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アムジェン株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することは出来ません。

アムジェン株式会社

1. 起原又は発見の経緯

アプレミラスト（以下、APR）（開発コード：AMG 407）は、ホスホジエステラーゼ4（以下、PDE4）に対する経口の低分子阻害剤である。PDE4を阻害することにより、免疫細胞内環状アデノシン1リン酸レベルが増加し、腫瘍壊死因子α（以下、TNF-α）、インターロイキン（以下、IL）-23、IL-17やその他の炎症性サイトカインなどの炎症性メディエーターを減少させ、一方で抗炎症性メディエーターの産生を増加させることで、炎症性反応の発現を抑制する。APRは、このようにPDE4の阻害を介して、炎症性及び自己免疫性の疾患に関与する炎症反応を低減する。

APR（オテズラ®）は、局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎及び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て、それぞれ2016年12月19日及び2019年9月20日に承認された。オテズラ®の用法及び用量は、1回30 mgを1日2回（以下、BID）（5日目までは漸増投与）、経口投与である。

掌蹠膿疱症（以下、PPP）は膿疱、紅斑及び鱗屑を伴い、手掌及び足蹠に限局して発現する慢性的かつ激しい炎症性の皮膚疾患である（Misiak-Galazka et al, 2017、Misiak-Galazka et al, 2020、Murakami and Terui, 2020）。

PPPの特徴は手掌及び足蹠に水疱及び膿疱が混在することであり、水疱の中央に小膿疱のある水疱内小膿疱（pseudo-vesicle）と膿疱が認められる。肉眼的に観察されにくい小膿疱は、ダーモスコピー検査で観察可能である。PPPの症状は最初にそう痒を伴う紅斑として現れ、次いで小水疱が現れる。水疱は徐々に大きくなり好中球を伴う膿疱に変化する。膿疱は痂皮となり、病変周囲の皮膚にも鱗屑が認められるようになり、落屑する。その後、水疱及び膿疱に加え紅斑落屑局面が認められる。手掌、足蹠以外の部位の皮疹及び爪病変も認められる場合がある（Yamamoto, 2020）。多くの症例で病巣感染を有し、また、前胸壁の疼痛をはじめとする骨関節症状［掌蹠膿疱症性骨関節炎（以下、PAO）］を伴うことがある（日本皮膚科学会掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会, 2022）。

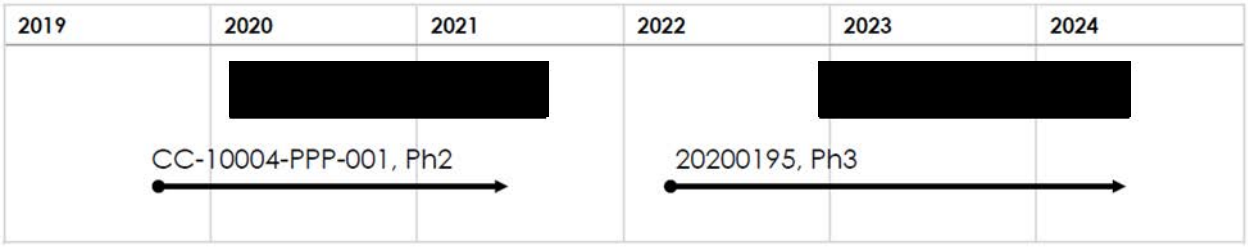
これらの手掌の症状は人目に付き、また足蹠は歩行時に痛みを伴うなど、生活の質（以下、QOL）にも大きな影響を及ぼす。さらに、膿疱は再燃を繰り返し、紅斑や鱗屑・落屑が長期間継続することなどもQOLに大きく影響している（Trattner et al, 2017、Yamamoto, 2020）。

PPPの病因は不明であり、PPPと限局性膿疱性乾癬が異なる病態であるかについては未だ見解が分かれているが、2007年に国際乾癬学会（International Psoriasis council）により、独立した疾患として再分類されている（Griffiths and Barker, 2007）。日本における典型的なPPPは通常、乾癬の既往歴や家族歴のない患者で認められ、PPPと乾癬は免疫遺伝学的には異なる疾患であることが示唆されている（Murakami et al, 2010、Murakami and Terui, 2020）。

2. 開発の経緯

PPPを対象としたAPRの臨床開発の経緯を図 1に示す。

図 1　掌蹠膿疱症を対象としたアプレミラストの臨床開発の経緯



2.1　非臨床試験の経緯

本医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一変申請）にあたり、新たに実施した品質に関する試験、非臨床薬理試験、非臨床薬物動態試験及び非臨床毒性試験はない。

2.2　臨床試験の経緯

APRの薬物動態プロファイルは疾患（尋常性乾癬、乾癬性関節炎及びベーチェット病）及び民族（日本人及び外国人）に関わらず同様であり、PPPは乾癬と類似のスペクトルを持つ皮膚疾患であると考えられることから、これまでに得られたPPPに対する有効性を示唆するデータに基づき、中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者を対象とした第II相試験［CC-10004-PPP-001（20200055）試験］を実施した。その結果、局所療法により効果不十分な中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者に対して、主要評価項目及び副次評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。APRの安全性及び忍容性は良好であり、PPP被験者での安全性プロファイルは、APRの確立された安全性プロファイルと同様であった。

第II相試験の結果に基づき、中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者を対象とした、APRの有効性を検証するための第III相試験（20200195試験）を実施した。第III相試験における結果、局所療法により効果不十分な中等度又は重度のPPPを有する日本人被験者に対して、APRの良好なリスク・ベネフィットプロファイルが示された。有効性では、主要評価項目及び副次評価項目において統計学的に有意な改善が認められた。また、APRの安全性及び忍容性は良好であり、PPP被験者での安全性プロファイルは、APRの確立された安全性プロファイルと同様であった。

第II相試験及び第III相試験の結果を踏まえ、PPP患者に対する新たな治療法として、APR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。

2.3　規制当局によるガイダンス及び助言

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（オーファン以外）（受付番号：P[redacted]）を実施し、[redacted]について相談した。

その結果、[redacted]、また、[redacted]との助言を受けた。また、本一変申請時には[redacted]

[redacted]し、[redacted]することが必要との見解を得た。

[redacted]相談における機構意見を踏まえ、本一変申請資料を作成した。

2.4 臨床データパッケージ

本一変申請で提出する臨床データパッケージを表 1に示す。

表 1 臨床データパッケージ

試験	試験の分類
国内第II相試験［CC-10004-PPP-001（20200055）試験］	評価資料
国内第III相試験（20200195試験）	評価資料

3. 有用性及び特徴

PPPの治療におけるAPRのベネフィットは主に、局所療法により効果不十分な中等度又は重度のPPP被験者を対象とした第III相試験における、医師及び被験者による評価に基づく有効性から示された。

医師による評価では、主要評価項目であるWeek 16のPPPASI-50達成割合について、PBO群と比較して、APR群で統計学的に有意な改善が認められた。また、副次評価項目であるWeek 16のPPPASI総スコアのベースラインからの変化量及びPPSI総スコアのベースラインからの変化量についても、PBO群と比較して、APR群で統計学的に有意な改善が認められた。また、探索的評価項目として評価したPPPASIサブスコア（紅斑、膿疱／水疱、落屑／鱗屑）についても、APR群ではWeek 16にPPPの改善が示唆された。

被験者による評価では、副次評価項目であるWeek 16のそう痒及び疼痛に関するVAS評価のベースラインからの変化量、並びにDLQI総スコアのベースラインからの変化量について、PBO群と比較して、APR群で統計学的に有意な改善が認められた。

第III相試験のAPR群ではPBO対照期のWeek 2に主要評価項目での改善が認められ、Week 16以降もAPR投与を継続することにより、APR投与期のWeek 52まで改善が認められた。また、Week 16にAPR投与に移行した被験者（PBO/APR群）で認められた有効性は、PBO対照期のAPR群と同様であった。

また、第II相試験でも同様の有効性が認められた。

以上より、第III相試験の主要評価項目及び副次評価項目において統計学的に有意かつ全体的に臨床的に意義のある改善が認められ、第II相試験の結果からも、PPPに対するAPRの有効性が示された。

4. 効能・効果（案）

本一変申請における効能・効果（案）は以下のとおりである。

効能・効果（下線部：本一変申請に伴う変更箇所）

〇局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

〇乾癬性関節炎

○局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症
○局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍

5. 参考文献

Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007 Jul 21;370(9583):263-271.

Misiak-Galazka M, Wolska H, Rudnicka L. What do we know about palmoplantar pustulosis? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Jan;31(1):38-44.

Misiak-Galazka M, Zozula J, Rudnicka L. Palmoplantar Pustulosis: Recent Advances in Etiopathogenesis and Emerging Treatments. Am J Clin Dermatol. 2020 Jun;21(3):355-370.

Murakami M, Ohtake T, Horibe Y, Ishida-Yamamoto A, Morhenn VB, Gallo RL, et al. Acrosyringium is the main site of the vesicle/pustule formation in palmoplantar pustulosis. J Invest Dermatol. 2010 Aug;130(8):2010-2016.

Murakami M, Terui T. Palmoplantar pustulosis: Current understanding of disease definition and pathomechanism. J Dermatol Sci. 2020 Apr;98(1):13-19.

Trattner H, Blüml S, Steiner I, Plut U, Radakovic S, Tanew A. Quality of life and comorbidities in palmoplantar pustulosis - a cross-sectional study on 102 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017 Oct;31(10):1681-1685.

Yamamoto T. 皮膚科ベストセレクション 乾癬・掌蹠膿疱症 病態の理解と治療最前線. 中山書店; 2020;315, 317, 320-321, 330-331, 359, 361-362, 368-369, 412-423.

日本皮膚科学会掌蹠膿疱症診療の手引き策定委員会. 掌蹠膿疱症診療の手引き 2022. 日皮会誌; 2022;132(9):2055-2113. https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/PPP2022.pdf

1. 外国における使用状況等に関する資料

アプレミラストは尋常性乾癬、乾癬性関節炎及びベーチェット病による口腔潰瘍を適応として、2024年3月現在、米国及び欧州連合（EU）を含む世界50カ国以上で承認されている。日本以外で掌蹠膿疱症を対象とした臨床開発は行っていない。

外国におけるアプレミラストの添付文書に関する情報（2024年3月時点の情報）として、EUにおける製品特性概要をモジュール1.6.1（英文及び和文）に、米国における添付文書をモジュール1.6.2（英文及び和文）に、企業中核データシート（CCDS）をモジュール1.6.3に示す。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

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

Otezla 10 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 10 mg of apremilast.

Excipient(s) with known effect
Each film-coated tablet contains 57 mg of lactose (as lactose monohydrate).

Otezla 20 mg film-coated tablets

Each film-coated tablet contains 20 mg of apremilast.

Excipient(s) with known effect
Each film-coated tablet contains 114 mg of lactose (as lactose monohydrate).

Otezla 30 mg film-coated tablets

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).

Otezla 10 mg film-coated tablets

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

Otezla 20 mg film-coated tablets

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

Otezla 30 mg film-coated tablets

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).

Behçet's disease

Otezla is indicated for the treatment of adult patients with oral ulcers associated with Behçet's disease (BD) who are candidates for systemic therapy.

4.2 Posology and method of administration

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

Posology

The recommended dose of apremilast is 30 mg taken orally twice daily, approximately 12 hours apart (morning and evening), 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 for PsA and PSOR and within the first 12 weeks of treatment for BD. If a patient shows no evidence of therapeutic benefit after this time period, treatment should be reconsidered. The patient's response to treatment should be evaluated on a regular basis.

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

Diarrhoea, nausea, and vomiting

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

Lactose content

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

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 interaction between ketoconazole and apremilast. Apremilast can be co-administered with a potent CYP3A4 inhibitor such as ketoconazole.

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

There was no pharmacokinetic 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 (see section 4.3). Effects of apremilast on pregnancy included embryofoetal loss in mice and monkeys, and reduced foetal 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 with apremilast in PsA and PSOR are gastrointestinal (GI) disorders including diarrhoea (15.7%) and nausea (13.9%). The other most commonly reported adverse reactions include upper respiratory tract infections (8.4%), headache (7.9%), and tension headache (7.2%) and are mostly mild to moderate in severity.

The most commonly reported adverse drug reactions with apremilast in BD are diarrhoea (41.3%), nausea (19.2%), headache (14.4%), upper respiratory tract infection (11.5%), upper abdominal pain (8.7%), vomiting (8.7%) and back pain (7.7%) and are mostly mild to moderate in severity.

The gastrointestinal adverse reactions generally occurred within the first 2 weeks of treatment and usually resolved within 4 weeks.

Hypersensitivity reactions are uncommonly observed (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 and post-marketing experience. The frequencies of adverse drug reactions are those reported in the apremilast arms of the four Phase III studies in PsA (n = 1,945) or the two Phase III studies in PSOR (n = 1184), and in the phase III study in BD (n = 207) the highest frequency from either data pool is represented in table 2).

Frequencies are defined as: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); not known (cannot be estimated from the available data).

Table 2. Summary of adverse reactions in psoriatic arthritis (PsA), psoriasis (PSOR) and Behçet's disease (BD)

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Infections and infestations	Very common	Upper respiratory tract infection[a]
	Common	Bronchitis
		Nasopharyngitis*
Immune system disorders	Uncommon	Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders	Common	Decreased appetite*
Psychiatric disorders	Common	Insomnia
		Depression
	Uncommon	Suicidal ideation and behaviour

System Organ Class	Frequency	Adverse reaction
Nervous system disorders	Very common	Headache*, [a]
	Common	Migraine*
		Tension 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
		Urticaria
	Not known	Angioedema
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Back pain*
General disorders and administration site conditions	Common	Fatigue
Investigations	Uncommon	Weight decrease

*At least one of these adverse reactions was reported as serious
[a] Frequency reported as common in PSA and PSOR

Description of selected adverse reactions

Psychiatric disorders
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 section 4.4).

Body weight loss
Patient weight was measured routinely in clinical studies. The mean observed weight loss in PsA and PSOR 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. The mean observed weight loss in BD patients treated with apremilast for 52 weeks was 0.52 kg. A total of 11.8% of patients receving apremilast had observed weight loss between 5-10% while 3.8% of the patients receiving apremilast had observed weight loss greater than 10%. None of these patients had overt clinical consequences from weight loss. None of the patients discontinued the study 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 ≥ 65 years of age may be at a higher risk of complications of severe diarrhoea, nausea and vomiting (see section 4.4).

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

Patients with renal impairment
In the PsA, PSOR or BD 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, PSOR or BD patients with moderate or severe renal impairment in the clinical studies.

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

Apremilast was studied in healthy subjects at a maximum total daily dose of 100 mg (given as 50 mg twice daily) 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: Immunosupressants, selective immunosuppressants, ATC code: L04AA32

Mechanism of action

Apremilast, an oral small-molecule inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4), works intracellularly to modulate a network of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators. PDE4 is a cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-specific PDE and the dominant PDE in inflammatory cells. PDE4 inhibition elevates intracellular cAMP levels, which in turn down-regulates the inflammatory response by modulating the expression of TNF-α, IL-23, IL-17 and other inflammatory cytokines. Cyclic AMP also modulates levels of anti-inflammatory cytokines such as IL-10. These pro- and anti-inflammatory mediators have been implicated in psoriatic arthritis and psoriasis.

Pharmacodynamic effects

In clinical studies in patients with psoriatic arthritis, apremilast significantly modulated, but did not fully inhibit, plasma protein levels of IL-1α, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1β, MMP-3, and TNF-α. After 40 weeks of treatment with apremilast, there was a decrease in plasma protein levels of IL-17 and IL-23, and an increase in IL-10. In clinical studies 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. In clinical studies in patients with Behçet Disease treated with apremilast, there was a significant

positive association between the change in plasma TNF-alpha and clinical efficacy as measured by the number of oral ulcers.

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

Clinical efficacy and safety

Psoriatic Arthritis
The safety and efficacy of apremilast were evaluated in 3 multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled studies (Studies PALACE 1, PALACE 2, and PALACE 3) of similar design in adult patients with active PsA (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) despite prior treatment with small molecule or biologic DMARDs. A total of 1,493 patients were randomised and treated with either placebo, apremilast 20 mg or apremilast 30 mg given orally twice daily.

Patients in these studies had a diagnosis of PsA for at least 6 months. One qualifying psoriatic skin lesion (at least 2 cm in diameter) was also required in PALACE 3. Apremilast was used as a monotherapy (34.8%) or in combination with stable doses of small molecule DMARDs (65.2%). Patients received apremilast in combination with one or more of the following: methotrexate (MTX, ≤ 25 mg/week, 54.5%), sulfasalazine (SSZ, ≤ 2 g/day, 9.0%), and leflunomide (LEF; ≤ 20 mg/day, 7.4%). Concomitant treatment with biologic DMARDs, including TNF blockers, was not allowed. Patients with each subtype of PsA were enrolled in the 3 studies, including symmetric polyarthritis (62.0%), asymmetric oligoarthritis (26.9%), distal interphalangeal (DIP) joint arthritis (6.2%), arthritis mutilans (2.7%), and predominant spondylitis (2.1%). Patients with pre-existing enthesopathy (63%) or pre-existing dactylitis (42%) were enrolled. A total of 76.4% of patients were previously treated with only small-molecule DMARDs and 22.4% of patients were previously treated with biologic DMARDs, which includes 7.8% who had a therapeutic failure with a prior biologic DMARD. The median duration of PsA disease was 5 years.

Based on the study design, patients whose tender and swollen joint counts had not improved by at least 20% were considered non-responders at week 16. Placebo patients who were considered non-responders were re-randomised 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 twice daily. Following 52 weeks of treatment, patients could continue on open label apremilast 20 mg or 30 mg within the long-term extension of the PALACE 1, PALACE 2, and PALACE 3 studies for a total duration of treatment up to 5 years (260 weeks).

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.

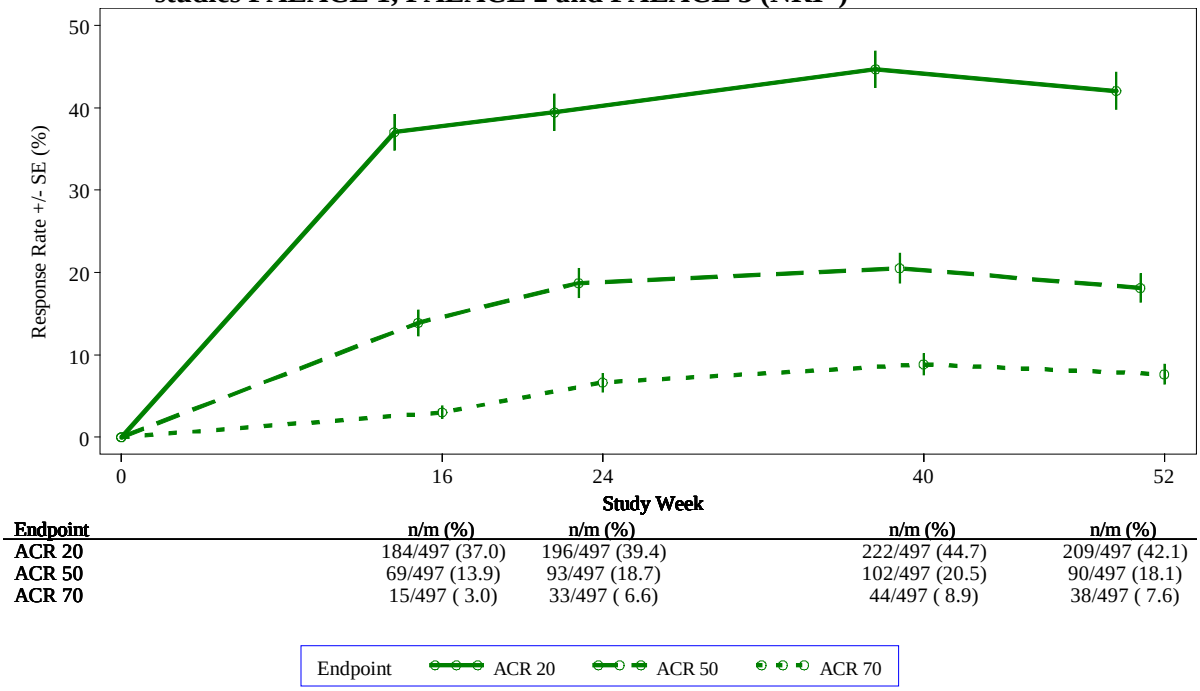
Among patients who were initially randomised to apremilast 30 mg twice daily treatment, ACR 20/50/70 response rates were maintained through week 52 in the pooled studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3 (figure 1).

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

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

*p ≤ 0.01 for apremilast vs. placebo
**p ≤ 0.001 for apremilast vs. placebo
[a] N is the number of patients as randomised 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*)



Endpoint	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37.0)	196/497 (39.4)	222/497 (44.7)	209/497 (42.1)
ACR 50	69/497 (13.9)	93/497 (18.7)	102/497 (20.5)	90/497 (18.1)
ACR 70	15/497 (3.0)	33/497 (6.6)	44/497 (8.9)	38/497 (7.6)

*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 randomised 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. Among 497 patients initially randomised to apremilast 30 mg twice daily, 375 (75%) patients entered the long term extension studies, and of these, 221 patients (59%) were still on this treatment at week 260. ACR responses were maintained in the long-term open label extension studies for up to 5 years.

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 ≤ 0.0017, respectively). These improvements were maintained at week 24. Among patients who remained on the apremilast treatment to which they were randomised 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 randomised at study start, these improvements were maintained through week 52.

The clinical responses were maintained in the same parameters of peripheral activity and in the skin manifestations of psoriasis in the open-label extension studies for up to 5 years of treatment.

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 randomised 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 randomised at study start, improvement in physical function and FACIT-fatigue was maintained through week 52.

Improved physical function as assessed by the HAQ-DI and the SF36v2PF domain, and the FACIT-fatigue scores were maintained in the open-label extension studies for up to 5 years of treatment.

Psoriasis

The safety and efficacy of apremilast were evaluated in two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled studies (Studies ESTEEM 1 and ESTEEM 2) which enrolled a total of 1,257 patients with moderate to severe plaque psoriasis who had a body surface area (BSA) involvement of $\geq 10\%$, Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥ 12, static Physician Global Assessment (sPGA) of ≥ 3 (moderate or severe), and who were candidates for phototherapy or systemic therapy.

These studies had a similar design through week 32. In both studies, patients were randomised 2:1 to apremilast 30 mg twice daily or placebo for 16 weeks (placebo-controlled phase) and from weeks 16-32, all patients received apremilast 30 mg twice daily (maintenance phase). During the Randomised Treatment Withdrawal Phase (weeks 32-52), patients originally randomised 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-randomised at week 32 to either placebo or apremilast 30 mg twice daily. Patients who were re-randomised 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 twice daily. Patients who did not achieve the designated PASI response by week 32, or who were initially randomised 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 twice daily treatment.

Following 52 weeks of treatment, patients could continue on open-label apremilast 30 mg within the long-term extension of the ESTEEM 1 and ESTEEM 2 studies for a total duration of treatment up to 5 years (260 weeks).

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)

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

[*] $p < 0.0001$ for apremilast vs placebo, except for ESTEEM 2 PASI 90 and Change in SF-36 MCS where $p = 0.0042$ and $p = 0.0078$, respectively.
[a] FAS = Full Analysis Set
[b] LOCF = Last Observation Carried Forward
[c] PASI = Psoriasis Area and Severity Index
[d] sPGA = Static Physician Global Assessment
[e] BSA = Body Surface Area
[f] VAS = Visual Analog Scale; 0 = best, 100 = worst
[g] DLQI = Dermatology Life Quality Index; 0 = best, 30 = worst
[h] SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary

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

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

In both studies, the mean percent improvement in PASI from baseline remained stable during the randomised treatment withdrawal phase for patients re-randomised to apremilast at week 32 (table 5).

Table 5. Persistence of effect among subjects randomised to APR 30 twice daily at week 0 and re-randomised to APR 30 twice daily at week 32 to week 52

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

[a] Includes subjects re-randomised to APR 30 twice daily at week 32 with a baseline value and a post-baseline value at the evaluated study week.
[b] N is based on subjects with moderate or greater scalp psoriasis at baseline who were re-randomised to APR 30 twice daily at week 32. Subjects with missing data were counted as nonresponders.

In study ESTEEM 1, approximately 61% of patients re-randomised 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-randomised to placebo at week 32 during a randomised 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-randomised to placebo was 5.1 weeks.

In study ESTEEM 2, approximately 80.3% of patients re-randomised 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-randomised 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 randomised 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 randomised to apremilast at the start of the study who did not achieve a PASI-75 response at week 32 were permitted to use concomitant topical therapies and/or UVB phototherapy between weeks 32 to 52. Of these patients, 12% achieved a PASI-75 response at week 52 with apremilast plus topical and/or phototherapy treatment.

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

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

Among 832 patients initially randomised to apremilast 30 mg twice daily, 443 patients (53%) entered the open-label extension studies of ESTEEM 1 and ESTEEM 2, and of these 115 patients (26%) were still on treatment at week 260. For patients who remained on apremilast in the open label extension of ESTEEM 1 and ESTEEM 2 studies, improvements were generally maintained in PASI score, affected BSA, itch, nail and quality of life measures for up to 5 years.

The long-term safety of apremilast 30 mg twice daily in patients with psoriatic arthritis and psoriasis was assessed for a total duration of treatment up to 5 years. Long-term experience in open-label extension studies with apremilast was generally comparable to the 52-week studies.

Behçet's disease

The safety and efficacy of apremilast were evaluated in a phase 3, multicentre, randomised, placebo-controlled study (RELIEF) in adult patients with active Behçet's Disease (BD) with oral ulcers. Patients were previously treated with at least one non-biologic BD medication for oral ulcers and were candidates for systemic therapy. Concomitant treatment for BD was not allowed. The population studied met the International Study Group (ISG) criteria for BD with a history of skin lesions (98.6%), genital ulcers (90.3%), musculoskeletal (72.5%), ocular (17.4%), central nervous system (9.7%) or GI manifestations (9.2%), epididymitis (2.4%) and vascular involvement (1.4%). Patients with severe BD, defined as those with active major organ involvement (for ex. meningoencephalitis or pulmonary artery aneurysm) were excluded.

A total of 207 BD patients were randomised 1:1 to receive either apremilast 30 mg twice daily ($n = 104$) or placebo ($n = 103$) for 12-weeks (placebo-controlled phase) and from weeks 12 to 64, all patients received apremilast 30 mg twice daily (active treatment phase). Patients ranged in age from 19 to 72 years, with a mean age of 40 years. The mean duration of BD was 6.84 years. All patients had a history of recurrent oral ulcers with at least 2 oral ulcers at screening and randomization: the mean baseline oral ulcer counts were 4.2 and 3.9 in the apremilast and placebo groups, respectively.

The primary endpoint was the Area Under the Curve (AUC) for the number of oral ulcers from baseline through week 12. Secondary endpoints included other measures of oral ulcers: oral ulcer pain Visual Analog Scale (VAS), proportion of patients who are oral ulcer-free (complete response), time to onset of oral ulcer resolution, and proportion of patients achieving resolution of oral ulcers by week 6, and who remain oral ulcer free at every visit for at least 6 additional weeks during the 12-week placebo-controlled treatment phase. Other endpoints included Behçet's Syndrome Activity Score (BSAS), BD Current Activity Form (BDCAF), including the BD Current Activity Index (BDCAI) score, the Patient's Perception of Disease Activity, the Clinician's Overall Perception of Disease Activity and the BD Quality of Life Questionnaire (BD QoL).

Measure of oral ulcers

Apremilast 30 mg twice daily resulted in significant improvement in oral ulcers as demonstrated by the AUC for the number of oral ulcers from baseline through week 12 ($p < 0.0001$), compared with placebo.
Significant improvements in other measures of oral ulcers were demonstrated at week 12.

Table 6. Clinical response of oral ulcers at week 12 in RELIEF (ITT population)

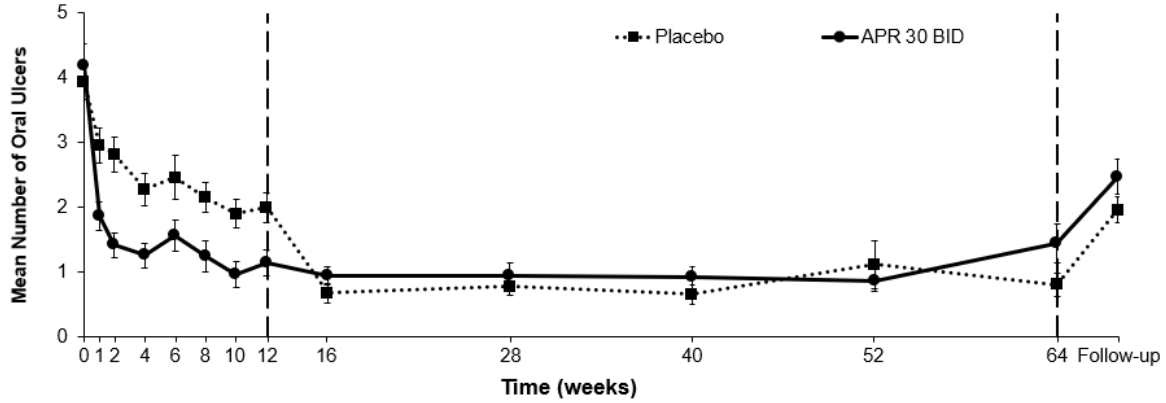
Endpoint[a]	**Placebo N = 103**	**Apremilast 30 mg BID N = 104**
AUC[b] for the number of oral ulcers from baseline through week 12 (MI)	LS Mean 222.14	LS Mean 129.54
Change from baseline in the pain of oral ulcers as measured by VAS[c] at week 12 (MMRM)	LS Mean -18.7	LS Mean -42.7
Proportion of subjects achieving resolution of oral ulcers (oral ulcer-free) by week 6, and who remain oral ulcer free at every visit for at least 6 additional weeks during the 12-week placebo-controlled treatment phase	4.9%	29.8%
Median time (weeks) to oral ulcer resolution during the placebo-controlled treatment phase	8.1 weeks	2.1 weeks
Proportion of subjects with complete oral ulcer response at week 12 (NRI)	22.3%	52.9%
Proportion of subjects with partial oral ulcer response[d] at week 12 (NRI)	47.6%	76.0%

ITT=intent to treat; LS=least squares; MI=multiple imputation; MMRM=mixed-effects model for repeated measures; NRI=non-responder imputation; BID=twice daily.
[a] p-value < 0.0001 for all apremilast vs. placebo
[b] AUC = Area Under the Curve.
[c] VAS = Visual Analog Scale; 0 = no pain, 100 = worst possible pain.
[d] Partial oral ulcer response = number of oral ulcers reduced by ≥ 50% post baseline (Exploratory analysis); nominal p-value – < 0.0001

Among 104 patients originally randomised to apremilast 30 mg twice daily, 75 patients (approximately 72%) remained on this treatment at week 64. A significant reduction in the mean number of oral ulcers and oral ulcer pain was observed in the apremilast 30 mg twice daily treatment group compared to the placebo treatment group at every visit, as early as week 1, through week 12 for number of oral ulcers ($p \leq 0.0015$) and for oral ulcer pain ($p \leq 0.0035$). Among patients who were continuously treated with apremilast and remained in the study, improvements in oral ulcers and reduction of oral ulcer pain were maintained through week 64 (figures 2 and 3).

Among patients originally randomised to apremilast 30 mg twice daily who remained in the study, the proportions of patients with a complete response and partial response of oral ulcers were maintained through week 64 (53.3% and 76.0% respectively).

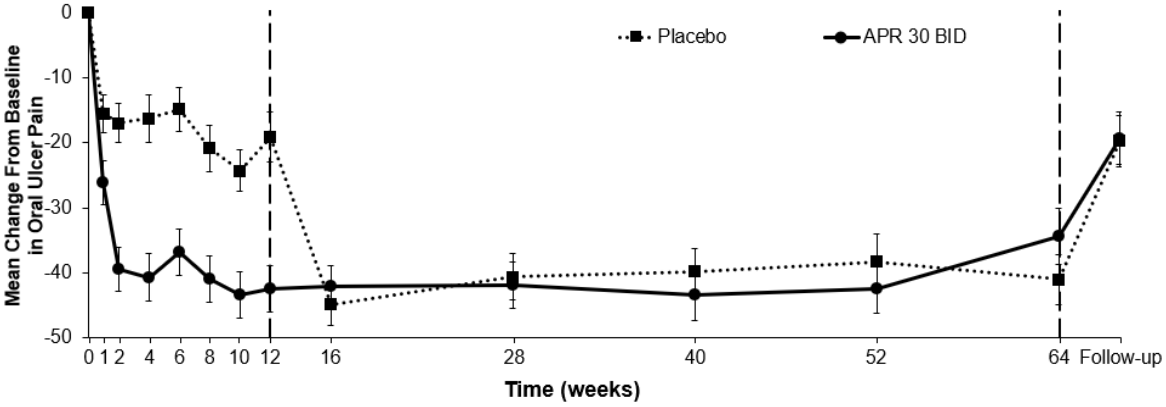
Figure 2. Mean number of oral ulcers by time point through week 64 (ITT population; DAO)



Weeks	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Follow-up
Placebo, n (Mean)	103 (3.9)	98 (2.9)	97 (2.8)	93 (2.3)	91 (2.5)	86 (2.2)	83 (1.9)	82 (2.0)	83 (0.7)	78 (0.8)	73 (0.7)	70 (1.1)	67 (0.8)	82 (2.0)
APR 30 BID, n (Mean)	104 (4.2)	101 (1.9)	101 (1.4)	101 (1.3)	98 (1.6)	94 (1.2)	94 (1.0)	97 (1.1)	95 (0.9)	92 (0.9)	85 (0.9)	79 (0.9)	75 (1.4)	85 (2.5)

ITT = Intent To Treat; DAO = Data As Observed.
APR 30 BID = apremilast 30 mg twice daily.
Note: Placebo or APR 30 mg BID indicates the treatment group in which patients were randomised. Placebo treatment group patients switched to APR 30 BID at week 12.
The follow-up time point was 4 weeks after patients completed week 64 or 4 weeks after patients discontinued treatment before week 64.

Figure 3. Mean change from baseline in oral ulcer pain on a visual analog scale by time point through week 64 (ITT Population; DAO)



Weeks	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Follow-up
Placebo, n (Mean)	95 (-15.5)	96 (-17.0)	91 (-16.3)	90 (-14.9)	85 (-20.9)	82 (-24.3)	81 (-19.1)	82 (-44.8)	77 (-40.6)	73 (-39.8)	70 (-38.3)	68 (-41.0)	81 (-19.7)
APR 30 BID, n (Mean)	95 (-26.1)	97 (-39.4)	99 (-40.7)	97 (-36.8)	92 (-41.0)	93 (-43.4)	95 (-42.5)	94 (-42.1)	91 (-41.9)	84 (-43.5)	78 (-42.4)	75 (-34.3)	84 (-19.3)

APR 30 BID = apremilast twice daily; ITT = Intent-To-Treat; DAO = Data As Observed
Note: Placebo or APR 30 mg BID indicates the treatment group in which patients were randomised. Placebo treatment group patients switched to APR 30 BID at week 12.
The follow-up time point was 4 weeks after patients completed week 64 or 4 weeks after patients discontinued treatment before week 64.

Improvements in overall Behçet's disease activity

Apremilast 30 mg twice daily, compared with placebo, resulted in significant reduction in overall disease activity, as demonstrated by the mean change from baseline at week 12 in the BSAS ($p < 0.0001$) and the BDCAF (BDCAI, Patient's Perception of Disease Activity, and the Clinician's Overall Perception of Disease Activity; p-values ≤ 0.0335 for all three components).

Among patients originally randomised to apremilast 30 mg twice daily who remained in the study, improvements (mean change from baseline) in both the BSAS and the BDCAF were maintained at week 64.

Improvements in quality of life

Apremilast 30 mg twice daily, compared with placebo, resulted in significantly greater improvement in Quality of Life (QoL) at week 12, as demonstrated by the BD QoL Questionnaire ($p = 0.0003$).

Among patients originally randomised to apremilast 30 mg twice daily who remained in the study, improvement in BD QoL was maintained at week 64.

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 ($IC50 > 50$ µM), however clinically relevant drug interactions mediated via P-gp are not expected to occur.

In vitro, apremilast has little to no inhibitory effect ($IC50 > 10$ µM) 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 renally 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. Apremilast dose should be reduced to 30 mg once daily in patients with severe renal impairment (eGFR less than 30 mL/min/1.73 m^2 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 of 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-foetal 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-foetal development

In a combined female mouse fertility and embryo-foetal 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 foetal 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-foetal developmental toxicity study, oral dosages of 20, 50, 200, and

1000 mg/kg/day resulted in a dose-related increase in prenatal loss (abortions) at dosages of 50 mg/kg/day and above; no test article-related effect in prenatal loss was observed at 20 mg/kg/day (1.4-fold clinical exposure).

Pre- and post-natal development

In a pre- and postnatal study, apremilast was administered orally to pregnant female mice at dosages of 10, 80 and 300 mg/kg/day from Gestation Day (GD) 6 to day 20 of lactation. Reductions in maternal body weight and weight gain, and one death associated with difficulty in delivering pups were observed at 300 mg/kg/day. Physical signs of maternal toxicity associated with delivering pups were also observed in one mouse at each of 80 and 300 mg/kg/day. Increased peri- and postnatal pup deaths and reduced pup body weights during the first week of lactation were observed at ≥ 80 mg/kg/day (≥ 4.0-fold clinical exposure). There were no apremilast-related effects on duration of pregnancy, number of pregnant mice at the end of the gestation period, number of mice that delivered a litter, or any developmental effects in the pups beyond postnatal day 7. It is likely that pup developmental effects observed during the first week of the postnatal period were related to the apremilast-related pup toxicity (decreased pup weight and viability) and/or lack of maternal care (higher incidence of no milk in the stomach of pups). All developmental effects were observed during the first week of the postnatal period; no apremilast-related effects were seen during the remaining pre- and post-weaning periods, including sexual maturation, behavioural, mating, fertility and uterine parameters. The NOEL in the mouse for maternal toxicity and F1 generation was 10 mg/kg/day (1.3-fold clinical AUC).

