったのに対し、プラセボ群では 27%であった。PsA-2 試験及び PsA-3 試験においても同様な結果が得られた。

14.2 乾癬

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験として実施した 2 つの試験（PSOR-1 試験及び PSOR-2 試験）に、18 歳以上の中等症～重症の局面型乾癬被験者計 1257 例を組み入れられた [BSA 10%以上、sPGA 3 以上（中等度又は重度）、PASI スコア 12 以上、光線療法又は全身療法の治療適応がある患者]。顔面、腋窩及び鼠径部に低力価の局所コルチコステロイドの併用は可とした。また、頭部乾癬被験者には、コールタールシャンプー及び／又はサリチル酸頭皮製剤を頭部病変に使用することも可とされた。

PSOR-1 試験には 844 例、PSOR-2 試験には 413 例の被験者が組み入れられた。両試験では、被験者を 2 : 1 の比率で OTEZLA 30 mg 1 日 2 回又はプラセボの 16 週間投与に無作為割付した。16 週時に PASI-75 を達成した被験者の割合及び 16 週時に sPGA スコアが 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成した被験者の割合で評価した。試験に組み入れられた被験者の年齢は 18～83 歳であり、その中央値は 46 歳であった。ベースラインの BSA 平均値は 25.19%（中央値 21.0%）、ベースラインの PASI スコア平均値は 19.07（中央値 16.80）、ベースラインの sPGA スコア 3（中等度）及び 4（重度）の割合は、それぞれ 70.0%及び 29.8%であった。既存の全身療法の前治療歴及び生物学的製剤療法の前治療歴の割合は、それぞれ 37%及び 30%であった。被験者のおよそ 30%が光線療法の前治療歴があり、また 54%が既存の全身療法及び／又は生物学的製剤療法による前治療歴があった。およそ 1/3 の被験者は光線療法、既存の全身療法、生物学的製剤療法のいずれも受けていなかった。被験者の 18%が乾癬性関節炎の既往歴を有していた。

局面型乾癬患者における臨床効果

PASI-75 奏効及び sPGA が 0（消失）又は 1（ほぼ消失）を達成した被験者の割合を表 6 に示す。

表 6：PSOR-1 試験及び PSOR-2 試験における 16 週時の臨床効果

	PSOR-1 試験		PSOR-2 試験	
	プラセボ	OTEZLA 30 mg BID	プラセボ	OTEZLA 30 mg BID
N ^a	N=282	N=562	N=137	N=274
PASI ^b -75、n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
sPGA ^c が 0 (消失) 又は 1 (ほぼ消失)、n (%)	11 (3.9)	122 (21.7)	6 (4.4)	56 (20.4)

a Nは無作為割り付けされ、投与された患者数

b PASI=乾癬の面積及び重症度指数

c sPGA=静的総合評価

無作為割付投与完了期間中、32 週時にプラセボに再度無作為割付された被験者において、PASI-75 奏効消失までの期間の中央値は 5.1 週であった。

16 包装／貯法及び取り扱い上の注意

OTEZLA は次の含量のダイヤモンド型のフィルムコート錠がある：片面に「APR」、もう一方に「10」と刻印されている 10 mg のピンク色の錠剤、片面に「APR」、もう一方に「20」と刻印されている 20 mg の茶色の錠剤、片面に「APR」、もう一方に「30」と刻印されている 30 mg のベージュ色の錠剤。

錠剤は、下記の含量及び包装形態で供給する。

包装形態	錠剤の含量	NDC コード
60 錠入り容器	30 mg	59572-631-06
2 週間のスターターパック	13 錠入りブリスター包装。 内訳は 10 mg 錠 (4)、20 mg 錠 (4)、30 mg 錠 (5)、30 mg 錠 (14)	59572-630-27
28 錠入りカートン	30 mg 錠 (14) を含む 30 mg ブリスターカード 2 枚	59572-631-28
28 日間のスターターパック	13 錠入りブリスター包装。 内訳は 10 mg 錠 (4)、20 mg 錠 (4)、30 mg 錠 (5)、30 mg 錠 (42)	59572-632-55

保管及び取り扱い上の注意

錠剤は 30°C (86°F) 未満で保管する。

17 患者カウンセリング情報

• うつ病

うつ病及び／又は自殺念慮又は自殺行為の既往歴を有する患者に OTEZLA 投与する場合、処方者はあらかじめこれらの患者における OTEZLA 投与のリスクとベネフィットについて慎重に検

討すること。患者、介護者及び家族に対し、うつ病、自殺念慮又はその他の気分の変化の発現又は悪化について注意喚起し、そのような変化が認められた場合は、担当の医療提供者に連絡するよう助言すること。そのような事象が発現した場合、処方者は、OTEZLA 投与継続のリスクとベネフィットについて慎重に評価すること〔警告及び使用上の注意 (5.1) 参照〕。

- **体重減少**

定期的に体重をモニタリングすること。原因不明又は臨床的に明らかな体重減少が認められた場合には、体重減少について評価し、OTEZLA の投与中止を検討すること〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕。

- **薬物相互作用**

強力なチトクロム P450 酵素誘導剤（リファンピン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトインなど）と OTEZLA の併用は推奨しない〔警告及び使用上の注意 (5.3)、薬物相互作用 (7.1) 及び臨床薬理 (12.3) 参照〕。

- 患者に OTEZLA を処方どおり服用するように指示すること。
- 患者に OTEZLA は食事の有無に関わらず服用してよいと助言すること。
- 患者に錠剤を砕いたり、割ったり、噛んだりしないように助言すること。
- 患者に OTEZLA 関連の副作用について助言すること〔副作用 (6.1) 参照〕。

製造会社：セルジーン社

Summit, NJ 07901

OTEZLA®はセルジーン社の登録商標である。

特許情報 <http://www.celgene.com/therapies>

© 2014 Celgene Corporation, All Rights Reserved.

APRPI.004 12/14

1.2. 欧州製品概要の原文及び和訳

欧州製品概要（EU Summary of Product Characteristics）の原文及びその和訳を以下に示す。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Otezla 10 mg film-coated tablets

Otezla 20 mg film-coated tablets

Otezla 30 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 10 mg of apremilast.

Each film-coated tablet contains 20 mg of apremilast.

Each film-coated tablet contains 30 mg of apremilast.

Excipient(s) with known effect:

Each film-coated tablet contains 57 mg of lactose (as lactose monohydrate).

Each film-coated tablet contains 114 mg of lactose (as lactose monohydrate).

Each film-coated tablet contains 171 mg of lactose (as lactose monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet (tablet).

Pink, diamond shaped 10 mg film-coated tablet of 8 mm length with “APR” engraved on one side and “10” on the opposite side.

Brown, diamond shaped 20 mg film-coated tablet of 10 mm length with “APR” engraved on one side and “20” on the opposite side.

Beige, diamond shaped 30 mg film-coated tablet of 12 mm length with “APR” engraved on one side and “30” on the opposite side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Psoriatic arthritis

Otezla, alone or in combination with Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), is indicated for the treatment of active psoriatic arthritis (PsA) in adult patients who have had an inadequate response or who have been intolerant to a prior DMARD therapy (see section 5.1).

Psoriasis

Otezla is indicated for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in adult patients who failed to respond to or who have a contraindication to, or are intolerant to other systemic therapy including cyclosporine, methotrexate or psoralen and ultraviolet-A light (PUVA).

4.2 Posology and method of administration

Treatment with Otezla should be initiated by specialists experienced in the diagnosis and treatment of psoriasis or psoriatic arthritis.

Posology

The recommended dose of Otezla is 30 mg twice daily taken orally, morning and evening, approximately 12 hours apart, with no food restrictions. An initial titration schedule is required as shown below in Table 1. No re-titration is required after initial titration.

Table 1: Dose titration schedule

Day 1	Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6 & thereafter	
AM	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

If patients miss a dose, the next dose should be taken as soon as possible. If it is close to the time for their next dose, the missed dose should not be taken and the next dose should be taken at the regular time.

During pivotal trials the greatest improvement was observed within the first 24 weeks of treatment. If a patient shows no evidence of therapeutic benefit after 24 weeks, treatment should be reconsidered. The patient's response to treatment should be evaluated on a regular basis. Clinical experience beyond 52 weeks is not available (see section 5.1).

Special populations**Elderly patients**

No dose adjustment is required for this patient population (see sections 4.8 and 5.2).

Patients with renal impairment

No dose adjustment is needed in patients with mild and moderate renal impairment. The dose of apremilast should be reduced to 30 mg once daily in patients with severe renal impairment (creatinine clearance of less than 30 mL per minute estimated by the Cockcroft-Gault equation). For initial dose titration in this group, it is recommended that Otezla be titrated using only the AM schedule listed in Table 1 and the PM doses be skipped (see section 5.2).

Patients with hepatic impairment

No dose adjustment is necessary for patients with hepatic impairment (see section 5.2).

Paediatric population

The safety and efficacy of apremilast in children aged 0 to 17 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Otezla is for oral use. The film-coated tablets should be swallowed whole, and can be taken either with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance(s) or to any of the excipients listed in section 6.1.

Pregnancy (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

Otezla should be dose reduced to 30 mg once daily in patients with severe renal impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Patients who are underweight at the start of treatment should have their body weight monitored regularly. In the event of unexplained and clinically significant weight loss, these patients should be evaluated by a medical practitioner and discontinuation of treatment should be considered.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Co-administration of strong cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) enzyme inducer, rifampicin, resulted in a reduction of systemic exposure of apremilast, which may result in a loss of efficacy of apremilast. Therefore, the use of strong CYP3A4 enzyme inducers (e.g. rifampicin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin and St. John's Wort) with apremilast is not recommended. Co-administration of apremilast with multiple doses of rifampicin resulted in a decrease in apremilast area-under-the-concentration time curve (AUC) and maximum serum concentration (C_{max}) by approximately 72% and 43%, respectively. Apremilast exposure is decreased when administered concomitantly with strong inducers of CYP3A4 (e.g. rifampicin) and may result in reduced clinical response.

In clinical studies, apremilast has been administered concomitantly with topical therapy (including corticosteroids, coal tar shampoo and saliicylic acid scalp preparations) and UVB phototherapy.

There was no clinically meaningful drug-drug interaction between ketoconazole and apremilast. Apremilast can be co-administered with a potent CYP3A4 inhibitor such as ketoconazole.

There was no pharmacokinetic drug-drug interaction between apremilast and methotrexate in psoriatic arthritis patients. Apremilast can be co-administered with methotrexate.

There was no pharmacokinetic drug-drug interaction between apremilast and oral contraceptives containing ethinyl estradiol and norgestimate. Apremilast can be co-administered with oral contraceptives.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential

Pregnancy should be excluded before treatment can be initiated. Women of childbearing potential should use an effective method of contraception to prevent pregnancy during treatment.

Pregnancy

There are limited data about the use of apremilast in pregnant women.

Apremilast is contraindicated during pregnancy. Effects of apremilast on pregnancy included embryofetal loss in mice and monkeys, and reduced fetal weights and delayed ossification in mice at doses higher than the currently recommended highest human dose. No such effects were observed when exposure in animals was at 1.3-fold the clinical exposure (see section 5.3).

Breast-feeding

Apremilast was detected in milk of lactating mice (see section 5.3). It is not known whether apremilast, or its metabolites, are excreted in human milk. A risk to the breastfed infant cannot be excluded, therefore apremilast should not be used during breast-feeding.

Fertility

No fertility data is available in humans. In animal studies in mice, no adverse effects on fertility were observed in males at exposure levels 3-fold clinical exposure and in females at exposure levels 1-fold clinical exposure. For pre-clinical fertility data see section 5.3.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Apremilast has no influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The most commonly reported adverse reactions in Phase III clinical studies have been gastrointestinal (GI) disorders including diarrhoea (15.7%) and nausea (13.9%). These GI adverse reactions were mostly mild to moderate in severity, with 0.3% of diarrhoea and 0.3% of nausea reported as being severe. These adverse reactions generally occurred within the first 2 weeks of treatment and usually resolved within 4 weeks. The other most commonly reported adverse reactions included upper respiratory tract infections (8.4%), headache (7.9%), and tension headache (7.2%). Overall, most adverse reactions were considered to be mild or moderate in severity.

The most common adverse reactions leading to discontinuation during the first 16 weeks of treatment were diarrhoea (1.7%), and nausea (1.5%). The overall incidence of serious adverse reactions was low and did not indicate any specific system organ involvement.

Hypersensitivity reactions were uncommonly observed in apremilast clinical studies (see section 4.3).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions observed in patients treated with apremilast are listed below by system organ class (SOC) and frequency for all adverse reactions. Within each SOC and frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

The adverse drug reactions were determined based on data from the apremilast clinical development programme. The frequencies of adverse drug reactions are those reported in the apremilast arms of the four Phase III studies in PsA (n = 1945) or the two Phase III studies in PSOR (n=1184) (highest frequency from either data pool is represented in Table 2).

Frequencies are defined as: very common ($\geq 1/10$); common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$).

Table 2. Summary of adverse reactions in phase III psoriatic arthritis (PsA) and/or psoriasis (PSOR) clinical studies

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Common	Bronchitis
		Upper respiratory tract infection
		Nasopharyngitis*
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite*
Psychiatric disorders	Common	Insomnia
Nervous system disorders	Common	Migraine*
		Tension headache*
		Headache*
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Common	Cough
Gastrointestinal disorders	Very Common	Diarrhoea*
		Nausea*
	Common	Vomiting*
		Dyspepsia
		Frequent bowel movements
		Upper abdominal pain *
		Gastroesophageal reflux disease
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Back pain*
General disorders and administrative site conditions	Common	Fatigue
Investigations	Uncommon	Weight decrease

*At least one of these adverse reactions was reported as serious

Description of selected adverse reactions

Body weight loss

Patient weight was measured routinely in clinical studies. The mean observed weight loss in patients treated for up to 52 weeks with apremilast was 1.99 kg. A total of 14.3% of patients receiving apremilast had observed weight loss between 5-10% while 5.7% of the patients receiving apremilast had observed weight loss greater than 10%. None of these patients had overt clinical consequences resulting from weight loss. A total of 0.1% of patients treated with apremilast discontinued due to adverse reaction of weight decreased.

Please see additional warning in section 4.4 for patients who are underweight at beginning of treatment.

Depression

During the placebo-controlled period of the phase III clinical trials PSOR, 1.2% (14/1184) of patients treated with apremilast reported depression compared to 0.5% (2/418) treated with placebo. None of these reports of depression was serious or led to study discontinuation.

Special populations

Elderly patients

No overall differences were observed in the safety profile of elderly patients ≥ 65 years of age and younger adult patients < 65 years of age in the clinical studies.

Patients with hepatic impairment

The safety of apremilast was not evaluated in PsA or PSOR patients with hepatic impairment.

Patients with renal impairment

In the PsA or PSOR clinical studies, the safety profile observed in patients with mild renal impairment was comparable to patients with normal renal function. The safety of apremilast was not evaluated in PsA or PSOR patients with moderate or severe renal impairment in the clinical studies.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Apremilast was studied in healthy subjects at a maximum total daily dose of 100 mg (given as 50 mg BID) for 4.5 days without evidence of dose limiting toxicities. In case of an overdose, it is recommended that the patient is monitored for any signs or symptoms of adverse effects and appropriate symptomatic treatment is instituted. In the event of overdose, symptomatic and supportive care is advised.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Immunosuppressants, selective immunosuppressants, ATC code: L04AA32

Mechanism of action

Apremilast, an oral small-molecule inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4), works intracellularly to

modulate a network of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators. PDE4 is a cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-specific PDE and the dominant PDE in inflammatory cells. PDE4 inhibition elevates intracellular cAMP levels, which in turn down-regulates the inflammatory response by modulating the expression of TNF- α , IL-23, IL-17 and other inflammatory cytokines. Cyclic AMP also modulates levels of anti-inflammatory cytokines such as IL-10. These pro- and anti-inflammatory mediators have been implicated in psoriatic arthritis and psoriasis.

Pharmacodynamics effects

In clinical studies in patients with psoriatic arthritis, apremilast significantly modulated, but did not fully inhibit, plasma protein levels of IL-1 α , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 β , MMP-3, and TNF- α . After 40 weeks of treatment with apremilast, there was a decrease in plasma protein levels of IL-17 and IL-23, and an increase in IL-10. In clinical trials in patients with psoriasis, apremilast decreased lesional skin epidermal thickness, inflammatory cell infiltration, and expression of pro-inflammatory genes, including those for inducible nitric oxide synthase (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 and IL-8.

Apremilast administered at doses of up to 50 mg BID did not prolong the QT interval in healthy subjects.

Clinical trials experience

Psoriatic Arthritis

The safety and efficacy of apremilast were evaluated in 3 multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled studies (Studies PALACE 1, PALACE 2, and PALACE 3) of similar design in adult patients with active PsA (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) despite prior treatment with small molecule or biologic DMARDs. A total of 1493 patients were randomised and treated with either placebo, apremilast 20 mg or apremilast 30 mg given orally twice daily.

Patients in these studies had a diagnosis of PsA for at least 6 months. One qualifying psoriatic skin lesion (at least 2 cm in diameter) was also required in PALACE 3. Apremilast was used as a monotherapy (34.8%) or in combination with stable doses of small molecule DMARDs (65.2%). Patients received apremilast in combination with one or more of the following: methotrexate (MTX, ≤ 25 mg/week, 54.5%), sulfasalazine (SSZ, ≤ 2 g/day, 9.0%), and leflunomide (LEF; ≤ 20 mg/day, 7.4%). Concomitant treatment with biologic DMARDs, including TNF blockers, was not allowed. Patients with each subtype of PsA were enrolled in the 3 studies, including symmetric polyarthritis (62.0%), asymmetric oligoarthritis (26.9%), distal interphalangeal (DIP) joint arthritis (6.2%), arthritis mutilans (2.7%), and predominant spondylitis (2.1%).

Patients with pre-existing enthesopathy (63%) or pre-existing dactylitis (42%) were enrolled. A total of 76.4% of patients were previously treated with only small-molecule DMARDs and 22.4% of patients were previously treated with biologic DMARDs, which includes 7.8% who had a therapeutic failure with a prior biologic DMARD. The median duration of PsA disease was 5 years.

Based on the study design, patients whose tender and swollen joint counts had not improved by at least 20% were considered non-responders at Week 16. Placebo patients who were considered non-responders were re-randomized 1:1 in a blinded fashion to either apremilast 20 mg twice daily or 30 mg twice daily. At

Week 24, all remaining placebo-treated patients were switched to either apremilast 20 or 30 mg BID.

The primary endpoint was the percentage of patients achieving American College of Rheumatology (ACR) 20 response at Week 16.

Treatment with apremilast resulted in significant improvements in the signs and symptoms of PsA, as assessed by the ACR 20 response criteria compared to placebo at Weeks 16. The proportion of patients with ACR 20/50/70 (responses in Studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3, and the pooled data for studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3) for apremilast 30 mg twice daily at Week 16, are shown in Table 3. ACR 20/50/70 responses were maintained at Week 24.

Among patients who were initially randomized to apremilast 30 mg twice daily treatment, ACR 20/50/70 response rates were maintained through Week 52 in the pooled Studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3 (Figure 1).

Table 3. Proportion of patients with ACR responses in studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3 and pooled studies at Week 16

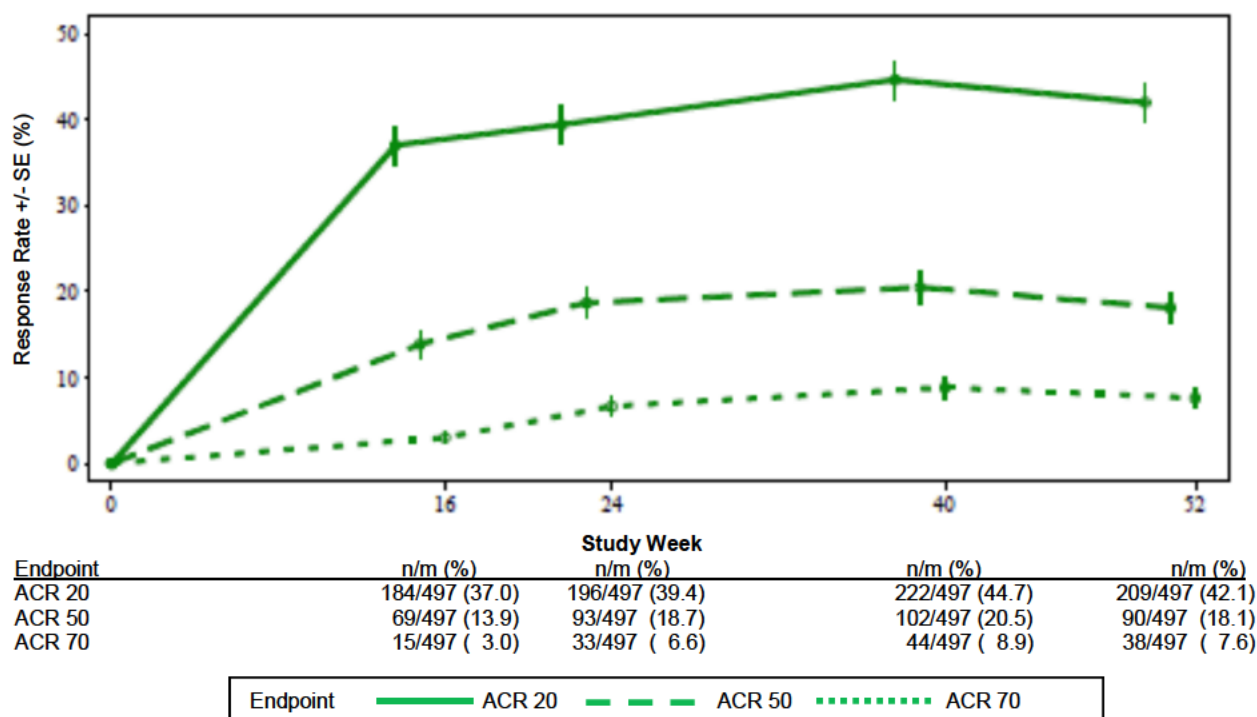
	<u>PALACE 1</u>		<u>PALACE 2</u>		<u>PALACE 3</u>		<u>POOLED</u>	
	<u>Placebo</u>	<u>Apremilast 30 mg BID</u>	<u>Placebo</u>	<u>Apremilast 30 mg BID</u>	<u>Placebo</u>	<u>Apremilast 30 mg BID</u>	<u>Placebo</u>	<u>Apremilast 30 mg BID</u>
	<u>+/- DMARDs</u>	<u>+/- DMARDs</u>	<u>+/- DMARDs</u>	<u>+/- DMARDs</u>	<u>+/- DMARDs</u>	<u>+/- DMARDs</u>	<u>+/- DMARDs</u>	<u>+/- DMARDs</u>
<u>N^a</u>	<u>N=168</u>	<u>N=168</u>	<u>N=159</u>	<u>N=162</u>	<u>N=169</u>	<u>N=167</u>	<u>N=496</u>	<u>N=497</u>
ACR 20 ^a								
Week 16	19.0%	38.1%**	18.9%	32.1%*	18.3%	40.7%**	18.8%	37.0%**
ACR 50								
Week 16	6.0%	16.1%*	5.0%	10.5%	8.3%	15.0%	6.5%	13.9%**
ACR 70								
Week 16	1.2%	4.2%	0.6%	1.2%	2.4%	3.6%	1.4%	3.0%

*p ≤ 0.01 for apremilast vs. placebo.

**p ≤ 0.001 for apremilast vs. placebo

a N is the number of patients as randomized and treated.

Figure 1 Proportion of ACR 20/50/70 responders through Week 52 in the pooled analysis of studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3 (NRI*)



* NRI: None responder imputation. Subjects who discontinued early prior to the time point and subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at the time point are counted as non-responders.

Among 497 patients initially randomized to apremilast 30 mg twice daily, 375 (75%) patients were still on this treatment on Week 52. In these patients, ACR 20/50/70 responses at Week 52 were of 57%, 25%, and 11% respectively.

Responses observed in the apremilast treated group were similar in patients receiving and not receiving concomitant DMARDs, including MTX. Patients previously treated with DMARDs or biologics who received apremilast achieved a greater ACR 20 response at Week 16 than patients receiving placebo.

Similar ACR responses were observed in patients with different PsA subtypes, including DIP. The number of patients with arthritis mutilans and predominant spondylitis subtypes was too small to allow meaningful assessment.

In PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3, improvements in Disease Activity Scale (DAS) 28 C-reactive protein (CRP) and in the proportion of patients achieving a modified PsA response criteria (PsARC) were greater in the apremilast group, compared to placebo at Week 16 (nominal p-value $p < 0.0004$, p-value ≤ 0.0017 , respectively). These improvements were maintained at Week 24. Among patients who remained on the apremilast treatment to which they were randomized at study start, DAS28(CRP) score and PsARC response were maintained through Week 52.

At Weeks 16 and 24 improvements in parameters of peripheral activity characteristic of psoriatic arthritis (e.g. number of swollen joints, number of painful/tender joints, dactylitis and enthesitis) and in the skin manifestations of psoriasis were seen in the apremilast-treated patients. Among patients who remained on the apremilast treatment to which they were randomized at study start, these improvements were maintained through Week 52.

Physical function and health-related quality of life

Apremilast-treated patients demonstrated statistically significant improvement in physical function, as assessed by the disability index of the health assessment questionnaire (HAQ-DI) change from baseline, compared to placebo at Weeks 16 in PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3 and in the pooled studies. Improvement in HAQ-DI scores was maintained at Week 24.

Among patients who were initially randomized to apremilast 30 mg twice daily treatment, the change from baseline in the HAQ-DI score at week 52 was -0.333 in the apremilast 30 mg twice daily group in a pooled analysis of the open label phase of studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3.

In studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3, significant improvements were demonstrated in health-related quality of life, as measured by the changes from baseline in the physical functioning (PF) domain of the Short Form Health Survey version 2 (SF-36v2), and in the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-fatigue) scores in patients treated with apremilast compared to placebo at Weeks 16 and 24. Among patients who remained on the apremilast treatment, to which they were initially randomized at study start, improvement in physical function and FACIT- fatigue was maintained through Week 52.

Psoriasis

The safety and efficacy of apremilast were evaluated in two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies (Studies ESTEEM 1 and ESTEEM 2) which enrolled a total of 1257 patients with moderate to severe plaque psoriasis who had a body surface area (BSA) involvement of $\geq 10\%$, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥ 12 , static Physician Global Assessment (sPGA) of ≥ 3 (moderate or severe), and who were candidates for phototherapy or systemic therapy.

These studies had a similar design through Week 32. In both studies, patients were randomized 2:1 to apremilast 30 mg BID or placebo for 16 weeks (placebo-controlled phase) and from Weeks 16-32, all patients received apremilast 30 mg BID (maintenance phase). During the Randomized Treatment Withdrawal Phase (Weeks 32-52), patients originally randomized to apremilast who achieved at least a 75% reduction in their PASI score (PASI-75) (ESTEEM 1) or a 50% reduction in their PASI score (PASI-50) (ESTEEM 2) were re-randomized at Week 32 to either placebo or apremilast 30 mg BID. Patients who were re-randomized to placebo and who lost PASI-75 response (ESTEEM 1) or lost 50% of the PASI improvement at Week 32 compared to baseline (ESTEEM 2) were retreated with apremilast 30 mg BID. Patients who did not achieve the designated PASI response by Week 32, or who were initially randomized to placebo, remained on apremilast until Week 52. The use of low potency topical corticosteroids on the face, axillae, and groin, coal tar shampoo and/or salicylic acid scalp preparations was permitted throughout the studies. In addition, at Week 32, subjects who did not achieve a PASI-75 response in ESTEEM 1, or a PASI- 50 response in ESTEEM 2, were permitted to use topical psoriasis therapies and/or phototherapy in addition to apremilast 30 mg BID treatment.

In both studies, the primary endpoint was the proportion of patients who achieved PASI-75 at Week 16. The major secondary endpoint was the proportion of patients who achieved a sPGA score of clear (0) or almost clear (1) at Week 16.

The mean baseline PASI score was 19.07 (median 16.80), and the proportion of patients with sPGA score of 3 (moderate) and 4 (severe) at baseline was 70.0% and 29.8%, respectively with a mean baseline BSA involvement of 25.19% (median 21.0%). Approximately 30% of all patients had received prior phototherapy and 54% had received prior conventional systemic and/or biologic therapy for the treatment of psoriasis (including treatment failures), with 37% receiving prior conventional systemic therapy and 30% receiving prior biologic therapy. Approximately one-third of patients had not received prior phototherapy, conventional systemic or biologic therapy. A total of 18% of patients had a history of psoriatic arthritis.

The proportion of patients achieving PASI-50, -75 and -90 responses, and sPGA score of clear (0) or almost clear (1), are presented in Table 4 below. Treatment with apremilast resulted in significant improvement in moderate to severe plaque psoriasis as demonstrated by the proportion of patients with PASI-75 response at Week 16, compared to placebo. Clinical improvement measured by sPGA, PASI-50 and PASI-90 responses were also demonstrated at Week 16. In addition, apremilast demonstrated a treatment benefit across multiple manifestations of psoriasis including pruritus, nail disease, scalp involvement and quality of life measures.

Table 4. Clinical response at week 16 in studies ESTEEM 1 and ESTEEM 2 (FAS^a, LOCF^b)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg BID APR*	Placebo	30 mg BID APR*
N	282	562	137	274
PASI^c 75, n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
sPGA^d of Clear or Almost Clear, n (%)	11 (3.9)	122 (21.7)	6 (4.4)	56 (20.4)
PASI 50, n (%)	48 (17.0)	330 (58.7)	27 (19.7)	152 (55.5)
PASI 90, n (%)	1 (0.4)	55 (9.8)	2 (1.5)	24 (8.8)
Percent Change BSA^e (%) mean± SD	- 6.9 ± 38.95	- 47.8 ± 38.48	- 6.1 ± 47.57	-48.4 ± 40.78
Change in Pruritus VAS^f (mm), mean± SD	- 7.3 ± 27.08	- 31.5 ± 32.43	- 12.2 ± 30.94	- 33.5 ± 35.46
Change in DLQI^g, mean± SD	- 2.1 ± 5.69	- 6.6 ± 6.66	-2.8 ± 7.22	-6.7 ± 6.95
Change in SF-36 MCS^h, mean± SD	- 1.02 ± 9.161	2.39 ± 9.504	0.00 ± 10.498	2.58 ± 10.129

* p<0.0001 for apremilast vs placebo, except for ESTEEM 2 PASI 90 and Change in SF-36 MCS where p=0.0042 and p=0.0078, respectively.

a FAS = Full Analysis Set

b LOCF= Last Observation Carried forward

c PASI = Psoriasis Area and Severity Index

d sPGA = Static Physician Global Assessment

e BSA = Body Surface Area

f VAS = Visual Analog Scale; 0 = best, 100 = worst

g DLQI = Dermatology Life Quality Index; 0 = best, 30 = worst

h SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary

The clinical benefit of apremilast was demonstrated across multiple subgroups defined by baseline demographics and baseline clinical disease characteristics (including psoriasis disease duration and patients with a history of psoriatic arthritis). The clinical benefit of apremilast was also demonstrated regardless of prior psoriasis medication usage and response to prior psoriasis treatments. Similar response rates were observed across all weight ranges.

Response to apremilast was rapid, with significantly greater improvements in the signs and symptoms of psoriasis, including PASI, skin discomfort/pain and pruritus, compared to placebo by Week 2. In general, PASI responses were achieved by Week 16 and were maintained through Week 32.

In both studies, the mean percent improvement in PASI from baseline remained stable during the Randomized Treatment Withdrawal Phase for patients re-randomized to apremilast at Week 32 (Table 5).

Table 5. Persistence of effect among subjects randomized to APR 30 BID at Week 0 and re-randomized to APR 30 BID at Week 32 to Week 52

	<u>Time Point</u>	<u>ESTEEM 1</u>	<u>ESTEEM 2</u>
		<u>Patients who achieved PASI-75 at Week 32</u>	<u>Patients who achieved PASI-50 at Week 32</u>
Percent Change in PASI from baseline, mean (%) ± SD^a	Week 16	-77.7 ± 20.30	-69.7 ± 24.23
	Week 32	-88 ± 8.30	-76.7 ± 13.42
	Week 52	-80.5 ± 12.60	-74.4 ± 18.91
Change in DLQI from baseline, mean ± SD^a	Week 16	-8.3 ± 6.26	-7.8 ± 6.41
	Week 32	-8.9 ± 6.68	-7.7 ± 5.92
	Week 52	-7.8 ± 5.75	-7.5 ± 6.27
Proportion of subjects with Scalp Psoriasis PGA (ScPGA) 0 or 1, n/N (%)^b	Week 16	40/48 (83.3)	21/37 (56.8)
	Week 32	39/48 (81.3)	27/37 (73.0)
	Week 52	35/48 (72.9)	20/37 (54.1)

a Includes subjects re-randomized to APR 30 BID at Week 32 with a baseline value and a post-baseline value at the evaluated study week.

b N is based on subjects with moderate or greater scalp psoriasis at baseline who were re-randomized to APR 30 BID at Week 32. Subjects with missing data were counted as nonresponders.

In Study ESTEEM 1, approximately 61% of patients re-randomized to apremilast at Week 32 had a PASI-75 response at Week 52. Of the patients with at least a PASI-75 response who were re-randomized to placebo at Week 32 during a Randomized Treatment Withdrawal Phase, 11.7% were PASI-75 responders at Week 52. The median time to loss of PASI-75 response among the patients re-randomized to placebo was 5.1 weeks.

In Study ESTEEM 2, approximately 80.3% of patients re-randomized to apremilast at Week 32 had a PASI-50 response at Week 52. Of the patients with at least a PASI-50 response who were re-randomized to placebo at Week 32, 24.2% were PASI-50 responders at Week 52. The median time to loss of 50% of their Week 32 PASI improvement was 12.4 weeks.

After randomized withdrawal from therapy at Week 32, approximately 70% of patients in Study ESTEEM 1, and 65.6% of patients in Study ESTEEM 2, regained PASI-75 (ESTEEM 1) or PASI-50 (ESTEEM 2) responses after re-initiation of apremilast treatment. Due to the study design the duration of re-treatment was variable, and ranged from 2.6 to 22.1 weeks.

In Study ESTEEM 1, patients randomized to apremilast at the start of the study who did not achieve a PASI-75 response at Week 32 were permitted to use concomitant topical therapies and/or UVB phototherapy between Weeks 32 to 52. Of these patients, 12% achieved a PASI-75 response at Week 52 with apremilast plus topical and/or phototherapy treatment.

In Studies ESTEEM 1 and ESTEEM 2, significant improvements (reductions) in nail psoriasis, as measured by the mean percent change in Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) from baseline, were observed in patients receiving apremilast compared to placebo-treated patients at Week 16 ($p < 0.0001$ and $p = 0.0052$, respectively). Further improvements in nail psoriasis were observed at Week 32 in patients continuously treated with apremilast.

In Studies ESTEEM 1 and ESTEEM 2, significant improvements in scalp psoriasis of at least moderate severity (≥ 3), measured by the proportion of patients achieving Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment (ScPGA) of clear (0) or minimal (1) at Week 16, were observed in patients receiving apremilast compared to placebo-treated patients ($p < 0.0001$ for both studies). The improvements were generally maintained in subjects who were re-randomized to Otezla at Week 32 through Week 52 (Table 5).

In Studies ESTEEM 1 and ESTEEM 2, significant improvements in quality of life as measured by the Dermatology Life Quality Index (DLQI) and the SF-36v2MCS were demonstrated in patients receiving apremilast compared with placebo-treated patients (Table 4). Improvements in DLQI were maintained through Week 52 in subjects who were re-randomized to apremilast at Week 32 (Table 5). In addition, in Study ESTEEM 1, significant improvement in the Work Limitations Questionnaire (WLQ-25) Index was achieved in patients receiving apremilast compared to placebo.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Apremilast is well absorbed with an absolute oral bioavailability of approximately 73%, with peak plasma concentrations (C_{max}) occurring at a median time (t_{max}) of approximately 2.5 hours. Apremilast pharmacokinetics are linear, with a dose-proportional increase in systemic exposure in the dose range of 10 to 100 mg daily. Accumulation is minimal when apremilast is administered once daily and approximately 53% in healthy subjects and 68% in patients with psoriasis when administered twice daily. Co-administration with food does not alter the bioavailability therefore, apremilast can be administered with or without food.

Distribution

Human plasma protein binding of apremilast is approximately 68%. The mean apparent volume of distribution (V_d) is 87 L, indicative of extravascular distribution.

Biotransformation

Apremilast is extensively metabolised by both CYP and non-CYP mediated pathways including oxidation, hydrolysis, and conjugation, suggesting inhibition of a single clearance pathway is not likely to cause a marked drug-drug interaction. Oxidative metabolism of apremilast is primarily mediated by CYP3A4, with minor contributions from CYP1A2 and CYP2A6. Apremilast is the major circulating component following oral administration. Apremilast undergoes extensive metabolism with only 3% and 7% of the administered parent

compound recovered in urine and faeces, respectively. The major circulating inactive metabolite is the glucuronide conjugate of O-demethylated apremilast (M12). Consistent with apremilast being a substrate of CYP3A4, apremilast exposure is decreased when administered concomitantly with rifampicin, a strong inducer of CYP3A4.

In vitro, apremilast is not an inhibitor or inducer of cytochrome P450 enzymes. Hence, apremilast co-administered with substrates of CYP enzymes is unlikely to affect the clearance and exposure of active substances that are metabolised by CYP enzymes.

In vitro, apremilast is a substrate, and a weak inhibitor of P-glycoprotein ($IC_{50} > 50 \mu M$), however clinically relevant drug interactions mediated via P-gp are not expected to occur.

