

**オテズラ錠 10mg**

**オテズラ錠 20mg**

**オテズラ錠 30mg**

**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**

略号一覧 ..... 2

1. 起原又は発見の経緯 ..... 3

2. ベーチェット病の病態及び治療の概要 ..... 3

2.1.1. ベーチェット病の臨床的特徴 ..... 3

2.1.2. ベーチェット病の疫学 ..... 4

2.1.3. ベーチェット病の病因 ..... 4

2.1.4. ベーチェット病の既存の治療法 ..... 5

3. 開発の経緯 ..... 6

3.1. 非臨床試験の概略 ..... 6

3.2. 臨床開発の概略 ..... 6

3.2.1. 国内外での臨床開発の経緯 ..... 6

3.2.2. 規制当局とのやりとり ..... 7

3.3. 本承認申請に用いる臨床データパッケージ ..... 7

4. 特徴及び有用性 ..... 8

4.1. アプレミラストの医療上の必要性和臨床的位置付け ..... 8

5. 本承認申請の内容 ..... 10

6. 参考文献 ..... 11

**LIST OF TABLES**

Table 1: 略号一覧 ..... 2

Table 2: 国内でベーチェット病又はそれに伴う症状を効能又は効果として承認されている薬剤 ..... 5

**LIST OF FIGURES**

Figure 1: ベーチェット病患者を対象としたアプレミラストの開発の経緯図 ..... 7

Figure 2: 臨床データパッケージの概要 ..... 7

略号一覧

Table 1: 略号一覧

略号	定義
AUC <sub>W12</sub>	area under the curve for the number of oral ulcers from baseline through Week 12 ベースラインから投与12週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積
cAMP	cyclic adenosine monophosphate
PDE	phosphodiesterase   ホスホジエステラーゼ
PDE4	phosphodiesterase type 4   ホスホジエステラーゼ 4
QOL	quality of life

## 1. 起原又は発見の経緯

アプレミラストは、細胞内セカンドメッセンジャーである環状ヌクレオチド (cAMP、cGMP) を分解する環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) ファミリーのうち、主に免疫細胞、平滑筋細胞、神経細胞等に発現して cAMP を分解する PDE4 を阻害する。PDE4 を阻害することにより cAMP-PKA-CREB 経路が活性化し、NF- $\kappa$ B の活性化は抑制され、免疫細胞での炎症性サイトカイン産生を調節すると考えられる。アプレミラストの PDE4 に対する阻害作用の特異性を評価した結果、PDE4 に対するアプレミラストの阻害作用は他の PDE への作用と比較して、約 279~40,000 倍強力であった。

アプレミラストは、*in vitro* でケラチノサイト、単球、好中球、形質細胞様樹状細胞 (pDC)、T 細胞で複数のサイトカイン及びケモカイン (TNF- $\alpha$ 、IL-2、IL-5、IL-12、IL-13、IL-17、IL-22、IL-23、IFN- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$  誘導タンパク質-10 [IP-10]、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 [GM-CSF]、マクロファージ炎症性タンパク質 [MIP-1 $\alpha$ ]、単球遊走因子-1 [MCP-1]、IFN- $\gamma$  誘導モノカイン [MIG] 等) の産生を阻害した。また、アプレミラストは、末梢血単核細胞 (PBMC) 中の IL-10 産生を亢進するが、T 細胞での IL-10 産生は阻害する。さらに、アプレミラストは急性の消化管系炎症、リウマチ様、皮膚での炎症の動物モデルで、全身性の TNF- $\alpha$  産生や好中球浸潤を抑制する等の抗炎症作用を示した。

これらの薬理作用に基づき、アプレミラストは乾癬に対する治療薬として開発が進められ、国内では「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」を効能又は効果として 2016 年 12 月 19 日に製造販売承認を取得した。

また、現在ではベーチェット病に対する治療薬として国内外で臨床開発が進められている。

## 2. ベーチェット病の病態及び治療の概要

### 2.1.1. ベーチェット病の臨床的特徴

ベーチェット病は、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症性発作を繰り返すことを特徴とする慢性再発性の全身性炎症性疾患であり、「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく指定難病である。

ベーチェット病の基本病態は T リンパ球の過剰反応性に基づくサイトカイン産生による好中球の機能亢進であり、その病理組織学的特徴は小血管周囲を中心とした炎症細胞浸潤 (Perivascular cuffing) と血栓形成能の亢進 (Thrombophilia) の 2 つに集約される。ベーチェット病患者では IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  の濃度が上昇していることから (Frassanito, 1999; Sugi-Ikai 1998)、Th1 型及び Th17 型の免疫応答の誘導が示唆されており (Evereklioglu, 2002; Hamzaoui, 1990; Hamzaoui, 2002; Shimizu, 2012; Turan, 1997)、これらが好中球の機能亢進 (好中球の浸潤) に影響を及ぼしていると考えられる。また、ベーチェット病患者では Th1 細胞分化を促す IL-12 の産生も上昇している。そして、上述した 2 つの病理組織学的特徴は全身の臓器に共通してみられ、皮膚粘膜病変、眼病変、滑膜病変、中枢神経病変、血管病変、消化管病変のいずれにも出現する。

ベーチェット病の臨床症状としては、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍の 4 つが主症状として認められ、また、副症状として関節炎、副睾丸炎、消化管病変、血管病変、中枢神経病変の 5 つが認められる。ベーチェット病では上述した 4 つの主症状と 5 つの副症状が様々な組み合わせで発症することから、その臨床症状は各患者で非常に多様である (Ideguchi, 2011; Kokturk, 2012; Mendes, 2009)。国内でのベーチェット病での症状としては、口腔潰瘍が最も多

く (91.9%)、次いで皮膚病変 (75.6%)、外陰部潰瘍 (54.1%)、関節炎 (44.4%)、消化管病変 (37.0%)、眼病変 (34.1%) であり、これらの発症状況は米国と比べて大きな違いがなかったという報告がある (Kobayashi, 2013)。また、初期症状としては口腔潰瘍が最も多く (70%)、次いで皮膚症状 (24%)、外陰部潰瘍 (16%)、眼症状 (14%) が多いことが報告されている (Ideguchi, 2011)。

ベーチェット病の予後は、患者の生活の質 (QOL) に関する予後と生命に関する予後の 2 つに大別され、患者の QOL に対しては 4 つの主症状である口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状、眼症状が大きく影響を及ぼす。このうち、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍は、ほぼすべての患者に認められ、初発症状であることが多い (Kim, 1988)。口唇、舌、歯肉、頬粘膜に好発するが、咽頭、軟口蓋、硬口蓋、喉頭、扁桃窩、扁桃腺、食道にも出現する。口腔潰瘍はその大きさと数に応じて小潰瘍 (直径の多くは 10 mm 以下)、大潰瘍 (10 mm 以上)、疱疹状潰瘍 (10~100 個の潰瘍が集簇したもの) に分類され、大潰瘍は治癒までに約 6 週間かかり癒痕や組織欠損が残ることが多く、疱疹状潰瘍では集簇した潰瘍が癒合し癒痕をきたすことが多い。また、咽頭部の深い潰瘍や癒痕性の狭窄は嚥下障害、嚥下痛、呼吸困難を引き起こす。さらに、口腔内や咽喉頭に潰瘍を繰り返すうちに口腔内と鼻腔・喉頭・気管・食道との瘻孔形成をきたすこともある。

上述の口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状の 3 つの症状はベーチェット病の定型的な皮膚粘膜症状であり、慢性・再発性の経過をたどり、継続して何度も増悪 (活動期) と寛解 (非活動期) を繰り返す。長期的には大きな後遺症が残るまではいかず、例えば発症後 20 年を経過すると症状の発現が鎮静化し、軽症の口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍のみが残存するということがあるが、その間、活動期には強い痛みを伴うことで患者の QOL は著しく低下し、また、症状が落ち着いた時期でも定期的に医療機関を受診することが重要とされている。

### 2.1.2. ベーチェット病の疫学

国内では、ベーチェット病の全国規模の疫学調査が 1972 年から 2002 年にかけて現在の厚生労働省疫学研究班によってベーチェット病患者を対象に実施されている (稲葉, 2005a; 稲葉, 2005b)。当該調査の結果、2002 年 (ベーチェット病患者 1884 人を調査対象) 当時のベーチェット病発症の平均年齢は男性で 35.0 歳、女性で 38.1 歳であり、男女比は 0.93 で女性の割合が高かった。

また、別の疫学情報として、2003 年から 2010 年にかけて国内の 2 つの三次医療機関のベーチェット病患者 135 人を調査した結果があり (Kobayashi, 2013)、ベーチェット病発症の平均年齢は 38.1 歳で、性別では女性の割合が 57.8%であった。

### 2.1.3. ベーチェット病の病因

ベーチェット病の病因は不明であるが、HLA-B\*51、HLA-A\*26 及びその他の遺伝的素因と何らかの外因が発症に関与すると考えられている (Meguro, 2010; Ohno, 1982)。さらに、ベーチェット病の疾患関連遺伝子として IL-10、IL-23R-IL12RB2 (Mizuki, 2010; Remmers, 2010) が同定された。遺伝的素因を有している場合に、感染病原体や環境要因といった外因が加わることによってベーチェット病を発症する可能性がある (Zeidan, 2016)。また、最近の研究結果から、IL-1 $\alpha$  の低下に伴い皮膚バリア機能が低下することにより病原体が侵入し、これに対する IL-1 $\beta$  を介した過剰な免疫反応がベーチェット病の発症メカニズムに関与することが示唆されている (Takeuchi, 2017)。

#### 2.1.4. ベーチェット病の既存の治療法

ベーチェット病では4つの主症状と5つの副症状が様々に組み合わさって発症することから、その臨床症状は各患者で非常に多様である。したがって、現在、すべての症状・病状に対応可能な単一の治療法があるわけではなく、個々の患者の病状、疾患活動性、重症度、予後不良病変の出現可能性等を考慮して治療方針を決定していくことになる。

昨今、ベーチェット病を対象疾患としたランダム化比較試験の実施は増えてきているが、実臨床では依然として経験則に基づく治療が主体である。基本的な治療方針として、口腔粘膜症状、外陰部潰瘍、皮膚病変といった皮膚粘膜症状に対する治療の中心は対症療法であり、副腎皮質ステロイドを含む外用剤が主に用いられる。一方、重篤な視力障害をきたす可能性のある活動性眼病変や生命予後を左右する臓器障害に対しては積極的な免疫抑制療法を行う。

国内でベーチェット病又はそれに伴う症状を効能又は効果として承認されている薬剤を Table 2 に示す。

**Table 2: 国内でベーチェット病又はそれに伴う症状を効能又は効果として承認されている薬剤**

薬効分類	薬剤名	承認されている効能又は効果
副腎皮質ステロイド	トリアムシノロンアセトニド外用剤	皮膚粘膜症候群（ベーチェット病を含む）
	各種注射剤、経口剤	粘膜皮膚眼症候群 [ベーチェット病（眼症状のない場合）]
免疫抑制剤	シクロスポリン	ベーチェット病（眼症状のある場合）
抗ヒト TNF- $\alpha$ モノクローナル抗体製剤	アダリムマブ	既存治療で効果不十分な下記疾患：腸管型ベーチェット病
	インフリキシマブ	既存治療で効果不十分な下記疾患：ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎、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

国内では、副腎皮質ステロイド（経口剤、注射剤、外用剤）、免疫抑制剤であるシクロスポリン、TNF- $\alpha$  阻害剤であるインフリキシマブ、アダリムマブが、ベーチェット病又はそれに伴う症状を効能又は効果として承認されている。

ベーチェット病による口腔潰瘍をはじめ、外陰部潰瘍、皮膚病変といった主症状に対しては副腎皮質ステロイドの外用剤による治療が考慮される。しかし、各種症状の再燃を防ぐことはできず、慢性、再発性の経過を辿る。高度な疼痛、頻繁な再発、発熱、関節炎等の全身症状を呈する場合には、副腎皮質ステロイドの全身投与（経口剤、注射剤）が実施されるが、急性炎症は改善するものの、長期に使用しても再発を抑制することはできない（Hirohata, 2006）。加えて、副腎皮質ステロイド薬は副作用の懸念も大きく、感染症、高血糖、高血圧、骨粗鬆症、肥満、満月様顔貌、脂質異常、胃腸障害、白内障、緑内障、精神症状、筋力低下、骨壊死等が認められることから、特に長期にわたって使用すべきでないといわれている。また従来、このような主症状に対して、副腎皮質ステロイドの他に colchicine が広く使用されており、当該薬剤は *in vitro* で好中球の機能を抑制することが示されている。しかし、colchicine はベーチェット病に対して国内で未承認であり、いくつかの試験結果が報告されているが、有効であることを示す十分なエビデンスは得られていない。また、副作用として消化管症状（下痢）、吐き気、脱毛、精子の減少、無精子症、肝障害、白血球減少等が発現するため、安全性上の懸念もあり、さらに催奇形性を有するため服用中は妊娠を避ける必要がある。加えて、薬剤性筋炎（横紋筋融解症）等が認められることがあるため、定期的な血液検査も考慮する必要がある。したがって、現在、ベーチェット病による口腔潰瘍等の症状に対して、国内で承認されている高いエビデンスを有する治療法や長期の良好な有効性、安全性、患者の QOL の向上が期待できる治療法は存在していない。このことは国内で長年にわたってベーチェット病に存在

する医療上の大きな課題の1つであり、現在の医療実態を画的に改善できる新たな治療法が開発が強く望まれている。

### 3. 開発の経緯

#### 3.1. 非臨床試験の概略

本邦でのアプレミラストの既承認申請以降、ベーチェット病の治療に関して新たな知見を提示する非臨床試験は実施されていない。

#### 3.2. 臨床開発の概略

##### 3.2.1. 国内外での臨床開発の経緯

アプレミラストは、乾癬をはじめとする炎症性免疫疾患の治療薬として開発が進められ、米国では2014年3月に「関節症性乾癬」、2014年9月に「尋常性乾癬」に対する治療薬として承認された。また、国内では2016年12月に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」に対する治療薬として製造販売承認を取得している。

ベーチェット病に対しては、2009年に海外で口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象に第2相BCT-001試験が開始された。その結果、アプレミラスト群ではプラセボ群と比べて主要評価項目である投与12週時点の口腔潰瘍数が早急かつ有意に低下し、その効果は長期に持続した。その他に外陰部潰瘍数や皮膚病変、さらにはベーチェット病の活動性、QOLに対してもアプレミラストは有効であることが示唆された。また、ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性は良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。

BCT-001試験の成績を踏まえ、2014年に日本を含む国際共同第3相BCT-002試験が開始された。BCT-002試験では、局所療法で効果不十分で全身療法の対象となる口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象に、ベースラインから投与12週時点までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積(AUC<sub>w12</sub>)を主要評価項目として有効性を評価した。その主解析の結果、アプレミラスト群ではプラセボ群と比較して口腔潰瘍数のAUC<sub>w12</sub>が有意に低下し、口腔潰瘍数を早急かつ有意に低下させるとともに、その効果は長期に持続することが示された。また、口腔潰瘍疼痛、口腔潰瘍の完全寛解、ベーチェット病の活動性、QOLに対してもアプレミラストは良好な改善効果を示すとともに、外陰部潰瘍に対しても効果を有することが示唆された。また、ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性も良好で、そのプロファイルは既知の安全性プロファイルと同様であった。

以上、国際共同第3相BCT-002試験及び海外第2相BCT-001試験での有効性、安全性を総合的に判断し、アプレミラストはベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者にとって有用な治療法であると考えられたことから、当該成績に基づき国内でアプレミラストの効能又は効果を追加するための一変申請を行うこととした。

ベーチェット病患者を対象に国内外で実施したアプレミラストの臨床開発の経緯図をFigure 1に示す。上述したとおり、これまでに実施した臨床試験は国際共同第3相BCT-002試験及び海外第2相BCT-001試験の2試験であり、いずれの試験もすでに完了している。

Figure 1: ベーチェット病患者を対象としたアプレミラストの開発の経緯図

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
海外第 II 相 BCT-001 試験		←————→									
国際共同第 III 相 BCT-002 試験						←————			[Redacted]		

### 3.2.2. 規制当局とのやりとり

国内での [Redacted] 試験の実施に先立ち、[Redacted] 年 [Redacted] 月 [Redacted] 日に独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) との [Redacted] 相談 (オーファン以外) を実施した (受付番号: # [Redacted])。相談事項として [Redacted] 試験の [Redacted] の適切性や [Redacted] 試験で [Redacted] 場合の [Redacted] の適切性について PMDA の合意が得られ、PMDA からの助言 ([Redacted] 号) (1.13.2 項) を踏まえ、[Redacted] 試験を計画・実施した。

### 3.3. 本承認申請に用いる臨床データパッケージ

本一変申請での臨床データパッケージを Figure 2 に示す。

口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象としたアプレミラストの臨床試験は、海外第 2 相 BCT-001 試験と国際共同第 3 相 BCT-002 試験があり、これら 2 試験を評価資料とした。BCT-001 試験では、2 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象に、ランダム化プラセボ対照二重盲検デザインを用いてアプレミラストの有効性、安全性を評価した。また、BCT-002 試験は、2~3 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者 (日本人を含む) を対象に、ランダム化プラセボ対照二重盲検デザインを用いてアプレミラストの有効性、安全性、薬物動態を評価した。

Figure 2: 臨床データパッケージの概要

開発相	海外試験	国際共同試験
第 2 相	<p>BCT-001 試験</p> <p>口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象にランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザインでアプレミラストの有効性及び安全性を評価</p> <p>ITT 集団: 111 名</p>	
第 3 相		<p>BCT-002 試験</p> <p>口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象にランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較デザインでアプレミラストの有効性、安全性、薬物動態を評価</p> <p>ITT 集団: 計 207 名 (うち日本人 39 名)</p>

## 4. 特徴及び有用性

### 4.1. アプレミラストの医療上の必要性和臨床的位置付け

ベーチェット病は、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍（口腔潰瘍）、皮膚症状、眼症状、外陰部潰瘍を主症状とし、急性炎症性発作を繰り返すことを特徴とする慢性再発性の全身性炎症性疾患であり、「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づく指定難病である。ベーチェット病の予後は、患者の QOL に関する予後と生命に関する予後の 2 つに大別され、患者の QOL に対しては 4 つの主症状である口腔潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚症状、眼症状が大きく影響を及ぼす。このうち、特に口腔潰瘍はほぼすべての患者に認められ、初発症状であることが多い。口唇、舌、歯肉、頬粘膜に好発するが、咽頭、軟口蓋、硬口蓋、喉頭、扁桃窩、扁桃腺、食道にも出現する。また、咽頭部の深い潰瘍や癒痕性の狭窄は嚥下障害、嚥下痛、呼吸困難を引き起こす。さらに、口腔内や咽喉頭に潰瘍を繰り返すうちに口腔内と鼻腔・喉頭・気管・食道との瘻孔形成をきたすこともあり、患者の QOL は著しく低下する。

ベーチェット病に対する現在の治療法として、ベーチェット病の主症状にも含まれ、多くの患者で発症する口腔潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚病変といった皮膚粘膜症状に対しては、副腎皮質ステロイドによる治療が実施されるが、症状の再発を抑制することはできず、慢性、再発性の経過を辿る。加えて、副腎皮質ステロイドは副作用の懸念も大きく、感染症、高血糖、高血圧、骨粗鬆症、肥満、満月様顔貌、脂質異常、胃腸障害、白内障、緑内障、精神症状、筋力低下、骨壊死等が認められることから、特に長期にわたって使用すべきでないと言われている。また従来、このような皮膚粘膜症状に対して、副腎皮質ステロイド剤の他に colchicine が広く使用されている。しかし、colchicine はベーチェット病に対して国内で未承認であり、いくつかの試験結果が報告されているが、有効であることを示す十分なエビデンスは得られていない。また、副作用として消化管症状（下痢）、吐き気、脱毛、精子の減少、無精子症、肝障害、白血球減少等が発現するため安全性上の懸念もあり、さらに催奇形性を有するため服用中は妊娠を避ける必要がある。加えて、薬剤性筋炎（横紋筋融解症）等が認められることがあるため、定期的な血液検査も考慮する必要がある。したがって、現在、ベーチェット病による口腔潰瘍をはじめとした皮膚粘膜症状に対して、国内で承認されている高いエビデンスを有する治療法や長期の良好な有効性、安全性、患者の QOL の向上が期待できる治療法は存在しておらず、このことは長年にわたってベーチェット病に存在する医療上の大きな課題の 1 つとなっている。

第 3 相 BCT-002 試験では、ベーチェット病による口腔潰瘍に対するアプレミラストの有効性が実証された。アプレミラストは主要評価項目である口腔潰瘍数の  $AUC_{W12}$  を統計学的に有意に改善した。また、アプレミラストは (1) 投与 12 週時点までのすべての評価時点での口腔潰瘍数、(2) 投与 12 週時点までのすべての評価時点での疼痛評価、(3) 投与 12 週時点までのすべての評価時点での完全寛解割合、(4) プラセボ対照期で 6 週時点までに完全寛解し、その後 6 週以上完全寛解を維持した患者の割合といった評価項目でも臨床的に意義のある改善を示した。

アプレミラストによって口腔潰瘍が改善した結果、口腔潰瘍が患者の生活に及ぼす影響を評価した患者報告の BD QOL も改善した。また、ベーチェット病のその他の症状を評価した疾患活動性に対しても臨床的に意義のある改善がみられた。ベーチェット病患者に対するこれらの良好なアプレミラストの治療効果は、ベースライン時の患者背景や口腔潰瘍数などの疾患特性にかかわらず認められた。さらに、アプレミラストはベーチェット病患者でみられる他の症状を悪化させることもなく、プラセボ対照期でのアプレミラストの治療効果は最終投与 64 週時点まで維持され、全体としてアプレミラストによる臨床的に意義のあるベネフィットが示されたと考えられた。

ベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性は、アプレミラストが最大 64 週間投与された 318 名を対象に評価された。安全性のデータ量と解析内容はベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性プロファイルの特徴付ける上で十分であり、そのプロファイルは既知のアプレミラ

ストの安全性プロファイルと一致していた。アプレミラストの安全性プロファイルは、1年以上の長期の曝露でも許容可能であり、全般的に忍容性は良好であった。最も高頻度で発現した副作用は胃腸障害であり、具体的には下痢と悪心が多かった。これらの事象のほとんどの重症度は軽度又は中等度であり、中止に至ったケースは少なかった。また、これらの事象の多くは対症療法を必要とせず、アプレミラストを休薬することなく回復した。胃腸障害の有害事象は主にアプレミラスト投与開始後1週間以内に発現し、通常15日以内に回復した。

また、BCT-002試験には日本人患者が含まれており、日本人集団での有効性及び安全性は全体集団と同様であった。

以上、ベーチェット病による口腔潰瘍に対して、現在国内で承認されている高いエビデンスを有する治療法は存在しておらず、高いアンメット・メディカルニーズが存在している。このような医療実態の中、アプレミラストはベーチェット病による口腔潰瘍に対して有用な治療選択肢であることが示された。アプレミラスト 30 mg の1日2回投与で認められた良好なベネフィット/リスクプロファイルは「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」の効能又は効果での申請を支持するものであった。

## 5. 本承認申請の内容

今回、上述の臨床試験成績に基づき、以下の内容にて一変申請を行う。

### 【効能又は効果】

局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍

### 【用法及び用量】

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

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

## 6. 参考文献

- 稲葉 裕. ベーチェット病全国疫学調査－患者数の推計. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005a;89- 90.
- 稲葉 裕. ベーチェット病全国疫学調査－臨床疫学像. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成 16 年度総括・分担研究報告書. 2005b;91-4.
- Everklioglu C, Er H, Türköz Y, Cekmen M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm.* 2002;11(2):87-93.
- Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, Dammacco F. Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12. *Arthritis Rheum.* 1999;42(9):1967-74.
- Hamzaoui K, Hamza M, Ayed K. Production of TNF-alpha and IL-1 in active Behçet's disease. *J Rheumatol.* 1990;17(10):1428-9.
- Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, Bessioud M, Hamza M, Ayed K. Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(4):205-10.
- Hirohata S. Is the long-term use of systemic corticosteroids beneficial in the management of Behçet's syndrome? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006; 2(7):358-9.
- Ideguchi H, Suda A, Takeno M, Ueda A, Ohno S, Ishigatsubo Y. Behçet disease: evolution of clinical manifestations. *Medicine* 2011;90(2):125-32.
- Kim HJ, Bang D, Lee SH, Yang DS, Kim DH, Lee KH, et al. Behçet's syndrome in Korea: a look at the clinical picture. *Yonsei Med J.* 1988;29(1):72-8.
- Kobayashi T, Kishimoto M, Swearingen CJ, Filopoulos MT, Ohara Y, Tokuda Y, et al. Differences in clinical manifestations, treatment, and concordance rates with two major sets of criteria for Behçet's syndrome for patients in the US and Japan: data from a large, three-center cohort study. *Mod Rheumatol.* 2013;23(3):547-53.
- Kokturk A. Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behçet's disease. *Patholog Res Int.* 2012; Article ID 690390.
- Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, et al. Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):747-54.
- Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Gonçalves O, et al. Behçet's disease-a contemporary review. *J Autoimmun.* 2009;32(3-4):178-88.
- Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet.* 2010;42(8):703-6.
- Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol.* 1982;100(9):1455-8
- Remmers EF, Cosan F, Kirino Y, Ombrello MJ, Abaci N, Satorius C, et al. Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R/IL12RB2 regions associated with Behçet's disease. *Nat Genet.* 2010;42(8):698-702.
- Shimizu J, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, Ueda Y, Wakisaka S, et al. Excessive CD4+ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon- $\gamma$  in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Immunol.* 2012;168(1): 68-74.