Carcinogenicity studies

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

Genotoxicity studies

Apremilast is not genotoxic. Apremilast did not induce mutations in an Ames assay or chromosome aberrations in cultured human peripheral blood lymphocytes in the presence or absence of metabolic activation. Apremilast was not clastogenic in an *in vivo* mouse micronucleus assay at doses up to 2,000 mg/kg/day.

Other studies

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core

Cellulose microcrystalline
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Film-coating

Poly (vinyl 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

3 years.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30ºC.

6.5 Nature and contents of container

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg film-coated tablets (initiation pack)

PVC/aluminium foil blisters containing 27 film-coated tablets (4 x 10 mg, 4 x 20 mg, 19 x 30 mg).

Otezla 30 mg film-coated tablets

PVC/aluminium foil blisters containing 14 film-coated tablets, in pack sizes of 56 tablets and 168 tablets.

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

Otezla 10 mg, 20 mg, 30 mg film-coated tablets (initiation pack)

EU/1/14/981/001

Otezla 30 mg film-coated tablets

EU/1/14/981/002 – pack size of 56 tablets
EU/1/14/981/003 – pack size of 168 tablets

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 January 2015
Date of latest renewal: 23 August 2019

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

April 2020

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

ANNEX II

A. MANUFACTURERS 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. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

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 (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs 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 marketing authorisation holder (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 tablet
Treatment initiation pack

Each pack of 27 film-coated tablets for a 2 week treatment schedule contains:
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
Refer to the wallet card for daily dose

QR code to be included
www.otezla-eu-pil.com

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/981/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Otezla 10 mg
Otezla 20 mg
Otezla 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2 D barcode carrying the unique identifier included

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

Amgen

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 tablet
56 film-coated tablets
168 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
For oral use.

QR code to be included
www.otezla-eu-pil.com

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
The Netherlands

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/14/981/002 56 film-coated tablets
EU/1/14/981/003 168 film-coated tablets

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Otezla 30 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2 D barcode carrying the unique identifier included

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

Amgen

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

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:
- **Active 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 chronic 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’, ‘methotrexate’ or ‘psoralen ’.
- **Behçet’s disease (BD)** - to treat the mouth ulcers which is a common problem for people with this illness.

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.

What Behçet's disease is

Behçet's disease is a rare type of inflammatory disease which affects many parts of the body. The most common problem is mouth ulcers.

How Otezla works

Psoriatic arthritis, psoriasis and Behçet's disease 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, psoriasis and Behçet's disease, 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.

In Behçet's disease, treatment with Otezla reduces the number of mouth ulcers and can stop them completely. It can also reduce the associated pain.

Otezla has also been shown to improve the quality of life in patients with psoriasis, psoriatic arthritis or Behçet's disease. 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.

Depression and suicidal thoughts

Tell your doctor before starting Otezla if you have depression which is getting worse with thoughts of suicide.

You or your caregiver should also tell your doctor straight away of any changes in behaviour or mood, feelings of depression and of any suicidal thoughts you may have after taking Otezla.

Severe kidney problems

If you have severe kidney problems, your dose will be different – see section 3.

If you are underweight

Talk to your doctor while taking Otezla if you lose weight without meaning to.

Gut problems

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

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.
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.

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 have an intolerance to some sugars, contact 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)	**Do not take a dose**	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 severe 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

- Otezla is for oral use.
- 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.

Serious side effects – depression and suicidal thoughts

Tell your doctor straight away about any changes in behaviour or mood, feelings of depression, thoughts of suicide or suicidal behaviour (this is uncommon).

Very common side effects (may affect more than 1 in 10 people)
- diarrhoea
- nausea
- headache
- upper respiratory tract infections such as cold, runny nose, sinus infection

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
- inflammation and swelling of the tubes in your lungs (bronchitis)
- common cold (nasopharyngitis)
- depression
- migraine
- tension headache

Uncommon side effects (may affect up to 1 in 100 people)
- rash
- hives (urticaria)
- weight loss
- allergic reaction
- bleeding in the bowel or in the stomach
- suicidal ideation or behaviour

Not known side effects (frequency cannot be estimated from the available data):
- severe allergic reaction (may include swelling of the face, lips, mouth, tongue, or throat that may lead to difficulty breathing or swallowing)

If you are 65 years of age or older, you might have a higher risk of complications of severe diarrhoea, nausea and vomiting. If your gut problems become severe, you should talk to your doctor.

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 (see details below). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

United Kingdom (Northern Ireland)
Yellow Card Scheme

Ireland
HPRA Pharmacovigilance

Malta
ADR Reporting
The Medicines Authority
Post-Licensing Directorate
203 Level 3, Rue D'Argens
GŻR-1368 Gżira

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 or on the wallet or on the 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.
- Otezla 10 mg film-coated tablets: each film-coated tablet contains 10 mg of apremilast.
- Otezla 20 mg film-coated tablets: each film-coated tablet contains 20 mg of apremilast.
- Otezla 30 mg film-coated tablets: each film-coated tablet contains 30 mg of apremilast.

The other ingredients in the tablet core are cellulose microcrystalline, lactose monohydrate, croscarmellose sodium and magnesium stearate.
- The film-coating contains poly (vinyl alcohol), titanium dioxide (E171), macrogol (3350), 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 film-coated 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 film-coated tablets.
- The three-month standard pack contains 168 x 30 mg film-coated tablets.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

Marketing Authorisation Holder
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

Manufacturer
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

This leaflet was last revised in July 2021.

Other sources of information

Detailed and updated information on this medicine is available by scanning the QR code on the outer packaging with a smartphone. The same information is also available on the following URL: www.otezla-eu-pil.com.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

别添I

欧州製品概要

1. 販売名

オテズラ 10 mg フィルムコーティング錠
オテズラ 20 mg フィルムコーティング錠
オテズラ 30 mg フィルムコーティング錠

2. 組成・性状

オテズラ 10 mg フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 1 錠中にアプレミラスト 10 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤
フィルムコーティング錠1錠中に乳糖57 mgを含有する（乳糖一水和物として）。

オテズラ 20 mg フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠は、アプレミラスト 20 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤
フィルムコーティング錠1錠中に乳糖114 mgを含有する（乳糖一水和物として）。

オテズラ 30 mgフィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠は、アプレミラスト 30 mg を含有する。

既知の作用を有する添加剤
フィルムコーティング錠1錠中に乳糖171 mgを含有する（乳糖水和物として）。

添加物の一覧については 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

フィルムコーティング錠（錠剤）。

オテズラ 10 mg フィルムコーティング錠

ピンク色のダイヤモンド形の長さ 8 mm の 10 mg フィルムコーティング錠であり、片面に「APR」、反対面に「10」が刻印されている。

オテズラ 20 mg フィルムコーティング錠

長さ 10 mm の褐色ダイヤモンド形の 20 mg フィルムコーティング錠であり、片面に「APR」、反対面に「20」が刻印されている。

オテズラ 30 mg フィルムコーティング錠

ベージュ色のダイヤモンド形の長さ 12 mm の 30 mg フィルムコーティング錠であり、片面に「APR」、反対面に「30」が刻印されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

乾癬性関節炎

オテズラは、単剤又は疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）との併用で、過去の DMARD 療法に対して効果不十分又は不耐容であった成人患者における活動性乾癬性関節炎（PsA）の治療を適応とする（5.1 参照）。

乾癬

オテズラは、中等度から重度の慢性局面型乾癬でシクロスポリン、メトトレキサート又はソラレンと紫外線 A 波照射（PUVA）を含む他の全身療法が無効、禁忌、又は忍容性がない成人患者を適応とする治療薬である。

ベーチェット病

オテズラは、ベーチェット病による口腔潰瘍を有する全身療法の対象となる成人患者の治療を適応とする。

4.2 用法・用量

オテズラによる治療は、乾癬、乾癬性関節炎又はベーチェット病の診断及び治療の経験を積んだ専門医が開始すること。

用量

アプレミラストの推奨用量は、30 mg の 1 日 2 回、約 12 時間間隔（朝夕）での経口投与であり、食事制限はない。以下の表 1 に示す初期漸増スケジュールが必要である。初期漸増後の再漸増は不要である。

表1　　用量漸増スケジュール

1日目	2日目		3日目		4日目		5日目		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

飲み忘れた場合は、できるだけ早く次回分を服用すること。次回の服用時刻が近い場合は、飲み忘れた分は服用せず、次回分を通常の時刻に服用すること。

ピボタル試験で最大の改善が認められたのは、PsA 及び PSOR では投与開始から 24 週間以内、BD では投与開始から 12 週間以内であった。この期間を過ぎても治療効果が認められない場合は、治療を再検討すること。治療に対する患者の反応を定期的に評価すること。

特別な集団

高齢者
この患者集団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
軽度及び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（Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 未満）では、ア

プレミラストの用量を 30 mg に減量すること。この投与群における初回の用量漸増では、表 1 に記載した午前の投与スケジュールのみを用いてアプレミラストの用量漸増を行い、午後の投与は行わないことが推奨される（5.2 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 参照）。

小児集団
0 歳～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されていない。データは得られていない。

投与方法
オテズラは経口投与する。フィルムコーティング錠は噛まずにそのまま飲み込み、食事に関係なく服用できる。

4.3　禁忌

本剤の有効成分又は 6.1 項に示す添加剤のいずれかに対する過敏症。

妊娠の有無（4.6 参照）。

4.4　警告及び使用上の注意

下痢、悪心及び嘔吐

市販後において、アプレミラストの投与に伴う重度の下痢、悪心及び嘔吐が報告されている。ほとんどの事象は投与開始後数週間以内に発現した。一部の患者は入院した。65歳以上の患者は合併症のリスクが高い可能性がある。重度の下痢、悪心又は嘔吐が発現した場合は、アプレミラストの投与中止が必要になる可能性がある。

精神障害

アプレミラスト投与により、不眠症やうつ病などの精神障害のリスクが増加する。うつ病の既往の有無を問わず、自殺を含む自殺念慮及び自殺行動の事例が認められている（4.8参照）。患者が過去又は現在の精神症状を報告する場合、又は精神事象を引き起こす可能性のある他の医薬品との併用投与が予定されている場合は、アプレミラストの投与開始又は継続のリスクとベネフィットを慎重に評価すること。患者及び介護者には、行動又は気分の変化及び自殺念慮が認められた場合は処方者に報告するよう指導すること。精神症状の発現又は悪化が認められた場合、自殺念慮又は自殺企図が確認された場合には、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

重度の腎機能障害を有する患者では、オテズラを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、定期的に体重を測定すること。原因不明かつ臨床的に重要な体重減少が認められた場合は、医師の評価を受け、投与中止を検討すること。

乳糖含量

まれな遺伝性疾患であるガラクトース不耐症、全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症の患者には本剤を投与しないこと。

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を併用すると、アプレミラストの全身曝露量が減少し、アプレミラストの有効性が低下する可能性がある。したがって、アプレミラストと強力な CYP3A4 酵素誘導剤（例: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、セントジョーンズワート）との併用は推奨されない。アプレミラストをリファンピシンの反復投与と併用したとき、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（Cmax）はそれぞれ約 72%及び約 43%低下した。CYP3A4 の強力な誘導剤（例: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し、臨床効果が低下する可能性がある。

臨床試験では、アプレミラストは局所療法（コルチコステロイド、コールタールシャンプー、頭皮用サリチル酸製剤など）及び UVB 光線療法と併用された。

ケトコナゾールとアプレミラストとの間に臨床的に意味のある相互作用は認められなかった。アプレミラストは、ケトコナゾールなどの強力なCYP3A4阻害薬と併用可能である。

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との間に薬物動態学的相互作用は認められなかった。本剤はメトトレキサートと併用可能である。

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学的相互作用は認められなかった。本薬は経口避妊薬と併用可能である。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠可能な女性

治療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、本剤投与中に妊娠しないよう有効な避妊法を使用すること。

妊娠

妊婦へのアプレミラストの投与に関するデータは限られている。

妊婦への投与は禁忌である（4.3 参照）。アプレミラストの妊娠に対する影響として、現在推奨されている最大臨床用量を超える用量でマウス及びサルに胚・胎児損失が認められ、マウスに胎児体重減少及び骨化遅延が認められた。動物では、臨床曝露量の 1.3 倍の曝露量では、このような影響は認められなかった（5.3 参照）。

授乳

授乳マウスの乳汁中に本薬が検出された（5.3 参照）。アプレミラスト又はその代謝物のヒト乳汁中への移行は不明である。授乳児へのリスクを除外できないため、アプレミラストは授乳中に使用しないこと。

受胎能

ヒトの受胎能に関するデータは得られていない。マウスを用いた動物試験では、雄では臨床曝露量の 3 倍、雌では臨床曝露量の 1 倍の曝露量で、受胎能に対する有害作用は認められなかった。非臨床の受胎能データについては、5.3 項を参照のこと。

4.7　運転及び機械操作能力に対する影響

アプレミラストが運転及び機械操作能力に及ぼす影響はないか、ごくわずかである。

4.8　副作用

安全性プロファイルの要約

PsA 及び PSOR 患者においてアプレミラスト投与により最も高頻度に報告された副作用は、下痢（15.7%）及び悪心（13.9%）等の胃腸障害であった。その他の主な副作用として、上気道感染（8.4%）、頭痛（7.9%）、緊張性頭痛（7.2%）などが報告されているが、ほとんどが軽度から中等度である。

BD 患者で報告されたアプレミラストの主な副作用は、下痢（41.3%）、悪心（19.2%）、頭痛（14.4%）、上気道感染（11.5%）、上腹部痛（8.7%）、嘔吐（8.7%）及び背部痛（7.7%）であり、ほとんどが軽度から中等度である。

消化器系の副作用は概ね投与開始から 2 週間以内に発現し、通常は 4 週間以内に回復した。

過敏症反応が低頻度に認められた（4.3 参照）。

副作用の一覧表

アプレミラストの投与を受けた患者で認められた副作用を、器官別大分類（SOC）別及びすべての副作用の発現頻度別に以下に記載する。各 SOC 及び発現頻度の分類内では、副作用を重篤度の高い順に示す。

副作用は、アプレミラストの臨床開発プログラムからのデータ及び市販後の使用経験に基づいて判定した。副作用の発現頻度は、PsA の第 III 相試験試験の 4 試験（n=1,945）又は PSOR の第 III 相試験試験の 2 試験（n=1184）のアプレミラスト群で報告された頻度であり、BD の第 III 相試験（n=207）のいずれかの併合データにおける最も高い発現頻度を表 2 に示す。

発現頻度の定義:極めて高頻度（≥1/10）;高頻度（≥1/100–＜1/10）;低頻度（≥1/1,000–＜1/100）;まれ（≥1/1 万–＜1/1,000）;不明（入手可能なデータから推定できない）。

表 2　　乾癬性関節炎（PsA）、乾癬（PSOR）、ベーチェット病（BD）における副作用の概要

器官別大分類	頻度	副作用
感染症及び寄生虫症	極めて高頻度	上気道感染 a
	高頻度	気管支炎
		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

器官別大分類	頻度	副作用
		うつ病
	低頻度	自殺念慮及び自殺行動
神経系障害	極めて高頻度	頭痛*、 a
	高頻度	片頭痛*
		緊張性頭痛*
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	高頻度	咳嗽
胃腸障害	極めて高頻度	下痢*
		悪心*
	高頻度	嘔吐*
		消化不良
		排便回数増加
		上腹部痛*
		胃食道逆流性疾患
	低頻度	胃腸出血
皮膚及び皮下組織障害	低頻度	発疹
		蕁麻疹
	不明	血管浮腫
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

*これらの副作用のうち少なくとも 1 件が重篤と報告された
[a] PSA 及び PSOR では高頻度と報告された

特定の副作用の説明

精神障害
臨床試験及び市販後の使用経験において、自殺念慮及び自殺行動が低頻度に報告されており、市販後では自殺既遂が報告されている。患者及び介護者には、自殺念慮があれば処方者に報告するよう指導すること（4.4参照）。

体重減少
臨床試験では患者の体重を定期的に測定した。最長 52 週間のアプレミラスト投与を受けた PsA 及び PSOR 患者に認められた体重減少の平均値は 1.99 kg であった。アプレミラストを投与した患者の 14.3%に 5~10%の体重減少が認められ、アプレミラストを投与した患者の 5.7%に 10%を超える体重減少が認められた。これらの患者のいずれにも、体重減少に起因する明らかな臨床的影響は認められなかった。アプレミラストの投与を受けた患者の 0.1%が体重減少の副作用により投与を中止した。アプレミラストを 52 週間投与されたベーチェット病患者における体重減少の平均値は 0.52 kg であった。アプレミラスト群の 11.8%に 5%~10%の体重減少が認められ、アプレミラスト群の 3.8%に 10%を超える体重減少が認められた。体重減少による明らかな臨床的影響が認められた患者はいなかった。体重減少の副作用により試験を中止した患者はいなかった。

投与開始時に低体重であった患者については、4.4 項の追加の警告を参照のこと。

特別な集団

高齢者
市販後の使用経験から、65歳以上の高齢患者は重度の下痢、悪心及び嘔吐の合併症のリスクが高い可能性がある（4.4参照）。

肝機能障害患者
肝機能障害を有する PsA、PSOR 及びベーチェット病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、乾癬性関節炎及びベーチェット病の臨床試験では、軽度の腎機能障害を有す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。中等度又は重度の腎機能障害を有する乾癬性関節炎、乾癬性関節炎及びベーチェット病患者におけるアプレミラストの安全性は、臨床試験では検討していない。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後の副作用の疑いの報告は重要である。これにより、医薬品のベネフィット/リスクバランスの継続的なモニタリングが可能となる。医療従事者は、付録 V に記載されている国内報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

健康被験者にアプレミラスト100 mg（50 mg BID）を4.5日間投与したとき、用量制限毒性は認められなかった。過量投与の場合は、副作用の徴候又は症状がないか患者を観察し、適切な対症療法を行うことが推奨される。過量投与の場合は、対症療法及び支持療法を行うことが推奨される。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名:免疫抑制剤、選択的免疫抑制剤、 ATC コード:L04AA32

作用機序

ホスホジエステラーゼ 4（PDE4）の経口低分子阻害薬であるアプレミラストは、細胞内で炎症誘発性及び抗炎症性メディエーターのネットワークを調節する。PDE4 は環状アデノシン一リン酸（cAMP）特異的 PDE であり、炎症細胞における主要な PDE である。PDE4 を阻害すると細胞内 cAMP 濃度が上昇し、TNF-α、IL-23、IL-17 及びその他の炎症性サイトカインの発現が調節されることにより、炎症反応が抑制される。また、cAMP は IL-10 等の抗炎症性サイトカインの濃度も調節する。これらの炎症誘発性及び抗炎症性メディエーターは、乾癬性関節炎及び乾癬に関与している。

薬力学的作用

乾癬性関節炎患者を対象とした臨床試験において、アプレミラストは IL-1α、IL-6、IL-8、MCP-1、MIP-1β、MMP-3 及び TNF-α の血漿タンパク質濃度を有意に調節したが、完全には

阻害しなかった。アプレミラストの 40 週間投与後、IL-17 及び IL-23 の血漿タンパク質濃度は減少し、IL-10 の血漿タンパク質濃度は増加した。乾癬患者を対象とした臨床試験では、アプレミラストは病変部の皮膚の表皮肥厚、炎症性細胞浸潤を減少させ、誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）、IL-12/IL-23p40、IL-17A、IL-22、IL-8 などの炎症誘発遺伝子の発現を減少させた。アプレミラストの投与を受けたベーチェット病患者を対象とした臨床試験では、血漿中 TNF-α 濃度の変化と口腔潰瘍数で評価した臨床的有効性との間に有意な正の相関が認められた。

健康被験者にアプレミラスト最大 50 mg を 1 日 2 回投与したとき、QT 間隔の延長は認められなかった。

臨床的有効性及び安全性

乾癬性関節炎
アプレミラストの安全性及び有効性は、低分子 DMARD 又は生物学的 DMARD による前治療にもかかわらず、活動性 PsA（3 ヵ所以上の腫脹関節及び 3 ヵ所以上の圧痛関節）を有する成人患者を対象とした、同様のデザインの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 3 試験（PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験）において評価された。合計 1,493 例が無作為化され、プラセボ、アプレミラスト 20 mg 又はアプレミラスト 30 mg の 1 日 2 回経口投与のいずれかを受けた。

これらの試験の患者は 6 ヵ月以上前に PsA と診断されていた。PALACE 3 試験でも適格な乾癬性皮膚病変（直径 2 cm 以上）が 1 つ必要であった。アプレミラストは、単剤療法（34.8%）又は一定用量の低分子 DMARD（65.2%）との併用療法として投与された。アプレミラストは、メトトレキサート（MTX、25 mg/週以下、54.5%）、スルファサラジン（SSZ、2 g/日以下、9.0%）及びレフルノミド（LEF;20 mg/日以下、7.4%）のうち 1 剤以上と併用投与された。TNF 遮断薬を含む生物学的 DMARD の併用投与は許容されなかった。3 試験には、対称性多発性関節炎（62.0%）、非対称性少関節炎（26.9%）、遠位指節間（DIP）関節炎（6.2%）、破壊性関節炎（2.7%）及び
脊椎炎優勢型（predominant spondylitis）（2.1%）を含む PsA の各サブタイプの患者を登録した。腱付着部症（63%）又は指炎（42%）を合併する患者を登録した。患者の 76.4%は過去に低分子 DMARD のみによる治療を受けたことがあり、22.4%は過去に生物学的 DMARD の投与を受けたことがあり、このうち 7.8%は過去に生物学的 DMARD による治療が無効であった。PsA の罹病期間の中央値は 5 年であった。

試験デザインに基づき、16 週時に圧痛関節数及び腫脹関節数が 20%以上改善しなかった患者をノンレスポンダーとみなした。ノンレスポンダーとみなされたプラセボ投与患者は、盲検下でアプレミラスト 20 mg BID 又は 30 mg BID のいずれかに 1:1 の比で再無作為化した。24 週時に、残りのすべてのプラセボ投与患者をアプレミラスト 20 mg BID 又は 30 mg BID のいずれかに切り替えた。52 週間の投与後、患者は PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験の長期継続投与期間内でアプレミラスト 20 mg 又は 30 mg の非盲検投与を継続でき、投与期間は合計で最長 5 年間（260 週間）であった。

主要評価項目は、16 週時点で米国リウマチ学会（ACR）20 の改善を達成した患者の割合であった。

アプレミラストの投与により、16 週時点での ACR 20 反応基準による評価で、PsA の徴候及び症状がプラセボ群と比較して有意に改善した。アプレミラスト 30 mg BID 群における 16 週時点の ACR 20/50/70 改善率（PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験の反応、並びに PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験の併合データ）を表 3 に示す。ACR 20/50/70 改善率は 24 週時点でも維持されていた。

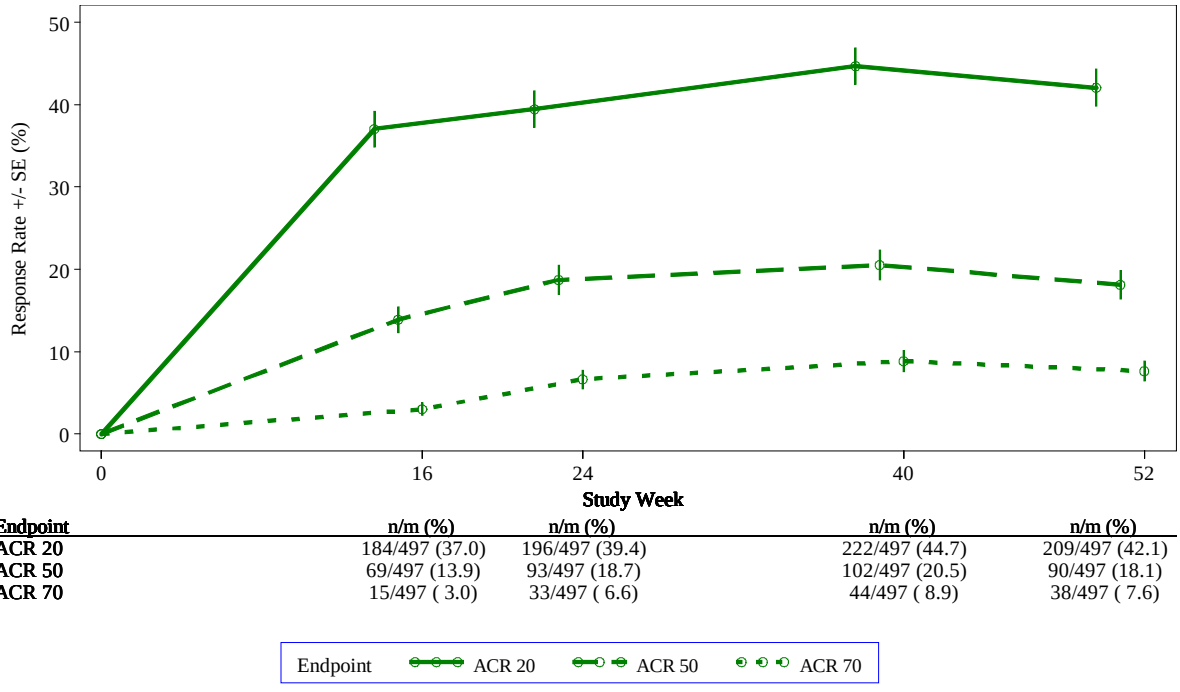
試験開始時にアプレミラスト 30 mg1 日 2 回投与群に無作為化された患者における ACR 20/50/70 改善率は、併合した PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験で 52 週時まで維持された（図 1）。

表 3　　PALACE 1 試験、PALACE 2 試験、PALACE 3 試験及び 3 試験の併合において 16 週時に ACR 改善を達成した患者の割合

	PALACE 1試験		**PALACE 2試験**		**PALACE 3試験**		**併合**	
ナトリウム	プラセボ +/- DMARDs N=168	アプレミラスト30 mg1日2回投与 +/- DMARDsN =168	**プラセボ +/- DMARDs N=159**	アプレミラスト**30 mg1日2回投与 +/- DMARDs N=162**	**プラセボ +/- DMARDs N=169**	アプレミラスト**30 mg1日2回投与 +/- DMARDs N=167**	**プラセボ +/- DMARDs N=496**	アプレミラスト**30 mg1日2回投与 +/- DMARDs N=497**
ACR 20a								
16週目	19.0%	38.1%**	18.9%	32.1%*	18.3%	40.7%**	18.8%	37.0%**
ACR 50								
16週目	6.0%	16.1%*	5.0%	10.5%	8.3%	15.0%	6.5%	13.9%**
ACR 70								
16週目	1.2%	4.2%	0.6%	1.2%	2.4%	3.6%	1.4%	3.0%

*アプレミラスト対プラセボで p≤0.01
**アプレミラスト対プラセボで p≤0.001
[a] N は無作為化され、投与を受けた患者数

図 1　　PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験の併合解析における 52 週までの ACR 20/50/70 達成率（NRI*）



Endpoint	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37.0)	196/497 (39.4)	222/497 (44.7)	209/497 (42.1)
ACR 50	69/497 (13.9)	93/497 (18.7)	102/497 (20.5)	90/497 (18.1)
ACR 70	15/497 (3.0)	33/497 (6.6)	44/497 (8.9)	38/497 (7.6)

*NRI:ノンレスポンダー補完法。評価時点より前に早期中止した被験者及び評価時点で効果を確定するための十分なデータが得られなかった被験者は、ノンレスポンダーとみなす。

最初にアプレミラスト 30 mg BID 群に無作為化された 497 例のうち、375 例（75%）が 52 週時も同一の治療を継続していた。これらの患者における 52 週時の ACR 20/50/70 改善率は、それぞれ 57%、25%及び 11%であった。試験開始時にアプレミラスト 30 mg BID 群に無作為化された 497 例のうち、375 例（75%）が長期継続投与試験に移行し、このうち 221 例（59%）が 260 週時も投与を継続していた。ACR 改善は長期非盲検継続投与試験で最長 5 年間維持された。

アプレミラスト群で認められた効果は、MTX を含む DMARD の併用の有無にかかわらず同程度であった。DMARD 又は生物学的製剤による治療歴のある患者のうち、アプレミラストの投与を受けた患者における 16 週時の ACR 20 改善率は、プラセボの投与を受けた患者よりも高かった。

DIP を含む様々な PsA サブタイプの患者でも同様の ACR 改善率が認められた。破壊性関節炎及び脊椎炎優勢型サブタイプを有する患者数は少なく、意味のある評価はできなかった。

PALACE 1、PALACE 2 及び PALACE 3 試験では、16 週時の疾患活動性スケール（DAS）28 C 反応性蛋白（CRP）スコアの改善及び改変 PsA 反応基準（PsARC）を達成した患者の割合は、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で大きかった（名目上の p 値 $p<0.0004$、p 値 ≤ 0.0017）。これらの改善は 24 週時にも維持されていた。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、DAS28（CRP）スコア及び PsARC 改善が 52 週時まで維持された。

16 週時及び 24 週時に、乾癬性関節炎の末梢活動性パラメータ（例:腫脹関節数、疼痛/圧痛関節数、指炎、腱付着部炎）及び乾癬の皮膚症状の改善が、アプレミラスト投与例に認められた。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、これらの改善が 52 週時まで維持された。

最長 5 年間の非盲検継続投与試験において、同じ末梢活動性パラメータ及び乾癬の皮膚症状で臨床効果が維持された。

<u>身体機能及び健康関連 QOL</u>

PALACE 1 試験、PALACE 2 試験及び PALACE 3 試験の併合データにおいて、16 週時の Health Assessment Questionnaire の機能障害指数（HAQ-DI）のベースラインからの変化量を指標として、プラセボ群と比較してアプレミラスト群で統計学的に有意な身体機能の改善が認められた。HAQ-DI スコアの改善は 24 週時にも維持されていた。

最初にアプレミラスト 30 mg1 日 2 回投与に無作為割付けされた患者では、PALACE 1、PALACE 2 及び PALACE 3 試験の非盲検期の併合解析において、52 週時の HAQ-DI スコアのベースラインからの変化量は-0.333 であった。

PALACE 1、PALACE 2 及び PALACE 3 試験では、16 週時及び 24 週時の Short Form Health Survey version 2（SF-36v2）の身体機能（PF）ドメイン及び Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue（FACIT-Fatigue）スコアのベースラインからの変化量を指標として、アプレミラスト投与患者でプラセボ投与患者と比較して、健康関連の生活の質の有意な改善が認められた。試験開始時に割り付けられたアプレミラスト投与を継続した患者では、身体機能及び FACIT-Fatigue の改善が 52 週時まで維持された。

HAQ-DI 及び SF36v2 の PF ドメインで評価した身体機能及び FACIT-Fatigue スコアの改善は、非盲検継続投与試験で最長 5 年間維持された。

<u>乾癬</u>

アプレミラストの安全性及び有効性を、2 つの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（ESTEEM 1 試験及び ESTEEM 2 試験）において評価した。本試験には、中等度から重度の局面型乾癬患者のうち、病変が体表面積（BSA）の 10%以上、Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアが 12 以上、医師による静的総合評価（sPGA）が 3 以上（中等症又は重症）で、光線療法又は全身療法の候補となる患者計 1,257 例を登録した。

これらの試験の 32 週時までのデザインは同様であった。いずれの試験でも、患者をアプレミラスト 30 mg BID 又はプラセボに 2:1 の比で無作為に割り付け、16 週間投与し（プラセボ対照期）、16 週時から 32 週時までは、すべての患者にアプレミラスト 30 mg BID を投与した（維持期）。投与中止期（32~52 週時）に、当初アプレミラスト群にランダムに割り付けられ、PASI スコアが 75%以上減少（PASI-75）した患者（ESTEEM 1）又は PASI スコアが 50%以上減少（PASI-50）した患者（ESTEEM 2）は、32 週時にプラセボ群又はアプレミラスト 30 mg BID 群のいずれかに再度ランダムに割り付けられた。プラセボ群に再度ランダムに割り付けられた患者のうち、PASI-75 が消失した患者（ESTEEM 1）又は 32 週時にベースラインから 50%の PASI の改善を維持できなかった患者（ESTEEM 2）には、アプレミラスト 30 mg BID を再投与した。32 週時までに既定の PASI 反応を達成しなかった患者又は試験開始時にプラセボ群にランダムに割り付けられた患者は、52 週時までアプレミラスト投与を継続した。顔面、腋窩及び鼠径部への低力価の局所コルチコステロイド、コールタールシャンプー及び/又はサリチル酸頭皮製剤の使用は、試験期間を通じて許可された。さらに、32 週時に ESTEEM 1 で PASI-75 反応又は ESTEEM 2 で PASI-50 反応を達成しなかった被験者は、アプレミラスト 30 mg BID 投与に加えて乾癬局所療法及び/又は光線療法の使用を許可された。

52 週間の投与後、患者は ESTEEM 1 及び ESTEEM 2 試験の長期継続期間内でアプレミラスト 30 mg の非盲検投与を継続し、総投与期間は最長 5 年間（260 週間）とした。

両試験とも、主要評価項目は 16 週時に PASI-75 を達成した患者の割合であった。主な副次評価項目は、16 週時に sPGA スコアが 「消失」（0）又は 「ほぼ消失」（1）を達成した患者の割合であった。

ベースライン時の PASI スコア平均値は 19.07（中央値 16.80）であり、ベースライン時の sPGA スコアが 3（中等症）又は 4（重症）であった患者の割合はそれぞれ 70.0%及び 29.8%、ベースライン時の病変面積（BSA）の平均は 25.19%（中央値 21.0%）であった。全患者の約 30%に乾癬治療のための光線療法歴、54%に従来の全身療法歴及び/又は生物学的製剤投与歴があり（治療不成功例を含む）、37%に従来の全身療法歴、30%に生物学的製剤投与歴があった。患者の約 1/3 には光線療法歴、従来の全身療法歴又は生物学的製剤投与歴がなかった。患者の 18%に乾癬性関節炎の既往歴があった。

PASI-50、-75 及び-90 反応、並びに sPGA スコアで 「消失」（0）又は 「ほぼ消失」（1）を達成した患者の割合を以下の表 4 に示す。16 週時に PASI-75 反応を示した患者の割合（プラセボ群との比較）で示されるように、アプレミラストの投与は中等症から重症の局面型乾癬を有意に改善した。16 週時には、sPGA スコア、PASI-50 及び PASI-90 で評価した臨床的改善も認められた。さらに、そう痒症、爪疾患、頭皮病変及び生活の質の指標を含む乾癬の複数の症状に対して、アプレミラストの治療効果が示された。

表 4　　ESTEEM 1 及び ESTEEM 2 試験における 16 週時の臨床効果（FASa、LOCFb）

	ESTEEM 1		**ESTEEM 2**	
	プラセボ	**30 mg BID APR***	**プラセボ**	**30 mg BID APR***
N	282	562	137	274
PASI[c] 75、n（%）	15（5.3）	186（33.1）	8（5.8）	79（28.8）
sPG[Ad]が消失又は**ほぼ消失、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変化率[e]（%）**平均値±標準偏差**	-6.9 ±38.95	-47.8 ±38.48	-6.1 ±47.57	-48.4 ±40.78

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	プラセボ	30 mg BID APR*	プラセボ	30 mg BID APR*
そう痒症VAS[f]の変化量（mm）、平均値±SD	-7.3 ±27.08	-31.5 ±32.43	-12.2 ±30.94	-33.5 ±35.46
DLQI[g]の変化量、平均値±SD	-2.1 ±5.69	-6.6 ±6.66	-2.8 ±7.22	-6.7 ±6.95
SF-36 MCS [h]の変化量、平均値±SD	-1.02 ±9.161	2.39 ±9.504	0.00 ±10.498	2.58 ±10.129

* プラセボと比較してアプレミラストで p＜0.0001。ただし、ESTEEM 2 PASI 90 及び SF-36 MCS の変化はそれぞれ p=0.0042 及び p=0.0078 であった。

[a] FAS=最大の解析対象集団

[b] LOCF=Last Observation Carried Forward

[c] PASI=Psoriasis Area and Severity Index

[d] sPGA=医師による静的総合評価

[e] BSA=体表面積

[f] VAS=視覚的アナログ尺度;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（精神的側面のサマリー）

アプレミラストの臨床的ベネフィットは、ベースラインの人口統計学的特性及びベースラインの臨床的疾患特性（乾癬の罹患期間及び乾癬性関節炎の既往歴）によって定義される複数のサブグループ全体で実証された。また、アプレミラストの臨床的ベネフィットは、過去の乾癬治療薬の使用歴及び過去の乾癬治療に対する反応に関係なく実証された。すべての体重範囲で同様の奏効率が認められた。

アプレミラストの効果は速やかで、乾癬の徴候及び症状（PASI、皮膚不快感/疼痛及びそう痒症を含む）が 2 週目までにプラセボ群と比較して有意に大きく改善した。概して、PASI の効果は 16 週目までに得られ、32 週目まで維持された。

いずれの試験でも、32 週時にアプレミラスト群に再ランダム化された患者のランダム化治療中止期のベースラインからの PASI の平均改善率は安定していた（表 5）。

表 5　　0 週時に APR 30 mg BID 投与にランダム化され、32 週時から 52 週時に APR 30 mg BID 投与に再ランダム化された被験者における効果の持続

	時点	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Week 32 に PASI-75 を達成した患者	Week 32 に PASI-50 を達成した患者
PASI のベースラインからの変化率、平均値（%）±SD[a]	16 週目	-77.7±20.30	-69.7±24.23
	32 週目	-88±8.30	-76.7±13.42
	52 週目	-80.5±12.60	-74.4±18.91
DLQI のベースラインからの変化量、平均値±SD[a]	16 週目	-8.3±6.26	-7.8±6.41
	32 週目	-8.9±6.68	-7.7±5.92
	52 週目	-7.8±5.75	-7.5±6.27
頭皮乾癬 PGA（ScPGA）が 0	16 週目	40/48（83.3）	21/37（56.8）
	32 週目	39/48（81.3）	27/37（73.0）

	時点	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Week 32 に PASI-75 を達成した患者	**Week 32 に PASI-50 を達成した患者**
	52 週目	35/48（72.9）	20/37（54.1）

[a] 32 週目に APR 30 mg の 1 日 2 回投与に再度無作為割付けされた被験者で、ベースラインと評価した週のベースライン後の値がある患者。
[b] Nはベースライン時に中等度以上の頭皮乾癬が認められ、32週目にAPR 30 mg の1日2回投与に再度無作為割付けされた被験者数。欠測値のある被験者はノンレスポンダーとしてカウントした。