In vitro, apremilast has little to no inhibitory effect ($IC_{50} > 10 \mu M$) on Organic Anion Transporter (OAT)1 and OAT3, Organic Cation Transporter (OCT)2, Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3, or breast cancer resistance protein (BCRP) and is not a substrate for these transporters. Hence, clinically relevant drug-drug interactions are unlikely when apremilast is co-administered with drugs that are substrates or inhibitors of these transporters.

Elimination

The plasma clearance of apremilast is on average about 10 L/hr in healthy subjects, with a terminal elimination half-life of approximately 9 hours. Following oral administration of radiolabelled apremilast, about 58% and 39% of the radioactivity is recovered in urine and faeces, respectively, with about 3% and 7% of the radioactive dose recovered as apremilast in urine and faeces, respectively.

Elderly patients

Apremilast was studied in young and elderly healthy subjects. The exposure in elderly subjects (65 to 85 years of age) is about 13% higher in AUC and about 6% higher in C_{max} for apremilast than that in young subjects (18 to 55 years of age). There is limited pharmacokinetic data in subjects over 75 years of age in clinical trials. No dosage adjustment is necessary for elderly patients.

Renal impairment

There is no meaningful difference in the PK of apremilast between mild or moderate renal impaired subjects and matched healthy subjects (N=8 each). The results support that no dose adjustment is needed in patients with mild and moderate renal impairment. Reduce apremilast dose to 30 mg once daily in patients with severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m² or $CL_{cr} < 30$ mL/min). In 8 subjects with severe renal impairment to whom a single dose of 30 mg apremilast was administered, the AUC and C_{max} of apremilast increased by approximately 89% and 42%, respectively.

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of apremilast and its major metabolite M12 are not affected by moderate or severe hepatic impairment. No dose adjustment is necessary for patients with hepatic impairment.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology and repeated dose toxicity. There is no evidence for immunotoxic, dermal irritation, or phototoxic potential.

Fertility and early embryonic development

In a male mouse fertility study, apremilast at oral dosages of 1, 10, 25, and 50 mg/kg/day produced no effects on male fertility; the no observed adverse effect level (NOAEL) for male fertility was greater than 50 mg/kg/day 3-fold clinical exposure).

In a combined female mouse fertility and embryo-fetal developmental toxicity study with oral dosages of 10, 20, 40, and 80 mg/kg/day, a prolongation of oestrous cycles and increased time to mating were observed at 20 mg/kg/day and above; despite this, all mice mated and pregnancy rates were unaffected. The no observed effect level (NOEL) for female fertility was 10 mg/kg/day (1.0-fold clinical exposure).

Embryo-fetal development

In a combined female mouse fertility and embryo-fetal developmental toxicity study with oral dosages of 10, 20, 40, and 80 mg/kg/day, absolute and/or relative heart weights of maternal animals were increased at 20, 40, and 80 mg/kg/day. Increased numbers of early resorptions and reduced numbers of ossified tarsals were observed at 20, 40, and 80 mg/kg/day. Reduced fetal weights and retarded ossification of the supraoccipital bone of the skull were observed at 40 and 80 mg/kg/day. The maternal and developmental NOEL in the mouse was 10 mg/kg/day (1.3-fold clinical exposure).

In a monkey embryo-fetal developmental toxicity study, oral dosages of 20, 50, 200, and 1000 mg/kg/day resulted in a dose-related increase in prenatal loss (abortions) at dosages of 50 mg/kg/day and above; no test article-related effect in prenatal loss was observed at 20 mg/kg/day (1.4-fold clinical exposure).

Pre- and post-natal development

In a pre- and postnatal study, apremilast was administered orally to pregnant female mice at dosages of 10, 80 and 300 mg/kg/day from gestation day (GD) 6 to Day 20 of lactation. Reductions in maternal body weight and weight gain, and one death associated with difficulty in delivering pups were observed at 300 mg/kg/day. Physical signs of maternal toxicity associated with delivering pups were also observed in one mouse at each of 80 and 300 mg/kg/day. Increased peri- and postnatal pup deaths and reduced pup body weights during the first week of lactation were observed at ≥ 80 mg/kg/day (≥ 4.0 -fold clinical exposure).

There were no apremilast-related effects on duration of pregnancy, number of pregnant mice at the end of the gestation period, number of mice that delivered a litter, or any developmental effects in the pups beyond postnatal day 7. It is likely that pup developmental effects observed during the first week of the postnatal period were related to the apremilast-related pup toxicity (decreased pup weight and viability) and/or lack of maternal care (higher incidence of no milk in the stomach of pups). All developmental effects were observed during the first week of the postnatal period; no apremilast-related effects were seen during the remaining pre- and post-weaning periods, including sexual maturation, behavioural, mating, fertility and uterine parameters. The NOEL in the mouse for maternal toxicity and F1 generation was 10 mg/kg/day (1.3-fold clinical AUC).

Carcinogenicity studies

Carcinogenicity studies in mice and rats showed no evidence of carcinogenicity related to treatment with apremilast.

Genotoxicity studies

Apremilast is not genotoxic. Apremilast did not induce mutations in an Ames assay or chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes in the presence or absence of metabolic activation. Apremilast was not clastogenic in an in vivo mouse micronucleus assay at doses up to 2000 mg/kg/day.

Other studies

There is no evidence for immunotoxic, dermal irritation, or phototoxic potential.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**6.1 List of excipients**Tablet core

Microcrystalline cellulose

Lactose monohydrate

Croscarmellose sodium

Magnesium stearate.

Film-coating

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide (E171)

Macrogol 3350

Talc

Iron oxide red (E172).

The 20 mg tablets also contain iron oxide yellow (E172).

The 30 mg tablets also contain iron oxide yellow (E172) and iron oxide black(E172).

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

24 months.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.

6.5 Nature and contents of container

The treatment initiation pack contains 27 film- coated tablets (4 x10 mg, 4x 20 mg, 19 x 30 mg).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Celgene Europe Ltd.

1 Longwalk Road

Stockley Park

Uxbridge

UB11 1DB

United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/981/001

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorization: 15 January 2015

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

22/01/2016

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency
<http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX I

製品概要

▼本剤は、モニタリング強化対象の医薬品である。モニタリング強化により、新たな安全性情報を速やかに把握することができる。医療従事者には、副作用が疑われるすべての事象の報告が求められている。副作用の報告方法については4.8項を参照すること。

1. 製品名

Otezla 10 mg フィルムコーティング錠

Otezla 20 mg フィルムコーティング錠

Otezla 30 mg フィルムコーティング錠

2. 組成（成分及び含量）

フィルムコーティング錠1錠中にアプレミラスト 10 mg を含有。

フィルムコーティング錠1錠中にアプレミラスト 20 mg を含有。

フィルムコーティング錠1錠中にアプレミラスト 30 mg を含有。

既知の作用を有する添加物：

フィルムコーティング錠1錠中に乳糖 57 mg を含有（乳糖一水和物として含有）。

フィルムコーティング錠1錠中に乳糖 114 mg を含有（乳糖一水和物として含有）。

フィルムコーティング錠1錠中に乳糖 171 mg を含有（乳糖一水和物として含有）。

添加物の全リストは6.1項を参照すること。

3. 剤形・性状

フィルムコーティング錠（錠剤）。

片面に「APR」、他面に「10」と刻印されたピンク色で菱形の 10 mg フィルムコーティング錠（長さ 8 mm）。

片面に「APR」、他面に「20」と刻印された褐色で菱形の 20 mg フィルムコーティング錠（長さ 10 mm）。

片面に「APR」、他面に「30」と刻印されたベージュ色で菱形の 30 mg フィルムコーティング錠（長さ 12 mm）。

4. 臨床特性

4.1. 効能・効果

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（5.1 項参照）。

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）療法など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。

4.2. 用法・用量

Otezla の投与は、乾癬又は乾癬性関節炎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。

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には、再度漸増段階を経る必要はない。

表 1： 用量漸増スケジュール

Day 1	Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6 以降	
AM	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

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。

主要な試験では、投与開始後最初の 24 週以内に最大の改善が認められた。24 週後に患者に治療効果が認められない場合、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。52 週を超える臨床経験について利用可能なデータはない（5.1 項参照）。

特殊な患者集団

高齢患者

高齢患者に対する用量調節は不要である（4.8 項及び 5.2 項参照）。

腎機能障害患者

軽度から中等度の腎機能障害患者に対する用量調節は不要である。重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス 30 mL/分未満、Cockcroft-Gault 式による推定値）ではアプレミラストの用量を 1 日 1 回 30 mg に減量すること。重度の腎機能障害患者に投与する際には、Otezla 投与開始後の用量漸増で、表 1 に示す午前の投与のみを行い午後の投与は行わないスケジュールを推奨する（5.2 項参照）。

肝機能障害患者

肝機能障害患者に対する用量調節は不要である（5.2 項参照）。

小児

0～17 歳の小児におけるアプレミラストの安全性及び有効性は確立していない。利用可能なデータはない。

投与方法

Otezla は経口投与用薬剤であり、フィルムコーティング錠をそのまま飲むように指示する。本剤は食事の有無に関わらず服用できる。

4.3. 禁忌

有効成分又は 6.1 項に提示する添加物のいずれかに対する過敏症。

妊娠（4.6 項参照）。

4.4. 使用上の特別な警告・注意

ガラクトース不耐症、Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース-ガラクトース吸収不良のまれな遺伝的素因を有する患者に対して、本剤を投与してはならない。

Otezla は、重度の腎機能障害患者に投与するときは 1 日 1 回 30 mg に減量すること（4.2 項及び 5.2 項参照）。

投与開始時に低体重の患者では、定期的に体重のモニタリングを行うこと。原因不明かつ臨床的に有意な体重減少が認められた場合は、医師による評価を行い、投与中止を考慮すること。

4.5. 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

強力なチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) 酵素誘導剤であるリファンピシンの併用により、アプレミラストの全身曝露量が減少し、アプレミラストの作用が低下する可能性がある。このため、強力な CYP3A4 酵素誘導剤（リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン及びセントジョーンズワートなど）とアプレミラストの併用は推奨しない。アプレミラスト投与中にリファンピシンを複数回併用したとき、アプレミラストの濃度時間曲線下面積（AUC）及び最高血清中濃度（ C_{max} ）に、それぞれ約 72% 及び 43% の低下が認められた。強力な CYP3A4 誘導剤（リファンピシンなど）を併用した場合、アプレミラストの曝露量は減少し、臨床効果が低下するおそれがある。

複数の臨床試験で、アプレミラストと局所療法（ステロイド薬、コールタールシャンプー及びサリチル酸頭皮用製剤）及び中波長紫外線（UVB）療法との併用を行った。

ケトコナゾールとアプレミラストの間に臨床的に重要な薬物間相互作用はみられなかった。アプレミラストはケトコナゾールのような強力な CYP3A4 阻害剤と併用することができる。

乾癬性関節炎患者において、アプレミラストとメトトレキサート間に薬物動態相互作用はみられなかった。アプレミラストはメトトレキサートと併用することができる。

アプレミラストとエチニルエストラジオール及びノルゲスチメートを含む経口避妊薬間に薬物動態相互作用はみられなかった。アプレミラストは経口避妊薬と併用することができる。

4.6. 受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

投与開始前に、妊娠中でないことを確認すること。妊娠可能な女性は有効な避妊法を使用し投与中の妊娠を防止すること。

妊娠

アプレミラストの妊婦への使用に関するデータは限られている。

アプレミラストの妊婦への投与は禁忌である。アプレミラストが妊娠に及ぼす影響としては、マウスとサルで胚・胎仔の喪失がみられ、また、現行のヒト推奨最高用量を上回る用量で投与したマウ

スにおいて胎仔体重の低下及び骨化遅延が認められた。動物では、臨床曝露量の 1.3 倍相当の曝露では、上記のような影響はみられなかった（5.3 項参照）。

母乳による授乳

アプレミラストは泌乳マウスの母乳中に検出される（5.3 項参照）。アプレミラスト又はその代謝物がヒトの母乳中に移行するかどうかは不明である。母乳栄養の乳児におけるリスクは排除できないため、授乳中にはアプレミラストを使用しないこと。

受胎能

ヒトにおける受胎能に対する影響に関するデータはない。マウスでは、臨床曝露量の 3 倍相当の用量を雄に投与したとき及び臨床曝露量の 1 倍相当を雌に投与したとき、受胎能に対する有害作用は認められなかった。受胎能に関する非臨床試験データは 5.3 項を参照すること。

4.7. 運転及び機械操作能力への影響

運転及び機械操作能力にアプレミラストは影響を及ぼさない。

4.8. 副作用

安全性プロファイルの要約

第 3 相試験で最もよく報告された副作用は、下痢（15.7%）及び悪心（13.9%）といった胃腸障害であった。胃腸に関連する副作用は大部分が軽度から中等度の重症度であり、重度と報告された症例は下痢の 0.3%及び悪心の 0.3%であった。これらの副作用は概して投与開始後最初の 2 週以内に発現し、通常 4 週以内に消失した。その他の最もよく報告された副作用は、上気道感染（8.4%）、頭痛（7.9%）、緊張性頭痛（7.2%）であった。全体として、ほとんどの副作用は重症度が軽度又は中等度であると判断された。

投与開始後最初の 16 週以内に中止に至った最もよくみられた副作用は、下痢（1.7%）及び悪心（1.5%）であった。重篤な副作用の発現率は低く、特定器官に対する作用を示唆するような所見はなかった。

アプレミラストの臨床試験において、過敏症反応の発現頻度は低かった（4.3 項参照）。

副作用の一覧表

アプレミラストが投与された患者に認められた副作用を、器官別大分類（SOC）及び発現頻度別に表 2 に記載する。各 SOC 及び頻度グループ内の副作用は、重篤度が高いものから順に示す。

副作用は、アプレミラスト臨床開発プログラムのデータに基づいた。副作用の頻度は、乾癬性関節炎を対象とした4つの第3相試験（n=1,945）及び乾癬を対象とした2つの第3相試験（n=1,184）のアプレミラスト投与群で報告された発現頻度である（両統合データのうち高い方の頻度を表2に示す）。

発現頻度の分類は、極めて高頻度（very common：1/10以上）、高頻度（common：1/100以上1/10未満）、低頻度（uncommon：1/1,000以上1/100未満）、まれ（rare：1/10,000以上1/1,000未満）を用いている。

表2 乾癬性関節炎／乾癬を対象とした第3相臨床試験における副作用の要約

器官別大分類	頻度	副作用
感染症及び寄生虫症	高頻度	気管支炎
		上気道感染
		鼻咽頭炎*
免疫系障害	低頻度	過敏症
代謝及び栄養障害	高頻度	食欲減退*
精神障害	高頻度	不眠症
神経系障害	高頻度	片頭痛*
		緊張性頭痛*
		頭痛*
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	高頻度	咳嗽
胃腸障害	極めて高頻度	下痢*
		悪心*
	高頻度	嘔吐*
		消化不良
		排便回数増加
		上腹部痛*
皮膚及び皮下組織障害	低頻度	発疹
筋骨格系及び結合組織障害	高頻度	背部痛*
一般・全身障害及び投与部位の状態	高頻度	疲労
臨床検査	低頻度	体重減少

* 重篤と報告された発現例が1例以上ある副作用

主な副作用の説明

体重減少

臨床試験で定期的に患者の体重測定を行った。最長52週の投与が行われたアプレミラスト投与患者における平均体重減少量は1.99 kgであった。全体で14.3%のアプレミラスト投与患者に5～10%の体重減少が認められ、10%を超える体重減少がみられた患者は5.7%であった。これらの患者で、体重減少により明らかな臨床的影響が生じた症例はなかった。体重減少の副作用により投与が中止された患者は、全体の0.1%であった。

投与開始時に低体重の患者に関しては、4.4項に補足された警告を参照すること。

うつ病

乾癬患者を対象とした第3相試験のプラセボ対照期間中、1.2% (14/1,184 例) のアプレミラスト投与患者にうつ病が報告され、プラセボ投与患者では 0.5% (2/418 例) で報告された。これらのうつ病報告のうち、重篤例又は試験中止に至った例はなかった。

特殊な患者集団

高齢患者

臨床試験で、65 歳以上の高齢患者と 65 才未満の成人患者との間に、安全性プロファイルでは、概して差は認められなかった。

肝機能障害患者

肝機能障害のある乾癬性関節炎又は乾癬患者におけるアプレミラストの安全性は評価されていない。

腎機能障害患者

乾癬性関節炎又は乾癬を対象とした臨床試験で、軽度の腎機能障害のある患者における安全性プロファイルは、腎機能が正常な患者と同様であった。中等度から重度の腎機能障害を有する乾癬性関節炎又は乾癬患者におけるアプレミラストの安全性は、臨床試験では評価されていない。

副作用が疑われる事象の報告

医薬品承認後の副作用が疑われる事象の報告は重要である。報告により、医薬品のリスク・ベネフィットバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、Appendix V に示す当局の報告システムを通じて副作用が疑われるすべての事象を報告することが求められている。

4.9. 過量投与

臨床試験で 1 日投与量として最高 100 mg (50 mg 1 日 2 回投与) のアプレミラストを健康被験者に 4.5 日投与したとき、用量制限毒性は認められなかった。過量投与の場合には、有害作用の徴候・症状のモニタリングと適切な対症療法の開始が推奨される。過量投与時は、対症療法と支持療法を行うこと。

5. 薬理学的特性

1.1. 薬力学的特性

薬効分類：免疫抑制剤、選択的免疫抑制剤、ATC コード：L04AA32

作用機序

アプレミラストは経口投与する低分子のホスホジエステラーゼ 4 (phosphodiesterase 4 : PDE4) 阻害剤であり、細胞内に作用し、炎症誘発性及び抗炎症性メディエータのネットワークを調節する。PDE4 は、環状アデノシンリン酸 (cAMP) に特異的な PDE であり、炎症細胞に局在する PDE である。PDE4 の阻害により細胞内の cAMP レベルが上昇し、それにより TNF- α 、IL-23、IL-17 及びその他の炎症性サイトカインの発現が制御され、炎症反応が抑制される。cAMP は、IL-10 のような抗炎症性サイトカイン量も制御する。これらの炎症誘発性及び抗炎症性メディエータは、乾癬性関節炎及び乾癬に関与している。

薬力学的影響

乾癬性関節炎患者を対象とした臨床試験でアプレミラストを投与したとき、IL-1 α 、IL-6、IL-8、MCP-1、MIP-1 β 、MMP-3 及び TNF- α の血漿中濃度に、完全な阻害ではないものの、有意な変化が認められた。アプレミラスト投与 40 週後、血漿中の IL-17 及び IL-23 濃度には低下が認められ、IL-10 濃度には上昇がみられた。乾癬患者を対象とした臨床試験では、アプレミラストにより病変部の表皮厚、炎症細胞の浸潤及び炎症誘発性遺伝子 [誘導型一酸化窒素合成酵素 (inducible nitric oxide synthase : iNOS)、IL-12/IL-23p40、IL-17A、IL-22 及び IL-8 をコードする遺伝子] の発現が減少した。

健康被験者にアプレミラストを投与したとき、50 mg 1 日 2 回投与までの用量では QT 間隔の延長はみられなかった。

臨床試験成績

乾癬性関節炎

3 つの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験) を、低分子又は生物学的 DMARD による治療を受けたにもかかわらず活動性乾癬性関節炎 (腫脹関節 ≥ 3 及び圧痛関節 ≥ 3) を有する成人患者を対象として同様のデザインで実施し、アプレミラストの安全性と有効性を評価した。合計で 1,493 例の患者を、プラセボ、アプレミラスト 20 mg 又は 30 mg の 1 日 2 回経口投与に無作為に割り付けた。

これらの試験では、乾癬性関節炎の持続期間が 6 ヶ月以上である患者を対象とした。PALACE 3 試験では、基準 (直径 2 cm 以上) を満たす乾癬皮膚病変が 1 ヶ所あることも選択基準とした。アプレミラストの単独投与 (34.8%) 又は一定用量の低分子 DMARD との併用投与 (65.2%) を行った。併用投与では、メトトレキサート (MTX、 ≤ 25 mg/週、54.5%)、スルファサラジン (SSZ、 ≤ 2 g/日、9.0%) 及びレフルノミド (LEF、 ≤ 20 mg/日、7.4%) 中の 1 つ以上の薬剤との併用でアプレミラストが投与された。TNF 阻害薬などの生物学的 DMARD との併用投与は、許容しなかった。3 試験に組み込んだ患者の乾癬性関節炎の病型は、対称性多関節炎型 (62.0%)、非対称性少関節炎型 (26.9%)、DIP 関節炎 (遠位指節間関節炎) 型 (6.2%)、破壊性関節炎 (2.7%) 及び脊椎炎優勢型 (predominant spondylitis) (2.1%) であった。

試験には、腱付着部症 (63%) 又は指炎 (42%) を合併している被験者が含まれていた。全体で 76.4% の被験者は低分子 DMARD のみによる治療歴があり、22.4% の被験者は生物学的 DMARD の治

療歴があった。生物学的 DMARD の投与を受けたにもかかわらず治療効果がなかった被験者は 7.8% であった。乾癬性関節炎の罹患期間の中央値は 5 年であった。

試験デザインに基づいて、投与 16 週に圧痛関節及び腫脹関節数に 20%以上の改善がみられない被験者を非奏効例とした。プラセボ投与群の非奏効例は、盲検下でアプレミラスト 20 mg 又は 30 mg の 1 日 2 回投与のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付けられた。投与 24 週には、残りのプラセボ投与群の被験者もすべて、アプレミラスト 20 又は 30 mg BID 投与のいずれかに移行させた。

主要評価項目は、投与 16 週に American College of Rheumatology (ACR) 20 に達した被験者の割合であった。

アプレミラスト投与群では、ACR20 基準で評価した乾癬性関節炎の徴候・症状において、投与 16 週にプラセボ群と比べて有意な改善がみられた。アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回投与したときの投与 16 週における ACR 20/50/70 改善率の被験者の割合 (PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験データ、並びにこれらの 3 試験の併合データにおける奏効率) を表 3 に示す。投与 24 週まで、ACR 20/50/70 改善率は維持された。

PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験、並びにその併合集計では、開始時にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に無作為に割り付けた被験者の ACR 20/50/70 改善率は、投与 52 週まで維持されることが示された (図 1)。

表 3 PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験、並びに併合集計における ACR 改善率 (投与 16 週)

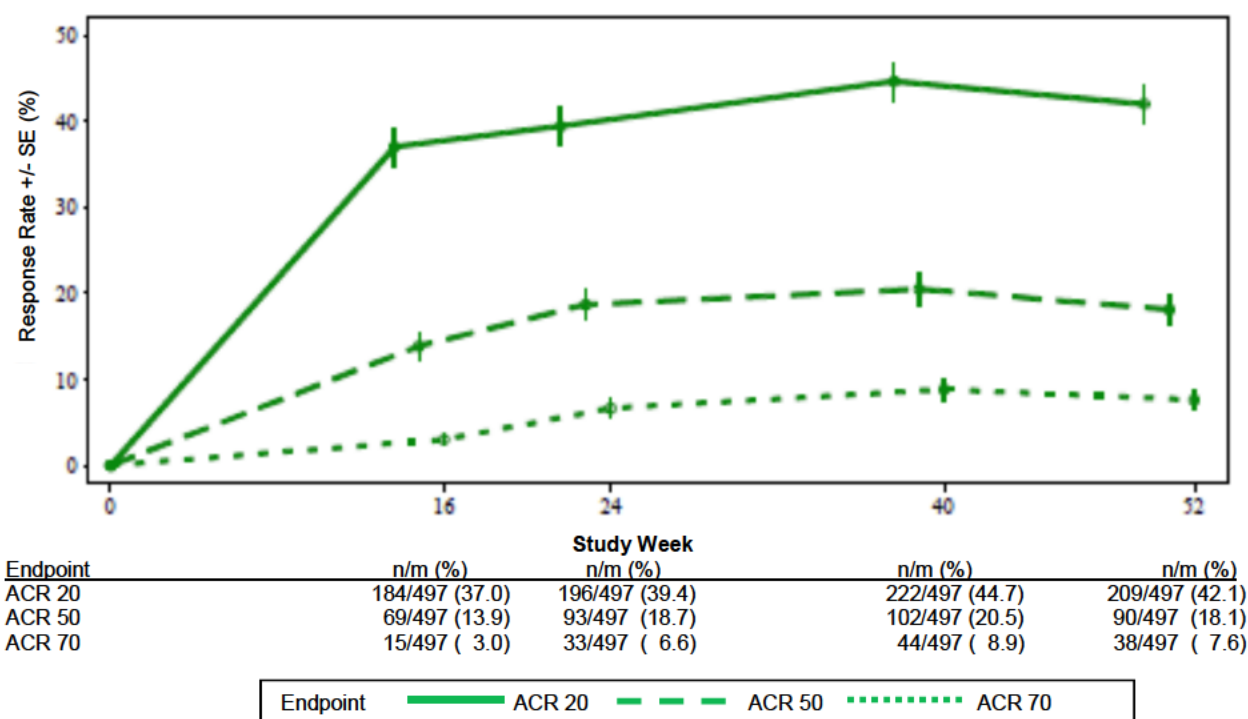
	PALACE 1 試験		PALACE 2 試験		PALACE 3 試験		併合集計	
	プラセボ +/- DMARDs N=168	アプレミ ラスト 30 mg BID +/- DMARDs N=168	プラセボ +/- DMARDs N=159	アプレミ ラスト 30 mg BID +/- DMARDs N=162	プラセボ +/- DMARDs N=169	アプレミ ラスト 30 mg BID +/- DMARDs N=167	プラセボ +/- DMARDs N=496	アプレミ ラスト 30 mg BID +/- DMARDs N=497
ACR 20 ^a								
投与 16 週	19.0%	38.1%**	18.9%	32.1%*	18.3%	40.7%**	18.8%	37.0%**
ACR 50								
投与 16 週	6.0%	16.1%*	5.0%	10.5%	8.3%	15.0%	6.5%	13.9%**
ACR 70								
投与 16 週	1.2%	4.2%	0.6%	1.2%	2.4%	3.6%	1.4%	3.0%

* アプレミラスト vs. プラセボ $p \leq 0.01$

** アプレミラスト vs. プラセボ $p \leq 0.001$

^a 例数 (N) : 無作為割付け及び投与が行われた患者数

図1 PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験の併合集計における投与 52 週までの ACR 20/50/70 改善率 (NRI*)



* NRI : (None responder imputation) 非奏効例の算定：評価時点前に中止した被験者、及び評価時点に改善状態を明確に判定できる十分なデータがなかった被験者は、非奏効例として算定

開始時にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に無作為に割り付けられた 497 例のうち、投与 52 週まで投与継続されていた患者は 375 例 (75%) であった。この集団における投与 52 週の ACR 20/50/70 改善率はそれぞれ、57%、25%及び 11%であった。

アプレミラスト投与群に認められた効果は、MTX などの DMARD を併用した被験者と併用しなかった被験者との間で同程度であった。DMARD 又は生物学的製剤による治療歴がある被験者における投与 16 週の ACR 20 改善率は、アプレミラストを投与した被験者でプラセボ投与被験者よりも高かった。

DIP 関節炎（遠位指節間関節炎）を含む乾癬性関節炎の病型の間の ACR 改善率は同様であった。破壊性関節炎及び脊椎炎優勢型の患者は少数のため、意義のある評価はできなかった。

PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験では、Disease Activity Scale (DAS) 28-C 反応性タンパク (CRP) スコア及び乾癬性関節炎効果判定基準改訂版 (modified Psoriatic arthritis response criteria) に基づく奏効率で、投与 16 週にアプレミラスト投与でプラセボ投与に比べてより大きな改善が認められた（それぞれ、名目上の p 値：p ≤ 0.0004、p 値 ≤ 0.0017）。これらの改善は投与

24 週まで維持された。試験開始時に割り付けられたアプレミラスト投与が継続された患者では、投与 52 週まで DAS28 (CRP) スコア及び乾癬性関節炎効果判定基準による改善が持続した。

投与 16 週及び 24 週に、乾癬性関節炎の末梢活動性に関する各指標（腫脹関節数、有痛／圧痛関節数、指炎及び腱付着部炎など）における改善効果、並びに乾癬の皮膚症状における改善効果がアプレミラスト投与患者で認められた。試験開始時に割り付けられたアプレミラスト投与が継続された患者では、投与 52 週までこれらの改善が持続した。

身体機能及び健康関連 QOL（生活の質）

PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験並びにそれらの併合解析では、投与 16 週のアプレミラスト投与患者の身体機能に、プラセボに比べて統計学的に有意な改善が示された〔健康評価質問票を用いた機能障害指数 (HAQ-DI) のベースラインからの変化を用いて評価〕。HAQ-DI スコアの改善は投与 24 週まで持続した。

開始時にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に無作為に割り付けられた患者の投与 52 週時の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化は、PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験の非盲検投与期の併合解析では、-0.333 であった。

PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験では、投与 16 週及び 24 週のアプレミラスト投与被験者の健康関連 QOL は、プラセボ投与に比べて有意な改善が示された〔Short Form Health Survey version 2 (SF-36v2) 身体機能ドメイン、及び慢性疾患患者の疲労感尺度 (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue : FACIT-fatigue) スコアのベースラインからの変化を用いて評価〕。試験開始時に無作為に割り付けたアプレミラスト投与が継続された被験者では、身体機能及び FACIT-fatigue における改善が投与 52 週まで持続した。

乾癬

2 つの多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (ESTEEM 1 試験及び ESTEEM 2 試験) を実施し、アプレミラストの安全性及び有効性を評価した。中等症～重症の局面型乾癬で、病変面積〔体表面積 (BSA) 〕 $\geq 10\%$ 、Psoriasis Area and Severity Index (PASI) スコア ≥ 12 、静的医師全般的評価 (static Physician Global Assessment : sPGA) ≥ 3 (中等度又は重度) であり、光線療法又は全身療法の候補である患者を、2 試験合計で 1,257 例登録した。

2 つの試験は、投与 32 週まで同様の試験デザインで実施した。両試験では、アプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与又はプラセボ投与に 2 : 1 の比で無作為に割り付けて 16 週間投与し (プラセボ - 対照投与期)、投与 16 週～32 週は、すべての患者にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与した (継続投与期)。治療中止評価期 (投与 32～52 週) では、開始時にアプレミラスト投与に割り付けられた被験者のうち PASI スコアに 75%以上の減少 (PASI-75) に達した患者 (ESTEEM 1 試験) 又は PASI スコアに 50%以上の減少 (PASI-50) に達した患者 (ESTEEM 2 試験) を、投与 32 週にプラセボ又はアプレミラスト 30 mg BID 投与のいずれかに無作為に再割付した。この再割付でプラセボ投与に割り付けられた被験者で、PASI-75 反応を維持できなかった場合 (ESTEEM 1 試験) 又は投与 32 週のベースラインからの 50%の PASI 改善を維持できなかった場合 (ESTEEM 2 試験) は、再びアプレミラ

スト 30 mg BID 投与を行った。投与 32 週までに規定の PASI 反応が得られなかった被験者及び開始時にプラセボ投与に割り付けた被験者には、投与 52 週まで継続してアプレミラストを投与した。作用の弱いステロイド薬の顔、腋窩、鼠径部への局所使用、コールタールシャンプーやサリチル酸頭皮用剤の使用は、全試験期間を通して可とした。さらに、投与 32 週の時点で、PASI-75 反応 (ESTEEM 1 試験) 又は PASI-50 反応 (ESTEEM 2 試験) が得られなかった被験者では、アプレミラスト 30 mg BID 投与に加えて、局所的な乾癬療法及び／又は光線療法の併用を可とした。

両試験の主要評価項目は、投与 16 週に PASI-75 に達した被験者の割合であった。主な副次評価項目は、投与 16 週に sPGA スコアが clear (0) 又は almost clear (1) に達した被験者の割合であった。

ベースライン時の PASI スコアの平均値は 19.07 (中央値 16.80) であり、ベースラインで sPGA スコアが 3 (moderate) 及び 4 (severe) である被験者の割合はそれぞれ 70.0% 及び 29.8% でベースライン時の病変面積 (BSA) の平均値は 25.19% (中央値 21.0%) であった。乾癬に対して、被験者全体のおよそ 30% が過去に光線療法を受け、54% が標準的な全身療法及び／又は生物学的療法を受けていた (治療無効例を含む)。既存の全身療法による治療歴のある被験者は 37%、生物学的療法歴のある被験者は 30% であった。およそ 1/3 の被験者は、光線療法、既存の全身療法又は生物学的療法の経験がなかった。合計で 18% の被験者が乾癬性関節炎の既往歴を有していた。

PASI-50、-75 及び -90 反応が得られた被験者、並びに sPGA スコアが clear (0) 又は almost clear (1) である被験者の割合を表 4 に示す。投与 16 週に PASI-75 反応率で示されるとおり、アプレミラスト投与では、中等症～重症の局面型乾癬にプラセボに比べて有意な改善がみられた。sPGA、PASI-50 及び PASI-90 反応に基づく評価による臨床的改善も、投与 16 週に認められた。また、そう痒、爪疾患、頭皮病変など複数の乾癬症状及び QOL 項目でも、アプレミラストによる治療効果が示された。

表 4 ESTEEM 1 試験及び ESTEEM 2 試験における投与 16 週の臨床効果 (FAS^a、LOCF^b)

	ESTEEM 1 試験		ESTEEM 2 試験	
	プラセボ	アプレミラスト 30 mg BID*	プラセボ	アプレミラスト 30 mg BID*
例数	282	562	137	274
PASI ^c 75, n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
sPGA ^d of Clear or Almost Clear, n (%)	11 (3.9)	122 (21.7)	6 (4.4)	56 (20.4)
PASI 50, n (%)	48 (17.0)	330 (58.7)	27 (19.7)	152 (55.5)
PASI 90, n (%)	1 (0.4)	55 (9.8)	2 (1.5)	24 (8.8)
BSA ^e 変化率(%)	- 6.9	- 47.8	- 6.1	-48.4
平均± SD	± 38.95	± 38.48	± 47.57	± 40.78
そう痒 VAS ^f 変化(mm)	- 7.3	- 31.5	- 12.2	- 33.5
平均± SD	± 27.08	± 32.43	± 30.94	± 35.46
DLQI ^g 変化	- 2.1	- 6.6	-2.8	-6.7
平均± SD	± 5.69	± 6.66	± 7.22	± 6.95
SF-36 MCS ^h 変化	- 1.02	2.39	0.00	2.58
平均± SD	± 9.161	± 9.504	± 10.498	± 10.129

* アプレミラスト vs プラセボ p < 0.0001 [ただし、ESTEEM 2 PASI 90 及び SF-36 MCS 変化を除く (それぞれ p = 0.0042 及び p = 0.0078)]

a FAS = Full Analysis Set、最大解析対象集団

b LOCF = Last Observation Carried forward

c PASI = Psoriasis Area and Severity Index

d sPGA = 静的医師全般評価

e BSA = Body Surface Area、体表面積

f VAS = Visual Analog Scale ; 0 = 最良、100 = 最悪

g DLQI = Dermatology Life Quality Index ; 0 = 最良、30 = 最悪

h SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary、SF-36 精神的健康度

アプレミラストの臨床効果は、ベースラインの人口統計及びベースラインの臨床的疾患特性（乾癬持続期間及び乾癬性関節炎の既往歴）による複数の層別解析においても認められた。また、アプレミラストの臨床効果は、乾癬治療薬の使用歴及び過去の乾癬治療への反応と無関係であることが示された。すべての体重範囲にわたり、同程度の反応率が認められた。

アプレミラストに対する反応は速やかであり、投与 2 週までにプラセボに比べて有意に大きな乾癬の徴候・症状（PASI、皮膚不快感／疼痛、及びそう痒）の改善がみられた。概して、PASI 反応は投与 16 週までに得られ、投与 32 週まで持続した。

両試験で、投与 32 週にアプレミラストに無作為に再割付けされた被験者のベースラインからの PASI 平均改善率 (%) は、無作為割付け解除後の投与期を通して安定していた（表 5）。

表 5 投与 0 週にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に無作為割付けされ、投与 32 週に 30 mg 1 日 2 回投与に再割付けされた被験者における投与 52 週までの効果の持続性

	時期	ESTEEM 1 試験	ESTEEM 2 試験
		投与 32 週に PASI-75 に達した患者	投与 32 週に PASI-50 に達した患者
ベースラインからの PASI 変化率、平均(%) ± SD ^a	投与 16 週	-77.7 ± 20.30	-69.7 ± 24.23
	投与 32 週	-88 ± 8.30	-76.7 ± 13.42
	投与 52 週	-80.5 ± 12.60	-74.4 ± 18.91
ベースラインからの DLQI 変化、平均 ± SD ^a	投与 16 週	-8.3 ± 6.26	-7.8 ± 6.41
	投与 32 週	-8.9 ± 6.68	-7.7 ± 5.92
	投与 52 週	-7.8 ± 5.75	-7.5 ± 6.27
頭皮乾癬 PGA (ScPGA) スコア 0 または 1 の被験者の割合 n/N (%) ^b	投与 16 週	40/48 (83.3)	21/37 (56.8)
	投与 32 週	39/48 (81.3)	27/37 (73.0)
	投与 52 週	35/48 (72.9)	20/37 (54.1)

a 対象は、投与 32 週にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に無作為に再割付けされた被験者で、ベースライン値とベースライン後の当該評価週の値がある被験者。

b N は、ベースライン時に中等度以上の頭皮乾癬を有し投与 32 週にアプレミラスト 30 mg 1 日 2 回投与に無作為に再割付けされた被験者数。データの無い被験者は、非奏効例として算出。