Sugi-Ikai N1, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2- and interferon-gamma-producing T cells in patients with active Behçet's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(6):996-1004.

Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, Ombrello MJ, Kirino Y, Satorius C, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2017;49(3):438-43.

Turan B, Gallati H, Erdi H, Gürler A, Michel BA, Villiger PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997;24(1):128-32.

Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behçet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):4.

**TABLE OF CONTENTS**

1. 外国における使用状況等に関する資料.....2

## 1. 外国における使用状況等に関する資料

アプレミラストは2019年3月現在、米国、欧州を含む53カ国で承認されている。ベーチェット病による口腔潰瘍に係る効能・効果では、2019年7月に米国で承認されている。

米国添付文書（US Prescribing Information）及びその和訳を Section 1.1 に、欧州製品情報概要（EU Summary of Product Characteristics）及びその和訳を Section 1.2 に、企業中核データシート（Company Core Data Sheet）を Section 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 U.S. approval: 2014

### RECENT MAJOR CHANGES

Indications and Usage (1.3)	07/2019
Dosage and Administration (2.1)	07/2019
Warnings and Precautions (5.2, 5.3)	07/2019

### 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)
- Adult patients with oral ulcers associated with Behçet's Disease (1.3)

### 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

- **Diarrhea, Nausea, and Vomiting:** Consider OTEZLA dose reduction or suspension if patients develop severe diarrhea, nausea, or vomiting (5.1)
- **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 (5.2)
- **Weight Decrease:** Monitor weight regularly. If unexplained or clinically significant weight loss occurs, evaluate weight loss and consider discontinuation of OTEZLA (5.3)
- **Drug Interactions:** Use with strong cytochrome P450 enzyme inducers (e.g., rifampin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) is not recommended because loss of efficacy may occur (5.4, 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)
- **Behçet's Disease:** The most common adverse reactions (≥10%) are diarrhea, nausea, headache, and upper respiratory tract infection (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](http://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: 07/2019

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

1	INDICATIONS AND USAGE	8.4 Pediatric Use
	1.1 Psoriatic Arthritis	8.5 Geriatric Use
	1.2 Psoriasis	8.6 Renal Impairment
	1.3 Oral Ulcers Associated with Behçet's Disease	8.7 Hepatic Impairment
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION	10 OVERDOSAGE
	2.1 Dosage in Psoriatic Arthritis, Psoriasis, and Behçet's Disease	11 DESCRIPTION
	2.2 Dosage Adjustment in Patients with Severe Renal Impairment	12 CLINICAL PHARMACOLOGY
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS	12.1 Mechanism of Action
4	CONTRAINDICATIONS	12.3 Pharmacokinetics
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS	13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
	5.1 Diarrhea, Nausea, and Vomiting	13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
	5.2 Depression	14 CLINICAL STUDIES
	5.3 Weight Decrease	14.1 Psoriatic Arthritis
	5.4 Drug Interactions	14.2 Psoriasis
6	ADVERSE REACTIONS	14.3 Oral Ulcers Associated with Behçet's Disease
	6.1 Clinical Trials Experience	16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
7	DRUG INTERACTIONS	17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
	7.1 Strong CYP450 Inducers	
8	USE IN SPECIFIC POPULATIONS	
	8.1 Pregnancy	
	8.2 Lactation	

\*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.

#### 1.3 Oral Ulcers Associated with Behçet's Disease

OTEZLA is indicated for the treatment of adult patients with oral ulcers associated with Behçet's Disease.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 Dosage in Psoriatic Arthritis, Psoriasis, and Behçet's Disease

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 (CLcr) 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 Diarrhea, Nausea, and Vomiting

There have been postmarketing reports of severe diarrhea, nausea, and vomiting associated with the use of OTEZLA. Most events occurred within the first few weeks of treatment. In some cases, patients were hospitalized. Patients 65 years of age or older and patients taking medications that can lead to volume depletion or hypotension may be at a higher risk of complications from severe diarrhea, nausea, or vomiting. Monitor patients who are more susceptible to complications of diarrhea or vomiting. Patients who reduced dosage or discontinued OTEZLA generally improved quickly. Consider OTEZLA dose reduction or suspension if patients develop severe diarrhea, nausea, or vomiting.

### 5.2 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.

Behçet's disease: During the placebo-controlled period of the phase 3 study, 1% (1/104) of patients treated with OTEZLA reported depression/depressed mood compared to 1% (1/103) treated with placebo. None of these reports of depression was serious or led to study discontinuation. No instances of suicidal ideation or behavior were reported during the placebo-controlled period of the phase 3 study in patients treated with OTEZLA (0/104) or treated with placebo (0/103).

### 5.3 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.

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.

During the controlled period of the phase 3 study in Behçet's disease, weight decrease  $>5\%$  of body weight was reported in 4.9% (5/103) of subjects treated with OTEZLA 30 mg twice daily compared to 3.9% (4/102) patients 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 [see *Adverse Reactions (6.1)*].

### 5.4 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

The following adverse reactions are described elsewhere in the labeling:

- Diarrhea, Nausea, and Vomiting [see *Warnings and Precautions (5.1)*]
- Depression [see *Warnings and Precautions (5.2)*]
- Weight Decrease [see *Warnings and Precautions (5.3)*]
- Drug Interactions [see *Warnings and Precautions (5.4)*]

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials 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 ≥2% of Patients on Otezla 30 mg Twice Daily and ≥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)	Day 6 to Day 112 (N=490)	Day 1 to 5 (N=497)	Day 6 to Day 112 (N=493)
	n (%) <sup>c</sup>	n (%)	n (%)	n (%)
Diarrhea <sup>a</sup>	6 (1.2)	8 (1.6)	46 (9.3)	38 (7.7)
Nausea <sup>a</sup>	7 (1.4)	15 (3.1)	37 (7.4)	44 (8.9)
Headache <sup>a</sup>	9 (1.8)	11 (2.2)	24 (4.8)	29 (5.9)
Upper respiratory tract infection <sup>b</sup>	3 (0.6)	9 (1.8)	3 (0.6)	19 (3.9)
Vomiting <sup>a</sup>	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	16 (3.2)
Nasopharyngitis <sup>b</sup>	1 (0.2)	8 (1.6)	1 (0.2)	13 (2.6)
Abdominal pain upper <sup>b</sup>	0 (0.0)	1 (0.2)	3 (0.6)	10 (2.0)

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> Of the reported adverse drug reactions none were serious.

<sup>c</sup> 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  $\geq 1\%$  of Subjects on OTEZLA and With Greater Frequency Than in Subjects on Placebo; up to Day 112 (Week 16)**

<b>Preferred Term</b>	<b>Placebo (N=506) n (%)</b>	<b>OTEZLA 30 mg BID (N=920) n (%)</b>
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)
Decreased 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.

#### Behçet's Disease Clinical Trials

OTEZLA was evaluated in a Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled study (BCT-002) in adult patients with Behçet's Disease (BD) with active oral ulcers. A total of 207 patients 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)*]. After Week 12, all patients received treatment with OTEZLA 30 mg twice daily. Patients ranged in age from 19 to 72, with a mean age of 40 years.

Diarrhea, nausea, headache, and upper respiratory tract infection were the most commonly reported adverse reactions. The proportion of patients with BD who discontinued treatment due to any adverse reaction during the placebo-controlled period of the study, was 2.9% for patients treated with OTEZLA 30 mg twice daily and 4.9% for placebo-treated patients.

**Table 4: Adverse Reactions Reported in  $\geq 5\%$  of Patients on OTEZLA and with at least 1% Greater Frequency than Patients on Placebo; up to Week 12**

Preferred Term	Placebo (N=103) n (%)	OTEZLA 30 mg twice daily (N=104) n (%)
Diarrhea <sup>a</sup>	21 (20.4)	43 (41.3)
Nausea <sup>a</sup>	11 (10.7)	20 (19.2)
Headache	11 (10.7)	15 (14.4)
Upper respiratory tract infection	5 (4.9)	12 (11.5)
Abdominal pain upper	2 (1.9)	9 (8.7)
Vomiting <sup>a</sup>	2 (1.9)	9 (8.7)
Back pain	6 (5.8)	8 (7.7)
Viral upper respiratory tract infection	5 (4.9)	7 (6.7)
Arthralgia	3 (2.9)	6 (5.8)

<sup>a</sup> There were no serious adverse reactions of diarrhea, nausea or vomiting.

## 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 Exposure Registry

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

#### Risk Summary

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

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

#### Data

##### *Animal Data*

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

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

approximately 1.3-times the MRHD (10 mg/kg/day).

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

In a pre- and postnatal study in mice, apremilast was administered to pregnant female mice at doses of 10, 80, or 300 mg/kg/day from Day 6 of gestation through Day 20 of lactation, with weaning on Day 21. Dystocia, reduced viability, and reduced birth weights occurred at doses corresponding to  $\geq 4.0$ -times the MRHD (on an AUC basis at doses  $\geq 80$  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).

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There are no data on the presence of apremilast in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, apremilast was detected in the milk of lactating mice. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for OTEZLA and any potential adverse effects on the breastfed infant from OTEZLA or from the underlying maternal condition.

### Data

In mice, following a single oral administration of 10 mg/kg to dams on postpartum day 13, apremilast concentrations in milk were approximately 1.5-times that of simultaneously collected blood samples.

## 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  $\geq 65$  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  $\geq 65$  years of age and younger adult subjects  $< 65$  years of age in the clinical trials.

## 8.6 Renal Impairment

Apremilast pharmacokinetics were characterized in subjects with mild, moderate, and severe renal impairment as defined by a creatinine clearance of 60-89, 30-59, and less than 30 mL per minute, respectively, by the Cockcroft-Gault equation. While no dose adjustment is needed in patients with mild or moderate renal impairment, the dose of OTEZLA should be reduced to 30 mg once daily in patients with severe renal impairment [*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.

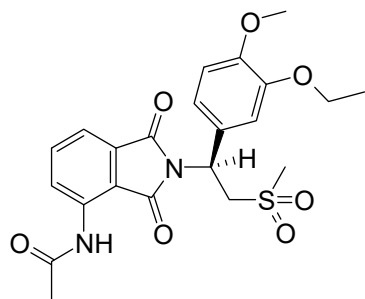
## 10 OVERDOSAGE

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-indol-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 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 (Vd) 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:** The pharmacokinetics of apremilast is not affected by mild or moderate renal impairment. In 8 subjects with severe renal impairment administered a single dose of 30 mg apremilast, the AUC and  $C_{max}$  of apremilast increased by approximately 88% and 42%, respectively [see *Dosage and Administration (2.2)* and *Use in Specific Populations (8.6)*].

**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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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  $C_{max}$  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  $\geq 1.8$ -times the MRHD ( $\geq 20$  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 multicenter, 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 ( $\geq 3$  swollen joints and  $\geq 3$  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 ( $\leq 25$  mg/week)], sulfasalazine [SSZ ( $\leq 2$  g/day)], leflunomide [LEF ( $\leq 20$  mg/day)], low dose oral corticosteroids (equivalent to  $\leq 10$  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 5](#) 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 5: 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 <sup>a</sup>	N=168	N=168	N=159	N=162	N=169	N=167
<b>ACR 20</b> Week 16	19%	38% <sup>b</sup>	19%	32% <sup>b</sup>	18%	41% <sup>b</sup>
<b>ACR 50</b> Week 16	6%	16%	5%	11%	8%	15%
<b>ACR 70</b> Week 16	1%	4%	1%	1%	2%	4%

<sup>a</sup> N is number of randomized and treated patients.

<sup>b</sup> 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 6](#)). Consistent results were observed in Studies PsA-2 and PsA-3.

**Table 6: 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 <sup>a</sup>		
Sample Size	166	164
Baseline	23	23
Mean Change at Week 16	-2	-7
Number of swollen joints <sup>b</sup>		
Sample Size	166	164
Baseline	13	13
Mean Change at Week 16	-2	-5
Patient's assessment of pain <sup>c</sup>		
Sample Size	165	159
Baseline	61	58
Mean Change at Week 16	-6	-14

Patient's global assessment of disease activity <sup>c</sup>		
Sample Size	165	159
Baseline	59	56
Mean Change at Week 16	-3	-10
Physician's global assessment of disease activity <sup>c</sup>		
Sample Size	158	159
Baseline	55	56
Mean Change at Week 16	-8	-19
HAQ-DI <sup>d</sup> score		
Sample Size	165	159
Baseline	1.2	1.2
Mean Change at Week 16	-0.09	-0.2
CRP <sup>e</sup>		
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.

<sup>a</sup> Scale 0-78.

<sup>b</sup> Scale 0-76.

<sup>c</sup> VAS=Visual Analog Scale; 0=best, 100=worst.

<sup>d</sup> 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.

<sup>e</sup> 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 ( $\geq 0.3$  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  $\geq 3$  (moderate or severe disease), Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score  $\geq 12$ , 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 7](#).

**Table 7: 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
<b>N<sup>a</sup></b>	<b>N=282</b>	<b>N=562</b>	<b>N=137</b>	<b>N=274</b>
<b>PASI<sup>b</sup> -75, n (%)</b>	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
<b>sPGA<sup>c</sup> of Clear or Almost Clear, n (%)</b>	11 (3.9)	122 (21.7)	6 (4.4)	56 (20.4)

<sup>a</sup> N is number of randomized and treated patients.

<sup>b</sup> PASI=Psoriasis Area and Severity Index.

<sup>c</sup> 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.

### 14.3 Oral Ulcers Associated with Behçet's Disease

A multicenter, randomized, placebo-controlled trial (BCT-002) enrolled a total of 207 adult patients with BD with active oral ulcers. Patients were previously treated with at least one nonbiologic BD medication and were candidates for systemic therapy. Patients met the International Study Group (ISG) Criteria for BD. Patients had at least 2 oral ulcers at screening and at least 2 oral ulcers at randomization and without currently active major organ involvement. Concomitant treatment for BD was not allowed.

Patients were randomized 1:1 to receive either OTEZLA 30 mg twice daily (n=104) or placebo (n=103) for 12 weeks. After Week 12, all patients received OTEZLA 30 mg twice daily.

Efficacy was assessed based on the number and pain of oral ulcers.

Patients ranged in age from 19 to 72, with a mean age of 40 years. The mean duration of BD was 6.84 years. All subjects had a history of recurrent oral ulcers that were currently active. Subjects had a history of skin lesions (98.6%), genital ulcers (90.3%), musculoskeletal manifestations (72.5%), ocular manifestations (17.4%), central nervous system (9.7%), gastrointestinal (GI) manifestations (9.2%) and vascular involvement (1.4%). The mean baseline oral ulcer counts were 4.2 and 3.9 in the OTEZLA and placebo groups, respectively.

#### Measures of Oral Ulcers

Improvements in measures of oral ulcers at Week 12 are presented in [Table 8](#).

**Table 8: Clinical Response of Oral Ulcers at Week 12 in the BCT-002 Study (ITT<sup>a</sup> Population)**

Endpoint	Placebo N=103	OTEZLA 30 mg twice daily N=104	Treatment Difference <sup>b</sup> (95% CI <sup>c</sup> )
Change <sup>d</sup> from baseline in the pain of oral ulcers as measured by VAS <sup>e</sup> at Week 12	-18.7	- 42.7	-24.1 (-32.4, -15.7)
Proportion <sup>f</sup> of subjects achieving oral ulcer complete response (oral ulcer-free) at Week 12	22.3%	52.9%	30.6% <sup>g</sup> (18.1%, 43.1%)
Proportion <sup>f</sup> of subjects achieving oral ulcer complete response (oral ulcer-free) by Week 6, and who remained oral ulcer-free for at least 6 additional weeks during the 12-week Placebo-controlled Treatment Phase	4.9%	29.8%	25.1% <sup>g</sup> (15.5%, 34.6%)

Daily average <sup>h,i</sup> number of oral ulcers during the 12-week Placebo-controlled Treatment Phase	2.6	1.5	-1.1 (-1.6, -0.7)
--	-----	-----	----------------------

<sup>a</sup> ITT=intent to treat.

<sup>b</sup> OTEZLA – Placebo.

<sup>c</sup> CI=confidence interval.

<sup>d</sup> Mean changes from baseline are least square means from mixed-effects model for repeated measures, adjusting for sex, region, and baseline pain of oral ulcers as measured by the visual analog scale.

<sup>e</sup> VAS=visual analog scale; 0=no pain, 100=worst possible pain.

<sup>f</sup> Patients for whom data are not available to determine response status are considered non-responders.

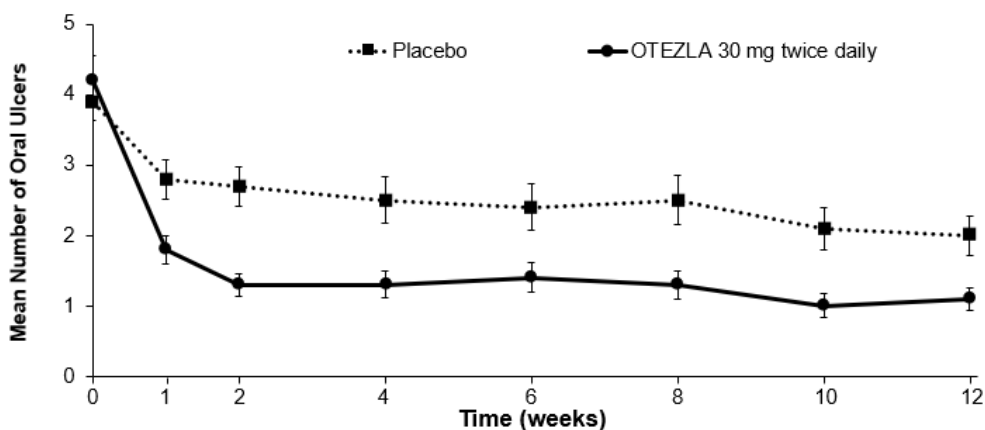
<sup>g</sup> Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the 4 strata of combined sex and region factors with the Cochran-Mantel-Haenszel weights.

<sup>h</sup> Mean daily averages are least squares means from analysis of covariance, after adjusting for sex, region, and baseline number of oral ulcers.

<sup>i</sup> Based on oral ulcer counts measured at baseline and at Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12.

Figure 1 displays the mean number of oral ulcers for each treatment group at each visit, while Figure 2 displays the mean oral ulcer pain on a visual analog scale for each treatment group at each visit.

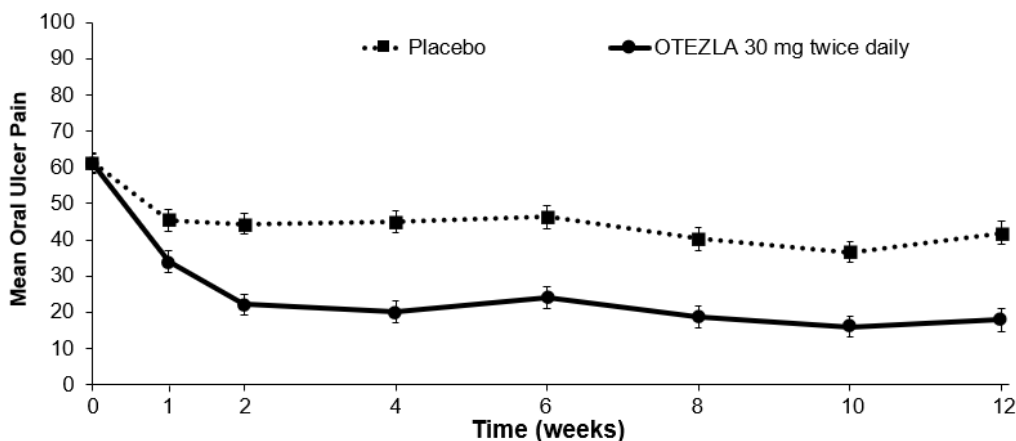
Figure 1: Mean ( $\pm$  SE) Number of Oral Ulcers by Time Point Through Week 12 (ITT Population)



Weeks	0	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n	103	98	97	93	91	86	83	82
OTEZLA 30 mg twice daily, n	104	101	101	101	98	94	94	97

ITT = intent-to-treat; SE = standard error.