ESTEEM 1 試験では、32 週時にアプレミラスト群に再ランダム化された患者の約 61%で、52 週時に PASI-75 の改善が認められた。PASI-75 以上の改善が認められ、ランダム化治療中止期の 32 週時にプラセボ群に再ランダム化された患者のうち、11.7%が 52 週時に PASI-75 反応を示した。PASI-75 反応消失までの時間の中央値は、プラセボに再無作為化された患者で 5.1 週間であった。

ESTEEM 2 試験では、32 週時にアプレミラストに再無作為化された患者の約 80.3%において、52 週時に PASI-50 反応が認められた。PASI-50 反応以上を示し、32 週時にプラセボに再無作為化された患者のうち、24.2%は 52 週時に PASI-50 反応を示した。32 週時の PASI スコアの改善の 50%が消失するまでの時間の中央値は 12.4 週間であった。

32 週時に再無作為化されアプレミラスト投与を 中止した ESTEEM 1 試験の患者の約 70%及び ESTEEM 2 試験の患者の 65.6%は、 アプレミラストの投与再開後に PASI-75（ESTEEM 1）又は PASI-50（ESTEEM 2）の反応を回復した。試験デザインにより、再投与期間は様々であり、 2.6 週から 22.1 週の範囲であった。

ESTEEM 1 試験では、試験開始時にアプレミラスト群にランダム化され、 32 週時に PASI-75 反応を達成しなかった患者は、 32 週から 52 週の間、局所療法及び/又は UVB 光線療法の併用が許可された。これらの患者のうち、 アプレミラスト+局所療法及び/又は光線療法により、12%が 52 週時に PASI-75 反応を達成した。

ESTEEM 1 及び ESTEEM 2 試験では、 16 週時の爪乾癬重症度指数（NAPSI）のベースラインからの平均変化率によって測定した爪乾癬の有意な改善（減少）が、プラセボ投与患者と比較してアプレミラスト投与患者で認められた（それぞれ $p<0.0001$ 及び $p=0.0052$）。アプレミラストの投与を継続した患者では、 32 週時に爪乾癬のさらなる改善が認められた。

ESTEEM 1 及び ESTEEM 2 試験では、16 週時に頭皮乾癬に対する医師による全般評価（ScPGA）が 「なし」（0）又は 「軽微」（1）であった患者の割合を指標とした場合、中等度以上（3 以上）の頭皮乾癬における有意な改善がプラセボ群と比較してアプレミラスト群で認められた（両試験とも $p<0.0001$）。32 週時にアプレミラストに再無作為化された患者では、改善が 52 週時までおおむね維持された（表 5）。

ESTEEM 1 及び ESTEEM 2 試験では、プラセボ群と比較して、アプレミラスト群で Dermatology Life Quality Index（DLQI）及び SF-36v2MCS によって測定した QOL の有意な改善が認められた（表 4）。DLQI の改善は、32 週時にアプレミラスト群に再度無作為化された被験者では、52 週時まで維持された（表 5）。また、ESTEEM 1 試験では、プラセボ群と比較して、アプレミラスト群で Work Limitations Questionnaire（WLQ-25）Index の有意な改善が認められた。

最初にアプレミラスト 30 mg BID に無作為化された 832 例のうち、443 例（53%）が ESTEEM 1 及び ESTEEM 2 の非盲検継続試験に移行し、このうち 115 例（26%）が 260 週時も投与を継続していた。ESTEEM 1 及び ESTEEM 2 試験の非盲検継続試験でアプレミラスト

の投与を継続した患者では、PASI スコア、病変体表面積、そう痒、爪及び生活の質の指標の改善がおおむね最長 5 年間維持された。

乾癬性関節炎患者及び乾癬患者におけるアプレミラスト 30 mg1 日 2 回投与の長期安全性を総投与期間最長 5 年間にわたり評価した。アプレミラストの非盲検継続投与試験における長期成績は、52 週間試験と概ね同程度であった。

ベーチェット病

口腔潰瘍を有する活動性ベーチェット病（BD）の成人患者を対象とした第 3 相多施設共同無作為化プラセボ対照試験（RELIEF）において、アプレミラストの安全性及び有効性を評価した。口腔潰瘍に対して 1 剤以上の非生物学的ベーチェット病治療薬による治療歴があり、全身療法の対象となる患者を対象とした。ベーチェット病に対する併用治療は許容されなかった。対象集団は、ベーチェット病の国際研究グループ（ISG）基準を満たし、皮膚病変（98.6%）、外陰部潰瘍（90.3%）、筋骨格系病変（72.5%）、眼病変（17.4%）、中枢神経系病変（9.7%）又は消化管症状（9.2%）、精巣上体炎（2.4%）及び血管病変（1.4%）の既往歴を有していた。活動性の主要臓器病変（例。髄膜脳炎又は肺動脈瘤）を有する患者と定義される重症のベーチェット病患者は除外した。

ベーチェット病患者 207 例をアプレミラスト 30 mg BID（104 例）又はプラセボ（103 例）のいずれかに 1:1 の比で無作為に割り付け、12 週間投与し（プラセボ対照期）、12 週時から 64 週時までは、すべての患者にアプレミラスト 30 mg BID を投与した（実薬投与期）。患者の年齢は 19 歳から 72 歳であり、平均年齢は 40 歳であった。ベーチェット病の罹病期間の平均値は 6.84 年であった。すべての患者に再発性口腔潰瘍の既往歴があり、スクリーニング時及び無作為化時に 2 個以上の口腔潰瘍が認められた。ベースライン時の口腔潰瘍数の平均値は、アプレミラスト群で 4.2、プラセボ群で 3.9 であった。

主要評価項目は、ベースラインから 12 週時までの口腔潰瘍数の曲線下面積（AUC）であった。副次評価項目には、口腔潰瘍のその他の評価項目として、口腔潰瘍疼痛の視覚的アナログ尺度（VAS）、口腔潰瘍が消失した（完全寛解）患者の割合、口腔潰瘍消失までの時間、及び 6 週時までに口腔潰瘍の消失を達成し、 12 週間のプラセボ対照投与期間中の各来院時にさらに 6 週間以上、口腔潰瘍が消失していた患者の割合を含めた。その他の評価項目は、ベーチェット症候群活動性スコア（BSAS）、 BD 活動性（BDCAI）スコアを含む BD 活動性フォーム（BDCAF）、患者による疾患活動性評価スコア、医師による疾患活動性の全般評価スコア及び BD 生活の質に関する質問票（BD QoL）とした。

口腔潰瘍の測定

アプレミラスト 30 mg BID 投与により、ベースラインから 12 週時までの口腔潰瘍数の AUC がプラセボと比較して有意に改善した（$p < 0.0001$）。
12週時には、口腔潰瘍のその他の評価項目にも有意な改善が認められた。

表 6　　RELIEF 試験における 12 週時の口腔潰瘍の臨床効果（ITT 集団）

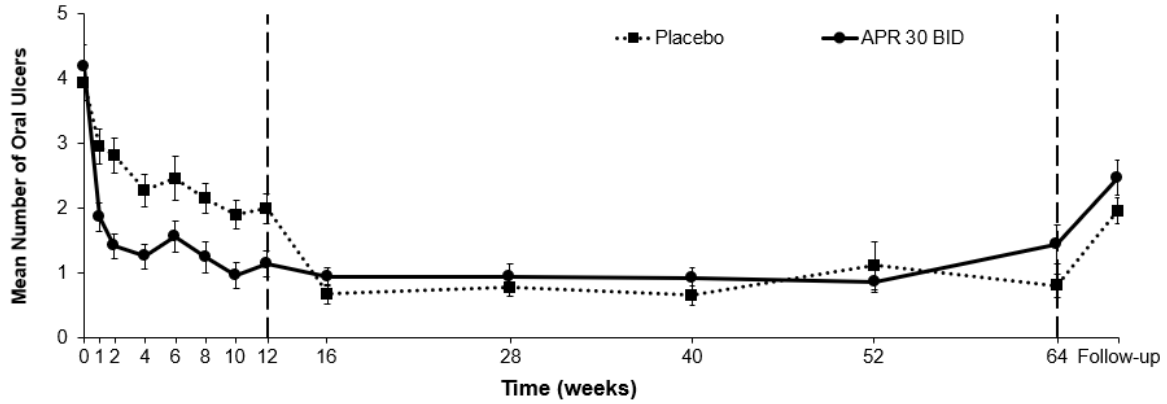
評価項目[a]	プラセボ 103例	アプレミラスト **30 mg BID** 104例
ベースラインから Week 12 までの口腔潰瘍数に対する AUC[b]（MI）	最小二乗平均 222.14	最小二乗平均 129.54
Week 12 における VAS[c]により測定した口腔潰瘍疼痛のベースラインからの変化量（MMRM）	最小二乗平均 -18.7	最小二乗平均 -42.7
6 週目までに口腔潰瘍が消失し（口腔潰瘍なし）、12 週間のプラセボ対照投与期中の各来院時にさらに 6 週間以上口腔潰瘍が認められない被験者の割合	4.9%	29.8%
プラセボ対照投与期における口腔潰瘍消失までの期間の中央値（週）	8.1週間	2.1週間
12 週時に口腔潰瘍が完全寛解していた被験者の割合（NRI）	22.3%	52.9%
12 週時に口腔潰瘍が部分寛解[d]していた被験者の割合（NRI）	47.6%	76.0%

ITT=intent to treat;LS=最小二乗;MI=多重補完法;MMRM=反復測定混合効果モデル;NRI=無効例の補完;BID=1日2回。
a アプレミラスト全体とプラセボとの比較でp値＜0.0001
b AUC=曲線下面積。
c VAS=視覚的アナログ尺度;0=痛みなし、 100=これ以上ない最悪の痛み。
d部分的口腔潰瘍反応=口腔潰瘍数のベースラインから50%以上の減少（探索的解析）;名目上のp値-＜0.0001

試験開始時にアプレミラスト 30 mg BID 群に無作為化された 104 例中 75 例（約 72%）が 64 週時も同一の治療を継続していた。アプレミラスト 30 mg BID 群では、早ければ 1 週時から 12 週時までの各来院時に、口腔潰瘍数（p≤0.0015）及び口腔潰瘍疼痛（p≤0.0035）に関してプラセボ群と比較して有意な減少が認められた。アプレミラストの継続投与を受け、試験参加を継続した患者では、口腔潰瘍の改善及び口腔潰瘍疼痛の軽減が 64 週時まで維持された（図 2 及び 3）。

試験開始時にアプレミラスト 30 mg1 日 2 回投与群に無作為割付され、試験を継続した患者では、口腔潰瘍の完全寛解及び部分寛解が得られた患者の割合が 64 週時まで維持された（それぞれ 53.3%及び 76.0%）。

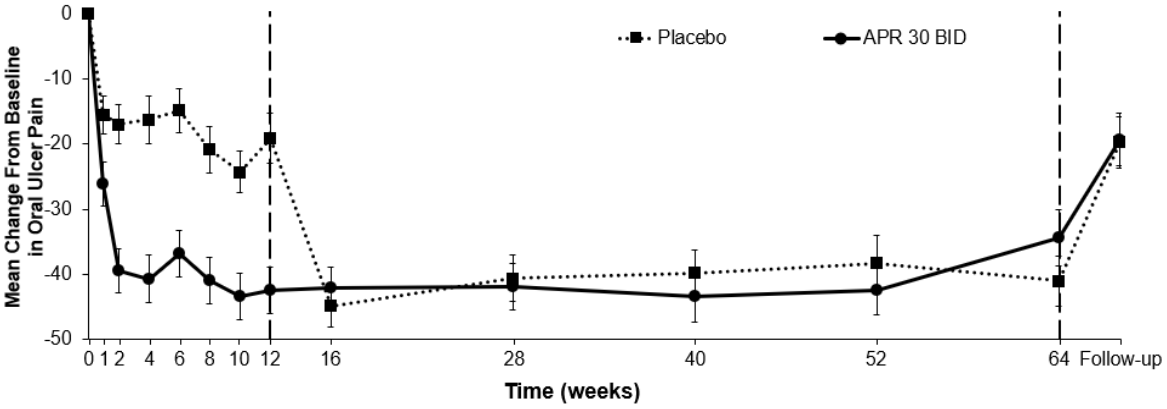
図2　64週時までの時点別口腔潰瘍数の平均値（ITT集団;DAO）



Weeks	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Follow-up
Placebo, n (Mean)	103 (3.9)	98 (2.9)	97 (2.8)	93 (2.3)	91 (2.5)	86 (2.2)	83 (1.9)	82 (2.0)	83 (0.7)	78 (0.8)	73 (0.7)	70 (1.1)	67 (0.8)	82 (2.0)
APR 30 BID, n (Mean)	104 (4.2)	101 (1.9)	101 (1.4)	101 (1.3)	98 (1.6)	94 (1.2)	94 (1.0)	97 (1.1)	95 (0.9)	92 (0.9)	85 (0.9)	79 (0.9)	75 (1.4)	85 (2.5)

ITT=Intent To Treat;DAO=Data As Observed（観察されたデータ）。
APR 30 BID=アプレミラスト 30 mg BID。
Note:プラセボ又は APR 30 mgBID は、被験者が無作為に割り付けられた投与群を示す。プラセボ群の患者は 12 週時に APR 30 BID 投与に切り替えた。
追跡調査の時点は、患者が64週目を完了してから4週間後、又は64週目より前に投与を中止してから4週間後であった。

図 3　Week 64 までの時点別の口腔潰瘍疼痛の視覚的アナログ尺度のベースラインからの平均変化量（ITT 集団;DAO）



Weeks	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Follow-up
Placebo, n (Mean)	95 (-15.5)	96 (-17.0)	91 (-16.3)	90 (-14.9)	85 (-20.9)	82 (-24.3)	81 (-19.1)	82 (-44.8)	77 (-40.6)	73 (-39.8)	70 (-38.3)	68 (-41.0)	81 (-19.7)
APR 30 BID, n (Mean)	95 (-26.1)	97 (-39.4)	99 (-40.7)	97 (-36.8)	92 (-41.0)	93 (-43.4)	95 (-42.5)	94 (-42.1)	91 (-41.9)	84 (-43.5)	78 (-42.4)	75 (-34.3)	84 (-19.3)

APR 30 BID=アプレミラスト 1 日 2 回;ITT=Intent-To-Treat;DAO=Data As Observed
Note:プラセボ又は APR 30 mg BID は、被験者が無作為に割り付けられた投与群を示す。プラセボ群の被験者は 12 週時に APR 30 mgBID 投与に切り替えた。
追跡調査の時点は、被験者が 64 週目を完了してから 4 週間後、又は 64 週目より前に投与を中止してから 4 週間後であった。

<u>ベーチェット病の全般的疾患活動性の改善</u>

12週時のBSASスコアのベースラインからの平均変化量（p＜0.0001）及びBDCAFスコアのベースラインからの平均変化量（BDCAI、患者による疾患活動性評価、及び医師による疾患活動性の全般評価スコア;3項目すべてでp値≤0.0335）から、プラセボ群と比較してアプレミラスト30 mg群で全般的な疾患活動性が有意に低下したことが示された。

試験開始時にアプレミラスト 30 mg BID群にランダムに割り付けられ、試験を継続した被験者では、BSAS及びBDCAFの両方の改善（ベースラインからの平均変化量）が64週時まで維持された。

生活の質の改善

アプレミラスト 30 mg1 日 2 回投与により、BD QoL 質問票により示されたとおり、12 週時の生活の質（QoL）がプラセボと比較して有意に大きく改善した（p=0.0003）。

試験開始時にアプレミラスト 30 mg1日2回投与群にランダムに割り付けられ、試験を継続した被験者では、BD QoLの改善が64週時まで維持された。

5.2　薬物動態特性

吸収

アプレミラストの吸収は良好で、絶対経口バイオアベイラビリティは約 73%であり、最高血漿中濃度（Cmax）到達時間（tmax）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、10 mg/日から 100 mg/日の用量範囲で全身曝露量は用量に比例して増加する。アプレミラストを 1 日 1 回投与したときの蓄積はごくわずかであり、1 日 2 回投与したときの蓄積率は健康被験者で約 53%、乾癬患者で約 68%であった。アプレミラストは食後投与でもバイオアベイラビリティが変化しないため、食事の有無にかかわらず投与できる。

分布

アプレミラストのヒト血漿蛋白結合率は約 68%である。見かけの分布容積（Vd）の平均値は 87 L であり、血管外分布が示唆された。

生体内変化

アプレミラストは酸化、加水分解、抱合など、CYP を介する経路と CYP を介さない経路の両方により広範に代謝されることから、単一のクリアランス経路の阻害により顕著な薬物相互作用が生じる可能性は低いことが示唆される。アプレミラストの酸化的代謝は主に CYP3A4 を介し、CYP1A2 及び CYP2A6 もわずかに関与する。経口投与後の循環血中の主要成分はアプレミラストである。アプレミラストは大部分が代謝され、尿中及び糞中から回収された未変化体はそれぞれ投与量の 3%及び 7%であった。循環血液中の不活性主要代謝物は、O-脱メチル化アプレミラスト（M12）のグルクロン酸抱合体である。アプレミラストが CYP3A4 の基質であることから予想されるように、アプレミラストの曝露量は、CYP3A4 の強力な誘導剤であるリファンピシンとの併用により減少する。

In vitro において、アプレミラストはチトクローム P450 酵素の阻害剤でも誘導剤でもない。したがって、アプレミラストを CYP 酵素の基質と併用投与しても、CYP 酵素によって代謝される有効成分のクリアランス及び曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

In vitro でアプレミラストは P 糖蛋白の基質であり、弱い阻害剤であるが（IC50＞50 μM）、P-gp を介した臨床的に意義のある薬物相互作用が生じるとは考えにくい。

In vitro では、アプレミラストは有機アニオントランスポーター（OAT）1 及び OAT3、有機カチオントランスポーター（OCT）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 及び OATP1B3、乳がん耐性蛋白（BCRP）に対する阻害作用は、ほとんど又は全く示さず（IC50＞10 μM）、これらのトランスポーターの基質ではない。したがって、アプレミラストがこ

れらのトランスポーターの基質又は阻害薬と併用された場合でも、臨床的に重要な薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

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は平均で約 10 L/hr であり、終末相消失半減期は約 9 時間である。放射性同位体で標識されたアプレミラストを経口投与したとき、放射能の約 58%及び 39%がそれぞれ尿中及び糞便中に回収され、投与した標識体の約 3%及び 7%がアプレミラストとしてそれぞれ尿中及び糞便中に回収される。

高齢者

若年及び高齢の健康被験者を対象にアプレミラストを検討した。高齢被験者（65 歳から 85 歳）におけるアプレミラストの曝露量は、若年被験者（18 歳から 55 歳）よりも AUC が約 13%、Cmax が約 6%高い。臨床試験における 75 歳を超える被験者の薬物動態データは限られている。高齢患者に対する用量調節は不要である。

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一致させた健康被験者（各 8 例）との間で、アプレミラストの薬物動態に意味のある差は認められなかった。これらの結果から、軽度及び中等度の腎機能障害を有する患者に対する用量調節は不要であることが裏付けられた。重度の腎機能障害（eGFR が 30 mL/min/1.73 m2 未満又は CLcr が 30 mL/min 未満）を有する患者に対しては、アプレミラスト 30 mg を 1 日 1 回投与に減量すること。重度の腎機能障害を有する被験者 8 例にアプレミラスト 30 mg を単回投与したとき、アプレミラストの AUC 及び Cmax はそれぞれ約 89%及び 42%増加した。

肝機能障害

アプレミラスト及びその主要代謝物 M12 の薬物動態は、中等度又は重度の肝機能障害による影響を受けない。肝機能障害患者に対する用量調節は不要である。

5.3　非臨床安全性データ

従来の安全性薬理試験及び反復投与毒性試験に基づく非臨床データからは、ヒトに対する特別な危険性は示されていない。免疫毒性、皮膚刺激性及び光毒性は認められていない。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雄マウスを用いた受胎能試験で、アプレミラストを 1、10、25 及び 50 mg/kg/日の用量で経口投与した結果、雄の受胎能への影響は認められなかった。雄の受胎能に関する無毒性量（NOAEL）は、50 mg/kg/日（臨床曝露量の 3 倍）超であった。

10、20、40 及び 80 mg/kg/日を経口投与した雌マウスの受胎能及び胚・胎児発生毒性試験において、20 mg/kg/日以上で性周期の延長及び交尾成立までの期間の延長が認められた。これにもかかわらず、すべてのマウスが交尾し、妊娠率に影響は認められなかった。雌の受胎能に関する無影響量（NOEL）は 10 mg/kg/日（臨床曝露量の 1.0 倍）であった。

胚・胎児発生

雌マウスに 10、20、40 及び 80 mg/kg/日の用量で経口投与した受胎能及び胚・胎児発生毒性組合せ試験では、20、40 及び 80 mg/kg/日群で母動物の心臓の絶対及び/又は相対重量が増加

した。20、40 及び 80 mg/kg/日群で早期吸収胚数の増加及び足根骨骨化数の減少が認められた。40 及び 80 mg/kg/日群で胎児体重減少及び頭蓋骨上後頭骨の骨化遅延が認められた。マウスの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・胎児発生に関する試験では、20、50、200 及び 1000 mg/kg/日を経口投与したところ、50 mg/kg/日以上で用量依存的な出生前損失率の増加（流産）が認められた。20 mg/kg/日（臨床曝露量の 1.4 倍）では、出生前損失率に被験物質に関連した影響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並びに母体の機能に関する試験において、妊娠雌マウスにアプレミラスト 10、80 及び 300 mg/kg/日を妊娠 6 日から授乳 20 日まで反復経口投与した。その結果、300 mg/kg/日群で母動物の体重及び体重増加抑制、並びに出生児の分娩困難を伴う死亡が認められた。また、80 及び 300 mg/kg/日群の各 1 例で、出生児の出産に伴う母動物毒性の身体所見も認められた。80 mg/kg/日以上（臨床曝露量の 4.0 倍以上）で、出生前及び出生後の出生児死亡の増加、並びに授乳第 1 週の出生児体重の減少が認められた。妊娠期間、妊娠期間終了時の妊娠マウス数、同腹児出産マウス数、及び生後 7 日以降の出生児の発達に対する本薬投与に関連した影響は認められなかった。生後 1 週目に認められた出生児の発達に対する影響は、本薬投与に関連した出生児毒性（出生児の体重及び生存率の低下）及び/又は母動物のケア不足（出生児の胃内に乳汁が認められない頻度の増加）に関連していると考えられる。すべての発達に対する影響は生後 1 週目に認められた。離乳前及び離乳後の残りの期間には、性成熟、行動、交配、受胎能及び子宮パラメータに本薬投与に関連した影響は認められなかった。マウスにおける母動物及び F1 世代に対する NOEL は 10 mg/kg/日（臨床用量での AUC の 1.3 倍）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では、アプレミラスト投与に関連するがん原性のエビデンスは認められなかった。

遺伝毒性試験

本薬に遺伝毒性はない。代謝活性化系の存在下又は非存在下で、Ames試験における変異及び培養ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常は誘発されなかった。In vivoマウス小核試験において、アプレミラストは2,000 mg/kg/日まで染色体異常誘発能を示さなかった。

その他の試験

免疫毒性、皮膚刺激性及び光毒性は認められなかった。

6. 製剤学的特性

6.1 添加剤一覧

素錠

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
赤色酸化鉄（E172）

20 mg 錠は黄色酸化鉄（E172）も含有する。

30 mg 錠は黄色酸化鉄（E172）及び黒色酸化鉄（E172）も含有する。

6.2　配合禁忌

該当しない。

6.3　有効期間

3 年間。

6.4　保存に関する特別な注意

30℃を超える場所で保存しないこと。

6.5　容器の性状及び内容

オテズラ 10 mg、20 mg、30 mg フィルムコーティング錠（スターターパック）

フィルムコーティング錠 27 錠入り PVC/アルミニウム箔ブリスター（4 x 10 mg、4 x 20 mg、19 x 30 mg）。

オテズラ 30 mg フィルムコーティング錠

フィルムコーティング錠 14 錠入りの PVC/アルミニウム箔ブリスター（56 錠及び 168 錠入り）。

すべての包装サイズが市販されているわけではない。

6.6　廃棄に関する特別な注意

未使用の医薬品又は廃棄物は各地域の要件に従って廃棄すること。

7.　製造販売業者

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

8. 製造販売承認番号

オテズラ 10 mg、20 mg、30 mg フィルムコーティング錠（スターターパック）

EU/1/14/981/001

オテズラ 30 mg フィルムコーティング錠

EU/1/14/981/002–56 錠入りパックサイズ
EU/1/14/981/003–168 錠入りパックサイズ

9. 初回承認日/承認更新日

初回承認日:2015 年 1 月 15 日

最終更新日:2019 年 8 月 23 日

10. 本文改訂日

2020 年 4 月

本剤に関する詳細情報は、欧州医薬品庁のウェブサイト http://www.ema.europa.eu で閲覧可能である。

別添 II

A. ロット出荷に責任を有する製造業者

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

A. ロット出荷に責任を有する製造業者

ロット出荷に責任を有する製造業者の名称及び所在地

アムジェン Europe B.V。
ミネルバム 7061
4817 ZK ブレダ
オランダ

アムジェン NV
電話連絡 5-7
1831 ディゲム
ベルギー

医薬品の添付文書には、当該ロットの出荷に責任を有する製造業者の名称及び住所を記載しなければならない。

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

医薬品処方箋の対象となる医薬品（付属書I:製品概要、4.2項参照）。

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

- **定期的安全性最新報告（PSURs）**

本医薬品のPSURの提出要件は、指令2001/83/ECの第107c（7）条に基づいて規定され、欧州医薬品庁のウェブポータルで公開されている欧州参照日リスト（EURDリスト）に提示されている。

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

- **リスク管理計画（RMP）**

製造販売業者（MAH）は、製造販売承認のモジュール1.8.2に記載の合意されたRMP及びその後に合意されたRMPの改訂版に詳述されている、必要な医薬品安全性監視活動及び介入を実施するものとする。

更新されたRMPは以下の時点で提出すること。

- 欧州医薬品庁の要請時;
- リスクマネジメントシステムに修正が加えられた時、特に入手した新たな情報によってベネフィット/リスクプロファイルに重大な変更をもたらす可能性がある時、又は重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）マイルストーンに達する時には時期を問わず提出する。

別添 III

表示及び添付文書

A. ラベル表示

製品外装に表示する事項

2 週間投与開始パックが入ったウォレットカード

1. 販売名

オテズラ 10 mg フィルムコーティング錠
オテズラ 20 mg フィルムコーティング錠
オテズラ 30 mg フィルムコーティング錠
アプレミラスト

2. 有効成分に関する記載

フィルムコーティング錠 1 錠中にアプレミラストを 10 mg、20 mg 又は 30 mg 含有する。

3. 添加剤一覧

乳糖を含みます。詳細は添付文書を参照してください。

4. 剤形及び含量

フィルムコーティング錠
治療開始パック

フィルムコーティング錠 27 錠入りの 2 週間投与スケジュールの各包装には以下が含まれる。
10 mg フィルムコーティング錠 4 錠
20 mg フィルムコーティング錠 4 錠
30 mg フィルムコーティング錠 19 錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと。
経口投与用。
1週目
2週目
1日目~7日目
8日目~14日目
朝の投与のシンボルとして太陽
夜の投与のシンボルとして月
1 日用量については治験参加カードを参照してください

記載する QR コード
www.otezla-eu-pil.com

6. 医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管しなければならないことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

30℃以下で保存すること。

10. 未使用の医薬品又は医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意（該当する場合）

11. 製造販売業者の名称及び所在地

アムジェン Europe B.V。
ミネルバム 7061
4817 ZK ブレダ
オランダ

12. 製造販売承認番号

EU/1/14/981/001

13. ロット番号

ロット

14. 一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

オテズラ 10 mg
オテズラ 20 mg
オテズラ 30 mg

17. 固有識別子-2 D バーコード

固有識別子を含む 2 D バーコード

18. 固有識別子–人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

ブリスター又はストリップに最低限表示すべき事項

ブリスター（空のブリスターを内側に封入したウォレットカードに直接印刷される事項）

1. 販売名

オテズラ 10 mg 錠
オテズラ 20 mg 錠
オテズラ 30 mg 錠

アプレミラスト

2. 製造販売業者の名称

アムジェン

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. その他

製品外装に表示する事項

箱

1. 販売名

オテズラ 30 mg フィルムコーティング錠
アプレミラスト

2. 有効成分に関する記載

フィルムコーティング錠 1 錠中にアプレミラスト 30 mg を含有する。

3. 添加剤一覧

乳糖を含みます。詳細は添付文書を参照してください。

4. 剤形及び含量

フィルムコーティング錠
フィルムコーティング錠 56 錠
フィルムコーティング錠 168 錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に添付文書を読むこと。
経口投与用。

記載する QR コード
www.otezla-eu-pil.com

6. 医薬品を小児の目につかず手の届かない場所に保管しなければならないことに関する特別な警告

小児の目につかず手の届かない場所に保管すること。

7. その他の特別な警告（必要な場合）

8. 使用期限

EXP

9. 特別な保存条件

30℃以下で保存すること。

10. 未使用の医薬品又は医薬品に由来する廃棄物の廃棄に関する特別な注意（該当する場合）

11. 製造販売業者の名称及び所在地

アムジェン Europe B.V。
ミネルバム 7061
4817 ZK ブレダ
オランダ

12. 製造販売承認番号

EU/1/14/981/002（フィルムコーティング錠 56 錠）
EU/1/14/981/003（フィルムコーティング錠 168 錠）

13. ロット番号

ロット

14. 一般分類

15. 使用説明書

16. 点字情報

オテズラ 30 mg

17. 固有識別子–二次元バーコード

固有識別子を含む 2 次元バーコード

18. 固有識別子–人間が読み取れるデータ

PC
SN
NN

ブリスター又はストリップに最低限表示すべき事項

ブリスター

1. 販売名

オテズラ 30 mg 錠
アプレミラスト

2. 製造販売業者の名称

アムジェン

3. 使用期限

EXP

4. バッチ番号

ロット

5. その他

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, Plaque Psoriasis (1.2) 04/2024
Dosage and Administration (2.1, 2.2, 2.3) 04/2024
Warnings and Precautions (5.4) 04/2024

----------INDICATIONS AND USAGE----------

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

- Adult patients with active psoriatic arthritis (1.1)
- Adult patients with plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy (1.2)
- Pediatric patients 6 years of age and older and weighing at least 20 kg 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 the risk of gastrointestinal symptoms, titrate to recommended dosage as follows:

- Adults with Plaque Psoriasis, Psoriatic Arthritis, or Behçet's Disease
  - See Table 1 for the initial titration schedule. Recommended maintenance dosage is 30 mg twice daily (2.1)
- Pediatric Patients 6 Years of Age and Older and Weighing at Least 20 kg with Moderate to Severe Plaque Psoriasis
  - See Table 2 for the initial titration schedule (2.1)
    - *For patients weighing 50 kg or more*: Recommended maintenance dosage is 30 mg twice daily (2.1)
    - *For patients weighing 20 kg to less than 50 kg*: Recommended maintenance dosage is 20 mg twice daily (2.1)
- Dosage in Severe Renal Impairment:
  - *Adult Patients*: For initial dosage titration, titrate using only morning schedule listed in Table 1 and skip afternoon doses. Recommended maintenance dosage is 30 mg once daily (2.2)
  - *Pediatric Patients 6 Years of Age and Older and Weighing at Least 20 kg with Moderate to Severe Plaque Psoriasis*: For initial dosage titration, titrate using only morning schedule for appropriate body weight category in Table 2 and skip afternoon doses (2.2)
    - For patients weighing 50 kg or more: Recommended maintenance dosage is 30 mg once daily (2.2)
    - For patients weighing 20 kg to less than 50 kg: Recommended maintenance dosage is 20 mg once daily (2.2)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

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

----------CONTRAINDICATIONS----------

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

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Hypersensitivity: Cases of angioedema and anaphylaxis have been reported during post marketing surveillance. Avoid the use of OTEZLA in patients with known hypersensitivity to apremilast or to any of the excipients in the formulation. If signs or symptoms of serious hypersensitivity reactions develop during treatment, discontinue OTEZLA and institute appropriate therapy (5.1).
- Diarrhea, Nausea, and Vomiting: Consider OTEZLA dose reduction or suspension if patients develop severe diarrhea, nausea, or vomiting (5.2)
- 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 (5.3)
- Weight Decrease: Monitor weight regularly. If unexplained or clinically significant weight loss occurs, evaluate weight loss and consider discontinuation of OTEZLA (5.4)
- Drug Interactions: Use with strong cytochrome P450 enzyme inducers (e.g., rifampin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin) is not recommended because loss of efficacy may occur (5.5, 7.1)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- Psoriatic Arthritis: The most common adverse reactions (≥ 5%) are diarrhea, nausea, and headache (6.1)
- Plaque 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 Amgen Inc. at 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

Severe Renal Impairment: Increased systemic exposure of OTEZLA has been observed. For adults and for pediatric patients weighing 50 kg or more, reduce dosage to 30 mg once daily. For pediatric patients weighing 20 kg to less than 50 kg, reduce dosage to 20 mg once daily (2.2, 8.6).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

Revised: 04/2024

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Psoriatic Arthritis
- 1.2 Plaque Psoriasis
- 1.3 Oral Ulcers Associated with Behçet's Disease

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Dosage in Psoriatic Arthritis, Plaque Psoriasis, and Behçet's Disease
- 2.2 Dosage Adjustment in Patients with Severe Renal Impairment
- 2.3 Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Hypersensitivity
- 5.2 Diarrhea, Nausea, and Vomiting
- 5.3 Depression
- 5.4 Weight Decrease
- 5.5 Drug Interactions

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Strong CYP450 Inducers

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Renal Impairment
- 8.7 Hepatic Impairment

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES
- 14.1 Psoriatic Arthritis
- 14.2 Adult Moderate to Severe Plaque Psoriasis
- 14.3 Pediatric Moderate to Severe Plaque Psoriasis
- 14.4 Mild to Moderate Plaque Psoriasis
- 14.5 Oral Ulcers Associated with Behçet's Disease

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION not listed.

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are

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 Plaque Psoriasis

OTEZLA is indicated for the treatment of:

- Adult patients with plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy.
- Pediatric patients 6 years of age and older and weighing at least 20 kg 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, Plaque Psoriasis, and Behçet's Disease

Adult Patients with Psoriatic Arthritis, Plaque Psoriasis, or 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.

Table 1: Dosage Titration Schedule for Adult Patients with Psoriatic Arthritis, Plaque Psoriasis, or Behçet's Disease

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

Pediatric Patients 6 Years of Age and Older and Weighing at Least 20 kg with Moderate to Severe Plaque Psoriasis

The recommended dosage for pediatric patients 6 years of age and older and weighing at least 20 kg with moderate to severe plaque psoriasis is based on body weight. Following the appropriate initial titration schedule shown in Table 2, the recommended maintenance dosage of OTEZLA taken orally is 30 mg twice daily for pediatric patients who weigh at least 50 kg and 20 mg twice daily for pediatric patients who weigh from 20 kg to less than 50 kg. This titration is intended to reduce the gastrointestinal symptoms associated with initial therapy.

Table 2: Dosage Titration Schedule for Pediatric Patients 6 Years of Age and Older and Weighing at Least 20 kg with Moderate to Severe Plaque Psoriasis

Body Weight	Day 1	Day 2		Day 3		Day 4		Day 5		Day 6 & thereafter	
	AM	**AM**	**PM**	**AM**	**PM**	**AM**	**PM**	**AM**	**PM**	**AM**	**PM**

50 kg or more	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg
20 kg to less than 50 kg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg

2.2 Dosage Adjustment in Patients with Severe Renal Impairment

Adult Patients with Psoriatic Arthritis, Plaque Psoriasis, or Behçet's Disease

For initial dosage titration in adult patients with severe renal impairment (creatinine clearance [CLcr] of less than 30 mL per minute estimated by the Cockcroft–Gault equation), titrate OTEZLA using only the AM schedule listed in Table 1 and skip the PM doses. Reduce OTEZLA maintenance dosage to 30 mg once daily in this group *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Pediatric Patients 6 Years of Age and Older and Weighing at Least 20 kg with Moderate to Severe Plaque Psoriasis

For initial dosage titration in pediatric patients 6 years of age and older and weighing at least 20 kg with moderate to severe plaque psoriasis and severe renal impairment (CLcr of less than 30 mL per minute estimated by the Cockcroft–Gault equation), titrate OTEZLA using only the AM schedule listed in Table 2 for the appropriate body weight category and skip the PM doses. Reduce the OTEZLA maintenance dosage to 30 mg once daily for pediatric patients who weigh at least 50 kg and to 20 mg once daily for pediatric patients who weigh 20 kg to less than 50 kg *[see Use in Specific Populations (8.6) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.3 Administration Instructions

- Administer OTEZLA with or without food.
- Swallow tablets whole. Do not crush, split, or chew.

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 Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions, including cases of angioedema and anaphylaxis, have been reported during post marketing surveillance. Avoid the use of OTEZLA in patients with known hypersensitivity to apremilast or to any of the excipients in the formulation. If signs or symptoms of serious hypersensitivity reactions develop during treatment, discontinue OTEZLA and institute appropriate therapy.

5.2 Diarrhea, Nausea, and Vomiting

There have been 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.

5.3 Depression

Treatment with OTEZLA is associated with an increased incidence of depression. Before using OTEZLA in patients with a history of depression and/or suicidal thoughts or behavior, carefully weigh the risks and benefits of treatment with OTEZLA. Advise patients, their caregivers, and families 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. Carefully evaluate the risks and benefits of continuing treatment with OTEZLA if such events occur.

Psoriatic Arthritis: During the 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.

Plaque Psoriasis: During the 16-week placebo-controlled period of the 3 controlled clinical trials in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis, 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.

During the 16-week placebo-controlled period of the clinical trial in adults with mild to moderate plaque psoriasis, the incidence of subjects reporting depression was similar to what was observed in the adult moderate to severe plaque psoriasis trials.

Behçet's Disease: During the placebo-controlled period of the phase 3 trial, 1% (1/104) of subjects 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 discontinuation from the trial. No instances of suicidal ideation or behavior were reported during the placebo-controlled period of the phase 3 trial in subjects treated with OTEZLA (0/104) or treated with placebo (0/103).