ESTEEM 1 試験では、投与 32 週にアプレミラストに無作為に再割付けされた被験者のおよそ 61%で投与 52 週に PASI-75 反応が得られた。PASI-75 以上の反応が得られ、投与 32 週の無作為割付け解除でプラセボ投与に無作為に再割付けされた被験者では、11.7%で投与 52 週に PASI-75 反応が認められた。プラセボに無作為に再割付けされた被験者が PASI-75 を維持できなくなるまでの期間の中央値は、5.1 週であった。

ESTEEM 2 試験では、投与 32 週にアプレミラストに無作為に再割付けされた被験者のおよそ 80.3%で投与 52 週に PASI-50 反応が得られた。PASI-50 以上の反応が得られ、投与 32 週にプラセボ投与に無作為に再割付けされた被験者では、24.2%で投与 52 週に PASI-50 反応が認められた。投与 32 週での PASI スコアの 50%改善を維持できなくなるまでの期間の中央値は、12.4 週であった。

投与 32 週の治療中止評価期でアプレミラストを投与されなかった被験者のおよそ 70% (ESTEEM 1 試験) 及び 65.6% (ESTEEM 2 試験) では、アプレミラスト投与を再開した後に、再び PASI-75 (ESTEEM 1 試験) / PASI-50 (ESTEEM 2 試験) 反応が得られた。再投与期間は様々で 2.6~22.1 週であった。

ESTEEM 1 試験では、試験開始時にアプレミラストに無作為に割り付けられた被験者で投与 32 週に PASI-75 に達しなかった場合には、投与 32~52 週に局所療法及び／又は UVB 光線療法の併用を可とした。併用が行われた患者の 12%では、アプレミラストと局所療法及び／又は光線療法の併用により投与 52 週に PASI-75 に達した。

ESTEEM 1 試験及び ESTEEM 2 試験では、アプレミラスト投与でプラセボ投与に比べて、投与 16 週に爪乾癬の有意な改善が認められた (それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0052$) [ベースラインからの

Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) の平均変化率 (%) の減少で評価]。継続してアプレミラスト投与を受けていた被験者では、投与 32 週に爪乾癬の改善がさらに認められた。

ESTEEM 1 試験及び ESTEEM 2 試験では、アプレミラスト投与でプラセボ投与に比べて、重症度が中等度以上 (≥ 3) の頭皮乾癬で、投与 16 週に有意な改善が認められた (両試験ともに $p < 0.0001$) [投与 16 週に頭皮乾癬医師全般評価 (Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment : ScPGA) が clear (0) 又は minimal (1) に達した被験者の割合による判定]。この改善は、投与 32 週～52 週にアプレミラスト投与に無作為に再割付された被験者のほとんどで持続した (表 5)。

ESTEEM 1 及び ESTEEM 2 試験では、アプレミラスト投与でプラセボ投与に比べて、生活の質 [Dermatology Life Quality Index (DLQI) 及び SF-36v2 MCS による判定] に有意な改善が認められた (表 4)。DLQI の改善は、投与 32 週にアプレミラスト投与に無作為に再割付された被験者で投与 52 週まで持続した (表 5)。また、ESTEEM 1 試験では、Work Limitations Questionnaire (WLQ-25) に、アプレミラスト投与患者でプラセボ投与患者に比べて有意な改善が得られた。

1.2. 薬物動態特性

吸収

アプレミラストの吸収は良好であり経口投与時の絶対バイオアベイラビリティは 73% で、最高血漿中濃度 (C_{max}) に到達する時間 (t_{max}) の中央値は約 2.5 時間であった。アプレミラストの薬物動態は線形性を示し、全身曝露量は 1 日 10～100 mg の用量範囲で用量比例的な増加が認められた。1 日 1 回投与したときのアプレミラストの蓄積はごくわずかであり、1 日 2 回投与したときは健康被験者でおよそ 53%、乾癬患者で 68% の蓄積が認められた。食事との同時投与によるバイオアベイラビリティの変化はなく、したがってアプレミラストは食事の有無に関係なく投与できる。

分布

アプレミラストのヒト血漿タンパクとの結合率は約 68% であった。見かけの分布容積 (V_d) の平均値は 87 L であり、血管外への分布が示唆された。

代謝

アプレミラストは、酸化、加水分解及び抱合など、CYP を介する経路と介さない経路の両方を含む複数の経路を経て大部分が代謝されるため、一つのクリアランス経路の阻害によって著しい薬物間相互作用が起こる可能性は低い。アプレミラストの酸化代謝は主に CYP3A4 によるが、CYP1A2 及び CYP2A6 の関与もわずかに受けている。経口投与したときに血中には主に未変化体として認められる。アプレミラストは大部分が代謝され、投与量の 3% 及び 7% のみが、それぞれ尿中及び糞便中に回収される。血中にみられる不活性代謝物は、主に O-脱メチル化アプレミラスト (M12) のグルクロニド抱合体である。アプレミラストは CYP3A4 の基質であることから、CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンと併用投与したとき、アプレミラストの曝露量は減少する。

in vitro で、アプレミラストはチトクローム P450 酵素を阻害又は誘導しない。したがって、CYP 酵素の基質と併用投与されたアプレミラストにより、CYP 酵素により代謝される有効成分のクリアランスと曝露量に影響が及ぶ可能性は低い。

in vitro で、アプレミラストは P-糖タンパクの基質であり、P-糖タンパクに対して弱い阻害作用を示す ($IC_{50} > 50 \mu M$) ものの、P-gp を介する臨床に関連する薬物相互作用は生じないと予想される。

in vitro で、アプレミラストは、有機アニオントランスポーター (OAT) 1、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 2、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3、並びに乳がん耐性タンパク (BCRP) に対してほとんど又はまったく阻害作用を示さず ($IC_{50} > 10 \mu M$)、これらのトランスポーターの基質ではない。したがって、これらのトランスポーターの基質又は阻害剤である薬剤をアプレミラストと併用投与したとき、臨床に関連する薬物間相互作用が生じる可能性は低い。

排泄

健康被験者におけるアプレミラストの血漿クリアランスの平均値は約 10 L/hr であり、終末相消失半減期はおよそ 9 時間である。放射標識したアプレミラストを経口投与したとき、尿中及び糞便中にはそれぞれ約 58% 及び 39% の放射能が検出され、未変化体として尿中及び糞便中に回収される量は投与した放射標識アプレミラストのそれぞれ 3% 及び 7% であった。

高齢患者

アプレミラストは、若年及び高齢の健康被験者を対象として試験を実施した。高齢患者 (65~85 歳) におけるアプレミラスト曝露量には、若年被験者 (18~55 歳) に比べて、約 13% の AUC 増加及び約 6% の C_{max} 増加がみられた。臨床試験における 75 歳以上の被験者の薬物動態データは限られている。高齢患者における用量調節は必要ない。

腎機能障害

軽度又は中等度の腎機能障害被験者と背景を合わせた健康被験者間 (各 8 例) の比較で、アプレミラストの薬物動態に意味のある違いは認められなかった。試験結果から、軽度及び中等度の腎機能障害がある患者に用量調節は必要ないことが裏付けられている。重度の腎機能障害患者 ($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 又は $CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$) では、アプレミラストの用量を 1 日 1 回 30 mg に減量する。重度の腎機能障害患者 8 例にアプレミラスト 30 mg を単回投与したとき、AUC 及び C_{max} にそれぞれおよそ 89% 及び 42% の増加がみられた。

肝機能障害

アプレミラスト及びその主代謝物である M12 の薬物動態は、中等度又は重度の肝機能障害の影響を受けない。肝機能障害患者における用量調節は必要ない。

1.3. 非臨床安全性データ

安全性薬理試験及び反復投与毒性に関する標準的な試験に基づくと、非臨床データから示されたヒトに対する特別な危険有害性はない。免疫毒性、皮膚刺激性又は光毒性の可能性を示すエビデンスはなかった。

受胎能及び初期胚発生

雄のマウスを用いた受胎能を調べた試験で、アプレミラスト 1、10、25 及び 50 mg/kg/日を経口投与したとき、雄の受胎能に影響はなかった。雄の受胎能における最大無毒性量（NOAEL：no observed adverse effect level）は 50 mg/kg/日（臨床曝露量の 3 倍）を上回ることが示された。

雌マウスの受胎能及び胚・胎仔発生毒性に関する組合せ試験で、アプレミラスト 10、20、40 及び 80 mg/kg/日を経口投与したとき、発情周期の長期化及び交尾までの期間の延長が 20 mg/kg/日以上用量で認められた。ただし、全交尾マウス率及び妊娠率に影響はみられなかった。雌の受胎能における最大無作用量（NOEL：no observed effect level）は 10 mg/kg/日（臨床曝露量の 1.0 倍）であった。

胚・胎仔発生

雌マウスの受胎能及び胚・胎仔発生毒性に関する組合せ試験で、アプレミラスト 10、20、40 及び 80 mg/kg/日を経口投与したとき、20、40 及び 80 mg/kg/日で母動物心臓の絶対／相対重量に増加がみられた。早期吸収数及び骨化足根骨数の減少は 20、40 及び 80 mg/kg/日で認められた。胎仔体重の減少及び上後頭骨の骨化遅延は、40 及び 80 mg/kg/日で認められた。マウスにおける母動物及び発生に対する NOEL は 10 mg/kg/日（臨床曝露量の 1.3 倍）であった。

サルを用いた胚・胎仔発生毒性試験でアプレミラスト 20、50、200 及び 1,000 mg/kg/日を経口投与したとき、50 mg/kg/日以上用量で投与に関連する出生前死亡（流産）の増加がみられた。20 mg/kg/日（臨床曝露量の 1.4 倍）では、出生前死亡に対する被験物質関連作用は認められなかった。

出生前及び出生後の発生

出生前及び出生後の発生に関する試験で、妊娠雌マウスに妊娠第 6 日から授乳第 20 日までアプレミラスト 10、80 及び 300 mg/kg/日を経口投与した。300 mg/kg/日で、複数の母動物に体重及び体重増加の減少、1 例に分娩困難による死亡が認められた。また、分娩関連の母体毒性を示す身体徴候が、80 及び 300 mg/kg/日で 1 例ずつ認められた。分娩時及び出生後の新生仔死亡の増加、並びに授乳第 1 週中の新生仔体重の減少が、80 mg/kg/日（臨床曝露量の 4.0 倍以上）以上の用量で認められた。

妊娠持続期間、妊娠期間終了時の妊娠マウス数、分娩マウス数、及び出生後 7 日を経過した新生仔の発達には、アプレミラスト投与による影響はみられなかった。出生後第 1 週以内に認められた新生仔の発達に対する影響は、アプレミラスト投与に伴う新生仔毒性（新生仔体重及び生存能力の低下）及び母マウスの養育欠如（新生仔の胃に母乳がない確率の上昇）に関連したものと思われた。発達に対する影響は、すべて出生後第 1 週の間に認められた。その他の離乳期前後期間には、性成熟、行動、交配、受胎能及び子宮に関するパラメータなどに、アプレミラスト投与に伴う影響はみ

られなかった。マウスにおける母体毒性及び F1 世代に対する NOEL は 10 mg/kg/日（臨床 AUC の 1.3 倍に相当）であった。

がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験から、アプレミラスト投与によるがん原性を示唆する所見は認められなかった。

遺伝毒性試験

アプレミラストに遺伝毒性はない。エームス試験及び培養ヒト末梢血リンパ球による染色体異常試験を代謝活性化系の存在下及び非存在下で行った結果、アプレミラストによる変異の誘発は認められなかった。in vivo マウス小核試験において 2000 mg/kg/日までの用量でアプレミラストを投与したとき、染色体異常の誘発は認められなかった。

その他の試験

免疫毒性、皮膚刺激性又は光毒性の可能性を示唆する所見は認められなかった。

6. 薬剤特性

6.1. 添加物の一覧

錠剤

微結晶セルロース

乳糖一水和物

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

フィルムコーティング

ポリビニルアルコール

二酸化チタン (E171)

マクロゴール 3350

タルク

三二酸化鉄 (E172)

20 mg 錠は、上記の他に黄酸化鉄 (E172) を含有。

30 mg 錠は、上記の他に黄酸化鉄（E172）及び四三酸化鉄（E172）を含有。

6.2. 配合禁忌

該当なし

6.3. 使用期限

24 ヶ月

6.4. 貯法上の特別な留意点

30°C を超える場所で保管しないこと。

6.5. 容器の種類と内容物

初回投与パック：フィルムコーティング錠 27 錠入り（10 mg 錠 4 錠、20 mg 錠 4 錠、30 mg 錠 19 錠）
包装サイズのすべてが市販されるわけではない。

6.6. 廃棄上の特別な注意点

未使用の薬剤及び廃棄物は、各国の規制要件に従って処分すること。

7. 販売承認取得者

Celgene Europe Ltd.

1 Longwalk Road

Stockley Park

Uxbridge

UB11 1DB

United Kingdom

8. 販売承認番号

EU/1/14/981/001

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2015年1月15日

10. 本文書改訂日

22/01/2016

本製品に関する詳細情報は、欧州医薬品庁（European Medicines Agency）のウェブサイト
<http://www.ema.europa.eu> で閲覧可能。

1.3. 企業中核データシートの原文

企業中核データシート（Company Core Data Sheet）の原文を以下に示す。

COMPANY CORE DATA SHEET

Generic Name: APREMILAST

Trade name(s): OTEZLA

Date: [REDACTED] 20 [REDACTED]

Version No.: [REDACTED]

Supersedes Version No.: [REDACTED]

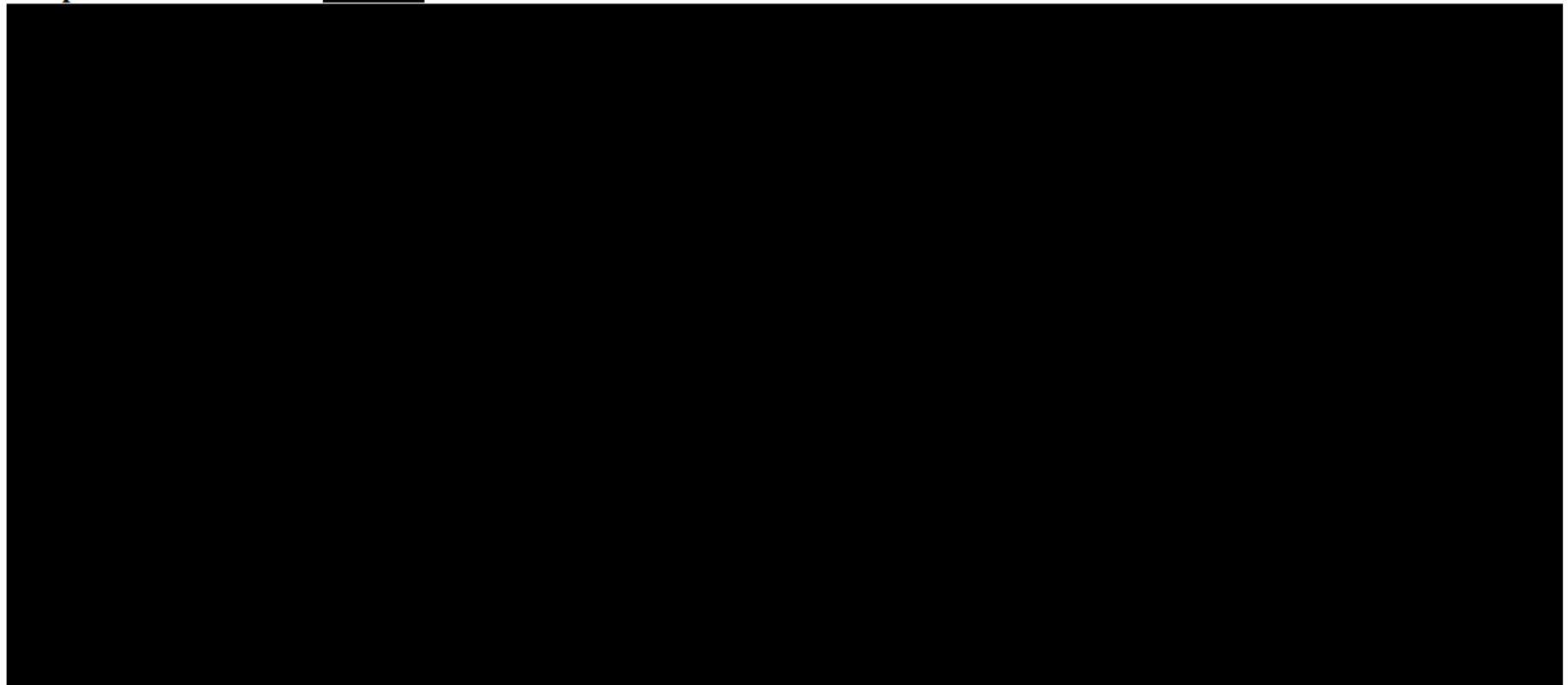


TABLE OF CONTENTS

1.	同種同効品一覧表	2
----	----------------	---

LIST OF TABLES

Table 1	同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）	3
Table 2	同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）	33
Table 3	同種同効品一覧表（セクキヌマブ）	68

1. 同種同効品一覧表

同種同効品として、アプレミラストと同様に「尋常性乾癬」及び「関節症性乾癬」の効能・効果を有するシクロスポリン (Table 1)、エトレチナート (Table 1)、アダリムマブ (Table 2)、インフリキシマブ (Table 2)、ウステクヌマブ (Table 2) 及びセクキヌマブ (Table 3) について、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を表に示した。

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）

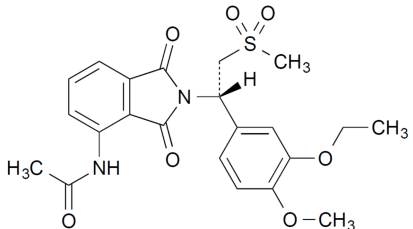
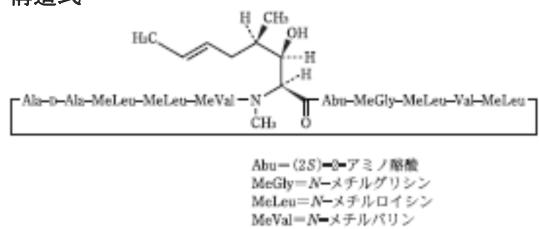
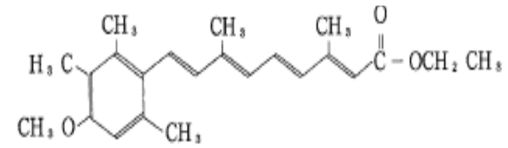
一般の名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
販売名	オテズラ錠 10mg オテズラ錠 20mg オテズラ錠 30mg	ネオーラル®内用液 10% ネオーラル®10mg カプセル ネオーラル®25mg カプセル ネオーラル®50mg カプセル	チガソン®カプセル 10 チガソン®カプセル 25
会社名	セルジーン株式会社	ノバルティス ファーマ株式会社	中外製薬株式会社
承認年月日	－	2000年3月14日	1985年1月31日
再評価年月日 再審査年月日	－	2012年10月	1992年6月3日
規制区分	●●、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式 又は本質	 <p>分子式 C₂₂H₂₄N₂O₇S</p> <p>分子量 460.50</p>	<p>構造式</p>  <p>分子式 C₆₂H₁₁₁N₁₁O₁₂</p> <p>分子量 1202.61</p> <p>Abu=(2S)-D-アミノ酪酸 MeGly=N-メチルグリシン MeLeu=N-メチルロイシン MeVal=N-メチルバリン</p>	<p>構造式</p>  <p>分子式 C₂₃H₃₀O₃</p> <p>分子量 354.48</p>
剤形・含量 含量/容量	錠剤 オテズラ錠 10mg：アプレミラスト 10mg 含有 オテズラ錠 20mg：アプレミラスト 20mg 含有 オテズラ錠 30mg：アプレミラスト 30mg 含有	経口液剤、軟カプセル剤 ネオーラル内用液 10%：1 瓶（50mL）中 シクロ スポリン（日本薬局方）5.0g 含有 ネオーラル 10mg カプセル：カプセル中 シクロ スポリン（日本薬局方）10mg 含有 ネオーラル 25mg カプセル：カプセル中 シクロ スポリン（日本薬局方）25mg 含有 ネオーラル 50mg カプセル：カプセル中 シクロ スポリン（日本薬局方）50mg 含有	硬カプセル剤 チガソンカプセル 10：1 カプセル中にエトレチナ ート 10mg 含有 チガソンカプセル 25：1 カプセル中にエトレチナ ート 25mg 含有

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
効能・効果	局所療法が不適と判断された、又は、局所療法で十分な効果が得られなかった尋常性乾癬 関節症性乾癬	<ol style="list-style-type: none"> 1. 下記の臓器移植における拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植、心移植、肺移植、脾移植、小腸移植 2. 骨髄移植における拒絶反応及び移植片対宿主病の抑制 3. ベーチェット病（眼症状のある場合）、及びその他の非感染性ぶどう膜炎（既存治療で効果不十分であり、視力低下のおそれのある活動性の中間部又は後部の非感染性ぶどう膜炎に限る） 4. 尋常性乾癬（皮疹が全身の30%以上に及ぶものあるいは難治性の場合）、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬 5. 再生不良性貧血（重症）、赤芽球癆 6. ネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイドに抵抗性を示す場合） 7. 全身型重症筋無力症（胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合） 8. アトピー性皮膚炎（既存治療で十分な効果が得られない患者） 	<p>○諸治療が無効かつ重症な下記疾患</p> <p>乾癬群（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、関節症性乾癬）、 魚鱗癬群（尋常性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、 掌蹠角化症、ダリエー病、掌蹠膿疱症、毛孔性紅色糠疹及び紅斑性角化症、 口腔白板症、口腔乳頭腫及び口腔扁平苔癬</p>
効能・効果に関連する使用上の注意	－	<ol style="list-style-type: none"> (1) ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、副腎皮質ホルモン剤に反応はするものの頻回に再発を繰り返す患者、又は副腎皮質ホルモン剤治療に抵抗性を示す患者に限ること。 (2) 再生不良性貧血に使用する場合において、本剤を16週間以上継続して投与する場合並びに寛解例で本剤投与中止後に再燃したため再投与する場合の有効性及び安全性については、十分な評価が確立していないので、患者の状態をみながら治療上の有益性が優先すると判断される場合にのみ投与すること。 (3) 全身型重症筋無力症では、本剤を単独で投与した際の有効性については使用経験がなく明らか 	－

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate																																				
効能・効果に 関連する使用 上の注意(つ づき)		でない。 (4) アトピー性皮膚炎患者については、ステロイド外用剤やタクロリムス外用剤等の既存治療で十分な効果が得られず、強い炎症を伴う皮疹が体表面積の30%以上に及ぶ患者を対象にすること。																																					
用法・用量	通常、成人には下記表に示す用量漸増スケジュールにしたがい経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。 用量漸増スケジュール <table><tr><th colspan="2">1日目</th><th colspan="2">2日目</th><th colspan="2">3日目</th><th colspan="2">4日目</th><th colspan="2">5日目</th><th colspan="2">6日目以降</th></tr><tr><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th></tr><tr><td>10mg</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td>10mg</td><td>20mg</td><td>20mg</td><td>20mg</td><td>20mg</td><td>30mg</td><td>30mg</td><td>30mg</td></tr></table>	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	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg	1. 腎移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量9～12mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、以後1日2mg/kgずつ減量する。維持量は1日量4～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 2. 肝移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 3. 心移植、肺移植、脾移植の場合 通常、移植1日前からシクロスポリンとして1日量10～15mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量2～6mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。 4. 小腸移植の場合 通常、シクロスポリンとして1日量14～16mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。以後徐々に減量し、維持量は1日量5～10mg/kgを標準とするが、症状により適宜増減する。ただし、通常移植1日前からシクロスポリン注射剤で投与を開始し、内服可能となった後はできるだけ速やかに経口投与に切り換える。	通常成人は寛解導入量エトレチナートとして1日40～50mgを2～3回に分けて2～4週間経口投与する。1日最高用量は75mgまでとする。その後、症状に応じて寛解維持量エトレチナートとして1日10～30mgを1～3回に分けて経口投与する。幼・小では寛解導入量エトレチナートとして1日体重1kgあたり1.0mgを1～3回に分けて2～4週間経口投与する。その後、症状に応じて寛解維持量エトレチナートとして1日体重1kgあたり0.6～0.8mgを1～3回に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。
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	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg																												

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
用法・用量 (つづき)		<p>5. 骨髄移植の場合 通常、移植 1 日前からシクロスポリンとして 1 日量 6~12mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与し、3~6 ヶ月間継続し、その後徐々に減量し中止する。</p> <p>6. ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 5mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与を開始し、以後 1 ヶ月毎に 1 日 1~2mg/kg ずつ減量又は増量する。維持量は 1 日量 3~5mg/kg を標準とするが、症状により適宜増減する。</p> <p>7. 乾癬の場合 通常、1 日量 5mg/kg を 2 回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は 1 ヶ月毎に 1 日 1mg/kg ずつ減量し、維持量は 1 日量 3mg/kg を標準とする。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>8. 再生不良性貧血の場合 通常、シクロスポリンとして 1 日量 6mg/kg を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。また、罹病期間が短い患者の方が良好な治療効果が得られる可能性があることから、目安として罹病期間が 6 ヶ月未満の患者を対象とすることが望ましい。</p> <p>9. ネフローゼ症候群の場合 通常、シクロスポリンとして下記の用量を 1 日 2 回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>(1) 頻回再発型の症例 成人には 1 日量 1.5mg/kg を投与する。また、小児の場合には 1 日量 2.5mg/kg を投与する。</p> <p>(2) ステロイドに抵抗性を示す症例 成人には 1 日量 3mg/kg を投与する。また、小</p>	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン cyclosporin	エトレチナート etretinate
用法・用量 (つづき)		<p>児の場合には1日量5mg/kgを投与する。</p> <p>10. 全身型重症筋無力症の場合 通常、シクロスポリンとして1日量5mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。効果がみられた場合は徐々に減量し、維持量は3mg/kgを標準とする。なお、症状により適宜増減する。</p> <p>11. アトピー性皮膚炎の場合 通常、成人にはシクロスポリンとして1日量3mg/kgを1日2回に分けて経口投与する。なお、症状により適宜増減するが1日量5mg/kgを超えないこと。</p>	
用法・用量に 関連する使用 上の注意	<p>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1分あたり30mL未満）では、用量を30mg1日1回投与に減量すること。用量漸増スケジュールでは午後の投与は行わず、午前の投与のみで漸増することを推奨する。</p>	<p>(1) サンディミュンを服用している患者に本剤を切り換えて投与する場合は、原則として1:1の比（mg/kg/日）で切り換えて投与するが、シクロスポリンの血中濃度（AUC、C_{max}）が上昇して副作用を発現するおそれがあるので、切り換え前後で血中濃度の測定及び臨床検査（血清クレアチニン、血圧等）を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。ただし、通常の開始用量（初めてサンディミュンを服用する時の投与量）より高い用量を服用している患者で、一時的に免疫抑制作用が不十分となっても病状が悪化して危険な状態に陥る可能性のない患者では、切り換え時の投与量は多くても通常の開始用量とし、血中濃度及び患者の状態に応じて投与量を調節すること。</p> <p>(2) 本剤の投与にあたっては血中トラフ値（trough level）を測定し、投与量を調節すること。</p> <p>1) 臓器移植患者に投与する際には、過量投与による副作用の発現及び低用量投与による拒絶反応の発現等を防ぐため、血中濃度の測定を</p>	—

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
用法・用量に 関連する使用 上の注意（つ づき）		<p>移植直後は頻回に行い、その後は1 ヶ月に1 回を目安に測定し、投与量を調節すること。</p> <p>2) ベーチェット病及びその他の非感染性ぶどう膜炎、乾癬、再生不良性貧血、ネフローゼ症候群、全身型重症筋無力症、アトピー性皮膚炎患者に投与する際には、副作用の発現を防ぐため、1 ヶ月に1 回を目安に血中濃度を測定し、投与量を調節することが望ましい。</p> <p>(3) 臓器移植において、3 剤あるいは4 剤の免疫抑制剤を組み合わせた多剤免疫抑制療法を行う場合には、本剤の初期投与量を低く設定することが可能な場合もあるが、移植患者の状態及び併用される他の免疫抑制剤の種類・投与量等を考慮して投与量を調節すること。</p> <p>(4) 再生不良性貧血患者に投与する際には8 ～16週間を目安とし、効果がみられない場合は他の適切な治療法を考慮すること。</p> <p>(5) ネフローゼ症候群に対する本剤の効果は、通常、1～3 ヶ月であられるが、3 ヶ月以上継続投与しても効果があらわれない場合には投与を中止することが望ましい。また、効果がみられた場合には、その効果が維持できる用量まで減量することが望ましい。</p> <p>(6) ネフローゼ症候群患者に投与する際、本剤の使用前に副腎皮質ホルモン剤が維持投与されている場合は、その維持量に本剤を上乗せすること。症状により、副腎皮質ホルモン剤は適宜減量するが、増量を行う場合には本剤の使用は一旦中止すること。</p> <p>(7) アトピー性皮膚炎患者に投与する際には投与期間はできる限り短期間にとどめること。本剤の投与中は有効性及び安全性の評価を定期的に行うこと。8週間の投与でも改善がみられない場合</p>	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
用法・用量に 関連する使用 上の注意（つ づき）		には投与を中止すること。なお、1回の治療期間 は12週間以内を目安とする。	
警告	－	<ol style="list-style-type: none"> 臓器移植における本剤の投与は、免疫抑制療法 及び移植患者の管理に精通している医師又はそ の指導のもとで行うこと。 アトピー性皮膚炎における本剤の投与は、アト ピー性皮膚炎の治療に精通している医師のも とで、患者又はその家族に有効性及び危険性 を予め十分説明し、理解したことを確認した 上で投与を開始すること。 本剤はサンディミュン（内用液又はカプセル） と生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビ リティが向上しているため、サンディミュンか ら本剤に切り換える際には、シクロスポリンの 血中濃度（AUC、C_{max}）の上昇による副作用の 発現に注意すること。特に、高用量での切り換 え時には、サンディミュンの投与量を上回らな いようにするなど、注意すること。なお、サン ディミュンから本剤への切り換えは、十分なサン ディミュン使用経験を持つ専門医のもとで行 うこと。 一方、本剤からサンディミュンへの切り換えに ついては、シクロスポリンの血中濃度が低下す ることがあるので、原則として切り換えを行わ ないこと。特に移植患者では、用量不足によっ て拒絶反応が発現するおそれがある。（【薬物 動態】の項参照） 	本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠して いる可能性のある婦人には投与しないこと。ま た、妊娠する可能性のある婦人には投与しないこ とを原則とするが、やむを得ず投与する場合には 使用上の注意を厳守すること（「重要な基本的注 意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項 参照）
禁忌	（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	（次の患者には投与しないこと） <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳 婦（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の 	（次の患者には投与しないこと） <ol style="list-style-type: none"> 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊 婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
禁忌（つづき）		<p>項参照）</p> <p>3. タクロリムス（外用剤を除く）、ピタバスタチン、ロスバスタチン、ボセンタン、アリスキレン、アスナプレビル、パニプレビルを投与中の患者（「3. 相互作用」の項参照）</p> <p>4. 肝臓又は腎臓に障害のある患者で、コルヒチンを服用中の患者（「3. 相互作用」の項参照）</p> <p>【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】</p> <p>神経ベーチェット病の患者〔神経ベーチェット病症状の悪化が報告されている。〕</p>	<p>3.肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕</p> <p>4.腎障害のある患者〔本剤の作用が増強するおそれがある。〕</p> <p>5.ビタミンA製剤を投与中の患者（「相互作用」の項参照）</p> <p>6.ビタミンA過剰症の患者〔ビタミンA過剰症状が悪化するおそれがある。〕</p> <p>【原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること）】</p> <p>妊娠する可能性のある婦人（「重要な基本的注意」及び「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス値が1分あたり30mL未満）のある患者〔「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>1) 体重減少：本剤の投与により体重減少が観察されている。国内臨床試験では、本剤 30mg 1日2回投与群において、16週間投与時点で投与前に比べて平均で0.92kgの減少（プラセボ投与群：0.18kg）が認められた。なお、投与前に比べて5%以上の体重減少を認めた症例の割合は、本剤投与群とプラセボ投与群ともに4.8%であった。</p>	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)サンディミュン内用液又はカプセルから切り換えて本剤を服用する患者〔血中濃度が上昇して副作用が発現するおそれがある。〕</p> <p>(2)腎機能障害のある患者〔腎機能が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(3)肝機能障害のある患者〔肝機能が悪化し、本剤の代謝あるいは胆汁中への排泄が遅延するおそれがある。〕</p> <p>(4)脾機能障害のある患者〔脾機能が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(5)高血圧症の患者〔血圧の上昇及び症状の悪化が報告されている。〕</p> <p>(6)感染症のある患者〔免疫抑制により感染症が悪化するおそれがある。〕</p> <p>(7)悪性腫瘍又はその既往歴のある患者〔免疫抑制により進行又は再発するおそれがある。〕</p> <p>(8)PUVA療法を含む紫外線療法中の患者（「3. 相互作用」の項参照）</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1)25歳以下の患者、特に幼児、小児（「小児等への投与」の項参照）</p> <p>(2)低出生体重児、新生児、乳児（「小児等への投与」の項参照）</p> <p>(3)糖尿病患者、肥満者、アルコール中毒症患者、脂質代謝異常患者など高中性脂肪血症の素因がある患者〔脂質代謝異常が起こるおそれがある。〕</p> <p>(4)高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1)本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いため、諸治療が無効な重症の場合にのみ、使用上の注意を考慮して使用すること。なお、使用に際して患者に以下の副作用についてよく説明すること。</p> <p>(2)本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に次の注意事項についてよ</p>

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般の名称 英名	アプレミラスト apremilast			シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）				(9)高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照） (10)低出生体重児、新生児又は乳児（アトピー性皮膚炎の適応を除く。「7. 小児等への投与」の項参照） 2. 重要な基本的注意 (1)本剤投与時のシクロスポリンの吸収は患者により個人差があるので、血中濃度の高い場合の副作用並びに血中濃度の低い場合の拒絶反応の発現等を防ぐため、患者の状況に応じて血中濃度を測定し、トラフ値を参考にして投与量を調節すること。特に移植直後は頻回に血中濃度測定を行うことが望ましい。 (2)本剤からサンディミュンへの切り換えは、本剤とサンディミュンが生物学的に同等ではないことからシクロスポリンの血中濃度が低下するおそれがあるため、このような切り換えは行わないこと。やむを得ず切り換える場合は、血中濃度の測定を頻回に行うとともに患者の状態を十分観察し、必要に応じて投与量を調節すること。 (3)腎・肝・脾機能障害等の副作用が起こることがあるので、頻回に臨床検査（血球数算定、クレアチニン、BUN、ビリルビン、AST（GOT）、ALT（GPT）、アミラーゼ、尿検査等）を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。（「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照） (4)ネフローゼ症候群患者に投与する場合には、特に腎機能検査値（クレアチニン、BUN等）の変動に注意すること。 (5)感染症の発現又は増悪に十分注意すること。 (6)免疫抑制剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリア
	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)	リファンピシンとの併用投与で本剤の AUC 及び C _{max} の減少が報告されているので、併用する場合には、効果の減弱に注意すること。	本剤は CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 酵素誘導剤を併用した場合には、本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。		
	4. 副作用 国内臨床試験では、本剤の 16 週投与期間中に、安全性評価症例 170 例中 43 例（25.3%）に副作用が認められた。報告された主な副作用は、下痢 7 例（4.1%）、腹部不快感 6 例（3.5%）、軟便 4 例（2.4%）、鼻咽頭炎 3 例（1.8%）であった（承認時）。 1) その他の副作用 国内臨床試験では、発現頻度 5%を超える副作用は認められなかった。				
		3%以上 5%未満	3%未満	頻度不明 [#]	
感染症および寄生虫症		鼻咽頭炎	上気道感染、気管支炎		
胃腸障害	下痢、腹部不快感	軟便、悪心、腹部膨満、上腹部痛、胃食道逆流性疾患	嘔吐、消化不良、排便回数増加		
神経系障害／精神障害			頭痛、片頭痛、不眠症、うつ病、緊張性頭痛		

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast				シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)	(つづき)	3%以上 5%未満	3%未満	頻度不明 [#]	アの患者において、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎があらわれることがある。また、HBs抗原陰性の患者において、免疫抑制剤の投与開始後にB型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎を発症した症例が報告されている。また、C型肝炎ウイルスキャリアの患者において、免疫抑制剤の投与開始後にC型肝炎の悪化がみられることがある。肝炎ウイルスキャリアの患者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化やC型肝炎の悪化の徴候や症状の発現に注意すること。 (7)他の免疫抑制剤と併用する場合は、 過度の免疫抑制 により感染に対する感受性の上昇、悪性リンパ腫発生の可能性があるので、十分注意すること。 (8)本剤の投与により副腎皮質ホルモン剤維持量の減量が可能であるが、副腎皮質ホルモン剤の副作用の発現についても引き続き観察を十分に行うこと。 (9)血圧上昇があらわれることがあり、可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症に至ることがあるので、定期的に血圧測定を行い、血圧上昇があらわれた場合には、降圧剤治療を行うなど適切な処置を行うこと。 (10)低マグネシウム血症により中枢神経系障害があらわれることがあるので、特に移植直後は血清マグネシウム値に注意し、マグネシウム低下がみられた場合にはマグネシウムを補給するなど、適切な処置を行うこと。 (11)パーチェット病患者において、 神経パーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等） の誘発又は悪化が報告されているので注意して使	Al-P、Ca、P、Mg等の臨床生化学的検査）を十分に行いながら慎重に投与すること。 (4)本剤は 肝障害 を起こすことがあるので肝機能検査は投与前、投与開始1ヵ月後及び投与中は3ヵ月ごとに行うべきであり、肝障害が疑われるときは直ちに投与を中止すること。 (5)本剤の高中性脂肪血症の患者への投与は、脂質代謝障害の危険性が高いので、その素因のある患者には 血中トリグリセライドの検査 を行うこと。 (6)本剤の投与により脱毛が起こることがある。 (7)本剤は臨床試験で落屑、口唇炎の副作用発現率が高いので十分な経過観察を行い、投与量の増減又は投与の継続を慎重に判断すること。口唇炎の対症療法には、ワセリンやコルチコイド外用剤が用いられている。
	代謝および 栄養障害			体重減少、食 欲減退		
	その他			倦怠感、背部 痛、咳嗽、発 疹、過敏症		
#：外国臨床試験						
<div>5. 高齢者への投与 高齢者では、特に用量の調整を行う必要はないとの報告がある。</div> <div>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 本剤は、妊産婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔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、臨床用量より高用量では、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認められている。なお、臨床用量の1.3倍に相当する用量では、そのような影響は認められていない。〕 2) 授乳中の婦人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。〔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。〕</div>						