**Figure 2: Mean ( $\pm$  SE) Oral Ulcer Pain on a Visual Analog Scale by Time Point Through Week 12 (ITT Population)**



Weeks	0	1	2	4	6	8	10	12
Placebo, n	101	95	96	91	90	85	82	81
OTEZLA 30 mg twice daily, n	102	95	97	99	97	92	93	95

ITT=intent-to-treat; SE=standard error.

Oral ulcer pain was assessed on a 100-mm Visual Analog Scale with 0 = no pain and 100 = worst possible pain. Mean baseline Visual Analog Scale pain scores were 61.2 and 60.8 in the OTEZLA 30 mg twice daily treatment group and placebo treatment group, respectively.

## 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 number
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

### • Diarrhea, Nausea, and Vomiting

Instruct patients to contact their healthcare provider if they experience severe diarrhea, nausea, or vomiting. Prescribers should advise patients of the potential complications of severe diarrhea, nausea, or vomiting. Consider OTEZLA dose reduction or suspension if patients develop severe diarrhea, nausea, or vomiting [see *Warnings and Precautions (5.1)*].

- **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 (5.2)*].

- **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 (5.3)*].

- **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 (5.4)*, *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)*].

- **Pregnancy**

Inform patients that there is a pregnancy registry for pregnant women who have taken OTEZLA during pregnancy. Advise patients to contact the registry at 1-877-311-8972 to enroll or visit <https://mothertobaby.org/ongoing-study/otezla/> [see *Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise pregnant women and females of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise females to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy.

Manufactured for: Celgene Corporation  
Summit, NJ 07901

OTEZLA® is a registered trademark of Celgene Corporation.

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

© 2014-2019 Celgene Corporation. All Rights Reserved.

APRPI.007 07/19

**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 (1.3)	2019 年 7 月
用法・用量 (2.1)	2019 年 7 月
警告及び使用上の注意 (5.2, 5.3)	2019 年 7 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～重症の局面型乾癬患者 (1.2)
- ・ ペーチェット病に関連する口腔潰瘍がある成人患者 (1.3)

-----**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**-----

- ・ **下痢、悪心及び嘔吐：**重度の下痢、悪心又は嘔吐が発現した場合は、OTEZLA の減量又は投与中断を考慮すること (5.1)
- ・ **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 (5.2)
- ・ **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 (5.3)
- ・ **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、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 (5.4, 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)
- ・ ペーチェット病：主な副作用 (≥10%) は、下痢、悪心、頭痛及び上気道感染である (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](http://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

2019 年 7 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

1.3 ペーチェット病に関連する口腔潰瘍

2 **用法・用量**

2.1 乾癬性関節炎、乾癬及びペーチェット病における投与量

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 下痢、悪心及び嘔吐

5.2 うつ病

5.3 体重減少

5.4 薬物相互作用

6 **副作用**

6.1 臨床試験における使用経験

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

14.3 ペーチェット病に関連する口腔潰瘍

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ません

---

7	薬物相互作用	い。
	7.1 強力な CYP450 誘発剤	
8	特別な集団への投与	
	8.1 妊娠	
	8.2 授乳	

---

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。

1.3 ベーチェット病に関連する口腔潰瘍

OTEZLA は、ベーチェット病に関連する口腔潰瘍がある成人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、乾癬及びベーチェット病における投与量

推奨する Day 1～Day 5 の OTEZLA の初期用量漸増法を表 1 に示す。5 日間の漸増期間後、Day 6 から維持用量として 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クリアランス（CLcr）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 下痢、悪心及び嘔吐

OTEZLA による重度の下痢、悪心及び嘔吐が市販後に報告されている。大部分は投与開始後数週間以内に発現している。場合によっては入院が必要であった。65 歳以上の患者や、体液量減少又は低血圧を生じる可能性がある薬剤を服用している患者は、重度の下痢、悪心又は嘔吐の発現リスクが高いと思われる。下痢又は嘔吐を合併しやすい患者はモニタリングすること。OTEZLA の減量又は投与中止後は一般に、急速な改善が認められている。重度の下痢、悪心又は嘔吐が認められた場合は、OTEZLA の減量又は投与中断を考慮すること。

#### 5.2 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例)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。

ベーチェット病：第III相試験のプラセボ対照期間中に、OTEZLAを投与した患者の1% (104例中1例)及びプラセボを投与した患者の1% (103例中1例)でうつ病/抑うつ気分が報告された。これらのうつ病の報告はいずれも重篤でなく、治験の中止にも至らなかった。第III相試験のプラセボ対照期間中に、OTEZLAを投与した患者(104例)及びプラセボを投与した患者(103例)で自殺念慮又は自殺行動の報告はなかった。

### 5.3 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。

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%の体重減少が、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例)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例)で認められた。

ベーチェット病を対象とした第III相試験の対照期間中に、OTEZLA 30 mgを1日2回投与した患者の4.9% (103例中5例)及びプラセボを投与した患者の3.9% (102例中4例)で5%を超える体重減少が報告された。

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 [副作用 (6.1) 参照]。

## 5.4 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

以下の副作用は本添付文書の他の項に記載されている。

- 下痢、悪心及び嘔吐〔警告及び使用上の注意 (5.1) 参照〕
- うつ病〔警告及び使用上の注意 (5.2) 参照〕
- 体重減少〔警告及び使用上の注意 (5.3) 参照〕
- 薬物相互作用〔警告及び使用上の注意 (5.4) 参照〕

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 (%) <sup>c</sup>	Day 6~Day 112 (N=490) n (%)	Day 1~5 (N=497) n (%)	Day 6~Day 112 (N=493) n (%)
下痢 <sup>a</sup>	6 (1.2)	8 (1.6)	46 (9.3)	38 (7.7)
悪心 <sup>a</sup>	7 (1.4)	15 (3.1)	37 (7.4)	44 (8.9)
頭痛 <sup>a</sup>	9 (1.8)	11 (2.2)	24 (4.8)	29 (5.9)
上気道感染 <sup>b</sup>	3 (0.6)	9 (1.8)	3 (0.6)	19 (3.9)
嘔吐 <sup>a</sup>	2 (0.4)	2 (0.4)	4 (0.8)	16 (3.2)
鼻咽頭炎 <sup>b</sup>	1 (0.2)	8 (1.6)	1 (0.2)	13 (2.6)
上腹部痛 <sup>b</sup>	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。

#### ベーチェット病における臨床試験

OTEZLA は、活動性口腔潰瘍を有するベーチェット病 (BD) 成人患者を対象とした第 III 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照試験 (BCT-002 試験) で評価された。207 例の被験者が 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けされた。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]。12 週以降、全被験者に OTEZLA 30 mg 1 日 2 回を投与した。被験者の年齢は 19~72 歳で、その平均値は 40 歳であった。

主な副作用は下痢、悪心、頭痛及び上気道感染であった。本試験のプラセボ対照期間中、副作用により投与を中止した BD 患者の割合は、OTEZLA 30 mg 1 日 2 回投与患者で 2.9%、プラセボ投与患者で 4.9%であった。

表 4： Week 12 までに OTEZLA 投与群の 5%以上で報告され、かつプラセボ群での発現率を 1%以上上回った副作用

基本語	プラセボ (N=103) n (%)	OTEZLA 30 mg 1日2回投与 (N=104) n (%)
下痢 <sup>a</sup>	21 (20.4)	43 (41.3)
悪心 <sup>a</sup>	11 (10.7)	20 (19.2)
頭痛	11 (10.7)	15 (14.4)
上気道感染	5 (4.9)	12 (11.5)
上腹部痛	2 (1.9)	9 (8.7)
嘔吐 <sup>a</sup>	2 (1.9)	9 (8.7)
背部痛	6 (5.8)	8 (7.7)
ウイルス性上気道感染	5 (4.9)	7 (6.7)
関節痛	3 (2.9)	6 (5.8)

a 重篤な下痢、悪心又は嘔吐の副作用は認められなかった。

## 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 に電話するか、又はウェブサイト (<https://mothertobaby.org/ongoing-study/otezla/>) で入手することができる。

#### リスクの要約

妊婦への OTEZLA の投与に関して得られている医薬品安全性監視データから、主な出生時欠損、流産又は母体や胎児での有害転帰などの薬剤関連リスクは確立されていないが、これらのデータは非常に少ない。動物の生殖試験で得られている所見に基づき、OTEZLA は胎児消失のリスクが高まる可能性がある。動物の胚・胎児発生毒性試験において、妊娠した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。妊娠した器官形成期のマウスに投与した場合、MRHD の 4.0 倍の曝露量までは、アプレミラストによる奇形の誘発はみられなかった (データ参照)。妊婦での副作用として胎児消失の潜在的なリスクがある。妊娠する可能性がある女性では服用中に妊娠しないよう計画すること。

適応対象集団での主な出生時欠損及び流産の背景リスクは不明である。妊娠では常に出生時欠損、流産、その他の有害転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に認識された妊娠中の主な出生時欠損及び流産の背景リスクはそれぞれ 2%~4%及び 15%~20%と推定される。

#### データ

##### 動物データ

胚・胎児発生毒性試験において、妊娠した器官形成期 (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 (曲線下面積 [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) では随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/日以上に相当の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。

マウスを用いた胚・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、マウスを用いて受胎能及び胚・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。

マウス及びサルでは、アプレミラストが胎盤を介して胎児組織中に分布した。

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。

## 8.2 授乳

### リスクの要約

アプレミラストのヒト母乳への移行、授乳中の乳児に及ぼす影響又は乳汁産生に及ぼす影響に関するデータはない。しかし、授乳中のマウスの母乳からアプレミラストが検出されている。動物の乳汁への移行が認められる薬剤は、ヒトの母乳へも移行すると考えられる。発育及び健康に対する授乳の利益とともに、母親での OTEZLA の臨床的な必要性、授乳中の乳児に対する OTEZLA もしくは母体の基礎症状による潜在的な有害作用を検討すること。

### データ

マウスの試験で、分娩 13 日後のマウスに 10 mg/kg を単回経口投与した時、乳汁中のアプレミラスト濃度は同時に採取した血液試料中の濃度の約 1.5 倍であった。

## 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 歳未満の非高齢者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 歳未満の非高齢者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、中等度及び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それぞれ 1 分あたり 60～89 mL、30～59 mL 及び <30 mL）におけるアプレミラストの薬物動態が明らかにされている。軽度又は中等度の腎機能障害患者では用量調節の必要はないが、重度の腎機能障害患者では、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。

## 1.2. 欧州添付文書の原文及び和訳

欧州製品情報概要（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 apremilast 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 populationsElderly 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 apremilast 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.

Diarrhoea, Nausea, and Vomiting

There have been post-marketing reports of severe diarrhoea, nausea, and vomiting associated with the use of Otezla. Most events occurred within the first few weeks of treatment. In some cases, patients were

hospitalized. Patients 65 years of age or older may be at a higher risk of complications. If patients develop severe diarrhoea, nausea, or vomiting, discontinuation of treatment with apremilast may be necessary.

#### Psychiatric disorders

Apremilast is associated with an increased risk of psychiatric disorders such as insomnia and depression. Instances of suicidal ideation and behaviour, including suicide, have been observed in patients with or without history of depression (see section 4.8). The risks and benefits of starting or continuing treatment with apremilast should be carefully assessed if patients report previous or existing psychiatric symptoms or if concomitant treatment with other medicinal products likely to cause psychiatric events is intended. Patients and caregivers should be instructed to notify the prescriber of any changes in behaviour or mood and of any suicidal ideation. If patients suffered from new or worsening psychiatric symptoms, or suicidal ideation or suicidal attempt is identified, it is recommended to discontinue treatment with apremilast.

#### Severe renal impairment

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

#### Underweight patients

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 salicylic 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 or negligible 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 psoriatic arthritis (PsA) and/or psoriasis (PSOR)**

<b>System Organ Class</b>	<b>Frequency</b>	<b>Adverse reaction</b>
Infections and infestations	Common	Bronchitis
		Upper respiratory tract infection
		Nasopharyngitis*
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite*
Psychiatric disorders	Common	Insomnia Depression
	Uncommon	Suicidal ideation and behaviour #
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
Uncommon	Gastrointestinal haemorrhage	
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

# In clinical studies and post-marketing experience, uncommon cases of suicidal ideation and behaviour, were reported, while completed suicide was reported post-marketing. Patients and caregivers should be instructed to notify the prescriber of any suicidal ideation (see also section 4.4).

#### 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.

### Special populations

#### Elderly patients

From post-marketing experience, elderly patients  $\geq 65$  years of age may be at a higher risk of complications of severe diarrhea, nausea and vomiting (see section 4.4).

### 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 Yellow Card Scheme Website:

[www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store for United Kingdom and Freepost, Pharmacovigilance Section, Health Products Regulatory Authority, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, Ireland. Tel: +353 1 6764971; website: [www.hpra.ie](http://www.hpra.ie); email: [medsafety@hpra.ie](mailto:medsafety@hpra.ie) for Ireland.

## **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- $\alpha$ , 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.

#### Pharmacodynamic effects

In clinical studies in patients with psoriatic arthritis, apremilast significantly modulated, but did not fully inhibit, plasma protein levels of IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3, and TNF- $\alpha$ . 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 ( $\geq 3$  swollen joints and  $\geq 3$  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,  $\leq 25$  mg/week, 54.5%), sulfasalazine (SSZ,  $\leq 2$  g/day, 9.0%), and leflunomide (LEF;  $\leq 20$  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).

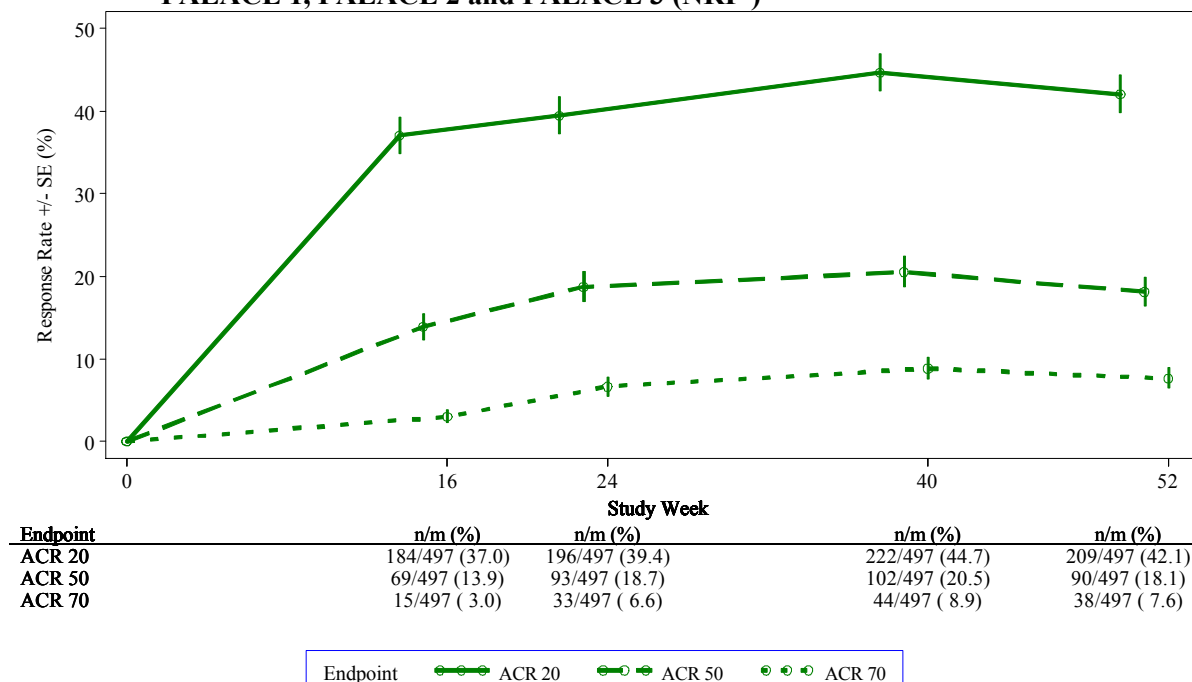
**Table 3. Proportion of patients with ACR responses in studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3 and pooled studies at Week 16**

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

\*p  $\leq 0.01$  for apremilast vs. placebo.

\*\*p  $\leq 0.001$  for apremilast vs. placebo

<sup>a</sup>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  $p \leq 0.0004$ , p-value  $\leq 0.0017$ , 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  $\geq 12$ , static Physician Global Assessment (sPGA) of  $\geq 3$  (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, LOCFb)**

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

<sup>a</sup> FAS = Full Analysis Set

<sup>b</sup> LOCF= Last Observation Carried forward

<sup>c</sup> PASI = Psoriasis Area and Severity Index

<sup>d</sup> sPGA = Static Physician Global Assessment

<sup>e</sup> BSA = Body Surface Area

<sup>f</sup> VAS = Visual Analog Scale; 0 = best, 100 = worst

<sup>g</sup> DLQI = Dermatology Life Quality Index; 0 = best, 30 = worst

<sup>h</sup> 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**

	<b>Time Point</b>	<b>ESTEEM 1</b>	<b>ESTEEM 2</b>
		<b>Patients who achieved PASI-75 at Week 32</b>	<b>Patients who achieved PASI-50 at Week 32</b>
<b>Percent Change in PASI from baseline, mean (%) ± SD<sup>a</sup></b>	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
<b>Change in DLQI from baseline, mean± SD<sup>a</sup></b>	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
<b>Proportion of subjects with</b>	Week 16	40/48 (83.3)	21/37 (56.8)
	Week 32	39/48 (81.3)	27/37 (73.0)

	<b><u>Time Point</u></b>	<b><u>ESTEEM 1</u></b>	<b><u>ESTEEM 2</u></b>
		<b><u>Patients who achieved PASI-75 at Week 32</u></b>	<b><u>Patients who achieved PASI-50 at Week 32</u></b>
	Week 52	35/48 (72.9)	20/37 (54.1)

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup>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 ( $\geq 3$ ), 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 (Vd) 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 m<sup>2</sup> or CLcr < 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  $\geq 80$  mg/kg/day ( $\geq 4.0$ -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 B.V.

Winthontlaan 6 N

3526 KV Utrecht

Netherlands

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/14/981/001

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 15 January 2015

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

18/10/2018

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

▼ 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 30 mg film-coated tablets

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 30 mg of apremilast.

### Excipient(s) with known effect

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).

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 apremilast 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 apremilast 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.

##### Diarrhoea, Nausea, and Vomiting

There have been post-marketing reports of severe diarrhoea, nausea, and vomiting associated with the use of Otezla. Most events occurred within the first few weeks of treatment. In some cases, patients were hospitalized. Patients 65 years of age or older may be at a higher risk of complications. If patients develop severe diarrhoea, nausea, or vomiting, discontinuation of treatment with apremilast may be necessary.

##### Psychiatric disorders

Apremilast is associated with an increased risk of psychiatric disorders such as insomnia and depression. Instances of suicidal ideation and behaviour, including suicide, have been observed in patients with or without history of depression (see section 4.8). The risks and benefits of starting or continuing treatment with

apremilast should be carefully assessed if patients report previous or existing psychiatric symptoms or if concomitant treatment with other medicinal products likely to cause psychiatric events is intended. Patients and caregivers should be instructed to notify the prescriber of any changes in behaviour or mood and of any suicidal ideation. If patients suffered from new or worsening psychiatric symptoms, or suicidal ideation or suicidal attempt is identified, it is recommended to discontinue treatment with apremilast.

#### Severe renal impairment

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

#### Underweight patients

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 salicylic 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 or negligible 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 psoriatic arthritis (PsA) and/or psoriasis (PSOR)**

<b>System Organ Class</b>	<b>Frequency</b>	<b>Adverse reaction</b>
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 Depression
	Uncommon	Suicidal ideation and behaviour #
Nervous system disorders	Common	Migraine*
		Tension headache*
		Headache*

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	Common	Cough
Gastrointestinal disorders	Very Common	Diarrhoea*
		Nausea*
	Common	Vomiting*
		Dyspepsia
		Frequent bowel movements
		Upper abdominal pain *
	Uncommon	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

# In clinical studies and post-marketing experience, uncommon cases of suicidal ideation and behaviour, were reported, while completed suicide was reported post-marketing. Patients and caregivers should be instructed to notify the prescriber of any suicidal ideation (see also section 4.4).

#### 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.

### Special populations

#### Elderly patients

From post-marketing experience, elderly patients  $\geq 65$  years of age may be at a higher risk of complications of severe diarrhea, nausea and vomiting (see section 4.4).

#### 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 Yellow Card Scheme Website:

[www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store for United Kingdom and Freepost, Pharmacovigilance Section, Health Products Regulatory Authority, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, Ireland. Tel: +353 1 6764971; website: [www.hpra.ie](http://www.hpra.ie); email: [medsafety@hpra.ie](mailto:medsafety@hpra.ie) for Ireland.

## **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- $\alpha$ , 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.

#### Pharmacodynamic effects

In clinical studies in patients with psoriatic arthritis, apremilast significantly modulated, but did not fully inhibit, plasma protein levels of IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3, and TNF- $\alpha$ . 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 ( $\geq 3$  swollen joints and  $\geq 3$  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,  $\leq 25$  mg/week, 54.5%), sulfasalazine (SSZ,  $\leq 2$  g/day, 9.0%), and leflunomide (LEF;  $\leq 20$  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).