5.4 Weight Decrease

Weight loss may occur in adult or pediatric patients treated with OTEZLA.

Regularly monitor the weight of patients treated with OTEZLA. If unexplained or clinically significant weight loss occurs, evaluate weight loss and consider discontinuation of OTEZLA *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

Weight Loss in Adult Patients

During the placebo-controlled period of the trials 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 placebo-controlled period of the trials in adults with moderate to severe plaque 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 ≥ 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 placebo-controlled period of the clinical trial in adults with mild to moderate plaque psoriasis, weight decrease was similar to what was observed in the trials of adults with moderate to severe plaque psoriasis.

During the placebo-controlled period of the phase 3 trial 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) subjects treated with placebo.

Weight Loss in Pediatric Patients

During the placebo-controlled period of the clinical trial in pediatric subjects 6 to 17 years of age with moderate to severe plaque psoriasis, weight decrease between 5%-10% of body weight occurred in 12% (19/163) of pediatric subjects treated with OTEZLA compared to 2.5% (2/80) of pediatric subjects treated with placebo. Weight decrease of ≥ 10% of body weight occurred in 1% (1/163) of pediatric subjects treated with OTEZLA twice daily compared to 0% (0/80) of pediatric subjects treated with placebo.

Closely monitor growth (height and weight) in OTEZLA-treated pediatric patients. Pediatric patients who are not growing or gaining weight as expected may need to have their treatment interrupted.

5.5 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:

- Hypersensitivity *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Diarrhea, Nausea, and Vomiting *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Depression *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Weight Decrease *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Drug Interactions *[see Warnings and Precautions (5.5)]*

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 (PsA-1, PsA-2, and PsA-3) of similar design in adult subjects with active psoriatic arthritis *[see Clinical Studies (14.1)]*. Across the 3 trials, there were 1493 subjects 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 subjects 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 subjects remained on their initial treatment. Subjects 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 3 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 subjects taking OTEZLA were nausea (1.8%), diarrhea (1.8%), and headache (1.2%). The proportion of subjects with psoriatic arthritis who discontinued treatment due to any adverse reaction was 4.6% for subjects taking OTEZLA 30 mg twice daily and 1.2% for placebo-treated subjects.

Table 3: Adverse Reactions Reported in ≥ 2% of Adult Subjects with Active Psoriatic Arthritis on OTEZLA 30 mg Twice Daily and ≥ 1% than That Observed in Subjects on Placebo up to Day 112 (Week 16)

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

[a] Of the reported gastrointestinal adverse reactions, 1 subject experienced a serious adverse reaction of nausea and vomiting in OTEZLA 30 mg twice daily; 1 subject treated with OTEZLA 20 mg twice daily experienced a serious adverse reaction of diarrhea; 1 subject treated with OTEZLA 30 mg twice daily experienced a serious adverse reaction of headache.
[b] Of the reported adverse drug reactions none were serious.
[c] n (%) indicates number of subjects and percent.
[d] BID = twice daily.

Moderate to Severe Plaque Psoriasis Clinical Trials

Adverse Reactions from Clinical Trials in Adults

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 (see Table 4). 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 plaque 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 4: Adverse Reactions Reported in ≥ 1% of Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis on OTEZLA and With Greater Frequency Than in Subjects on Placebo up to Day 112 (Week 16)

Adverse Reactions	**Placebo (N = 506) n (%)**	**OTEZLA 30 mg BID[b] (N = 920) n (%)**
Diarrhea	32 (6)	160 (17)
Nausea	35 (7)	155 (17)

Upper respiratory tract infection	31 (6)	84 (9)
Tension headache	21 (4)	75 (8)
Headache	19 (4)	55 (6)
Abdominal pain[a]	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)

[a] Two subjects treated with OTEZLA experienced serious adverse reaction of abdominal pain.
[b] BID = twice daily.

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

OTEZLA was evaluated in a Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial (PSOR-3) in adults with moderate to severe plaque psoriasis of the scalp *[see Clinical Studies (14.2)]*. A total of 302 subjects were randomized to receive OTEZLA 30 mg twice daily or placebo twice daily. The most commonly reported adverse reactions that occurred at a higher rate in the OTEZLA group than in the placebo group were: diarrhea (31% vs. 11%), nausea (22% vs. 6%), headache (12% vs. 5%), and vomiting (6% vs. 2%). The proportion of subjects who discontinued treatment because of any adverse reaction during the 16-week placebo-controlled period of the trial was 6% for subjects who received OTEZLA 30 mg twice daily and 3% for subjects who received placebo. Gastrointestinal adverse reactions that led to discontinuation of treatment were diarrhea (3% vs. 0%), nausea (1.5% vs. 1%), and vomiting (1.5% vs. 0 %) in the OTEZLA group compared to placebo.

OTEZLA was evaluated in a Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial (PSOR-5) in adults with moderate to severe plaque psoriasis of the genital area *[see Clinical Studies (14.2)]*. A total of 289 subjects were randomized to receive OTEZLA 30 mg twice daily or placebo twice daily. Overall, the safety profile observed in the OTEZLA group during the placebo-controlled phase was consistent with the safety profile previously established in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis.

Adverse Reactions from Clinical Trials in Pediatric Subjects 6 to 17 Years of Age

OTEZLA was evaluated in a Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial (PSOR-6) in pediatric subjects 6 to 17 years of age with moderate to severe plaque psoriasis *[see Clinical Studies (14.3)]*. A total of 245 subjects were randomized to receive OTEZLA (163 subjects, at a dosage of 20 mg twice daily or 30 mg twice daily, based on body weight) or placebo (82 subjects) twice daily during the 16-week placebo-controlled phase of the trial. The trial also included a 36-week extension phase during which all subjects received OTEZLA 20 mg or 30 mg twice daily. Overall, the safety profile observed in pediatric subjects treated with OTEZLA during the study was consistent with the safety profile established in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis.

Mild to Moderate Plaque Psoriasis Clinical Trial in Adults

OTEZLA was evaluated in a Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial (PSOR-4) in adult subjects with mild to moderate plaque psoriasis *[see Clinical Studies (14.3)]*. A total of 595 subjects were randomized to receive OTEZLA 30 mg twice daily (297 subjects) or placebo twice daily (298 subjects) during the placebo-controlled phase of the trial. The trial also included an open label extension phase during which all subjects received

OTEZLA 30 mg twice daily. Overall, the safety profile observed in the OTEZLA group during the placebo-controlled phase was consistent with the safety profile previously established in adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis.

Behçet's Disease Clinical Trials

OTEZLA was evaluated in a Phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled trial (BCT-002) in adult subjects with Behçet's Disease (BD) with active oral ulcers *[see Clinical Studies (14.4)]*. A total of 207 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)]*. After Week 12, all subjects received treatment with OTEZLA 30 mg twice daily. Subjects 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 (see Table 5). The proportion of subjects with BD who discontinued treatment due to any adverse reaction during the placebo-controlled period of the trial, was 2.9% for subjects treated with OTEZLA 30 mg twice daily and 4.9% for placebo-treated subjects.

Table 5: Adverse Reactions Reported in ≥ 5% of Adult Subjects with BD with Active Oral Ulcers on OTEZLA and with at Least 1% Greater Frequency than Subjects on Placebo up to Week 12

Adverse Reactions	**Placebo (N = 103) n (%)**	**OTEZLA 30 mg twice daily (N = 104) n (%)**
Diarrhea[a]	21 (20.4)	43 (41.3)
Nausea[a]	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[a]	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)

[a] There were no serious adverse reactions of diarrhea, nausea or vomiting.

Other adverse reactions reported in subjects on OTEZLA in psoriatic arthritis, plaque psoriasis, and Behçet's Disease clinical trials are:

- Gastrointestinal Disorders: Gastroesophageal reflux disease
- Immune System Disorders: Hypersensitivity
- Investigations: Weight decrease
- Metabolism and Nutrition Disorders: Decreased appetite*
- Nervous System Disorders: Migraine
- Respiratory, Thoracic, and Mediastinal Disorders: Cough
- Skin and Subcutaneous Tissue Disorders: Rash

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

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

Data

Animal Data

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

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

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

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

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

Plaque Psoriasis

The safety and effectiveness of OTEZLA have been established in pediatric patients 6 years of age and older and weighing at least 20 kg with moderate to severe plaque psoriasis who are candidates for phototherapy or systemic therapy. Use of OTEZLA in these patients is supported by evidence from a 52-week adequate and well-controlled clinical trial (PSOR-6) in 245 pediatric subjects 6 to 17 years of age with moderate to severe plaque psoriasis. Weight loss in OTEZLA-treated pediatric subjects was comparable to weight loss observed in adults. *[see Warnings and Precautions (5.4), Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.3)]*.

Closely monitor growth (height and weight) in OTEZLA-treated pediatric patients. Pediatric patients who are not growing or gaining weight as expected may need to have their treatment interrupted.

The safety and effectiveness of OTEZLA have not been established in pediatric patients below the age of 6 years or weighing less than 20 kg with moderate to severe plaque psoriasis.

Psoriatic Arthritis and Behçet's Disease

The safety and effectiveness of OTEZLA have not been established in pediatric patients with psoriatic arthritis or oral ulcers associated with Behçet's Disease.

8.5 Geriatric Use

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

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

Because patients 65 years of age or older may be at a higher risk of complications such as volume depletion or hypotension from severe diarrhea, nausea, or vomiting, monitor geriatric patients closely for such complications *[see Warning and Precautions (5.2)]*.

8.6 Renal Impairment

Apremilast pharmacokinetics were characterized in adult 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. No dosage adjustment is needed in patients with mild or moderate renal impairment. In adult patients with severe renal impairment, reduce the maintenance dosage of OTEZLA to 30 mg once daily. In pediatric patients 6 years of age and older and weighing at least 20 kg with moderate to severe plaque psoriasis and severe renal impairment, reduce the maintenance dosage of OTEZLA to 30 mg once daily for pediatric patients weighing at least 50 kg and to 20 mg once daily for pediatric patients weighing 20 kg to less than 50 kg *[see Dosage and Administration (2.2) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

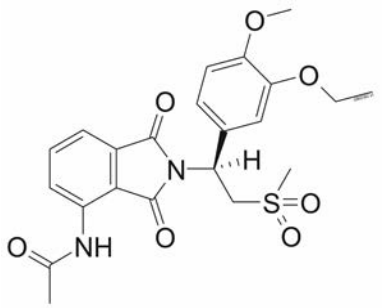
8.7 Hepatic Impairment

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

11 DESCRIPTION

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

The chemical structure is:



OTEZLA tablets are supplied in 10-, 20-, and 30-mg strengths for oral administration. Each tablet contains apremilast as the active ingredient and the following inactive ingredients: lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, magnesium stearate, polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol, talc, iron oxide red, iron oxide yellow (20 and 30 mg only) and iron oxide black (30 mg only).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Apremilast is an oral small molecule inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4) specific for cyclic adenosine monophosphate (cAMP). PDE4 inhibition results in increased intracellular cAMP levels. The specific mechanism(s) by which apremilast exerts its therapeutic action 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 radiolabeled 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

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

Patients with Renal Impairment: The pharmacokinetics of apremilast is not affected by mild or moderate renal impairment. In 8 adult 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)]*.

Geriatric Patients: 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)]*.

Pediatric Patients: The pharmacokinetics of OTEZLA were evaluated in a clinical trial in pediatric subjects 6 to 17 years of age with moderate to severe plaque psoriasis at the recommended pediatric dosage regimen *[see Dosage and Administration (2.1) and Clinical Studies (14.3)]*. Population pharmacokinetic analysis indicated that steady-state exposure (AUC and C_{max}) of OTEZLA in pediatric subjects receiving the pediatric maintenance dosage regimen (20 or 30 mg twice daily, based on body weight) was comparable to steady-state exposure in adult subjects at the 30 mg twice daily dosage.

Male and Female Patients: In pharmacokinetic trials 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.

Racial or Ethnic Groups: The pharmacokinetics of apremilast in Chinese and Japanese healthy male subjects is comparable to that in White healthy male subjects. In addition, apremilast exposure is similar among White subjects (including Hispanic or Latino and not Hispanic or Latino subjects) and Black or African American subjects.

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 trials 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 (5.5) and Drug Interactions (7.1)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

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

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

In a fertility study of male mice, apremilast at oral doses up to approximately 3-times the MRHD based on AUC (up to 50 mg/kg/day) produced no effects on male fertility. In a fertility study of female mice, apremilast was administered at oral doses of 10, 20, 40, or 80 mg/kg/day. At doses ≥ 1.8-times the MRHD (≥ 20 mg/kg/day), estrous cycles were prolonged, due to lengthening of diestrus which resulted in a longer interval until mating. Mice that became pregnant at doses of 20 mg/kg/day and greater also had increased incidences of early post-implantation 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 (PsA-1 [NCT01172938], PsA-2 [NCT01212757], and PsA-3 [NCT01212770]) of similar design. A total of 1493 adult subjects with active PsA (≥ 3 swollen joints and ≥ 3 tender joints) despite prior or current treatment with disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) therapy were randomized. Subjects enrolled in these trials 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 Trial PsA-3. Previous treatment with a biologic, including TNF blockers was allowed (up to 10% could be TNF blocker therapeutic failures). Across the 3 trials, subjects 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)]*. Subjects were allowed to receive stable doses of concomitant methotrexate [MTX (≤25 mg/week)], sulfasalazine [SSZ (≤ 2 g/day)], leflunomide [LEF (≤20 mg/day)], low dose oral corticosteroids (equivalent to ≤10 mg of prednisone a day), and/or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) during the trial. Treatment assignments were stratified based on small molecule DMARD use at baseline in Trials PsA-1, PsA-2 and PsA-3. There was an additional stratification of body surface area (BSA) > 3% with psoriasis in Trial PsA-3. The subjects 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 subjects achieving American College of Rheumatology (ACR) 20 response at Week 16. Placebo-controlled efficacy data were collected and analyzed through Week 24. Subjects 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 subjects remained on their initial treatment. At Week 24, all remaining placebo subjects were re-randomized to either 20 mg twice daily or 30 mg twice daily.

Subjects with subtypes of PsA were enrolled across the 3 trials, 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. Subjects 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 subjects and prior treatment with biologic DMARDs was reported in 22.0% of subjects, which includes 9.0% who had failed prior biologic DMARD treatment.

Clinical Response in Subjects with Psoriatic Arthritis

The percent of subjects achieving ACR 20, 50 and 70 responses in Trials PsA-1, PsA-2, and PsA-3 are presented in Table 6 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 subjects with an ACR 20 response at Week 16.

Table 6: Proportion of Adult Subjects With Active Psoriatic Arthritis With ACR Responses in Trials PsA-1, PsA-2 and PsA-3

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

[a] N is number of randomized and treated subjects.
[b] Statistically significantly different from placebo ($p<0.05$).

OTEZLA 30 mg twice daily resulted in improvement for each ACR component, compared to placebo at Week 16 in Trial PsA-1 (Table 7). Consistent results were observed in Trials PsA-2 and PsA-3.

Table 7: ACR Components Mean Change from Baseline at Week 16 in Trial PsA-1

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

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

[a] Scale 0-78.

[b] Scale 0-76.

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

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

[e] CRP = C-reactive protein; Reference range 00.5 mg/dL.

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

Treatment with OTEZLA resulted in improvement in dactylitis and enthesitis in subjects 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 (HAQDI) score at Week 16 [0.244 vs. 0.086, respectively; 95% CI for the difference was (0.26, 0.06)] in Trial PsA1. The proportions of HAQDI responders (≥ 0.3 improvement from baseline) at Week 16 for the OTEZLA 30 mg twice daily group were 38%, compared to 27%, for the placebo group in Trial PsA1. Consistent results were observed in Trials PsA2 and PsA3.

14.2 Adult Moderate to Severe Plaque Psoriasis

Two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials (PSOR-1 [NCT01194219] and PSOR-2 [NCT01232283]) enrolled a total of 1257 subjects 18 years of age and older with moderate to severe plaque psoriasis [body surface area (BSA) involvement of ≥ 10%, static Physician Global Assessment (sPGA) of ≥ 3 (moderate or severe disease), Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score ≥ 12, candidates for phototherapy or systemic therapy]. Subjects were allowed to use low potency topical corticosteroids on the face, axilla and groin. Subjects with plaque psoriasis of the scalp were allowed to use coal tar shampoo and/or salicylic acid scalp preparations on scalp lesions.

Trial PSOR-1 enrolled 844 subjects and Trial PSOR-2 enrolled 413 subjects. In both trials, subjects were randomized 2:1 to OTEZLA 30 mg twice daily (BID) or placebo for 16 weeks. Both trials assessed the proportion of subjects who achieved PASI-75 at Week 16 and the proportion of subjects who achieved an sPGA score of clear (0) or almost clear (1) at Week 16. Across both trials, subjects ranged in age from 18 to 83 years, with an overall median age of 46 years. The mean baseline BSA involvement was 25.2% (median 21.0%), the mean baseline PASI score was 19.1 (median 16.8), and the proportion of subjects with an 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 Adult Subjects with Moderate to Severe Plaque Psoriasis

The proportion of subjects who achieved PASI-75 responses, and an sPGA score of clear (0) or almost clear (1), are presented in Table 8.

Table 8: Clinical Response at Week 16 in Adults with Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Trials PSOR-1 and PSOR-2

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

[a] N is number of randomized and treated subjects.
[b] PASI = Psoriasis Area and Severity Index.
[c] sPGA = Static Physician Global Assessment.
[d] BID = twice daily.

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.

Plaque Psoriasis Involving the Scalp Area

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PSOR-3 [NCT03123471]) was conducted in 303 adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis of the scalp. Enrolled subjects had a Scalp Physician Global Assessment (ScPGA) score of ≥ 3, Scalp Surface Area (SSA) involvement of ≥ 20%, an inadequate response or intolerance to at least one topical therapy for plaque psoriasis of the scalp, and moderate to severe plaque psoriasis (BSA involvement of ≥ 10%, sPGA of ≥ 3 [moderate or severe disease], and PASI score ≥ 12).

Subjects were randomized 2:1 to receive either OTEZLA 30 mg twice daily (n =201) or placebo twice daily (n = 102) for 16 weeks. The primary endpoint was the proportion of subjects who achieved an ScPGA response at Week 16 (defined as ScPGA score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline at

Week 16). Secondary endpoints included the proportion of subjects with Whole Body Itch Numeric Rating Scale (NRS) response (defined as ≥ 4-point reduction from baseline) and the proportion of subjects with a Scalp Itch NRS response (defined as ≥ 4-point reduction from baseline).

Subjects had a mean age of 46.9 years, 61.7% were men and 75.6 % were white. At baseline, 76.9% of subjects had moderate plaque psoriasis of the scalp (ScPGA of 3), 23.1% had severe plaque psoriasis of the scalp (ScPGA of 4), 71.6% of subjects were biologic naïve, and 58.8% had failed 1 or 2 topical treatments. At baseline, the mean Whole Body Itch NRS score was 7.2 and the mean Scalp Itch NRS score was 6.7 with the scales ranging from 0 to 10. The mean baseline SSA involvement was 60.6% and the mean baseline BSA involvement was 19.8%.

The proportion of subjects who achieved an ScPGA response, Whole Body Itch NRS response, and Scalp Itch NRS response at Week 16 are presented in Table 9.

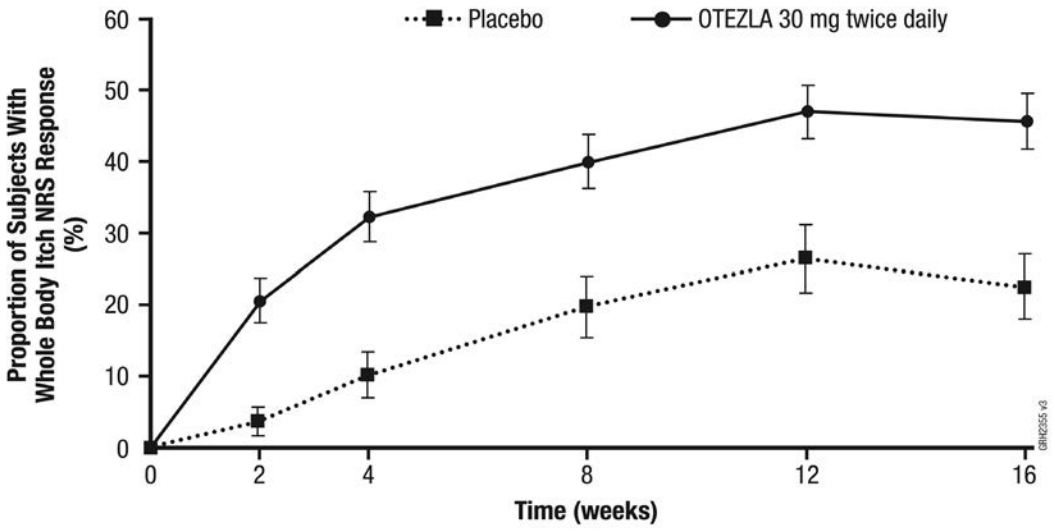
Figure 1 displays the proportion of subjects achieving Whole Body Itch NRS response at each visit, while Figure 2 displays the proportion of subjects achieving Scalp Itch NRS response at each visit.

Table 9: Efficacy Results at Week 16 in Adults with Plaque Psoriasis of the Scalp in Trial PSOR-3

	Trial PSOR-3		
	Placebo	**OTEZLA 30 mg twice daily**	**Treatment Difference[a,b] (95% CI[c])**
Number of subjects randomized	**N = 102**	**N = 201**	
ScPGA response[d]	13.7%	43.3%	29.6% (19.5%, 39.7%)
Number of subjects with baseline Whole Body Itch NRS Score ≥4	**N = 94**	**N = 185**	
Whole Body Itch NRS response	22.5%	45.5%	23.0% (11.5%, 34.6%)
Number of subjects with baseline Scalp Itch NRS Score ≥4	**N = 90**	**N = 175**	
Scalp Itch NRS response	21.1%	47.1%	26.2% (13.9%, 38.5%)

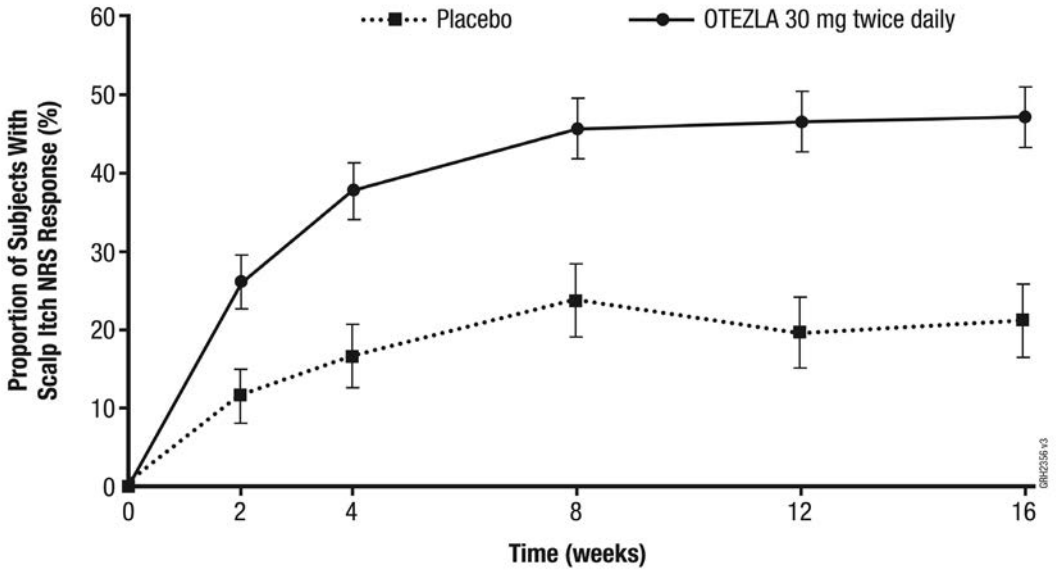
[a] OTEZLA – Placebo.
[b] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across baseline ScPGA scores with the Cochran-Mantel-Haenszel weights.
[c] CI = confidence interval.
[d] ScPGA score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline.

Figure 1: Proportion (± SE) of Subjects Achieving Whole Body Itch NRS Response through Week 16



NRS = Numeric Rating Scale; SE = standard error

Figure 2: Proportion (± SE) of Subjects Achieving Scalp Itch NRS Response through Week 16



NRS = Numeric Rating Scale; SE = standard error

Plaque Psoriasis Involving the Genital Area

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PSOR-5 [NCT03777436]) was conducted in 289 adult subjects with moderate to severe plaque psoriasis of the genital area. Subjects had a modified static Physician Global Assessment of Genitalia (sPGA-G) score of ≥ 3 (moderate or severe), sPGA score of ≥ 3 (moderate or severe), and had an inadequate response or were intolerant to topical therapy for the treatment of plaque psoriasis of the genital area.

Subjects were randomized 1:1 to receive either apremilast 30 mg twice daily (n = 143) or placebo twice daily (n = 146) for 16 weeks. At Week 16, the placebo group was switched to receive OTEZLA and the OTEZLA group

remained on drug through Week 32. The primary endpoint was the proportion of subjects who achieved a modified sPGA-G response (defined as a score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline) at Week 16. Secondary endpoints included the proportion of subjects who achieved an sPGA response (defined as a score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline) at Week 16 and the proportion of subjects who achieved at least a 4-point improvement in the 11-point Genital Psoriasis Itch Numeric Rating Scale (GPI-NRS) item score within the Genital Psoriasis Symptoms Scale (GPSS) at Week 16, among subjects with a baseline GPI-NRS score of ≥ 4.

Subjects ranged in age from 18-81 years, with a median age of 44 years. The proportions of subjects with a modified sPGA-G score of 3 (moderate) and 4 (severe) at baseline were 86.9% and 13.1%, respectively. The proportions of subjects with a sPGA score of 3 (moderate) and 4 (severe) at baseline were 88.6% and 11.1%, respectively. Baseline BSA involvement was < 10% for 57.4% of the subjects and ≥ 10% for 42.6% of the subjects. The mean baseline GPI-NRS score was 6.5. Of the enrolled subjects, 78.9% did not receive prior conventional systemic therapy and 84.4% were biologic-naïve.

The proportions of subjects who achieved a modified sPGA-G response, sPGA response, and GPI-NRS response are presented in Table 10.

Table 10: Efficacy Results at Week 16 in Adults with Plaque Psoriasis of the Genital Area in Trial PSOR-5

	Trial PSOR-5		
	Placebo	**OTEZLA 30 mg twice daily**	**Treatment Difference[a,b] (95% CI)[c]**
Number of Subjects Randomized	**N = 146**	**N = 143**	
Modified sPGA-G Response[d]	19.5%	39.6%	20.1% (9.2%, 30.9%)
sPGA Response[e]	6.9%	22.2%	15.2% (6.9%, 23.6%)
Number of Subjects with Baseline GPI-NRS Score ≥ 4	**N = 121**	**N = 122**	
GPI-NRS Response[f]	19.6%	47.3%	27.4% (15.4%, 39.3%)

[a] OTEZLA – Placebo.
[b] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the baseline BSA strata (BSA < 10% or ≥ 10%) with the Cochran-Mantel-Haenszel weights.
[c] CI = confidence interval.
[d] Modified sPGA-G score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline. The sPGA-G scale was modified from a 6-point to a 5-point scale, ranging from 0 (clear) to 4 (severe), to assess the severity of the 3 primary signs of genital psoriasis: erythema, scaling, and plaque elevation.
[e] sPGA score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline.
[f] GPI-NRS score reduction of ≥ 4-points from baseline.

14.3 Pediatric Moderate to Severe Plaque Psoriasis

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PSOR-6 [NCT03701763]) was conducted in 245 pediatric subjects 6 to 17 years of age (inclusive) with moderate to severe plaque psoriasis who were candidates for phototherapy or systemic therapy. Subjects had an sPGA score of ≥ 3 (moderate or severe disease), BSA involvement of ≥ 10%, and PASI score of ≥ 12, with psoriasis that was inadequately controlled by or inappropriate for topical therapy. Subjects were allowed to use low potency or weak topical corticosteroids on the face, axilla, and groin and unmedicated skin moisturizers for body lesions only.

Subjects were randomized 2:1 to receive either OTEZLA (n = 163) or placebo (n = 82) for 16 weeks. Subjects with a baseline weight of 20 kg to < 50 kg received OTEZLA 20 mg twice daily or placebo twice daily, and subjects with a baseline weight ≥ 50 kg received OTEZLA 30 mg twice daily or placebo twice daily. At Week 16, the placebo group was switched to receive OTEZLA (with dosage based on baseline weight) and the OTEZLA group remained on drug (according to their original dosing assignment) through Week 52. The primary endpoint was the proportion of subjects who achieved an sPGA response (defined as a score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline) at Week 16. The key secondary endpoint was the proportion of subjects who achieved a PASI-75 response (at least a 75% reduction in PASI score from baseline) at Week 16.

Enrolled subjects ranged in age from 6 to 17 years, with a median age of 13 years; 41.2% of subjects were 6 to 11 years of age and 58.8% of subjects were 12 to 17 years of age. Of the enrolled subjects, 52.2% were female. For race, 86.9% were White, 3.7% were Asian, 3.3% were Black or African American, 0.8% were American Indian or Alaskan Native, and 5.3% were not reported or unknown. For ethnicity, 81.6% of subjects identified as not Hispanic or Latino, 13.1% identified as Hispanic or Latino, and 5.3% were not reported or unknown. The mean baseline BSA involvement was 31.5% (median 26.0%), the mean baseline PASI score was 19.8 (median 17.2), and the proportions of subjects with an sPGA score of 3 (moderate) and 4 (severe) at baseline were 75.5% and 24.5%, respectively. Of the enrolled subjects, 82.9% did not receive prior conventional systemic therapy and 94.3% were biologic-naïve.

Clinical Response in Pediatric Subjects 6 to 17 Years of Age and Weighing at Least 20 kg with Moderate to Severe Plaque Psoriasis

The proportions of subjects who achieved sPGA response and PASI-75 response at Week 16 are presented in Table 11.

Table 11: Efficacy Results at Week 16 in Pediatric Subjects 6 to 17 Years of Age and Weighing at Least 20 kg with Moderate to Severe Plaque Psoriasis in Trial PSOR-6

	Trial PSOR-6		
	Placebo	**OTEZLA[a]**	**Treatment Difference[b,c] (95% CI)[d]**
Number of Subjects Randomized	**N = 82**	**N = 163**	
sPGA Response[e]	10.8%	33.1%	22.3% (12.2%, 32.4%)
PASI-75 Response[f]	16.0%	45.7%	29.7% (17.9%, 41.6%)

[a] Subjects weighing ≥ 50 kg received OTEZLA 30 mg twice daily and subjects weighing 20 kg to < 50 kg received OTEZLA 20 mg twice daily.
[b] OTEZLA – Placebo.
[c] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across the baseline age strata (6 to 11 years of age or 12 to 17 years of age) with the Cochran-Mantel-Haenszel weights.
[d] CI = confidence interval.
[e] sPGA score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline.
[f] At least a 75% reduction in PASI score from baseline.

14.4 Adult Mild to Moderate Plaque Psoriasis

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PSOR-4 [NCT03721172]) was conducted in 595 adult subjects with mild to moderate plaque psoriasis (BSA involvement of 2-15%, sPGA score of 2-3 [mild or moderate disease], and PASI score of 2-15). Enrolled subjects had an inadequate response or were intolerant to at least one topical therapy and had not received prior biologic therapy. Subjects were allowed to use unmedicated emollients for lesions on non-scalp areas of the body and non-medicated shampoos for lesions on the scalp.

Subjects were randomized 1:1 to receive either OTEZLA 30 mg twice daily (n = 297) or placebo twice daily (n = 298) for 16 weeks. At Week 16, the placebo group was switched to receive OTEZLA and the OTEZLA group remained on drug through Week 32. The primary endpoint was the proportion of subjects who achieved an sPGA response (defined as an sPGA score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline) at Week 16. Subjects with mild disease (sPGA = 2 at baseline) were required to be clear (sPGA = 0) to achieve an sPGA response. Other evaluated endpoints include the proportion of subjects with a Whole Body Itch NRS response (defined as a ≥ 4-point reduction from baseline) at Week 16 among subjects with a baseline Whole Body Itch NRS ≥ 4 and the proportion of subjects with an ScPGA response (defined as an ScPGA score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline) at Week 16 among subjects with a baseline ScPGA score ≥ 2.

Subjects ranged in age from 18 to 85 years, with an overall median age of 50 years. The mean baseline BSA involvement was 6.4%, the mean baseline PASI score was 6.5, and the proportions of subjects with an sPGA score of 2 (mild) and 3 (moderate) at baseline were 30.6% and 69.4%, respectively.

Clinical Response in Subjects with Mild to Moderate Plaque Psoriasis

The proportions of subjects who achieved an sPGA response, Whole Body Itch NRS response, and an ScPGA response at Week 16 are presented in Table 12.

Table 12: Efficacy Results at Week 16 in Adults with Mild to Moderate Plaque Psoriasis in Trial PSOR-4

	Trial PSOR-4		
	Placebo	**OTEZLA 30 mg twice daily**	**Treatment Difference[a,b] (95% CI[c])**
Number of Subjects Randomized	**N = 298**	**N = 297**	
sPGA Response[d]	4.1%	21.6%	17.5% (12.2%, 22.8%)
Number of Subjects with Baseline Whole Body Itch NRS Score ≥ 4	**N = 249**	**N = 253**	
Whole Body Itch NRS Response[e]	18.6%	43.2%	24.7% (16.5%, 32.8%)
Number of Subjects with Baseline ScPGA Score ≥ 2	**N = 199**	**N = 212**	
ScPGA Response[f]	16.6%	44.0%	27.4% (18.6%, 36.3%)

[a] OTEZLA – Placebo.
[b] Adjusted difference in proportions is the weighted average of the treatment differences across baseline sPGA scores with the Cochran-Mantel-Haenszel weights.
[c] CI = confidence interval.
[d] sPGA score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline.
[e] Whole Body Itch NRS score reduction of ≥ 4-points from baseline.
[f] ScPGA score of clear [0] or almost clear [1] with at least a 2-point reduction from baseline.

14.5 Oral Ulcers Associated with Behçet's Disease

A multicenter, randomized, placebo-controlled trial (BCT-002 [NCT02307513]) enrolled a total of 207 adult subjects with BD with active oral ulcers. Subjects were previously treated with at least one nonbiologic BD medication and were candidates for systemic therapy. Subjects met the International Study Group (ISG) Criteria for BD. Subjects 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.

Subjects 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 subjects received OTEZLA 30 mg twice daily.

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

Subjects ranged in age from 19 to 72 years, 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 13.

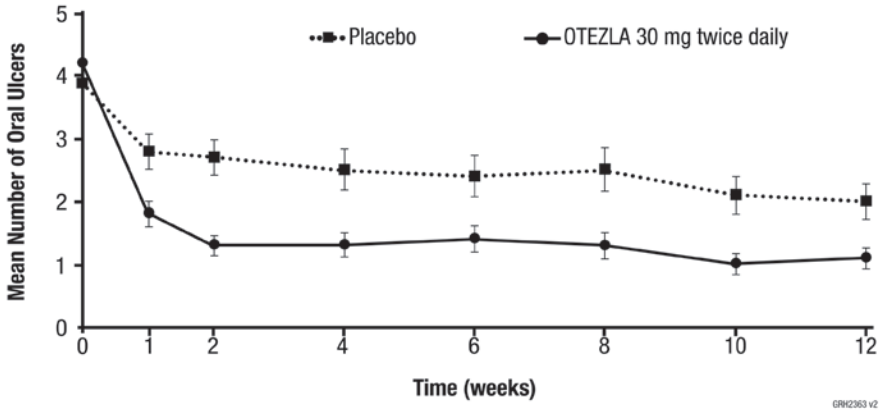
Table 13: Clinical Response of Oral Ulcers at Week 12 in Adult Subjects with BD in the BCT-002 Trial (ITT[a] Population)

Endpoint	Placebo N = 103	OTEZLA 30 mg twice daily N = 104	Treatment Difference[b] (95% CI[c])
Change[d] from baseline in the pain of oral ulcers as measured by VAS[e] at Week 12	−18.7	−42.7	−24.1 (−32.4, −15.7)
Proportion[f] of subjects achieving oral ulcer complete response (oral ulcer-free) at Week 12	22.3%	52.9%	30.6%[g] (18.1%, 43.1%)
Proportion[f] 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%[g] (15.5%, 34.6%)
Daily average[h,i] number of oral ulcers during the 12-week Placebo-controlled Treatment Phase	2.6	1.5	−1.1 (−1.6, −0.7)

[a] ITT = intent to treat.
[b] OTEZLA – Placebo.
[c] CI = confidence interval.
[d] 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.
[e] VAS = visual analog scale; 0 = no pain, 100 = worst possible pain.
[f] Subjects for whom data are not available to determine response status are considered non-responders-.
[g] 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.
[h] Mean daily averages are least squares means from analysis of covariance, after adjusting for sex, region, and baseline number of oral ulcers.
[i] Based on oral ulcer counts measured at baseline and at Weeks 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12.

Figure 3 displays the mean number of oral ulcers for each treatment group at each visit, while Figure 4 displays the mean oral ulcer pain on a visual analog scale for each treatment group at each visit.

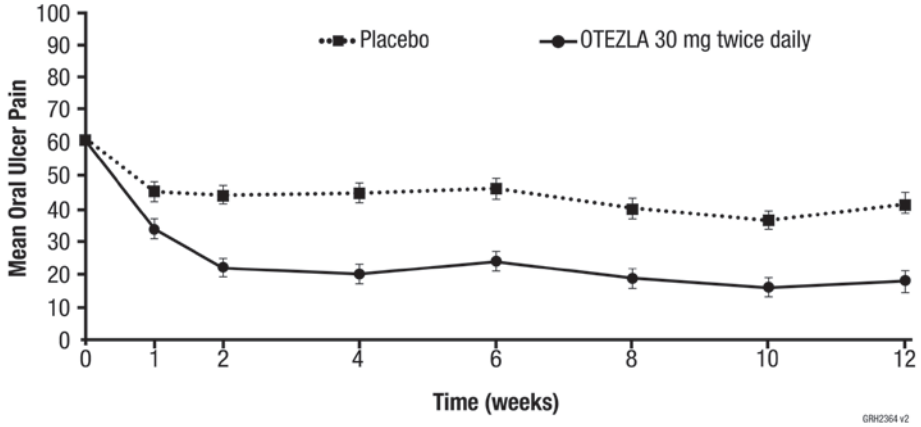
Figure 1: Mean (± SE) Number of Oral Ulcers by Time Point Through Week 12 (ITT Population)



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 (± 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 strengths and package configurations listed in Table 14.