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate																				
使用上の注意 （つづき）	<p>7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない。</p> <p>8. 過量投与 過量投与された場合には、対症療法及び支持療法により対処すること。</p> <p>9. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔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報告されている。〕 服用時 錠剤を噛み砕いたり、割ったりしないこと。</p>	<p>用し、経過を十分観察すること。</p> <p>(12)アトピー性皮膚炎患者においては、リンパ節腫脹を合併することがあるが、通常は自然に消失するか疾患の改善により消失する。患者の状態を定期的に観察し、本剤によってアトピー性皮膚炎が改善された後にリンパ節腫脹が持続している場合は、悪性リンパ腫の除外診断のため生検を実施することが望ましい。</p> <p>(13)アトピー性皮膚炎患者においては、活動性単純ヘルペス感染は、本剤投与前に治療しておくことが望ましい。また、本剤投与中に黄色ブドウ球菌による皮膚感染を合併した場合は、適切な抗菌剤によってコントロールすること。</p> <p>3. 相互作用 多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用したり、本剤又は併用薬を休薬する場合には注意すること。本剤は代謝酵素チトクロームP450 3A4（CYP3A4）で代謝され、また、CYP3A4及びP糖蛋白の阻害作用を有するため、これらの酵素、輸送蛋白質に影響する医薬品・食品と併用する場合には、可能な限り薬物血中濃度を測定するなど用量に留意して慎重に投与すること。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>生ワクチン （乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。</td><td>免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	生ワクチン （乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。	<p>4.副作用 承認時迄の調査及び使用成績調査2,779例において、副作用は1,974例（71.0%）に認められた。主な副作用は口唇炎1,430件（51.5%）、落屑771件（27.7%）、口内乾燥688件（24.8%）、皮膚菲薄化380件（13.7%）、痒疹344件（12.4%）等であった。 （再審査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明） 中毒性表皮壊死症（Lyell症候群）、多形紅斑、血管炎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。</p> <p>(2) その他の副作用 次のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 （頻度不明は※）</p> <table><tr><th></th><th>5%以上又は 頻度不明</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>皮膚</td><td>落屑（27.7%）、皮膚菲薄化（13.7%）、痒疹（12.4%）、脱毛（6.6%）、爪囲炎（5.5%）、毛髪異常（縮れ、変色等）※</td><td>爪脆弱化、皮下出血、紅斑、色素沈着、発汗、皮膚乾燥</td><td>亀裂、痂瘡、水疱、発疹</td></tr><tr><td>粘膜</td><td>口唇炎（51.5%）、口内乾燥（24.8%）、鼻腔乾燥（6.3%）、口角炎（7.9%）</td><td>口内炎</td><td>口腔内びらん、舌痛、咽頭痛</td></tr></table>				5%以上又は 頻度不明	1～5%未満	1%未満	皮膚	落屑（27.7%）、皮膚菲薄化（13.7%）、痒疹（12.4%）、脱毛（6.6%）、爪囲炎（5.5%）、毛髪異常（縮れ、変色等）※	爪脆弱化、皮下出血、紅斑、色素沈着、発汗、皮膚乾燥	亀裂、痂瘡、水疱、発疹	粘膜	口唇炎（51.5%）、口内乾燥（24.8%）、鼻腔乾燥（6.3%）、口角炎（7.9%）	口内炎	口腔内びらん、舌痛、咽頭痛
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
生ワクチン （乾燥弱毒生麻疹ワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると発症するおそれがあるので併用しないこと。	免疫抑制下で生ワクチンを接種すると増殖し、病原性をあらわす可能性がある。																					
	5%以上又は 頻度不明	1～5%未満	1%未満																				
皮膚	落屑（27.7%）、皮膚菲薄化（13.7%）、痒疹（12.4%）、脱毛（6.6%）、爪囲炎（5.5%）、毛髪異常（縮れ、変色等）※	爪脆弱化、皮下出血、紅斑、色素沈着、発汗、皮膚乾燥	亀裂、痂瘡、水疱、発疹																				
粘膜	口唇炎（51.5%）、口内乾燥（24.8%）、鼻腔乾燥（6.3%）、口角炎（7.9%）	口内炎	口腔内びらん、舌痛、咽頭痛																				

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin			エトレチナート etretinate			
使用上の注意 (つづき)		(つづき)			(つづき)	5%以上又は 頻度不明	1~5%未満	1%未満
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	肝臓	黄疸※	AST(GOT)、 ALT(GPT)、 Al-P、LDHの 上昇	
		タクロリムス (外用剤を除く) (プログラフ)	本剤の血中濃度が上昇することがある。また、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので併用しないこと。	本剤の代謝が阻害されることが及び副作用が相互に増強されると考えられる。	骨・関節	骨異常（過骨症、骨端の早期閉鎖、骨痛等）※		関節痛
		ビタバスタチン (リバロ) ロスバスタチン (クレストール)	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある。	本剤により、これらの薬剤の血漿中の濃度が上昇（ビタバスタチン：C _{max} 6.6倍、AUC4.6倍、ロスバスタチン：C _{max} 10.6倍、AUC7.1倍）する。	脂質代謝		トリグリセライド値、血清コレステロール値の上昇	
		ボセンタン (トラクリア)	ボセンタンの血中濃度が急激に上昇したとの報告があり、副作用が発現するおそれがある。また、本剤の血中濃度が約50%低下したとの報告がある。	本剤が、ボセンタンのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、ボセンタンの血中濃度が上昇すると考えられる。また、ボセンタンはCYP3A4を誘導するため、本剤の代謝が促進され、血中濃度が低下すると考えられる。	腎臓	クレアチニン値上昇※		頻尿、 BUN上昇
					血液			貧血、白血球減少、白血球増多
					眼	夜間視力低下※	結膜炎	眼脂、眼痛、眼精疲労、眼瞼腫脹（乾燥、瘙痒）、目のかすみ
					精神神経系	頭蓋内圧亢進（初期症状：うっ血乳頭、頭痛、悪心、嘔吐、視覚異常）※注2)	頭痛、頭重	めまい、しびれ感、不眠
					その他	肉芽腫※、筋肉痛※	ほてり、倦怠感（脱力感）	悪寒、発熱、体重減少、浮腫、中耳炎（耳漏）、耳鳴、味覚異常、耐糖能異常

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate																								
使用上の注意 （つづき）		<table><tr><td>(つづき)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>アリスキレン（ラジレス）</td><td>アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。</td><td>本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。</td></tr><tr><td>アスナブレビル（スンベブラ）</td><td>アスナブレビルの治療効果が減少するおそれがある。</td><td>本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。</td></tr><tr><td>パニブレビル（パニヘップ）</td><td>パニブレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。</td><td></td></tr></table> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>PUVA療法を含む紫外線療法</td><td>PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。</td><td>PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。</td></tr><tr><td>免疫抑制剤 ムロモナブCD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG） 製剤等</td><td>過度の免疫抑制が起こることがある。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）</td><td>共に免疫抑制作用を有するため。</td></tr></table>	(つづき)			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アリスキレン（ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。	アスナブレビル（スンベブラ）	アスナブレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。	パニブレビル（パニヘップ）	パニブレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	PUVA療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。	免疫抑制剤 ムロモナブCD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG） 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	共に免疫抑制作用を有するため。	注2) 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
(つづき)																											
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
アリスキレン（ラジレス）	アリスキレンの血中濃度が上昇するおそれがある。空腹時の併用投与によりアリスキレンのCmaxが約2.5倍、AUCが約5倍に上昇した。	本剤のP糖蛋白阻害によりアリスキレンのP糖蛋白を介した排出が抑制されると考えられる。																									
アスナブレビル（スンベブラ）	アスナブレビルの治療効果が減少するおそれがある。	本剤の有機アニオントランスポーター阻害により、これらの薬剤の肝取込みが抑制されると考えられる。																									
パニブレビル（パニヘップ）	パニブレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。																										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
PUVA療法を含む紫外線療法	PUVA療法を含む紫外線療法との併用は皮膚癌発現のリスクを高める危険性があるため、やむを得ず併用する場合は定期的に皮膚癌又は前癌病変の有無を観察すること。	PUVA療法により皮膚癌が発生したとの報告があり、本剤併用による免疫抑制下では皮膚癌の発現を促進する可能性がある。																									
免疫抑制剤 ムロモナブCD3（OKT3） 抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG） 製剤等	過度の免疫抑制が起こることがある。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	共に免疫抑制作用を有するため。																									
			<p>5.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。</p> <p>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)催奇形性の症例報告があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔本剤投与中又は投与中止後2年以内に妊娠した患者で、胎児、新生児の頭蓋顔面欠損、脊椎欠損、四肢欠損、骨格異常等があらわれたとの報告がある。〕 (2)授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>7.小児等への投与 (1)低出生体重児、新生児、乳児に対する安全性は確立していない。 (2)幼児、小児に投与する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること。〔過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすことがある。〕</p> <p>8.適用上の注意 薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕</p>																								

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate												
使用上の注意 (つづき)		<table><tr><td>(つづき) 薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン 等 スルファメトキサ ゾール・トリメト プリム シプロフロキサシ ン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬 剤 ベザフィブラー ト フェノフィブラー ト等</td><td>腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。</td><td>腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。</td></tr><tr><td>メルファラン注射剤</td><td></td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン 等</td><td>腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。</td><td>腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。</td></tr></table>	(つづき) 薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン 等 スルファメトキサ ゾール・トリメト プリム シプロフロキサシ ン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬 剤 ベザフィブラー ト フェノフィブラー ト等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。	メルファラン注射剤		機序は不明である。	非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン 等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。	9.その他の注意 (1)メトトレキサートとの併用により、肝炎の危険性を上昇させたとの報告がある。 (2)牛乳又は高脂肪食により、本剤の吸収が増加するとの報告がある。（【薬物動態】の項参照）
(つづき) 薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
ホスカルネット アムホテリシンB アミノ糖系抗生物質 ゲンタマイシン トブラマイシン 等 スルファメトキサ ゾール・トリメト プリム シプロフロキサシ ン バンコマイシン ガンシクロビル フィブラート系薬 剤 ベザフィブラー ト フェノフィブラー ト等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。													
メルファラン注射剤		機序は不明である。													
非ステロイド性消炎鎮痛剤 ジクロフェナク ナプロキセン スリンダク インドメタシン 等	腎障害があらわれやすくなるので、頻回に腎機能検査（クレアチニン、BUN等）を行うなど患者の状態を十分に観察すること。 高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	腎障害の副作用が相互に増強されると考えられる。 高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。													

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate						
使用上の注意 (つづき)		<table><tr><td>(つづき) 薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗 生物質 エリスロマイシ ン ジョサマイシン 等 キヌプリスチン・ ダルホプリスチン クロラムフェニコ ール アゾール系抗真菌 剤 フルコナゾール イトラコナゾー ル等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル サキナビル等 コビシスタットを 含有する製剤 卵胞・黄体ホルモ ン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリベントール</td><td>本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。</td><td>代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。</td></tr></table>	(つづき) 薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗 生物質 エリスロマイシ ン ジョサマイシン 等 キヌプリスチン・ ダルホプリスチン クロラムフェニコ ール アゾール系抗真菌 剤 フルコナゾール イトラコナゾー ル等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル サキナビル等 コビシスタットを 含有する製剤 卵胞・黄体ホルモ ン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリベントール	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。	
(つづき) 薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
アミオダロン カルシウム拮抗剤 ジルチアゼム ニカルジピン ベラパミル マクロライド系抗 生物質 エリスロマイシ ン ジョサマイシン 等 キヌプリスチン・ ダルホプリスチン クロラムフェニコ ール アゾール系抗真菌 剤 フルコナゾール イトラコナゾー ル等 ノルフロキサシン HIVプロテアーゼ 阻害剤 リトナビル サキナビル等 コビシスタットを 含有する製剤 卵胞・黄体ホルモ ン剤 ダナゾール プロモクリプチン アロプリノール フルボキサミン イマチニブ ダサチニブ テラプレビル シメプレビル スチリベントール	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。 また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	代謝酵素の抑制又は競合により、本剤の代謝が阻害されると考えられる。							

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin			エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		(つづき) 薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		メトクロプラミド	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	胃腸運動が亢進し、胃内容排出時間が短縮されるため、本剤の吸収が増加すると考えられる。	
		アセタゾラミド カルベジロール	また、本剤の血中濃度が高い場合、腎障害等の副作用があらわれやすくなるので、患者の状態を十分に観察すること。	機序は不明である。	
		グレープフルーツ ジュース	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、本剤服用時は飲食を避けることが望ましい。	グレープフルーツジュースが腸管の代謝酵素を阻害することによると考えられる。	
		リファンピシン チクロピジン 抗てんかん剤 フェノバルビタール フェニトイン カルバマゼピン モダフィニル デフェラシロクス オクトレオチド ランレオチド プロブコール テルビナフィン	本剤の血中濃度が低下することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。特に、移植患者では拒絶反応の発現に注意すること。	これらの薬剤の代謝酵素誘導作用により本剤の代謝が促進されると考えられる。	
		エトラビリン	本剤の血中濃度に影響を与える可能性があるため、注意して投与すること。	これらの薬剤が本剤の吸収を阻害すると考えられる。 機序は不明である。	
		セイヨウオトギリソウ（St John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品	本剤の代謝が促進され血中濃度が低下するおそれがあるので、本剤投与時はセイヨウオトギリソウ含有食品を摂取しないよう注意すること。	エトラビリンの代謝酵素誘導作用により、本剤の血中濃度に変化が起こることがある。 セイヨウオトギリソウにより誘導された代謝酵素が本剤の代謝を促進すると考えられる。	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin			エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		(つづき) 薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		副腎皮質ホルモン剤	高用量メチルプレドニゾンとの併用により本剤の血中濃度上昇及び痙攣の報告がある。また、プレドニゾンのクリアランスを低下させるとの報告もある。	相互に代謝を阻害すると考えられる。	
		ドセタキセル パクリタキセル	本剤又はこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性があるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	代謝酵素を競合することにより、本剤又はこれらの薬剤の代謝が阻害される可能性がある。	
		エゼチミブ		機序は不明である。	
		コルヒチン	本剤の血中濃度が上昇することがあるので、併用する場合には血中濃度を参考に投与量を調節すること。	機序は不明である。	
			コルヒチンの血中濃度が上昇し、コルヒチンの作用が増強するおそれがあるので、患者の状態を十分に観察すること。なお、肝臓又は腎臓に障害のある患者にはコルヒチンを投与しないこと。	本剤のP糖蛋白阻害によりコルヒチンの血中濃度が上昇することがある。	
		トルバプタン	トルバプタンの血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりトルバプタンの血中濃度が上昇することがある。	
		ダビガトラン	ダビガトランの血中濃度が上昇し、抗凝固作用が増強するおそれがある。	本剤のP糖蛋白阻害によりダビガトランの血中濃度が上昇することがある。	
		リオシグアト	リオシグアトの血中濃度が上昇するおそれがある。	P糖蛋白及び乳癌耐性蛋白阻害によりリオシグアトの血中濃度が上昇することがある。	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin			エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		(つづき) 薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		レバグリニド	レバグリニドの血中濃度が上昇し、血糖降下作用が増強するおそれがある。	本剤が、レバグリニドのCYP3A4による代謝を阻害すること及び輸送蛋白質を阻害し肝細胞への取り込みを阻害することにより、レバグリニドの血中濃度が上昇すると考えられる。	
		カスポファンギン	カスポファンギンのAUCが増加したとの報告がある。また、併用により一過性のAST（GOT）及びALT（GPT）の増加が認められたとの報告がある。本剤が投与されている患者へのカスポファンギンの投与は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみとし、併用する場合は、肝酵素の綿密なモニタリングを考慮すること。	本剤がカスポファンギンの肝細胞への取り込みを抑制することによると考えられる。	
		HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン プラバスタチン 等	筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とした急激な腎機能悪化を伴う横紋筋融解症があらわれやすいので、患者の状態を十分に観察すること。	HMG-CoA還元酵素阻害剤の血中からの消失が遅延すると考えられる。	
		ジゴキシン	ジゴキシンの血中濃度が上昇することがあるので、ジゴキシンの血中濃度を参考に投与量を調節するなどジギタリス中毒に注意すること。	ジゴキシンの腎からの排泄を抑制すると考えられる。	
			高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。	高カリウム血症の副作用が相互に増強されると考えられる。	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate																								
使用上の注意 (つづき)		<table><tr><td>(つづき) 薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>アンブリセンタ ン</td><td>本剤との併用によりアン ブリセンタンの血中濃度 が上昇しAUCが約2倍に なるとの報告がある。</td><td>機序は不明である。</td></tr><tr><td>テオフィリン</td><td>テオフィリンの血中濃度 が上昇するとの報告があ るので、テオフィリンの 血中濃度を参考に投与量 を調節すること。</td><td>機序は不明であ る。</td></tr><tr><td>不活化ワクチン 不活化インフル エンザワクチン 等</td><td>ワクチンの効果が得られ ないおそれがある。</td><td>免疫抑制作用によっ てワクチンに対する 免疫が得られないお それがある。</td></tr><tr><td>ニフェジピン</td><td>歯肉肥厚があらわれやす い。</td><td>歯肉肥厚の副作用が 相互に増強されると 考えられる。</td></tr><tr><td>カリウム保持性利 尿剤 スピロノラクト ン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシン Ⅱ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン</td><td>高カリウム血症があらわ れるおそれがあるので、 血清カリウム値に注意す ること。</td><td>高カリウム血症の副 作用が相互に増強さ れると考えられる。</td></tr><tr><td>利尿剤 チアジド系利尿 剤 フロセミド等</td><td>高尿酸血症及びこれに伴 う痛風があらわれやす いので、血中尿酸値に注 意すること。</td><td>高尿酸血症の副作用 が相互に増強され ると考えられる。</td></tr><tr><td>プロナンセリン ナルフラフィン</td><td>これらの薬剤の血中濃度 が上昇し、作用が増強す るおそれがある。</td><td>代謝酵素の競合によ り、これらの薬剤の 代謝が阻害されると 考えられる。</td></tr></table>	(つづき) 薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	アンブリセンタ ン	本剤との併用によりアン ブリセンタンの血中濃度 が上昇しAUCが約2倍に なるとの報告がある。	機序は不明である。	テオフィリン	テオフィリンの血中濃度 が上昇するとの報告があ るので、テオフィリンの 血中濃度を参考に投与量 を調節すること。	機序は不明であ る。	不活化ワクチン 不活化インフル エンザワクチン 等	ワクチンの効果が得られ ないおそれがある。	免疫抑制作用によっ てワクチンに対する 免疫が得られないお それがある。	ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやす い。	歯肉肥厚の副作用が 相互に増強されると 考えられる。	カリウム保持性利 尿剤 スピロノラクト ン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシン Ⅱ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわ れるおそれがあるので、 血清カリウム値に注意す ること。	高カリウム血症の副 作用が相互に増強さ れると考えられる。	利尿剤 チアジド系利尿 剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴 う痛風があらわれやす いので、血中尿酸値に注 意すること。	高尿酸血症の副作用 が相互に増強され ると考えられる。	プロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度 が上昇し、作用が増強す るおそれがある。	代謝酵素の競合によ り、これらの薬剤の 代謝が阻害されると 考えられる。	
(つづき) 薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																									
アンブリセンタ ン	本剤との併用によりアン ブリセンタンの血中濃度 が上昇しAUCが約2倍に なるとの報告がある。	機序は不明である。																									
テオフィリン	テオフィリンの血中濃度 が上昇するとの報告があ るので、テオフィリンの 血中濃度を参考に投与量 を調節すること。	機序は不明であ る。																									
不活化ワクチン 不活化インフル エンザワクチン 等	ワクチンの効果が得られ ないおそれがある。	免疫抑制作用によっ てワクチンに対する 免疫が得られないお それがある。																									
ニフェジピン	歯肉肥厚があらわれやす い。	歯肉肥厚の副作用が 相互に増強されると 考えられる。																									
カリウム保持性利 尿剤 スピロノラクト ン等 エプレレノン カリウム製剤 ACE阻害剤 アンジオテンシン Ⅱ受容体拮抗剤 β-遮断剤 ヘパリン	高カリウム血症があらわ れるおそれがあるので、 血清カリウム値に注意す ること。	高カリウム血症の副 作用が相互に増強さ れると考えられる。																									
利尿剤 チアジド系利尿 剤 フロセミド等	高尿酸血症及びこれに伴 う痛風があらわれやす いので、血中尿酸値に注 意すること。	高尿酸血症の副作用 が相互に増強され ると考えられる。																									
プロナンセリン ナルフラフィン	これらの薬剤の血中濃度 が上昇し、作用が増強す るおそれがある。	代謝酵素の競合によ り、これらの薬剤の 代謝が阻害されると 考えられる。																									

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin			エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		(つづき)			
		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
		エベロリムス	エベロリムスのバイオアベイラビリティが有意に増加したとの報告がある。本剤の用量を変更する際には、エベロリムスの用量調節も行うこと。	代謝酵素の競合により、エベロリムスの代謝が阻害されると考えられる。	
			エベロリムスが本剤の腎毒性を増強するおそれがある。	機序は不明である。	
		ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸モフェチルの血中濃度が低下したとの報告がある。	ミコフェノール酸モフェチルの腸肝循環が阻害され血中濃度が低下すると考えられる。	
		外用活性型ビタミンD3製剤 タカルシトール カルシポトリオール	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。	本剤による腎機能低下があらわれた場合に、活性型ビタミンD3による血清カルシウム値上昇がよりあらわれやすくなると考えられる。	
4. 副作用 本剤の国内での臨床試験において、本剤を新規に投与された症例340例中、何らかの副作用が報告されたのは141例（41.5%）で、臨床検査値異常が報告されたのは160例（47.1%）であった。既存のサンディミュンから本剤に切り換えられた症例での臨床試験では、185例中29例（15.7%）で副作用が報告され、臨床検査値異常は44例（23.8%）で報告された。報告された症状及び臨床検査値異常は、サンディミュンでの報告と同様の副作用及び異常変動であり、本剤に特異的と考えられる副作用及び臨床検査値異常はみられなかった。 ネオーラル内用液・カプセル、サンディミュン					

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		<p>内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及びその後の使用成績調査による適応疾患別の副作用発現状況は以下のとおりである。</p> <p>腎移植 2,414例中、何らかの副作用が報告されたのは662例（27.4%）で、主なものは腎障害219件（9.1%）、肝障害118件（4.9%）、多毛107件（4.4%）、振戦103件（4.3%）、糖尿・高血糖87件（3.6%）、高血圧・血圧上昇74件（3.1%）等であった。</p> <p>（承認時まで及び再審査終了時までの集計）</p> <p>肝移植 50例中、何らかの副作用が報告されたのは14例（28.0%）で、主なものはBUN増加4件（8.0%）、多毛3件（6.0%）、歯肉肥厚2件（4.0%）、高血圧2件（4.0%）、血小板減少症2件（4.0%）、発熱2件（4.0%）等であった。</p> <p>（承認時まで及び2003年3月31日までの集計）</p> <p>心移植 75例中、何らかの副作用が報告されたのは39例（52.0%）で、主なものは腎機能障害7件（9.3%）、高血圧7件（9.3%）、腎不全3件（4.0%）、血中クレアチニン増加3件（4.0%）、白血球減少3件（4.0%）等であった。</p> <p>（再審査終了時までの集計）</p> <p>肺移植 91例中、何らかの副作用が報告されたのは44例（48.4%）で、主な副作用は肺炎10件（11.0%）、サイトメガロウイルス血症10件（11.0%）、腎機能障害7件（7.7%）、肝機能異常5件（5.5%）等であった。</p> <p>（再審査終了時までの集計）</p> <p>脾移植 5例中、2例（40.0%）に副作用が報告され、それぞれニューモシスチス・イロベチイ肺炎1件（20.0%）、発熱1件（20.0%）であった。</p> <p>（再審査終了時までの集計）</p>	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		<p>骨髄移植 218例中、何らかの副作用が報告されたのは126例（57.8%）で、主なものは腎障害54件（24.8%）、多毛47件（21.6%）、高血圧9件（4.1%）、振戦9件（4.1%）等であった。</p> <p>（承認時まで及び再審査終了時までの集計）</p> <p>ベーチェット病 442例中、何らかの副作用が報告されたのは308例（69.7%）で、主なものは多毛83件（18.8%）、腎障害64件（14.5%）、肝障害44件（10.0%）、BUN増加43件（9.7%）、熱感41件（9.3%）等であった。</p> <p>（承認時まで及び再審査終了時までの集計）</p> <p>乾癬 1,756例中、何らかの副作用が報告されたのは454例（25.9%）で、主なものは高血圧・血圧上昇129件（7.3%）、多毛46件（2.6%）、BUN増加35件（2.0%）、血中クレアチニン増加24件（1.4%）等であった。</p> <p>（承認時まで及び再審査終了時までの集計）</p> <p>再生不良性貧血、赤芽球癆 418例中、何らかの副作用が報告されたのは204例（48.8%）で、主なものは腎障害34件（8.1%）、血中クレアチニン増加30件（7.2%）、BUN増加23件（5.5%）、多毛21件（5.0%）等であった。</p> <p>（承認時まで及び再審査終了時までの集計）</p> <p>ネフローゼ症候群 1,477例中、何らかの副作用が報告されたのは362例（24.5%）で、主なものは高血圧・血圧上昇64件（4.3%）、多毛56件（3.8%）、腎障害47件（3.2%）、血中クレアチニン増加32件（2.2%）等であった。</p> <p>（承認時まで及び再審査終了時までの集計）</p> <p>アトピー性皮膚炎 205例中、何らかの副作用が報告されたのは123例（60.0%）で、主なものは毛包炎21例（10.2%）、血中トリグリセリド増加18例（8.8%）、血中ビリルビン増加18例（8.8%）、鼻</p>	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		<p>咽頭炎11例（5.4%）等であった。 （承認時までの集計）</p> <p>小腸移植、非感染性ぶどう膜炎、全身型重症筋無力症については、国内において承認時まで、副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 腎障害：腎機能障害は本剤の副作用として高頻度にみられる。主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用によると考えられ、通常、減量又は休薬により回復する。〔BUN上昇、クレアチニン上昇を示し腎血流量減少、糸球体濾過値の低下がみられる。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症、尿酸排泄低下による高尿酸血症、マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。〕</p> <p>また、器質的な腎障害（尿細管萎縮、細動脈病変、間質の線維化等）があらわれることがある。〔移植後の大量投与や、腎疾患のある患者への使用あるいは腎毒性のある薬剤（「3. 相互作用」の項参照）との併用により起こりやすい。〕</p> <p style="text-align: right;">（5%以上）</p> <p>なお、腎移植後にクレアチニン、BUNの上昇がみられた場合は、本剤による腎障害か拒絶反応かを注意深く観察し、鑑別する必要がある。</p> <p>2) 肝障害、肝不全：肝機能障害、黄疸等の肝障害、肝不全があらわれることがあるので、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、LDH、ビリルビンの上昇等の異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p style="text-align: right;">（1%～5%未満）</p>	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		<p>3) 可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害：可逆性後白質脳症症候群、高血圧性脳症等の中枢神経系障害があらわれることがあるので、全身痙攣、意識障害、失見当識、錯乱、運動麻痺、小脳性運動失調、視覚障害、視神経乳頭浮腫、不眠等の症状があらわれた場合には、CT、MRIによる画像診断を行うとともに、本剤を減量又は中止し、血圧のコントロール、抗痙攣薬の投与等適切な処置を行うこと。</p> <p>(1%未満)</p> <p>4) 神経ベーチェット病症状：ベーチェット病患者において神経ベーチェット病症状（頭痛、発熱、情動失禁、運動失調、錐体外路症状、意識障害、髄液細胞増多等）が誘発又は悪化することがあるので、このような場合には減量又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(ベーチェット病患者での頻度：1%～5%未満)</p> <p>5) 感染症：細菌、真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症（肺炎、敗血症、尿路感染症、単純疱疹、带状疱疹等）を併発することがある。また、B型肝炎ウイルスの再活性化による肝炎やC型肝炎の悪化があらわれることがある。強力な免疫抑制下では急激に重症化することがあるので、本剤を投与する場合は観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(1%～5%未満)</p> <p>6) 進行性多巣性白質脳症（PML）：進行性多巣性白質脳症（PML）があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状（片麻痺、四肢麻痺）、言語障害等の症</p>	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		<p>状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(頻度不明)</p> <p>7) BKウイルス腎症：BKウイルス腎症があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(頻度不明)</p> <p>8) 急性膵炎：急性膵炎（初期症状：上腹部の激痛、発熱、血糖上昇、アミラーゼ上昇等）があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(1%未満)</p> <p>9) 血栓性微小血管障害：溶血性尿毒症症候群（HUS：血小板減少、溶血性貧血、腎不全を主徴とする）（1%未満）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様症状（血小板減少、微小血管性溶血性貧血、腎機能障害、精神神経症状を主徴とする）（頻度不明）等の血栓性微小血管障害があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 溶血性貧血、血小板減少（各1%未満）：溶血性貧血、血小板減少があらわれることがあるので、このような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) 横紋筋融解症：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるのでこのような場合には減量又は投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(1%未満)</p>	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate																																													
使用上の注意 (つづき)		<div>12) 悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患、悪性腫瘍（特に皮膚）：他の免疫抑制剤と併用する場合に、過度の免疫抑制により発現の可能性が高まることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (1%未満)</div> <div>13) クリーゼ：全身型重症筋無力症ではクリーゼを起こすことがあるので、使用に際しては患者の状態をよく観察し、このような症状があらわれた場合には人工呼吸器等の適切な処置を行うこと。 (頻度不明)</div> <div>(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。</div> <table><thead><tr><th></th><th>頻度不明</th><th>5%以上</th><th>1%～5%未満</th><th>1%未満</th></tr></thead><tbody><tr><td>過敏症</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>発疹</td></tr><tr><td>循環器</td><td>—</td><td>—</td><td>血圧上昇</td><td>—</td></tr><tr><td>血液</td><td>—</td><td>—</td><td>—</td><td>貧血、白血球減少</td></tr><tr><td>消化器</td><td>—</td><td>—</td><td>悪心、嘔吐</td><td>消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感</td></tr><tr><td>皮膚</td><td>—</td><td>多毛</td><td>—</td><td>脱毛、ざ瘡</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>片頭痛</td><td>—</td><td>振戦</td><td>頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害</td></tr><tr><td>代謝異常</td><td>—</td><td>—</td><td>糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症</td><td>高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留</td></tr><tr><td>感覚器</td><td>視力障害</td><td>—</td><td>—</td><td>耳鳴、難聴</td></tr></tbody></table>		頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満	過敏症	—	—	—	発疹	循環器	—	—	血圧上昇	—	血液	—	—	—	貧血、白血球減少	消化器	—	—	悪心、嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感	皮膚	—	多毛	—	脱毛、ざ瘡	精神神経系	片頭痛	—	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害	代謝異常	—	—	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留	感覚器	視力障害	—	—	耳鳴、難聴	
	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満																																												
過敏症	—	—	—	発疹																																												
循環器	—	—	血圧上昇	—																																												
血液	—	—	—	貧血、白血球減少																																												
消化器	—	—	悪心、嘔吐	消化管潰瘍、腹痛、胃部不快感、食欲不振、下痢、腹部膨満感																																												
皮膚	—	多毛	—	脱毛、ざ瘡																																												
精神神経系	片頭痛	—	振戦	頭痛、しびれ、めまい、眠気、異常感覚、末梢神経障害																																												
代謝異常	—	—	糖尿・高血糖、高尿酸血症、高脂血症	高カリウム血症、低マグネシウム血症、体液貯留																																												
感覚器	視力障害	—	—	耳鳴、難聴																																												

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate															
使用上の注意 (つづき)		<table><tr><td></td><td>頻度不明</td><td>5%以上</td><td>1%～5%未満</td><td>1%未満</td></tr><tr><td>筋骨格系</td><td>下肢痛</td><td>—</td><td>—</td><td>ミオパシー、 筋痛、筋脱力、 筋痙攣、関節痛</td></tr><tr><td>その他</td><td>月経障害、 良性頭蓋内 圧亢進症</td><td>—</td><td>歯肉肥厚</td><td>出血傾向（鼻 出血、皮下出 血、消化管出 血、血尿）、 熱感、のぼ せ、発熱、け ん怠感、浮 腫、体重増 加、女性化乳 房</td></tr></table> <p>発現頻度は、ネオオーラル内用液・カプセル、サンディミュン内用液・カプセル・注射液に関する承認時までの臨床試験及び使用成績調査の結果を合わせて算出した。</p> <p>5. 高齢者への投与 高齢者では一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能等）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ラット）で催奇形作用、また、難産及び周産期死亡が報告されている。〕 (2)本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行するとの報告がある。〕</p> <p>7. 小児等への投与 (1)アトピー性皮膚炎については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する本剤の臨床試験は実施されておらず、用法・用量及び安全性は確立していない（使用経験がない）の</p>		頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満	筋骨格系	下肢痛	—	—	ミオパシー、 筋痛、筋脱力、 筋痙攣、関節痛	その他	月経障害、 良性頭蓋内 圧亢進症	—	歯肉肥厚	出血傾向（鼻 出血、皮下出 血、消化管出 血、血尿）、 熱感、のぼ せ、発熱、け ん怠感、浮 腫、体重増 加、女性化乳 房	
	頻度不明	5%以上	1%～5%未満	1%未満														
筋骨格系	下肢痛	—	—	ミオパシー、 筋痛、筋脱力、 筋痙攣、関節痛														
その他	月経障害、 良性頭蓋内 圧亢進症	—	歯肉肥厚	出血傾向（鼻 出血、皮下出 血、消化管出 血、血尿）、 熱感、のぼ せ、発熱、け ん怠感、浮 腫、体重増 加、女性化乳 房														

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		<p>で、これらの患者へは本剤投与による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り投与しないこと。（【警告】の項参照）</p> <p>なお、他の適応疾患については、低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）ので、適応患者の選択を慎重に行い、投与する際には患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(2)一般に小児での多毛の発現率（10～18%）は成人（2～6%）に比べ高い傾向がある。</p> <p>(3)一般に小児と成人の副作用の発現率は同程度（35%前後）であるが、ネフローゼ症候群に対する臨床試験の結果（サンディミュン内用液及びカプセルでの成績）では成人（18～32%）に比べ小児（26～41%）で発現率が高い傾向がみられ、特に小児での多毛（10～18%）、ALP上昇（7%前後）の発現が成人（多毛：2～3%、ALP上昇：1%前後）に比べ高かった。したがって、小児のネフローゼ症候群患者に投与する際には、これら副作用の発現に十分注意すること。</p> <p>8. 過量投与 徴候、症状：悪心・嘔吐、傾眠、頭痛、頻脈、血圧上昇、腎機能低下等 処置：服用後短時間であれば催吐、活性炭投与、胃洗浄が有効である。シクロスポリンの血中濃度と症状の程度に相関性がみられるので、血中濃度をモニターし、必要により対症療法を行う。シクロスポリンは透析によりほとんど除去されない。</p> <p>9. 適用上の注意 (1)本剤とサンディミュン（内用液又はカプセル）</p>	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		<p>を同時に用いることは避けること。〔本剤はサンディミュンと生物学的に同等ではなく、バイオアベイラビリティが向上しているので、シクロスポリン含有量が同じでも血中濃度に差があるため。〕</p> <p>(2)薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。（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報告されている）</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1)循環器障害：本剤との因果関係は確立されていないが、心不全等の重篤な循環器障害があらわれたとの報告がある。</p> <p>(2)長期にわたりPUVA療法を受けていた乾癬又はアトピー性皮膚炎患者に本剤を投与する場合、皮膚癌の発現リスクが増大する可能性があるので患者の皮膚の状態に注意すること。</p> <p>(3)サンディミュン注射液の添加剤であるポリオキシエチレンヒマシ油（商品名：クレモホール® EL）によるショックの発現が報告されているので、注射液の使用に際してはその使用上の注意を参照すること。</p> <p>(4)海外でネフローゼ症候群の患者において、クレアチニンの上昇を伴わない腎臓の組織変化が報告されているので、本剤を1年以上の長期にわたり使用する際には、腎臓の組織学的検査を行うことが望ましい。</p> <p>(5)血中濃度測定用採血：血中濃度測定のための血液採取は末梢血を用いること。〔骨髄移植で中心静脈カテーテルによるルート採血を行った場合、その全血中シクロスポリン濃度は、末梢血中の濃度に比べて高いとの報告がある。〕</p>	