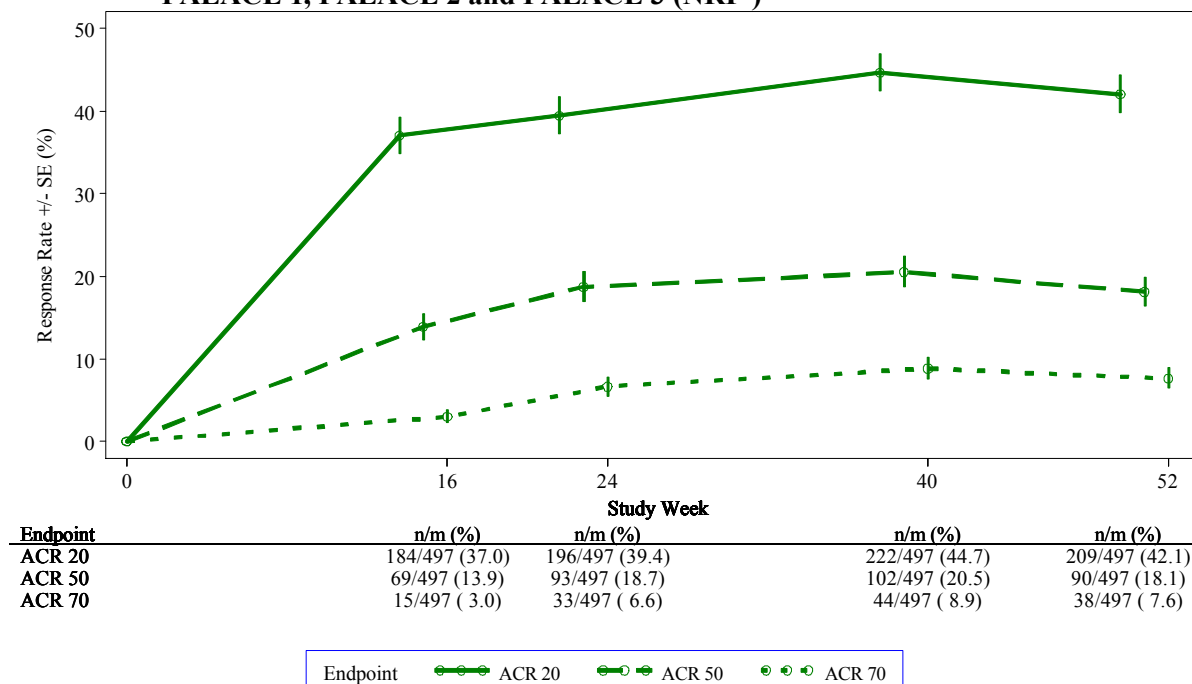
**Table 3. Proportion of patients with ACR responses in studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3 and pooled studies at Week 16**

N <sup>a</sup>	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		POOLED	
	Placebo	Apremilast	Placebo	Apremilast	Placebo	Apremilast	Placebo	Apremilast
	+/- DMARDs N=168	30 mg BID +/- DMARDs N=168	+/- DMARDs N=159	30 mg BID +/- DMARDs N=162	+/- DMARDs N=169	30 mg BID +/- DMARDs N=167	+/- DMARDs N=496	30 mg BID +/- DMARDs N=497
ACR 20 <sup>a</sup>								
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

<sup>a</sup>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  $p \leq 0.0004$ , p-value  $\leq 0.0017$ , 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  $\geq 12$ , static Physician Global Assessment (sPGA) of  $\geq 3$  (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, LOCFb)**

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

<sup>a</sup> FAS = Full Analysis Set

<sup>b</sup> LOCF= Last Observation Carried forward

<sup>c</sup> PASI = Psoriasis Area and Severity Index

<sup>d</sup> sPGA = Static Physician Global Assessment

<sup>e</sup> BSA = Body Surface Area

<sup>f</sup> VAS = Visual Analog Scale; 0 = best, 100 = worst

<sup>g</sup> DLQI = Dermatology Life Quality Index; 0 = best, 30 = worst

<sup>h</sup> 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**

	<b>Time Point</b>	<b>ESTEEM 1</b>	<b>ESTEEM 2</b>
		<b>Patients who achieved PASI-75 at Week 32</b>	<b>Patients who achieved PASI-50 at Week 32</b>
<b>Percent Change in PASI from baseline, mean (%) ± SD<sup>a</sup></b>	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
<b>Change in DLQI from baseline, mean± SD<sup>a</sup></b>	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

	<b>Time Point</b>	<b>ESTEEM 1</b>	<b>ESTEEM 2</b>
		<b>Patients who achieved PASI-75 at Week 32</b>	<b>Patients who achieved PASI-50 at Week 32</b>
<b>Proportion of subjects with Scalp Psoriasis PGA (ScPGA) 0 or 1, n/N (%)<sup>b</sup></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)

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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 ( $\geq 3$ ), 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 (Vd) 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<sub>50</sub>>50µM), however clinically relevant drug interactions mediated via P-gp are not expected to occur.

*In vitro*, apremilast has little to no inhibitory effect (IC<sub>50</sub>>10µM) 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<sub>max</sub> 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 m<sup>2</sup> or CL<sub>cr</sub> < 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<sub>max</sub> 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  $\geq 80$  mg/kg/day ( $\geq 4.0$ -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 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**

PVC/ aluminium foil blisters containing 14 film- coated tablets, in pack sizes of 56 tablets (30 mg) and 168 tablets (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 B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Netherlands

## **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/14/981/002  
EU/1/14/981/003

**9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 15 January 2015

**10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

18/10/2018

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

**ANNEX II**

- A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

**A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

Name and address of the manufacturer responsible for batch release

Celgene Europe Limited  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
Middlesex  
UB11 1DB  
United Kingdom

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Netherlands

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

**B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

• **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

• **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

**ANNEX III**  
**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

**A. LABELLING**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**Wallet card containing 2-week treatment initiation pack**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Otezla 10 mg film-coated tablets  
Otezla 20 mg film-coated tablets  
Otezla 30 mg film-coated tablets  
apremilast

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each film-coated tablet contains 10 mg, 20 mg or 30 mg of apremilast.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contains lactose. See package leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablets  
Treatment initiation pack  
4 film-coated tablets of 10 mg  
4 film-coated tablets of 20 mg  
19 film-coated tablets of 30 mg

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.

For oral use.

Week 1

Week 2

Day 1 - Day 7

Day 8 - Day 14

*Sun as symbol for morning dose*

*Moon as symbol for evening dose*

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Do not store above 30°C.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Netherlands

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/14/981/001

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

Refer to the wallet card for daily dose

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Otezla 10 mg  
Otezla 20 mg  
Otezla 30 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2 D bar code carrying the unique identifier

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**Blister (Particulars printed directly onto the wallet card with the blank blister sealed inside)**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Otezla 10 mg tablets  
Otezla 20 mg tablets  
Otezla 30 mg tablets

apremilast

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Celgene

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**

**Carton**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Otezla 30 mg film-coated tablets  
apremilast

**2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)**

Each film-coated tablet contains 30 mg of apremilast.

**3. LIST OF EXCIPIENTS**

Contains lactose. See leaflet for further information.

**4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS**

Film-coated tablets  
56 film-coated tablets  
168 film-coated tablets

**5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION**

Read the package leaflet before use.  
For oral use.

**6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN**

Keep out of the sight and reach of children.

**7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**

**8. EXPIRY DATE**

EXP

**9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS**

Do not store above 30°C.

**10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**

**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Netherlands

**12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/14/981/002  
EU/1/14/981/003

**13. BATCH NUMBER**

Lot

**14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY**

Medicinal product subject to medical prescription.

**15. INSTRUCTIONS ON USE**

**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Otezla 30 mg

**17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE**

2 D bar code carrying the unique identifier

**18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS**

**BLISTER**

**1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Otezla 30 mg tablets  
apremilast

**2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Celgene

**3. EXPIRY DATE**

EXP

**4. BATCH NUMBER**

Lot

**5. OTHER**

**B. PACKAGE LEAFLET**

## Package leaflet: Information for the patient

**Otezla 10 mg film-coated tablets**  
**Otezla 20 mg film-coated tablets**  
**Otezla 30 mg film-coated tablets**  
Apremilast

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.**

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

### What is in this leaflet

1. What Otezla is and what it is used for
2. What you need to know before you take Otezla
3. How to take Otezla
4. Possible side effects
5. How to store Otezla
6. Contents of the pack and other information

### 1. What Otezla is and what it is used for

#### What Otezla is

Otezla contains the active substance 'apremilast'. This belongs to a group of medicines called phosphodiesterase 4 inhibitors, which help to reduce inflammation.

#### What Otezla is used for

Otezla is used to treat adults with the following conditions:

- **Psoriatic arthritis** - if you cannot use another type of medicine called 'Disease-Modifying Antirheumatic Drugs' (DMARDs) or when you have tried one of these medicines and it did not work.
- **Moderate to severe plaque psoriasis** - if you cannot use one of the following treatments or when you have tried one of these treatments and it did not work:
  - phototherapy - a treatment where certain areas of skin are exposed to ultraviolet light
  - systemic therapy - a treatment that affects the entire body rather than just one local area, such as 'ciclosporin' or 'methotrexate'.

#### What psoriatic arthritis is

Psoriatic arthritis is an inflammatory disease of the joints, usually accompanied by psoriasis, an inflammatory disease of the skin.

#### What plaque psoriasis is

Psoriasis is an inflammatory disease of the skin, which can cause red, scaly, thick, itchy, painful patches on your skin and can also affect your scalp and nails.

### **How Otezla works**

Psoriatic arthritis and psoriasis are usually lifelong conditions and there is currently no cure. Otezla works by reducing the activity of an enzyme in the body called ‘phosphodiesterase 4’, which is involved in the process of inflammation. By reducing the activity of this enzyme, Otezla can help to control the inflammation associated with psoriatic arthritis and psoriasis, and thereby reduce the signs and symptoms of these conditions.

In psoriatic arthritis, treatment with Otezla results in an improvement in swollen and painful joints, and can improve your general physical function.

In psoriasis, treatment with Otezla results in a reduction in psoriatic skin plaques and other signs and symptoms of the disease.

Otezla has also been shown to improve the quality of life in patients with psoriasis or psoriatic arthritis. This means that the impact of your condition on daily activities, relationships and other factors should be less than it was before.

## **2. What you need to know before you take Otezla**

### **Do not take Otezla:**

- if you are allergic to apremilast or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).
- if you are pregnant or think you may be pregnant.

### **Warnings and precautions**

Talk to your doctor or pharmacist before taking Otezla.

#### Symptoms you should be aware of

If your doctor considers you to be underweight, and you observe an unintentional loss of body weight while being treated with Otezla, you should talk to your doctor.

If you have severe kidney problems then the recommended dose of Otezla is 30 mg **once a day (morning dose)**. Your doctor will talk to you about how to increase your dose when you first start taking Otezla.

Before starting treatment with Otezla, inform your doctor if you are suffering from symptoms of worsening depression with suicidal thinking or behaviour especially if you take any additional medicines since some of those could increase the probability of these side effects. You or your caregiver should also immediately inform your doctor of any changes in behaviour or mood and of any suicidal thoughts you may have. You may also experience sleeplessness, or depressive mood.

If you experience severe diarrhoea, nausea, or vomiting, you should talk to your doctor.

### **Children and adolescents**

Otezla has not been studied in children and adolescents, therefore it is not recommended for use in children and adolescents aged 17 years and under.

### **Other medicines and Otezla**

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines obtained without a prescription and herbal medicines. This is because Otezla can affect the way some other medicines work. Also some other medicines can affect the way Otezla works.

In particular, tell your doctor or pharmacist before taking Otezla if you are taking any of the following medicines:

- rifampicin – an antibiotic used for tuberculosis
- phenytoin, phenobarbital and carbamazepine - medicines used in the treatment of seizures or epilepsy
- St John’s Wort – a herbal medicine for mild anxiety and depression.

**Pregnancy and breast-feeding**

There is little information about the effects of Otezla in pregnancy. You should not become pregnant while taking this medicine and should use an effective method of contraception during treatment with Otezla. It is not known if this medicine passes into human milk. You should not use Otezla while breast-feeding.

Tell your doctor if you think you may be pregnant or are planning to have a baby, or if you are breast-feeding or intend to breast-feed.

**Driving and using machines**

Otezla has no effect on the ability to drive and use machines.

**Otezla contains lactose**

Otezla contains lactose (a type of sugar). If you have been told by your doctor that you cannot tolerate or digest some sugars, talk to your doctor before taking this medicine.

**3. How to take Otezla**

Always take this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

**How much to take**

- When you first start taking Otezla, you will receive a ‘treatment initiation pack’ which contains all the doses as listed in the table below.
- The ‘treatment initiation pack’ is clearly labelled to make sure you take the correct tablet at the correct time.
- Your treatment will start at a lower dose and will gradually be increased over the first 6 days of treatment.
- The ‘treatment initiation pack’ will also contain enough tablets for another 8 days at the recommended dose (Days 7 to 14).
- The recommended dose of Otezla is 30 mg twice a day after the titration phase is complete - one 30 mg dose in the morning and one 30 mg dose in the evening, approximately 12 hours apart, with or without food.
- This is a total daily dose of 60 mg. By the end of Day 6 you will have reached this recommended dose.
- Once the recommended dose has been reached, you will only get the 30 mg tablet strength in your prescribed packs. You will only ever need to go through this stage of gradually increasing your dose once even if you re-start treatment.

Day	Morning Dose	Evening Dose	Total Daily Dose
Day 1	10 mg (pink)	<b>Do not take a dose</b>	10 mg
Day 2	10 mg (pink)	10 mg (pink)	20 mg
Day 3	10 mg (pink)	20 mg (brown)	30 mg
Day 4	20 mg (brown)	20 mg (brown)	40 mg
Day 5	20 mg (brown)	30 mg (beige)	50 mg
Day 6 onwards	30 mg (beige)	30 mg (beige)	60 mg

**People with kidney problems**

If you have severe kidney problems then the recommended dose of Otezla is 30 mg **once a day (morning dose)**. Your doctor will talk to you about how to increase your dose when you first start taking Otezla.

### **How and when to take Otezla**

- Swallow the tablets whole, preferably with water.
- You can take the tablets either with or without food.
- Take Otezla at about the same time each day, one tablet in the morning and one tablet in the evening.
- If your condition has not improved after six months of treatment, you should talk to your doctor.

### **If you take more Otezla than you should**

If you take more Otezla than you should, talk to a doctor or go to a hospital straight away. Take the medicine pack and this leaflet with you.

### **If you forget to take Otezla**

- If you miss a dose of Otezla, take it as soon as you remember. If it is close to the time for your next dose, just skip the missed dose. Take the next dose at your regular time.
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

### **If you stop taking Otezla**

- You should continue taking Otezla until your doctor tells you to stop.
- Do not stop taking Otezla without talking to your doctor first.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

## **4. Possible side effects**

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Some side effects could be serious. Uncommon instances of suicidal thinking and behaviour (including suicide) were reported. Please notify your doctor immediately of any feelings of depression, suicidal thoughts or suicidal behaviour you may have. You may also experience sleeplessness (common), or depressive mood (common).

### **Very common side effects** (may affect more than 1 in 10 people)

- diarrhoea
- nausea

### **Common side effects** (may affect up to 1 in 10 people)

- cough
- back pain
- vomiting
- feeling tired
- stomach pain
- loss of appetite
- frequent bowel movements
- difficulty sleeping (insomnia)
- indigestion or heartburn
- headaches, migraines or tension headaches
- upper respiratory tract infections such as cold, runny nose, sinus infection
- inflammation and swelling of the tubes in your lungs (bronchitis)
- common cold (nasopharyngitis)
- depression

**Uncommon side effects** (may affect up to 1 in 100 people)

- rash
- weight loss
- allergic reaction
- bleeding in the bowel or in the stomach
- suicidal ideation or behaviour

If you are 65 years of age or older, you might have higher risk of complications of severe diarrhea, nausea and vomiting.

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

**Reporting of side effects**

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the Yellow Card Scheme

Website: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard) or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store for United Kingdom and Freepost, Pharmacovigilance Section, Health Products Regulatory Authority, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, Ireland. Tel: +353 1 6764971; website: [www.hpra.ie](http://www.hpra.ie); email: [medsafety@hpra.ie](mailto:medsafety@hpra.ie) for Ireland. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

**5. How to store Otezla**

- Keep this medicine out of the sight and reach of children.
- Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the blister and carton after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.
- Do not store above 30°C.
- Do not use this medicine if you notice any damage or signs of tampering to the medicine packaging.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

**6. Contents of the pack and other information**

**What Otezla contains**

- The active substance is apremilast.
- 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.
  
- The other ingredients in the tablet core are microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium and magnesium stearate.
- The film-coating contains polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), - macrogol, talc, iron oxide red (E172).
- The 20 mg film-coated tablet also contains iron oxide yellow (E172).
- The 30 mg film-coated tablet also contains iron oxide yellow (E172) and iron oxide black (E172).

**What Otezla looks like and contents of the pack**

The Otezla 10 mg film-coated tablet is a pink, diamond shaped film-coated tablet with “APR” engraved on one side and “10” on the opposite side.

The Otezla 20 mg film-coated tablet is a brown, diamond shaped film-coated tablet with “APR” engraved on one side and “20” on the opposite side.

The Otezla 30 mg film-coated tablet is a beige, diamond shaped film-coated tablet with “APR” engraved on one side and “30” on the opposite side.

#### Pack sizes

- The treatment initiation pack is a folding wallet containing 27 tablets: 4 x 10 mg tablets, 4 x 20 mg tablets and 19 x 30 mg tablets.
- The one-month standard pack contains 56 x 30 mg tablets.
- The three-month standard pack contains 168 x 30 mg tablets.

#### **Marketing Authorisation Holder**

Celgene Europe B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Netherlands

#### **Manufacturer**

Celgene Distribution B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Netherlands

Celgene Europe Ltd.  
1 Longwalk Road  
Stockley Park  
Uxbridge  
UB11 1DB  
United Kingdom

**This leaflet was last revised in 10/2018**

#### **Other sources of information**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site:  
<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

アプレミラストの推奨用量は朝夕 1 日 2 回 30 mg 経口投与であり、投与間隔はおよそ 12 時間とし、食事に関する制約はない。初回投与時には下記の表 1 に示すスケジュールに従って漸増する必要がある。初回投与時に漸増投与を行った後は、再度漸増段階を経る必要はない。

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、アプレミラスト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。

## 下痢、悪心及び嘔吐

OTEZLA による重度の下痢、悪心及び嘔吐が市販後に報告されている。大部分は投与開始後数週間以内に発現している。場合によっては入院が必要であった。65 歳以上の患者は発現リスクが高いと思われる。重度の下痢、悪心又は嘔吐が認められた場合は、アプレミラストの投与中止が必要となることもある。

## 精神障害

アプレミラストでは不眠症やうつ病などの精神障害を伴うことがある。自殺念慮や、自殺などの行為がうつ病の既往歴の有無にかかわらず認められている（4.8 項参照）。精神症状の既往歴や現病歴を有する患者や、精神障害を起こすおそれのある他の薬剤の併用が予定される患者では、アプレミラストによる治療を開始又は継続するリスクとベネフィットについて慎重に検討すること。患者及び介護者に対し、行動や気分になんらかの変化が認められた場合や自殺念慮が現れた場合には、処方者に連絡するよう指示すること。患者に精神障害の新たな発現や悪化、あるいは自殺念慮や自殺行為が認められた場合は、アプレミラストの投与を中止することが推奨される。

## 重度の腎機能障害

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）。

## 低体重患者

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<sub>max</sub>）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有する経口避妊薬との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ほとんど影響を及ぼさない。

#### 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／乾癬治療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 うつ病
	低頻度	自殺念慮及び自殺行為#
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

器官別大分類	頻度	副作用
		上腹部痛 *
		胃食道逆流性疾患
	低頻度	消化管出血
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

# 臨床試験及び市販後成績において自殺念慮及び行為が低頻度に報告されており、市販後に自殺既遂が報告されている。なんらかの自殺念慮があれば処方者に連絡するよう、患者及び介護者に指示すること（4.4 項参照）。

### 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。

## 特殊な患者集団

### 高齢患者

市販後実績から、65 歳以上の高齢患者では重度の下痢、悪心及び嘔吐の発現リスクが高いと思われる（4.4 項参照）。

### 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、下記に示す Yellow Card Scheme Website 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。  
www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store for United Kingdom and Freepost, Pharmacovigilance Section, Health Products Regulatory Authority, Earlsfort Centre, Earlsfort Terrace, Dublin 2, Ireland. Tel: +353 1 6764971; website: www.hpra.ie; email: medsafty@hpra.ie for Ireland.