Table 3: OTEZLA Package Configurations

Package configuration	Tablet strength	NDC number
Configurations for 30 mg BID Dosage		
28-day treatment initiation pack	55-tablet blister pack including tablets for titration and maintenance dosage: 4 tablets (10 mg each), 4 tablets (20 mg each), and 47 tablets (30 mg each)	55513-369-55
60-count bottle	30 mg	55513-137-60
Configurations for 20 mg BID Dosage		
28-day treatment initiation pack	55-tablet blister pack including tablets for titration and maintenance dosage: 4 tablets (10 mg each) and 51 tablets (20 mg each)	55513-508-55
60-count bottle	20 mg	55513-497-60

Storage and Handling
Store tablets below 30°C (86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

- *Administration Instructions*
  Instruct patients to take OTEZLA only as prescribed *[see Dosage and Administration (2.1 and 2.2)]*.
  Advise patients to take OTEZLA with or without food. Instruct patients to swallow tablets whole and not to crush, split, or chew prior to swallowing *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

- *Hypersensitivity*
  Inform patients that hypersensitivity reactions can occur following administration of OTEZLA. Instruct patients to contact their healthcare provider if they experience symptoms of an allergic reaction *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

- *Diarrhea, Nausea, and Vomiting*
  Advise patients of the potential complications of severe diarrhea, nausea, or vomiting and instruct them to contact their healthcare provider if they experience these adverse reactions, especially if the patient is 65 years of age or older *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

- *Depression*
  Inform patients that treatment with OTEZLA is associated with an increased incidence of depression. Advise patients, their caregivers, and families 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 *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

- *Weight Decrease*
  Inform patients that treatment with OTEZLA is associated with potential weight loss. Instruct patients or caregivers to have their or their child's weight monitored regularly and, if unexplained or clinically significant weight loss occurs, to contact their healthcare provider for evaluation of the weight loss *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

- *Pregnancy*
  Advise pregnant patients and patients of reproductive potential of the potential risk to a fetus. Advise patients to inform their prescriber of a known or suspected pregnancy *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.



OTEZLA® (apremilast)

Manufactured for:
Amgen Inc.
Thousand Oaks, CA 91320-1799 U.S.A

OTEZLA® is a registered trademark of Amgen Inc.

https://pat.amgen.com/otezla

© 2014-2021, 2023-2024 Amgen Inc. All Rights Reserved.

<part number> v7

添付文書ハイライト
このハイライトには、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ありません。OTEZLA の添付文書全文を参照してください。

OTEZLA ®（アプレミラスト）錠、経口投与用
米国初回承認:2014年

----------最近の主な変更点----------
効能・効果、尋常性乾癬（1.2）
2024年4月
用法・用量（2.1、2.2、2.3）
2024年4月
警告及び使用上の注意（5.4）
2024年4月

----------効能・効果----------
OTEZLAはホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害薬であり、以下の治療に適応とされる。
- 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対象となる局面型乾癬の成人患者（1.2）
- 光線療法又は全身療法の対象となる中等症から重症の尋常性乾癬を有する 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者（1.2）
- ベーチェット病による口腔潰瘍を有する成人患者（1.3）

----------用法・用量----------
- 消化器症状のリスクを軽減するため、以下のスケジュールに従って推奨用量まで漸増する：
- 尋常性乾癬、乾癬性関節炎又はベーチェット病の成人患者
  - 最初に用量を漸増する場合のスケジュールは表1を参照のこと。推奨維持用量は30 mg1日2回である（2.1）。
- 中等症から重症の尋常性乾癬を有する6歳以上かつ体重20 kg以上の小児患者
  - 最初に用量を漸増する場合のスケジュールは表2を参照のこと（2.1）。
  - 体重50 kg以上の患者に対する推奨維持用量は30 mg1日2回である（2.1）。
  - 体重20 kg以上50 kg未満の患者に対する推奨維持用量は20 mg 1日2回である（2.1）。
- 重度腎機能障害患者における用量:
  - 成人患者：最初に用量を漸増する場合は、表1に記載された午前中の投与スケジュールのみで漸増し、午後の投与は省略する。推奨用量は30 mg1日1回である（2.2）。
  - 中等症から重症の尋常性乾癬を有する6歳以上かつ体重20 kg以上の小児患者：最初に用量を漸増する場合は、表2の該当する体重区分に記載された午前中の投与スケジュールのみで漸増し、午後の投与は省略する（2.2）。
- 体重50 kg以上の患者に対する推奨維持用量は30 mg1日1回である（2.2）。
- 体重20 kg以上50 kg未満の患者に対する推奨維持用量は20 mg 1日1回である（2.2）。

改訂

----------剤形・含量----------
錠剤:10 mg, 20 mg, 30 mg（3）

----------禁忌----------
本剤又は本剤に含まれる添加剤に対する過敏症が確認されている患者（4）

----------警告及び使用上の注意----------
- 過敏症:市販後調査中に血管浮腫及びアナフィラキシーが報告されている。アプレミラスト又は製剤中の添加剤に対する過敏症を有する患者へのOTEZLAの投与は避けること。投与中に重篤な過敏症反応の徴候又は症状が発現した場合は、OTEZLAの投与を中止し、適切な治療を開始すること（5.1）。
- 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の減量又は休薬を検討すること（5.2）。
- うつ病:うつ病、自殺念慮又はその他の気分変化の発現又は悪化に注意し、そのような変化が生じた場合は担当医師に連絡するよう、患者、その介護者及び家族に助言すること。うつ病及び/又は自殺念慮又は自殺行動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を慎重に比較検討すること（5.3）
- 体重減少: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重要な体重減少が認められた場合は、体重減少を評価し、OTEZLAの中止を検討する（5.4）
- 薬物相互作用:強力なチトクロームP450酵素誘導剤（例: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）との併用は、効果減弱のおそれがあるため推奨されない（5.5、7.1）。

----------副作用----------
- 乾癬性関節炎:主な副作用（5%以上）は下痢、悪心、頭痛である（6.1）
- 局面型乾癬:主な副作用（5%以上）は下痢、悪心、上気道感染、及び緊張性頭痛を含む頭痛である（6.1）
- ベーチェット病:主な副作用（10%以上）は下痢、悪心、頭痛、上気道感染である（6.1）

副作用が疑われる場合には、Amgen社［180077AMGEN（18007726436）］又はFDA［1800FDA1088又は**www.fda.gov/medwatch**］に連絡すること。

----------特別な患者集団への投与----------
重度の腎機能障害:OTEZLAの全身曝露量の増加が認められている。成人及び体重50 kg以上の小児では、30 mg1日1回に減量すること。体重20 kg以上50 kg未満の小児患者では、20 mg1日1回に減量すること（2.2、8.6）。

患者カウンセリング情報については17項を参照のこと。

04/2024

添付文書（全文）:目次

1 効能・効果
1.1 乾癬性関節炎
1.2 尋常性乾癬
1.3 ベーチェット病による口腔潰瘍
2 用法・用量
2.1 乾癬性関節炎、尋常性乾癬及びベーチェット病患者に対する用法・用量
2.2 重度の腎機能障害患者における用量調節
2.3 投与に関する指示
3 剤形・含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 過敏症
5.2 下痢、悪心、嘔吐
5.3 うつ病
5.4 体重減少
5.5 薬物相互作用
6 副作用
6.1 臨床試験での使用経験
7 薬物相互作用
7.1 強力なCYP450誘導薬

8　特別な集団への投与
8.1　妊娠
8.2　授乳
8.4小児等への投与
8.5高齢者への投与
8.6腎機能障害
8.7肝機能障害
11　組成・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　臨床成績
14.1　乾癬性関節炎
14.2　中等症から重症の成人尋常性乾癬
14.3　中等症から重症の小児尋常性乾癬
14.4　軽度から中等度の尋常性乾癬
14.5　ベーチェット病による口腔潰瘍
16　包装・保存及び取扱い上の注意
17　患者カウンセリング情報
*添付文書全文から削除された項又はサブセクションは記載していない。

添付文書（全文）

1　効能・効果

1.1　乾癬性関節炎

OTEZLAは活動性乾癬性関節炎の成人患者の治療を適応とする。

1.2　尋常性乾癬

OTEZLAは、以下の適応症に対して使用する：

- 光線療法又は全身療法の対象となる成人の尋常性乾癬患者の治療。
- 光線療法又は全身療法の対象となる中等症から重症の尋常性乾癬を有する6歳以上かつ体重20 kg以上の小児患者の治療

1.3　ベーチェット病に伴う口腔潰瘍

OTEZLAは、ベーチェット病に伴う口腔潰瘍を有する成人患者の治療を適応とする。

2　用法・用量

2.1　乾癬性関節炎、尋常性乾癬及びベーチェット病患者に対する用法・用量

尋常性乾癬、乾癬性関節炎又はベーチェット病の成人患者

OTEZLA の推奨される初回用量漸増期間（1~5 日目）を表 1 に示す。5 日間の漸増期間後の推奨維持用量は、 30 mg1 日 2 回経口投与（6 日目から開始）である。この漸増期間は、投与初期の消化器症状の軽減を目的としている。

表 1: 尋常性乾癬、乾癬性関節炎又はベーチェット病の成人患者に対する用量漸増スケジュール

1 日目	2 日目		3 日目		4 日目		5 日目		6 日目 以降	
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

中等症から重症の尋常性乾癬を有する6歳以上かつ体重20 kg以上の小児患者

中等症から重症の尋常性乾癬を有する6歳以上かつ体重20 kg以上の小児患者に対する推奨用量は、体重に基づく。表2に示す適切な初回用量漸増スケジュールによると、OTEZLAの推奨維持用量は、体重50 kg以上の小児患者では30 mg1日2回経口投与、体重20 kg以上50 kg未満の小児患者では20 mg1日2回経口投与である。この漸増期間は、投与初期の消化器症状の軽減を目的としている。

表 2: 中等症から重症の尋常性乾癬を有する 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者に対する用量漸増スケジュール

体重	1 日目	2 日目		3 日目		4 日目		5 日目		6 日目以降	
	AM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM	AM	PM
50 kg 以上	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg
20 kg 以上 50 kg 未満	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg

2.2 重度の腎機能障害患者における用量調節

尋常性乾癬、乾癬性関節炎又はベーチェット病の成人患者

重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault 式により推定したクレアチニンクリアランス［CLcr］が 30 mL/min 未満）を有する成人患者に対し、最初に用量を漸増する場合は、表 1 に記載された午前の投与スケジュールのみで OTEZLA を漸増し、午後の投与は行わないこと。これらの患者では、OTEZLA の維持用量を 30 mg1 日 1 回に減量すること*［特別な患者集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

中等症から重症の尋常性乾癬を有する6歳以上かつ体重20 kg以上の小児患者

中等症から重症の尋常性乾癬を有する6歳以上かつ体重20 kg以上の小児で、重度の腎機能障害（Cockcroft-Gault式により推定したクレアチニンクリアランス［CLcr］が30 mL/min未満）を有する患者に対し、最初に用量を漸増する場合は、表2の該当する体重区分に記載された午前の投与スケジュールのみでOTEZLAを漸増し、午後の投与は行わないこと。OTEZLAの維持用量を、体重50 kg以上の小児患者では30 mg1日1回、体重20 kg以上50 kg未満の小児患者では20 mg1日1回に減量すること*［特別な患者集団への投与（8.6）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

2.3 投与に関する指示

- OTEZLAは、食事の有無にかかわらず投与できる。
- 錠剤をそのまま飲み込むこと。砕いたり、割ったり、噛んだりしないこと。

3 剤形・含量

OTEZLAには、以下の含量のダイヤモンド形のフィルムコーティング錠がある。

- 10mgのピンク色の錠剤であり、片面に 「APR」 、もう一方の面に 「10」 と刻印されています
- 20mgの褐色の錠剤であり、片面に 「APR」 、もう一方の面に 「20」 が刻印されています
- 30mgのベージュ色の錠剤であり、片面に 「APR」 、もう一方の面に 「30」 が刻印されています

4 禁忌

OTEZLA は、アプレミラスト又は製剤中の添加物に対する過敏症の既往歴のある患者には禁忌である［*副作用（6.1）参照*］。

5　警告及び使用上の注意

5.1　過敏症

市販後調査中に血管浮腫及びアナフィラキシーを含む過敏症反応が報告されている。アプレミラスト又は本剤に含まれる添加剤に対する過敏症を有する患者へのOTEZLAの投与は避けること。投与中に重篤な過敏症反応の徴候又は症状が発現した場合は、OTEZLAの投与を中止し、適切な治療を開始すること。

5.2　下痢、悪心、嘔吐

OTEZLA の投与に伴い、重度の下痢、悪心及び嘔吐が報告されている。ほとんどの事象は投与開始後数週間以内に発現した。一部の被験者は入院した。65 歳以上の患者及び体液量減少又は低血圧を引き起こす可能性のある薬剤を服用している患者は、重度の下痢、悪心又は嘔吐による合併症のリスクが高い可能性がある。下痢又は嘔吐の合併症を起こしやすい患者はモニタリングすること。OTEZLA を減量又は中止した患者は概ね速やかに改善した。重度の下痢、悪心又は嘔吐が発現した場合は、OTEZLA の減量又は休薬を検討すること。

5.3　うつ病

OTEZLA の投与によりうつ病の発現率が上昇する。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に OTEZLA を投与する前に、OTEZLA 投与のリスクとベネフィットを慎重に比較検討すること。うつ病、自殺念慮又はその他の気分変化の発現又は悪化に注意し、そのような変化が生じた場合は医療提供者に連絡するよう、患者、その介護者及び家族に助言すること。このような事象が発現した場合、OTEZLA の投与継続のリスク及びベネフィットを慎重に評価すること。

乾癬性関節炎:3 つの対照臨床試験の 16 週間のプラセボ対照期間中に、うつ病又は抑うつ気分が報告された被験者の割合は、OTEZLA 群で 1.0%（10/998 例）、プラセボ群で 0.8%（4/495 例）であった。臨床試験中に、うつ病又は抑うつ気分のために投与を中止した被験者の割合は、OTEZLA 群では 0.3%（4/1441 例）であったのに対し、プラセボ群では 0 例（0/495 例）であった。うつ病が重篤と報告された被験者の割合は、OTEZLA 群では 0.2%（3/1441 例）であったのに対し、プラセボ群では 0 例（0/495 例）であった。OTEZLA 投与中に自殺念慮及び自殺行為が 0.2%（3/1441 例）で認められたのに対し、プラセボ群では認められなかった（0/495 例）。臨床試験では、自殺はプラセボ群で 2 例に認められたのに対し、OTEZLA 群では認められなかった。

尋常性乾癬:中等症から重症の成人尋常性乾癬患者を対象とした 3 つの対照臨床試験の 16 週間のプラセボ対照期間中に、うつ病の発現率は、OTEZLA 群で 1.3%（12/920 例）、プラセボ群で 0.4%（2/506 例）であった。臨床試験中にうつ病により投与を中止した患者の割合は、OTEZLA 群で 0.1%（1/1308 例）、プラセボ群で 0 例（0/506 例）であった。うつ病は、OTEZLA を投与した被験者の 0.1%（1/1308）で重篤と報告されたのに対し、プラセボを投与した被験者では報告されなかった（0/506）。自殺行為が、OTEZLA 投与中の被験者の 0.1%（1/1308）で認められたのに対し、プラセボ投与被験者では 0.2%（1/506）であった。臨床試験では、OTEZLA 投与被験者 1 例が自殺を図り、プラセボ投与被験者 1 例が自殺既遂した。

軽度から中等度の成人尋常性乾癬を対象とした臨床試験の 16 週間のプラセボ対照期間中にうつ病を報告した被験者の割合は、中等度から重度の成人尋常性乾癬を対象とした試験で認められた割合と同程度であった。

ベーチェット病:第 3 相試験のプラセボ対照期間中にうつ病/抑うつ気分を報告した被験者の割合は、OTEZLA 群で 1%（1/104 例）、プラセボ群で 1%（1/103 例）であった。これらのうつ病の報告のうち、重篤なもの又は試験中止に至ったものはなかった。第 III 相試験のプラセボ対照期間中に、OTEZLA を投与

した被験者又はプラセボを投与した被験者に自殺念慮又は自殺行為の事例は報告されなかった（それぞれ104 例中 0 例及び 103 例中 0 例）。

5.4 体重減少

OTEZLAを投与した成人又は小児患者で体重減少が発現する可能性がある。

OTEZLAを投与した患者の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重要な体重減少が認められた場合は、体重減少を評価し、OTEZLAの投与中止を検討すること*［副作用（6.1）参照］*。

成人患者における体重減少

乾癬性関節炎（PsA）患者を対象とした試験のプラセボ対照期間中に、体重が5%~10%減少したと報告された被験者の割合は、OTEZLA 30 mg BID群10%（49/497例）、プラセボ群3.3%（16/495例）であった。

中等症から重症の成人尋常性乾癬患者を対象としたこれらの試験のプラセボ対照期に、体重が5%~10%減少した患者の割合は、OTEZLA群12%（96/784例）、プラセボ群5%（19/382例）であった。体重が10%以上減少した患者の割合は、プラセボ群1%（3/382例）に対し、OTEZLA 30 mg BID群2%（16/784例）であった。

軽症から中等症の成人尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験のプラセボ対照期間における体重減少は、中等症から重症の成人尋常性乾癬患者を対象とした試験で認められた体重減少と同程度であった。

ベーチェット病患者を対象とした第 3 相試験のプラセボ対照期間では、体重が 5%を超える減少を示した患者の割合は、プラセボ群が 3.9%（4/102）であったのに対し、OTEZLA 30 mg BID 群では 4.9%（5/103）であった。

小児患者における体重減少

中等症から重症の尋常性型乾癬を有する 6 歳から 17 歳の小児患者を対象とした臨床試験のプラセボ対照期間中に、体重が 5%~10%減少したと報告された被験者の割合は、OTEZLA 群 12%（19/163 例）、プラセボ群 2.5%（2/80 例）であった。体重が 10%以上減少した小児患者の割合は、OTEZLA 1 日 2 回群 1%（1/163 例）、プラセボ群 0%（0/80 例）であった。

OTEZLA を投与する小児患者では、成長（身長及び体重）を注意深く観察すること。予想通りの成長又は体重増加が認められない小児患者では、投与の中断が必要となる場合がある。

5.5 薬物相互作用

強力なチトクロームP450酵素誘導剤であるリファンピシンとの併用により、アプレミラストの全身曝露量が減少し、OTEZLAの有効性が減弱する可能性がある。したがって、OTEZLAとチトクロームP450酵素誘導剤（例: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）との併用は推奨されない*［薬物相互作用（7.1）及び臨床薬理（12.3）参照］*。

6 副作用

以下の副作用は添付文書の別の箇所に記載されている。

- 過敏症*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*
- 下痢、悪心及び嘔吐*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*
- うつ病*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*
- 体重減少*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*

- 薬物相互作用*［警告及び使用上の注意（5.5）参照］*

6.1 臨床試験での使用経験

臨床試験は様々な条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験で認められた副作用の発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできず、臨床診療で認められる発現率を反映していない可能性がある。

乾癬性関節炎の臨床試験
活動性乾癬性関節炎の成人患者を対象とした同様のデザインの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 3 試験（PsA-1、PsA-2 及び PsA-3）において OTEZLA を評価した*［臨床試験（14.1）参照］*。3 試験を通じて、 1493 例をプラセボ群、 OTEZLA 20 mg BID 群又は OTEZLA 30 mg BID 群に均等に無作為に割り付けた。最初の 5 日間は用量漸増法を用いた*［用法・用量（2.1）参照］*。圧痛関節数及び腫脹関節数に 20%以上の改善が認められなかったプラセボ群の被験者は、16 週時に盲検下で OTEZLA 20 mg1 日 2 回又は 30 mg1 日 2 回のいずれかに 1:1 の割合で再無作為化したが、OTEZLA 群の被験者は初期治療を継続した。被験者の年齢は 18 歳から 83 歳であり、全体の年齢中央値は 51 歳であった。

表 3 に示した主な副作用の大部分は投与開始後 2 週間以内に発現し、投与継続により経時的に消失する傾向が認められた。主な副作用は下痢、頭痛及び悪心であった。OTEZLA の投与中止に至った主な副作用は悪心（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 BID 群で 4.6%、プラセボ群で 1.2%であった。

表 3: 112 日目（16 週目）までに OTEZLA 30 mg BID 群の成人活動性乾癬性関節炎患者の 2%以上で報告され、プラセボ群での発現率を 1%以上上回った副作用

	プラセボ		オテズラ 30 mg BID	
副作用	**1~5 日目（495 例）** n（%）[c]	**投与開始 6~112 日目（490 例）** n（%）	**1~5 日目（497 例）** n（%）	**投与開始 6~112 日目（493 例）** n（%）
下痢[a]	6（1.2）	8（1.6）	46（9.3）	38（7.7）
悪心[a]	7（1.4）	15（3.1）	37（7.4）	44（8.9）
頭痛[a]	9（1.8）	11（2.2）	24（4.8）	29（5.9）
上気道感染[b]	3（0.6）	9（1.8）	3（0.6）	19（3.9）
嘔吐[a]	2（0.4）	2（0.4）	4（0.8）	16（3.2）
鼻咽頭炎[b]	1（0.2）	8（1.6）	1（0.2）	13（2.6）
上腹部痛[b]	0（0.0）	1（0.2）	3（0.6）	10（2.0）

[a] 消化器系の副作用のうち、重篤な副作用はオテズラ 30 mg1 日 2 回投与群の 1 例に悪心及び嘔吐が認められ、オテズラ 20 mg1 日 2 回投与群の 1 例に下痢が認められた。オテズラ 30 mg1 日 2 回投与群の 1 例に重篤な副作用の頭痛が認められた。
[b] 報告された副作用のうち重篤なものはなかった。
[c] n（%）は例数及び割合を示す。

中等症から重症の尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験

成人を対象とした臨床試験における副作用

OTEZLA の安全性は、光線療法又は全身療法の対象となる中等症から重症の尋常性乾癬成人患者を対象とした無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 3 試験の 1426 例で評価した。被験者を OTEZLA 30 mg BID 群又はプラセボ BID 群に無作為に割り付けた。最初の 5 日間は用量漸増法を用いた*［用法・用量（2.1）参照］*。被験者の年齢は 18 歳から 83 歳であり、全体の年齢の中央値は 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（表 4 参照）。OTEZLA の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尋常性乾癬患者の割合は、OTEZLA 30 mg BID 群で 6.1%、プラセボ群で 4.1%であった。

表 4: **Day 112（Week 16）までに** OTEZLA 群の中等症から重症の成人尋常性乾癬患者の 1%以上に報告され、**プラセボ群での**発現頻度を上回った副作用

副作用	**プラセボ（N=506）** n（%）	オテズラ 30 mg BID[b]（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 a	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）

[a] OTEZLA を投与した 2 例に重篤な副作用として腹痛が認められた。
[b] BID=1 日 2 回。

OTEZLA の投与中止後、0.3%（4/1184 例）に重度の乾癬の悪化（リバウンド）が認められた。

第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照試験（PSOR-3）において、中等症から重症の頭皮の尋常性乾癬を有する成人患者を対象に OTEZLA を評価した*［臨床試験（14.2）参照］*。計 302 例を OTEZLA 30 mg BID 又はプラセボ BID に無作為に割り付けた。プラセボ群より OTEZLA 群で発現率が高かった主な副作用は、下痢（31%対 11%）、悪心（22%対 6%）、頭痛（12%対 5%）及び嘔吐（6%対 2%）であった。16 週間のプラセボ対照期間中に副作用により投与を中止した被験者の割合は、オテズラ 30 mg BID 群で 6%、プラセボ群で 3%であった。投与中止に至った消化器系の副作用は、プラセボ群と比較してオテズラ群で下痢（3%対 0%）、悪心（1.5%対 1%）及び嘔吐（1.5%対 0%）であった。

第 3 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照試験（PSOR-5）において、中等症から重症の尋常性皮疹を有する陰部乾癬の成人患者を対象にオテズラを評価した*［臨床試験（14.2）参照］*。計 289 例の被験者を無作為化し、オテズラ 30 mg1 日 2 回又はプラセボ 1 日 2 回を投与した。全体として、プラセボ対照期にオテズラ群で認められた安全性プロファイルは、中等症から重症の尋常性乾癬の成人患者で過去に確立された安全性プロファイルと一致していた。

6 歳から 17 歳の小児を対象とした臨床試験における副作用

中等症から重症の尋常性乾癬を有する 6 歳から 17 歳の小児被験者を対象とした第 3 相多施設共同無作為化プラセボ対照試験（PSOR-6）において、OTEZLA を評価した*［臨床試験（14.3）参照］*。本試験のプラセボ対照期では、計 245 例を OTEZLA1 日 2 回群（163 例：体重に基づき、20 mg 又は 30 mg）又はプラセボ 1 日 2 回群（82 例）に無作為に割り付け、16 週間投与した。本試験には 36 週間の継続投与期も含まれ、すべての被験者が OTEZLA 20 mg 又は 30 mg の 1 日 2 回の投与を受けた。全体として、本試験で OTEZLA を投与した小児被験者で認められた安全性プロファイルは、中等症から重症の尋常性乾癬成人被験者で確立された安全性プロファイルと一致していた。

軽症から中等症の成人尋常性乾癬患者を対象とした臨床試験
軽度から中等度の尋常性乾癬を有する成人患者を対象とした第 3 相多施設共同無作為化プラセボ対照試験（PSOR-4）において OTEZLA を評価した*［臨床試験（14.3）参照］*。本試験のプラセボ対照期には、計 595 例を OTEZLA 30 mg1 日 2 回群（297 例）又はプラセボ 1 日 2 回群（298 例）に無作為に割り付けた。本試験には非盲検継続投与期も含まれ、この期間中にすべての被験者が OTEZLA 30 mg1 日 2 回の投与を受けた。全体として、プラセボ対照期に OTEZLA 群で認められた安全性プロファイルは、中等症から重症の尋常性乾癬成人患者で過去に確立された安全性プロファイルと一致していた。

ベーチェット病患者を対象とした臨床試験
活動性口腔潰瘍を有する成人ベーチェット病患者を対象とした第 3 相多施設共同無作為化プラセボ対照試験（BCT-002）において OTEZLA を評価した*［臨床試験（14.4）参照］*。計 207 例を OTEZLA 30 mg BID 群又はプラセボ BID 群に無作為に割り付けた。最初の 5 日間は用量漸増法を用いた*［用法・用量（2.1）参照］*。12 週目以降は、すべての被験者に OTEZLA 30 mg を 1 日 2 回投与した。被験者の年齢は 19 歳から 72 歳であり、平均年齢は 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（表 5 参照）。本試験のプラセボ対照期間中に副作用により投与を中止したベーチェット病患者の割合は、オテズラ 30 mg BID 群で 2.9%、プラセボ群で 4.9%であった。

表 5**1**:12 週目までにオテズラ群の活動性口腔潰瘍を有する成人ベーチェット病患者の 5%以上で報告され、発現頻度がプラセボ群より 1%以上高かった副作用

副作用	**プラセボ（N=103）例数（%）**	**オテズラ30 mg1日2回投与群（104例）例数（%）**
下痢[a]	21（20.4）	43（41.3）
悪心[a]	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[a]	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] 下痢、悪心又は嘔吐の重篤な副作用は認められなかった。

乾癬性関節炎、尋常性乾癬及びベーチェット病の臨床試験で OTEZLA の投与を受けた被験者に報告されたその他の副作用は以下のとおりである。

- 胃腸障害:胃食道逆流性疾患
- 免疫系障害:過敏症
- 臨床検査:体重減少
- 代謝及び栄養障害:食欲減退*
- 神経系障害:片頭痛
- 呼吸器、胸郭及び縦隔障害:咳嗽
- 皮膚及び皮下組織障害:発疹

*オテズラ 30 mg1 日 2 回投与群の 1 例に重篤な副作用が認められた。

7 薬物相互作用

7.1 強い CYP450 誘導薬

OTEZLA を強い CYP450 誘導薬（リファンピシンなど）と併用するとアプレミラストの曝露量が減少し、効果が減弱するおそれがある［*警告及び使用上の注意（5.5）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

8 特別な患者集団への投与

8.1 妊娠

Pregnancy Exposure Registry:妊娠中の曝露に関するレジストリ
妊娠中にOTEZLAに曝露した女性の妊娠転帰をモニタリングする妊娠中の曝露に関するレジストリがある。このレジストリに関する情報は、18773118972に電話するかhttps://mothertobaby.org/ongoing-study/otezla/にアクセスすることで入手できる。

リスクの要約
妊婦を対象としたOTEZLAの使用に関する入手可能な医薬品安全性監視データでは、薬剤に関連する重大な先天異常、流産、母体又は胎児の有害な転帰のリスクは確立されていないが、これらのデータは極めて限られている。動物生殖試験の所見に基づくと、OTEZLAは胎児死亡のリスクを増加させる可能性がある。動物を用いた胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期の妊娠カニクイザルにアプレミラストを投与した結果、最大臨床推奨用量（MRHD）の2.1倍に相当する曝露量で流産/胚・胎児死亡が用

量依存的に増加したが、MRHDの1.4倍に相当する曝露量では有害作用は認められなかった。妊娠マウスの器官形成期にアプレミラストを投与した結果、MRHDの4.0倍に相当する曝露量まで奇形は誘発されなかった（*データ参照*）。妊婦には胎児死亡のリスクについて説明すること。妊娠可能な女性に対しては、妊娠計画及び妊娠予防を検討する。

適応集団における重大な先天異常及び流産の背景リスクは不明である。すべての妊娠には、先天異常、流産、又はその他の有害な転帰の背景リスクがある。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%である。

データ

動物データ

胚・胎児発生に関する試験において、妊娠カニクイザルの器官形成期（妊娠20~50日）に本薬20、50,200及び1000 mg/kg/日が投与された。自然流産が用量依存的に増加し、MRHDの約2.1倍以上の用量（50 mg/kg/日以上の用量での曲線下面積［AUC］に基づく）では、大部分が妊娠第一期における投与3~4週に認められた。MRHDの約1.4倍の用量（20 mg/kg/日の用量でのAUCに基づく）では流産は認められなかった。Day 100の検査では、20 mg/kg/日以上の用量で催奇形性は認められなかったが、流産胎児は検査しなかった。

マウスを用いた胚・胎児発生に関する試験において、器官形成期（妊娠6~15日）に本薬250,500及び750 mg/kg/日が投与された。マウスを用いた受胎能及び胚・胎児発生に関する複合試験において、交配15日前から妊娠15日まで本薬10、20、40及び80 mg/kg/日が投与された。いずれの試験においても、本薬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倍以上の全身曝露量に相当する用量（20 mg/kg/日以上）では、着床後胚損失率の増加が認められた。20 mg/kg/日以上の用量では、骨格変異として足根、頭蓋骨、胸骨分節及び椎骨の不完全骨化部位が認められた。MRHDの約1.3倍の用量（10 mg/kg/日）では影響は認められなかった。

マウス及びサルにおいて、本薬は胎盤を通過し、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の発生に関する試験において、妊娠雌マウスに本薬10、80及び300 mg/kg/日を妊娠6日から授乳20日まで投与し、21日に離乳させた。MRHDの4.0倍以上の用量（80 mg/kg/日以上の用量でのAUCに基づく）で、難産、生存率の低下及び出生時体重の減少が認められた。MRHDの1.3倍の用量（10 mg/kg/日）では有害作用は認められなかった。MRHDの最大7.5倍の用量（300 mg/kg/日の用量でのAUCに基づく）では、出生児の身体発達、行動、学習能力、免疫能又は受胎能の機能障害を示すエビデンス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乳汁中への移行、授乳児への影響及び乳汁産生への影響に関するデータは得られていない。しかし、授乳マウスの乳汁中にアプレミラストが検出された。動物の乳汁中に薬物が存在する場合、ヒトの乳汁中に薬物が存在する可能性が高い。発育上及び健康上の授乳のベネフィットは、母体に対するOTEZLAの臨床的必要性及びOTEZLA又は母体の基礎疾患による授乳児への潜在的な有害作用とともに検討する必要がある。

データ

マウスにおいて、分娩後13日目に母動物に10 mg/kgを単回経口投与したとき、乳汁中本薬濃度は同時に採血した血液中の約1.5倍であった。

8.4 小児等への投与

尋常性乾癬

OTEZLA の安全性及び有効性は、光線療法又は全身療法の対象となる中等症から重症の尋常性乾癬を有する 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者で確立されている。これらの患者に対する OTEZLA の使用は、中等症から重症の尋常性乾癬を有する 6 歳から 17 歳の小児患者 245 例を対象とした 52 週間の適切な対照を置き、よく管理された臨床試験（PSOR-6）のエビデンスによって裏付けられている。OTEZLA を投与した小児患者の体重減少は、成人で認められた体重減少と同程度であった。[*「警告及び使用上の注意」(5.4)*、*「副作用」（6.1）及び「臨床成績」（14.3）参照*]。

OTEZLA を投与する小児患者では、成長（身長及び体重）を注意深く観察すること。予想通りの成長又は体重増加が認められない小児患者では、投与の中断が必要となる場合がある。

中等症から重症の尋常性乾癬を有する 6 歳未満又は体重 20 kg 未満の小児患者における OTEZLA の安全性及び有効性は確立されていない。

乾癬性関節炎及びベーチェット病

乾癬性関節炎又はベーチェット病に伴う口腔潰瘍を有する小児患者における OTEZLA の安全性及び有効性は確立されていない。

8.5 高齢者への投与

PsA-1試験、PsA-2試験及びPsA-3試験に登録した1493例のうち、乾癬性関節炎患者146例が65歳以上であり、このうち19例が75歳以上であった。臨床試験では、65歳以上の高齢患者と65歳未満の若年成人患者の安全性プロファイルに全体的な差は認められなかった。

尋常性乾癬患者を対象とした2つのプラセボ対照試験（PSOR-1及びPSOR-2）に登録された1257例のうち、計108例の尋常性乾癬患者が65歳以上であり、うち9例は75歳以上であった。臨床試験では、65歳以上の高齢患者と65歳未満の若年成人患者の安全性又は有効性に全体的な差は認められなかった。

65歳以上の患者は、重度の下痢、悪心又は嘔吐による体液量減少又は低血圧などの合併症のリスクが高い可能性があるため、このような合併症について高齢患者を注意深くモニタリングすること［警告及び使用上の注意（5.2）参照］。

8.6 腎機能障害

アプレミラストの薬物動態は、Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランスが 60～89 mL/min、30～59 mL/min 及び 30 mL/min 未満の軽度、中等度及び重度の成人腎機能障害患者で評価された。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。重度の成人腎機能障害患者では OTEZLA の維持用量を 30 mg1 日 1 回に減量すること。中等症から重症の尋常性乾癬及び重度の腎機能障害を有する 6 歳以上かつ体重 20 kg 以上の小児患者では、OTEZLA の維持用量を、体重 50 kg 以上の小児患者では 30 mg1 日 1 回、体重 20 kg 以上 50 kg 未満の小児患者では 20 mg1 日 1 回に減量すること［*用法・用量（2.2）及び臨床薬理（12.3）参照*］。

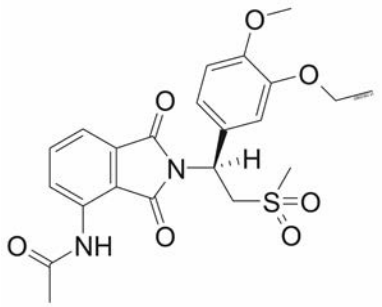
8.7 肝機能障害

中等度（Child Pugh 分類 B）及び重度（Child Pugh 分類 C）の肝機能障害を有する被験者におけるアプレミラストの薬物動態を検討した。これらの被験者における用量調節は不要である。

11　組成・性状

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

化学構造は以下の通りである。



OTEZLA 錠は、含量 10、20 及び 30mg の経口投与剤として供給される。本剤は有効成分としてアプレミラストを含有し、添加剤として乳糖水和物、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール、二酸化チタン、ポリエチレングリコール、タルク、赤色酸化鉄、黄色酸化鉄（20 及び 30 mg のみ）及び黒色酸化鉄（30 mg のみ）を含有する。

12　臨床薬理

12.1　作用機序

アプレミラストは、環状アデノシン一リン酸（cAMP）に特異的なホスホジエステラーゼ 4（PDE4）の経口低分子阻害薬である。PDE4 阻害により細胞内 cAMP 濃度が上昇する。アプレミラストが治療効果を発揮する機序は明確ではない。

12.3　薬物動態

吸収
アプレミラストは経口投与後、約 73%の絶対バイオアベイラビリティで吸収され、最高血漿中濃度（C_{max}）到達時間（t_{max}）の中央値は約 2.5 時間であった。アプレミラストを食事とともに投与しても、アプレミラストの吸収量は変化しない。

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

代謝
ヒトに経口投与したとき、体循環中では未変化体が 45%を占めており、次いで不活性代謝物 M12（O-脱メチル化アプレミラストのグルクロン酸抱合体）（39%）であった。アプレミラストはヒトにおいて広範に代謝され、血漿、尿及び糞中には最大 23 種類の代謝物が同定されている。アプレミラストは、チト

クローム（CYP）による酸化的代謝とそれに続くグルクロン酸抱合及びCYPを介さない加水分解の両方によって代謝される。*In vitro* において、アプレミラストのCYP代謝は主にCYP3A4を介するが、CYP1A2及びCYP2A6の寄与は小さい。

消失
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は約10 L/hであり、終末相消失半減期は約69時間である。放射性標識したアプレミラストを経口投与したとき、投与した放射能の約58%が尿中に、約39%が糞中に回収され、投与した放射能の約3%が尿中に、約7%が糞中に回収される。

特別な集団
肝機能障害患者:中等度又は重度の肝機能障害はアプレミラストの薬物動態に影響を及ぼさない。

腎機能障害患者:軽度又は中等度の腎機能障害はアプレミラストの薬物動態に影響を及ぼさない。成人の重度腎機能障害患者8例にアプレミラスト30 mgを単回投与したとき、アプレミラストのAUC及びC_{max}は、それぞれ約88%及び42%増加した*［用法・用量（2.2）、特別な患者集団への投与（8.6）参照］*。