Table 1 同種同効品一覧表（シクロスポリン、エトレチナート）（つづき）

一般的名称 英名	アプレミラスト apremilast	シクロスポリン ciclosporin	エトレチナート etretinate
使用上の注意 (つづき)		(6)ラットで、精細管障害を示す組織像（40mg/kg、経口投与）、精子運動能の低下（20mg/kg、経口投与）、精子数減少、精子運動能及び妊孕性の低下（1mg/kg、皮下投与）が認められたとの報告がある。	
添付文書 作成年月日	201●年●月改訂（第1版）	2015年3月改訂（第20版）	2014年7月改訂（第9版）

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）

一般の名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
販売名	ヒュミラ®皮下注 20mg シリンジ 0.4mL ヒュミラ®皮下注 40mg シリンジ 0.8mL	レミケード®点滴静注用 100	ステラーラ®皮下注 45mg シリンジ
会社名	アッヴィ合同会社 エーザイ株式会社	田辺三菱製薬株式会社	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日	40mg シリンジ 0.8mL : 2008 年 4 月 16 日 20mg シリンジ 0.4mL : 2011 年 7 月 1 日	2002 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 21 日
再評価年月日 再審査年月日	－	2015 年 6 月 25 日	－ －
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式 又は本質	<p>一般名 アダリムマブ（遺伝子組換え）（JAN） Adalimumab（Genetical Recombination）</p> <p>本 質 ヒト抗ヒト TNFα モノクローナル抗体である IgG1 の重鎖（γ1 鎖）及び軽鎖（κ 鎖）をコードする cDNA の発現によりチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される 451 個のアミノ酸残基（C₂₁₉₇H₃₃₉₆N₅₈₄O₆₇₈S₁₅；分子量：49,318.95，C 末端のリジン残基が欠落しているもの C₂₁₉₁H₃₃₈₄N₅₈₂O₆₇₇S₁₅；分子量：49,190.78 を含む）からなる重鎖 2 分子と 214 個のアミノ酸残基（C₁₀₂₇H₁₆₀₆N₂₈₂O₃₃₂S₆；分子量：23,407.82）からなる軽鎖 2 分子からなる糖たん白質</p> <p>分子量 約 148,000</p>	<p>一般名 インフリキシマブ（遺伝子組換え） infliximab（genetical recombination）</p> <p>本 質 ヒト IgG1 定常領域及び TNFα 特異的なマウス可変領域を有するモノクローナル抗体で、1,328 個のアミノ酸残基からなる糖蛋白質。</p> <p>分子量 約 149,000</p>	<p>一般名 ウステキヌマブ（遺伝子組換え） Ustekinumab（Genetical Recombination）</p> <p>本質 ウステキヌマブは、ヒトインターロイキン-12 及びインターロイキン-23 の p40 サブユニットに対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。 ウステキヌマブは、マウスミエローマ（Sp2/0）細胞により産生される。 ウステキヌマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 分子及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 分子で構成される糖タンパク質（分子量：148,079～149,690）である。</p> <p>分子式 H 鎖 C₂₂₀₇H₃₄₁₀N₅₈₂O₆₇₁S₁₇ L 鎖 C₁₀₃₄H₁₅₉₆N₂₇₄O₃₃₇S₆</p> <p>分子量 148,079～149,690</p>
剤形・含量	注射剤（プレフィルドシリンジ）	注射剤	注射剤（プレフィルドシリンジ）

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般の名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
含量/容量	20mg シリンジ 0.4mL 1 シリンジ中アダリムマブ（遺伝子組換え） 20mg 含有 40mg シリンジ 0.8mL 1 シリンジ中アダリムマブ（遺伝子組換え） 40mg 含有	1 パリアル中インフリキシマブ（遺伝子組換え） 100mg 含有	1 シリンジ 0.5mL 中ウステキヌマブ（遺伝子組換え）45mg 含有
効能・効果	ヒュミラ皮下注 20mg シリンジ 0.4mL 既存治療で効果不十分な下記疾患 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 ヒュミラ皮下注 40mg シリンジ 0.8mL 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） 既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬 強直性脊椎炎 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 腸管型ベーチェット病 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）	既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ（関節の構造的損傷の防止を含む） ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症 強直性脊椎炎 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病 <u>川崎病の急性期</u> 次のいずれかの状態を示すクローン病の治療及び維持療法（既存治療で効果不十分な場合に限る） 中等度から重度の活動期にある患者 外瘻を有する患者 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の治療（既存治療で効果不十分な場合に限る）	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬
効能・効果に関連する使用上の注意	関節リウマチ (1) 本剤の適用は、原則として既存治療で効果不十分な関節リウマチ患者に限定すること。ただし、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される患者に対しては、抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できるが、最新のガイドライン等を参照した上で、患者の状態を評価し、本剤の使用の必要性を慎重に判断すること。	<関節リウマチ> 1) 過去の治療において、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬（メトトレキサート製剤を含む）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与を行うこと。また、メトトレキサート製剤に本剤を上乗せすることのリスク・ベネフィットを判断した上で使用すること。本剤による効果は、通常投与開始から 14 週以内に得られることが確認されている	以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。 (1) 紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）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。 (2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する患者。

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
<p>効能・効果に関連する使用上の注意（つづき）</p>	<p>(2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと（「重要な基本的注意」の項参照）．</p> <p>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</p> <p>(1) 少なくとも1種類の既存の全身療法（紫外線療法を含む）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積（BSA）の10%以上に及ぶ場合に投与すること．</p> <p>(2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する場合に投与すること．</p> <p>強直性脊椎炎</p> <p>過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>過去の治療において、少なくとも1剤の抗リウマチ薬（生物製剤を除く）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．全身型若年性特発性関節炎については、全身症状に対する有効性及び安全性が確立していないため、全身症状が安定し、多関節炎が主症状の場合に投与すること．</p> <p>腸管型ベーチェット病</p> <p>過去の治療において、既存治療薬（ステロイド又は免疫調節剤等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること．</p> <p>クローン病</p> <p>過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、</p>	<p>る。14週以内に全く効果が得られない場合や、増量や投与間隔の短縮を行っても効果が得られない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>2) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。〔「重要な基本的注意」の項13.参照〕</p> <p>＜ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎＞</p> <p>過去の治療において、他の薬物療法（シクロスポリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p>＜乾癬＞</p> <p>過去の治療において、既存の全身療法（紫外線療法を含む）等の適切な治療を行っても、皮疹が体表面積の10%以上に存在する場合、もしくは難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p>＜強直性脊椎炎＞</p> <p>過去の治療において、他の薬物療法（非ステロイド性抗炎症剤等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p>＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞</p> <p>過去の治療において、他の薬物療法等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p>＜川崎病の急性期＞</p> <p><u>過去の治療において、免疫グロブリン療法等を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。</u></p>	

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
効能・効果に 関連する使用 上の注意（つ づき）	<p>疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。</p> <p>潰瘍性大腸炎</p> <p>(1) 過去の治療において、他の薬物療法（ステロイド、アザチオプリン等）等による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。ただし、本剤よりも先に他の抗 TNF 製剤による治療を考慮すること〔国内臨床試験において主要評価項目の1つである投与8週時の寛解率ではプラセボ群との差は認められていない。</p> <p>(2) 寛解維持効果は確認されていないため、漫然と投与しないこと。</p>	<p><クローン病></p> <p>過去の治療において、栄養療法、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。</p> <p>なお、寛解維持投与は漫然と行わず経過を観察しながら行うこと。</p> <p><潰瘍性大腸炎></p> <p>過去の治療において、他の薬物療法（5-アミノサリチル酸製剤、ステロイド、アザチオプリン等）等の適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に本剤の投与を行うこと。寛解維持効果は確認されていないため、寛解導入後には本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。</p>	
用法・用量	<p>関節リウマチ</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。</p> <p>尋常性乾癬及び関節症性乾癬</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に80mgを皮下注射し、以後2週に1回、40mgを皮下注射する。なお、効果不十分な場合には1回80mgまで増量できる。</p> <p>強直性脊椎炎</p> <p>通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として40mgを2週に1回、皮下注射する。なお、効果不十分な場合、1回80mgまで増量できる。</p> <p>多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎</p> <p>通常、アダリムマブ（遺伝子組換え）として、</p>	<p><関節リウマチ></p> <p>通常、体重1kg当たり3mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお、6週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行う。1回の体重1kg当たりの投与量の上限は、8週間の間隔であれば10mg、投与間隔を短縮した場合であれば6mgとする。また、最短の投与間隔は4週間とする。本剤は、メトトレキサート製剤による治療に併用して用いること。</p> <p><ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎></p> <p>通常、体重1kg当たり5mgを1回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2週、6週に投与し、以後8週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお、本剤投与時には、1.2ミクロン以下のメンブ</p>	<p>通常、成人にはウステキヌマブ（遺伝子組換え）として1回45mgを皮下投与する。初回投与及びその4週後に投与し、以降12週間隔で投与する。</p> <p>ただし、効果不十分な場合には1回90mgを投与することができる。</p>

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
用法・用量 (つづき)	<p>体重 15kg 以上 30kg 未満の場合は 20mg を、体重 30kg 以上の場合は 40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>腸管型ベーチェット病 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>クローン病 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p> <p>潰瘍性大腸炎 通常、成人にはアダリムマブ（遺伝子組換え）として初回に 160mg を、初回投与 2 週間後に 80mg を皮下注射する。初回投与 4 週間後以降は、40mg を 2 週に 1 回、皮下注射する。</p>	<p>ランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p> <p>＜乾癬＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>＜強直性脊椎炎＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 6 ～8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>＜腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。なお、6 週の投与以後、効果不十分又は効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。</p> <p>なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブランフィルターを用いたインラインフィルターを通して投与すること。</p> <p>＜川崎病の急性期＞ <u>通常、体重 1kg 当たり 5mg を単回点滴静注する。</u></p> <p>＜クローン病＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行うこと。</p> <p>なお、6 週の投与以後、効果が減弱した場合には、体重 1kg 当たり 10mg を 1 回の投与量とすることができる。</p> <p>＜潰瘍性大腸炎＞ 通常、体重 1kg 当たり 5mg を 1 回の投与量とし点滴静注する。初回投与後、2 週、6 週に投与し、以後 8</p>	

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
用法・用量 （つづき）		週間の間隔で投与を行うこと。 なお、本剤投与時には、1.2 ミクロン以下のメンブ ランフィルターを用いたインラインフィルターを通 して投与すること。	
用法・用量に 関連する使用 上の注意	<p>(1) 本剤の投与開始にあたっては、医療施設にお いて、必ず医師によるか、医師の直接の監督 のもとで投与を行うこと。本剤による治療開 始後、医師により適用が妥当と判断された患 者については、自己投与も可能である（「重 要な基本的注意」の項参照）。</p> <p>(2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚 が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、 発疹、発赤、硬結等の部位）、乾癬の部位に は注射しないこと（「適用上の注意」の項参 照）。</p> <p>(3) 関節リウマチ及び強直性脊椎炎において、本 剤による治療反応は、通常投与開始から12週 以内に得られる。12週以内に治療反応が得ら れない場合は、現在の治療計画の継続を慎重 に再考すること。また、増量を行っても効果 が得られない場合、現在の治療計画の継続を 慎重に再考すること。</p> <p>(4) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬において、本剤 による治療反応は、通常投与開始から16週以 内に得られる。16週以内に治療反応が得られ ない場合は、現在の治療計画の継続を慎重に 再考すること。また、増量を行っても効果が 得られない場合、現在の治療計画の継続を慎 重に再考すること。</p> <p>(5) 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎 において、本剤による治療反応は、通常投与 開始から12週以内に得られる。12週以内に治 療反応が得られない場合は、現在の治療計画</p>	<p>1) 溶解及び希釈方法 本剤1バイアル当たり10mLの日局注射用水で溶解 する。患者の体重から換算した必要溶解液量を<u>成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約 50mL、25kg以上の小児は約100mL</u>の日局生理食 塩液に希釈し、他の注射剤、輸液等とは混合しな いこと。〔「適用上の注意」の項参照〕</p> <p>2) 投与方法 本剤は独立した点滴ラインにより、原則、2時間 以上をかけて緩徐に点滴静注すること。〔「適用 上の注意」の項参照〕</p> <p>3) メトトレキサート製剤の併用（関節リウマチ） 国内及び海外の臨床試験により、メトトレキサ ート併用での有効性及び安全性が確認されてい る。国内臨床試験におけるメトトレキサート製 剤の併用量は、6mg/週以上であり、メトトレキ サート併用時の本剤に対する抗体の産生率は、メ トトレキサート非併用時よりも低かった。なお、 関節リウマチ患者におけるメトトレキサート製 剤以外の抗リウマチ薬併用の有用性は確立して いない。</p> <p>4) 関節リウマチにおいて、初回、2週、6週投与ま では10mg/kg等への増量投与は行わないこと。ま た、増量により感染症の発現頻度が高まる恐れ があるため、感染症の発現には十分注意すること。 〔10mg/kg等の高用量を初回投与から行うこと により、重篤な感染症の発現頻度が高まったと の報告がある「その他の注意」の項4参照〕</p> <p>5) 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病 及び血管型ベーチェット病において、初回、2週、</p>	<p>(1) 本剤による治療反応が得られない場合、投 与開始から28週以内には増量を含めて治療 計画を再考すること。また、増量を行っても 十分な治療反応が得られない場合、本剤の 投与継続を慎重に再考すること。</p> <p>(2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部 位、乾癬の部位には注射しないこと。 （「適用上の注意」の項参照）</p>

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般の名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
用法・用量に 関連する使用 上の注意（つ づき）	<p>の継続を慎重に再考すること。</p> <p>(6) 腸管型ベーチェット病において、12週以内に臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。</p> <p>(7) クロウン病において、本剤による治療反応は、通常投与開始から4週以内に得られる。4週時点で臨床症状や内視鏡所見等による治療反応が得られない場合、また、寛解維持投与中に効果不十分となった場合は、本剤の継続投与の必要性を検討し、他の治療法への切替えを考慮すること。</p> <p>(8) 潰瘍性大腸炎において、本剤による治療反応は、通常投与開始から8週以内に得られる。8週時点で臨床症状や内視鏡所見等による明らかな改善効果が得られない場合は、本剤の投与を中止すること。</p> <p>(9) 本剤は1回に全量を使用すること。</p>	<p>6週投与までは10mg/kgへの増量投与は行わないこと。増量を行っても、症状や検査所見の改善が認められない場合には、現在の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p> <p>(6) クロウン病において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。また、10mg/kgへの増量は、5mg/kgによる治療により効果は認められたものの、8週間隔投与による維持療法中に効果が減弱し、症状の再燃が認められた患者に対して行うこと。増量8週後に効果が認められない場合には、他の治療法を考慮すること。</p> <p>(7) 潰瘍性大腸炎において、本剤を初回投与後、2週、6週と投与した後、8週時点で臨床症状や内視鏡所見等により治療効果を評価すること。効果が認められない場合には、さらに継続投与を行っても効果が得られない可能性があり、他の治療法を考慮すること。</p>	
警告	<p>1. 本剤投与により、結核、肺炎、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の新たな発生もしくは悪化等が報告されており、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時の対応が十分可能な医療施設及び医師の管理指</p>	<p>1) 本剤投与により、結核、敗血症を含む重篤な感染症及び脱髄疾患の悪化等があらわれることがあり、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現も報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤の投与において、重篤な副作用により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び医師のもとで投与し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡する</p>	<p>1. 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であるため、感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、これらの情報を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤は専門医が使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を</p>

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
警告（つづき）	<p>導のもとで使用し、本剤投与後に副作用が発現した場合には、主治医に連絡するよう患者に注意を与えること。</p> <p>2. 感染症</p> <p>(1) 重篤な感染症</p> <p>敗血症、肺炎、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。</p> <p>(2) 結核</p> <p>播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3. 脱髄疾患（多発性硬化症等）の臨床症状・画像診断上の新たな発生もしくは悪化が、本剤を含む抗TNF製剤でみられたとの報告がある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p> <p>4. 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を</p>	<p>よう患者に注意を与えること。</p> <p>2) 感染症</p> <p>① 重篤な感染症</p> <p>敗血症、真菌感染症を含む日和見感染症等の致命的な感染症があらわれることがあるため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。</p> <p>② 結核</p> <p>播種性結核（粟粒結核）及び肺外結核（胸膜、胸膜、リンパ節等）を含む結核が発症し、死亡例も認められている。結核の既感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。<u>川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。</u>また、結核の既感染者には、抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において、投与後活動性結核が認められた例も報告されている。</p> <p>3) 本剤投与に関連する反応</p> <p>① Infusion reaction</p> <p>本剤投与中あるいは投与終了後2時間以内に発現するinfusion reactionのうち、重篤なアナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チアノーゼ、低酸素症、発熱、蕁麻疹等）、痙攣があらわれることがある。本剤は緊急時に十分な対</p>	<p>与えること。</p> <p>2. 重篤な感染症</p> <p>ウイルス、細菌及び真菌による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意すること。</p> <p>3. 本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と結核等の感染症について診療経験を有する内科等の医師が十分な連携をとり使用すること。</p>

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
警告（つづき）	<p>十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>5. 尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の適用を十分に勘案すること。乾癬の治療経験を持つ医師と本剤の副作用への対応について十分な知識を有する医師との連携のもと使用すること。自己投与の場合もこれらの医師の管理指導のもとで使用すること。</p> <p>6. 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>7. 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎の患者では、本剤の治療を行う前に、少なくとも1剤の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と若年性特発性関節炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること（「小児等への投与」の項参照）。</p> <p>8. 腸管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p>	<p>応のできる準備をした上で投与を開始し、投与終了後も十分な観察を行うこと。また、重篤なinfusion reactionが発現した場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>〔「重要な基本的注意」の項8参照〕</p> <p>②遅発性過敏症（再投与の場合） 本剤投与後3日以上経過後に重篤なものを含む遅発性過敏症（筋肉痛、発疹、発熱、多関節痛、そう痒、手・顔面浮腫、嚥下障害、蕁麻疹、咽頭痛、頭痛等）があらわれることがある。再投与には遅発性過敏症の発現に備え、十分な観察を行うこと。〔「重要な基本的注意」の項8参照〕</p> <p>4) 脱髄疾患の臨床症状及び/又は画像診断上の悪化が、本剤を含むTNF抑制作用を有する薬剤であらわれることがある。脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者には投与しないこととし、脱髄疾患を疑う患者や家族歴を有する患者に投与する場合には、適宜画像診断等の検査を実施するなど、十分な観察を行うこと。</p> <p>5) 関節リウマチ患者では、本剤の治療を行う前に、非ステロイド性抗炎症剤及び他の抗リウマチ薬等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とリウマチ治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>6) ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（シクロスポリン等）の使用を十分勘案すること。また、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎の治療経験を持つ眼科医と本剤について十分な知識を有する内科等の医師が診断と治療に対して十分な連携をとり使用すること。</p>	

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
警告（つづき）	<p>9. クロウン病では、本剤の治療を行う前に、栄養療法、ステロイド、免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクロウン病治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p> <p>10. 潰瘍性大腸炎では、本剤の治療を行う前に、ステロイド又は免疫調節剤等の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用し、自己投与の場合もその管理指導のもとで使用すること。</p>	<p>7) 乾癬では、本剤の治療を行う前に、既存の全身療法（紫外線療法を含む）の使用を十分勘案すること。また、乾癬の治療経験を持つ医師と本剤について十分な知識を有する医師が連携をとり使用すること。</p> <p>8) 強直性脊椎炎では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症剤等）の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と強直性脊椎炎の診断及び治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>9) 腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病又は血管型ベーチェット病治療の十分な知識・経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>10) <u>川崎病患者では、本剤の治療を行う前に、免疫グロブリン療法等の実施を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と川崎病治療の経験をもつ医師が使用すること。</u></p> <p>11) クロウン病患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識とクロウン病治療の経験をもつ医師が使用すること。</p> <p>12) 潰瘍性大腸炎患者では、本剤の治療を行う前に、既存治療薬の使用を十分勘案すること。また、本剤についての十分な知識と潰瘍性大腸炎治療の経験をもつ医師が使用すること。</p>	
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p>	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1) 重篤な感染症（敗血症等）の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p>	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1) 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2) 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p>

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般の名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
禁忌（つづき）	<p>がある。]</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4. 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕</p> <p>5. うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p>	<p>る。]</p> <p>3) 本剤の成分又はマウス由来の蛋白質（マウス型、キメラ型、ヒト化抗体等）に対する過敏症の既往歴のある患者</p> <p>4) 脱髄疾患（多発性硬化症等）及びその既往歴のある患者〔症状の再燃及び悪化のおそれがある。〕</p> <p>5) うっ血性心不全の患者〔症状を悪化させるおそれがある。「その他の注意」の項2参照〕</p>	<p>がある。]</p> <p>3) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部X線結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部X線検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること（「重要な基本的注意」の項参照）。〕</p> <p>(4) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある（「副作用」の項参照）。〕</p> <p>(5) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある（「副作用」の項参照）。〕</p> <p>(6) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔本剤は免疫反応を減弱する作用を有し、正常な免疫応答に影響を与える可能性があるため、適切な処置と十分な観察が必要である。〕</p> <p>2) 結核の既感染者（特に結核の既往歴のある患者及び胸部レントゲン結核治癒所見のある患者）〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症状の発現に十分注意すること。〕</p> <p>3) 脱髄疾患が疑われる徴候を有する患者及び家族歴のある患者〔脱髄疾患発現のおそれがあるため、適宜画像診断等の検査を実施し、十分注意すること。〕</p> <p>4) 間質性肺炎の既往歴のある患者〔間質性肺炎が増悪又は再発することがある。「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>5) 重篤な血液疾患（汎血球減少、再生不良性貧血等）の患者又はその既往歴のある患者〔血液疾患が悪化するおそれがある。「重大な副作用」の項参照〕</p> <p>6) 本剤投与経験のある患者〔「警告」の項3参照〕</p> <p>7) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p> <p>8) 小児等〔「小児等への投与」の項参照〕</p>	<p>1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>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。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>2) 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるため、胸部レントゲン検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>3) 悪性腫瘍の既往歴のある患者、悪性腫瘍を発現し、本剤投与継続を考慮している患者〔悪性腫瘍の既往歴のある患者を対象とする試験は実施されていない。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置</p>

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 （つづき）	<p>(7) 小児等（「小児等への投与」の項参照）</p> <p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、細胞性免疫反応を調節するTNFα（腫瘍壊死因子α）の生理活性を抑制するので、感染症に対する宿主免疫能に影響を及ぼす可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発現や増悪に注意すること。また、投与中に重篤な感染症を発現した場合は、速やかに適切な処置を行い、感染症がコントロールできるようになるまでは投与を中止すること。他の生物製剤との切替の際も注意すること。また、患者に対しても、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、速やかに主治医に相談するよう指導すること。</p> <p>(2) 本剤を含む抗TNF製剤の臨床試験で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現頻度が対照群に比し、高かったとの報告がある。また、関節リウマチのような慢性炎症性疾患のある患者に免疫抑制剤を長期間投与した場合、感染症や悪性リンパ腫等のリスクが高まることが報告されている。また、抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること（「臨床成績」の項参照）。本剤投与に先立って全ての患者（特に、免疫抑制剤の長期間投与経験がある患者又はPUVA療法を行った経験のある乾癬患者）において、非黒色腫皮膚癌の有無を検査し、投与中も監視を継続すること。</p> <p>(3) 結核の既往感染者では症状の顕在化及び悪化のおそれがあるため、本剤の投与に先立って結</p>	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>1) 本剤は血中濃度が長期にわたり持続するため（5mg/kg投与時は少なくとも8～12週間）、この間には副作用の発現に注意すること。また、他の生物製剤との切り替えの際も注意すること。</p> <p>2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。<u>川崎病患者において、本剤の投与に緊急を要する場合には、少なくとも十分な問診、胸部レントゲン検査等を行うことにより、結核感染の有無を十分に確認すること。</u>結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬の投与をした上で、本剤を投与すること。</p> <p>(1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者</p> <p>(2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</p> <p>(3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査などの検査により、既感染が強く疑われる患者</p> <p>(4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</p> <p>また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに主治医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。</p>	<p>を行い、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。</p> <p>2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部レントゲン検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。下記のいずれかの患者には、結核等の感染症について診療経験を有する医師と連携の下、原則として本剤の投与開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <p>(1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者</p> <p>(2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</p> <p>(3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者</p> <p>(4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</p> <p>また、本剤投与中も、胸部レントゲン検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、患者に対し、結核を疑う症状が発現した場合（持続する咳、発熱等）には速やかに担当医に連絡するよう説明すること。なお、結核の活動性が確認された場合は本剤を投与しないこと。（「禁忌」、「慎重投与」の項参照）</p> <p>3) 本剤はIL-12/23の作用を選択的に抑制する薬剤であり、悪性腫瘍発現の可能性がある。臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現</p>

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	<p>核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として本剤の開始前に適切な抗結核薬を投与すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者 2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者 3) インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者 4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者 特に、重篤な疾患もしくは易感染状態の患者においては、ツベルクリン反応で偽陰性となる可能性があるので注意すること。また、本剤の適用にあたっては本剤投与のリスクベネフィットを慎重に検討すること。本剤投与前にツベルクリン反応等の検査が陰性の患者においても、投与後活動性結核があらわれることがあるため、本剤投与中は胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現に十分注意すること。患者に対し、結核の症状が疑われる場合（持続する咳、体重減少、発熱等）は速やかに主治医に連絡すること。なお、活動性結核と診断された場合は本剤を投与しないこと。 (4) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者 	<ol style="list-style-type: none"> 3) 本剤を含む抗TNF製剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs抗原陰性、かつHBc抗体またはHBs抗体陽性）において、B型肝炎ウイルスの再活性化が報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている。 4) 間質性肺炎があらわれることがあるので、本剤を投与した後、発熱、咳嗽、呼吸困難等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう患者に説明するとともに、このような症状があらわれた場合には胸部レントゲン検査及び胸部CT検査等を行い、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。主としてメトトレキサート製剤併用時において、間質性肺炎を発現し致命的な経過をたどった症例が報告されている。 5) メトトレキサート製剤と併用する場合、メトトレキサート製剤の添付文書についても熟読し、リスク・ベネフィットを判断した上で本剤を投与すること。 6) 本剤治療中は、<u>生ワクチン接種を行わないこと。</u><u>また、本剤の投与と生ワクチン接種との間隔は十分にあけることが望ましい。</u><u>やむを得ず生ワクチン接種から本剤の投与まで十分な間隔をあけることができない場合には、リスク・ベネフィットを慎重に判断した上で使用すること（生ワクチンによる感染症発現の可能性が否定できない）。</u> 	<p>には注意すること。（「臨床成績」の項参照）</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) 生ワクチン接種に起因する感染症発現の可能性を否定できないので、本剤による治療中は、生ワクチンを接種しないこと。 5) 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。 6) アレルゲン免疫療法を受けた患者における本剤の使用については評価されていないが、本剤はアレルゲン免疫療法に影響を与える可能性があるため、注意すること。特にアナフィラキシーに対するアレルゲン免疫療法を受けている又は過去に受けたことのある患者については注意すること。 7) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合はアレルギー反応を起こすことがあるので注意すること。 <p>3.副作用 承認時まで国内で実施した臨床試験における安全性評価対象症例172例中154例（89.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主なものは、鼻咽頭炎77例（44.8%）、発疹12例（7.0%）、頭痛9例（5.2%）、蕁麻疹5例（2.9%）、下痢5例（2.9%）であった。（承認時）</p> <p>1) 重大な副作用 (1) アナフィラキシー（頻度不明）：アナフィラ</p>

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab																																													
使用上の注意 (つづき)	(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)において、B型肝炎ウイルスの再活性化が認められ、致命的な例も報告されている。本剤投与に先立って、B型肝炎ウイルス感染の有無を確認すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者に本剤を投与する場合は、肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。なお、これらの報告の多くは、他の免疫抑制作用をもつ薬剤を併用投与した患者に起きている（「副作用」の項参照）。	7) 本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。	キシシー（発疹、蕁麻疹、血管浮腫等）があらわれることがあるので、治療中は患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。																																													
	(5) 本剤投与において、生ワクチンの接種に起因する感染症を発現したとの報告はないが、感染症発現のリスクを否定できないので、生ワクチン接種は行わないこと。小児患者には本剤投与前に必要なワクチンを接種しておくことが望ましい。	8) 本剤投与によりinfusion reactionが発現する可能性があるため、適切な薬剤治療（アドレナリン、副腎皮質ホルモン剤、抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等）や緊急処置を直ちに実施できるようにしておくこと。また、遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。	(2) 重篤な感染症（1～5%未満） ：ウイルス、細菌あるいは真菌による重篤な感染症（蜂巣炎、憩室炎、骨髄炎、胃腸炎、肺炎及び尿路感染等）があらわれることがあるため、治療中は患者の状態を十分に観察し、感染の症状が疑われる場合には、医師に相談すること。重篤な感染症が発現した場合には、患者を十分に観察し、感染が回復するまで本剤の投与をしないこと。																																													
	(6) 本剤を含む抗TNF療法において、中枢神経系（多発性硬化症、視神経炎、横断性脊髄炎等）及び末梢神経系（ギラン・バレー症候群等）の脱髄疾患の発現や悪化が報告されている。そのため脱髄疾患及びその既往歴のある患者へは本剤を投与しないこと。脱髄疾患が疑われる患者については、神経学的評価や画像診断等の検査を行い、慎重に危険性と有益性を評価した上で本剤適用の妥当性を検討し、投与後は十分に観察を行うこと。	9) 臨床試験における投与後3年間の追跡調査で、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍の発現が報告されている。慢性炎症性疾患のある患者に長期の免疫抑制剤を投与した場合、感染症や悪性リンパ腫の発現の危険性が高まることが報告されている。また、本剤を含む抗TNF製剤を使用した小児や若年成人においても、悪性リンパ腫等の悪性腫瘍が報告されている。本剤に起因するか明らかでないが、悪性腫瘍等の発現には注意すること。〔「臨床成績」の項9参照〕	(3) 結核（頻度不明） ：結核が発現又は再活性化する可能性があるため、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。																																													
	(7) 本剤に関連したアナフィラキシーを含む重篤なアレルギー反応が報告されている。アレルギー反応が発現した場合は、速やかに投与を中止し適切な処置を行うこと。また、注射部	10) 本剤はマウス蛋白由来部分があるため、ヒトには異種蛋白であり、投与後、本剤に対する抗体が産生されることがある〔「薬物動態」の項1参照〕。臨床試験において本剤に対する抗体の産	2) その他の副作用																																													
			<table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明⁽¹⁾</th></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>鼻咽頭炎 (44.8%)</td><td>上気道感染</td><td>帯状疱疹、 歯肉炎</td><td></td></tr><tr><td>精神障害</td><td></td><td></td><td></td><td>うつ病</td></tr><tr><td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい</td><td></td><td></td></tr><tr><td>呼吸器、胸郭および縦隔障害</td><td></td><td>咽喉頭疼痛</td><td></td><td>鼻閉</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td></td><td>下痢</td><td>悪心</td><td></td></tr><tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>発疹</td><td>蕁麻疹、そう痒症</td><td></td><td>膿疱性乾癬、 乾癬性紅皮症</td></tr><tr><td>筋骨格系および結合組織障害</td><td></td><td>関節痛、背部痛</td><td>筋痛</td><td></td></tr><tr><td>全身障害および投与局所様態</td><td></td><td>注射部位反応</td><td>疲労</td><td></td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ⁽¹⁾	感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎 (44.8%)	上気道感染	帯状疱疹、 歯肉炎		精神障害				うつ病	神経系障害	頭痛	浮動性めまい			呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛		鼻閉	胃腸障害		下痢	悪心		皮膚および皮下組織障害	発疹	蕁麻疹、そう痒症		膿疱性乾癬、 乾癬性紅皮症	筋骨格系および結合組織障害		関節痛、背部痛	筋痛		全身障害および投与局所様態		注射部位反応	疲労	
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ⁽¹⁾																																												
感染症および寄生虫症	鼻咽頭炎 (44.8%)	上気道感染	帯状疱疹、 歯肉炎																																													
精神障害				うつ病																																												
神経系障害	頭痛	浮動性めまい																																														
呼吸器、胸郭および縦隔障害		咽喉頭疼痛		鼻閉																																												
胃腸障害		下痢	悪心																																													
皮膚および皮下組織障害	発疹	蕁麻疹、そう痒症		膿疱性乾癬、 乾癬性紅皮症																																												
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、背部痛	筋痛																																													
全身障害および投与局所様態		注射部位反応	疲労																																													
			注) 外国で報告されており、国内でも発生が予測される副作用																																													

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	<p>位において紅斑、発赤、疼痛、腫脹、そう痒、出血等が多数認められているので、本剤を慎重に投与するとともに、発現に注意し、必要に応じて適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。</p> <p>(8) 本剤を含む抗TNF療法において、新たな自己抗体（抗核抗体）の発現が報告されている。本剤投与後に抗核抗体陽性のループス様症候群を発現した場合は、投与を中止すること（本剤投与により、まれにループス様症候群を疑わせる症状が発現したとの報告がある。）（「その他の注意」の項参照）。</p> <p>(9) 本剤を含む抗TNF療法において、既存の乾癬の悪化もしくは新規発現（膿疱性乾癬を含む）が報告されている。これらの多くは、他の免疫抑制作用を有する薬剤を併用した患者において報告されている。多くの症例は抗TNF製剤の投与中止によって回復したが、他の抗TNF製剤の再投与によって再度発現した例もある。症状が重度の場合及び局所療法により改善しない場合は本剤の中止を考慮すること。</p> <p>(10) メトトレキサート等の抗リウマチ薬を併用する場合は、80mg隔週投与への増量を行わないこと。</p> <p>(11) 本剤の投与により、本剤に対する抗体が産生されることがある。国内臨床試験における産生率は、関節リウマチ44.0%（メトトレキサート併用下では19.3%）、尋常性乾癬11.6%、強直性脊椎炎16.0%、若年性特発性関節炎20.0%（メトトレキサート併用下では15.0%）、腸管型ベーチェット病5.0%、クローン病6.1%及び潰瘍性大腸炎7.8%であつ</p>	<p>生が確認された患者群は、抗体が産生されなかった患者群に比べ、infusion reactionの発現が多い傾向にあり、また、本剤の血中濃度の持続が短くなる傾向がみられ、血中濃度が低下した患者では効果の減弱の可能性がある。なお、本剤の臨床試験において、メトトレキサート等の免疫抑制剤の投与を受けていた患者では、本剤に対する抗体の産生率は低かった。</p> <p>11) 本剤投与後にループス様症候群が発現し、さらに抗dsDNA抗体陽性となった場合は、投与を中止すること（本剤投与により抗dsDNA抗体の陽性化及びループス様症候群を疑わせる症状が発現することがある）。</p> <p>12) 本剤を投与した患者において、乾癬が悪化又は新規発現したとの報告がある。重症な場合には本剤投与の中止を考慮すること。</p> <p>13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。</p> <p>14) 本剤は、培養工程においてウシ由来成分^注）を培地に添加している。マスターセルバンクの調製には米国又はカナダ産を含むウシ胎児血清を、製造工程の培養段階における培地成分は、米国農務省の検疫により食用可能とされた健康な米国産を含むウシから採取されたものを用いて製造されたものであり、欧州の公的機関である欧</p>	<p>4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。</p> <p>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。〕 2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、動物実験（サル）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕</p> <p>6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない（小児等に対しては使用経験はない）。</p> <p>7.過量投与 臨床試験において、4.5mg/kgまでの用量の単回静脈内投与で用量制限毒性は認められていない。過量投与時には、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、症状が認められた場合には速やかに適切な対症療法を行うこと。</p> <p>8.適用上の注意 1) 投与経路：皮下のみに投与すること。 2) 投与方法</p>

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	<p>た。臨床試験において本剤に対する抗体の産生が確認された患者においては、本剤の血中濃度が低下する傾向がみられた。血中濃度が低下した患者では効果減弱のおそれがある。</p> <p>(12)1) 自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や、自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>2) シリンジの安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、使用済みのシリンジを廃棄する容器を提供すること。</p> <p>(13) 本剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用は行わないこと。海外で実施したプラセボを対照とした臨床試験において、本剤を含む抗TNF製剤とアバタセプト（遺伝子組換え）の併用療法を受けた患者では併用による効果の増強は示されておらず、感染症及び重篤な感染症の発現率が本剤を含む抗TNF製剤のみによる治療を受けた患者での発現率と比べて高かった。また、本剤と他の生物製剤の併用について、有効性及び安全性が確立していないので併用を避けること。</p>	<p>州薬局方委員会（EDQM）の評価に適合することが証明されている。さらに、製造工程での安全対策として、TSE伝播の原因であるプリオン蛋白を除去し得る工程として、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物）に対して限外ろ過処理を培地添加前に実施している。また、培養工程後の精製工程でもアフィニティークロマトグラフィー処理、ウイルス不活化/陽イオン交換カラム処理、ウイルスろ過処理を実施している。なお、これらの各処理で実際にプリオン蛋白を除去し得ることを証明するために、意図的にプリオン蛋白を大量添加し、処理後にプリオン蛋白が除去されていることを、欧州や日本において食品の安全性を判断するために用いられているウェスタンブロット法で測定し、陰性であることを確認している。本剤の投与によりTSEがヒトに伝播したとの報告はない。このことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的リスクは完全に否定し得ないため、その旨を上記の安全性に関する対策とともに患者へ説明することを考慮すること。</p> <p>注）：血液由来成分（血清アルブミン、胎児血清、リボプロテイン、アボトランスフェリン）、脾臓及び血液由来成分（蛋白加水分解物：分子量1,000以下のアミノ酸及びペプチド等に加水分解した成分）</p> <p>3.副作用 <承認時までの試験> 国内で実施された関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、乾癬、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベー</p>	<p>皮下注射にあたっては、次の点に注意すること。</p> <p>(1)皮膚が敏感な部位、皮膚に異常がある部位、乾癬の部位には注射しないこと。</p> <p>(2)投与部位は、上腕部、腹部、大腿部又は臀部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。</p> <p>(3)投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。</p> <p>9.その他の注意</p> <p>1) 本剤の臨床試験は、国内では観察期間72週まで、海外では5年間までの期間で実施されており、これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。</p> <p>2) 国内臨床試験において、本剤投与により153例中10例（6.5%）が72週目までに抗ウステキヌマブ抗体陽性となり、海外においても、本剤投与により約5%の患者が抗ウステキヌマブ抗体陽性であったとの報告がある。抗ウステキヌマブ抗体が陽性となった患者では効果が減弱化する傾向がみられた。</p> <p>3) 海外臨床試験において、糖尿病を合併する患者では血清中ウステキヌマブのトラフ濃度が低く、効果が低い傾向がみられた。</p> <p>4) 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。</p> <p>5) 本剤との関連性は明らかではないが、海外において可逆性後白質脳症症候群（RPLS）の症例が報告されている。</p> <p>6) げっ歯類のIL-12及びIL-23に対して中和活性を示さないため、がん原性試験は実施さ</p>