## 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

### 5.1. 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- $\alpha$ 、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 $\alpha$ 、IL-6、IL-8、MCP-1、MIP-1 $\beta$ 、MMP-3及びTNF- $\alpha$ 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  $\geq 3$  及び圧痛関節  $\geq 3$ ）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、 $\leq 25$  mg/週、54.5%）、スルファサラジン（SSZ、 $\leq 2$  g/日、9.0%）及びレフルノミド（LEF、 $\leq 20$  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 mg 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)

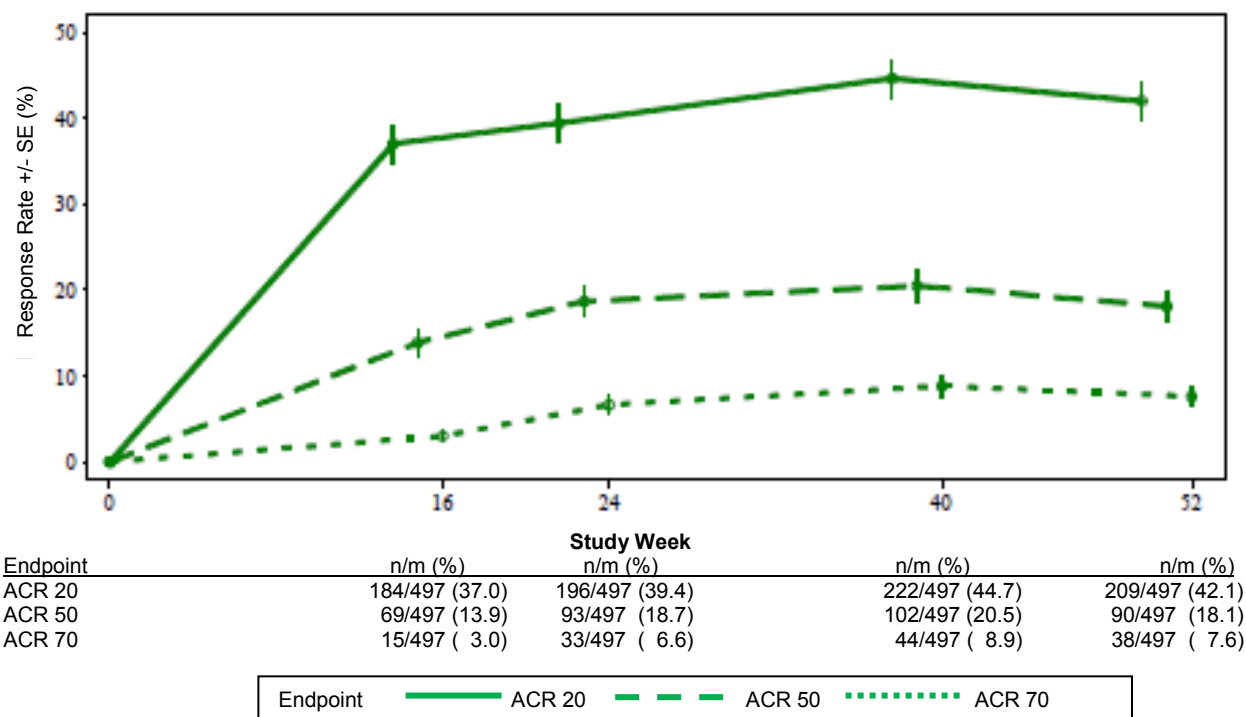
	PALACE 1 試験		PALACE 2 試験		PALACE 3 試験		併合集計	
	プラセボ +/- DMARDs N=168	アプレミ ラスト 30 mg BID +/- DMARDs N=168	プラセボ +/- DMARDs N=159	アプレミ ラスト 30 mg BID +/- DMARDs N=162	プラセボ +/- DMARDs N=169	アプレミ ラスト 30 mg BID +/- DMARDs N=167	プラセボ +/- DMARDs N=496	アプレミ ラスト 30 mg BID +/- DMARDs N=497
ACR 20 <sup>a</sup>								
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 ≤ 0.01

\*\* アプレミラスト vs. プラセボ p ≤ 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での 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も大きな改善が認められた (それぞれ、名目上の p 値 :  $p \leq 0.0004$ 、 $p \leq 0.0017$ )。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  $\geq 12$ 、静的医師全般評価 (static Physician Global Assessment : sPGA)  $\geq 3$  (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 スコアの 75%以上の減少 (PASI-75) に達した患者 (ESTEEM 1 試験) 又は PASI スコアの 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製剤の使用は、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<sup>a</sup>、LOCF<sup>b</sup>)

	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 <sup>c</sup> 75, n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
sPGA <sup>d</sup> 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 <sup>e</sup> 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 <sup>f</sup> 変化(mm)	- 7.3	- 31.5	- 12.2	- 33.5
平均± SD	± 27.08	± 32.43	± 30.94	± 35.46
DLQI <sup>g</sup> 変化	- 2.1	- 6.6	-2.8	-6.7
平均± SD	± 5.69	± 6.66	± 7.22	± 6.95
SF-36 MCS <sup>h</sup> 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 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 (%) <sup>b</sup>	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 ( $\geq 3$ ) 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。

## 5.2. 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、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。

### 5.3. 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/日以上（臨床曝露量の 4.0 倍以上）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

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 B.V.  
Winthontlaan 6 N  
3526 KV Utrecht  
Netherlands

## 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

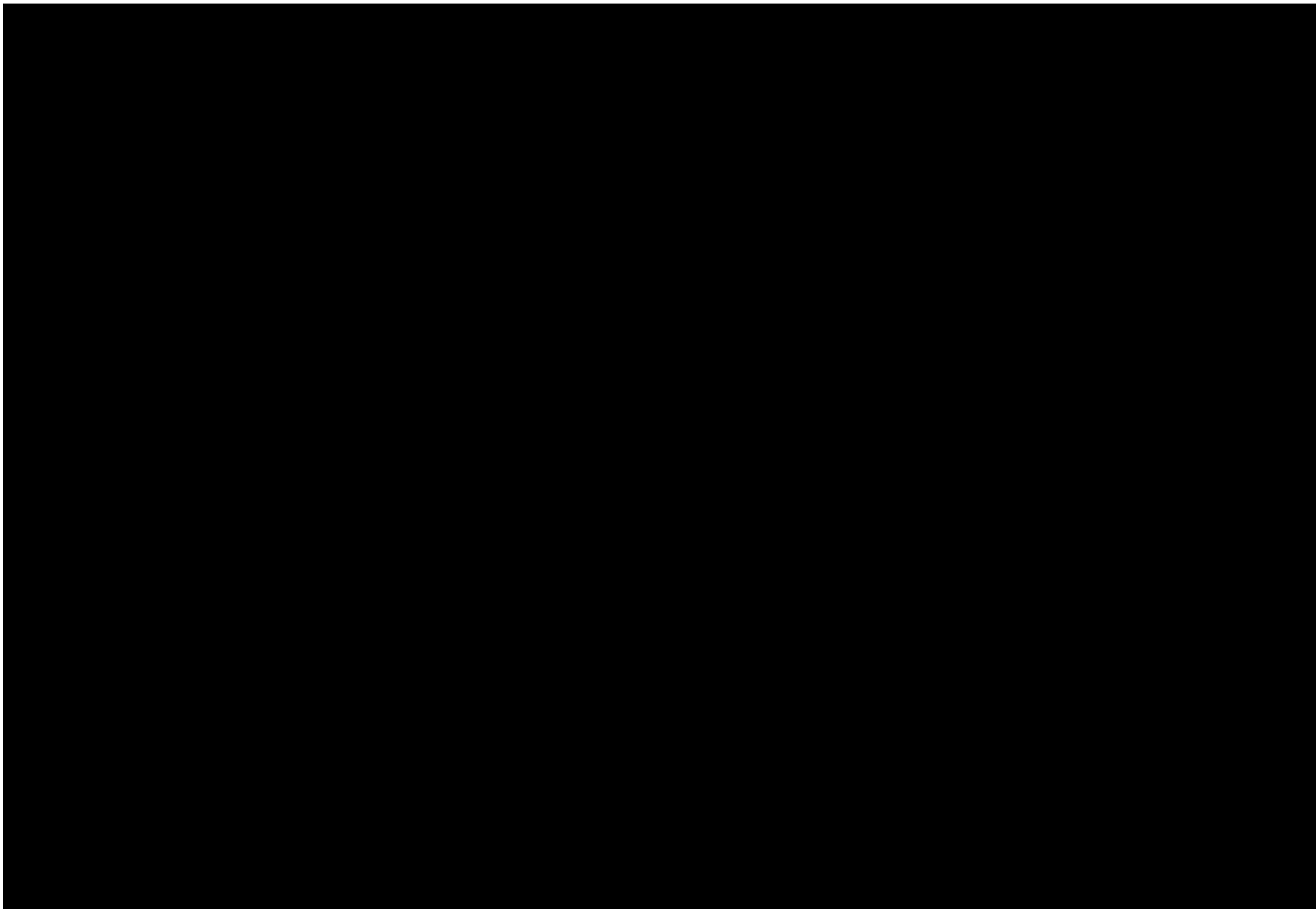
## 10. 本文書改訂日

2018年10月18日

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。



---

## 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 (1) ..... 3  
Table 2: 同種同効品一覧表 (2) ..... 7

## 1. 同種同効品一覧表

アプレミラストの効能・効果、用法・用量、使用上の注意等の案（新記載要領に基づく項目で記載）を [Table 1](#) に示した。また、同種同効品として、「ベーチェット病による口腔潰瘍」の適応を有するプレドニン錠 5mg について、効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を [Table 2](#) に示した。

Table 1: 同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	アプレミラスト
販売名	オテズラ錠 10mg オテズラ錠 20mg オテズラ錠 30mg
会社名	セルジーン株式会社
承認年月日	2016年12月19日
再審査年月日	—
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	
2. 禁忌	<p>2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</p>
3. 組成・性状	<p>フィルムコーティング錠</p> <p>オテズラ錠 10mg : アプレミラスト 10mg 含有</p> <p>オテズラ錠 20mg : アプレミラスト 20mg 含有</p> <p>オテズラ錠 30mg : アプレミラスト 30mg 含有</p>
4. 効能・効果	<p>○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬</p> <p>○関節症性乾癬</p> <p>○局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍</p>
5. 効能・効果に関連する注意	<p>〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉</p> <p>5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者</li> <li>・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者</li> </ul>

<p>一般的名称</p>	<p>アプレミラスト</p>																																														
<p>6. 用法・用量</p>	<p>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。</p> <table border="1" data-bbox="478 321 1331 427"> <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> <td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td><td>朝</td><td>夕</td> </tr> <tr> <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><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	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg	30mg
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	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg	30mg																																				
<p>7. 用法・用量に関連する注意</p>	<p>〈効能共通〉</p> <p>7.1 投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、悪心、下痢、嘔吐等の発現率が高いことが示されているため、「用法・用量」を遵守すること。 [11.2 参照]</p> <p>7.2 重度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault 式によるクレアチンクリアランス値が 30mL/min 未満）では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本剤 30mg を1日1回投与するなど、減量も考慮し、慎重に投与すること。なお、本剤 30mg を1日1回投与とする場合、投与開始時は朝の用量のみ投与すること。 [9.2.1、16.6.1 参照]</p> <p>〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉</p> <p>7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から 24 週以内に得られる。24 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。</p>																																														
<p>8. 重要な基本的注意</p>	<p>本剤の投与は適応疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。</p>																																														
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p>	<p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者 感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。</p> <p>9.2 腎機能障害患者</p> <p>9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（Cockcroft-Gault 式によるクレアチンクリアランス値が 30mL/min 未満） 減量を考慮し、慎重に投与すること。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。 [7.2、16.6.1 参照]</p> <p>9.4 生殖能を有する者 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与前に問診等により妊娠していないことを確認し、本剤が胎児毒性のリスクを有する可能性があることを説明した上で投与を開始すること。また、投与期間中は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。マウスで臨床用量の 2.3 倍に相当する用量で早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が、サルで臨床用量の 2.1 倍に相当する用量で流産が認められており、ヒトにおいて胎児毒性を引き起こす可能性が否定できない。 [2.2、9.4 参照]</p> <p>9.6 授乳婦</p>																																														

<p>一般的名称</p>	<p>アプレミラスト</p>																		
	<p>治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本剤を投与した動物試験（マウス）で乳汁への移行が報告されている。</p> <p>9.7 小児等 小児等は臨床試験では除外されている。</p> <p>9.8 高齢者 感染症、下痢、悪心、嘔吐等の副作用の発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p>																		
<p>10. 相互作用</p>	<p>本剤は主に CYP3A4 で代謝される。 [16.4 参照]</p> <p>10.2 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1" data-bbox="478 656 1738 813"> <thead> <tr> <th data-bbox="478 656 890 691">薬剤名等</th> <th data-bbox="896 656 1308 691">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1314 656 1738 691">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="478 696 890 813">CYP3A4 酵素誘導作用を有する薬剤（リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン等） [16.7.1 参照]</td> <td data-bbox="896 696 1308 813">本剤の効果の減弱に注意すること。</td> <td data-bbox="1314 696 1738 813">本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </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） [16.7.1 参照]	本剤の効果の減弱に注意すること。	本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。										
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																	
CYP3A4 酵素誘導作用を有する薬剤（リファンピシン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、フェニトイン等） [16.7.1 参照]	本剤の効果の減弱に注意すること。	本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。																	
<p>11. 副作用</p>	<p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 重篤な感染症（0.7%） ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。</p> <p>11.1.2 重篤な過敏症（0.1%未満） アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがある。</p> <p>11.1.3 重度の下痢（頻度不明）</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1" data-bbox="478 1190 1570 1408"> <thead> <tr> <th data-bbox="478 1190 701 1226"></th> <th data-bbox="707 1190 869 1226">5%以上</th> <th data-bbox="875 1190 1188 1226">1～5%未満</th> <th data-bbox="1194 1190 1570 1226">1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="478 1230 701 1284">感染症・寄生虫症</td> <td data-bbox="707 1230 869 1284"></td> <td data-bbox="875 1230 1188 1284">上気道感染、ウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎</td> <td data-bbox="1194 1230 1570 1284">尿路感染、咽頭炎、上咽頭炎</td> </tr> <tr> <td data-bbox="478 1289 701 1373">胃腸障害</td> <td data-bbox="707 1289 869 1373">下痢、悪心</td> <td data-bbox="875 1289 1188 1373">嘔吐、消化不良、腹痛、上腹部痛、排便回数増加、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、軟便</td> <td data-bbox="1194 1289 1570 1373">腹部膨満</td> </tr> <tr> <td data-bbox="478 1378 701 1408">神経系障害・精神障害</td> <td data-bbox="707 1378 869 1408">頭痛</td> <td data-bbox="875 1378 1188 1408">緊張性頭痛、片頭痛</td> <td data-bbox="1194 1378 1570 1408">浮動性めまい、不眠症、うつ病</td> </tr> </tbody> </table>				5%以上	1～5%未満	1%未満	感染症・寄生虫症		上気道感染、ウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、上咽頭炎	胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、上腹部痛、排便回数増加、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、軟便	腹部膨満	神経系障害・精神障害	頭痛	緊張性頭痛、片頭痛	浮動性めまい、不眠症、うつ病
	5%以上	1～5%未満	1%未満																
感染症・寄生虫症		上気道感染、ウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、上咽頭炎																
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、上腹部痛、排便回数増加、腹部不快感、胃食道逆流性疾患、軟便	腹部膨満																
神経系障害・精神障害	頭痛	緊張性頭痛、片頭痛	浮動性めまい、不眠症、うつ病																

<p>一般的名称</p>	<p>アプレミラスト</p>			
	<p>代謝・ 栄養障害</p>		<p>食欲減退、体重減少</p>	
	<p>その他</p>		<p>疲労、乾癬</p>	<p>咳嗽、高血圧、そう痒症、発疹、背部痛、過敏症</p>
<p>14. 適用上の注意</p>	<p>14.1 薬剤交付時の注意                      14.1.1 PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。                      14.1.2 錠剤を噛み砕いたり、割ったりせずに服用するよう指導すること。</p>			
<p>15. その他の注意</p>	<p>15.1 臨床使用に基づく情報                      〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉                      国内臨床試験（254例）において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった。                      海外臨床試験（併合）のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群1411例中8例（0.6%）、本剤30mg 1日2回投与群1668例中17例（1.0%）に認められ、このうちプラセボ群2例（0.1%）、本剤30mg 1日2回投与群4例（0.2%）については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、プラセボ群1411例中1例（0.1%：自殺既遂）、本剤30mg 1日2回投与群1668例中2例（0.1%：自殺企図、自殺念慮各1例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。                      海外臨床試験（併合）の本剤の全投与期間において、うつ病は、本剤30mg 1日2回投与群2357例中63例（2.7%）に認められ、このうち10例（0.4%）については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、本剤30mg 1日2回投与群2357例中3例（0.1%：自殺企図2例、自殺念慮1例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。                      〈ベーチェット病による口腔潰瘍〉                      国際共同第Ⅲ相試験のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群103例中1例（1.0%）、本剤30mg 1日2回投与群104例中1例（1.0%）に認められ、このうちプラセボ群1例については治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤全投与期間においてうつ病は本剤30mg 1日2回投与群187例中2例（1.1%）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、自殺関連事象は、プラセボ対照期及び本剤全投与期間のいずれでも認められなかった。</p>			
<p>添付文書 作成年月日</p>	<p>2019年●月改訂（第1版）</p>			

Table 2: 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	プレドニゾン
販売名	プレドニン錠 5mg
会社名	塩野義製薬株式会社
承認年月日	1985年7月23日
再評価年月日 再審査年月日	再評価結果通知年月日：1992年6月3日
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤形・含量	素錠 1錠中プレドニゾン 5mg
効能・効果	<p>1. 内科・小児科領域</p> <p>(1) <b>内分泌疾患</b>：慢性副腎皮質機能不全（原発性，続発性，下垂体性，医原性），急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ），副腎性器症候群，亜急性甲状腺炎，甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕，甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症，ACTH単独欠損症</p> <p>(2) <b>リウマチ疾患</b>：関節リウマチ，若年性関節リウマチ（スチル病を含む），リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む），リウマチ性多発筋痛</p> <p>(3) <b>膠原病</b>：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状），全身性血管炎（大動脈炎症候群，結節性動脈周囲炎，多発性動脈炎，ヴェゲナ肉芽腫症を含む），多発性筋炎（皮膚筋炎），強皮症</p> <p>(4) <b>川崎病の急性期（重症であり，冠動脈障害の発生の危険がある場合）</b></p> <p>(5) <b>腎疾患</b>：ネフローゼ及びネフローゼ症候群</p> <p>(6) <b>心疾患</b>：うっ血性心不全</p> <p>(7) <b>アレルギー性疾患</b>：気管支喘息，喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む），薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹，中毒疹を含む），血清病</p> <p>(8) <b>重症感染症</b>：重症感染症（化学療法と併用する）</p> <p>(9) <b>血液疾患</b>：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの），白血病（急性白血病，慢性骨髄性白血病の急性転化，慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む），顆粒球減少症（本態性，続発性），紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性），再生不良性貧血，凝固因子の障害による出血性素因</p> <p>(10) <b>消化器疾患</b>：限局性腸炎，潰瘍性大腸炎</p>

一般的名称	プレドニゾン
	<p>(11) <b>重症消耗性疾患</b>：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期，スブルーを含む）</p> <p>(12) <b>肝疾患</b>：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む），胆汁うっ滞型急性肝炎，慢性肝炎（活動型，急性再燃型，胆汁うっ滞型）（ただし，一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る），肝硬変（活動型，難治性腹水を伴うもの，胆汁うっ滞を伴うもの）</p> <p>(13) <b>肺疾患</b>：サルコイドーシス（ただし，両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く），びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）</p> <p>(14) <b>結核性疾患（抗結核剤と併用する）</b> 肺結核（粟粒結核，重症結核に限る），結核性髄膜炎，結核性胸膜炎，結核性腹膜炎，結核性心臓炎</p> <p>(15) <b>神経疾患</b>：脳脊髄炎（脳炎，脊髄炎を含む）（ただし，一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ，かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること。），末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む），筋強直症，重症筋無力症，多発性硬化症（視束脊髄炎を含む），小舞蹈病，顔面神経麻痺，脊髄蜘蛛膜炎，デュシェンヌ型筋ジストロフィー</p> <p>(16) <b>悪性腫瘍</b>：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患），多発性骨髄腫，好酸性肉芽腫，乳癌の再発転移</p> <p>(17) <b>その他の内科的疾患</b>：特発性低血糖症，原因不明の発熱</p> <p>2. <b>外科領域</b>：副腎摘除，臓器・組織移植，侵襲後肺水腫，副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲，蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）</p> <p>3. <b>整形外科領域</b>：強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）</p> <p>4. <b>産婦人科領域</b>：卵管整形術後の癒着防止，副腎皮質機能障害による排卵障害</p> <p>5. <b>泌尿器科領域</b>：前立腺癌（他の療法が無効な場合），陰茎硬結</p> <p>6. <b>皮膚科領域</b>： △印の付されている効能・効果に対しては，外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること。 △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹，亜急性湿疹，慢性湿疹，接触皮膚炎，貨幣状湿疹，自家感作性皮膚炎，アトピー皮膚炎，乳・幼・小児湿疹，ビダール苔癬，その他の神経皮膚炎，脂漏性皮膚炎，進行性指掌角皮症，その他の手指の皮膚炎，陰部あるいは肛門湿疹，耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎，鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎等）（ただし，重症例以外は極力投与しないこと。），△痒疹群（小児ストロフルス，蕁麻疹様苔癬，固定蕁麻疹を含む）（ただし，重症例に限る。また，固定蕁麻疹は局注が望ましい。），蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る），△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例），関節症性乾癬，乾癬性紅皮症，膿疱性乾癬，稽留性肢端皮膚炎，疱疹状膿痂疹，ライター症候群〕，△掌蹠膿疱症（重症例に限る），△毛孔性紅色秕糠疹（重症例に限る），△扁平苔癬（重症例に限る），成年性浮腫性硬化症，紅斑症（△多形滲出性紅斑，結節性紅斑）（ただし，多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る），アナフィラクトイド紫斑（単純型，シェーンライン型，ヘノッホ型）（重症例に限る），ウェーバークリスチャン病，粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症，スチブンス・ジョンソン病，皮膚口内炎，フックス症候群，ベーチェット病（眼症状のない場合），リップシュッツ急性陰門潰瘍〕，レイノー病，△円形脱毛症（悪性型に限る），天疱瘡群（尋常性天疱瘡，落葉状天疱瘡，Senear-Usher 症候群，増殖性天疱瘡），デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡，妊娠性疱疹を含む），先天性表皮水疱症，帯状疱疹（重症例に限る），△紅皮症（ヘブラ紅色秕糠疹を含む），顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る），アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状秕糠疹を含む），潰瘍性慢性膿皮症，新生児スクレレーマ</p>

一般的名称	プレドニゾロン
	<p>7. <b>眼科領域</b>：内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎，網脈絡膜炎，網膜血管炎，視神経炎，眼窩炎性偽腫瘍，眼窩漏斗尖端部症候群，眼筋麻痺），外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適當又は不十分な場合（眼瞼炎，結膜炎，角膜炎，強膜炎，虹彩毛様体炎），眼科領域の術後炎症</p> <p>8. <b>耳鼻咽喉科領域</b>：急性・慢性中耳炎，滲出性中耳炎・耳管狭窄症，メニエル病及びメニエル症候群，急性感音性難聴，血管運動（神経）性鼻炎，アレルギー性鼻炎，花粉症（枯草熱），副鼻腔炎・鼻茸，進行性壊疽性鼻炎，喉頭炎・喉頭浮腫，食道の炎症（腐蝕性食道炎，直達鏡使用後）及び食道拡張術後，耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法，難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの），嗅覚障害，急性・慢性（反復性）唾液腺炎</p>
効能・効果に関連する使用上の注意	—
用法・用量	<p>通常，成人にはプレドニゾロンとして1日5～60mgを1～4回に分割経口投与する。</p> <p>なお，年齢，症状により適宜増減するが，悪性リンパ腫に用いる場合，抗悪性腫瘍剤との併用において，1日量として100mg/m<sup>2</sup>（体表面積）まで投与できる。</p> <p>川崎病の急性期に用いる場合，通常，プレドニゾロンとして1日2mg/kg（最大60mg）を3回に分割経口投与する。</p>
用法・用量に関連する使用上の注意	<p>1. 本剤の投与量，投与スケジュール，漸減中止方法等については，関連学会のガイドライン等，最新の情報を参考に投与すること。</p> <p>2. 川崎病の急性期に用いる場合には，有熱期間は注射剤で治療し，解熱後に本剤に切り替えること。</p>
警告	<p>本剤を含むがん化学療法は，緊急時に十分対応できる医療施設において，がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで，本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また，治療開始に先立ち，患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し，同意を得てから投与すること。</p>
禁忌	<p>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. <b>慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</b></p> <p>(1) 感染症の患者 [免疫機能抑制作用により，感染症が増悪するおそれがある。]</p> <p>(2) 糖尿病の患者 [糖新生作用等により血糖が上昇し，糖尿病が増悪するおそれがある。]</p> <p>(3) 骨粗鬆症の患者 [蛋白異化作用等により，骨粗鬆症が増悪するおそれがある。]</p> <p>(4) 腎不全の患者 [薬物の排泄が遅延するため，体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。（「薬物動態」の項参照）]</p> <p>(5) 甲状腺機能低下のある患者 [血中半減期が延長するとの報告があり，副作用があらわれるおそれがある。]</p> <p>(6) 肝硬変の患者 [代謝酵素活性の低下等により，副作用があらわれやすい。（「薬物動態」の項参照）]</p> <p>(7) 脂肪肝の患者 [脂肪分解・再分布作用により，肝臓への脂肪沈着が増大し，脂肪肝が増悪するおそれがある。]</p> <p>(8) 脂肪塞栓症の患者 [大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり，症状が増悪するおそれがある。]</p> <p>(9) 重症筋無力症の患者 [使用当初，一時症状が増悪するおそれがある。]</p> <p>(10) 高齢者 [「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照]</p> <p>2. <b>重要な基本的注意</b></p> <p>(1) 本剤の投与により，誘発感染症，続発性副腎皮質機能不全，消化管潰瘍，糖尿病，精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので，本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。</p>