高齢患者:若年成人及び高齢健康被験者を対象に、アプレミラスト30mgを単回経口投与した。高齢被験者（65歳~85歳）におけるアプレミラストの曝露量は、若年被験者（18歳~55歳）と比較してAUCが約13%、C_{max}が約6%高かった*［特別な患者集団への投与（8.5）参照］*。

小児患者:中等症から重症の尋常性乾癬を有する6歳から17歳の小児患者を対象とした臨床試験において、推奨される小児用法・用量でOTEZLAの薬物動態を評価した*［用法・用量（2.1）及び臨床試験（14.3）参照］*。母集団薬物動態解析の結果、小児維持用量（体重に応じて20又は30 mg 1日2回）を投与した小児患者における定常状態でのOTEZLAの曝露量（AUC及びC_{max}）は、成人患者に30 mg を1日2回投与したときの定常状態での曝露量と同程度であることが示された。

男性及び女性患者:健康被験者を対象とした薬物動態試験では、男性被験者と比較して女性被験者の曝露量は約31%高く、C_{max}は約8%高かった。

人種又は民族グループ:中国人及び日本人の健康男性被験者におけるアプレミラストの薬物動態は、白人の健康男性被験者と同様であった。また、アプレミラストの曝露量は、白人被験者（ヒスパニック系又はラテン系及び非ヒスパニック系又はラテン系被験者を含む）及び黒人又はアフリカ系アメリカ人被験者で同様であった。

薬物相互作用
In vitro データ:アプレミラストは、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4を阻害せず、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4を誘導しない。また、アプレミラストはP糖蛋白（以下、 「P-gp」 ）の基質であるが、P-gpを阻害せず、有機アニオントランスポーター（以下、 「OAT」 ）1及びOAT3、有機カチオントランスポーター（以下、「OCT」 ）2、有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、 「OATP」 ）1B1及びOATP1B3、並びに乳癌耐性蛋白（以下、 「BCRP」 ）の基質又は阻害薬ではない。

アプレミラスト及びCYP3A4基質（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）、CYP3A及びP-gp阻害薬（ケトコナゾール）、CYP450誘導薬（リファンピシン）並びに本患者集団において高頻度に併用投与される薬剤（メトトレキサート）との薬物相互作用試験を実施した。

アプレミラスト30mgを経口避妊薬、ケトコナゾール又はメトトレキサートと併用投与したとき、重大な薬物動態学的相互作用は認められなかった。CYP450誘導薬であるリファンピシン（600 mgを1日1回15日間）とアプレミラスト30mgの単回経口投与を併用したとき、アプレミラストのAUC及びC_{max}はそれぞれ72%及び43%減少した*［警告及び使用上の注意（5.5）及び薬物相互作用（7.1）参照］*。

13　非臨床毒性

13.1　がん原性、変異原性、受胎能障害

マウス及びラットを用いた長期がん原性試験が実施された。マウスに AUC に基づく最大推奨臨床用量（MRHD）の最大 8.8 倍（1000 mg/kg/日）までの用量を経口投与しても、ラットに MRHD の最大約 0.08 倍及び 1.1 倍までの用量（雄:20 mg/kg/日、雌:3 mg/kg/日）を経口投与しても、アプレミラストによる腫瘍の発生は認められなかった。

アプレミラストは、Ames 試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた *in vitro* 染色体異常試験及び *in vivo* マウス小核試験では陰性であった。

雄マウスを用いた受胎能試験において、AUC に基づく MRHD の約 3 倍までの用量（最大 50 mg/kg/日）でアプレミラストを経口投与したところ、雄の受胎能への影響は認められなかった。雌マウスを用いた受胎能試験において、アプレミラストを 10、20、40 及び 80 mg/kg/日の用量で経口投与した。MRHD の 1.8 倍以上の用量（20 mg/kg/日以上）で発情周期が延長し、発情間期の延長により交配までの期間が延長した。20 mg/kg/日以上の用量で妊娠したマウスでは、着床後早期死亡の発現率も増加した。MRHD（10 mg/kg/日）の約 1.0 倍の用量では、アプレミラストの影響は認められなかった。

14　臨床成績

14.1　乾癬性関節炎

OTEZLAの安全性及び有効性は、同様のデザインの多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験3試験（PsA1 「NCT01172938」 、PsA2 「NCT01212757」 及びPsA3 「NCT01212770」）で評価した。疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療又は現在治療を受けているにもかかわらず、活動性PsA（腫脹関節3関節及び圧痛関節3関節以上）を有する成人患者計1493例を無作為に割り付けた。これらの試験に組み入れられた被験者は、6ヵ月以上前にPsAと診断されていた。PsA3試験では、直径2 cm以上の乾癬皮膚病変が1つ必要であった。TNF阻害薬を含む生物学的製剤による前治療は許容された（TNF阻害薬による治療不成功例は最大10%まで組入れ可とした）。3試験で被験者を無作為に割り付け、プラセボ（n=496）、オテズラ20 mg（n=500）又はオテズラ30 mg（n=497）を1日2回経口投与した。最初の5日間は用量漸増法を用いた*［用法・用量（2.1）参照］*。試験期間中、被験者は一定用量のメトトレキサート［MTX（≤25 mg/週）］、スルファサラジン［SSZ（≤2 g/日）］、レフルノミド［LEF（≤20 mg/日）］、低用量経口コルチコステロイド（プレドニゾン10 mg/日以下に相当）、及び/又は非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）の併用投与を受けることができた。PsA1、PsA2及びPsA3試験における治療割付けは、ベースライン時の低分子DMARD使用に基づいて層別化した。PsA3試験では、乾癬患者の体表面積（BSA）が3%超の場合も層別化した。PsAに対する3種類を超える薬剤（低分子薬又は生物学的製剤）又は2種類以上のTNF阻害薬による治療が無効であった患者は除外した。

主要評価項目は、投与16週時に米国リウマチ学会（ACR）20の改善を達成した被験者の割合であった。投与24週時までのプラセボ対照期間の有効性データを収集し、解析した。圧痛関節数及び腫脹関節数に20%以上の改善が認められなかった被験者は、投与16週時にノンレスポンダーとみなした。プラセボ群のノンレスポンダーは、用量漸増の後盲検下でOTEZLA 20 mg BID群又はOTEZLA 30 mg BID群のいずれかに1:1の比で再無作為化した［用法・用量（2.1）参照］。OTEZLA群の被験者は初期治療を継続した。プラセボ群の残りの被験者は、24週時に20 mg BID群又は30 mg BID群のいずれかに再ランダム化された。

3 試験全体で、対称性多発性関節炎（62.0%）、非対称性少関節炎（27.0%）、遠位指節間（DIP）関節炎（6.0%）、破壊性関節炎（3.0%）及び優性脊椎炎（2.1%）の PsA サブタイプを有する被験者が登録された。PsA 罹病期間の中央値は 5 年であった。被験者は 1 種類以上の DMARD（65.0%）、MTX

（55.0%）、SSZ（9.0%）、LEF（7.0%）、低用量経口コルチコステロイド（14.0%）及び NSAID（71.0%）による併用療法を受けた。低分子 DMARD のみによる前治療歴は被験者の 76.0%に報告され、生物学的 DMARD による前治療歴は被験者の 22.0%に報告された。このうち 9.0%は生物学的 DMARD による前治療が無効であった。

乾癬性関節炎患者における臨床効果

PsA1試験、PsA2試験及びPsA3試験でACR 20、50及び70を達成した被験者の割合を表6に示す。16週時にACR 20を達成した被験者の割合で示されるように、OTEZLA±DMARD群では、プラセボ±DMARD群と比較して乾癬性関節炎の徴候及び症状が大きく改善した。

表 6:PsA1、PsA2 及び PsA3 試験で ACR 改善を達成した活動性乾癬性関節炎の成人被験者の割合

	PsA-1 試験		PsA-2 試験		PsA-3 試験	
	プラセボ ± DMARD	オテズラ 30 mg製剤 1日2回± DMARD	プラセボ ± DMARD	オテズラ 30 mg製剤 1日2回± DMARD	プラセボ ± DMARD	オテズラ 30 mg製剤 1日2回± DMARD
N[a]	168例	168例	159例	162例	169例	167例
ACR 20 16 週目	19%	38% [b]	19%	32% [b]	18%	41% [b]
ACR 50 16 週目	6%	16%	5%	11%	8%	15%
ACR 70 16 週目	1%	4%	1%	1%	2%	4%

[a] Nは無作為化され治験薬を投与された被験者数である。
[b] プラセボとの統計学的有意差あり（$p<0.05$）。

PsA1 試験では、投与 16 週時にプラセボ群と比較して OTEZLA 30 mg BID 群で各 ACR 改善が認められた（表 7）。PsA2 試験及び PsA3 試験でも一貫した結果が認められた。

表 7:PsA 1 試験における投与 16 週時の ACR コンポーネントのベースラインからの平均変化量

	プラセボ（N*=168）	オテズラ 30 mg1 日 2 回（N*=168）
圧痛関節数 [a]		
症例数	166	164
ベースライン	23	23
16 週時の平均変化量	2	7
腫脹関節数 [b]		
症例数	166	164
ベースライン	13	13
16 週時の平均変化量	2	5
患者による疼痛評価		
被験者数	165	159
ベースライン	61	58
16 週時の平均変化量	6	14
患者による疾患活動性の全般的評価 [c]		
被験者数	165	159
ベースライン	59	56
16 週時の平均変化量	3	10
医師による疾患活動性の全般的評価 [c]		
被験者数	158	159
ベースライン	55	56
16 週時の平均変化量	8	19
HAQD[ID] スコア		
被験者数	165	159
ベースライン	1.2	1.2
16 週時の平均変化量	0.09	0.2
サイトカイン放出症候群		
症例数	166	167
ベースライン	1.1	0.8
16 週時の平均変化量	0.1	0.1

ベースラインからの平均変化量は、共分散分析による最小二乗平均値である。

[a] スケール 0～78。

[b] スケール 0～76。

[c] VAS=視覚的アナログ尺度;0=最も良い、100=最も悪い。

[d] HAQ-DI=健康評価質問票を用いた機能障害指数;0=最も良い、3=最も悪い;被験者の以下の能力を測定する:着る/身繕いをする、起きる、食べる、歩く、届く、握る、衛生状態を維持する、日常活動を維持する。

[e] CRP=C 反応性蛋白;基準範囲:0～0.5 mg/dL。

* Nは無作為化された被験者を示す。各評価項目について実際に評価可能な被験者数は時点によって異なる。

既存の指炎又は腱付着部炎を有する被験者では、OTEZLA の投与により指炎及び腱付着部炎が改善した。

身体機能反応

PsA1試験では、OTEZLA 30 mg BID群はプラセボ群と比較して、16週時のHealth Assessment Questionnaire Disability Index（HAQDI）スコアのベースラインからの平均変化量に大きな改善を示した［それぞれ

0.244対0.086;差の95% CIは（0.26、0.06）であった。］。PsA1試験では、16週時のHAQDIレスポンダー（ベースラインから0.3以上の改善）の割合がプラセボ群の27%に対してOTEZLA 30 mg BID群では38%であった。PsA2試験とPsA3試験でも同様の結果が得られた。

14.2 成人の中等症から重症の尋常性乾癬

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験の 2 試験［PSOR-1（NCT01194219）試験及び PSOR-2（NCT01232283）試験］に 18 歳以上の中等症から重症の尋常性乾癬患者計 1257 例を登録した［病変が体表面積（BSA）の 10%以上、医師による静的全般評価（sPGA）が 3 以上（中等症又は重症）、Psoriasis Area and Severity Index（PASI）スコアが 12 以上、光線療法又は全身療法の候補］。顔面、腋窩及び鼠径部への効力の弱い局所コルチコステロイドの使用は許容した。頭皮乾癬患者は、コールタールシャンプー及び/又は頭皮用サリチル酸製剤を頭皮病変に使用することを許容した。

PSOR-1 試験には 844 例、PSOR-2 試験には 413 例が組み入れられた。いずれの試験でも、被験者を OTEZLA 30 mg 1 日 2 回（BID）群又はプラセボ群に 2:1 の比でランダム化し、16 週間の投与を行った。両試験では、16 週目に PASI-75 を達成した被験者の割合及び 16 週目に sPGA スコアで 「消失」（0）又は 「ほぼ消失」（1）を達成した被験者の割合を評価した。両試験を通して、被験者の年齢は 18 歳から 83 歳であり、全体の年齢中央値は 46 歳であった。ベースライン時の病変の BSA の平均値は 25.2%（中央値 21.0%）、ベースライン時の PASI スコアの平均値は 19.1（中央値 16.8）であり、ベースライン時の sPGA スコアが 3（中等症）及び 4（重症）の被験者の割合はそれぞれ 70.0%及び 29.8%であった。全被験者の約 30%に光線療法歴、54%に従来の全身療法及び/又は生物学的療法歴があり、37%に従来の全身療法歴、30%に生物学的療法歴があった。被験者の約 3 分の 1 に光線療法歴、従来の全身療法歴及び生物学的療法歴がなかった。被験者の 18%に乾癬性関節炎の病歴があった。

中等症から重症の成人尋常性乾癬患者における臨床効果

PASI-75 及び sPGA スコアで 「消失」（0）又は 「ほぼ消失」（1）を達成した被験者の割合を表 8 に示す。

表 8:PSOR-1 試験及び PSOR-2 試験の中等症から重症の成人尋常性乾癬患者における 16 週目の臨床的改善

	PSOR-1 試験		PSOR-2 試験	
	プラセボ	オテズラ 30 mg BID[d]	プラセボ	オテズラ 30 mg1 日 2 回
N[a]	**282 例**	**562 例**	**137 例**	**274 例**
PASI[b] 75、n（%）	15（5.3）	186（33.1）	8（5.8）	79（28.8）
sPGA[c] が 「消失」 又は 「ほぼ消失」 、n（%）	11（3.9）	122（21.7）	6（4.4）	56（20.4）

[a] N は無作為化され治験薬を投与された被験者数である。
[b] PASI=Psoriasis Area and Severity Index/乾癬の面積と重症度の指標。
[c] sPGA=医師による静的総合評価。
[d] BID=1 日 2 回。

ランダム化治療中止期の Week 32 にプラセボに再ランダム化された被験者における PASI-75 の効果消失までの期間の中央値は 5.1 週間であった。

頭皮の尋常性乾癬

頭皮に中等症から重症の尋常性乾癬を有する成人患者 303 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験［PSOR-3（NCT03123471）］を実施した。登録された被験者は、頭皮に対する医師による全般評価（ScPGA）スコアが 3 以上、頭皮の表面積（SSA）が 20%以上、頭皮の尋常性乾癬に対する少なくとも 1 種類の外用療法に対して効果不十分又は不耐容、及び中等症から尋常性局面型乾癬を有していた（BSA 10%以上、sPGA 3 以上（中等症又は重症）、PASI スコア 12 以上）。

被験者を 2:1 の割合でオテズラ 30 mg1 日 2 回群（n=201）又はプラセボ 1 日 2 回群（n=102）にランダム割付けし、16 週間投与した。主要評価項目は、Week 16 に ScPGA 反応（Week 16 の ScPGA スコアが「消失」［0］又は 「ほぼ消失」［1］で、ベースラインから 2 ポイント以上の減少と定義）を達成した被験者の割合であった。副次評価項目は、Whole Body Itch Numeric Rating Scale（NRS）反応（ベースラインから 4 ポイント以上の減少と定義）を達成した被験者の割合、及び頭皮のかゆみ NRS 反応（ベースラインから 4 ポイント以上の減少と定義）を達成した被験者の割合であった。

被験者の平均年齢は 46.9 歳であり、61.7%が男性、75.6%が白人であった。ベースライン時に、被験者の 76.9%が中等度の頭皮の尋常性乾癬（ScPGA スコア 3）を有し、23.1%が重度の頭皮の尋常性乾癬（ScPGA スコア 4）を有していた。被験者の 71.6%は生物学的製剤の使用経験がなく、58.8%は 1 種類又は 2 種類の局所治療が無効であった。ベースライン時の平均全身そう痒 NRS スコア（尺度の範囲は 0 から 10）は 7.2、平均頭皮そう痒 NRS スコアは 6.7 であった。ベースライン時の SSA 病変の平均値は 60.6%、ベースライン時の BSA 病変の平均値は 19.8%であった。

Week 16 に ScPGA 反応、全身のかゆみの NRS 反応、及び頭皮のかゆみの NRS 反応を達成した被験者の割合を表 9 に示す。

図 1 に各来院時に全身のかゆみの NRS 反応を達成した被験者の割合を示し、図 2 に各来院時に頭皮のかゆみの NRS 反応を達成した被験者の割合を示す。

表 9: PSOR-3 試験の成人の頭皮乾癬患者における 16 週後の有効性の結果

	PSOR3 試験		
	プラセボ	**オテズラ 30 mg 製剤 1 日 2 回**	**投与差[b]（95%信頼区間[c]）**
無作為化された被験者数	**102 例**	**201 例**	
ScPGA 奏効	13.7%	43.3%	29.6%（19.5%、39.7%）
ベースライン時の Whole Body Itch NRS スコアが 4 以上であった被験者数	**94 例**	**185 例**	
全身そう痒 NRS 反応	22.5%	45.5%	23.0%（11.5%、34.6%）
ベースライン時の頭皮そう痒 NRS スコアが 4 以上の被験者数	**90 例**	**175 例**	
頭皮そう痒 NRS 反応	21.1%	47.1%	26.2%（13.9%、38.5%）

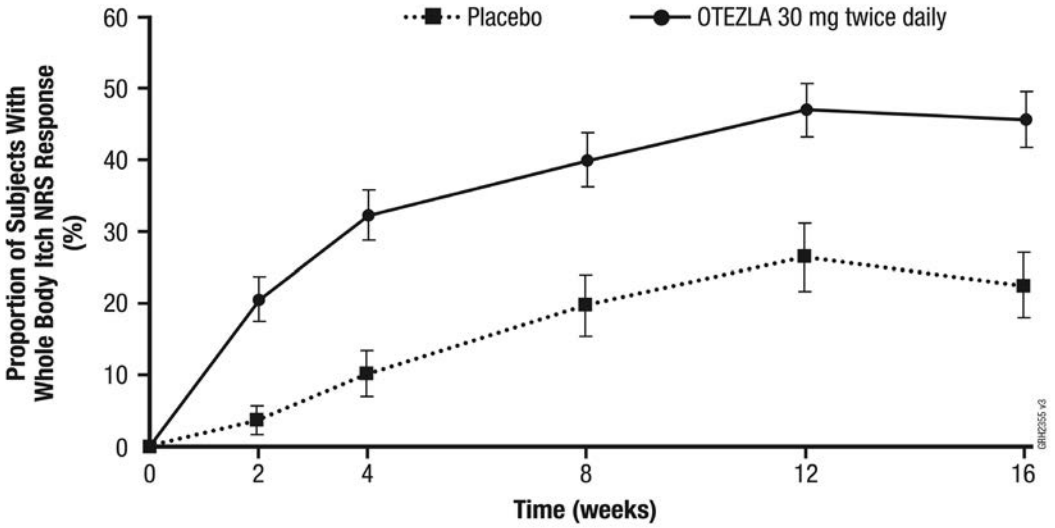
[a] OTEZLA–プラセボ。

[b] 調整後の割合の差は、ベースライン時の ScPGA スコア間の投与群間差の Cochran-Mantel-Haenszel 加重による加重平均である。

[c] CI=信頼区間。

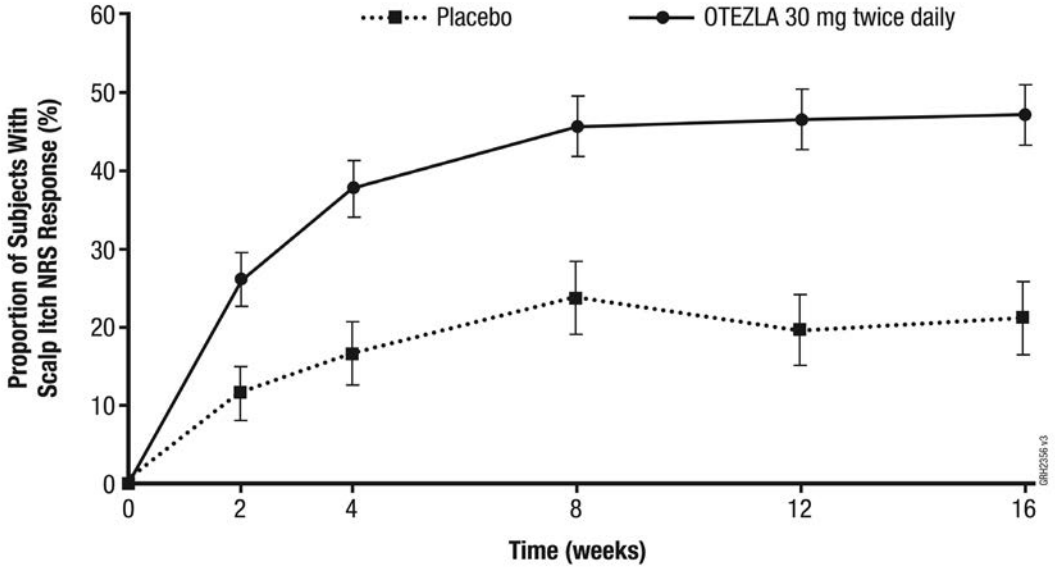
[d] ScPGA スコアが 「消失」［0］又は 「ほぼ消失」［1］で、ベースラインから 2 ポイント以上の減少が認められる。

図 1:Week 16 までに全身そう痒 NRS 反応を達成した被験者の割合（±SE）



NRS=数値評価スケール;SE=標準誤差

図 2:16 週までに頭皮のかゆみの NRS 反応を達成した被験者の割合（±SE）



NRS=数値評価スケール;SE=標準誤差

陰部病変を伴う尋常性乾癬

中等症から重症の陰部乾癬の成人患者 289 例を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照試験［PSOR-5（NCT03777436）］を実施した。被験者は、modified static Physician Global Assessment of Genitalia（sPGA-

G）スコアが 3 以上（中等症又は重症）、sPGA スコアが 3 以上（中等症又は重症）であり、陰部の尋常性乾癬治療のための局所療法に対して効果不十分又は不耐容であった。

被験者は、アプレミラスト 30 mg1 日 2 回投与群（n=143）又はプラセボ 1 日 2 回投与群（n=146）のいずれかに 1:1 の比でランダム化され、16 週間投与された。投与 16 週にプラセボ群から本剤投与に切り替えられ、本剤群は 32 週まで投与が継続された。主要評価項目は、投与 16 週に修正 sPGA-G（スコアが「消失」［0］又は 「ほぼ消失」［1］と定義され、ベースラインから 2 ポイント以上減少）を達成した被験者の割合であった。副次評価項目は、ベースライン時の乾癬症状評価尺度（GPSS）スコアが 4 以上であった被験者において、 16 週目に sPGA 反応［スコアが 「消失」（0）又は 「ほぼ消失」（1）で、ベースラインから 2 ポイント以上の減少と定義］を達成した被験者の割合及び 16 週目に性器乾癬かゆみ数値評価尺度（GPI-NRS）の 11 ポイントの GPI-NRS 項目スコアが 4 ポイント以上改善した被験者の割合であった。

被験者の年齢範囲は 18~81 歳であり、年齢の中央値は 44 歳であった。ベースライン時に修正 sPGA-G スコアが 3（中等症）及び 4（重症）であった被験者の割合は、それぞれ 86.9%及び 13.1%であった。ベースライン時に sPGA スコアが 3（中等症）及び 4（重症）であった被験者の割合は、それぞれ 88.6%及び 11.1%であった。ベースライン時の BSA 病変が 10%未満であった被験者は 57.4%、 10%以上であった被験者は 42.6%であった。ベースライン時の GPI-NRS スコアの平均値は 6.5 であった。登録された被験者のうち、78.9%は従来の全身療法による前治療を受けておらず、84.4%は生物学的製剤による治療歴がなかった。

sPGA-G 改善、sPGA 改善及び GPI-NRS 改善を達成した被験者の割合を表 10 に示す。

表 10:PSOR-5 試験の成人の陰部局面型乾癬患者における投与 16 週後の有効性の結果

	PSOR-5 試験		
	プラセボ	**オテズラ 30 mg1 日 2 回**	処置差[b]（95% CI）[c]
無作為化された被験者数	**146 例**	**143 例**	
修正 sPGAG 奏効	19.5%	39.6%	20.1%（9.2%、30.9%）
sPGA 奏効	6.9%	22.2%	15.2%（6.9%、23.6%）
ベースライン GPI-NRS スコアが 4 以上の被験者数	**121 例**	**122 例**	
GPINRS 回答	19.6%	47.3%	27.4%（15.4%、39.3%）

[a] OTEZLA–プラセボ。
[b] 調整後の割合の差は、ベースラインの BSA の層（BSA が 10%未満又は 10%以上）別に CochranMantelHaenszel 法で重み付けした群間差の平均値である。
[c] CI=信頼区間。
[d] 修正 sPGAG スコアが 「消失」［0］又は 「ほぼ消失」［1］であり、ベースラインから 2 ポイント以上の減少が認められる。陰部乾癬の 3 つの主要な徴候（紅斑、鱗屑及び局面の増加）の重症度を評価するため、sPGAG スケールを 6 段階から 5 段階に修正し、0（消失）~4（重度）の範囲とした。
[e] sPGA スコアが 「消失」［0］又は 「ほぼ消失」［1］で、ベースラインから 2 ポイント以上減少。
[f] GPI-NRS スコアがベースラインから 4 ポイント以上減少。

14.3　中等症から重症の小児尋常性乾癬

光線療法又は全身療法の対象となる中等症から重症の尋常性乾癬を有する 6 歳以上 17 歳以下の小児患者 245 例を対象として、多施設共同無作為化二重盲検プラセボ対照試験［PSOR-6（NCT03701763）］を実施した。被験者は、sPGA スコアが 3 以上（中等度又は重度）、病変部位の体表面積に対する割合が 10%以上、PASI スコアが 12 以上であり、局所療法でコントロール不十分又は局所療法が適切でない乾癬を有していた。被験者に対し、顔面、腋窩及び鼠径部への low potency 又は効力の弱い局所コルチコステロイドの使用並びに身体病変のみに対して非薬用皮膚保湿剤の使用を許容した。

被験者を 2：1 の割合で OTEZLA 群（163 例）又はプラセボ群（82 例）に無作為に割り付け、16 週間投与した。ベースライン時の体重が 20 kg 以上 50 kg 未満の被験者には OTEZLA 20 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与し、ベースライン時の体重が 50 kg 以上の被験者には OTEZLA 30 mg 又はプラセボを 1 日 2 回投与した。16 週目に、プラセボ群は OTEZLA（ベースライン時の体重に基づく用量）投与に切り替え、OTEZLA 群は 52 週目まで最初に割り付けられた治療を継続した。主要評価項目は、16 週目に sPGA 反応［スコアが消失（0）又はほぼ消失（1）かつベースラインから 2 ポイント以上の減少と定義）を達成した被験者の割合とした。主な副次評価項目は、16 週目に PASI-75 反応（PASI スコアのベースラインから 75%以上の改善）を達成した被験者の割合とした。

登録された被験者の年齢は 6 歳から 17 歳で、中央値は 13 歳であった。被験者の 41.2%が 6 歳から 11 歳、58.8%が 12 歳から 17 歳であった。52.2%が女性であった。人種については、86.9%が白人、3.7%がアジア人、3.3%が黒人又はアフリカ系アメリカ人、0.8%がアメリカ先住民又はアラスカ先住民であり、5.3%が報告なし又は不明であった。民族については、81.6%が非ヒスパニック系又はラテン系、13.1%がヒスパニック系又はラテン系、5.3%が報告なし又は不明であった。ベースライン時の病変部位の体表面積に対する割合の平均値は 31.5%（中央値 26.0%）、ベースライン時の PASI スコアの平均値は 19.8（中央値 17.2）であり、ベースライン時の sPGA スコアが 3（中等度）及び 4（重度）であった被験者の割合はそれぞれ 75.5%及び 24.5%であった。登録された被験者のうち、82.9%は従来の全身療法による治療歴がなく、94.3%は生物学的製剤による前治療を受けていなかった。

6 歳以上 17 歳以下かつ体重 20 kg 以上の中等症から重症の小児尋常性乾癬患者における臨床効果

投与 16 週時に sPGA 反応及び PASI-75 を達成した被験者の割合を表 11 に示す。

表 11:PSOR-6 試験の 6 歳以上 17 歳以下かつ体重 20 kg 以上の中等症から重症の小児尋常性乾癬患者における有効性の結果

	PSOR-6 試験		
	プラセボ	**OTEZLA[a]**	処置差[b,c] **(95% CI)[d]**
無作為化された被験者数	**N = 82**	**N = 163**	
sPGA 反応 [e]	10.8%	33.1%	22.3% (12.2%, 32.4%)
PASI-75 達成割合 [f]	16.0%	45.7%	29.7% (17.9%, 41.6%)

a　体重 50 kg 以上の被験者には OTEZLA 30 mg を 1 日 2 回、体重 20 kg 以上 50 kg 未満の被験者には OTEZLA 20 mg を 1 日 2 回投与した。.

b　OTEZLA –プラセボ

c 調整後の割合の差は、ベースラインの年齢層（6–11 歳又は 12–17 歳）に基づき Cochran-Mantel-Haenszel 法で重み付けした平均値である。

d CI = 信頼区間

e sPGA スコアが 「消失」［0］又は 「ほぼ消失」［1］で、ベースラインから 2 ポイント以上減少。

f PASI スコアのベースラインから 75%以上の改善

14.4 軽度から中等度の成人尋常性乾癬

軽度から中等度の尋常性乾癬の成人患者 595 例を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験［PSOR-4（NCT03721172）］を実施した（BSA 2~15%、sPGA 2~3（軽症又は中等症）、PASI 2~15）。登録された被験者は、 1 種類以上の局所療法に対して効果不十分又は不耐容であり、生物学的製剤による前治療を受けていなかった。体の頭皮以外の部位の病変には非薬用の皮膚軟化剤を、頭皮の病変には非薬用のシャンプーを使用することができた。

被験者を OTEZLA 30 mg BID 群（n=297）又はプラセボ BID 群（n=298）のいずれかに 1:1 の割合で無作為に割り付け、 16 週間投与した。16 週目にプラセボ群を OTEZLA 投与に切り替え、 OTEZLA 群は 32 週目まで投与を継続した。主要評価項目は、16 週目に sPGA 反応（sPGA スコアが 「消失」［0］又は「ほぼ消失」［1］で、ベースラインから 2 ポイント以上の減少と定義）を達成した被験者の割合であった。sPGA 反応を達成するためには、軽症（ベースライン時に sPGA=2）の被験者は 「消失」（sPGA=0）である必要があった。その他の評価項目には、ベースライン時の全身そう痒 NRS が 4 以上であった被験者のうち、Week 16 に全身そう痒 NRS 反応（ベースラインから 4 ポイント以上の低下と定義）が認められた被験者の割合、及びベースライン時の ScPGA スコアが 2 以上であった被験者のうち、Week 16 に ScPGA 反応（ベースラインから 2 ポイント以上低下し、ScPGA スコアが 「消失」［0］又は「ほぼ消失」［1］と定義）が認められた被験者の割合がある。

被験者の年齢は 18 歳から 85 歳であり、全体の年齢の中央値は 50 歳であった。ベースラインの病変面積の平均値は 6.4%、ベースラインの PASI スコアの平均値は 6.5 であり、ベースラインの sPGA スコアが 2（軽症）及び 3（中等症）の被験者の割合はそれぞれ 30.6%及び 69.4%であった。

軽症から中等症の尋常性乾癬患者における臨床的改善

投与 16 週時に sPGA 反応、全身性そう痒 NRS 反応 ScPGA 反応を達成した被験者の割合を表 12 に示す。

表 12:軽症から中等症の尋常性乾癬を有する成人患者における投与 16 週時の有効性の結果

	PSOR-4 試験		
	プラセボ	**オテズラ 30 mg1 日 2 回**	**処置差[b]（95%CI[c]）**
無作為化された被験者数	**298 例**	**297 例**	
sPGA 反応[d]	4.1%	21.6%	17.5%（12.2%、22.8%）
ベースライン時の全身そう痒 NRS スコアが 4 以上であった被験者数	**249 例**	**253 例**	
全身そう痒 NRS 反応[e]	18.6%	43.2%	24.7%

			（16.5%、32.8%）
ベースライン時の ScPGA スコアが 2 以上であった被験者数	**199 例**	**212 例**	
ScPGA 反応 [f]	16.6%	44.0%	27.4%（18.6%、36.3%）

[a] OTEZLA–プラセボ。
[b] 調整後の割合の差は、ベースライン時の sPGA スコアの投与群間差を CochranMantelHaenszel 法で重み付けした平均値である。
[c] CI=信頼区間。
[d] sPGA スコアが 「消失」［0］又は 「ほぼ消失」［1］で、ベースラインから 2 ポイント以上減少。
[e] 全身そう痒 NRS スコアがベースラインから 4 ポイント以上減少。
[f] ScPGA スコアが 「消失」［0］又は 「ほぼ消失」［1］で、ベースラインから 2 ポイント以上減少。

14.5 ベーチェット病に伴う口腔潰瘍

多施設共同無作為化プラセボ対照試験［BCT-002（NCT02307513）］には、活動性口腔潰瘍を有する成人 BD 患者計 207 例が登録された。被験者は過去に 1 種類以上の非生物学的 BD 治療薬の投与を受けており、全身療法の対象であった。被験者は International Study Group（ISG）の BD 基準を満たした。スクリーニング時に 2 つ以上の口腔潰瘍を有し、無作為化時に 2 つ以上の口腔潰瘍を有し、現在活動性の主要臓器病変がない患者。BD に対する併用療法は許容されなかった。

被験者をオテズラ 30 mg1 日 2 回投与群（n=104）又はプラセボ投与群（n=103）に 1:1 の割合でランダム割付けし、12 週間投与した。12 週以降は、すべての被験者にオテズラ 30 mg1 日 2 回投与を行った。

有効性は口腔潰瘍の数及び疼痛に基づいて評価した。

被験者の年齢は 19–72 歳、平均年齢は 40 歳であった。ベーチェット病の罹患期間の平均値は 6.84 年であった。すべての被験者に現在活動性の再発性口腔潰瘍の既往歴があった。皮膚病変（98.6%）、性器潰瘍（90.3%）、筋骨格系症状（72.5%）、眼症状（17.4%）、中枢神経系症状（9.7%）、消化管症状（9.2%）及び血管病変（1.4%）の既往歴があった。ベースラインの口腔潰瘍数の平均値は、OTEZLA 群で 4.2、プラセボ群で 3.9 であった。

口腔潰瘍の指標

投与 12 週後の口腔潰瘍の指標の改善を表 13 に示す。

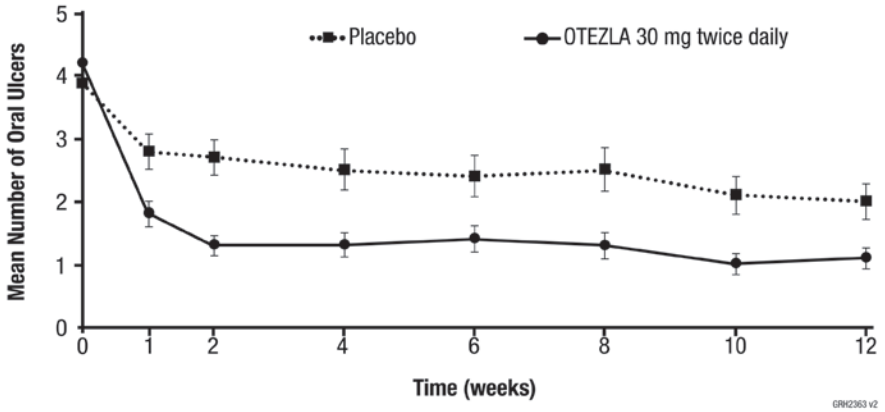
表 13:成人 BD 患者を対象とした BCT-002 試験における投与 12 週後の口腔潰瘍の臨床効果（ITT[a]集団）

評価項目	プラセボ **103 例**	オテズラ **30 mg1日2回** **104 例**	**群**間差 **(95%CI[c])**
投与 12 週後の口腔潰瘍の疼痛のベースラインからの変化量 VAS[e]	−18.7	−42.7	−24.1 （−32.4、−15.7）
投与 12 週後における口腔潰瘍の完全寛解（口腔潰瘍が治癒）を達成した被験者の割合 [f]	22.3%	52.9%	30.6% [g] （18.1%、43.1%）
6 週目までに口腔潰瘍の完全寛解（口腔潰瘍が消失）を達成し、12 週間のプラセボ対照期においてさらに 6 週間以上口腔潰瘍が消失した状態を維持した被験者の割合 [f]	4.9%	29.8%	25.1% [g] （15.5%、34.6%）
12 週間のプラセボ対照期における口腔潰瘍数の 1 日平均 [h, i]	2.6	1.5	−1.1 （−1.6、−0.7）

[a] ITT=intent-to-treat
[b] OTEZLA–プラセボ。
[c] CI=信頼区間。
[d] ベースラインからの平均変化量は、反復測定混合効果モデルからの最小二乗平均であり、性別、地域、及び視覚的アナログ尺度により測定した口腔潰瘍のベースライン疼痛について調整したものである。
[e] VAS=視覚的アナログ尺度;0=痛みなし、100=これ以上ない最悪の痛み。
[f] 奏効状態を判定するためのデータが得られない被験者は、ノンレスポンダーとみなす。
[g] 調整後の割合の差は、CochranMantelHaenszelの重み付きの4つの性別及び地域因子を併合した層における投与群間差の加重平均である。
[h] 1日平均は、性別、地域及びベースライン時の口腔潰瘍数で調整した共分散分析による最小二乗平均である。
[i] ベースライン、Week 1、2、4、6、8、10及び12に測定した口腔潰瘍数に基づく。