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウスデキヌマブ ustekinumab						
使用上の注意 （つづき）	<p>(14) 本剤の生産培養工程には、ウシ由来成分を含まない培養液を使用しているが、本剤のマスター・セル・バンクの保存培養液中に、ウシの脾臓及び血液由来成分が用いられている。この成分は、米国農務省により食用可能とされた米国産ウシからの由来成分であり、伝達性海綿状脳症（TSE）回避のための欧州連合（EU）基準に適合している。なお、本剤はマスター・セル・バンクの作製時に使用した培養液成分の一部として組換えヒトインスリンを使用している。この組換えヒトインスリンは製造工程の極めて初期の段階で、培地成分の一部としてカナダ産及び米国産のウシ由来成分を使用しているが、これらウシ由来成分は使用した組換えヒトインスリンの成分としては含まれていない。本剤の製造工程には、これら成分を洗い流す工程を含んでおり、TSE伝播の原因であるプリオンたん白を除去できることをウエスタンブロット法で確認している。従って、本剤の投与によりTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、理論的にリスクは完全には否定し得ないため、その旨を患者へ説明することを考慮すること。なお、本剤の投与によりTSEをヒトに伝播したとの報告はない。</p> <p>3.相互作用 併用注意（併用に注意すること）</p> <table><tr><td>薬剤名等</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>メトトレキサート</td><td>本剤のクリアランスが低下するおそれがある。</td><td>機序不明</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明	<p>チェット病を含む臨床試験で、本剤が投与された1,022例中、副作用が報告されたのは889例（87.0%）であり、その主なものは咽喉頭炎（23.5%）、発熱（10.7%）、発疹（8.8%）、頭痛（5.1%）、血圧上昇（5.1%）等であった。また、主な臨床検査値異常変動はALT（GPT）増加（9.4%）、AST（GOT）増加（7.2%）、LDH増加（6.6%）、血尿（尿潜血）（5.6%）、白血球数増加（5.3%）、尿沈渣（5.2%）、γ-GTP増加（5.1%）等であった。また、海外で実施された関節リウマチ、クローン病、乾癬、強直性脊椎炎及び潰瘍性大腸炎を含む臨床試験で、本剤が投与された5,780例中、副作用が報告されたのは3,128例（54.1%）であり、その主なものは、頭痛（9.2%）、気道感染（9.1%）、発疹（5.6%）、悪心（5.6%）等であった。（腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病及び血管型ベーチェット病効能・効果追加時）</p> <p><u>なお、国内で実施された川崎病に対する臨床試験で、本剤が投与された16例中、副作用が報告されたのは11例（68.8%）であり、神経痛（6.3%）、発疹（6.3%）等であった。（川崎病の急性期効能・効果追加時）</u></p> <p><承認後の調査></p> <p>関節リウマチ：使用成績調査において、7,522例中1,850例（24.6%）に副作用が報告された。主なものは発熱（3.6%）、発疹（2.5%）、頭痛（2.5%）、ほてり（1.7%）、肺炎（1.6%）等であった。（再審査終了時）</p> <p>乾癬：特定使用成績調査において、764例中172例（22.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（3.9%）、発熱（2.5%）、関節痛（1.7%）、肝機能異常（1.4%）、带状疱疹（1.2%）</p>	<p>れていない。げっ歯類のモデルにおいて、IL-12/IL-23p40の阻害により、悪性腫瘍の増大が報告されている。また、IL-12及びIL-23の両方の遺伝子を欠損させたマウスでは、紫外線による皮膚癌の発生時期が早まり、発生頻度も増加することが報告されている。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子							
メトトレキサート	本剤のクリアランスが低下するおそれがある。	機序不明							

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的な名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	<p>4.副作用 本剤の臨床試験における副作用の発現状況は、以下のとおりである。</p> <p><国内臨床試験> 関節リウマチ、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、腸管型ベーチェット病、クローン病及び潰瘍性大腸炎の国内の臨床試験において、安全性評価対象1,224例中1,043例（85.2%）に副作用が認められ、その主なものは、鼻咽頭炎380例（31.0%）、注射部位紅斑125例（10.2%）、注射部位反応110例（9.0%）、発疹97例（7.9%）、上気道感染81例（6.6%）等であった。</p> <p><海外臨床試験> 海外における関節リウマチ（本剤単独投与）、尋常性乾癬、関節症性乾癬、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、クローン病及び潰瘍性大腸炎の臨床試験において、本剤総症例数6,130例中3,079例（50.2%）に認められた主な副作用は、注射部位反応312例（5.1%）、頭痛298例（4.9%）、鼻咽頭炎286例（4.7%）、注射部位疼痛229例（3.7%）、上気道感染198例（3.2%）等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 敗血症（0.2%）、肺炎（2.8%）等の重篤な感染症：敗血症、肺炎等の重篤な感染症（細菌、真菌（ニューモシスティス等）、ウイルス等の日和見感染によるもの）があらわれることがあるので、治療中は十分に観察を行い、異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと。なお、感染症により死亡に至った症例が報告されている。</p>	<p>であった。（再審査終了時）</p> <p>クローン病：使用成績調査及び特定使用成績調査において、3,762例中901例（24.0%）に副作用が報告された。主なものは発熱（2.8%）、頭痛（2.2%）、白血球数減少（1.7%）、発疹（1.5%）、呼吸困難（1.3%）であった。（調査終了時）</p> <p>潰瘍性大腸炎：特定使用成績調査において、557例中103例（18.5%）に副作用が報告された。主なものは注入に伴う反応（6.3%）、発疹（1.1%）であった。（調査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用 1) 感染症（頻度不明^{注1)} 敗血症、肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）、真菌感染症、脳炎、髄膜炎（リステリア菌性髄膜炎を含む）、骨髄炎等の感染症（日和見感染症を含む）があらわれることがあるので患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、死亡に至った症例の多くは、感染症によるものであった。</p> <p>2) 結核（頻度不明^{注1)} 本剤投与による結核の発症は、投与初期からあらわれる可能性があるため、結核の既感染者には、本剤投与後、問診及び胸部レントゲン検査等を定期的（投与開始後2ヵ月間は可能な限り1ヵ月に1回、以降は適宜必要に応じて）に行うことにより、結核症状の発現に十分に注意すること。また、肺外結核（髄膜、胸膜、リンパ節等）もあらわれることがあることから、その可能性も十分考慮した観察を行うこと。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 重篤なinfusion reaction（頻度不明^{注1)} ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、気管支痙攣、血圧上昇、血圧低下、血管浮腫、チア</p>	

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	<p>2) 結核 (0.3%) : 結核 (肺外結核 (胸膜, リンパ節等), 播種性結核を含む) があらわれることがある. ツベルクリン反応等の検査が陰性の患者において, 投与後活動性結核があらわれることもある. 結核の既感染者では, 症状が顕在化するおそれがあるため, 投与開始前に, 結核菌感染の診断を行い, 抗結核薬を投与すること. 結核の既感染者には, 問診及び胸部X線検査等を定期的に行うことにより, 結核症状の発現に十分に注意すること. また, 肺外結核 (胸膜, リンパ節等) もあらわれることがあることから, その可能性も十分考慮した観察を行うこと. 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと.</p> <p>3) ループス様症候群 (0.1%) : ループス様症候群があらわれることがある. このような場合には, 投与を中止すること.</p> <p>4) 脱髄疾患 (頻度不明注¹⁾) : 脱髄疾患 (多発性硬化症, 視神経炎, 横断性脊髄炎, ギラン・バレー症候群等) の新たな発生もしくは悪化があらわれることがある. 異常が認められた場合には, 投与を中止する等の適切な処置を行うこと.</p> <p>5) 重篤なアレルギー反応 (頻度不明注²⁾) : アナフィラキシー等の重篤なアレルギー反応があらわれることがある. 十分に観察を行い, このような反応が認められた場合には速やかに投与を中止し, 適切な処置を行うこと.</p> <p>6) 重篤な血液障害 (汎血球減少症, 血小板減少症, 白血球減少症, 顆粒球減少症) (頻度不明注³⁾) : 再生不良性貧血を含む汎血球減少症, 血球減少症 (血小板減少症, 白血球減少</p>	<p>ノーゼ, 低酸素症, 発熱, 蕁麻疹等の重篤な副作用), 痙攣があらわれることがある. 重篤な infusion reactionが発現した場合には, 本剤の投与を中止し, 適切な処置を行うこと. また, 本剤投与の際には, infusion reactionの発現に備えて適切な薬剤治療 (アドレナリン, 副腎皮質ホルモン剤, 抗ヒスタミン剤又はアセトアミノフェン等) や緊急処置ができるよう十分な体制のもとで, 投与を開始し, 投与終了後も十分な観察を行うこと.</p> <p>4) 脱髄疾患 (頻度不明注¹⁾) 脱髄疾患 (多発性硬化症, 視神経炎, 横断性脊髄炎, ギラン・バレー症候群等) があらわれることがある. 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.</p> <p>5) 間質性肺炎 (頻度不明注¹⁾) 間質性肺炎があらわれることがあるので, 発熱, 咳嗽, 呼吸困難等の呼吸器症状に十分に注意し, 異常が認められた場合には, 速やかに胸部レントゲン検査, 胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し, 本剤及びメトトレキサート製剤の投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎との鑑別診断 (β-Dグルカンの測定等) を考慮に入れ適切な処置を行うこと. なお, 間質性肺炎の既往歴のある患者には, 定期的に問診を行うなど, 注意すること. [「重要な基本的注意」の項4参照]</p> <p>6) 肝機能障害 (頻度不明注¹⁾) AST (GOT), ALT (GPT), γ-GTP, LDH等の著しい上昇を伴う肝機能障害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し, 適切な処置を行うこと.</p>	

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab																				
使用上の注意 （つづき）	<p>症、顆粒球減少症等）があらわれることがある。異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>7) 間質性肺炎（0.7%）：肺線維症を含む間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱，咳嗽，呼吸困難等の呼吸器症状に十分注意し，異常が認められた場合には，速やかに胸部X線検査，胸部CT検査及び血液ガス検査等を実施し，本剤投与を中止するとともにニューモシスティス肺炎と鑑別診断（β-D-グルカンの測定等）を考慮に入れ適切な処置を行うこと．なお，間質性肺炎の既往歴のある患者には，定期的に問診を行うなど，注意すること．</p> <p>8) 劇症肝炎，肝機能障害，黄疸，肝不全（頻度不明^{注1)}）：劇症肝炎，著しいAST（GOT），ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸，肝不全があらわれることがあるので，十分に観察を行い，異常が認められた場合には投与を中止する等の適切な処置を行うこと．なお，これらの中にはB型肝炎ウイルスの再活性化によるものが含まれていた． ^{注)} 海外又は自発報告で認められた副作用のため，頻度は不明．</p> <p>(2) その他の副作用 次のような症状があらわれた場合には，症状に応じて適切な処置を行うこと．</p> <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明^{注1)}</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退</td><td>脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頸髄症，</td><td>気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	精神神経系	頭痛	不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頸髄症，	気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害	<p>7) 遅発性過敏症（頻度不明^{注1)}）遅発性過敏症（3日以上経過後）が発現する可能性もあることから、患者に十分説明し、発疹、発熱、そう痒、手・顔面浮腫、蕁麻疹、頭痛等が発現した場合、主治医に連絡するよう指示するなど適切な対応をとること。</p> <p>8) 抗dsDNA抗体の陽性化を伴うループス様症候群（頻度不明^{注1)}）抗dsDNA抗体が陽性化し、関節痛、筋肉痛、皮疹等の症状があらわれることがある。このような場合には、投与を中止すること。</p> <p>9) 重篤な血液障害（頻度不明^{注1)}）汎血球減少、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少、血球貪食症候群、血小板減少性紫斑病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し、適切な処置を行うこと。</p> <p>10) 横紋筋融解症（頻度不明^{注1)}）横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋肉痛、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇に注意し、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) その他の副作用 副作用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。</p> <table><tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明^{注1)}</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚</td><td>頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、</td><td>多発性神経障害</td></tr></table>		5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}	精神神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、	多発性神経障害	
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}																			
精神神経系	頭痛	不眠症，回転性めまい，浮動性めまい，感覚減退	脳出血，脳梗塞，味覚異常，ラクナ梗塞，神経痛，健忘，筋萎縮性側索硬化症，脳虚血，頸髄症，	気分障害，神経過敏，激越，落ち着きのなさ，神経感覚障害（錯感覚を含む），睡眠障害																			
	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注1)}																			
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、異常感覚	頭部不快感、体位性めまい、知覚過敏、失神、嗅覚錯誤、味覚異常、神経痛、不随意性筋収縮、片頭痛、振戦、運動過多、	多発性神経障害																			

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab					ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 （つづき）	（つづ き）	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	（つづ き）	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	
				頭蓋内動脈 瘤、頭蓋内圧 上昇、片頭 痛、腓骨神経 麻痺、神経根 障害、傾眠、 くも膜下出 血、振戦、三 叉神経痛、迷 走神経障害、 不安障害、譫 妄、摂食障 害、神経症、 良性神経鞘 腫、意識消 失、脳炎、錯 覚、末梢性ニ ューロパチ ー、気分変 化、体位性め まい、うつ 病、感情障 害、構音障害					ジスキネジ ー、脳梗塞、 協調運動異 常、不眠症、 不安、神経過 敏、うつ病、 感情不安定、 多幸気分、錯 乱、傾眠（眠 気）、ニュー ロパシー ^(注2) 、てんかん 発作 ^(注2)		
						血液		貧血（鉄欠乏 性貧血、溶血 性貧血）、カ リウム減少、 血小板数増加	リンパ節炎、 脾腫、単球減 少症、リンパ 球減少症、リン パ球増加 症、単球増加 症、白血球増 加症、好中球 増加症、好酸 球増加症、赤 血球異常、低 カリウム血 症、好酸球数 減少、骨髓球 数増加、アミ ラーゼ増加、 総蛋白減少、 総蛋白増加、 アルブミン減 少、クロール 減少、ナトリ ウム減少、血 沈亢進、リン パ球形態異常 （異形リンパ 球）、リンパ 節症、後骨髓 球数増加、	血栓性血小板減 少性紫斑病	
	血液・ リンパ	自己抗体 陽性（抗 DNA抗体 陽性、抗 核抗体陽 性） （17.5%）	貧血、リンパ 球数減少、好 酸球数増加、 白血球百分率 数異常（白血 球数増加を含 む）	リンパ球形態 異常、血小板 数増加、リン パ節症、リン パ節炎、脾臓 出血、脾臓梗 塞、リンパ管 炎、リウマト イド因子 （RF）増 加、血中β-D- グルカン増 加、リンパ球 百分率異常 （百分率増加 を含む）、	特発性血小板減 少性紫斑病 （ITP）、APTT 延長						

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab					ウステキヌマブ ustekinumab				
使用上の注意 （つづき）	（つづ き）	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	（つづ き）	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)					
				単球数異常 （百分率増 加及び減少 を含む）、 大小不同赤 血球陽性、 赤血球連鎖 形成、赤血 球数増加、 好中球数増 加、血中免 疫グロブリンE増加、リン パ球数増 加、トロン ビン・アン チトロンビンⅢ複合体 増加、血中 アミラーゼ 増加、血中 トリプシン 増加					尿酸増加、カ リウム増加、 CRP増加、ヘ マトクリット 減少						
						循環器	血圧上 昇	ほてり、潮 紅、高血圧、 低血圧、動 悸、血圧低下	血腫、蒼白、 末梢性虚血、 徐脈、不整 脈、頻脈、心 室性期外収 縮、狭心症、 心不全、心拍 数増加、血管 炎（ヘノーッ ホ・シェーン ライン紫斑 病） ^(注2)						
						呼吸器	気道感 染、咽喉 頭炎	呼吸困難、気 管支炎、咳 嗽、鼻炎、副 鼻腔炎、扁桃 炎	発声障害、咽 喉絞扼感、鼻 出血、胸膜 炎、胸水、喘 息、気管支痙 攣、胸部X線 （CT）異 常、PaO ₂ 低 下、KL-6増加	間質性肺線維症					
	代謝・ 栄養		血中トリグリ セリド上昇、 血中尿酸増 加、血中コレ ステロール上 昇、乳酸脱水 素酵素 （LDH）上 昇、体重増 加、高血糖、 CK（CPK）上 昇、CRP上 昇、体重減 少、高脂血 症、糖尿病	血中リン減 少、食欲不 振、血中アル ブミン減 少、総蛋白 増加、血中 カリウム減 少、血中カル シウム減 少、血中カル シウム増 加、血中ク ロール減 少、血中コレ ステロール 減少、		肝臓		ALP増加	脂肪肝、肝 炎、胆嚢炎、 肝腫大、高ビ リルビン血症						
						泌尿器	尿路感 染、尿中 ブドウ糖 陽性、尿 中蛋白陽 性、 BUN増 加	尿路感染、尿 中ブドウ糖陽 性、尿中蛋白 陽性、BUN増 加	腎盂腎炎、排 尿困難、尿中 白血球陽性、 頻尿、クレア チニン増加、 尿中ウロビリ ノーゲン増 加、膀胱炎						

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab					ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 （つづき）	（つづ き）	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	（つづ き）	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	
				血中ナトリウム減少、血中トリグリセリド減少、CK（CPK）減少、総蛋白減少、脱水、高カリウム血症、痛風、食欲亢進、肥満、低血糖、血中マグネシウム増加、血中リン増加、グリコヘモグロビン増加		消化器	悪心	嘔吐、下痢、腹痛、便秘、胃腸炎、口内炎、歯周病	上腹部痛、嚥下障害、逆流性食道炎、腸閉塞、腸管狭窄、消化不良、血便、腸管穿孔、胃炎、痔核、肛門周囲痛、憩室炎、腹部膨満、胃ポリープ、胃潰瘍、腹膜炎、腹部不快感、腸炎、胃不快感、軟便、口腔内潰瘍形成、歯痛、口唇炎、口腔内痛、齦歯、唾液腺炎、口渇、舌炎		
	感覚器		結膜炎、目の異常感、麦粒腫、難聴	中耳炎、耳鳴、眼瞼浮腫、外耳炎、白内障、耳不快感、耳出血、結膜出血、眼脂、乾性角結膜炎、乱視、眼瞼炎、霰粒腫、複視、角膜炎、角膜症、高眼圧症、光視症、網膜変性、網膜静脈閉塞、	眼の刺激又は炎症、視覚障害、眼球感覚障害、全眼球炎、虹彩炎、耳介腫脹、耳そう痒症	皮膚	発疹（膿疱性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、小水疱性皮疹、そう痒性皮疹、湿疹、紅斑性皮疹、頭部皰糠疹、丘疹、血管炎性皮疹）	白癬、皮膚炎（脂漏性皮膚炎、水疱性皮膚炎、乾癬様皮膚炎、ざ瘡様皮膚炎）、毛包炎、そう痒症、蕁麻疹、紅斑（発赤）、多汗症	麦粒腫、せつ、皮膚真菌感染、皮膚裂傷、皮膚囊腫、ざ瘡、皮膚乾燥、皮膚変色、皮膚剥脱、脱毛症、乾癬、斑状出血、点状出血、皮膚潰瘍、脂漏、過角化、光線過敏性反応、皮膚小結節、多毛症、アトピー性皮膚炎		

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab					ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 （つづき）	（つづき）	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	（つづき）	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	
				高血圧性網膜症、強膜出血、強膜炎、真珠腫、緑内障、耳痛、角膜損傷、耳垢栓塞、角膜びらん、眼出血、硝子体浮遊物、耳感染、聴覚刺激検査異常、流涙増加、霧視、一過性視力低下		投与部位			注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位腫脹、注射部位出血、注射部位そう痒感）		
	循環器		高血圧	動悸、期外収縮、低血圧、心房細動、狭心症、心弁膜疾患、不整脈、心房頻脈、心不全、心タンポナーデ、心血管障害、冠動脈疾患、心室拡張、左房拡張、フィブリンDダイマー増加、頻脈、血栓性静脈炎、動脈硬化症、出血、ほてり、	心停止、冠動脈不全、心嚢液貯留、血腫、血管閉塞、大動脈狭窄、大動脈瘤	眼			眼内炎、涙器障害、角膜炎、眼瞼炎、視覚障害、眼痛、眼球乾燥、羞明、強膜炎、緑内障、眼圧上昇、眼脂、結膜炎、結膜充血、視野欠損、網膜静脈閉塞		
						耳			耳痛、回転性めまい、耳鳴、耳不快感（耳閉感）、耳感染（外耳炎、中耳炎、迷路炎）		
						筋・骨格系		関節痛、筋痛	関節腫脹、背部痛、筋骨格硬直、頸部痛、関節炎、骨痛、腱炎、筋力低下、滑液包炎、CPK増加、筋骨格痛、多発性筋炎 ^(注2)	皮膚筋炎	

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab					ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 （つづき）	（つづき）	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	（つづき）	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	
				不安定血圧、末梢動脈瘤、静脈炎、壊死性血管炎、血管拡張、急性心筋梗塞、心電図異常、レイノー現象		抵抗機構	自己抗体陽性（抗DNA抗体陽性、抗カルジオリピン抗体陽性、抗核抗体陽性）	ウイルス感染（帯状疱疹、単純ヘルペス、インフルエンザ様疾患、インフルエンザ）、膿瘍、蜂巣炎	免疫グロブリン増加、爪周囲炎、限局性感染、サイトメガロウイルス抗原陽性、食道カンジダ症、非結核性マイコバクテリア感染（非結核性抗酸菌症） ^(注2) 、クリプトコッカス症 ^(注2)	ニューモシステイス症、サルモネラ症、サルコイドーシス	
	呼吸器	上気道感染（鼻咽喉頭炎等）（57.8%）、咳嗽	インフルエンザ、鼻炎、鼻漏、鼻閉	慢性気管支炎、喘息、気管支肺炎、喉頭気管支炎、インフルエンザ性肺炎、鼻出血、特発性器質化肺炎、発声障害、呼吸困難、中薬症候群、咽頭紅斑、くしゃみ、気管支狭窄、過換気、胸水、胸膜線維症、胸膜炎、気胸、喘鳴、声帯ポリープ、百日咳、咯血、下気道の炎症、肺塞栓症、扁桃肥大	肺水腫、咽頭浮腫			高コレステロール血症	糖尿病、高血糖、抗利尿ホルモン不適合分泌、コレステロール減少、トリグリセリド増加		
						その他	発熱	悪寒、熱感、倦怠感、疲労、胸痛、疼痛、浮腫（末梢性浮腫、顔面浮腫、全身性浮腫、眼窩周囲浮腫、血管浮腫）	膣感染、勃起不全、乳房肥大、亀頭包皮炎、不規則月経、膣出血、性器分泌物（白帯下）、無力症、不快感、胸部不快感、嚢胞、食欲不振、食欲亢進、過敏症、体重増加、体重減少、子宮平滑筋腫、リビド一減退、末梢腫脹		
副作用の頻度は承認時までの臨床試験に基づき算出した。 注1) 国内、海外の市販後における自発報告等の頻度の算出できない											

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	(つづき)	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	<p>い副作用については、頻度不明とした。 注2) 承認時まで認められなかった副作用については、承認後の調査結果に基づき頻度を算出した。</p> <p>4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。</p> <p>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔本剤投与による生殖発生毒性試験は実施されていない（本剤がヒトTNFα特異的で動物実験が実施できないため）。また、マウスTNFαを中和する抗体投与により、マウスを用いて検討された結果では、催奇形性、母体毒性、胎児毒性は認められていない。〕 2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って、本剤の投与を受けた患者からの出生児においては、感染のリスクが高まる可能性があるため、生ワクチンを接種する際には注意が必要である。 3) 授乳中の婦人には、授乳を中止させること。〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。〕</p> <p>6.小児等への投与 1) <u>川崎病の急性期</u> <u>国内臨床試験において、1歳未満の乳児に対する使用経験が得られていないため、これらの患者には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与し、副作用の発現に十分注</u></p>	
	消化器	下痢	腹痛、歯周病、便秘、悪心、口内炎、腸炎、齲歯、嘔吐、胃炎、胃不快感、口唇炎、腹部膨満、口腔ヘルペス、ウイルス性胃腸炎、イレウス	痔核、食道炎、歯痛（歯知覚過敏を含む）、胃潰瘍、口腔カンジダ症、口内乾燥、消化不良、歯肉腫脹、腹部不快感、腹部腫瘍、痔瘻、結腸ポリープ、腸憩室、十二指腸潰瘍、十二指腸炎、心窩部不快感、胃ポリープ、消化管アミロイドーシス、胃腸出血、歯肉形成不全、歯肉痛、舌痛、口の感覚鈍麻、過敏性腸症候群、食道潰瘍、腹膜炎、肛門周囲痛、顎下腺腫大、舌苔、歯の脱落、食道静脈瘤、腹部膿瘍、胃腸感染、			

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	(つづき)	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	<p>意すること。</p> <p>2) <u>川崎病の急性期以外</u> 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p> <p>7.適用上の注意</p> <p>1) 投与器具：本剤は無菌・パイロジェンフリーのインラインフィルター（ポアサイズ1.2ミクロン以下）を用いて投与すること。</p> <p>2) 投与経路及び投与速度：本剤は点滴静注用としてのみ用い、皮下・筋肉内には投与しないこと。本剤は独立したラインにて投与するものとし、他の注射剤、輸液等と混合しないこと（ブドウ糖注射液等の汎用される注射液でも配合変化が確認されているため）。また、原則、2時間以上をかけて緩徐に点滴静注すること。なお、6週の投与以後、それまでの投与で infusion reaction が認められなければ、点滴速度を上げて点滴時間を短縮することができる。ただし、平均点滴速度は1時間当たり5mg/kgを投与する速度を超えないこと（臨床試験において投与経験がない）。</p> <p>また、点滴時間を短縮した際に infusion reaction が認められた場合には、次回以降の投与では、点滴時間を短縮せずに投与すること。〔「重要な基本的注意」の項8、「重大な副作用」の項3参照〕</p> <p>3) 溶解方法：本剤は用時溶解とすること。（溶解後3時間以内に投与開始をすること。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ゴム栓をエタノール綿等で清拭した後、21-Gあるいはさらに細い注射針を用いて、1バイアル当たり10mLの日局注射用水（日局生理食塩液も使用可）を静かに注入すること。（その際に陰圧状態でないバイアルは 	
				ヘリコバクター感染、耳下腺炎、歯膿瘍、歯感染、血便、便通不規則、歯不快感、口唇乾燥、耳下腺腫大、舌腫脹、歯の障害、カンピロバクター腸感染、肛門周囲膿瘍、歯髄炎、膵臓の良性新生物、腸管穿孔、肛門性器疣贅、肛門狭窄、横隔膜下膿瘍、癰疽ヘルニア、鼠径ヘルニア、胃酸過多、膵腫大、急性膵炎、直腸腺腫、胃腸異形成、口唇痛、唾液腺炎			
	肝臓	肝酵素上昇	脂肪肝、血中ビリルビン増加	胆石症、アルコール性肝疾患、原発性胆汁性肝硬変、胆嚢ポリープ、	肝壊死、肝炎、B型肝炎の再燃		

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	(つづき)	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	<p>使用しないこと。）</p> <ul style="list-style-type: none"> バイアルを回転させながら緩やかに溶解し、溶解後は5分間静置すること。（抗体蛋白が凝集するおそれがあるため、決して激しく振らず、長時間振り混ぜないこと。） 蛋白製剤なので、溶解後の性状として、無色から薄黄色及び乳白色をしており、僅かながら半透明の微粒子を含むことがあるが、力価等に影響はない。（変色、異物、その他の異常を認めたものは使用しないこと。） 溶解後の残液の再使用や保存は行わないこと。 <p>4) 希釈方法：患者の体重当たりで計算した必要量を成人は約250mL、体重が25kg未満の小児は約50mL、25kg以上の小児は約100mLの日局生理食塩液に希釈すること。（ブドウ糖注射液等を含め日局生理食塩液以外の注射液は用いないこと。）日局生理食塩液で希釈する際は、溶解液を緩徐に注入し、混和の際も静かに行うこと。希釈後のインフリキシマブ濃度は、0.4～4mg/mLとすること。</p> <p>8.その他の注意</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 本剤の臨床試験は、国内では62週間（1年）まで、海外では102週間（2年）までの期間で実施されている。また、本剤の長期使用に関する特定使用成績調査は2年間までの期間で実施されている。これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立していない。 2) 150例の中等度から重度のうつ血性心不全の患者（左室駆出率35%以下で、NYHA心機能分類III/IV度）に、プラセボ及び本剤5、10mg/kgを初回、2週後、6週後に3回投与した海外での臨 	
				肝臓うっ血、肝機能検査値異常、ALP減少、胆嚢炎、胆管炎			
	皮膚	発疹、そう痒症、湿疹、白癬感染	紅斑、蕁麻疹、毛包炎、皮膚炎（接触性皮膚炎、アレルギー性皮膚炎を含む）、皮膚真菌感染、皮膚乳頭腫、皮下出血、帯状疱疹、ざ瘡、脱毛症	爪囲炎、皮膚潰瘍、皮膚乾燥、過角化、皮下組織膿瘍、紫斑、感染性表皮嚢胞、伝染性軟属腫、皮膚細菌感染、手足口病、膿疱疹、膿皮症、挫傷、結核菌皮膚テスト陽性、メラノサイト性母斑、脂漏性角化症、脂肪腫、黄色腫、紅色汗疹、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、膿疱性乾癬、多汗症、嵌入爪、乾癬、水疱、褥瘡性潰瘍、皮膚嚢腫、発汗障害、皮膚疼痛、	血管浮腫、斑状出血、脂肪織炎、血管神経性浮腫、皮膚血管炎		

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	(つづき)	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)	<p>床試験を実施した。その結果、本剤投与群、特に10mg/kg群において心不全症状の悪化及び死亡が高率に認められたとの報告がある。初回投与後28週時点において、10mg/kg群で3例、5mg/kg群で1例の死亡が認められ、プラセボ群では死亡例はなかった。また、症状悪化による入院は、10mg/kg群51例中11例、5mg/kg群50例中</p> <p>3例、プラセボ群49例中5例であった。さらに、1年後の評価における死亡例は、10mg/kg群で8例であったのに対し、5mg/kg群及びプラセボ群ではそれぞれ4例であった。</p> <p>3) 本剤はヒト及びチンパンジーのTNFαのみに結合能を有し、ラットやカニクイザル等の一般的に動物実験に使用される動物種のTNFαと結合しない。このため、がん原性試験は実施されていない。</p> <p>4) 海外で行われた関節リウマチ患者を対象とした市販後臨床試験において、初回から10mg/kgを投与された患者では、3mg/kgを投与された患者よりも重篤な感染症の発現頻度が有意に高かったとの報告がある¹⁾。</p> <p>5) 乾癬患者において、本剤と紫外線療法又は既存の全身治療との併用に対する有効性と安全性は確立していない（使用経験がない）。</p>	
				光線過敏性反応、脂漏、皮膚びらん、皮膚剥脱、皮膚硬結、顔面腫脹、乾皮症、黄色爪症候群、せつ、冷汗、面皰、皮膚エリテマトーデス、痂皮、皮膚小結節、肉芽腫、肥厚性癬痕、多形紅斑、爪の障害、口唇色素沈着			
	筋骨格系		骨折、背部痛、関節痛、四肢痛、筋痛	骨粗鬆症、滑液嚢腫、腱断裂、骨密度減少、筋骨格硬直、変形性脊椎炎、関節破壊、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、環軸椎不安定、椎体部腫瘍、椎間板突出、関節腫脹、四肢不快感、腰部脊椎管狭窄、筋痙縮、筋力低下、頸部痛、骨関節炎、肩回旋筋腱板症候群、	横紋筋融解症		

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	(つづき)	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)		
				筋肉減少症、 関節炎、関節 障害、四肢の 結節、脊椎す べり症、臀部 痛、椎間板変 性症、関節周 囲炎、肩痛、 椎間板炎、関 節捻挫、頸部 腫瘍、筋炎、 手根管症候 群、滑液包 炎、ミオパチー			
	内分泌系			甲状腺腫、甲 状腺機能亢進 症、血中ヒト 絨毛性ゴナド トロピン増 加、甲状腺機 能低下症、副 腎腺腫	甲状腺障害		
	泌尿器・生殖器		血尿、膀胱 炎、女性生 殖器系感 染、蛋白 尿、血中尿 素増加、尿 沈渣陽性	尿中白血球エ ステラーゼ陽 性、尿中ブド ウ糖陽性、尿 中ケトン体陽 性、尿中細菌 検出、夜間頻 尿、不正子宮 出血、腎・尿 路結石、腎膿 瘍、血中クレ アチニン増 加、子宮平滑 筋腫、腎機能 障害、頻尿、 慢性腎不全、 水腎症、	膀胱及び尿道 症状、腎臓 痛、月経周期 障害		

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	(つづ き)	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注1)		
				腎梗塞、腺筋症、性器出血、月経過多、前立腺炎、陰部そう痒症、膣分泌物、尿pH上昇、陰囊水腫、尖圭コンジローマ、淋疾、尿道炎、尿中結晶陽性、排尿困難、尿意切迫、腎血管障害、良性前立腺肥大症、精巣上体炎、腫腫脹、前立腺特異性抗原増加、緊張性膀胱、無月経、不規則月経、閉経期症状			
	全身症状	発熱	倦怠感、浮腫、胸痛、季節性アレルギー、単純ヘルペス感染	異常感、胸部不快感、ウイルス感染、悪寒、冷感、化膿、口渇、疲労、腫瘤、顔面浮腫、熱感、低体温、治癒不良、異物感、潰瘍、食物アレルギー、抗酸性桿菌感染、クリプトコッカス症、感染、転倒、	インフルエンザ様疾患、サルコイドーシス		

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab					インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	(つづき)	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^[注1]		
				背部損傷，創腐敗，CT異常，胸部X線異常，免疫学的検査異常，全身性エリテマトーデス，線維腺腫，乳房の良性新生物，乳房痛，乳頭痛，側腹部痛，真菌感染，腋窩痛，細菌感染，疼痛，圧迫感，腫脹，金属アレルギー，大腸菌感染，無力症，成長遅延			
	投与部位	注射部位反応 ^[注2] (紅斑，そう痒感，発疹，出血，腫脹，硬結等) (26.8%)					
<p>(頻度は国内の臨床試験の集計結果による)</p> <p>注1) 海外臨床試験もしくは自発報告で認められている。</p> <p>注2) 注射部位反応は投与開始から1ヵ月の間に高頻度で発現し，その後減少している。</p> <p>5.高齢者への投与</p> <p>高齢者において重篤な有害事象の発現率の上昇が認められている。また，一般に高齢者では生理機能（免疫機能等）が低下しているので，十分な観察を行い，感染症等の副作用の</p>							

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	<p>発現に留意すること。</p> <p>6.妊婦，産婦，授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない〕。</p> <p>(2) 本剤は胎盤通過性があるとの報告がある。従って，本剤の投与を受けた患者からの出生児においては，感染のリスクが高まる可能性があるため，生ワクチンを投与する際には注意が必要である。</p> <p>(3) 授乳中の投与に関する安全性は確立していない。授乳中の婦人には授乳を中止させること〔本剤のヒト乳汁への移行は不明である。他の抗TNF製剤では動物実験で乳汁への移行が報告されている〕。</p> <p>7.小児等への投与</p> <p>(1)若年性特発性関節炎 4歳未満の幼児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p> <p>(2)若年性特発性関節炎以外 小児等に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）</p> <p>8.過量投与</p> <p>ヒトにおける本剤の最大耐量は確立されていない。臨床試験において，関節リウマチ患者に本剤を最大10mg/kgまで反復投与した検討では，用量制限毒性は認められていない。過量投与の場合は，有害事象の徴候や症状を注意深く観察し，速やかに適切な対症療法を行うこと。</p>		

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	<p>9.適用上の注意</p> <p>(1) 投与経路：皮下にのみ投与すること。</p> <p>(2) 投与时：</p> <p>1) 注射部位は大腿部，腹部又は上腕部を選び，順番に場所を変更し，短期間に同一部位へ繰り返して注射は行わないこと。新たな注射部位は，前回の注射部位から少なくとも3cm離すこと。</p> <p>2) 乾癬の部位又は皮膚が敏感な部位，皮膚に異常のある部位（傷，発疹，発赤，硬結等の部位）には注射しないこと。</p> <p>3) 他の薬剤と混合しないこと。</p> <p>4) 本剤は1回使用の製剤であり，再使用しないこと。</p> <p>10.その他の注意</p> <p>(1) 本剤の臨床試験は，国内で299週間まで，海外では13年間までの期間で実施されており，これらの期間を超えた本剤の長期投与時の安全性は確立されていない。</p> <p>(2) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者において，本剤と紫外線療法又は既存の全身療法との併用について，有効性及び安全性は確立されていない。</p> <p>(3) 海外の臨床試験において，抗核抗体（ANA）陽性化が認められた本剤投与患者の割合は，プラセボ群と比較して増加した。これらの患者においてまれに，新たにループス様症候群を示唆する徴候が認められたが，投与中止後に改善した。</p> <p>(4) 本剤は，マウス及びラット等げっ歯類に投与すると，中和抗体陽性化と薬理学的活性の消失が認められ，十分な曝露量が得られない。</p>		