一般的名称	プレドニゾン														
	<p>1) 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。</p> <p>2) 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>3) 特に、本剤投与中に<b>水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので</b>、次の注意が必要である。</p> <p>a. 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。</p> <p>b. 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。</p> <p>c. 水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。</p> <p>4) <b>連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので</b>、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。<b>離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。</b></p> <p>(2) 副腎皮質ホルモン剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して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型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。</p> <p>(3) 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には<b>生ワクチンを接種しないこと</b>。</p> <p>(4) 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。また、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p><b>3. 相互作用</b> <b>併用注意（併用に注意すること）</b></p>														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="426 1101 852 1138">薬剤名等</th> <th data-bbox="852 1101 1388 1138">臨床症状・措置方法</th> <th data-bbox="1388 1101 1879 1138">機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="426 1138 852 1255">バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン</td> <td data-bbox="852 1138 1388 1255">本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="1388 1138 1879 1255">バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="426 1255 852 1352">サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等</td> <td data-bbox="852 1255 1388 1352">併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="1388 1255 1879 1352">本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="426 1352 852 1412">抗凝血剤 ワルファリンカリウム</td> <td data-bbox="852 1352 1388 1412">抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。</td> <td data-bbox="1388 1352 1879 1412">本剤は血液凝固促進作用がある。</td> </tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。	サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。	抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子													
バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。													
サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。													
抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。													

一般的名称	プレドニゾン		
	経口糖尿病用剤 ブホルミン塩酸塩、クロルプロバミド、アセトヘキサミド等 インスリン製剤	経口糖尿病用剤、インスリン製剤の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
	利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
	活性型ビタミン D <sub>3</sub> 製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミン D <sub>3</sub> 製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
	シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
	エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
	非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明
<p><b>4. 副作用</b>                      再評価結果における安全性評価対象例2299例中、副作用は512例（22.27%）に認められた。主なものは、満月様顔貌が110件等であった。</p> <p><b>(1) 重大な副作用</b>                      次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <b>誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）</b>：誘発感染症、感染症の増悪があらわれることがある。また、B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。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。</li> <li>2) <b>続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）</b></li> <li>3) <b>消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）</b>：消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血があらわれるとの報告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。</li> <li>4) <b>膵炎（頻度不明）</b></li> <li>5) <b>精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）</b></li> <li>6) <b>骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）</b></li> <li>7) <b>緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）</b>：連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで</li> </ol>			

一般的名称	プレドニゾン																										
	<p>見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。)を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。</p> <p>8) <b>血栓症(頻度不明)</b>：血栓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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>9) <b>心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤(頻度不明)</b>：心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤があらわれることがあるので、長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。</p> <p>10) <b>硬膜外脂肪腫(頻度不明)</b>：硬膜外脂肪腫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減量するなど、適切な処置を行うこと。</p> <p>11) <b>腱断裂(頻度不明)</b>：アキレス腱等の腱断裂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減量するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>(2) <b>その他の副作用</b>                  次の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。</p> <table border="1" data-bbox="489 673 1598 1167"> <thead> <tr> <th>種類\頻度</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏症<sup>注1</sup></td> <td>発疹</td> </tr> <tr> <td>内分泌系</td> <td>月経異常、クッシング症候群様症状</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管囊胞様気腫症</td> </tr> <tr> <td>呼吸器</td> <td>縦隔気腫</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td>多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性</td> </tr> <tr> <td>筋・骨格</td> <td>筋肉痛、関節痛</td> </tr> <tr> <td>脂質・蛋白質代謝</td> <td>満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝</td> </tr> <tr> <td>体液・電解質</td> <td>浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス</td> </tr> <tr> <td>眼</td> <td>網膜障害、眼球突出</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td>白血球増多</td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td>ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1：症状があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>5. <b>高齢者への投与</b>                  高齢者に長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後囊白内障、緑内障等の副作用があらわれやすいので、慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p>	種類\頻度	頻度不明	過敏症 <sup>注1</sup>	発疹	内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状	消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管囊胞様気腫症	呼吸器	縦隔気腫	精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性	筋・骨格	筋肉痛、関節痛	脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝	体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス	眼	網膜障害、眼球突出	血液	白血球増多	皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎	その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化
種類\頻度	頻度不明																										
過敏症 <sup>注1</sup>	発疹																										
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状																										
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管囊胞様気腫症																										
呼吸器	縦隔気腫																										
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性																										
筋・骨格	筋肉痛、関節痛																										
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝																										
体液・電解質	浮腫、血圧上昇、低カリウム性アルカローシス																										
眼	網膜障害、眼球突出																										
血液	白血球増多																										
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎																										
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化																										

<p>一般的名称</p>	<p>プレドニゾロン</p> <p><b>6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与</b></p> <p>(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。〔動物試験（ラット，マウス，ウサギ，ハムスター）で催奇形作用が報告されており，また，新生児に副腎不全を起こすことがある。〕</p> <p>(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔母乳中へ移行することがある。〕</p> <p><b>7. 小児等への投与</b></p> <p>(1) 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児の発育抑制があらわれることがあるので，観察を十分に行うこと。</p> <p>(2) 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。</p> <p><b>8. 適用上の注意</b>  <b>薬剤交付時：</b>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><b>9. その他の注意</b>                  副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害，抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。</p>
<p>添付文書 作成年月日</p>	<p>2015年6月改訂</p>

## TABLE OF CONTENTS

1.	添付文書 (案) .....	2
2.	効能又は効果、並びに用法及び用量の設定根拠.....	9
2.1.	効能又は効果の設定根拠 .....	9
2.2.	用法及び用量の設定根拠 .....	10
2.2.1.	臨床試験で検討した用法及び用量の設定根拠.....	10
2.2.1.1.	BCT-001 試験 .....	10
2.2.1.2.	BCT-002 試験 .....	10
2.2.2.	本申請で推奨される用法及び用量の設定根拠.....	11
2.2.2.1.	臨床的有用性 .....	11
2.2.2.2.	臨床薬理 .....	11
2.2.2.3.	本申請で推奨される用法及び用量.....	11
3.	使用上の注意 (案) 及びその設定根拠.....	12

## 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)は審査段階の内容であるため、最新の添付文書を参照ください。

PDE4 阻害剤  
アプレミラスト錠

オテズラ®錠 10mg

オテズラ®錠 20mg

オテズラ®錠 30mg

Otezla® Tablets

劇薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

	オテズラ錠 10mg	オテズラ錠 20mg	オテズラ錠 30mg
承認番号	22800AMX00729000	22800AMX00730000	22800AMX00731000
販売開始	2017年3月		

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること










**2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)**

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

**3. 組成・性状****3.1 組成**

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

**3.2 製剤の性状**

販売名	オテズラ錠 10mg	オテズラ錠 20mg	オテズラ錠 30mg	
色	淡赤色	褐色	淡褐色	
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠	
外形	表面			
	裏面			
	側面			
大きさ	長径	8.18mm	10.32mm	11.81mm
	短径	4.42mm	5.55mm	6.35mm
	厚さ	3.45mm	4.34mm	4.97mm
重量	104.0mg	208.0mg	312.0mg	

**4. 効能又は効果**

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

**5. 効能又は効果に関連する注意**

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

- 5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。
  - ・ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
  - ・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者

**6. 用法及び用量**

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

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

**7. 用法及び用量に関連する注意**

〈効能共通〉

- 7.1 投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、悪心、下痢、嘔吐等の発現率が高いことが示されているため、「用法・用量」を遵守すること。 [11.2 参照]
- 7.2 重度の腎機能障害患者 (Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満) では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本剤 30mg を 1日1回投与するなど、減量も考慮し、慎重に投与すること。なお、本剤 30mg を 1日1回投与とする場合、投与開始時は朝の用量のみ投与すること。 [9.2.1、16.6.1 参照]

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

- 7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から 24 週以内に得られる。24 週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

**8. 重要な基本的注意**

本剤の投与は適応疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者**

- 9.1.1 感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者

感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。

## 9.2 腎機能障害患者

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

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

## 9.4 生殖能を有する者

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

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。マウスで臨床用量の 2.3 倍に相当する用量で早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が、サルで臨床用量の 2.1 倍に相当する用量で産産が認められており、ヒトにおいて胎児毒性を引き起こす可能性が否定できない。 [2.2、9.4 参照]

## 9.6 授乳婦

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

## 9.7 小児等

小児等は臨床試験では除外されている。

## 9.8 高齢者

感染症、下痢、悪心、嘔吐等の副作用の発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

## 10. 相互作用

本剤は主に CYP3A4 で代謝される。 [16.4 参照]

### 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

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

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 重篤な感染症 (0.7%)

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。

#### 11.1.2 重篤な過敏症 (0.1%未満)

アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがある。

#### 11.1.3 重度の下痢 (頻度不明)

### 11.2 その他の副作用

	5%以上	1~5%未満	1%未満
感染症・寄生虫症		上気道感染、ウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、上咽頭炎

	5%以上	1~5%未満	1%未満
胃腸障害	悪心、下痢、悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、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	浮動性めまい、不眠症、うつ病
代謝・栄養障害		食欲減退、体重減少	
その他		疲労、乾癬	そう痒症、咳嗽、高血圧、そう痒症、発疹、背部痛、過敏症、背部痛、高血圧

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

14.1.2 錠剤を噛み砕いたり、割ったりせずに服用するよう指導すること。

## 15. その他の注意

### 15.1 臨床使用に基づく情報

#### 〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

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

海外臨床試験 (併合) のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群 1411 例中 8 例 (0.6%)、本剤 30mg 1 日 2 回投与群 1668 例中 17 例 (1.0%) に認められ、このうちプラセボ群 2 例 (0.1%)、本剤 30mg 1 日 2 回投与群 4 例 (0.2%) については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、プラセボ群 1411 例中 1 例 (0.1% : 自殺既遂)、本剤 30mg 1 日 2 回投与群 1668 例中 2 例 (0.1% : 自殺企図、自殺念慮各 1 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。

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

#### 〈局所療法で効果不十分なペーチェット病による口腔潰瘍〉

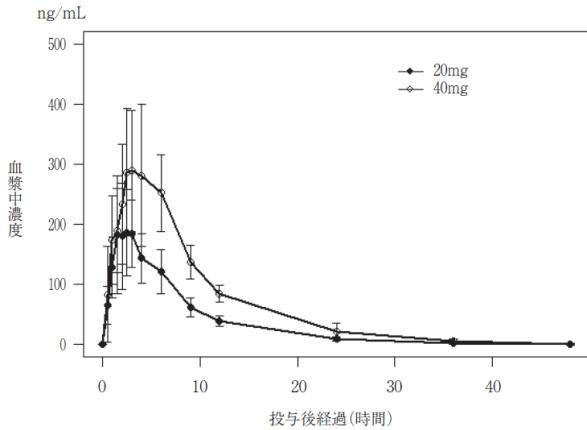
国際共同第Ⅲ相試験のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群 103 例中 1 例 (1.0%)、本剤 30mg 1 日 2 回投与群 104 例中 1 例 (1.0%) に認められ、このうちプラセボ群 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤全投与期間においてうつ病は本剤 30mg 1 日 2 回投与群 187 例中 2 例 (1.1%) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、自殺関連事象は、プラセボ対照期及び本剤全投与期間のいずれでも認められなかった。

## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

健康成人に本剤 20mg<sup>(注)</sup> 及び 40mg<sup>(注)</sup> を単回経口投与したとき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血漿中濃度推移 (平均値±標準偏差)

単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	20mg <sup>注)</sup> (12例)	40mg <sup>注)</sup> (12例)
AUC <sub>t</sub> (ng・h/mL)	1515 (21.9)	2921 (17.2)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	1532 (21.2)	2943 (17.1)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	211 (31.3)	343 (25.9)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	2.50 (1.00, 6.00)	3.50 (2.00, 6.00)
t <sub>1/2</sub> (h)	5.44 (15.8)	5.32 (16.3)
CL/F (L/h)	13.1 (21.2)	13.6 (17.1)
V <sub>Z</sub> /F (L)	102 (27.2)	104 (28.4)

幾何平均 (%変動係数)

a : 中央値 (最小値, 最大値)

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

16.1.2 反復投与

尋常性乾癬患者に本剤30mgを1日2回反復経口投与したとき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。

反復経口投与したときの薬物動態パラメータ (投与20週時)

	30mg (20例)
AUC <sub>τ</sub> (ng・h/mL)	2397 (39.5)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	374 (32.0)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	2.00 (0.98, 4.00)
t <sub>1/2</sub> (h)	4.06 (23.6) <sup>b</sup>
CL <sub>SS</sub> /F (L/h)	12.9 (34.1) <sup>b</sup>
V <sub>SS</sub> /F (L)	83.1 (32.2) <sup>b</sup>

幾何平均 (%変動係数)

a : 中央値 (最小値, 最大値)

b : 13例

健康成人 (6例) に本剤40mg<sup>注)</sup>を1日2回反復経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、約2.5時間 (t<sub>max</sub>: 中央値) でC<sub>max</sub>に達した。健康成人に本剤50mg<sup>注)</sup>を1日2回反復経口投与 (6例) 又は80mg<sup>注)</sup>を1日1回反復経口投与 (9例) したとき、AUC<sub>∞</sub>及びC<sub>max</sub>は用量依存的に増加した (外国人データ)。また、中等症～重症の尋常性乾癬患者に本剤10mg<sup>注)</sup> (7例)、20mg<sup>注)</sup> (5例) 及び30mg (3例) を1日2回反復経口投与したとき、本剤は速やかに吸収され、約2時間 (t<sub>max</sub>: 中央値) でC<sub>max</sub>に達した。その後、血漿中濃度は減少し、消失半減期は4.93～6.56時間であった。なお、AUC<sub>τ</sub>及びC<sub>max</sub>は用量依存的に増加した (外国人データ)。

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

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

健康成人 (12例) に本剤20mg<sup>注)</sup>を経口投与したときの吸収の絶対バイオアベイラビリティは約73%であった (外国人データ)。

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

16.2.2 食事の影響

健康成人 (46例) に本剤30mgを食後に単回経口投与したとき、AUC (AUC<sub>∞</sub>及びAUC<sub>t</sub>) 及びC<sub>max</sub>への食事の影響は認められなかった (外国人データ)。

16.3 分布

16.3.1 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結合率は約68%であった。

16.4 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約45%、次いで0-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代謝物が約39%認められた (外国人データ)。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。[10.参照]

16.5 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、それぞれ約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、それぞれ約3%及び4%であった (外国人データ)。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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、重度の腎機能障害を有する被験者では、正常な腎機能を有する被験者と比較してAUC<sub>∞</sub>及びC<sub>max</sub>は、それぞれ約88%及び42%増加した (外国人データ)。[7.2, 9.2.1参照]

腎機能障害を有する被験者に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

腎機能 eGFR	軽度 (8例)	軽度対照 (8例)	中等度 (8例)	中等度対照 (8例)	重度 (8例)	重度対照 (7例)
AUC <sub>∞</sub> (ng・h/mL)	2975 (21)	3464 (19)	3466 (67)	2838 (24)	5425 (53)	2879 (18)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	265 (30)	250 (17)	182 (47)	208 (32)	366 (35)	255 (40)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.1)	3.5 (0.5, 8.0)	2.0 (1.0, 6.0)	3.0 (1.0, 6.0)	3.0 (2.0, 4.0)
t <sub>1/2</sub> (h)	8.4 (19)	8.1 (24)	10.5 (40)	8.3 (24)	11.8 (18)	9.4 (18)

eGFR: 推算糸球体濾過量 (mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

軽度: 60≤eGFR<90、中等度: 30≤eGFR<60、重度: eGFR<30

対照: 腎機能以外の背景因子を統一させた集団

幾何平均 (%変動係数)

a : 中央値 (最小値, 最大値)

16.6.2 肝機能障害患者

アプレミラストとその主要代謝物、0-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) の肝機能障害を有する被験者で影響は認められなかった (外国人データ)。

### 16.6.3 高齢者

本剤を高齢の健康被験者（65～85歳）に投与したとき、AUC（AUC<sub>∞</sub>及びAUC<sub>t</sub>）及びC<sub>max</sub>は非高齢の健康被験者（18～55歳）と比べてそれぞれ約13%及び6%増加した（外国人データ）。

### 16.6.4 女性

本剤を女性の健康被験者に投与したとき、AUC<sub>∞</sub>及びC<sub>max</sub>は男性の健康被験者と比べてそれぞれ約31%及び8%増加した（外国人データ）。

## 16.7 薬物相互作用

### 16.7.1 リファンピシン

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（AUC<sub>∞</sub>及びAUC<sub>t</sub>）及びC<sub>max</sub>はそれぞれ約72%及び43%減少した（外国人データ）。[10.2 参照]

### 16.7.2 ケトコナゾール

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<sub>∞</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ約36%及び5%増加した（外国人データ）。

### 16.7.3 メトトレキサート

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<sub>t</sub>及びC<sub>max</sub>はそれぞれ約0.7%及び5%減少した（外国人データ）。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

#### 17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

体表面積（BSA）10%以上及びPsoriasis Area and Severity Index（PASI）スコア12以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-011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PASI-75及び副次評価項目である医師による静的全般評価（Static Physician Global Assessment：sPGA）が0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった<sup>1)</sup>。

投与16週時の臨床効果（mITT、LOCF）

	20mg <sup>注)</sup> 群	30mg群	プラセボ群	プラセボ群との群間差 [95%CI] p値 <sup>a, b</sup>	
				20mg <sup>注)</sup> 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 <sup>c</sup>	23.9 (17/71)	29.6 (21/71)	8.8 (6/68)	15.1 [3.1, 27.1]	20.8 [8.2, 33.3]

mITT：Modified intent-to-treat

LOCF：Last observation carried forward

%（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

全投与期間中（0～68週）に本剤30mgを1日2回投与された安全性評価症例120例中37例（30.8%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢11例（9.2%）、腹部不快感7例（5.8%）、鼻咽頭炎5例（4.2%）、乾癬3例（2.5%）、腹部膨満3例（2.5%）であった。

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

#### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験

BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-008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PASI-75及び副次評価項目であるsPGAが0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった<sup>2), 3)</sup>。

投与16週時の臨床効果（FAS、LOCF）

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

FAS：Full analysis set

%（例数）

a：両側カイ二乗検定

本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例804例中340例（42.3%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢128例（15.9%）、悪心104例（12.9%）、緊張性頭痛39例（4.9%）、頭痛31例（3.9%）、上気道感染31例（3.9%）、排便回数増加22例（2.7%）、鼻咽頭炎21例（2.6%）、嘔吐21例（2.6%）、腹部不快感19例（2.4%）、消化不良17例（2.1%）、食欲減退16例（2.0%）であった。

#### 17.1.3 海外第Ⅲ相試験

BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（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PASI-75及び副次評価項目であるsPGAが0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった<sup>4), 5)</sup>。

投与16週時の臨床効果（FAS、LOCF）

	30mg群	プラセボ群	群間差 [95%CI] p値 <sup>a</sup>
PASI-75 達成率	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	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

本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例380例中151例（39.7%）で副作用が認められた。主な副作用は、悪心54例（14.2%）、下痢45例（11.8%）、緊張性頭痛17例（4.5%）、頭痛13例（3.4%）、嘔吐12例（3.2%）、腹痛10例（2.6%）、消化不良9例（2.4%）、鼻咽頭炎8例（2.1%）であった。

#### 17.1.4 海外第Ⅲ相試験

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）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-002試験）の結果は以下のとおりであった。本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週時のアメリカリウマチ学会コアセット20%改善（ACR20）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった<sup>6) - 8)</sup>。

投与 16 週時の臨床効果 (FAS, NRI)

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

NRI : Nonresponder imputation

% (例数)

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

b : Hochberg 法により多重性を調整

本剤の全投与期間中 (0~52 週) に安全性評価症例 245 例中 108 例 (44.1%) で副作用が認められた。主な副作用は、下痢 40 例 (16.3%)、悪心 29 例 (11.8%)、頭痛 18 例 (7.3%)、腹痛 8 例 (3.3%)、上腹部痛 7 例 (2.9%)、嘔吐 7 例 (2.9%)、浮動性めまい 6 例 (2.4%)、消化不良 6 例 (2.4%)、胃食道逆流性疾患 6 例 (2.4%) であった。

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

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) を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (PSA-003 試験) の結果は以下のとおりであった。本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 30mg 1 日 2 回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった<sup>9)</sup>。

投与 16 週時の臨床効果 (FAS, NRI)

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

% (例数)

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

b : Hochberg 法により多重性を調整

本剤の全投与期間中 (0~52 週) に安全性評価症例 234 例中 73 例 (31.2%) で副作用が認められた。主な副作用は、悪心 26 例 (11.1%)、下痢 24 例 (10.3%)、頭痛 15 例 (6.4%)、消化不良 6 例 (2.6%)、上腹部痛 5 例 (2.1%)、嘔吐 5 例 (2.1%) であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

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) を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (PSA-004 試験) の結果は以下のとおりであった。本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 30mg 1 日 2 回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった<sup>10)</sup>、<sup>11)</sup>。

投与 16 週時の臨床効果 (FAS, NRI)

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

% (例数)

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

b : Hochberg 法により多重性を調整

本剤の全投与期間中 (0~52 週) に安全性評価症例 242 例中 85 例 (35.1%) で副作用が認められた。主な副作用は、下痢 26 例 (10.7%)、

悪心 26 例 (10.7%)、頭痛 17 例 (7.0%)、排便回数増加 8 例 (3.3%)、腹痛 5 例 (2.1%)、食欲減退 5 例 (2.1%)、鼻咽頭炎 5 例 (2.1%)、嘔吐 5 例 (2.1%) であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

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ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (PSA-005 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 ACR20 を達成した患者の割合において、本剤 30mg 1 日 2 回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった<sup>12)</sup>。

投与 16 週時の臨床効果 (FAS, NRI)

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

% (例数)

a : 両側カイ二乗検定

b : Hochberg 法により多重性を調整

本剤の全投与期間中 (0~24 週) に安全性評価症例 226 例中 65 例 (28.8%) で副作用が認められた。主な副作用は、悪心 24 例 (10.6%)、下痢 21 例 (9.3%)、頭痛 9 例 (4.0%) であった。