図 3 に各来院時の各投与群の口腔潰瘍数の平均値を示し、図 4 に各来院時の各投与群の口腔潰瘍疼痛の平均値を視覚的アナログ尺度で示す。

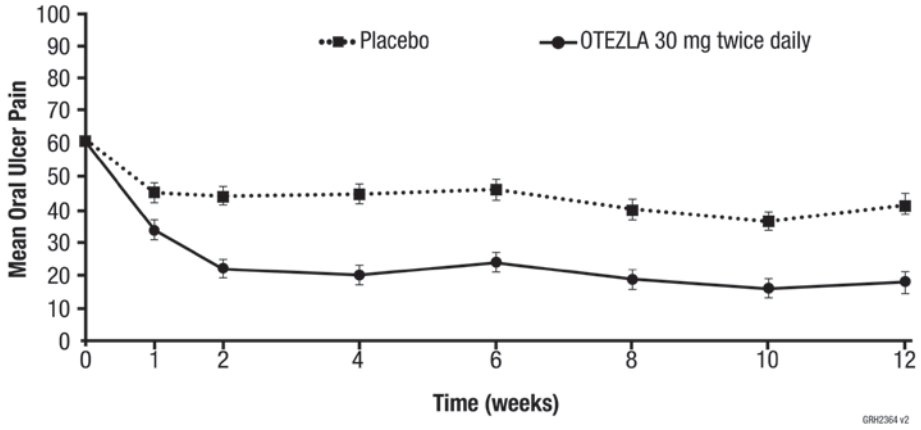
図 3:各時点における 12 週までの口腔潰瘍数の平均値（±SE）（ITT 集団）



週	0	1	2	4	6	8	10	12
プラセボ、n	103	98	97	93	91	86	83	82
オテズラ 30 mg1 日 2 回、n	104	101	101	101	98	94	94	97

ITT=intent-to-treat;SE=標準誤差

図 1:Week 12 までの口腔潰瘍痛の平均値（±SE）（ビジュアルアナログスケールに基づく）**（ITT 集団）**



週	0	1	2	4	6	8	10	12
プラセボ、n	101	95	96	91	90	85	82	81
オテズラ 30 mg1 日 2 回、 n	102	95	97	99	97	92	93	95

ITT=intent-to-treat;SE=標準誤差。
口腔潰瘍の疼痛は、0=疼痛なし、100=考えられる最悪の疼痛として 100mm ビジュアルアナログスケールで評価した。ベースライン時の平均ビジュアルアナログスケール疼痛スコアは、OTEZLA 30 mg BID 群で 61.2、プラセボ群で 60.8 であった。

16　包装・保存及び取扱い上の注意

オテズラは次の含量のダイヤモンド形のフィルムコーティング錠がある：片面に 「APR」 、もう一方の面に 「10」 と刻印されている 10mg のピンク色の錠剤、であり、片面に 「APR」 、もう一方の面に「20」 と刻印されている 20mg の褐色の錠剤、であり、片面に 「APR」 、もう一方の面に 「30」 と刻印されている 30mg のベージュ色の錠剤。

錠剤は、表 14 に示す含量及び包装形態で供給される。

表 14：OTEZLA の包装形態

包装形態	含量	NDC番号
30 mg1日2回投与用の包装形態		
28 日用治療開始パック	10 mg 錠（4）、20 mg 錠（4）、及び 30 mg 錠（47）の漸増及び維持用量用の錠剤を含む 55 錠入りブリスター包装	55513-369-55
60 錠入りボトル	30 mg	55513-137-60
20 mg1 日 2 回投与用の包装形態		
28 日用治療開始パック	10 mg 錠（4）及び 20 mg 錠（51）の漸増及び維持用量用の錠剤を含む 55 錠入りブリスター包装	55513-508-55
60 錠入りボトル	20 mg	55513-497-60

貯法及び取扱い方法
錠剤は 30℃（86℉）以下で保存すること。

17　患者カウンセリング情報

- *投与方法*
  OTEZLAは処方通りにのみ服用するよう指導すること*［用法・用量（2.1、2.2）参照］*。
  OTEZLAは食事の有無にかかわらず服用できる。錠剤をそのまま飲み込み、飲み込む前に砕いたり、割ったり、噛んだりしないよう患者に指示すること*［用法・用量（2.3）参照］*。

- *過敏症*
  OTEZLAの投与により過敏症反応が発現する可能性があることを患者に説明すること。アレルギー反応の症状が現れた場合は医療提供者に連絡するよう患者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。

- *下痢、悪心、嘔吐*
  重度の下痢、悪心又は嘔吐の潜在的な合併症について患者に説明し、これらの副作用が発現した場合（特に患者が 65 歳以上の場合）、医療提供者に連絡するよう指示すること［*警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。

- *うつ病*
  OTEZLAの投与によりうつ病の発現率が上昇することを患者に説明すること。うつ病、自殺念慮又は

その他の気分変化の発現又は悪化に注意し、そのような変化が生じた場合は担当医師に連絡するよう、患者、その介護者及び家族に助言すること［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。

- *体重減少*
  OTEZLA の投与により体重が減少する可能性があることを患者に説明すること。体重を定期的にモニタリングし、原因不明又は臨床的に重大な体重減少が認められた場合は、体重減少を評価するために担当医師に連絡するよう患者又は介護者を指導すること*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

- *妊娠*
  妊娠中の患者及び妊娠可能な女性には胎児への潜在的リスクを説明すること。患者には、妊娠が判明している又は疑われる場合、その旨を処方者に報告するよう指導すること*［特別な患者集団への投与（8.1）参照］*。

AMGEN®

オテズラ®（アプレミラスト）

製造会社：アムジェン社
Thousand Oaks, CA 91320-1799 U.S.A

OTEZLA ®は、Amgen Inc.の登録商標である。

https://pat.amgen.com/otezla

© 2014-2021, 2023-2024 Amgen Inc.All rights reserved。

＜品番＞第7版

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted] Apremilast

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

2ページ目から77ページ目まで削除

1. 同種同効品一覧表

申請する薬剤及び同種同効品は表 1に示す。

表 1　申請する薬剤及び同種同効品一覧表

販売名	オテズラ錠10mg オテズラ錠20mg オテズラ錠30mg	ルミセフ皮下注210mgシリンジ	スキリージ皮下注150mgシリンジ1mL スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL スキリージ皮下注150mgペン1mL	トレムフィア皮下注100mgシリンジ
一般名	アプレミラスト	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	リサンキズマブ（遺伝子組換え）	グセルクマブ（遺伝子組換え）
会社名	アムジェン株式会社	協和キリン株式会社	アッヴィ合同会社	ヤンセンファーマ株式会社
効能又は効果	○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 ○乾癬性関節炎 ○局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症 ○局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症
添付文書改訂日	―	2024年3月改訂（第6版）	2024年2月改訂（第5版）	2025年1月改訂（第4版）

表 1　申請する薬剤及び同種同効品一覧表（続き）

販売名	オキサロール軟膏25μg/g オキサロールローション25μg/g	アンテベート軟膏0.05% アンテベートクリーム0.05% アンテベートローション0.05%	ボンアルファ軟膏2μg/g ボンアルファクリーム2μg/g ボンアルファローション2μg/g	チガソンカプセル10 チガソンカプセル25
一般名	マキサカルシトール	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル	タカルシトール水和物	エトレチナート
会社名	マルホ株式会社	鳥居薬品株式会社	岩城製薬株式会社	太陽ファルマ株式会社
効能又は効果	尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症	湿疹・皮膚炎群（手湿疹、進行性指掌角皮症、脂漏性皮膚炎を含む）、乾癬、虫ささされ、薬疹・中毒疹、痒疹群（ストロフルス、じん麻疹様苔癬、結節性痒疹を含む）、紅皮症、紅斑症（多形滲出性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、ジベル薔薇色粃糠疹、掌蹠膿疱症、扁平紅色苔癬、慢性円板状エリテマトーデス、肉芽腫症（サルコイドーシス、環状肉芽腫）、特発性色素性紫斑（マヨッキー紫斑、シャンバーク病）、円形脱毛症、肥厚性瘢痕・ケロイド、悪性リンパ腫（菌状息肉症を含む）、アミロイド苔癬、水疱症（天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎・水疱性類天疱瘡）	乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色粃糠疹	諸治療が無効かつ重症な下記疾患 乾癬群（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎）、魚鱗癬群（尋常性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、掌蹠角化症、ダリエー病、掌蹠膿疱症、毛孔性紅色粃糠疹及び紅斑性角化症口腔白板症、口腔乳頭腫及び口腔扁平苔癬
添付文書改訂日	2023年4月改訂（第2版）	2020年10月改訂（第1版）	2024年6月改訂（第3版）	2024年1月改訂（第2版）

＊＊2024年3月改訂（第6版）
＊2023年8月改訂（第5版、効能変更）
貯法：2～8℃で保存
有効期間：36箇月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

DC

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-17受容体Aモノクローナル抗体製剤
ブロダルマブ（遺伝子組換え）製剤

ルミセフ®皮下注210mgシリンジ

LUMICEF® Subcutaneous Injection 210mg Syringe

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00441
販売開始	2016年9月

1．警告

1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。
本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との因果関係は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。[8.1-8.3、9.1.1、9.1.2、15.1.3参照]

1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[8.1、11.1.1参照]

1.3 本剤の治療を開始する前に、適応疾患の既存治療の適用を十分に勘案すること。[5.1-5.3参照]

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者
［症状を悪化させるおそれがある。］[9.1.1参照]

2.2 活動性結核の患者
［症状を悪化させるおそれがある。］[8.2参照]

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ルミセフ皮下注210mgシリンジ	
容量	1シリンジ　1.5mL	
有効成分	ブロダルマブ（遺伝子組換え）	210mg
添加剤	L-グルタミン酸	6.5mg
	L-プロリン	36mg
	ポリソルベート20	0.15mg

本剤の有効成分ブロダルマブ（遺伝子組換え）は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	ルミセフ皮下注210mgシリンジ
色・性状	無色から淡黄色、澄明からわずかに白濁の液
pH	4.5～5.1
浸透圧比	約1（生理食塩液対比）

＊＊4．効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎、掌蹠膿疱症

5．効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。[1.3参照]
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。

〈強直性脊椎炎〉

5.2 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状が残る場合に投与すること。[1.3参照]

〈X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

5.3 過去の治療において、既存治療薬（非ステロイド性抗炎症薬等）による適切な治療を行っても、疾患に起因する明らかな臨床症状及び炎症の客観的徴候が認められる場合に投与すること。[1.3参照]

〈掌蹠膿疱症〉

＊5.4 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

6．用法及び用量

通常、成人にはブロダルマブ（遺伝子組換え）として1回210mgを、初回、1週後、2週後に皮下投与し、以降、2週間の間隔で皮下投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から12週以内に得られる。12週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈掌蹠膿疱症〉

＊7.4 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

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。[1.1、1.2、9.1.1、11.1.1参照]

®登録商標

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核の発現には十分に注意し、結核を疑う症状(持続する咳、体重減少、発熱等)が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

8.3 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.3参照]

8.4 本剤投与中は生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種を行わないこと。

8.5 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.6 本剤は、医療施設において、必ず医師によるか、医師の直接の監督のもとで投与を開始すること。自己投与の適用については、医師がその妥当性を慎重に検討し、十分な教育訓練を実施したのち、本剤投与による危険性と対処法について患者が理解し、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、適用後、感染症等本剤による副作用が疑われる場合や自己投与の継続が困難な状況となる可能性がある場合には、直ちに自己投与を中止させ、医師の管理下で慎重に観察するなど適切な処置を行うこと。使用済みの注射器(注射針一体型)を再使用しないように患者に注意を促し、安全な廃棄方法について指導を徹底すること。すべての器具の安全な廃棄方法に関する指導を行うと同時に、注射器(注射針一体型)を廃棄する容器を提供すること。

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(重篤な感染症を除く)の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、2.1、8.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

(1)結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[8.2参照]

(2)結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、8.2参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴(肺外結核を含む)を有する患者
・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

＊9.1.3 うつ病、うつ状態又はその既往歴を有する患者、自殺念慮又は自殺企図の既往歴を有する患者

自殺念慮、自殺企図があらわれることがある。乾癬患者を対象とした国内臨床試験において、自殺企図が177例中1例(0.6%)に報告されている。乾癬患者を対象とした海外臨床試験において、本剤が投与された4,625例中16例(0.3%)に自殺念慮、自殺企図等が報告され、3例(0.06%)が自殺に至ったことが報告されている。また、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211例中1例(0.5%)が自殺に至ったことが報告されている。(初回承認時データ)

注)関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

9.1.4 活動期のクローン病の患者

クローン病の悪化に注意すること。症状の悪化がみとめられた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。また、クローン病が悪化した場合には、適切な処置を行うこと。

クローン病患者を対象とした海外臨床試験において、クローン病の悪化に関連する事象が報告されている。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

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。

動物実験(サル)で乳汁中への移行が認められている。

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に高齢者では生理機能が低下している。

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(0.9%)

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。[1.2、8.1参照]

11.1.2 好中球数減少(0.7%)

11.1.3 重篤な過敏症(0.02%)

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
＊ 感染症	上気道感染	鼻咽頭炎、カンジダ症、咽頭炎、副鼻腔炎、インフルエンザ、気管支炎、ヘルペス感染、尿路感染、毛包炎、耳感染	蜂巣炎、真菌感染、鼻炎、結膜炎、白癬、皮膚感染、扁桃炎、気道感染、帯状疱疹、肺炎、歯感染、皮膚膿瘍
＊ 皮膚		そう痒症、発疹、乾癬	皮膚炎、脱毛症、皮膚乾燥、紅斑、皮膚乳頭腫、壊疽性膿皮症
筋・骨格		関節痛	乾癬性関節炎、四肢痛、筋肉痛、関節炎、背部痛
消化器		悪心・嘔吐	下痢、胃腸炎、腹痛、口腔内潰瘍、口唇炎
呼吸器			咳嗽、口腔咽頭痛
肝臓		肝機能検査値異常	
血液			白血球数減少
精神神経系		頭痛	めまい、うつ病、錯感覚、不眠、不安
その他		注射部位反応(疼痛、紅斑、出血、そう痒、腫脹、硬結を含む)、倦怠感	高血圧、体重増加、発熱、過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくこと。

＊＊14.1.2 薬液中に浮遊物がないか目視で確認し、浮遊物が認められた場合には投与しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発赤、硬化、肥厚、落屑等の部位)、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.2 投与部位は、大腿部、腹部又は上腕部が望ましい。同一箇所へ繰り返し注射することは避け、投与毎に注射部位を変えること。

14.2.3 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

＊15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 乾癬患者を対象とした国内及び海外臨床試験において、国内177例中3例(1.7%)、海外4,461例中122例(2.7%)に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。なお、関節リウマチ患者[注)]を対象とした海外臨床試験において、211例中2例(0.9%)に抗ブロダルマブ中和抗体の産生が報告されてい

る。また、体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者を対象とした国際共同臨床試験において、本剤投与後148例中1例(0.7%)に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。

掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、124例中1例(0.8%)に抗ブロダルマブ結合抗体を認めたが、抗ブロダルマブ中和抗体の産生は報告されていない。

注)関節リウマチ患者への投与は、本邦では承認外である。

＊＊15.1.2 尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症及び掌蹠膿疱症において、免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

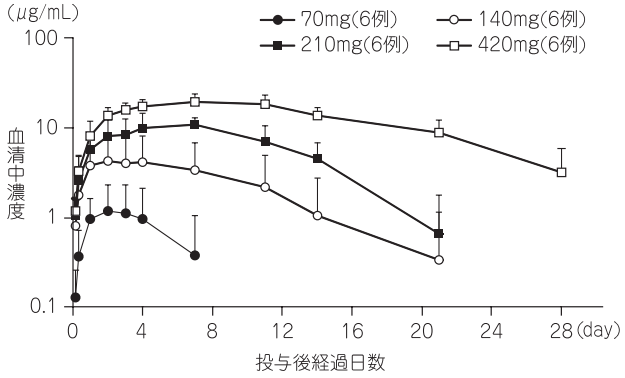
15.1.3 局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした海外臨床試験で、本剤が投与された患者4,461例(5,574.01人年)について、悪性腫瘍(非黒色腫皮膚癌を除く、以下同様)の発現頻度は、0.4/100人年(23/4,461例)であり、その内容は前立腺癌、膵腺癌他であった。悪性腫瘍の発現頻度は、一般人口で予測される発現頻度と同様であった(標準化発生比：0.91[95%信頼区間：0.58，1.37])。非黒色腫皮膚癌の発現頻度は、0.5/100人年(28/4,461例)であった。体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者を対象とした国際共同臨床試験で、本剤が投与された患者148例(163.0人年)について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相試験において、本剤が投与された患者125例(106.8人年)について、悪性腫瘍の発現は認められなかった。[1.1、8.3参照]

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70、140、210及び420mg[注)]を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-t}は投与量比以上に増加し、本剤の薬物動態は非線形性を示した[1)]。



血清中濃度推移(平均値＋標準偏差)

単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{0-t} (μg・day/mL)
70mg	6	1.00 (1.00，2.99)	1.30±1.10	5.40±6.24
140mg	6	2.00 (1.00，4.00)#	4.48±3.99	53.2±47.6#
210mg	6	4.00 (4.00，7.00)	10.0±4.7	119±58
420mg	6	7.00 (4.00，10.99)	21.6±5.2	349±80

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値，最大値))
#：5例

16.1.2 反復投与

(1)局面型皮疹を有する乾癬患者

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者を対象として、本剤70、140及び210mg[注)]を初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの8～10週目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[2)]。

反復皮下投与したときの8～10週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg・day/mL)
70mg	15	2.93 (1.96，4.16)	2.34±1.71	14.3±12.9
140mg	15	3.22 (1.84，7.02)	5.97±3.60	56.1±49.6
210mg	11	2.90 (1.90，6.92)	27.3±11.1	319±136

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値，最大値))

(2)体軸性脊椎関節炎患者

日本人の体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者を対象として、本剤210mgを初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの14～16週目の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。

反復皮下投与したときの14～16週目の薬物動態パラメータ

投与量	例数	t_{max} (day)	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (μg・day/mL)
210mg	3	6.95 (2.84，9.97)	26.0±24.4	331±312

平均値±標準偏差(t_{max}は中央値(最小値，最大値))

＊(3)掌蹠膿疱症患者

日本人の掌蹠膿疱症患者を対象として、本剤210mgを初回投与後2週目までは1週間ごとに、それ以降は2週間ごとに皮下投与したときの12～68週目の血清中トラフ濃度は以下のとおりであった[4)]。

反復皮下投与したときの12～68週目の血清中トラフ濃度

投与量	12週	16週	24週	32週	68週
210mg	23.7±14.8 (48)	23.7±13.8 (45)	22.8±16.0 (40)	18.3±11.2 (36)	25.2±16.3 (26)

平均値±標準偏差(例数)

注)本剤の承認用量は1回210mgである。

16.2 吸収

母集団薬物動態解析の結果、本剤のバイオアベイラビリティは約55%と見積もられた[5)]。

16.3 分布

母集団薬物動態解析の結果、本剤の分布容積は約6.5～8.0Lと見積もられ、血漿以外への分布は限定的であると考えられる[5-7)]。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ミダゾラム

中等度～重度の乾癬患者において、本剤(210mg単回投与)との併用により、CYP3A4の基質であるミダゾラム(2mg単回投与)のC_{max}は1.16(90%信頼区間：1.00～1.36、以下同様)倍、$AUC_{0-\infty}$は1.24(1.12～1.38)倍となった[8)](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

〈尋常性乾癬及び乾癬性関節炎〉

17.1.1 国内第Ⅱ相試験

中等度～重度の尋常性乾癬患者及び乾癬性関節炎患者(局面型皮疹の病変が体表面積(以下、BSA)の10%以上、かつPsoriasis Area and Severity Index(以下、PASI)スコアが12以上)を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤70、140又は210mg[注1)]を0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与した。投与12週後のPASIスコア改善率及びPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上、100%改善した患者(以下、PASI 75/90/100反応)の割合を次表に示す。本剤投与群ではプラセボ群と比較して有意に高いPASIスコア改善率を示した。また、乾癬性関節炎と診断され、ACR基準評価[注2)]がベースラインから20%以上改善した患者(以下、ACR 20)の割合は、プラセボ群0%(0/5例)、210mg群100%(4/4例)であった[2)]。

		プラセボ 38例	70mg 39例	140mg 37例	210mg 37例
PASIスコア改善率(%)#					
	平均値±標準偏差	9.4±45.4	37.7±46.8	82.2±28.1	96.8±7.4
	プラセボとの差(95%信頼区間)	－	28.3 (12.1，44.5)	72.8 (56.4，89.2)	87.3 (70.9，103.8)
	P値	－	＜.001	＜.001	＜.001
PASI 75反応##		7.9% (3/38例)	25.6% (10/39例)	78.4% (29/37例)	94.6% (35/37例)
PASI 90反応##		2.6% (1/38例)	15.4% (6/39例)	64.9% (24/37例)	91.9% (34/37例)
PASI 100反応##		0% (0/38例)	2.6% (1/39例)	35.1% (13/37例)	59.5% (22/37例)

欠損値の場合はベースライン値で補完。95%信頼区間は分散分析で算出。P値はWilliams' testで算出。

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

副作用発現頻度は、プラセボ群で18.4%(7/38例)、70mg群で28.2%(11/39例)、140mg群で35.1%(13/37例)及び210mg群で40.5%(15/37例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、鼻咽頭炎、咽頭炎、血中ビリルビン増加、錯感覚及び皮脂欠乏症各1.8%(2/113例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

中等度～重度の局面型皮疹を有する乾癬患者(局面型皮疹の病変がBSAの10%以上、かつPASIスコアが12以上)を対象とした無作為化プラセボ及びウステキヌマブ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤210mgを0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与し、52週まで本剤の投与を継続した。また、ウステキヌマブ(体重100kg以下は45mg、100kg超は90mg)を0、4、16、28、40週に皮下投与した。投与12週後のPASI 75/100反応割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群及びウステキヌマブ群と比較して有意に高い割合を示した[9)]。

	プラセボ	ウステキヌマブ	210mg
PASI 75反応	6.0% (19/315例)	69.3% (217/313例)	85.1% (531/624例)
95%信頼区間	(3.7, 9.3)	(63.9, 74.4)	(82.1, 87.8)
プラセボとの差 (95%信頼区間)、 P値#	−	−	79.1% (74.4, 83.4)、 <.001
ウステキヌマブとの差 (95%信頼区間)、 P値#	−	−	15.8% (9.0, 22.4)、 0.007
PASI 100反応	0.3% (1/315例)	18.5% (58/313例)	36.7% (229/624例)
95%信頼区間	(0.0, 1.8)	(14.4, 23.3)	(32.9, 40.6)
プラセボとの差 (95%信頼区間)、 P値#	−	−	36.4% (32.9, 40.6)、 <.001
ウステキヌマブとの差 (95%信頼区間)、 P値#	−	−	18.2% (11.4, 24.8)、 <.001

脱落例及び中止例は、非反応として対象例数に含まれる。

P値はベースライン時の体重(100kg以下、100kg超)、生物製剤の使用歴、地域及びベースライン時のPASIスコア(中央値以下、中央値超)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定で算出。プラセボ群及びウステキヌマブ群との比較について主要評価項目及び主な副次評価項目の多重性を調整。

投与12週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で12.5%(39/313例)、ウステキヌマブ群で15.3%(48/313例)、210mg群で19.9%(124/622例)であった。210mg群で発現した主な副作用は、上気道感染2.3%(14/622例)及び関節痛1.9%(12/622例)であった。

〈乾癬性関節炎〉

17.1.3 海外第Ⅱ相試験

乾癬性関節炎患者(関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ3ヵ所以上)を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。プラセボ、本剤140又は280mg[注1)]を0、1及び2週、その後2週間隔で12週間皮下投与し、その後、本剤280mg(すべての被験者が24週終了時点で210mgに変更)を2週間隔で継続投与した。投与12週後のACR 20の割合は、140mg群36.8%(21/57例)、280mg群39.3%(22/56例)であり、プラセボ群18.2%(10/55例)と比較して高い割合を示した[10)]。

副作用発現頻度は、プラセボ群で18.2%(10/55例)、140mg群で30.4%(17/56例)、280mg群で28.6%(16/56例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、上気道感染6.3%(7/112例)及び疲労4.5%(5/112例)であった。

〈膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相試験

膿疱性乾癬患者12例及び乾癬性紅皮症患者18例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤140mg[注1)]を0、1及び2週、その後2週間隔で52週間皮下投与し、4週以降に効果不十分と判断された場合には210mgへの増量を可能とした。膿疱性乾癬患者について、本剤投与開始前と比較した全般改善度は、投与10週までに11例で「寛解」又は「改善」が認められ、最終評価時(52週又は中止時)には「寛解」が58.3%(7/12例)、「改善」が33.3%(4/12例)、「悪化」が8.3%(1/12例)の被験者で認められた。乾癬性紅皮症患者について、投与4週以降はすべての被験者において全般改善度の「改善」以上が認められ、最終評価時には「寛解」が66.7%(12/18例)、「改善」が33.3%(6/18例)の被験者で認められた[11)]。

副作用発現頻度は53.3%(16/30例)であった。主な副作用は、鼻咽頭炎16.7%(5/30例)、毛包炎及び蕁麻疹 各6.7%(2/30例)であった。

注1)本剤の承認用量は1回210mgである。

注2)アメリカリウマチ学会が定義する関節症状の評価基準

〈強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎〉

17.1.5 国際共同第Ⅲ相試験

体軸性脊椎関節炎(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)患者159例[注3)](日本30例、韓国44例、台湾85例)を対象とした非盲検継続投与期を含む無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検期では、プラセボ又は本剤210mgを0、1及び2週、その後2週間隔で16週間皮下投与した。16週以降は本剤210mgを52週間皮下投与した。投与16週後のAssessment of SpondyloArthritis international Society (以下、ASAS)40達成割合は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意に高い割合を示した[12)]。

	プラセボ	210mg
ASAS40達成	24.1% (19/79例)	43.8% (35/80例)
95%信頼区間	(15.1, 35.0)	(32.7, 55.3)
プラセボとの差	−	19.7%
P値#	−	0.018

評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

P値はベースライン時のCRPレベル(基準範囲上限以上、基準範囲上限未満)、地域(日本、韓国、台湾)及び疾患(強直性脊椎炎、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎)を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定で算出。

また、本剤投与群の投与68週後[注4)]のASAS40達成割合は56.3%(45/80例)であり、長期投与でも高い達成割合が維持された。

疾患別では、強直性脊椎炎患者における投与16週後[注4)]のASAS40達成割合は、プラセボ群で25.8%(16/62例)(95%信頼区間：15.5, 38.5)、本剤投与群で46.0%(29/63例)(95%信頼区間：33.4, 59.1)と本剤投与群で高く、プラセボ群との差は20.2%であった。X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者における投与16週後[注4)]のASAS40達成割合は、プラセボ群で18.8%(3/16例)(95%信頼区間：4.0, 45.6)、本剤投与群で35.3%(6/17例)(95%信頼区間：14.2, 61.7)と本剤投与群で高く、プラセボ群との差は16.5%であった。また、本剤投与群の投与68週後[注4)]のASAS40達成割合は、強直性脊椎炎患者で57.1%(36/63例)、X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎患者で52.9%(9/17例)であった。

投与16週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で25.3%(20/79例)、本剤投与群で32.5%(26/80例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、上咽頭炎7.5%(6/80例)、ALT増加、AST増加及び口腔内潰瘍形成が各3.8%(3/80例)であった。

投与68週後までの本剤投与被験者(投与16週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む)における副作用発現頻度は64.9%(96/148例)であった。主な副作用は、上咽頭炎14.2%(21/148例)、上気道感染8.1%(12/148例)及び口腔内潰瘍形成4.1%(6/148例)であった。

注3)中央測定機関で強直性脊椎炎又はX線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎のいずれにも分類されなかった1例(プラセボ群)を含む。

注4)評価欠測の場合、非反応として対象例数に含まれる。

〈掌蹠膿疱症〉

＊17.1.6 国内第Ⅲ相試験

掌蹠膿疱症患者(Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index(以下、PPPASI)合計スコアが12以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上)126例を対象とした非盲検継続投与期を含む無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。二重盲検期では、プラセボ又は本剤210mgを0、1及び2週、その後2週間隔で16週間皮下投与した。16週以降は本剤210mgを52週間皮下投与した。投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量は次表のとおりであり、本剤投与群はプラセボ群と比較して有意にPPPASI合計スコアが低下し、掌蹠膿疱症の皮膚病変を改善することが示された。

	プラセボ	210mg
ベースライン	26.63±11.382	27.40±11.242
投与16週時	18.94±11.009 (62例)	13.54±9.668 (50例)
ベースラインからの変化量 (95%信頼区間)	8.45 (5.76, 11.13)	13.73 (10.91, 16.56)
プラセボとの差 (95%信頼区間)	−	5.29 (1.64, 8.94)
P値#	−	0.0049

平均値±標準偏差、ベースラインからの変化量：最小二乗平均値

評価欠測の場合、補完は行わず観察された値を用いた。

P値は、mixed model for repeated measuresを用いて算出。投与群を説明変数、評価時点、本登録時のPPPASI合計スコア、掌蹠膿疱症性骨関節炎の評価対象の該非、本登録時の喫煙の有無、投与群と評価時点の交互作用を共変量とした。

また、本剤投与群の投与68週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量は23.83±12.277(35例)であり、長期投与でも改善効果が維持された[13)]。

投与16週後までの副作用発現頻度は、プラセボ群で12.9%(8/62例)、本剤投与群で47.6%(30/63例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、外耳炎12.7%(8/63例)、湿疹7.9%(5/63例)及び毛包炎6.3%(4/63例)であった。
投与68週後までの本剤投与被験者(投与16週以降、プラセボから本剤の投与に移行した被験者を含む)における副作用発現頻度は54.4%(68/125例)であった。主な副作用は毛包炎12.0%(15/125例)、外耳炎12.0%(15/125例)、湿疹6.4%(8/125例)及び口腔カンジダ症6.4%(8/125例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤はヒトIL-17受容体A(IL-17RA)に対するモノクローナル抗体であり、IL-17RAに選択的に結合し、炎症性サイトカインであるIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25(別名IL-17E)及びIL-17CのIL-17RAを介したシグナル伝達を阻害する。

18.2 IL-17RA阻害作用

18.2.1 *In vitro*試験でヒトIL-17RAに高い結合親和性を示し、ヒトIL-17Aと競合的にヒトIL-17RAに結合した[14,15]。

18.2.2 *In vitro*試験でヒトリンパ球、単球、顆粒球及び各種ヒト線維芽細胞の細胞表面に結合し、ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/Fヘテロ二量体、IL-25及びIL-17C刺激により誘導されるIL-17RAを介した生物活性を阻害した[15-19]。

18.3 乾癬に対する作用

18.3.1 抗マウスIL-17RA抗体は、マウス乾癬モデルに腹腔内投与することにより乾癬様の皮膚症状(表皮過形成、表皮層内の好中球性膿胞及び角化異常による表皮剥離)や、病変部皮膚における各種炎症性ケモカイン及びサイトカインmRNAの発現を抑制した[20]。

18.3.2 本剤は乾癬患者の病変部皮膚におけるIL-17A、IL-17F、IL-17C、IL-12B及びIL-23A mRNAの発現、ケラチノサイトの増殖及び表皮肥厚並びに炎症性T細胞の集積を抑制した[21](外国人データ)。

18.4 関節炎に対する作用

抗マウスIL-17RA抗体は、マウス炎症性関節炎モデルに腹腔内投与することにより四肢の関節炎症状(発赤及び腫脹)と、それに伴う骨破壊や関節軟骨びらんを抑制した[22]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

ブロダルマブ(遺伝子組換え)
(Brodalumab (Genetical Recombination))

分子量

約147,000

本質

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

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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

1.5mL[1シリンジ、注射針:27ゲージ]

23. 主要文献

1) Osamu N, et al.: J Dermatol Sci. 2014; 75: 201-204
2) 社内資料:局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.7)
3) 社内資料:体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験における地域間の薬物動態の比較(2020年11月27日承認、CTD2.7.2.3.3)
＊4) 社内資料:掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験(2023年8月23日承認、CTD2.7.2.2.1)
5) Timmermann S, et al.: Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2019; 125: 16-25
6) 社内資料:体軸性脊椎関節炎患者を対象とした母集団薬物動態解析(2020年11月27日承認、CTD2.7.2.3.2)
7) 社内資料:母集団薬物動態解析による民族差の検討(2016年7月4日承認、CTD2.7.2.3.2)
8) 社内資料:中等度~重度の尋常性乾癬患者を対象とした薬物相互作用試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.6)
9) 社内資料:局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.11)
10) 社内資料:乾癬性関節炎患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.12)
11) 社内資料:膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2016年7月4日承認、CTD2.7.6.15)
12) 社内資料:体軸性脊椎関節炎患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2020年11月27日承認、CTD2.7.6.1)
＊13) 社内資料:掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較及び非盲検継続投与試験(2023年8月23日承認、CTD2.7.6.1)
14) 社内資料:ヒトIL-17RA細胞外ドメインに対する結合親和性(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.1)
15) 社内資料:ヒトIL-17AとIL-17RAの結合に対する競合阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.2)
16) 社内資料:ヒト全血中IL-17RA陽性白血球細胞に対する結合性(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.3)
17) 社内資料:ヒトIL-17A、IL-17F、IL-17A/F刺激依存的GROα産生に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.4)
18) 社内資料:ヒトIL-17C刺激依存的DEFB4 mRNA発現に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.5)
19) 社内資料:ヒトIL-25刺激依存的IL-5産生に対する阻害作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.6)
20) 社内資料:マウス乾癬モデルに対する作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.9)
21) Russell CB, et al.: J Immunol. 2014; 192: 3828-3836
22) 社内資料:マウス炎症性関節炎モデルに対する作用(2016年7月4日承認、CTD2.6.2.2.10)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00~17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

DC

7785801/R9

＊＊2024年2月改訂（第5版）
＊2023年5月改訂（第4版、効能又は効果、用法及び用量変更）

貯法：2～8℃で保存
有効期間：24ヵ月

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注）

ヒト化抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤
皮下注射用リサンキズマブ（遺伝子組換え）製剤

スキリージ®皮下注150mgシリンジ1mL
スキリージ®皮下注75mgシリンジ0.83mL
Skyrizi® Syringe
スキリージ®皮下注150mgペン1mL
Skyrizi® Pen

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	
150mg/1mL	30300AMX00456000
75mg/0.83mL	23100AMX00299000
150mgペン	30300AMX00457000
販売開始	
150mg/1mL	2021年11月
75mg/0.83mL	2019年5月
150mgペン	2021年11月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

®登録商標

1．警告

〈効能共通〉

＊1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.4、15.1.5参照］

1.2 重篤な感染症

ウイルス及び細菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。

〈掌蹠膿疱症〉

＊1.4 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、8.1、11.1.1参照］

2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.2、9.1.2参照］

2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	スキリージ皮下注		
	150mg		75mg
	シリンジ1mL	ペン1mL	シリンジ0.83mL
有効成分・含量	リサンキズマブ（遺伝子組換え）150mg		リサンキズマブ（遺伝子組換え）75mg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物 1.24mg 氷酢酸 0.054mg トレハロース水和物 70.0mg ポリソルベート20 0.20mg		コハク酸二ナトリウム六水和物 0.88mg コハク酸 0.049mg D-ソルビトール 34.0mg ポリソルベート20 0.17mg

※シリンジ又はペン1本中

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

販売名	スキリージ皮下注		
	150mg		75mg
	シリンジ1mL	ペン1mL	シリンジ0.83mL
剤形	注射剤（プレフィルドシリンジ又はペン）		
性状	無色～黄色、澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある		無色～微黄色、澄明～わずかに乳白光を呈する液 半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある
pH	5.2～6.0		5.7～6.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）		

＊＊4．効能又は効果

既存治療で効果不十分な下記疾患

尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

5．効能又は効果に関連する注意

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

5.1 以下のいずれかを満たす患者に投与すること。

・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者

〈掌蹠膿疱症〉

＊5.2 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

6．用法及び用量

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

6.1 通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回150mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。なお、患者の状態に応じて1回75mgを投与することができる。

〈掌蹠膿疱症〉

＊6.2 通常、成人にはリサンキズマブ（遺伝子組換え）として、1回150mgを初回、4週後、以降12週間隔で皮下投与する。

7．用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

＊7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

7.2 本剤による治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈掌蹠膿疱症〉

＊7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から28週以内に得られる。28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

8.1 本剤は、感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため、本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。[1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照]

8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加えインターフェロンγ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。

また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。[1.1、2.2、9.1.2参照]

8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。

8.4 他の生物製剤から変更する場合は感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。

8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。[1.1、15.1.4、15.1.5参照]

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（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者

感染症が悪化するおそれがある。[1.1、1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者

結核症の発現に十分に注意すること。

(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。[1.1、2.2、8.2参照]

(2) 結核の既往歴を有する場合及び結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。以下のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。[1.1、2.2、8.2参照]

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロンγ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胎児・出生児に毒性及び催奇形性は認められていない。

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中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

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（0.4%）

重篤な感染症（敗血症、骨髄炎、腎盂腎炎、細菌性髄膜炎等）があらわれることがある。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な過敏症（0.1%）

アナフィラキシー等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
＊ 感染症及び寄生虫症	上気道感染	白癬感染 毛包炎
＊ 神経系障害	—	頭痛
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応（紅斑、腫脹、そう痒感、疼痛、出血、硬結等）	疲労

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

〈シリンジ（75mg製剤、150mg製剤）〉

14.1.1 投与15～30分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温で静置することが望ましい。

〈ペン（150mg製剤）〉

14.1.2 投与30～90分前に冷蔵庫から取り出し、直射日光を避け、室温で静置することが望ましい。

〈製剤共通〉

14.1.3 混濁、変色又は大きな粒子がある場合は、使用しないこと。半透明～白色の製品由来の微粒子を含むことがある。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 冷蔵庫から取り出した後は、25℃以下で24時間以内に使用することが望ましい。

14.2.2 投与毎に注射部位を変えること。また、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（皮膚の圧痛、内出血、傷、紅斑、硬結等の部位）、乾癬の部位には注射しないこと。