Table 2 同種同効品一覧表（アダリムマブ、インフリキシマブ、ウステキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	アダリムマブ adalimumab	インフリキシマブ infliximab	ウステキヌマブ ustekinumab
使用上の注意 (つづき)	このため、がん原性試験は実施されていない。 (5) 本剤はうつ血性心不全患者を対象とした臨床試験を実施していないが、本剤投与下でうつ血性心不全の悪化が報告されている。また、他の抗TNF製剤におけるうつ血性心不全を対象とした臨床試験では、心不全症状の悪化、死亡率の上昇が報告されている。		
添付文書 作成年月日	2015年6月改訂（第20版）	2015年12月改訂（第31版）	2015年11月改訂（第5版）

Table 3 同種同効品一覧表（セクキヌマブ）

一般的名称 英名	セクキヌマブ secukinumab
販売名	コセンティクス [®] 皮下注 150mg シリンジ コセンティクス [®] 皮下注 150mg
会社名	ノバルティス ファーマ株式会社 マルホ株式会社
承認年月日	2014 年 12 月 26 日
再評価年月日	－
再審査年月日	－
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
化学構造式 又は本質	一般名 セクキヌマブ（遺伝子組換え） Secukinumab（Genetical Recombination） 本 質 ヒトインターロイキン-17A に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 457 個のアミノ酸残基からなる重鎖（C ₂₂₆₈ H ₃₄₇₇ N ₅₉₇ O ₆₈₆ S ₁₆ ：分子量：50,595.50）2 分子及び 215 個のアミノ酸残基からなる軽鎖（C ₁₀₂₄ H ₁₅₉₄ N ₂₈₀ O ₃₃₅ S ₆ ：23,379.68）2 分子で構成される糖タンパク質 分子量 約 151,000
剤形・含量	注射剤（プレフィルドシリンジ）
含量/容量	コセンティクス皮下注 150mg シリンジ：1 シリンジ中にセクキヌマブ（遺伝子組換え）150.0mg を含有 コセンティクス皮下注用 150mg：1 バイアル中にセクキヌマブ（遺伝子組換え）180.0mg を含有
効能・効果	既存治療で効果不十分な下記疾患 <u>尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬</u>

Table 3 同種同効品一覧表（セクキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	セクキヌマブ secukinumab
効能・効果に 関連する使用 上の注意	以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、関節症性乾癬 又は膿疱性乾癬患者に投与すること。 (1) 紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）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。 (2) 難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。
用法・用量	通常、成人にはセクキヌマブ（遺伝子組換え）として、1回300mgを、初回、1週後、2週後、3週後、4週後に皮下投与し、以降、4週間の間隔で皮下投与する。また、体重により、1回150mgを投与することができる。
用法・用量に 関連する使用 上の注意	(1) 体重60kg以下の患者では1回150mgの投与を考慮すること。 （【臨床成績】の項参照） (2) 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位、乾癬の部位には注射しないこと。 （「適用上の注意」の項参照） (3) 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
警告	1. 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、 <u>本剤についての十分な知識と乾癬治療の十分な知識・経験をもつ医師のもとで</u> 、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される症例のみに使用すること。 本剤は感染のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有

Table 3 同種同効品一覧表（セクキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	セクキヌマブ secukinumab
警告（つづき）	<p>効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。</p> <p>2. 重篤な感染症 ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに主治医に連絡するよう患者を指導すること。</p> <p>3. 本剤の治療を開始する前に、紫外線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。</p>
禁忌	<p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>1. 重篤な感染症の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>2. 活動性結核の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕</p> <p>3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>
使用上の注意	<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 感染症の患者又は感染症が疑われる患者〔感染症が悪化するおそれがある。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(2) 結核の既往歴を有する患者〔結核を活動化させるおそれがあるので、胸部X線（レントゲン）検査等を定期的に行うなど、結核症の発現に十分に注意すること。〕（「重要な基本的注意」の項参照）</p> <p>(3) 活動期にあるクローン病の患者〔海外臨床試験において、プラセボ群に比べて本剤群において活動期のクローン病の症状が悪化する傾向がみられているため、活動期にあるクローン病の患者に投与する場合は観察を十分に行うこと。〕</p> <p>(4) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）</p>

Table 3 同種同効品一覧表（セクキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	セクキヌマブ secukinumab
使用上の注意 （つづき）	<p>2.重要な基本的注意</p> <p>(1) 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、重篤な感染症が発症した場合には、適切な処置を行うこと。（「副作用 重大な副作用」の項参照）</p> <p>(2) 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。</p> <p>1) 胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者</p> <p>2) 結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者</p> <p>3) インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者</p> <p>4) 結核患者との濃厚接触歴を有する患者</p> <p>また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。（【禁忌】、「慎重投与」の項参照）</p>

Table 3 同種同効品一覧表（セクキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	セクキヌマブ secukinumab
使用上の注意 （つづき）	<p>(3) 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。（【臨床成績】の項参照）</p> <p>(4) 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。</p> <p>(5) 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。また他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。</p> <p>(6) 注射針部分のカバーは、乾燥天然ゴム（ラテックス類縁物質）を含むので、ラテックス過敏症の既往歴あるいは可能性のある場合は、アレルギー反応を起こすおそれがあるので注意すること。</p> <p>3.副作用 尋常性乾癬、関節症性乾癬 国際共同第Ⅲ相プラセボ対照比較試験（A2302、A2303、A2308、A2309）を併合した12週の集計において、本剤が投与された総症例1,382例中（日本人58例含む）260例（18.81%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎28例（2.03%）、頭痛28例（2.03%）、下痢11例（0.80%）、上気道感染10例（0.72%）等であった。日本人では58例中6例（10.3%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎1例（1.7%）等であった。 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（A2302、A2303、A2304、A2307、A2308、A2309）を併合した52週の集計において、本剤が投与された総症例2,805例中（日本人</p>

Table 3 同種同効品一覧表（セクキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	セクキヌマブ secukinumab
使用上の注意 （つづき）	<p>140例含む）750例（26.74%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎125例（4.46%）、頭痛50例（1.78%）、上気道感染45例（1.60%）、下痢27例（0.96%）等であった。このうち、日本人では、140例中44例（31.4%）に副作用が認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎9例（6.4%）、蕁麻疹2例（1.4%）等であった。</p> <p>（承認時までの集計）</p> <p>膿疱性乾癬</p> <p><u>日本人膿疱性乾癬患者を対象とした非盲検試験の52週の集計において、本剤が投与された12例中4例（33.3%）に副作用が認められた。</u></p> <p>（効能又は効果の一変承認時までの集計）</p> <p>「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、日本人の乾癬患者を対象とした試験を併合した52週の集計結果より算出した。また、これらの臨床試験であられていない副作用は頻度不明とした。</p> <p>(1) 重大な副作用</p> <p>1) 重篤な感染症（1.3%）：ウイルス、細菌あるいは真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>2) 過敏症反応：アナフィラキシー（頻度不明）、蕁麻疹（1.3%）等の過敏症反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 好中球数減少（頻度不明）：好中球数減少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休薬又は投与中止するなど適切な処置を行うこと。</p>

Table 3 同種同効品一覧表（セクキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	セクキヌマブ secukinumab																																														
使用上の注意 （つづき）	(2) その他の副作用 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>頻度不明</th><th>1%以上</th><th>1%未満</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症</td><td>口腔ヘルペス</td><td>上気道感染（鼻 咽頭炎、上気 道感染、鼻 炎、咽頭炎、 副鼻腔炎、</td><td>足部白癬</td></tr> <tr> <td>（つづき）</td><td>頻度不明</td><td>1%以上</td><td>1%未満</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>扁桃炎）、カン ジダ症</td><td></td></tr> <tr> <td>眼障害</td><td>結膜炎</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>呼吸器、胸 郭及び縦隔 障害</td><td>鼻漏</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td>下痢</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>皮膚及び皮 下組織障害</td><td>—</td><td>蕁麻疹</td><td></td></tr> <tr> <td>肝胆道系障 害</td><td>—</td><td>—</td><td>肝機能検査値異 常</td></tr> <tr> <td>神経系障害</td><td>頭痛</td><td>—</td><td>—</td></tr> <tr> <td>全身障害及 び投与部位 様態</td><td>注射部位反応</td><td>—</td><td>—</td></tr> </tbody> </table> <p>4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。</p> <p>5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。〕</p>				頻度不明	1%以上	1%未満	感染症	口腔ヘルペス	上気道感染（鼻 咽頭炎、上気 道感染、鼻 炎、咽頭炎、 副鼻腔炎、	足部白癬	（つづき）	頻度不明	1%以上	1%未満			扁桃炎）、カン ジダ症		眼障害	結膜炎	—	—	呼吸器、胸 郭及び縦隔 障害	鼻漏	—	—	胃腸障害	下痢	—	—	皮膚及び皮 下組織障害	—	蕁麻疹		肝胆道系障 害	—	—	肝機能検査値異 常	神経系障害	頭痛	—	—	全身障害及 び投与部位 様態	注射部位反応	—	—
	頻度不明	1%以上	1%未満																																												
感染症	口腔ヘルペス	上気道感染（鼻 咽頭炎、上気 道感染、鼻 炎、咽頭炎、 副鼻腔炎、	足部白癬																																												
（つづき）	頻度不明	1%以上	1%未満																																												
		扁桃炎）、カン ジダ症																																													
眼障害	結膜炎	—	—																																												
呼吸器、胸 郭及び縦隔 障害	鼻漏	—	—																																												
胃腸障害	下痢	—	—																																												
皮膚及び皮 下組織障害	—	蕁麻疹																																													
肝胆道系障 害	—	—	肝機能検査値異 常																																												
神経系障害	頭痛	—	—																																												
全身障害及 び投与部位 様態	注射部位反応	—	—																																												

Table 3 同種同効品一覧表（セクキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	セクキヌマブ secukinumab
使用上の注意 （つづき）	<p>(2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。〔本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本薬を投与した動物実験（マウス）で乳汁中に移行することが報告されている。^{注2)}〕</p> <p>注2) 代替抗体を投与した動物実験（マウス）で出生児の血清中への移行を確認した。</p> <p>6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7.過量投与 臨床試験において、本剤の最大30mg/kgまでの静脈内投与で重篤な副作用は認められていない。過量投与の場合は、副作用の徴候や症状を注意深く観察し、速やかに適切な対症療法を行うこと。</p> <p>8.適用上の注意</p> <p>(1) 投与方法 300mgを投与する場合は150mgシリンジを2本皮下投与すること。</p> <p>(2) 投与経路 本剤の投与は皮下投与のみとすること。</p> <p>(3) 投与时 1) 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。 2) 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、鱗屑、硬結、瘢痕、皮膚線条等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。 3) 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。 4) 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこ</p>

Table 3 同種同効品一覧表（セクキヌマブ）（つづき）

一般的名称 英名	セクキヌマブ secukinumab
使用上の注意 （つづき）	と。 9.その他の注意 (1) 尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験において、52週までに19/3,364例（0.6%）の患者に抗セクキヌマブ抗体が認められ、うち3/3,364例（0.1%）の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった（日本人では、1/148例（0.7%）に抗セクキヌマブ抗体が認められ、その1例の抗セクキヌマブ抗体は中和抗体であった）。 <u>日本人膿疱性乾癬患者を対象とした国内第Ⅲ相試験においては、12例中抗セクキヌマブ抗体が認められた患者はいなかった。</u> なお、抗体の発現と効果又は有害事象との関連は明らかではない。 (2) 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。
添付文書 作成年月日	2015年12月改訂（第4版）

TABLE OF CONTENTS

1.	添付文書（案）	2
2.	効能・効果（案）及びその設定根拠.....	7
2.1.	効能・効果（案）	7
2.2.	効能・効果の設定根拠	7
3.	用法・用量（案）及びその設定根拠.....	9
3.1.	用法・用量（案）	9
3.2.	用法・用量の設定根拠	9
4.	使用上の注意（案）及びそれらの設定根拠.....	10

1. 添付文書（案）

添付文書（案）を以下に示す。

#注意：

本添付文書（案）は審査段階のものであるため、最新の添付文書を参照ください。

201●年●月作成（第1版）

貯 法：室温保存

使用期限：3年（包装に表示の使用期限内に使用すること）

日本標準商品分類番号

873999

〇〇
処方箋医薬品*

PDE4 阻害剤

オテズラ錠 10mg
オテズラ錠 20mg
オテズラ錠 30mg

Otezla® Tablets
アプレミラスト錠

*注意－医師等の処方箋により使用すること

	10mg 錠	20mg 錠	30mg 錠
承認番号	xxxxxAMXxxxxxxx	xxxxxAMXxxxxxxx	xxxxxAMXxxxxxxx
薬価収載	薬価基準未収載		
販売開始			
国際誕生	2014年3月		

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

販売名	オテズラ錠 10mg	オテズラ錠 20mg	オテズラ錠 30mg
成分・含量 (1錠中)	アプレミラスト 10mg 含有	アプレミラスト 20mg 含有	アプレミラスト 30mg 含有
添加物	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
色・剤形	淡赤色のフィルム コーティング錠	褐色のフィルム コーティング錠	淡褐色のフィルム コーティング錠
外形	表面	APR	APR
	裏面	10	20
	側面		
大きさ	長径	8.18mm	10.32mm
	短径	4.42mm	5.55mm
	厚さ	3.45mm	4.34mm
	重量	104.0mg	208.0mg

【効能・効果】

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬
関節症性乾癬

《効能・効果に関連する使用上の注意》

以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。

- (1) 局所治療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
- (2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する患者

【用法・用量】

通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 1) 重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満）のある患者〔血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。〕「用法・用量に関連する使用上の注意」「薬物動態」の項参照
- 2) 感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者〔感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。〕
- 3) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

本剤の投与は尋常性乾癬及び関節症性乾癬治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

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）	リファンピシンとの併用投与で本剤のAUC及びC _{max} の減少が報告されているので、併用する場合には、効果の減弱に注意すること。	本剤はCYP3A4で代謝されるため、CYP3A4酵素誘導剤を併用した場合に、本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。

4. 副作用

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

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

1) 重大な副作用

(1) 重篤な感染症（0.7%）：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。

(2) 重篤な過敏症（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止する等、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1%以上5%未満	1%未満
感染症および寄生虫症		上気道感染、鼻咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、上腹部痛、消化不良、腹痛、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、浮動性めまい、片頭痛	不眠症、うつ病
代謝および栄養障害		食欲減退、体重減少	
その他		疲労、乾癬	そう痒症、咳嗽、発疹、過敏症、背部痛、高血圧

外国臨床試験（30mg 1日2回投与群併合）の試験成績

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

本剤は、妊産婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[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いる。]

2) 授乳中の女性には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない。

8. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。

[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報告されている。]

服用時

錠剤を噛み砕いたり、割ったりしないこと。

9. その他の注意

国内臨床試験（254 例）において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった。

外国臨床試験（併合）のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群 1411 例中 8 例（0.6%）、本剤 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%）、本剤群の 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。

外国臨床試験（併合）の本剤全投与期において、うつ病は、本剤 30mg 1日2回投与された 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回投与された 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。

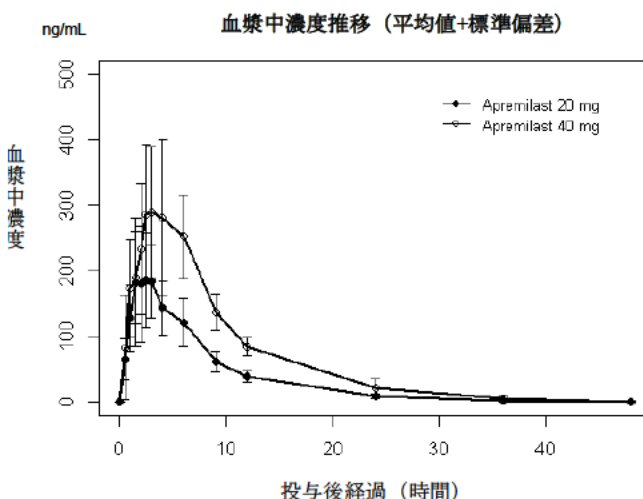
【薬物動態】

1. 吸収・血中濃度

1) 血中濃度（日本人）

(1) 単回投与

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。



単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	幾何平均（CV%幾何平均）	
	20mg 単回投与 12 例	40mg 単回投与 12 例
AUC _{0-t} (ng・h/mL)	1,515 (21.9)	2,921 (17.2)
AUC _{0-inf} (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} (hr)	5.44 (15.8)	5.32 (16.3)
CL/F (L/h)	13.1 (21.2)	13.6 (17.1)
Vz/F (L)	102 (27.2)	104 (28.4)

a 中央値（最小値－最大値）

(2) 反復投与

日本人尋常性乾癬患者に本剤 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。

反復投与したときの薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	幾何平均 (CV%幾何平均)
	30mg 1日2回
	20週後
	20例
C _{max} (ng/mL)	374 (32.0)
AUC _t (ng・h/mL)	2,397 (39.5)
t _{max} ^a (h)	2.00 (0.98, 4.00)
t _{1/2} (h)	4.06 (23.6)
CL _{ss} /F (L/h)	12.9 (34.1)
V _{ss} /F (L)	83.1 (32.2)

a 中央値 (最小値－最大値)

2) 血中濃度 (外国人)

<吸収>

健康成人で、本剤は経口投与で速やかに吸収され、およそ2.5時間 (中央値) (t_{max}) で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し、吸収の絶対バイオアベイラビリティはおよそ73%であった。なお、本剤50mg 1日2回投与又は80mg 1日1回投与では、AUC_{0-∞}及びC_{max}は用量依存的に増加した。

中等症～重症の外国人尋常性乾癬患者に本剤10mg、20mg及び30mgを1日2回反復経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、およそ2時間 (t_{max}) で最高血漿中濃度 (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時間から6.56時間であった。なお、AUC_{0-τ}及びC_{max}は用量依存的に増加した。中等症～重症の局面型乾癬患者における日本人と外国人の薬物動態は類似していることがポピュレーションPK解析で示された。

3) 食事の影響 (外国人)

健康成人 (46例) に本剤30mgを食後に単回投与したとき、血漿中アプレミラスト濃度 (C_{max}及びAUC) への食事の影響は認められなかった。

2. 血漿蛋白結合率

アプレミラストのヒト血漿における蛋白質結合率はおよそ68%であった。

3. 代謝、排泄

<代謝>

健康成人において、放射性標識したアプレミラストを経口投与したとき、血漿中総放射能に対して未変化体が45%、次いでO-脱メチル化アプレミラストのグルコニド抱合体である不活性化代謝物が39%認められた (外国人の成績)。アプレミラストはチトクロムP450酸化代謝に続くグルクロン酸抱合及びチトクロムP450以外の加水分解により代謝されると考えられ、*in vitro*試験において、アプレミラストの代謝に関与するチトクロムP450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。

<排泄>

健康成人において、放射性標識したアプレミラストを経口投与したとき、尿中及び糞便中における投与量に対する放射能回収率は、それぞれおよそ58%及び39%で、未変化体アプレミラストの回収率は、尿中及び糞便中で、それぞれおよそ3%及び4%であった (外国人の成績)。

4. 腎機能障害患者における薬物動態

腎機能障害を有する被験者に本剤30mgを単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、重度の腎機能障害患者では、正常な腎機能を有する被験者と比較してAUC及びC_{max}は、それぞれ約88%及び42%増加した。 (外国人の成績)。

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/1.73 m ²)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (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

5. 肝機能障害患者における薬物動態

アプレミラストとその主要代謝物、O-脱メチル化アプレミラストのグルコニド抱合体の薬物動態について、中等度 (Child-Pugh 7～9) 又は重度 (Child-Pugh 10～13) の肝機能障害患者で影響は認められなかった (外国人の成績)。

6. 薬物相互作用

本剤とリファンピシンを併用したとき、アプレミラストのAUC及びC_{max}がそれぞれ約72%及び43%減少した (外国人の成績)。本剤とケトコナゾールを併用したとき、アプレミラストのAUC及びC_{max}がそれぞれ約36%及び5%増加した (外国人の成績)。本剤とメトトレキサートを併用したとき、アプレミラストのAUC_tは0.7%、C_{max}は5%減少した (外国人の成績)。

7. 性別及び年齢の影響

本剤を女性被験者に投与したとき、AUC及びC_{max}は男性被験者と比べてそれぞれおよそ31%及び8%増加した (外国人の成績)。本剤を高年齢者 (65～85歳) に投与したとき、AUC及びC_{max}は非高齢者 (18～55歳) と比べてそれぞれ13%及び6%増加した (外国人の成績)。

【臨床成績】

<国内臨床試験成績>

BSA10%以上及びPASIスコア12以上の中等症から重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与16週時のPASI75及び副次評価項目であるsPGAが0 (消失) 又は1 (ほぼ消失) を達成した被験者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群でプラセボ投与群と比べて有意に高かった。

国内後期第2相試験における投与16週時の臨床効果 (mITT、LOCF)

	20mg 群	30mg 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^{a, b}	
				20mg 群	30mg 群
PASI-75 達成率	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	23.9 (17/71)	29.6 (21/71)	8.8 (6/68)	15.1 [3.1, 27.1]	20.8 [8.2, 33.3]

% (例数)

a 両側カイ二乗検定。

b Hochberg 法により多重性を調整。

c ベースライン時にsPGAスコアが3以上の被験者を対象とした解析。

<外国臨床試験成績^{5), 6)}>

BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症から重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬を対象とした2つの無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (PSOR-008試験及びPSOR-009試験) の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与16週時のPASI75及び副次評価項目であるsPGAが0 (消失) 又は1 (ほぼ消失) を達成した被験者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ投与群と比べて有意に高かった。

外国第3相試験における投与16週時の臨床効果 (FAS、LOCF)

	PSOR-008 試験			PSOR-009 試験		
	30mg 群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95% CI] p 値 ^a	30mg 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	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	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]

% (例数)

a 両側カイ二乗検定。

<外国臨床試験成績 1), 2), 3)>

疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す関節症性乾癬患者 (3 個以上の腫脹関節及び 3 個以上の圧痛関節) を対象とした 3 つの無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験) 及び低分子 DMARD による前治療歴のない関節症性乾癬患者を対象とした外国試験 (PSA-005 試験) の結果は以下のとおりであった。なお、PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子 DMARD との併用が可能とされた。

主要評価項目である投与 16 週時の ACR20 を達成した患者の割合において、本剤投与群はプラセボ投与群に比べて有意に高かった。

外国第 3 相試験における投与 16 週時の臨床効果 (FAS, NRI)

	PSA-002 試験 ^a		PSA-003 試験 ^a		PSA-004 試験 ^a		PSA-005 試験 ^b	
	30mg 群	プラセボ群	30mg 群	プラセボ群	30mg 群	プラセボ群	30mg 群	プラセボ群
ACR20 改善率	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	

% (例数)

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

b 両側カイ二乗検定。

c Hochberg 法により多重性を調整。

【薬効薬理】

1. 薬理作用 4), 7), 8)

In vitro における薬理活性

- cAMP の加水分解により測定したホスホジエステラーゼ 4 (PDE4) 活性に対する競合的かつ可逆的な阻害作用を示した (IC₅₀ = 74nM、Ki = 68nM)。また、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4D のいずれのサブタイプに対しても阻害作用を示した。
- ヒト由来精製 T 細胞において、IL-17 等の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した (IL-17 産生抑制: IC₅₀ = 90nM)。
- ヒト末梢血単核球細胞において、TNF-α 等のエンドトキシン誘発性の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した (TNF-α 産生抑制: IC₅₀ = 110nM)。一方、抗炎症サイトカインである IL-10 の産生増加作用を示した。

In vivo における薬理活性

- ヒト皮膚/乾癬 NK 細胞を異種移植した Beige-重症複合免疫不全マウスモデルにおいて、アプレミラスト (5mg/kg/day) は表皮の異常肥厚・増生、乾癬病変所見、病変組織における TNF-α、ヒト白血球抗原-DR (HLA-DR)、細胞間接着分子-1 (ICAM-1) の発現を抑制した。
- 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マウスの関節炎モデルにおいて、アプレミラスト (5mg/kg/day 及び 25mg/kg/day) は症状スコアを抑制した。

2. 作用機序

本剤は、PDE4 を阻害する低分子の経口 PDE4 阻害剤で、細胞内で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する。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、IL-17、TNF-α、IL-23、及び他の炎症性サイトカインの発現を制御することにより炎症反応を抑制する。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: アプレミラスト (JAN)

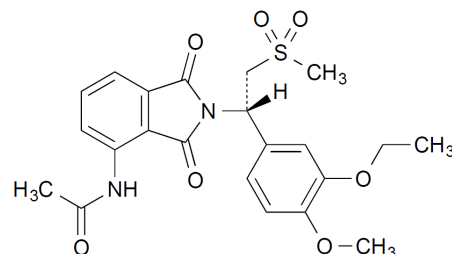
Apremilast (JAN)

化学名: N-[2-[1S]-1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl}acetamide

分子式: C₂₂H₂₄N₂O₇S

分子量: 460.50

構造式:



性状: 白色から淡黄色の粉末である。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。アプレミラストは S-エナンチオマーで、20mg/mL のアセトニトリル中で測定するとき、比旋光度は +28.1° である。

融点: 約 156.1°C

【包装】

オテズラ錠スターパック: 27 錠 (10mg×4 錠、20mg×4 錠、30mg×19 錠) ×1 パック)

オテズラ錠 30mg: 56 錠 (14 錠 (PTP) ×4 シート)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Birbara CA, Jaworski J, Aelion J, *et al.* Ann Rheum Dis 2016;75:1065-1073.
- Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, *et al.* Ann Rheum Dis 2014;73:1020-1026.
- Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, Gladman DD, *et al.* J Rheumatol 2015;42:480-88.
- McCann FE, Palfreeman AC, Andrews M, Perocheau DP, Inglis JJ, Schafer P, *et al.* Arthritis Res Ther 2010;12(3):R107.
- Papp K, Reich K, Leonardi CL, Chimenti S, Langley RG, *et al.* J Am Acad Dermatol 2015;73:37-49.
- Paul C, Cather J, Gooderham M, Poulin Y, Mrowietz U, Ferrandiz C, *et al.* Br J Dermatol 2015;173:1387-99.
- Schafer PH, Parton A, Capone L, Cedzik D, Brady H, Evans JF, *et al.* Cell Signal 2014 Sep;26(9):2016-29.
- Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, Capone L, Adams M, Wu L, *et al.* Br J Pharmacol 2010 Feb;159(4):842-55.

<文献請求先・製品情報お問い合わせ先>

主要文献に記載の資料につきましても下記にご請求ください。

セルジーン株式会社 おくすり相談室

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目 7 番 2 号

TEL ☎0120-786702

FAX ☎0120-786703

受付時間 9:00~18:00 (土・日・祝日・弊社休日を除く)

セルジーン株式会社ホームページ <http://www.celgene.co.jp>



製造販売元

セルジーン株式会社

東京都千代田区丸の内二丁目 7 番 2 号

2. 効能・効果（案）及びその設定根拠

2.1. 効能・効果（案）

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 関節症性乾癬

2.2. 効能・効果の設定根拠

尋常性乾癬に対する有効性

プラセボ対照二重盲検比較試験で実施された国内後期第2相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）（254名）で、本剤は、局所療法が不適又は局所療法で十分な効果が得られなかった日本人尋常性乾癬患者に対する有効性及び安全性が確認された。また、外国で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験で実施された外国後期第2相試験（CC-10004-PSOR-005-E-LTE 試験）（352名）及び2つの外国第3相試験（CC-10004-PSOR-008 試験及び CC-10004-PSOR-009 試験）（1250名）でも、本剤は、全身療法の治療適応がある中等症～重症の尋常性乾癬の患者（1250名）に対する有効性及び安全性が確認された。

第3相試験では、本剤は中等症～重症の尋常性乾癬の患者に対して治療効果が示された。主要評価項目である16週時のPASI-75（Psoriasis Area and Severity Index [PASI]スコアが投与前に比べて75%以上減少）を達成した被験者の割合（PASI-75反応率）は、本剤30mg 1日2回投与でプラセボ投与に比べて有意に高く、中等症～重症の尋常性乾癬に対する有効性が示された。CC-10004-PSOR-008試験では、プラセボ投与（5.3%）に対して本剤投与では33.1%（ $p < 0.0001$ ）であり、また、CC-10004-PSOR-009試験でも、プラセボ投与（5.8%）に対して本剤投与では28.8%（ $p < 0.0001$ ）であった。主な副次評価項目である、16週時に医師による静的全般評価（sPGA）スコアが0（消失）又は1（ほぼ消失）でベースラインから2点以上減少した被験者の割合（sPGA反応率）も、両試験とも、本剤30mg 1日2回投与でプラセボ投与に比べて有意に高かった。CC-10004-PSOR-008試験ではプラセボ投与（3.9%）に対して本剤投与では21.7%（ $p < 0.0001$ ）であり、また、CC-10004-PSOR-009試験でもプラセボ投与（4.4%）に対して本剤投与では20.4%（ $p < 0.0001$ ）であった。

これらの主要評価項目及び副次的評価項目の結果は、データ欠落を想定したさまざま解析条件と解析集団による複数の感度分析でも検証され、本剤の有効性が確認された。さらに、患者背景因子、乾癬や関節炎の罹病期間といった臨床的な疾患背景特性による部分集団解析の結果、さまざまな部分集団で16週時PASI-75及びsPGAで本剤の有効性が示された。

国内後期第2相試験（CC-10004-PSOR-011 試験）では、16週時のPASI-75反応率は、プラセボ投与（7.1%）に対して本剤30mg 1日2回投与では28.1%と、有意な有効性を示した（ $p=0.0003$ ）。sPGA反応率でも、プラセボ投与（8.8%）に対して本剤では29.6%であり、有意な有効性を示した（ $p=0.0020$ ）。この結果は、国内後期第2相試験のブリッジング対象試験である外国後期第2相試験の結果と同様であった。また、2つの試験の間で本剤の安全性及び薬物動態においても明らかな相違はみられなかったことから、外国人試験成績を用いて日本人における有効性・安全性を評価して問題ないと判断した。

これらの臨床試験では、本剤の継続投与により効果の持続が確認されている。外国第3相試験では、PASI及びsPGAで投与16週時までには効果が最大となり、32週時まで持続した。また、その後も本剤を継続投与していた被験者では、32週時以降も52週時までPASI反応率が持続していた。また、

国内後期第2相試験でも、継続投与された被験者では、投与16週時以降40週時までPASI及びsPGAで本剤による有効性が持続していることが確認された。

また、本剤30 mg 1日2回投与は、多くの副次的有効性評価項目で16週時にプラセボ投与に比べて統計的に有意かつ臨床的に意義のある明らかな改善を示しており、本剤投与による患者QOLや症状を含むさまざまな病態の側面に対する効果も確認された。

以上により、本剤は、全身療法の治療適応がある、すなわち、局所療法が不適又は局所療法で十分な効果が得られない尋常性乾癬患者に対する治療薬として有効であると考え、効能効果を設定した。

関節症性乾癬に対する有効性

低分子又は生物学的DMARDによる治療にもかかわらず活動性の関節炎症状を有する関節症性乾癬の患者を対象とした外国第3相試験（CC-10004-PSA-002試験、CC-10004-PSA-003試験及びCC-10004-PSA-004試験）（1493名）で有効性及び安全性が確認された。主要評価項目である投与16週時にmodified ACR20を達成した被験者の割合（ACR20反応率）は、プラセボ投与（18.3%～19.0%）に比べて、本剤20 mg 1日2回投与と30 mg 1日2回投与では、それぞれ、28.4%～37.4%

（ $p \leq 0.0295$ ）及び32.1%～40.7%（ $p \leq 0.0060$ ）であり、3試験すべてで、本剤投与はプラセボ投与に比べて有意に高く、関節症性乾癬の徴候・症状の明らかな改善（ACR20スコアの減少）が示された。本剤投与16週時に認められた有意な効果は24週時でも持続していた。また、本剤は、単独投与又は低分子DMARDとの併用投与のいずれでも、良好な有効性を示した。これらの試験の被験者は、1剤以上の低分子又は生物学的DMARDに不耐容、治療を受けることができなくなった、治療不成功、又は効果不十分であったことを踏まえると、本剤で示された有効性は臨床的意義のある結果であると考えられる。

DMARDによる治療歴がない活動性関節炎症状を有する関節症性乾癬の患者を対象とした外国第3相試験（CC-10004-PSA-005試験）（527名）でも有効性及び安全性が確認された。主要評価項目である16週時のACR20反応率は、プラセボ投与（15.9%）に比べて本剤20 mg 1日2回投与と30 mg 1日2回投与で、それぞれ、28.0%（ $p = 0.0062$ ）及び30.7%（ $p = 0.0010$ ）で有意に高く、関節症性乾癬の徴候・症状の明らかな改善（ACR20スコアの減少）が示された。本剤投与16週時に認められたACR20における有意な効果は、24週時でも持続していた。

これらの主要及び副次的評価項目における結果は、データ欠落を想定したさまざま解析条件と解析集団による複数の感度分析でも検証され、本剤の有効性が確認された。さらに、関節症性乾癬の疾患背景、罹病期間、前治療歴による部分集団解析の結果、さまざまな部分集団でも本剤は16週時のACR20反応率及びHAQ-DI（Health Assessment Questionnaire Disability Index）で有効性を示し、罹病期間などの疾患特性や低分子又は生物学的DMARDの前治療歴に関わらず、本剤の効果が一貫して示されたことが確認された。

これらの一連の試験では、本剤30 mg 1日2回投与は、身体機能、関節以外の症状（乾癬、腱付着部炎、指炎等）及び健康関連QOL評価でも16週時でプラセボ投与に比べて臨床的に意義のある明らかな改善を示した。

日本人の尋常性乾癬患者を対象とした国内後期第2相試験（CC-10004-PSOR-011試験）では、254名中5名がスクリーニング時にCASPAR基準により関節症性乾癬と診断された。そのうち2名（20 mg 1日2回投与と30 mg 1日2回投与の各1名）では、ベースライン時の圧痛関節数及び腫脹関節数が1以上であり、ACR20が評価可能であった。30 mg 1日2回投与の1名では、24週時でACR20を達成した。20 mg 1日2回投与の1名では、16週時で圧痛関節数が20%以上改善し、24週時で圧痛関節数及びHAQ-DIが20%を超えて改善した。

以上より、本剤は、関節症性乾癬に対する治療薬として有効であると考え、効能効果を設定した。

安全性

これまでに実施した第2相及び第3相試験で本剤が投与された4089名（このうち2177名は1年以上投与された、総曝露は6927.4人年）のデータから安全性を評価した。本剤は、全般的に忍容性は良好で、長期投与でも許容可能な安全性プロファイルを示した。

最も多く発現した有害事象は、下痢、悪心、頭痛（緊張性頭痛を含む）及び上気道感染であった。ほとんどは、軽度又は中等度の事象で、本剤を減量・休薬することなく回復した。

重篤な有害事象の発現割合は4%未満であり、プラセボ投与と同程度であった。また、曝露期間（人年）あたりでは、長期投与に伴い、重篤な有害事象の発現率が増加することはなかった。

本剤の投与期間中、定期的なモニタリングが必要な臨床検査項目はなかった。また、バイタルサイン及び心電図データでも、安全性が懸念されるような重大な異常変動は認められなかった。

国内後期第2相試験（CC-10004-PSOR-011試験）では、本剤の16週投与期間中に、安全性解析集団170名中43名（25.3%）に副作用が認められた。報告された主な副作用は、下痢（7名、4.1%）、腹部不快感（6名、3.5%）、軟便（4名、2.4%）鼻咽喉頭炎（3名、1.8%）であった。

以上より、設定した効能効果の疾患では、本剤投与による安全性は良好であると考えられる。

3. 用法・用量（案）及びその設定根拠

3.1. 用法・用量（案）

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

3.2. 用法・用量の設定根拠

尋常性乾癬患者を対象に実施された外国第2相試験（CC-10004-PSOR-003試験）では、20mgを1日1回投与したときの12週時での効果は限定的であった。20mg1日2回投与では12週間投与では臨床効果が認められたが、更に高用量である30mg1日2回投与を加えた2用量で後期第2相試験で実施した。

尋常性乾癬患者を対象に実施された外国後期第2相試験（CC-10004-PSOR-005-E-LTE試験）では、16週時のPASI-75反応率は、プラセボ投与で5.7%、本剤10mg1日2回投与で11.2%、20mg1日2回投与で28.7%、30mg1日2回投与で40.9%であり、明らかな用量反応性がみられた。10mg1日2回投与ではプラセボ投与に比べてPASI-75反応率に有意な差は認められなかった（ $p=0.1846$ ）が、20mg1日2回投与（ $p<0.0001$ ）及び30mg1日2回投与（ $p<0.0001$ ）では有意に高い反応率を示

した。また、20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与では、良好な安全性プロファイルを示し、いずれの用量でも臨床上的安全性に重大な影響を及ぼすような所見は認められなかった。

同様に、尋常性乾癬患者を対象に実施された国内 CC-10004-PSOR-011 試験でも、16 週時の PASI-75 反応率は、20 mg 1 日 2 回投与及び 30 mg 1 日 2 回投与で、それぞれ 23.5%（ $p = 0.0032$ ）及び 28.2%（ $p = 0.0003$ ）で、いずれもプラセボ投与（7.1%）に比べて有意に高い反応率を示した。