〈局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍〉

17.1.8 国際共同第Ⅲ相試験

局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験 (BCT-002 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 12 週時までの口腔潰瘍数の AUC において、本剤 30mg 1 日 2 回投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に低かった。また、本剤長期投与時の口腔潰瘍数の経時的推移は下図のとおりであった。<sup>13)</sup>

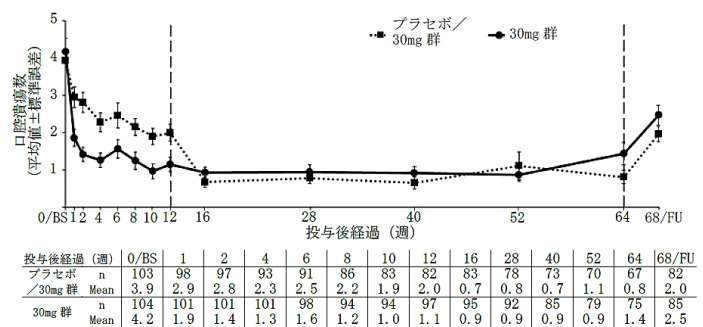
投与 12 週時の臨床効果 (ITT、多重代入法)

口腔潰瘍数 の AUC <sub>0-12</sub>	評価患者数	30mg 群	プラセボ群
	最小二乗平均 [95%CI]		104 129.54 [98.09, 160.99]
群間差 [95%CI] <sup>a</sup> p 値 <sup>b</sup>		-92.60 [-130.59, -54.60] p<0.0001	

AUC<sub>0-12</sub> : 投与 12 週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積

a : 口腔潰瘍数の AUC<sub>0-12</sub> に対して、投与群、性別、地域を因子とし、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデル

b : 有意水準両側 5%



BS: ベースライン

FU: 追跡調査期

n: 評価対象被験者数

Mean: 口腔潰瘍数の平均値

プラセボ/30mg 群は、12 週時に本剤投与に切り替えられた。

いずれの群も投与 64 週時以降は本剤の投与は行われていない。

国際共同第Ⅲ相試験における口腔潰瘍数の経時的推移 (ITT、実測値)

BCT-002 試験において本剤の全投与期間中 (0~64 週) に安全性評価症例 187 例中 93 例 (49.7%) に副作用が認められた。主な副作用は、下痢 58 例 (31.0%)、悪心 23 例 (12.3%)、頭痛 20 例 (10.7%)、嘔吐 9 例 (4.8%)、上腹部痛 7 例 (3.7%)、腹痛 7 例 (3.7%) であった。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は、ホスホジエステラーゼ (PDE) 4 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- $\alpha$ 、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。

### 18.2 *In vitro*における薬理活性

18.2.1 cAMP の加水分解により測定した PDE4 活性に対する競合的かつ可逆的な阻害作用を示した (IC<sub>50</sub>=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<sup>14)、15)</sup>。

18.2.2 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: IC<sub>50</sub>=90nM)<sup>15)</sup>。

18.2.3 ヒト末梢血単核球細胞において、TNF- $\alpha$  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- $\alpha$  産生抑制: IC<sub>50</sub>=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<sup>15)</sup>。

### 18.3 *In vivo*における薬理活性

18.3.1 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- $\alpha$ 、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<sup>16)</sup>。

18.3.2 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<sup>16)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

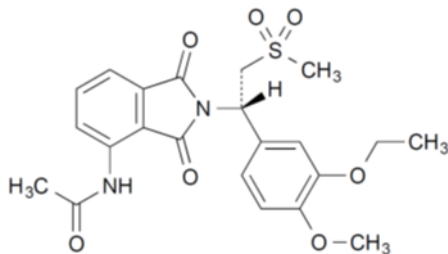
一般的名称: アプレミラスト (Apremilast)

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

分子式: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

分子量: 460.50

化学構造式:



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

## 21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 22. 包装

〈オテズラ錠スターターパック〉

27 錠 [ (10mg×4 錠、20mg×4 錠、30mg×19 錠) ×1 パック]

〈オテズラ錠 30mg〉

56 錠 [14 錠 (PTP) ×4 シート]

## 23. 主要文献

- 1) CC-10004-PSOR-011 試験 (承認年月日: 2016年12月19日、CTD2.7.6.23)
- 2) Papp K, et al.: J Am Acad Dermatol. 2015; 73: 37-49.
- 3) CC-10004-PSOR-008 試験 (承認年月日: 2016年12月19日、CTD2.7.6.20)
- 4) Paul C, et al.: Br J Dermatol. 2015; 173: 1387-1399.
- 5) CC-10004-PSOR-009 試験 (承認年月日: 2016年12月19日、CTD2.7.6.21)
- 6) Kavanaugh A, et al.: Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1020-1026.
- 7) Kavanaugh A, et al.: J Rheumatol. 2015; 42: 479-488.
- 8) CC-10004-PSA-002 試験 (承認年月日: 2016年12月19日、CTD2.7.6.25)
- 9) CC-10004-PSA-003 試験 (承認年月日: 2016年12月19日、CTD2.7.6.26)
- 10) Edwards CJ, et al.: Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1065-1073.
- 11) CC-10004-PSA-004 試験 (承認年月日: 2016年12月19日、CTD2.7.6.27)
- 12) CC-10004-PSA-005 試験 (承認年月日: 2016年12月19日、CTD2.7.6.28)
- 13) CC-10004-BCT-002 試験 (承認年月日: ●●●●年●●月●●日、CTD2.7.6.1)

14) Schafer PH, et al.: Br J Pharmacol. 2010; 159(4): 842-855.

15) Schafer PH, et al.: Cell Signal. 2014; 26(9): 2016-2029.

16) McCann FE, et al.: Arthritis Res Ther. 2010; 12(3): R107.

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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 <https://www.celgene.co.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 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. 効能又は効果、並びに用法及び用量の設定根拠

### 2.1. 効能又は効果の設定根拠

#### 4. 効能又は効果 (下線部変更)

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

今回の製造販売承認事項一部変更承認申請 (一変申請) での効能又は効果は、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした海外第 2 相試験 (CC-10004-BCT-001 試験 [以下、BCT-001 試験]) 及び国際共同第 3 相試験 (CC-10004-BCT-002 試験 [以下、BCT-002 試験]) での有効性及び安全性の成績に基づき、「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」とした。

海外第 2 相 BCT-001 試験は、2 個以上の口腔潰瘍を有するベーチェット病患者を対象とした多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験であり、アプレミラストの有効性及び安全性をプラセボと比較した。その結果、主要評価項目である投与 12 週時点での口腔潰瘍数 (最小二乗平均) はプラセボ群で 2.0、アプレミラスト群で 0.4 であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に少なかった ( $p < 0.0001$ )。また、副次評価項目である投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の  $AUC_{w12}$ 、VAS による口腔潰瘍疼痛、BDCAF を用いたベーチェット病の活動性、患者報告アウトカム (BD QOL、BSAS、SF-36v2)、外陰部潰瘍数、皮膚病変の評価でもアプレミラストによる有効性は良好であった。安全性でもベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性プロファイルは良好であった。

国際共同第 3 相 BCT-002 試験は、2~3 個以上の口腔潰瘍を有し、局所療法に対して効果不十分で全身療法の対象となるベーチェット病患者を対象とした多施設共同ランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験であり、アプレミラストの有効性及び安全性をプラセボと比較した。その結果、主要評価項目である投与 12 週時点までの口腔潰瘍数の  $AUC_{w12}$  (最小二乗平均) はプラセボ群で 222.14 (190.80~253.47)、アプレミラスト群で 129.54 (98.09~160.99) であり、アプレミラスト群で統計学的に有意に低値であった ( $p < 0.0001$ )。また、口腔潰瘍数はアプレミラスト投与によって速やかに減少し、その効果はアプレミラストの投与を継続することで最終投与 64 週時点まで持続した。加えて、副次評価項目の VAS による口腔潰瘍疼痛スコアの変化、口腔潰瘍の完全寛解割合やその持続、BSAS 及び BDCAF を用いたベーチェット病の活動性や QOL (BD QOL、SF-36v2) などの評価でもアプレミラスト群はプラセボ群と比べ有意に改善した。安全性でもベーチェット病患者に対するアプレミラストの安全性プロファイルは良好で、既承認の尋常性乾癬、関節症性乾癬患者での既知の安全性プロファイルと同様であった。さらに、日本人集団でも ITT 集団全体と同様に良好な有効性と安全性が認められた。

以上、アプレミラストはベーチェット病による口腔潰瘍に対して、速やかな効果発現とともに長期間にわたって持続する優れた有効性を示し、良好な安全性が認められ、ベネフィット/リスクプロファイルは極めて良好であることが示された。現在、ベーチェット病による口腔潰瘍症状に対して国内で承認された高いエビデンスを有する治療法や長期の良好な有効性、安全性、患者の QOL の向上が期待できる治療法は存在していないことから、アプレミラストは新規の有用かつ画期的な第一選択薬になり得ると考えられる。

したがって、今回の一変申請では「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」を効能又は効果とした。

## 2.2. 用法及び用量の設定根拠

### 6. 用法及び用量

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

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

「ベーチェット病による口腔潰瘍」の効能又は効果に対するアプレミラストの用法及び用量は、海外第2相 BCT-001 試験及び国際共同第3相 BCT-002 試験に基づき設定した。以下に、当該用法及び用量を設定した経緯を 1.8-2.2.1 項「臨床試験で検討した用法及び用量の設定根拠」及び 1.8-2.2.2 項「本申請で推奨される用法及び用量の設定根拠」に分けて示す。

### 2.2.1. 臨床試験で検討した用法及び用量の設定根拠

#### 2.2.1.1. BCT-001 試験

BCT-001 試験の用法及び用量は、完了した3つの第2相試験（尋常性乾癬患者を対象とした PSOR-003 試験及び PSOR-004 試験、関節症性乾癬患者を対象とした PSA-001 試験）に基づき設定した。これらの試験ではアプレミラストの 30 mg の 1 日 2 回投与で臨床的に意味のある病態の改善効果が示され、許容可能な安全性及び忍容性のプロファイルが認められた。これら 3 試験の結果に基づき、本試験の用法及び用量をアプレミラストの 30 mg の 1 日 2 回投与とした。また、アプレミラストの消化管に対する潜在的副作用（主に軽度～中等度の悪心）を軽減し、忍容性を高めるため、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、投与 1～2 日目は 10 mg の 1 日 2 回投与、3～4 日目は 20 mg の 1 日 2 回投与、5 日目以降は 30 mg の 1 日 2 回投与とした。

#### 2.2.1.2. BCT-002 試験

BCT-001 試験で、アプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回投与したとき、口腔潰瘍数及び口腔潰瘍疼痛が減少し、患者及び医師の評価によるベーチェット病の活動性、外陰部潰瘍などのベーチェット病の症状が改善し、それに伴い患者の QOL が改善した。また、ベーチェット病患者での安全性プロファイルは、既承認の尋常性乾癬及び関節症性乾癬と同様であった。以上から、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者に対し、アプレミラストの 30 mg を 1 日 2 回投与したときのベネフィット／リスクプロファイルは良好であったことから、本試験の用法及び用量をアプレミラストの 30 mg の 1 日 2 回投与とした。また、アプレミラストの消化管に対する潜在的副作用（主に軽度～中等度の悪心）を軽減し、忍容性を高めるため、最初の 1 週間は用量を漸増することとし、投与 1 日目は 10 mg を午前 1 回、2 日目は 10 mg を午前 1 回及び午後 1 回、3 日目は 10 mg を午前 1 回及び 20 mg

を午後 1 回、4 日目は 20 mg を午前 1 回及び午後 1 回、5 日目は 20 mg を午前 1 回及び 30 mg を午後 1 回、6 日目以降は 30 mg を 1 日 2 回投与した。

## 2.2.2. 本申請で推奨される用法及び用量の設定根拠

### 2.2.2.1. 臨床的有用性

1.8-2.1 項に記載したとおり、BCT-002 試験及び BCT-001 試験の結果、口腔潰瘍を有するベーチェット病患者に対し、アプレミラストは優れた有効性と良好な安全性を有しており、ベネフィット／リスクプロファイルは極めて良好であることが示された。これらの試験結果に基づき、臨床的有用性の側面から、ベーチェット病患者でアプレミラストの推奨される用法及び用量は、1.8-2.2.2.3 項のとおり既承認の用法及び用量と同じとすることが適切であると考えられた。

### 2.2.2.2. 臨床薬理

ベーチェット病患者にアプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときのアプレミラストの薬物動態は国際共同第 3 相 BCT-002 試験で評価した。当該試験での薬物動態評価用の血液検体は投与 16 週時点（継続投与期）のアプレミラスト投与開始前、投与 1、2、3、5、8、12 時間後に採取された。評価可能な薬物動態データは 14 名（日本人 7 名、外国人 7 名）から得られ、当該 14 名を薬物動態解析対象集団とした。

BCT-002 試験での血漿中アプレミラスト濃度は、全体として投与後速やかに上昇し、約 1～2 時間後（ $T_{max}$  の中央値）に  $C_{max}$  に到達した後、減少した。また、 $t_{1/2}$  の幾何平均は日本人約 4 時間、外国人約 8 時間であった。薬物動態解析対象集団全体で、アプレミラスト 30 mg を 1 日 2 回反復投与したときの  $AUC_{12h}$  の幾何平均は 2545 ng•h/mL であり、 $C_{max}$  の幾何平均は 377.6 ng/mL であった。日本人及び外国人別では、 $AUC_{12h}$  の幾何平均は日本人 2076 ng•h/mL、外国人 3120 ng•h/mL であり、 $C_{max}$  の幾何平均は日本人 374.2 ng/mL、外国人 380.9 ng/mL であった。全体として、アプレミラストをベーチェット病患者に投与したときの日本人及び外国人の薬物動態は、中等症～重症の局面型乾癬患者に投与した時の日本人及び白人の薬物動態と類似した。したがって、ベーチェット病患者でのアプレミラストの薬物動態は、既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の製造販売承認申請時に評価されたアプレミラストの薬物動態と同様であると考えられた。

### 2.2.2.3. 本申請で推奨される用法及び用量

以上を踏まえ、本一変申請でのベーチェット病患者に対するアプレミラストの推奨される用法及び用量は、以下に示す国内で既承認の「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」の用法及び用量と同じとした。

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 30 mg 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	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

### 3. 使用上の注意 (案) 及びその設定根拠

以下に使用上の注意 (案) とその設定根拠を示す。既承認の使用上の注意の記載から変更又は追加があった項では具体的な変更・追加箇所に下線を付記し、その設定根拠を記載した。また、既承認の使用上の注意の記載に変更や追加がない項では、設定根拠の欄に「変更なし」と記した。

使用上の注意 (案) (下線部変更)	設定根拠
<p><b>2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)</b>  <b>2.1</b> 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  <b>2.2</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]</p>	<p>変更なし</p>
<p><b>5. 効能又は効果に関連する注意</b>  <u>〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉</u>  <b>5.1</b> 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は関節症性乾癬患者に投与すること。          ・ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の 10%以上に及ぶ患者          ・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者</p>	<p>該当の注意喚起が適用される効能又は効果を明記した。</p>
<p><b>7. 用法及び用量に関連する注意</b>  <u>〈効能共通〉</u>  <b>7.1</b> 投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、悪心、下痢、嘔吐等の発現率が高いことが示されているため、「用法・用量」を遵守すること。 [11.2 参照]  <b>7.2</b> 重度の腎機能障害患者 (Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満) では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本剤 30mg を 1 日 1 回投与するなど、減量も考慮し、慎重に投与すること。なお、本剤 30mg を 1 日 1 回投与とする場合、投与開始時は朝の用量のみ投与すること。 [9.2.1、16.6.1 参照]  <u>〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉</u>  <b>7.3</b> 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>該当の注意喚起が適用される効能又は効果を明記した。</p>
<p><b>8. 重要な基本的注意</b>          本剤の投与は<u>適応疾患</u>の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。</p>	<p>一般的にベーチェット病は、原因不明の全身性の炎症性疾患であり、口腔潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚病変、消化管病変、神経系病変及び血管病変等の症状の再発緩解を特徴としている。これらベーチェット病の特徴に関連する全身性の様々な症状が、本剤の主な副作用である消化管障害 (重度の下痢を含む) に及ぼす影響は不明である。したがって、ベーチェット病に精通した医師のもとで投与されることが適切であることから、記載を整備した。</p>

使用上の注意 (案) (下線部変更)	設定根拠						
<p><b>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</b></p> <p><b>9.1 合併症・既往歴等のある患者</b></p> <p><b>9.1.1 感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者</b> 感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。</p> <p><b>9.2 腎機能障害患者</b></p> <p><b>9.2.1 重度の腎機能障害のある患者 (Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス値が 30mL/min 未満)</b> 減量を考慮し、慎重に投与すること。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。 [7.2、16.6.1 参照]</p> <p><b>9.4 生殖能を有する者</b> 妊娠可能な女性に対しては、本剤投与前に問診等により妊娠していないことを確認し、本剤が胚胎児毒性のリスクを有する可能性があることを説明した上で投与を開始すること。また、投与期間中は適切な避妊を行うよう指導すること。 [9.5 参照]</p> <p><b>9.5 妊婦</b> 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。マウスで臨床用量の 2.3 倍に相当する用量で早期吸収胚数及び着床後胚損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が、サルで臨床用量の 2.1 倍に相当する用量で流産が認められており、ヒトにおいて胚胎児毒性を引き起こす可能性が否定できない。 [2.2、9.4 参照]</p> <p><b>9.6 授乳婦</b> 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、本剤を投与した動物試験 (マウス) で乳汁への移行が報告されている。</p> <p><b>9.7 小児等</b> 小児等は臨床試験では除外されている。</p> <p><b>9.8 高齢者</b> 感染症、下痢、悪心、嘔吐等の副作用の発現に留意し、患者の状態を十分に観察しながら、慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p>	<p>変更なし</p>						
<p><b>10. 相互作用</b> 本剤は主に CYP3A4 で代謝される。 [16.4 参照]</p> <p><b>10.2 併用注意 (併用に注意すること)</b></p> <table border="1" data-bbox="235 1350 1127 1528"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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) [16.7.1 参照]</td> <td>本剤の効果の減弱に注意すること。</td> <td>本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。</td> </tr> </tbody> </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) [16.7.1 参照]	本剤の効果の減弱に注意すること。	本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。	<p>変更なし</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) [16.7.1 参照]	本剤の効果の減弱に注意すること。	本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる。					
<p><b>11. 副作用</b> 次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p><b>11.1 重大な副作用</b></p> <p><b>11.1.1 重篤な感染症 (0.7%)</b> 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。</p> <p><b>11.1.2 重篤な過敏症 (0.1%未満)</b> アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがある。</p>	<p>「11.1 重大な副作用」は変更なし。「11.2 その他の副作用」は、臨床試験で 0.7%以上認められた副作用及び CCDS に記載されている副作用を記載した。なお、臨床試験における副作用の頻度は、既承認の尋常性乾癬及び関節症性乾癬の第 3 相</p>						

使用上の注意 (案) (下線部変更)				設定根拠																								
<b>11.1.3 重度の下痢 (頻度不明)</b> <b>11.2 その他の副作用</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>感染症・寄生虫症</td> <td></td> <td>上気道感染、ウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎</td> <td>尿路感染、咽頭炎、上咽頭炎</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>悪心、下痢、悪心</td> <td>嘔吐、消化不良、腹痛、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>浮動性めまい、不眠症、うつ病</td> </tr> <tr> <td>代謝・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、高血圧、そう痒症、発疹、背部痛、過敏症、背部痛、高血圧</td> </tr> </tbody> </table>					5%以上	1~5%未満	1%未満	感染症・寄生虫症		上気道感染、ウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、上咽頭炎	胃腸障害	悪心、下痢、悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、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	浮動性めまい、不眠症、うつ病	代謝・栄養障害		食欲減退、体重減少		その他		疲労、乾癬	そう痒症、咳嗽、高血圧、そう痒症、発疹、背部痛、過敏症、背部痛、高血圧	臨床試験 (PSOR-008 試験、PSOR-009 試験、PSA-002 試験、PSA-003 試験、PSA-004 試験及び PSA-005 試験) 及びベーチェット病患者を対象とした国際共同第3相 BCT-002 試験を併合して算出した。
	5%以上	1~5%未満	1%未満																									
感染症・寄生虫症		上気道感染、ウイルス性上気道感染、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、上咽頭炎																									
胃腸障害	悪心、下痢、悪心	嘔吐、消化不良、腹痛、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	浮動性めまい、不眠症、うつ病																									
代謝・栄養障害		食欲減退、体重減少																										
その他		疲労、乾癬	そう痒症、咳嗽、高血圧、そう痒症、発疹、背部痛、過敏症、背部痛、高血圧																									
<b>14. 適用上の注意</b> <b>14.1 薬剤交付時の注意</b> <b>14.1.1 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</b> <b>14.1.2 錠剤を噛み砕いたり、割ったりせずに服用するよう指導すること。</b>				変更なし																								
<b>15. その他の注意</b> <b>15.1 臨床使用に基づく情報</b> <u>〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉</u> 国内臨床試験 (254 例) において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった。 海外臨床試験 (併合) のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群 1411 例中 8 例 (0.6%)、本剤 30mg 1 日 2 回投与群 1668 例中 17 例 (1.0%) に認められ、このうちプラセボ群 2 例 (0.1%)、本剤 30mg 1 日 2 回投与群 4 例 (0.2%) については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、プラセボ群 1411 例中 1 例 (0.1% : 自殺既遂)、本剤 30mg 1 日 2 回投与群 1668 例中 2 例 (0.1% : 自殺企図、自殺念慮各 1 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。 海外臨床試験 (併合) の本剤の全投与期間において、うつ病は、本剤 30mg 1 日 2 回投与群 2357 例中 63 例 (2.7%) に認められ、このうち 10 例 (0.4%) については本剤との因果関係は否定されなかった。また自殺関連事象は、本剤 30mg 1 日 2 回投与群 2357 例中 3 例 (0.1% : 自殺企図 2 例、自殺念慮 1 例) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。 <u>〈局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍〉</u> 国際共同第 III 相試験のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群 103 例中 1 例 (1.0%)、本剤 30mg 1 日 2 回投与群 104 例中 1 例 (1.0%) に認められ、このうちプラセボ群 1 例については治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤全投与期間においてうつ病は本剤 30mg 1 日 2 回投与群 187 例中 2 例 (1.1%) に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、自殺関連事象は、プラセボ対照期及び本剤全投与期間のいずれでも認められなかった。				「ベーチェット病による口腔潰瘍」についての情報を追記した。																								