なお、これらの後期第 2 相試験は本剤の 2 つの用量群の効果を統計学的に比較する試験デザインではなかったが、いずれの試験でも 20 mg 1 日 2 回投与に比べて 30 mg 1 日 2 回投与がより高い PASI-75 反応率を示した。

第 3 相試験では、尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象として、用法・用量を 30 mg 1 日 2 回投与として有効性を検証した。

全身療法の治療適応がある中等症～重症の尋常性乾癬の患者（1250 名）を対象に実施した外国第 3 相試験（CC-10004-PSOR-008 試験及び CC-10004-PSOR-009 試験）では、両試験とも、主要評価項目である 16 週時 PASI-75 反応率は、30 mg 1 日 2 回投与でプラセボ投与に比べて有意に高く、中等症～重症の局面型乾癬に対する本剤の有効性が検証された。

関節症性乾癬の患者（2019 名）を対象に実施した外国第 3 相試験（CC-10004-PSA-002 試験、CC-10004-PSA-003 試験及び CC-10004-PSA-004 試験、CC-10004-PSA-005 試験）でも、いずれの試験も主要評価項目である ACR20 反応率は、30 mg 1 日 2 回投与でプラセボ投与に比べて有意に高く、関節症性乾癬に対する本剤の有効性が検証された。

以上より、尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する本剤の推奨用量を 30 mg 1 日 2 回投与と設定した。

なお、PDE 阻害作用を有する薬物では、下痢、悪心、腹痛を含む胃腸症状を発現することがあることが知られている。そこで、本剤では、健康被験者を対象とした外国第 1 相試験（CC-10004-PK-007 試験）で本剤 40 mg 1 日 1 回投与 14 日間反復投与時での用量漸増の有無による忍容性を評価した。その結果、悪心の発現割合は、用量漸増を行わなかった場合には 78%であったが、用量漸増法による投与では 44%であった。これを踏まえて、用量漸増法を用いて実施した第 2 相以降の一連の試験では、発現した下痢や悪心のほとんどは投与開始後 2 週以内の発現であり、重症度は軽度又は中等度で、発現後 4 週以内に回復した。また、投与中止に至った事象は全体の 2%以下であった。以上より、本剤投与に際しては、10 mg 1 日 1 回投与で投与開始し、その後 6 日間で治療用量である 30 mg 1 日 2 回投与に漸増する投与方法を設定した。

4. 使用上の注意（案）及びそれらの設定根拠

国内及び外国の臨床試験成績、非臨床試験の結果、米国セルジーン社で作成された本剤の企業中核データシート（CCDS: Company Core Data Sheet）、米国添付文書及び欧州製品概要（SmPC: Summary of Product Characteristics）を踏まえて、本剤の添付文書における使用上の注意を設定した。

以下に使用上の注意（案）及びその設定根拠を示す。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦又は妊娠している可能性のある女性	患者の安全性を考慮して、本剤 CCDS を参考に設定した。 患者の安全性を考慮して、本剤欧州添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠						
<p>《用法・用量に関連する使用上の注意》</p> <p>(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。</p> <p>(2) 重度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満）では、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、本剤を 30mg1 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。〔「慎重投与」「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(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。</p>	<p>(1) 投与初期に予想される胃腸症状を軽減するため、本剤米国添付文書及び欧州添付文書を参考に設定した。</p> <p>(2) 重度の腎機能障害被験者を対象とした外国臨床試験で、30 mg 単回経口投与した際に、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、本剤 CCDS を参考に設定した。</p> <p>(3) 本剤の治療効果が得られる投与期間の目安として、本剤欧州添付文書を参考に設定した。</p>						
<p>《効能・効果に関連する使用上の注意》</p> <p>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。</p> <p>(1) 局所治療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</p> <p>(2) 難治性の皮疹又は関節症状を有する患者</p>	<p>(1) 国内後期第 2 相試験で、局所療法が不適又は局所療法で十分な効果が得られなかった日本人尋常性乾癬患者に対する有効性及び安全性が確認され、海外第 3 相試験の組入れ基準は、ベースライン時に乾癬病変の体表面積が 10%以上であったことを参考に設定した。</p> <p>(2) 臨床試験で中等度～重症の尋常性乾癬の患者及び活動性の関節炎症状を有する関節症性乾癬の患者を対象としたことを参考に設定した。</p>						
<p>【使用上の注意】</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>1) 重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満）のある患者〔血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。〕「用法・用量に関連する使用上の注意」「薬物動態」の項参照〕</p> <p>2) 感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者〔感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。〕</p> <p>3) 高齢者〔「高齢者への投与」の項参照〕</p>	<p>1) 重度の腎機能障害被験者を対象とした外国臨床試験で、30 mg 単回経口投与した際に、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、本剤 CCDS を参考に設定した。</p> <p>2) 3) 患者の安全性を考慮して設定した。</p>						
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>本剤の投与は尋常性乾癬及び関節症性乾癬治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。</p>	<p>疾患の特質上、乾癬の診断と治療に精通した、十分な知識と経験をもつ医師が使用することが望ましいことから設定した。</p>						
<p>3. 相互作用</p> <p>併用注意（併用に注意すること）</p> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>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）</td><td>リファンピシンとの併用投与で本剤の AUC 及び C_{max} の減少が報告されているので、併用する場合には、効果の減弱に注意すること。</td><td>本剤は CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 酵素誘導剤を併用した場合には、本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。</td></tr></table>	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）	リファンピシンとの併用投与で本剤の AUC 及び C _{max} の減少が報告されているので、併用する場合には、効果の減弱に注意すること。	本剤は CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 酵素誘導剤を併用した場合には、本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。	<p>健康被験者を対象としてリファンピシンと本剤の併用投与による薬物動態に対する影響を評価した外国臨床試験の結果を踏まえて、患者の安全性を考慮して、本剤 CCDS を参考に設定した。</p>
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）	リファンピシンとの併用投与で本剤の AUC 及び C _{max} の減少が報告されているので、併用する場合には、効果の減弱に注意すること。	本剤は CYP3A4 で代謝されるため、CYP3A4 酵素誘導剤を併用した場合には、本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。					
<p>4. 副作用</p> <p>国内臨床試験では、本剤の全投与期間中に、安全性評価症例 241 例中 71 例（29.5%）に副作用が認められた。報告された主な副作用は、下痢 11 例（4.6%）、腹部不快感 9 例（3.7%）、鼻咽頭炎 8 例（3.3%）、軟便 6 例（2.5%）、乾癬 5 例（2.1%）、悪心 4 例（1.7%）であった（承認時）。</p> <p>外国臨床試験（30mg 1 日 2 回投与群併合）では、本剤の全投与期間中に、安全性評価症例 2357 例中 1046 例（44.4%）に副作用が認められた。報告された主な副作用は、悪心 310 例（13.2%）、</p>	<p>国内後期第 2 相試験及び外国臨床試験（30mg 1 日 2 回投与群併合）で発現した主な副作用を記載した。</p>						

使用上の注意（案）	設定根拠																								
<p>下痢 296 例（12.6%）、頭痛 130 例（5.5%）、緊張性頭痛 64 例（2.7%）、上気道感染 64 例（2.7%）、嘔吐 61 例（2.6%）、鼻咽頭炎 56 例（2.4%）、消化不良 53 例（2.2%）、上腹部痛 46 例（2.0%）であった（承認時）。</p> <p>1) 重大な副作用</p> <p>(1) 重篤な感染症（0.7%）：ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、感染症が疑われた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) 重篤な過敏症（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。</p>	<p>重大な副作用</p> <p>患者の安全性を考慮して、外国臨床試験（30mg 1 日 2 回投与群併合）で発現した副作用を記載した。</p>																								
<p>2) その他の副作用</p> <p>以下のような副作用があらわれた場合には、投与を中止する等、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table><tr><th></th><th>5%以上</th><th>1%以上 5%未満</th><th>1%未満</th></tr><tr><td>感染症および寄生虫症</td><td></td><td>上気道感染、鼻咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎</td><td>尿路感染、咽頭炎</td></tr><tr><td>胃腸障害</td><td>悪心、下痢</td><td>嘔吐、上腹部痛、消化不良、腹痛、排便回数増加、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、軟便</td><td>腹部膨満</td></tr><tr><td>神経系障害／精神障害</td><td>頭痛</td><td>緊張性頭痛、浮動性めまい、片頭痛</td><td>不眠症、うつ病</td></tr><tr><td>代謝および栄養障害</td><td></td><td>食欲減退、体重減少</td><td></td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>疲労、乾癬</td><td>そう痒症、咳嗽、発疹、過敏症、背部痛、高血圧</td></tr></table> <p>外国臨床試験（30mg1 日 2 回投与群併合）の試験成績</p>		5%以上	1%以上 5%未満	1%未満	感染症および寄生虫症		上気道感染、鼻咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎	胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、上腹部痛、消化不良、腹痛、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、浮動性めまい、片頭痛	不眠症、うつ病	代謝および栄養障害		食欲減退、体重減少		その他		疲労、乾癬	そう痒症、咳嗽、発疹、過敏症、背部痛、高血圧	<p>外国臨床試験（30mg1 日 2 回投与群併合）で 0.7%以上に発現した副作用、及び CCDS に記載されている副作用を記載した。</p>
	5%以上	1%以上 5%未満	1%未満																						
感染症および寄生虫症		上気道感染、鼻咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎																						
胃腸障害	悪心、下痢	嘔吐、上腹部痛、消化不良、腹痛、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、浮動性めまい、片頭痛	不眠症、うつ病																						
代謝および栄養障害		食欲減退、体重減少																							
その他		疲労、乾癬	そう痒症、咳嗽、発疹、過敏症、背部痛、高血圧																						
<p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているため、感染症等の副作用の発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。</p>	<p>一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いことから、注意喚起のため設定した。</p>																								
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>本剤は、妊産婦、授乳婦に対する安全性は確立していない。</p> <p>1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。 [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いる。]</p> <p>2) 授乳中の女性には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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。]</p>	<p>1) 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、注意喚起するために設定した。</p> <p>2) 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、注意喚起するために設定した。</p>																								
<p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児及び小児に対する安全性は確立していない。</p>	<p>本剤は、小児等における使用経験がなく、安全性が確立していないことから、注意喚起するために設定した。</p>																								
<p>8. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>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</p>	<p>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。</p>																								

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>ることが報告されている。]</p> <p>服用時</p> <p>錠剤を噛み砕いたり、割ったりしないこと。</p>	
<p>9. その他の注意</p> <p>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。</p> <p>外国臨床試験（併合）のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群 1411 例中 8 例（0.6%）、本剤 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%）、本剤群の 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。</p> <p>外国臨床試験（併合）の本剤全投与期において、うつ病は、本剤 30mg 1 日 2 回投与された 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 回投与された 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。</p>	<p>患者の安全性を考慮して、本剤 CCDS を参考に設定し、外国臨床試験（30mg 1 日 2 回投与群併合）で発現した副作用を記載した。</p>

TABLE OF CONTENTS

1. 一般的名称に係る文書2

1. 一般的名称に係る文書

1. JAN

平成■■年■■月■■日の医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成28年3月7日付薬生審査発0307第3号により通知された。

JAN :

(日本名) アプレミラスト

(英名) Apremilast

化学名 :

(日本名) *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

2. INN

INN : apremilast

[r-INN List 59, WHO Drug Information, Vol.22, No.1, 2008]

化学名 : *N*-{2-[(1*S*)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methanesulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}acetamide

薬生審査発 0307 第 3 号
平成 28 年 3 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdbs.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

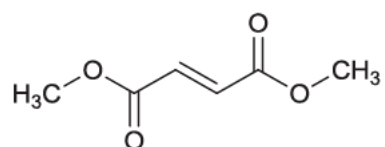
(別表 1) INN との整合性が図られる可能性のあるもの

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 1)

登録番号 27-1-A2

JAN (日本名) : フマル酸ジメチル

JAN (英 名) : Dimethyl Fumarate



$C_6H_8O_4$

フマル酸ジメチル

Dimethyl fumarate

(別表 2) INN に記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 26-1-B13

JAN (日本名) : ブロダルマブ (遺伝子組換え)

JAN (英 名) : Brodalumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合 :

L鎖

EIVMTQSPAT	LSVSPGERAT	LSCRASQSVS	SNLAWFQQKP	GQAPRPLIYD
ASTRATGVPA	RFSGSGSGTD	FTLTISSLQS	EDFAVYYCQQ	YDNWPLTFGG
GTKVEIKRTV	AAPSVFIFPP	SDEQLKSGTA	SVVCLLNNFY	PREAKVQWKV
DNALQSGNSQ	ESVTEQDSKD	STYLSSTLT	LSKADYEKHK	VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN	RGEC			

H鎖

QVQLVQSGAE	VKKPGASVKV	SCKASGYTFT	RYGISWVRQA	PGQGLEWMGW
ISTYSGNTNY	AQKLQGRVTM	TTDTSTSTAY	MELRSLRSDD	TAVYYCARRQ
LYFDYWQGT	LVTVSSASTK	GPSVFPLAPC	SRSTSESTAA	LGCLVKDYFP
EPVTVSWNSG	ALTSGVHTFP	AVLQSSGLYS	LSSVVTVPSS	NFGTQTYTCN
VDHKPSNTKV	DKTVERKCCV	ECPPCPAPPV	AGPSVFLFPP	KPKDTLMISR
TPEVTCVVVD	VSHEDPEVQF	NWYVDGVEVH	NAKTKPREEQ	FNSTFRVVS
LTVVHQDWLN	GKEYKCKVSN	KGLPAPIEKT	ISKTKGQPRE	PQVYTLPPSR
EEMTKNQVSL	TCLVKGFYPS	DIAVEWESNG	QPENNYKTP	PMLDSDGSFF
LYSKLTVDKS	RWQQGNVFSC	SVMHEALHNH	YTQKSLSLSP	GK

H鎖 Q1 : ピログルタミン酸 ; H鎖 N292 : 糖鎖結合 ; H鎖 K442 : 部分的プロセッシング

L鎖 C23 – L鎖 C88, L鎖 C134 – L鎖 C194, H鎖 C22 – H鎖 C96, H鎖 C143 – H鎖 C199, H鎖 C256 – H鎖 C316, H鎖 C362 – H鎖 C420 : 鎖内ジスルフィド結合 ; L鎖 C214 – H鎖 C130, H鎖 C218 – H鎖 C218, H鎖 C219 – H鎖 C219, H鎖 C222 – H鎖 C222, H鎖 C225 – H鎖 C225 : 鎖間ジスルフィド結合,

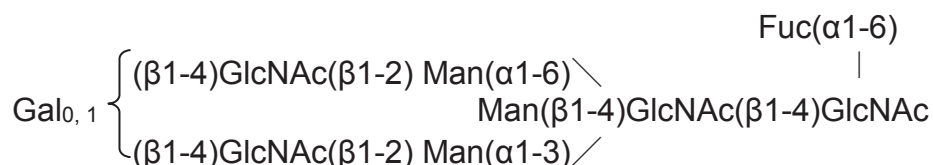
L鎖 C23 – L鎖 C88, L鎖 C134 – L鎖 C194, H鎖 C22 – H鎖 C96, H鎖 C143 – H鎖 C199, H鎖 C256 – H鎖 C316, H鎖 C362 – H鎖 C420 : 鎖内ジスルフィド結合 ; L鎖 C214 – H鎖 C130, L鎖 C214 – H鎖 C218, H鎖 C130 – H鎖 C218, H鎖 C219 – H鎖 C219, H鎖 C222 – H鎖 C222, H鎖 C225 – H鎖 C225 : 鎖間ジスルフィド結合,

L鎖 C23 – L鎖 C88, L鎖 C134 – L鎖 C194, H鎖 C22 – H鎖 C96, H鎖 C143 – H鎖 C199, H鎖 C256 – H鎖 C316, H鎖 C362 – H鎖 C420 : 鎖内ジスルフィド結合 ; L鎖 C214 – H鎖 C218, H鎖 C130 – H鎖 C219, H鎖 C222 – H鎖 C222, H鎖 C225 – H鎖 C225 : 鎖間ジスルフィド結合,

または

L 鎖 C23 – L 鎖 C88, L 鎖 C134 – L 鎖 C194, H 鎖 C22 – H 鎖 C96, H 鎖 C143 – H 鎖 C199, H 鎖 C222 – H 鎖 C225, H 鎖 C256 – H 鎖 C316, H 鎖 C362 – H 鎖 C420 : 鎖内ジスルフィド結合 ; L 鎖 C214 – H 鎖 C218, H 鎖 C130 – H 鎖 C219 : 鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造 :



C₆₃₆₀H₉₈₁₀N₁₇₀₆O₁₉₉₆S₅₂ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖 C₂₁₆₀H₃₃₃₈N₅₇₆O₆₆₅S₂₀

L 鎖 C₁₀₂₀H₁₅₈₅N₂₇₇O₃₃₃S₆

ブロダルマブは、ヒトインターロイキン-17 受容体 A に対するヒト IgG2 モノクローナル抗体であり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。ブロダルマブは、442 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ2 鎖) 2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本から構成される糖タンパク質 (分子量 : 約 147,000) である。

Brodalumab is a recombinant human IgG2 monoclonal antibody against human interleukin-17 receptor A monoclonal antibody. Brodalumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Brodalumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 442 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号 26-5-B8

JAN（日本名）：シルクマブ（遺伝子組換え）

JAN（英 名）：Sirukumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

```
EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCSASISVS YMYWYQQKPG QAPRLLIYDM
                               |
SNLASGIPAR FSGSGSGTDF TLTISSELEPE DFAVYYCMQW SGYPYTFGGG

TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYF REAKVQWKVD
                               |
NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL

SSPVTKSFNR GEC
```

H鎖

```
EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PFAMSWVRQA PGKGLEWVAK
                               |
ISPGGSWTYY SDTVTGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARQL

WGYIALDIWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD
|
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTQTY
|
ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCP CPAPPELLGGP SVFLFPPKPK

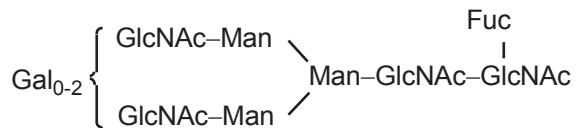
DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS
|
TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV

YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTTPVL
|
DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK
```

H鎖N299：糖鎖結合；H鎖K449：部分的プロセシング

L鎖C213－H鎖C222，H鎖C228－H鎖C228，H鎖C231－H鎖C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



C₆₄₅₀H₉₉₂₆N₁₆₉₀O₁₉₉₈S₄₆ (タンパク質部分, 4 本鎖)

H 鎖：C₂₁₉₃H₃₃₈₃N₅₇₉O₆₆₈S₁₅

L 鎖：C₁₀₃₂H₁₅₈₄N₂₆₆O₃₃₁S₈

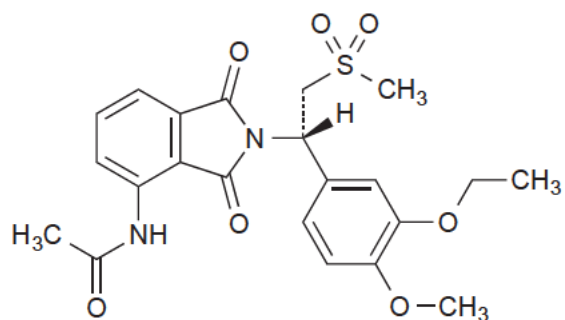
シルクマブは、ヒトインターロイキン-6 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である。シルクマブは、マウスミエローマ (NS0) 細胞により産生される。シルクマブは、449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖 (γ1 鎖) 2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖 (κ 鎖) 2 本で構成される糖タンパク質 (分子量：約 147,000) である。

Sirukumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against the human interleukin-6. Sirukumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Sirukumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 213 amino acid residues each.

登録番号 27-1-B3

JAN（日本名）：アプレミラスト

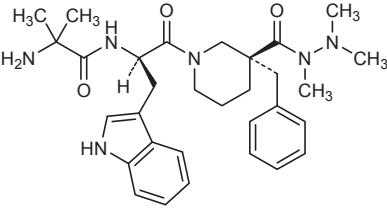
JAN（英 名）：Apremilast

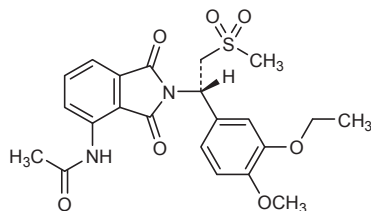


C₂₂H₂₄N₂O₇S

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

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

albinterferonum alfa-2b* a binterferon alfa-2b	human serum albumin (585 residues) fusion protein with human interferon α -2b (165 residues)
a binterféron alfa-2b	protéine de fusion entre l'albumine sérique humaine (585 aminoacides) et l'interféron α -2b humain (165 aminoacides)
a binterferón alfa 2b	proteína de fusión entre la albumina sérica humana (585 aminoácidos) y el interferón α -2b humano (165 aminoácidos)
$C_{3796}H_{5937}N_{1015}O_{1143}S_{50}$	
DAHKSEVAHR FDKLGEENFK ALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA 50 KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGEMADC CAKQEPERNE 100 CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY 150 APELLFFAKR YKAAFTTECCQ AADKAACLLP KLDELRLDEGK ASSAKQRLKC 200 ASLQKFGERA FKAAVAVARLS QRFPAEFAE VSKLVTDLTG VHTECCGDL 250 LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300 DLPSLAADFV ESKDVCNKYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLRLA 350 KTYETTLKEC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE 400 YKFNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSKCKH PEAKRMPCAE 450 DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTCCCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVVPK 500 EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550 FAAFVEKCKC ADDKETCFAE EGKKLVAASQ AALGLCDLPQ THSLGSRRTL 600 MLLAQMRRIIS LFSCLKDRHD FGFPPQEEFGN QFQKAETIPV LHEMIQIFN 650 LFSTKDSSAA WDETLLDKFY TELYQQLNDL EACVIQGVGV TETPLMKEDS 700 ILAVRKYFQR ITLYLKEKKY SPCAWEVVRA EIMRSFSLST NLQESLSRKE 750	
Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro 53-62 75-91 90-101 124-169 168-177 200-246 245-253 265-279 278-289 316-361 360-369 392-438 437-448 461-477 476-487 514-559 558-567 586-683 614-723	
Glycosylation sites : N-318 T-691	
anamorelinum anamorelin	(3 <i>R</i>)-3-benzyl- <i>N,N',N'</i> -trimethyl-1-{2-methylalanyl-D-tryptophyl}=piperidine-3-carbohydrazide
anamoréline	(3 <i>R</i>)-3-benzyl- <i>N,N',N'</i> -triméthyl-1-(2-méthylalanyl-D-tryptophyl)=pipéridine-3-carbohydrazide
anamorelina	(3 <i>R</i>)-3-bencil- <i>N,N',N'</i> -trimetil-1-{2-metilalanil-D-triptofil}piperidina-3-carbohidrazida
$C_{31}H_{42}N_6O_3$	
	
apremilastum apremilast	<i>N</i> -{2-[(1 <i>S</i>)-1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methanesulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-4-yl}acetamide
aprémilast	<i>N</i> -{2-[(1 <i>S</i>)-1-(3-éthoxy-4-méthoxyphényl)-2-(méthanesulfonyl)éthyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -isoindol-4-yl}acétamide
apremilast	<i>N</i> -{2-[(1 <i>S</i>)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metansulfonyl)etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1 <i>H</i> -isoindol-4-il}acetamida

**arbaclofenum placarbilum**

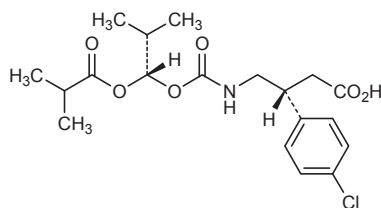
arbaclofen placarbil

(3*R*)-3-(4-chlorophenyl)-4-[[[(1*S*)-2-méthyl-1-[(2-méthylpropanoyl)=oxy]propoxy]carbonyl]amino]butanoïque

arbaclofène placarbil

acide (3*R*)-3-(4-chlorophényl)-4-[[[(1*S*)-2-méthyl-1-[(2-méthylpropanoyl)oxy]propoxy]carbonyl]amino]butanoïque

arbaclofeno placarbilo

ácido (3*R*)-3-(4-clorofenil)-4-[[[(1*S*)-2-metil-1-[(2-metilpropanoil)=oxi]propoxi]carbonil]amino]butanoico**arterolanum**

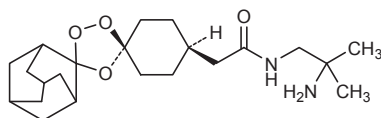
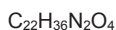
arterolane

N-(2-amino-2-méthylpropyl)-2-{*cis*-dispiro[adamantane-2,3'-[1,2,4]trioxolane-5',1''-cyclohexan]-4''-yl}acétamide

artérolane

N-(2-amino-2-méthylpropyl)-2-{*cis*-dispiro[adamantane-2,3'-[1,2,4]trioxolane-5',1''-cyclohexan]-4''-yl}acétamide

arterolano

N-(2-amino-2-metilpropil)-2-{*cis*-dispiro[adamantano-2,3'-[1,2,4]trioxolano-5',1''-ciclohexan]-4''-il}acetamida**azilsartanum medoxomilum**

azilsartan medoxomil

(5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyl 2-éthoxy-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,1'-biphényl-4-yl]méthyl]-1*H*-benzimidazol-7-carboxylate

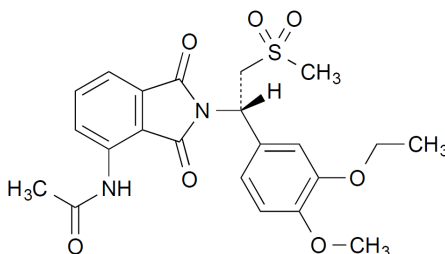
azilsartan médoxomil

2-éthoxy-1-[[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,1'-biphényl-4-yl]méthyl]-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyle

TABLE OF CONTENTS

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....2

1. 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	N-{2-[(1 <i>S</i>)-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 <i>H</i> -イソインドール-4-イル}アセトアミド 別名：アプレミラスト																																														
構造式																																															
効能・効果	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 関節症性乾癬																																														
用法・用量	通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。 <table border="1" data-bbox="375 898 1391 982"><tr><th colspan="2">1日目</th><th colspan="2">2日目</th><th colspan="2">3日目</th><th colspan="2">4日目</th><th colspan="2">5日目</th><th colspan="2">6日目以降</th></tr><tr><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th><th>朝</th><th>夕</th></tr><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></table>											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	10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg
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																																				
10 mg		10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg																																				
劇薬等の指定																																															
市販名及び有効成分・分量	原薬：アプレミラスト 製剤：オテズラ錠 10mg（1錠中、アプレミラストとして 10 mg を含有） オテズラ錠 20mg（1錠中、アプレミラストとして 20 mg を含有） オテズラ錠 30mg（1錠中、アプレミラストとして 30 mg を含有）																																														
毒性	単回投与毒性 <table border="1" data-bbox="342 1232 1391 1440"><tr><th rowspan="2">動物種</th><th colspan="2">概略の致死量〔LD₅₀（mg/kg）〕</th></tr><tr><th>経口投与</th><th>静脈内投与</th></tr><tr><td>マウス雌雄</td><td>雌雄：LD₅₀> 2000</td><td>雄：LD₅₀= 120、 雌：LD₅₀= 120 ～ 200</td></tr><tr><td>ラット雌雄</td><td>雄：LD₅₀= 2000、 雌：LD₅₀= 300～700</td><td>雌雄：60 < LD₅₀ < 75</td></tr><tr><td>カンクイザル雌雄</td><td>雌雄：LD₅₀>1000</td><td>実施せず</td></tr></table> 反復投与毒性 <table border="1" data-bbox="342 1499 1391 1885"><tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr><tr><td colspan="6"><亜急性毒性></td></tr><tr><td>マウス</td><td>28日</td><td>経口</td><td>0、250、600、1500</td><td>雌雄 250未満</td><td>250 mg/kg/日以上群：好中球数の上昇、グロブリンの上昇及びそれに関連する総タンパクの上昇、アルブミン及びA/G比の低下、骨髓、リンパ節及び肝臓での造血亢進、胃の肥厚（250 mg/kg/日以上群の雄及び600 mg/kg/日以上群の雌）及び前胃の角化亢進、心臓及び肺の血管あるいは血管周囲の炎症 600 mg/kg/日以上群の雄：腹部膨満、円背位あるいは消瘦 1500 mg/kg/日群の雌：総白血球数の上昇</td></tr></table>											動物種	概略の致死量〔LD ₅₀ （mg/kg）〕		経口投与	静脈内投与	マウス雌雄	雌雄：LD ₅₀ > 2000	雄：LD ₅₀ = 120、 雌：LD ₅₀ = 120 ～ 200	ラット雌雄	雄：LD ₅₀ = 2000、 雌：LD ₅₀ = 300～700	雌雄：60 < LD ₅₀ < 75	カンクイザル雌雄	雌雄：LD ₅₀ >1000	実施せず	動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見	<亜急性毒性>						マウス	28日	経口	0、250、600、1500	雌雄 250未満	250 mg/kg/日以上群：好中球数の上昇、グロブリンの上昇及びそれに関連する総タンパクの上昇、アルブミン及びA/G比の低下、骨髓、リンパ節及び肝臓での造血亢進、胃の肥厚（250 mg/kg/日以上群の雄及び600 mg/kg/日以上群の雌）及び前胃の角化亢進、心臓及び肺の血管あるいは血管周囲の炎症 600 mg/kg/日以上群の雄：腹部膨満、円背位あるいは消瘦 1500 mg/kg/日群の雌：総白血球数の上昇				
動物種	概略の致死量〔LD ₅₀ （mg/kg）〕																																														
	経口投与	静脈内投与																																													
マウス雌雄	雌雄：LD ₅₀ > 2000	雄：LD ₅₀ = 120、 雌：LD ₅₀ = 120 ～ 200																																													
ラット雌雄	雄：LD ₅₀ = 2000、 雌：LD ₅₀ = 300～700	雌雄：60 < LD ₅₀ < 75																																													
カンクイザル雌雄	雌雄：LD ₅₀ >1000	実施せず																																													
動物種	投与期間	投与経路	投与量（mg/kg/日）	無毒性量（mg/kg/日）	主な所見																																										
<亜急性毒性>																																															
マウス	28日	経口	0、250、600、1500	雌雄 250未満	250 mg/kg/日以上群：好中球数の上昇、グロブリンの上昇及びそれに関連する総タンパクの上昇、アルブミン及びA/G比の低下、骨髓、リンパ節及び肝臓での造血亢進、胃の肥厚（250 mg/kg/日以上群の雄及び600 mg/kg/日以上群の雌）及び前胃の角化亢進、心臓及び肺の血管あるいは血管周囲の炎症 600 mg/kg/日以上群の雄：腹部膨満、円背位あるいは消瘦 1500 mg/kg/日群の雌：総白血球数の上昇																																										

						600 mg/kg/日以上の群の雄及び 1500 mg/kg/日群の雌：胸腺の血管あるいは血管周囲の炎症															
	マウス	4 週	経口	0、5、 25、75、 150	雄 5 雌 25	5 mg/kg/日以上の群の雄及び 150 mg/kg/日群の雌：心臓、胸腺、肺あるいは腎臓に血管の炎症（動脈炎、血管周囲の炎症） 75 mg/kg/日以上の群の：前胃の角化亢進 150 mg/kg/日群の雌：アルブミンの低下及びグロブリンの上昇並びに A/G 比の低下															
	マウス	4 週	経口	0、1、2、 4	雄 4 雌 4	アプレミラスト投与に関連すると考えられる明らかな毒性兆候はみられなかった。															
	マウス	13 週	経口	0、2、4、 8、16	雄 8 雌 8	16 mg/kg/日群：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															
	<慢性毒性>																				
	マウス	90 日	経口	0、100、 300、1000	雄 100 雌 100	300 mg/kg/日以上の群：好中球数の増加又はハプトグロビンの高値、心臓（心筋の変性/壊死、線維化及び鈣質沈着など；血管の炎症）及び肺（血管周囲あるいは細気管支周囲の炎症、血管の変性及び出血） 1000 mg/kg/日群：胸腺、脾臓又は腸間膜リンパ節のリンパ球系細胞枯渇、腸間膜及び脾臓の血管周囲の炎症、大動脈起始部における血管周囲の炎症															
	ラット	90 日	経口	0、30、 100、300、 1000	雄 < 30 雌 < 30	300 及び 1000 mg/kg/日群の雄並びに 30 mg/kg/日群の雌：体重減少又は体重増加抑制 100 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌：総白血球数あるいは好中球数の増加 100 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌：アルブミンの低下及びグロブリンの上昇、A/G 比の低下 300 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌：ハプトグロビンの高値															
	カニク イザル	28 日	経口	0、50、 180、650	雌雄 650	アプレミラスト投与に関連すると考えられる明らかな毒性兆候はみられなかった。															
	カニク イザル	28 日	経口	0、25、 85、300	雌雄 300	アプレミラスト投与に関連すると考えられる明らかな毒性兆候はみられなかった。															
	マウス	6 ヶ月	経口	0、10、 100、1000	雌雄 10	100 mg/kg/日以上の群：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、血管の鈣質沈着や軟骨化生（大動脈起始部） 1000 mg/kg/日の雄及び 100 mg/kg/日以上の群の雌：総タンパク及びグロブリンの上昇 1000 mg/kg/日群の雌雄：A/G 比の低下															
	カニク イザル	12 ヶ月	経口	0、60、 180、600	雌雄 600	アプレミラスト投与に関連すると考えられる明らかな毒性兆候はみられなかった。															
副作用	1. 局面型乾癬（尋常性乾癬）における国内後期第 2 相試験（CC-10004-PSOR-011 試験、16 週間プラセボ対照投与期） 副作用発現率： 43/170 例 （25.3%） 主な副作用（発現率 1%以上）は以下のとおり： <table><tr><td>下痢</td><td>7 例</td><td>(4.1%)</td></tr><tr><td>腹部不快感</td><td>6 例</td><td>(3.5%)</td></tr><tr><td>軟便</td><td>4 例</td><td>(2.4%)</td></tr><tr><td>鼻咽頭炎</td><td>3 例</td><td>(1.8%)</td></tr><tr><td>悪心</td><td>2 例</td><td>(1.2%)</td></tr></table>						下痢	7 例	(4.1%)	腹部不快感	6 例	(3.5%)	軟便	4 例	(2.4%)	鼻咽頭炎	3 例	(1.8%)	悪心	2 例	(1.2%)
下痢	7 例	(4.1%)																			
腹部不快感	6 例	(3.5%)																			
軟便	4 例	(2.4%)																			
鼻咽頭炎	3 例	(1.8%)																			
悪心	2 例	(1.2%)																			

	<p>腹部膨満 2 例 (1.2%)</p> <p>上腹部痛 2 例 (1.2%)</p> <p>胃食道逆流性疾患 2 例 (1.2%)</p> <p>肝機能異常 2 例 (1.2%)</p> <p>主な臨床検査値異常（発現率 1%以上）は以下のとおり：</p> <p>血中ブドウ糖増加 2 例 (1.2%)</p>
	<p>2. 局面型乾癬（尋常性乾癬）における外国第 3 相試験（CC-10004-PSOR-008 試験及び CC-10004-PSOR-009 試験の併合集計、16 週間プラセボ対照投与期）</p> <p>副作用発現率：330/832 例（39.7%）</p> <p>主な副作用（発現率 1%以上）は以下のとおり：</p> <p>悪心 121 例 (14.5%)</p> <p>下痢 110 例 (13.2%)</p> <p>緊張性頭痛 35 例 (4.2%)</p> <p>頭痛 33 例 (4.0%)</p> <p>嘔吐 20 例 (2.4%)</p> <p>軟便 20 例 (2.4%)</p> <p>消化不良 19 例 (2.3%)</p> <p>排便回数増加 18 例 (2.2%)</p> <p>腹部不快感 18 例 (2.2%)</p> <p>食欲減退 17 例 (2.0%)</p> <p>上腹部痛 15 例 (1.8%)</p> <p>腹痛 12 例 (1.4%)</p> <p>胃食道逆流性疾患 10 例 (1.2%)</p> <p>上気道感染 10 例 (1.2%)</p> <p>片頭痛 9 例 (1.1%)</p> <p>浮動性めまい 8 例 (1.0%)</p> <p>疲労 8 例 (1.0%)</p> <p>発現率 1%以上の臨床検査値異常はなかった。</p>
	<p>3. 乾癬性関節炎（関節症性乾癬）における外国第 3 相試験（CC-10004-PSA-002 試験、CC-10004-PSA-003 試験、CC-10004-PSA-004 試験、CC-10004-PSA-005 試験の併合集計、16 週間プラセボ対照投与期）</p> <p>副作用発現率：399/1348 例（29.6%）</p> <p>主な副作用（発現率 1%以上）は以下のとおり：</p> <p>下痢 137 例 (10.2%)</p> <p>悪心 136 例 (10.1%)</p> <p>頭痛 76 例 (5.6%)</p> <p>腹痛 21 例 (1.6%)</p> <p>上腹部痛 21 例 (1.6%)</p> <p>嘔吐 21 例 (1.6%)</p> <p>消化不良 20 例 (1.5%)</p> <p>食欲減退 15 例 (1.1%)</p> <p>上気道感染 14 例 (1.0%)</p> <p>浮動性めまい 14 例 (1.0%)</p> <p>排便回数増加 13 例 (1.0%)</p> <p>疲労 13 例 (1.0%)</p> <p>発現率 1%以上の臨床検査値異常はなかった。</p>
会社	セルジーン株式会社 製剤：輸入