**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

【現行】

化学名・別名	<p><i>N</i>-{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</p>																																														
構造式																																															
効能・効果	<p>局所療法で効果不十分な尋常性乾癬                  関節症性乾癬</p>																																														
用法・用量	<p>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。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td>10 mg</td> <td></td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>10 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>20 mg</td> <td>30 mg</td> <td>30 mg</td> </tr> </tbody> </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	20 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	20 mg	30 mg	30 mg																																				
劇薬等の指定	<p>劇薬：原薬及び製剤</p>																																														
市販名及び有効成分・分量	<p>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）</p>																																														
毒性	<p>単回投与毒性</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">動物種</th> <th colspan="2">概略の致死量 [LD<sub>Lo</sub> (mg/kg)]</th> </tr> <tr> <th>経口投与</th> <th>静脈内投与</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス雌雄</td> <td>雌雄：LD<sub>Lo</sub>&gt; 2000</td> <td>雄：LD<sub>Lo</sub>= 120、 雌：LD<sub>Lo</sub>= 120 ~ 200</td> </tr> <tr> <td>ラット雌雄</td> <td>雄：LD<sub>Lo</sub>= 2000、 雌：LD<sub>Lo</sub>= 300~700</td> <td>雌雄：60 &lt; LD<sub>Lo</sub> &lt; 75</td> </tr> <tr> <td>カニクイザル雌雄</td> <td>雌雄：LD<sub>Lo</sub>&gt;1000</td> <td>実施せず</td> </tr> </tbody> </table> <p>反復投与毒性</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <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> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" style="text-align: left;">&lt;亜急性毒性&gt;</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/日以上の群：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</td> </tr> </tbody> </table>											動物種	概略の致死量 [LD <sub>Lo</sub> (mg/kg)]		経口投与	静脈内投与	マウス雌雄	雌雄：LD <sub>Lo</sub> > 2000	雄：LD <sub>Lo</sub> = 120、 雌：LD <sub>Lo</sub> = 120 ~ 200	ラット雌雄	雄：LD <sub>Lo</sub> = 2000、 雌：LD <sub>Lo</sub> = 300~700	雌雄：60 < LD <sub>Lo</sub> < 75	カニクイザル雌雄	雌雄：LD <sub>Lo</sub> >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/日以上の群：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				
動物種	概略の致死量 [LD <sub>Lo</sub> (mg/kg)]																																														
	経口投与	静脈内投与																																													
マウス雌雄	雌雄：LD <sub>Lo</sub> > 2000	雄：LD <sub>Lo</sub> = 120、 雌：LD <sub>Lo</sub> = 120 ~ 200																																													
ラット雌雄	雄：LD <sub>Lo</sub> = 2000、 雌：LD <sub>Lo</sub> = 300~700	雌雄：60 < LD <sub>Lo</sub> < 75																																													
カニクイザル雌雄	雌雄：LD <sub>Lo</sub> >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/日以上の群：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/日以上群の雄及び10 mg/kg/日以上群の雌：総白血球数あるいは好中球数の増加 100 mg/kg/日以上群の雄及び10 mg/kg/日以上群の雌：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/日以上群の雄及び10 mg/kg/日以上群の雌：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ヵ月	経口	0.10、 100、1000	雌雄 10	100 mg/kg/日以上群：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ヵ月	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： 下痢 7例（4.1%） 腹部不快感 6例（3.5%） 軟便 4例（2.4%）				

	<p>鼻咽頭炎 3例 (1.8%)</p> <p>悪心 2例 (1.2%)</p> <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

【変更】

化学名・別名																																																													
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 局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍																																																												
用法・用量																																																													
劇薬等の指定																																																													
市販名及び有効成分・分量																																																													
毒性																																																													
副作用	<p>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：</p> <table border="0"> <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> <tr><td>腹部膨満</td><td>2例</td><td>(1.2%)</td></tr> <tr><td>上腹部痛</td><td>2例</td><td>(1.2%)</td></tr> <tr><td>胃食道逆流性疾患</td><td>2例</td><td>(1.2%)</td></tr> <tr><td>肝機能異常</td><td>2例</td><td>(1.2%)</td></tr> </table> <p>主な臨床検査値異常（発現率1%以上）は以下のとおり：</p> <table border="0"> <tr><td>血中ブドウ糖増加</td><td>2例</td><td>(1.2%)</td></tr> </table> <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） 副作用発現率：330/832例（39.7%） 主な副作用（発現率1%以上）は以下のとおり：</p> <table border="0"> <tr><td>悪心</td><td>121例</td><td>(14.5%)</td></tr> <tr><td>下痢</td><td>110例</td><td>(13.2%)</td></tr> <tr><td>緊張性頭痛</td><td>35例</td><td>(4.2%)</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>33例</td><td>(4.0%)</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>20例</td><td>(2.4%)</td></tr> <tr><td>軟便</td><td>20例</td><td>(2.4%)</td></tr> <tr><td>消化不良</td><td>19例</td><td>(2.3%)</td></tr> <tr><td>排便回数増加</td><td>18例</td><td>(2.2%)</td></tr> <tr><td>腹部不快感</td><td>18例</td><td>(2.2%)</td></tr> <tr><td>食欲減退</td><td>17例</td><td>(2.0%)</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%)	腹部膨満	2例	(1.2%)	上腹部痛	2例	(1.2%)	胃食道逆流性疾患	2例	(1.2%)	肝機能異常	2例	(1.2%)	血中ブドウ糖増加	2例	(1.2%)	悪心	121例	(14.5%)	下痢	110例	(13.2%)	緊張性頭痛	35例	(4.2%)	頭痛	33例	(4.0%)	嘔吐	20例	(2.4%)	軟便	20例	(2.4%)	消化不良	19例	(2.3%)	排便回数増加	18例	(2.2%)	腹部不快感	18例	(2.2%)	食欲減退	17例	(2.0%)
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%)																																																											
腹部膨満	2例	(1.2%)																																																											
上腹部痛	2例	(1.2%)																																																											
胃食道逆流性疾患	2例	(1.2%)																																																											
肝機能異常	2例	(1.2%)																																																											
血中ブドウ糖増加	2例	(1.2%)																																																											
悪心	121例	(14.5%)																																																											
下痢	110例	(13.2%)																																																											
緊張性頭痛	35例	(4.2%)																																																											
頭痛	33例	(4.0%)																																																											
嘔吐	20例	(2.4%)																																																											
軟便	20例	(2.4%)																																																											
消化不良	19例	(2.3%)																																																											
排便回数増加	18例	(2.2%)																																																											
腹部不快感	18例	(2.2%)																																																											
食欲減退	17例	(2.0%)																																																											

	<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> <table> <tbody> <tr><td>下痢</td><td>137例</td><td>(10.2%)</td></tr> <tr><td>悪心</td><td>136例</td><td>(10.1%)</td></tr> <tr><td>頭痛</td><td>76例</td><td>(5.6%)</td></tr> <tr><td>腹痛</td><td>21例</td><td>(1.6%)</td></tr> <tr><td>上腹部痛</td><td>21例</td><td>(1.6%)</td></tr> <tr><td>嘔吐</td><td>21例</td><td>(1.6%)</td></tr> <tr><td>消化不良</td><td>20例</td><td>(1.5%)</td></tr> <tr><td>食欲減退</td><td>15例</td><td>(1.1%)</td></tr> <tr><td>上気道感染</td><td>14例</td><td>(1.0%)</td></tr> <tr><td>浮動性めまい</td><td>14例</td><td>(1.0%)</td></tr> <tr><td>排便回数増加</td><td>13例</td><td>(1.0%)</td></tr> <tr><td>疲労</td><td>13例</td><td>(1.0%)</td></tr> </tbody> </table> <p>発現率 1%以上の臨床検査値異常はなかった。</p>	下痢	137例	(10.2%)	悪心	136例	(10.1%)	頭痛	76例	(5.6%)	腹痛	21例	(1.6%)	上腹部痛	21例	(1.6%)	嘔吐	21例	(1.6%)	消化不良	20例	(1.5%)	食欲減退	15例	(1.1%)	上気道感染	14例	(1.0%)	浮動性めまい	14例	(1.0%)	排便回数増加	13例	(1.0%)	疲労	13例	(1.0%)
下痢	137例	(10.2%)																																			
悪心	136例	(10.1%)																																			
頭痛	76例	(5.6%)																																			
腹痛	21例	(1.6%)																																			
上腹部痛	21例	(1.6%)																																			
嘔吐	21例	(1.6%)																																			
消化不良	20例	(1.5%)																																			
食欲減退	15例	(1.1%)																																			
上気道感染	14例	(1.0%)																																			
浮動性めまい	14例	(1.0%)																																			
排便回数増加	13例	(1.0%)																																			
疲労	13例	(1.0%)																																			
	<p>4. <u>ベーチェット病における国際共同第3相試験（CC-10004-BCT-002試験、12週間プラセボ対照期）</u></p> <p><u>副作用発現率 60例/104例=57.7%</u></p> <p><u>主な副作用（臨床検査値異常を含む）は以下のとおり：</u></p> <table> <tbody> <tr><td><u>下痢</u></td><td><u>40例</u></td><td><u>(38.5%)</u></td></tr> <tr><td><u>悪心</u></td><td><u>16例</u></td><td><u>(15.4%)</u></td></tr> <tr><td><u>頭痛</u></td><td><u>9例</u></td><td><u>(8.7%)</u></td></tr> <tr><td><u>嘔吐</u></td><td><u>8例</u></td><td><u>(7.7%)</u></td></tr> <tr><td><u>上腹部痛</u></td><td><u>5例</u></td><td><u>(4.8%)</u></td></tr> <tr><td><u>腹痛</u></td><td><u>4例</u></td><td><u>(3.8%)</u></td></tr> <tr><td><u>食欲減退</u></td><td><u>2例</u></td><td><u>(1.9%)</u></td></tr> </tbody> </table>	<u>下痢</u>	<u>40例</u>	<u>(38.5%)</u>	<u>悪心</u>	<u>16例</u>	<u>(15.4%)</u>	<u>頭痛</u>	<u>9例</u>	<u>(8.7%)</u>	<u>嘔吐</u>	<u>8例</u>	<u>(7.7%)</u>	<u>上腹部痛</u>	<u>5例</u>	<u>(4.8%)</u>	<u>腹痛</u>	<u>4例</u>	<u>(3.8%)</u>	<u>食欲減退</u>	<u>2例</u>	<u>(1.9%)</u>															
<u>下痢</u>	<u>40例</u>	<u>(38.5%)</u>																																			
<u>悪心</u>	<u>16例</u>	<u>(15.4%)</u>																																			
<u>頭痛</u>	<u>9例</u>	<u>(8.7%)</u>																																			
<u>嘔吐</u>	<u>8例</u>	<u>(7.7%)</u>																																			
<u>上腹部痛</u>	<u>5例</u>	<u>(4.8%)</u>																																			
<u>腹痛</u>	<u>4例</u>	<u>(3.8%)</u>																																			
<u>食欲減退</u>	<u>2例</u>	<u>(1.9%)</u>																																			
会社																																					

#### 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

##### 4.2 試験報告書

###### 4.2.1 薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価/参考資料の別	申請電子データの有無
該当資料なし									

###### 4.2.2 薬物動態試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価/参考資料の別	申請電子データの有無
該当資料なし									

###### 4.2.3 毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	試験番号*	GLP	評価/参考資料の別	申請電子データの有無
該当資料なし									

##### 4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価/参考資料の別	申請電子データの有無
4.3.1	Clinicopathologic evaluation of nodular cutaneous lesions of Behçet syndrome.	Demirkesen C	Am J Clin Pathol. 2001;116(3):341-6.	—	—
4.3.2	Serum levels of TNF- $\alpha$ , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease.	Evereklioglu C	Mediators Inflamm. 2002;11(2): 87-93.	—	—
4.3.3	Th1 Polarization of the Immune Response in Behçet's Disease.	Frassanito MA	Arthritis Rheum. 1999;42(9):1967-74.	—	—
4.3.4	Production of TNF- $\alpha$ and IL-1 in Active Behçet's Disease.	Hamzaoui K	J Rheumatol. 1990;17(10):1428-9.	—	—
4.3.5	Cytokine profile in Behçet's disease patients.	Hamzaoui K	Scand J Rheumatol. 2002;31(4):205-10.	—	—
4.3.6	Behçet's disease.	Sakane T	N Engl J Med. 1999;341(17):1284-91.	—	—
4.3.7	Excessive CD4+ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon- $\gamma$ in patients with Behçet's disease.	Shimizu J	Clin Exp Immunol. 2012;168(1):68-74.	—	—
4.3.8	Increased Frequencies of Interleukin-2 and Interferon- $\gamma$ - Producing T Cells in Patients with Active Behçet's Disease.	Sugi-Ikai N	Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(6):996-1004.	—	—
4.3.9	Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity.	Turan B	J Rheumatol. 1997;24(1):128-32.	—	—

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

該当資料なし

5.3.1.3 *In vitro* – *In vivo* の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

該当資料なし

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料なし

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料なし

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料なし

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

該当資料なし

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

該当資料なし

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

該当資料なし

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価/参考資料の別	申請電子データの有無
5.3.5.1.1-1	A PHASE 3, MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLEBLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL GROUP STUDY, FOLLOWED BY AN ACTIVE-TREATMENT PHASE TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ACTIVE BEHÇET'S DISEASE	Marla Hochfeld	2014.12 ～ カットオフ (中間報告)	日本、米国、欧州、その他 53施設	国際 共同	セルジーン社内資料 試験番号：CC-10004- BCT-002	評価資料	無
5.3.5.1.1-2		Marla Hochfeld	2014.12 ～ (最終報告)	日本、米国、欧州、その他 53施設	国際 共同	セルジーン社内資料 試験番号：CC-10004- BCT-002	評価資料	無
5.3.5.1.2	A PHASE 2, MULTI-CENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP STUDY FOLLOWED BY AN ACTIVE-TREATMENT EXTENSION TO EVALUATE THE EFFICACY AND SAFETY OF APREMILAST (CC-10004) IN THE TREATMENT OF BEHÇET'S DISEASE	Randall Stevens	2009.10 ～2012.05 カットオフ	米国、トルコ 6施設	海外	セルジーン社内資料 試験番号：CC-10004- BCT-001	評価資料	無

5.3.5.2 非対照試験報告書

該当資料なし

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別	申請電子データの有無
5.3.5.3.1	Summary of Clinical Efficacy	—	—	—	海外	セルジーン社内資料	評価資料	無
5.3.5.3.2	Summary of Clinical Safety	—	—	—	海外	セルジーン社内資料	評価資料	無
5.3.5.3.3	Summary of Clinical Safety (BCT-002 Final Data)	—	—	—	海外	セルジーン社内資料	評価資料	無

5.3.5.4 その他の試験報告書

該当資料なし								
--------	--	--	--	--	--	--	--	--

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別	申請電子データの有無
5.3.6.1	Periodic safety update report	—	—	—	海外	セルジーン社内資料	評価資料	無

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価／参考資料の別	申請電子データの有無
<b>5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表</b>								
5.3.7.1	CC-10004-BCT-001症例一覧表 CC-10004-BCT-002症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-10004-BCT-001、 CC-10004-BCT-002	評価資料	無
<b>5.3.7.2 有害事象症例一覧表</b>								
5.3.7.2	CC-10004-BCT-001 有害事象症例一覧表 CC-10004-BCT-002 有害事象症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-10004-BCT-001、 CC-10004-BCT-002	評価資料	無
<b>5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表</b>								
5.3.7.3	CC-10004-BCT-001 重篤な有害事象症例一覧表 CC-10004-BCT-002 重篤な有害事象症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-10004-BCT-001、 CC-10004-BCT-002	評価資料	無

5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表								
5.3.7.4	CC-10004-BCT-001臨床検査値異常変動症例一覧表 CC-10004-BCT-002臨床検査値異常変動症例一覧表	—	—	—	—	セルジーン社内資料 試験番号： CC-10004-BCT-001、 CC-10004-BCT-002	評価資料	無

#### 5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価/参考資料の別	申請電子データの有無
5.4.1	ベーチェット病全国疫学調査－患者数の推計	稲葉 裕	厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005a;89-90.	—	—
5.4.2	ベーチェット病全国疫学調査－臨床疫学像	稲葉 裕	厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)研究報告書. ベーチェット病に関する調査研究 平成16年度総括・分担研究報告書. 2005b;91-94.	—	—
5.4.3	難病情報センター	公益財団法人難病医学研究財団	<a href="http://www.nanbyou.or.jp/entry/330">http://www.nanbyou.or.jp/entry/330</a>	—	—
5.4.4	ベーチェット病	廣畑俊成 編	文光堂;2016.	—	—
5.4.5	Mucocutaneous lesions of Behçet's disease.	Alpsoy E	Yonsei Med J. 2007;48(4):573-85.	—	—
5.4.6	A study of the cutaneous manifestations of Behçet's disease in patients from the United States.	Balabanova M	J Am Acad Dermatol. 1999;41(4):540-5.	—	—
5.4.7	New insights in the clinical understanding of Behçet's disease.	Cho SB	Yonsei Med J. 2012;53(1):35-42.	—	—
5.4.8	Accuracy of existing diagnosis criteria for Behçet's disease.	Davatchi F	Wechsler B, Godeau P, editors. Excerpta Medica International Congress Series. 1993;1037:225-8.	—	—
5.4.9	Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations.	Dworkin RH	J Pain. 2008;9(2):105-21.	—	—
5.4.10 (4.3.2)	Serum levels of TNF- $\alpha$ , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease.	Evereklioglu C	Mediators Inflamm. 2002;11(2):87-93.	—	—

5.4.11	Behçet's syndrome activity score (BSAS): a new disease activity assessment tool, composed of patient-derived measures only, is strongly correlated with the Behçet's disease current activity form (BDCAF).	Forbess C	Presented at the Annual European Congress of Rheumatology, Paris, 11-14 Jun 2008; Abstract D 14.	—	—
5.4.12 (4.3.3)	Th1 polarization of the immune response in Behçet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12.	Frassanito MA	Arthritis Rheum. 1999;42(9):1967-74.	—	—
5.4.13	Development of the BD-QoL; a quality of life measure specific to Behçet's disease.	Gilworth G	J Rheumatol. 2004;31(5):931-7.	—	—
5.4.14 (4.3.4)	Production of TNF- $\alpha$ and IL-1 in active Behçet's disease.	Hamzaoui K	J Rheumatol. 1990;17(10):1428-9.	—	—
5.4.15 (4.3.5)	Cytokine profile in Behçet's disease patients. Relationship with disease activity.	Hamzaoui K	Scand J Rheumatol. 2002;31(4):205-10.	—	—
5.4.16	EULAR recommendations for the management of Behçet disease.	Hatemi G	Ann Rheum Dis. 2008;67(12):1656-62.	—	—
5.4.17	2018 update of the EULAR recommendations for the management of Behçet's syndrome.	Hatemi G	Ann Rheum Dis. 2018;77(6):808-18.	—	—
5.4.18	Is the long-term use of systemic corticosteroids beneficial in the management of Behçet's syndrome?	Hirohata S	Nat Clin Pract Rheumatol. 2006;2(7):358-9.	—	—
5.4.19	Behçet's disease: evolution of clinical manifestations.	Ideguchi H	Medicine. 2011;90(2):125-32.	—	—
5.4.20	Criteria for diagnosis of Behçet's disease.	International Study Group for Behçet's Disease (ISG)	Lancet. 1990;335(8697):1078-80.	—	—
5.4.21	Behçet's syndrome in Korea: a look at the clinical picture.	Kim HJ	Yonsei Med J. 1988;29(1):72-8.	—	—
5.4.22	Differences in clinical manifestations, treatment, and concordance rates with two major sets of criteria for Behçet's syndrome for patients in the US and Japan: data from a large, three-center cohort study.	Kobayashi T	Mod Rheumatol. 2013;23(3):547-53.	—	—

5.4.23	Clinical and pathological manifestations with differential diagnosis in Behçet's disease.	Kokturk A	Patholog Res Int. 2012; Article ID 690390.	—	—
5.4.24	Behçet's disease.	Kontogiannis V	Postgrad Med J. 2000;76(900):629-37.	—	—
5.4.25	Tennant A. The Behçet's disease activity index.	Lawton G	Rheumatology (Oxford). 2004;43(1):73-8.	—	—
5.4.26	Dermatologic manifestation of Behçet's disease.	Lee ES	Yonsei Med J. 1997;38(6):380-9.	—	—
5.4.27	Genetics of Behçet disease inside and outside the MHC.	Meguro A	Ann Rheum Dis. 2010;69(4):747-54.	—	—
5.4.28	Behçet's disease-a contemporary review.	Mendes D	J Autoimmun. 2009;32(3-4):178-88.	—	—
5.4.29	Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci.	Mizuki N	Nat Genet. 2010;42(8):703-6.	—	—
5.4.30	Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease.	Ohno S	Arch Ophthalmol. 1982;100(9):1455-8.	—	—
5.4.31	Genome-wide association study identifies variants in the MHC class I, IL10, and IL23R/IL12RB2 regions associated with Behçet's disease.	Remmers EF	Nat Genet. 2010;42(8):698-702.	—	—
5.4.32	Adalimumab improves health-related quality of life in patients with moderate to severe plaque psoriasis compared with the United States general population norms: Results from a randomized, controlled Phase III study.	Revicki DA	Health Qual Life Outcomes. 2008 Oct 2;6:75.	—	—
5.4.33	Recommended methods for determining responsiveness and minimally important differences for patient-reported outcomes.	Revicki D	J Clin Epidemiol. 2008a;61(2):102-9.	—	—
5.4.34	The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis.	Sieper J	Ann Rheum Dis. 2009;68(Suppl 2):ii1-44.	—	—

5.4.35 (4.3.7)	Excessive CD4+ T cells co-expressing interleukin-17 and interferon- $\gamma$ in patients with Behçet's disease.	Shimizu J	Clin Exp Immunol. 2012;168(1):68-74.	—	—
5.4.36	Improvements in healthrelated quality of life after treatment with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis refractory to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomized controlled RADIATE study.	Strand V	Rheumatology (Oxford). 2012a;51(10):1860-9.	—	—
5.4.37 (4.3.8)	Increased frequencies of interleukin-2- and interferon- $\gamma$ -producing T cells in patients with active Behçet's disease.	Sugi-Ikai N	Invest Ophthalmol Vis Sci. 1998;39(6):996-1004.	—	—
5.4.38	Dense genotyping of immune-related loci implicates host responses to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility.	Takeuchi M	Nat Genet. 2017;49(3):438-43.	—	—
5.4.39 (4.3.9)	Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity.	Turan B	J Rheumatol. 1997;24(1):128-32.	—	—
5.4.40	The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.	Ware JE Jr	Med Care. 1992;30(6):473-83.	—	—
5.4.41	Behçet's disease physiopathology: a contemporary review.	Zeidan MJ	Autoimmun Highlights. 2016;7(1):4.	—	—