14.2.3 投与部位は、腹部、大腿部、上腕部又は臀部が望ましい。

14.2.4 本剤は、1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 日本人尋常性乾癬、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者に本剤75mg又は150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ、それぞれ15/67例（22.4%）及び31/100例（31.0%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、10/67例（14.9%）及び12/100例（12.0%）の患者に中和抗体が認められた。海外及び国際共同臨床試験において尋常性乾癬患者を対象として、本剤150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に52週まで皮下投与したところ、263/1079例（24.4%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、150/1079例（13.9%）の患者に中和抗体が認められた。

＊15.1.2 日本人掌蹠膿疱症患者に本剤150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に68週まで皮下投与したところ、7/60例（11.7%）の患者に抗リサンキズマブ抗体が認められ、6/60例（10.0%）の患者に中和抗体が認められた。

15.1.3 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

15.1.4 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験及び海外二重盲検比較試験併合解析の結果（延べ例数：1672例、総曝露期間：1758.5人年）、本剤投与群において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.6/100人年（発現割合：0.5%、9/1672例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般の乾癬患者で報告されている発現率（1.42/100人年、95%信頼区間：1.35, 1.49）と同程度であった[1)]。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.9/100人年（発現割合：0.7%、12/1672例）であった。一般の乾癬患者で報告されている非黒色腫皮膚癌の発現率は1.80/100人年（95%信頼区間：1.73, 1.88）であった[1)]。[1.1、8.5参照]

＊15.1.5 掌蹠膿疱症患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験の68週までの結果（本剤投与例数：119例、総曝露期間：147.6人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、1.4/100人年（発現割合：1.7%、2/119例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。[1.1、8.5参照]

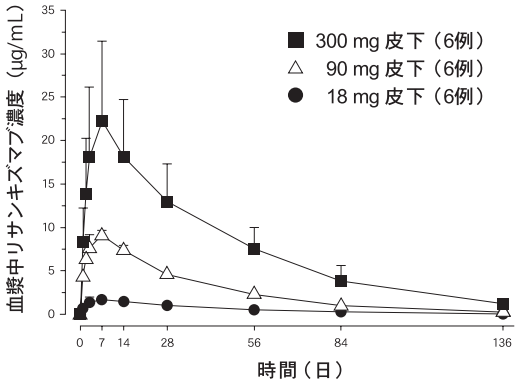
16．薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康成人に本剤18～300mg※を単回皮下投与したとき又は200～1200mg※を静脈内投与したときのリサンキズマブの血漿中濃度は、いずれも用量に比例して増加した。皮下投与後7日に最高血漿中濃度に到達した[2]。

日本人健康成人に本剤18mg、90mg又は300mgを単回皮下投与したときの血漿中濃度推移



日本人健康成人に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

	18mg	90mg	300mg
C_{max}（μg/mL）	1.70（30）	9.08（7）	22.3（41）
T_{max}（day）	7.0 （7.0-14.0）	7.0 （7.0-7.0）	7.0 （7.0-14.0）
$t_{1/2}$（day）	32.5（4.95）	26.9（1.54）	29.7（4.80）
AUC_{∞} （μg・day/mL）	84.7 （17）	377 （6）	1100 （37）

C_{max}、AUC_{∞}：算術平均（CV%）、T_{max}：中央値（範囲）、$t_{1/2}$：調和平均（疑似標準偏差）

※尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症における本剤の承認最大用量は1回150mg皮下投与である。

＊16.1.2 反復投与

日本人尋常性乾癬患者及び膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症患者に本剤75mg又は150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に皮下投与したときのリサンキズマブの血漿中トラフ濃度は下表のとおりであった[3]。

		4週目	16週目	28週目	40週目	52週目
尋常性乾癬	75mg	3.52 （36）	1.40 （57）	1.29 （62）	1.23 （80）	1.08 （54）
	150mg	6.75 （35）	2.53 （54）	2.25 （49）	2.18 （59）	2.07 （60）
膿疱性乾癬／乾癬性紅皮症	75mg	3.37 （21）	1.02 （37）	0.962 （53）	—	0.693 （59）
	150mg	7.25 （76）	2.66 （103）	2.89 （72）	—	1.96 （64）

単位：μg/mL、算術平均（CV%）、—：データなし

日本人掌蹠膿疱症患者に本剤150mgを0週目、4週目及びそれ以降12週毎に皮下投与したときのリサンキズマブの血漿中トラフ濃度は下表のとおりであった[4]。

		4週目	16週目	28週目	52週目	64週目	68週目
掌蹠膿疱症	150mg	8.9 （39）	3.1 （54）	3.2 （66）	2.5 （65）	2.4 （48）	1.2 （61）

単位：μg/mL、算術平均（CV%）

16.1.3 母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析より、体重70kgの患者に対するリサンキズマブの血漿クリアランス（CL）、中央及び末梢コンパートメント分布容積（V_c及びV_p）、定常状態分布容積（V_{ss}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）はそれぞれ0.24L/day、4.87L、4.25L、9.12L及び28日であった。絶対的バイオアベイラビリティは試験横断的な母集団薬物動態解析結果に基づき89%であると推定される[5]（日本人及び外国人併合データ）。

16.7 薬物相互作用

尋常性乾癬患者に本剤150mgを反復投与したところ、カフェイン（CYP1A2）、ワルファリン（CYP2C9）、オメプラゾール（CYP2C19）、メトプロロール（CYP2D6）及びミダゾラム（CYP3A）の曝露量は併用前後で同程度であった[6]（外国人データ）。

16.8 その他

リサンキズマブ150mg/1mLシリンジ単回投与とリサンキズマブ75mg/0.83mLシリンジ単回投与との生物学的同等性が示された。また、リサンキズマブ150mg/1mLシリンジとリサンキズマブ150mg/1mLペンの生物学的同等性も示された[7]（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

〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉

17.1.1 国内第Ⅱb/Ⅲ相臨床試験（M16-004［1311.38］試験）

中等症から重症の日本人尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎患者を含む）（乾癬病変が体表面積（BSA）の10%以上、PASI（Psoriasis Area and Severity Index）スコアが12点以上及びsPGA（医師による皮膚病変の静的総合評価指標）スコアが3（中等度）以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ、本剤75mg、150mgを0週、4週、以降12週間隔に投与した際のPASI90、PASI100、sPGA0/1（消失又はほぼ消失）及びDLQI（Dermatology Life Quality Index）0/1達成率（16週及び52週）を下表に示す。本剤75mg、150mg投与群の投与16週時のPASI90達成率はプラセボに比べて有意に優れていた。

	16週			52週	
	プラセボ	本剤 75mg	本剤 150mg	本剤 75mg	本剤 150mg
PASI90	1.7% （1/58例）	75.9%§ （44/58例）	74.5%§ （41/55例）	86.2% （50/58例）	92.7% （51/55例）
PASI100	0% （0/58例）	22.4% （13/58例）	32.7% （18/55例）	43.1% （25/58例）	41.8% （23/55例）
sPGA 0/1	10.3% （6/58例）	86.2% （50/58例）	92.7% （51/55例）	84.5% （49/58例）	94.5% （52/55例）
DLQI 0/1	5.2% （3/58例）	62.1% （36/58例）	58.2% （32/55例）	75.9% （44/58例）	80.0% （44/55例）

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。
§p<0.001　対プラセボ群（Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90のみ記載）

本試験では本剤75mg又は本剤150mgを投与された安全性評価対象167例中39例（23.4%）に副作用が認められた。本剤75mg群で85例中21例（24.7%）、本剤150mg群で82例中18例（22.0%）であった。主な副作用は、上咽頭炎が167例中7例（4.2%）、咽頭炎が167例中3例（1.8%）等であり、うち上咽頭炎が本剤75mg群では3例、本剤150mg群では4例、咽頭炎が本剤75mg群では2例、本剤150mg群では1例であった。

17.1.2 国際共同第Ⅲ相臨床試験（M16-008［1311.3］試験）

中等症から重症の尋常性乾癬患者（乾癬性関節炎患者を含む）（乾癬病変がBSAの10%以上、PASIスコアが12点以上及びsPGAスコアが3以上）を対象としたプラセボ及びウステキヌマブ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ、ウステキヌマブ（100kg以下：45mg、100kg超：90mg）又は本剤150mgを0週、4週、以降12週間隔に投与した際のPASI90、sPGA0/1及びPASI100達成率（16週）を下表に示す。

本剤150mg投与群の投与16週時のPASI90及びsPGA0/1達成率はプラセボに比べて有意に優れていた[8]。

	プラセボ	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団			
PASI90	4.9% （5/102例）	42.0% （42/100例）	75.3%§ （229/304例）
sPGA0/1	7.8% （8/102例）	63.0% （63/100例）	87.8%§ （267/304例）
PASI100	0% （0/102例）	12.0% （12/100例）	35.9% （109/304例）
日本人集団			
PASI90	0% （0/9例）	40.0% （4/10例）	77.4% （24/31例）
sPGA0/1	0% （0/9例）	90.0% （9/10例）	90.3% （28/31例）
PASI100	0% （0/9例）	0% （0/10例）	32.3% （10/31例）

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。
§p<0.001　対プラセボ群（Cochran-Mantel-Haenszel検定の結果は16週時のPASI90及びsPGA0/1のみ記載）

また、PASI90、sPGA0/1及びPASI100達成率（52週）を下表に示す。

	ウステキヌマブ	本剤150mg
全体集団		
PASI90	44.0% （44/100例）	81.9% （249/304例）
sPGA0/1	54.0% （54/100例）	86.2% （262/304例）
PASI100	21.0% （21/100例）	56.3% （171/304例）
日本人集団		
PASI90	20.0% （2/10例）	83.9% （26/31例）
sPGA0/1	50.0% （5/10例）	90.3% （28/31例）
PASI100	0% （0/10例）	64.5% （20/31例）

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。

本試験では本剤150mgを投与された安全性評価対象401例中71例（17.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、ウイルス性上気道感染12例（3.0%）、頭痛6例（1.5%）、注射部位紅斑6例（1.5%）等であった。

〈乾癬性関節炎〉

17.1.3 国際共同第Ⅱ相臨床試験（M16-002［1311.5］試験）

活動性乾癬性関節炎患者（5カ所以上の圧痛関節及び5カ所以上の腫脹関節を有する）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験でプラセボ、本剤150mgを0週、4週、16週に投与した際のACR20反応率（16週）を下表に示す。

	プラセボ	本剤150mg
ACR20	35.7% （15/42例）	61.9% （26/42例）

脱落例及び中止例を含む欠測値は、非反応として集計。

本試験では本剤150mgを投与された安全性評価対象123例中23例（18.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、ウイルス性上気道感染6例（4.9%）、注射部位紅斑3例（2.4%）であった。

〈膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験（M15-988［1311.39］試験）

膿疱性乾癬（膿疱を伴う紅斑面積がBSAの10%以上）又は乾癬性紅皮症（炎症性紅斑面積がBSAの80%以上）の日本人患者（膿疱性乾癬患者8例、乾癬性紅皮症患者9例）を対象にしたランダム化非盲検試験で、150mgを0週、4週、以降12週間隔に投与した。膿疱性乾癬患者全例で、16週時に日本皮膚科学会の膿疱性乾癬の合計スコアに基づいた臨床効果で「わずかに改善」以上を達成した（150mg群 4/4例）。乾癬性紅皮症患者全例で、16週時にCGI-GI（臨床全般印象-全般改善度）で「わずかに改善」以上を達成した（150mg群 4/4例）。また、150mg群のPASI90達成率（16週）は、膿疱性乾癬で75.0%（3/4例）、乾癬性紅皮症で100%（4/4例）であった。

膿疱性乾癬患者では、本剤75mg又は本剤150mgを投与された8例中3例（37.5%）に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性上気道感染、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が各8例中1例（12.5%）であり、いずれも本剤75mg群であった。乾癬性紅皮症患者では、本剤75mg又は本剤150mgを投与された9例中2例（22.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、ウイルス性気管支炎、血中ビリルビン増加が各9例中1例（11.1%）であり、いずれも本剤150mg群であった。

〈掌蹠膿疱症〉

＊17.1.5 国内第Ⅲ相臨床試験（M19-135試験）

中等症から重症の日本人掌蹠膿疱症患者（PPPASI[注1)]合計スコアが12以上及び手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験で、プラセボ又は本剤150mgを0週、4週、以降12週間隔に投与した。投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量（以下、PPPASIスコア変化量）及びPPPASIスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合（以下、PPPASI 50達成率）を下表に示す。本剤150mg投与群の投与16週時のPPPASIスコア変化量はプラセボに比べて有意に優れていた。本剤150mg投与群のPPPASI 50達成率は、16週後に41.0%（25/61例）、52週後に79.6%（43/54例）、68週後に87.0%（47/54例）であった。

注1）Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index

	16週	
	プラセボ	本剤150mg
PPPASIスコア変化量［平均値（SD）］	-8.48（10.44） （58例）	-12.07（10.34）[§] （60例）
PPPASI 50達成率	24.1% （14/58例）	41.0% （25/61例）

[§]$p<0.05$（対プラセボ群、mixed-effect model repeated measurement）

本試験では本剤150mgを投与された安全性評価対象119例中14例（11.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、腹痛、投与部位そう痒感、注射部位内出血、注射部位反応、アルコール性肝疾患、肝機能異常、結膜炎、膀胱炎、帯状疱疹、上咽頭炎、癜風、腟感染、膿疱性骨関節炎、下咽頭癌、上気道の炎症が各1例（0.8%）であった。

18．薬効薬理

18.1 作用機序

リサンキズマブは、インターロイキン（IL）-23に対するヒト化IgG1モノクローナル抗体であり、IL-23のp19サブユニットに結合し、IL-23の作用を中和する[9)-11)]。

18.2 *in vitro*中和作用

18.2.1 ヒトびまん性大細胞型リンパ腫由来ヒトBリンパ芽球細胞株において、リサンキズマブはSTAT3のIL-23依存的リン酸化を阻害した[10)]。

18.2.2 マウス脾細胞において、リサンキズマブはヒトIL-23刺激によるIL-17の産生誘導を抑制した[10)]。

18.3 *in vivo*中和作用

ヒトIL-23により誘導されるマウス耳介炎症モデルにおいて、リサンキズマブは耳介の腫脹及び耳組織中のIL-17及びIL-22の産生を抑制した[11)]。

19．有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リサンキズマブ（遺伝子組換え）
（Risankizumab（Genetical Recombination））［JAN］

分子量：約149,000

本　質：遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-23α（p19）サブユニット抗体の相補性決定部、ヒトフレームワーク部及びヒトIgG1の定常部からなり、H鎖237及び238番目のアミノ酸残基がそれぞれAlaに置換され、C末端のLysは除去されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。449個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約149,000）である。

20．取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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

〈スキリージ皮下注150mgシリンジ1mL〉

シリンジ×1本

〈スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL〉

シリンジ×1本

〈スキリージ皮下注150mgペン1mL〉

ペン×1本

23．主要文献

1）Kimball, A.B., et al.: Br. J. Dermatol. 2015; 173: 1183-1190
2）社内資料：健康成人における第Ⅰ相試験（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2）
3）社内資料：尋常性乾癬患者第Ⅱ/Ⅲ相試験、膿疱性乾癬又は乾癬性紅皮症患者第Ⅲ相試験（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.2）
4）社内資料：掌蹠膿疱症患者第Ⅲ相試験（2023年5月25日承認、CTD2.7.2.2）
5）社内資料：母集団薬物動態解析報告書（2019年3月26日承認、CTD2.7.2.3）

6)社内資料：CYP基質薬物との相互作用試験（2019年3月26日承認、CTD 2.7.2.1）
7)社内資料：生物学的同等性試験（2021年9月22日承認、CTD 2.7.1.2）
8)Gordon，K.B.，et al.: Lancet 2018; 392: 650-661
9)社内資料：IL-23に対する結合親和性（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2）
10)社内資料：*in vitro*中和作用（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.1）
11)社内資料：*in vivo*中和作用（2019年3月26日承認、CTD2.6.2.2）

24．文献請求先及び問い合わせ先

アッヴィ合同会社　くすり相談室
〒108-0023　東京都港区芝浦3-1-21
フリーダイヤル　0120-587-874

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

アッヴィ合同会社
東京都港区芝浦3-1-21

HN
＊＊2025年1月改訂（第4版）
＊2024年5月改訂
貯　　法：2～8℃で保存すること
有効期間：24ヵ月

日本標準商品分類番号
873999

ヒト型抗ヒトIL-23p19モノクローナル抗体製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

グセルクマブ（遺伝子組換え）製剤

トレムフィア®皮下注100mgシリンジ

Tremfya® Subcutaneous Injection
※注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	23000AMX00446000
販売開始	2018年5月

＊ **1．警告**
〈効能共通〉
1.1 本剤は結核等の感染症を含む緊急時に十分に対応できる医療施設において、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで、本剤による治療の有益性が危険性を上回ると判断される患者のみに使用すること。本剤は感染症のリスクを増大させる可能性があり、また結核の既往歴を有する患者では結核を活動化させる可能性がある。また、本剤との関連性は明らかではないが、悪性腫瘍の発現が報告されている。治療開始に先立ち、本剤が疾病を完治させる薬剤でないことも含め、本剤の有効性及び危険性を患者に十分説明し、患者が理解したことを確認した上で治療を開始すること。［2.1、2.2、8.1、8.2、8.5、9.1.1、9.1.2、11.1.1、15.1.3参照］
1.2 重篤な感染症
ウイルス、細菌及び真菌等による重篤な感染症が報告されているため、十分な観察を行うなど感染症の発症に注意し、本剤投与後に感染の徴候又は症状があらわれた場合には、直ちに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［2.1、8.1、9.1.1、11.1.1参照］
〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
1.3 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）の適用を十分に勘案すること。
〈掌蹠膿疱症〉
1.4 本剤の治療を開始する前に、光線療法を含む既存の療法の適用を十分に勘案すること。

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 重篤な感染症の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、1.2、8.1、11.1.1参照］
2.2 活動性結核の患者［症状を悪化させるおそれがある。］［1.1、8.2参照］
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	トレムフィア皮下注100mgシリンジ
有効成分	（1シリンジ1.0mL中） グセルクマブ（遺伝子組換え）100mg含有
添加剤	精製白糖79mg、L-ヒスチジン0.6mg、L-ヒスチジン塩酸塩水和物1.5mg、ポリソルベート80 0.5mg

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

3.2 製剤の性状

色・性状	無色～淡黄色の澄明な液
pH	5.4～6.1
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

＊4．効能又は効果
既存治療で効果不十分な下記疾患
尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、掌蹠膿疱症

＊5．効能又は効果に関連する注意
〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、又は乾癬性紅皮症患者に投与すること。
・光線療法を含む既存の全身療法（生物製剤を除く）で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者。
・難治性の皮疹、関節症状又は膿疱を有する患者。
〈掌蹠膿疱症〉
5.2 中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与すること。

6．用法及び用量
通常、成人にはグセルクマブ（遺伝子組換え）として、1回100mgを初回、4週後、以降8週間隔で皮下投与する。

＊7．用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 本剤と他の生物製剤の併用について安全性及び有効性は確立していないので併用を避けること。
〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉
7.2 本剤の治療反応は、通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。
〈掌蹠膿疱症〉
7.3 本剤の治療反応は、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
8.1 本剤は感染のリスクを増大させる可能性がある。そのため本剤の投与に際しては、十分な観察を行い、感染症の発症や増悪に注意すること。感染症の徴候又は症状があらわれた場合には、速やかに担当医に連絡するよう患者を指導すること。［1.1、1.2、2.1、9.1.1、11.1.1参照］
8.2 本剤投与に先立って結核に関する十分な問診及び胸部X線検査に加え、インターフェロン-γ遊離試験又はツベルクリン反応検査を行い、適宜胸部CT検査等を行うことにより、結核感染の有無を確認すること。また、本剤投与中も、胸部X線検査等の適切な検査を定期的に行うなど結核症の発現には十分に注意し、結核を疑う症状（持続する咳、体重減少、発熱等）が発現した場合には速やかに担当医に連絡するよう患者に指導すること。なお、結核の活動性が確認された場合は結核の治療を優先し、本剤を投与しないこと。［1.1、2.2、9.1.2参照］
8.3 本剤投与中は、生ワクチン接種による感染症発現のリスクを否定できないため、生ワクチン接種は行わないこと。
8.4 他の生物製剤から変更する場合は、感染症の徴候について患者の状態を十分に観察すること。
8.5 臨床試験において皮膚及び皮膚以外の悪性腫瘍の発現が報告されている。本剤との因果関係は明確ではないが、悪性腫瘍の発現には注意すること。［1.1、15.1.3参照］

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（重篤な感染症を除く）の患者又は感染症が疑われる患者
感染症が悪化するおそれがある。［1.1、1.2、8.1、11.1.1参照］
9.1.2 結核の既往歴を有する患者又は結核感染が疑われる患者
(1) 結核の既往歴を有する患者では、結核を活動化させるおそれがある。［1.1、8.2参照］
(2) 結核の既往歴を有する場合又は結核感染が疑われる場合には、結核の診療経験がある医師に相談すること。下記のいずれかの患者には、原則として抗結核薬を投与した上で、本剤を投与すること。［1.1、8.2参照］

・胸部画像検査で陳旧性結核に合致するか推定される陰影を有する患者
・結核の治療歴（肺外結核を含む）を有する患者
・インターフェロン-γ遊離試験やツベルクリン反応検査等の検査により、既感染が強く疑われる患者
・結核患者との濃厚接触歴を有する患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。本剤はカニクイザルにおいて胎児への移行が報告されているが、胚・胎児毒性及び催奇形性は認められていない。

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中への移行は不明である。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

感染症等の副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。一般に生理機能が低下している。

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（頻度不明）

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。重篤な感染症が発症した場合には、感染症が消失するまで本剤を投与しないこと。[1.1、1.2、2.1、8.1、9.1.1参照]

11.1.2 重篤な過敏症（頻度不明）

アナフィラキシー（血管浮腫、蕁麻疹、発疹等）等の重篤な過敏症があらわれることがある。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症		気道感染、白癬感染	胃腸炎、単純ヘルペス
神経系障害			頭痛
胃腸障害			下痢
筋骨格系及び結合組織障害		関節痛	
全身障害及び投与局所様態	注射部位反応		
臨床検査			好中球数減少、トランスアミナーゼ上昇

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与前の注意

14.1.1 投与前に冷蔵庫から取り出し室温に戻しておくことが望ましい。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 皮膚が敏感な部位、傷、発赤、硬結がある部位、病変部位には注射しないこと。

14.2.2 投与は、上腕部、腹部又は大腿部を選ぶこと。同一箇所へ繰り返し注射することは避けること。

14.2.3 本剤は1回使用の製剤であり、再使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 局面型皮疹を有する乾癬患者における国内第Ⅲ相臨床試験（CNTO1959PSO3004）では、本剤を投与した180例中13例（7.2%）が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で1例（1/180例、0.6%）に中和抗体が認められた。膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者における国内第Ⅲ相臨床試験（CNTO1959PSO3005）では本剤を投与した21例中に抗グセルクマブ抗体陽性は認められなかった。また、掌蹠膿疱症患者における国内第Ⅲ相臨床試験（CNTO1959PPP3001）では、本剤を投与した156例中4例（2.6%）が52週までに抗グセルクマブ抗体陽性となった。この症例に中和抗体は認められなかった。
局面型皮疹を有する乾癬患者における海外臨床試験では、1734例中104例（6.0%）が抗グセルクマブ抗体陽性となり、その中で7例（7/1734例、0.4%）に中和抗体が認められた。

15.1.2 免疫抑制剤又は光線療法と併用した場合の安全性及び有効性は確立していない。

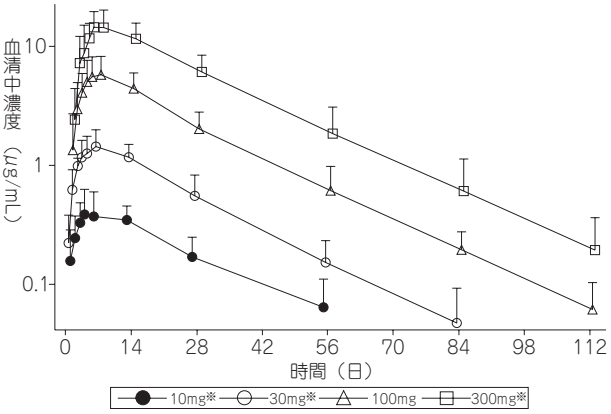
15.1.3 乾癬患者を対象とした国内二重盲検比較試験の結果、本剤投与群180例（161人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.62/100人年（1/180例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は認められなかった。
乾癬患者を対象とした海外臨床試験の48週までの併合解析の結果（本剤投与例数1367例、1019人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.29/100人年（3/1367例）であった。併合解析での悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、一般人口で予測される発現率と同様であった［標準化発生比：0.68（95%信頼区間：0.14, 2.00）］。非黒色腫皮膚癌の発現率は、0.59/100人年（6/1367例）であった。
掌蹠膿疱症患者を対象とした国内臨床試験の52週までの結果（本剤投与例数157例、135人年）において、悪性腫瘍（非黒色腫皮膚癌を除く）の発現率は、0.74/100人年（1/157例）であった。非黒色腫皮膚癌の発現は、認められなかった。[1.1、8.5参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤10※、30※、100又は300mg※を単回皮下投与したとき、血清中グセルクマブ濃度は投与約4～6日後に最高血清中濃度に達し、約16～18日の消失半減期で低下した。[1)]



局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの血清中グセルクマブ濃度推移（平均値＋SD、各群4～5例）

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者に本剤を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（平均値（SD））

用量	10mg※（5例）	30mg※（5例）	100mg（5例）	300mg※（5例）
C_{max}（μg/mL）	0.46（0.19）	1.52（0.56）	6.14（2.29）	15.08（5.15）
t_{max}（day）	4.02（2.97；13.99）	5.93（3.07；6.23）	6.02（3.88；13.88）	6.03（3.98；13.89）
AUC_{∞}（μg・day/mL）	14.0（7.8）[a]	40.8（15.8）	159.9（65.2）	427.1（156.7）[b]
$t_{1/2}$（day）	16.4（6.8）[a]	16.0（5.2）	17.6（3.1）	15.6（3.0）[b]

t_{max}：中央値（範囲）
a：3例
b：4例
※本剤の承認用量は1回100mgである。

16.1.2 反復投与

局面型皮疹を有する日本人乾癬患者[2)]、日本人膿疱性乾癬患者[3)]又は乾癬性紅皮症患者[3)]及び日本人掌蹠膿疱症患者[4)]に本剤50mg※、100mg又は200mg※を0、4週及びその後8週間隔で反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度は下表のとおりであった。

日本人乾癬患者又は掌蹠膿疱症患者における投与52週時の血清中グセルクマブのトラフ濃度（平均値（SD））

	局面型皮疹を有する乾癬患者		膿疱性乾癬患者又は乾癬性紅皮症患者		掌蹠膿疱症患者	
用量	50mg※（60例）	100mg（61例）	50mg※（12例）	100mg[a]（6例）	100mg（45例）	200mg※（44例）
血清中濃度［μg/mL］	0.60（0.37）	1.13（0.71）	0.53（0.29）	0.79（0.62）	1.08（0.74）	2.76（1.96）

a：本剤50mgを0、4週及びその後8週間隔で反復皮下投与し、20週から100mgを8週間隔で反復皮下投与した
※本剤の承認用量は1回100mgである。

16.2 吸収
外国人健康成人に、本剤100mgを単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは49%であった[5]。

16.7 薬物相互作用
局面型皮疹を有する外国人乾癬患者において、ミダゾラム［CYP3A4基質］、ワルファリン［CYP2C9基質］、オメプラゾール［CYP2C19基質］、デキストロメトルファン［CYP2D6基質］及びカフェイン［CYP1A2基質］）を本剤200mg※単回皮下投与と併用した結果、これら基質薬の曝露量に明らかな変動は認められなかった。[6]
※本剤の承認用量は1回100mgである。

17．臨床成績
＊17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症〉

17.1.1 国内二重盲検比較試験［局面型皮疹を有する乾癬患者（乾癬性関節炎患者を含む）］
中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者（PASI[注1]スコアが12以上、IGA[注2]スコアが3以上、かつ局面型皮疹がBSA[注3]の10%以上）192例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤50※又は100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与16週後及び52週後のPASIスコアがベースラインから75%以上、90%以上、100%改善した患者の割合（以下、それぞれPASI 75、PASI 90、PASI 100）、IGAスコア「0」、「0又は1」を達成した患者の割合（以下、それぞれIGA 0、IGA 0/1）を下表に示す。16週後のPASI 90及びIGA 0/1は、本剤投与群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった。また、CASPAR[注4]に基づいて乾癬性関節炎と診断され、ACR基準評価[注5]がベースラインから20%以上改善した患者の割合（以下、ACR 20）は、16週後でプラセボ群0%（0/10例）、100mg群30.0%（3/10例）、52週後で100mg群20.0%（2/10例）であった。[2]
注1）Psoriasis Area and Severity Index
注2）Investigator' s Global Assessment
注3）Body Surface Area
注4）Classification criteria for Psoriatic Arthritis
注5）米国リウマチ学会が定義する関節症状の評価基準
※本剤の承認用量は1回100mgである。

投与16、52週後のPASI及びIGA

	投与16週後		投与52週後
	プラセボ	本剤100mg	本剤100mg
PASI 75	6.3% （4/64例）	84.1% （53/63例）	90.5% （57/63例）
PASI 90	0% （0/64例）	69.8%[a] （44/63例）	77.8% （49/63例）
PASI 100	0% （0/64例）	27.0% （17/63例）	47.6% （30/63例）
IGA 0/1	7.8% （5/64例）	88.9%[a] （56/63例）	90.5% （57/63例）
IGA 0	0% （0/64例）	44.4% （28/63例）	58.7% （37/63例）

a：p<0.001、対プラセボ群、Fisherの正確検定

副作用発現頻度（100mg投与例）は、29.2%（26/89例）であった。主な副作用は、注射部位紅斑が6.7%（6例）と上気道感染4例（4.5%）であった。

17.1.2 国内非盲検試験（膿疱性乾癬患者及び乾癬性紅皮症患者）
膿疱性乾癬患者10例及び乾癬性紅皮症患者11例を対象とした非盲検試験を実施した。本剤50mg※を0及び4週、その後8週間隔で皮下投与し、20週以降に効果不十分と判定された場合に100mgへの増量を可能とした。投与16週後に本剤による治療が奏効（CGI[注]スコア「1、2又は3」）した患者の割合（以下、奏効率）は、膿疱性乾癬患者77.8%（7/9例）、乾癬性紅皮症患者90.9%（10/11例）であった。投与52週後の奏効率は膿疱性乾癬患者100%（8/8例）、乾癬性紅皮症患者100%（10/10例）であった。[3]
注）Clinical Global Impression
※本剤の承認用量は1回100mgである。
副作用発現頻度は、9.5%（2/21例）であった。主な副作用は、白癬感染症1例（4.8%）であった。

17.1.3 海外二重盲検比較試験（活動性乾癬性関節炎患者）
活動性乾癬性関節炎患者（CASPARに合致し、関節圧痛及び関節腫脹がそれぞれ3つ以上かつC反応性たん白が0.3mg/dL以上）149例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。本剤100mgを0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与24週後のACR 20は、本剤100mg群58.0%（58/100例）であり、プラセボ群18.4%（9/49例）と比較して高い割合を示した。[7]
副作用発現頻度は、10.9%（14/129例）であった。主な副作用は、単純ヘルペス1例（0.8%）、上気道感染1例（0.8%）、下痢1例（0.8%）であった。

〈掌蹠膿疱症〉

17.1.4 国内二重盲検比較試験
掌蹠膿疱症患者（PPPASI[注1]合計スコアが12以上、かつ手掌又は足底上の膿疱・小水疱のPPPASI重症度スコアが2以上）159例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験を実施した。プラセボ、本剤100又は200mg※を0及び4週、その後8週間隔で皮下投与した。投与16週後のPPPASI合計スコアのベースラインからの変化量（以下、PPPASIスコア変化量）、PPPASIスコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合（以下、PPPASI 50）、PPSI[注2]合計スコアのベースラインからの変化量（以下、PPSIスコア変化量）を下表に示す。16週後のPPPASIスコア評価において、本剤投与群でプラセボ群に比して統計学的に有意な改善が認められた。
本剤100mg群でのPPPASI 50は、16週後に57.4%（31/54例）、52週後に83.3%（45/54例）であった。[4]
注1）Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index
注2）Palmoplantar Pustulosis Severity Index
※本剤の承認用量は1回100mgである。

投与16週後のPPPASI及びPPSI

	プラセボ （53例）	本剤100mg （54例）
PPPASIスコア変化量 ［平均値（SD）］	−7.79（10.596）	−15.08（11.252）[a]
PPPASI 50	34.0% （18/53例）	57.4% （31/54例）
PPSIスコア変化量 ［平均値（SD）］	−2.0（2.41）	−3.9（2.94）

a：p<0.001（対プラセボ群、mixed-model for repeated measures）

副作用発現頻度（100mg投与例）は、79例中25例（31.6%）であった。主な副作用は、注射部位紅斑6例（7.6%）、白癬感染4例（5.1%）、上気道感染2例（2.5%）であった。

18．薬効薬理
18.1 作用機序
In vitro 試験において、本剤はヒトインターロイキン（IL）-23を構成するp19サブユニットに、高い特異性及び親和性で結合し[8]IL-12Rβ1及びIL-23Rで構成されるIL-23受容体複合体へのIL-23の結合を阻害した[9]。

18.2 薬理作用
In vitro 試験において、IL-23によって活性化されるナチュラルキラー細胞及びヘルパーT細胞などの免疫担当細胞の細胞内シグナル伝達並びにIL-17A、IL-17F及びIL-22の分泌を抑制した[9]。

19．有効成分に関する理化学的知見
一般的名称：グセルクマブ（遺伝子組換え）
［Guselkumab（Genetical Recombination）］
分子式：H鎖　$C_{2207}H_{3394}N_{574}O_{669}S_{16}$
L鎖　$C_{1000}H_{1557}N_{267}O_{329}S_5$
分子量：約146,000
本　質：ヒトインターロイキン-23に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体である。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び217個のアミノ酸残基からなるL鎖（λ鎖）2本で構成される糖タンパク質である。

20．取扱い上の注意
20.1 激しく振盪しないこと。
20.2 本剤は遮光保存する必要があるため、使用直前に外箱から取り出すこと。
20.3 凍結しないこと。

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
1.0mL［1シリンジ］

23．主要文献

1）社内資料：CNTO1959PSO1002試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.4）
2）社内資料：CNTO1959PSO3004試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.7）
3）社内資料：CNTO1959PSO3005試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.11）
4）社内資料：CNTO1959PPP3001試験（2018年11月21日承認）
5）社内資料：CNTO1959NAP1001試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.2）
6）社内資料：CNTO1959PSO1003試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.14）
7）社内資料：CNTO1959PSA2001試験（2018年3月23日承認、CTD2.7.6.6）
8）社内資料：グセルクマブのヒトIL-23への結合親和性（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2）
9）社内資料：ヒトIL-23の中和を介したグセルクマブの作用機序及び機能（2018年3月23日承認、CTD2.6.2.2）

＊＊24．文献請求先及び問い合わせ先

ヤンセンファーマ株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
www.janssenpro.jp

＊＊26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元（輸入）

ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

＊2023年4月改訂（第2版）
2020年10月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
872691

尋常性乾癬等　角化症治療剤

マキサカルシトール 製剤

オキサロール®軟膏25μg/g
Oxarol® Ointment

オキサロール®ローション25μg/g
Oxarol® Lotion

劇薬
処方箋医薬品注）

	軟膏	ローション
承認番号	21800AMX10386000	21900AMX00607000
販売開始	2001年10月	2007年6月

貯　　法：室温保存
有効期間：軟膏 36箇月
ローション 24箇月

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）
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	オキサロール 軟膏25μg/g	オキサロール ローション25μg/g
有効成分	1g中　マキサカルシトール　25μg	
添加剤	無水エタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、白色ワセリン	無水エタノール、中鎖脂肪酸トリグリセリド、モノステアリン酸バチル、モノステアリン酸ポリオキシエチレングリセリン、ジブチルヒドロキシトルエン、L-アルギニン、1,3-ブチレングリコール、カルボキシビニルポリマー、ジイソプロパノールアミン

3.2 製剤の性状

販売名	オキサロール 軟膏25μg/g	オキサロール ローション25μg/g
性状	白色半透明の軟膏剤	白色のローション剤

4. 効能・効果
尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症

6. 用法・用量
通常1日2回適量を患部に塗擦する。なお、症状により適宜回数を減じる。

7. 用法・用量に関連する注意
7.1 1日の使用量はマキサカルシトールとして250μg（マキサカルシトール外用製剤として10g）までとする。
7.2 本剤は、通常、使用後6週目までに効果が認められているので、治療にあたっては経過を十分に観察し、症状の改善がみられない場合には、漫然と使用を継続しないこと。

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤は活性型ビタミンD_3誘導体製剤であり、血中カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症に伴い、急性腎障害の報告があるため、本剤の使用に際しては、血中カルシウム値及び腎機能（血中クレアチニン、BUN等）の検査を定期的（開始2～4週後に1回、その後は適宜）に行うこと。なお、正常域を超えた場合には減量又は使用を中止すること。[9.1.1、9.2、11.1.1、11.1.2参照]
8.2 皮疹が広範囲にある場合や、皮疹重症度が高く、皮膚のバリア機能が低下して本剤の経皮吸収が増加する可能性のある患者では、高カルシウム血症が発現しやすく、急性腎障害に至る可能性もあるため、本剤を少量から使用開始し、観察を十分に行い、血中カルシウム値及び腎機能の検査を定期的に行うこと。[9.1.1、9.2、11.1.1、11.1.2参照]
8.3 本剤の密封療法（ODT）における安全性は確立していない。

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 高カルシウム血症及びそのおそれのある患者
本剤の使用によりさらに血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]
9.2 腎機能障害患者
血中カルシウム値を上昇させるおそれがある。[8.1、8.2、11.1.1、11.1.2参照]
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には使用しないことが望ましい。動物実験（ラット）では胎盤を通じて胎児へ移行することが認められている。
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。周産期及び授乳期の静脈内投与試験（ラット）において、1.1μg/kg/日投与で出生児に体重増加抑制がみられた。また、分娩後哺乳中のラットに静脈内投与したとき、乳汁中への移行を示唆する報告がある。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
使用が過度にならないように注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用
＊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
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール カルシポトリオール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	相加作用
＊PTH製剤 テリパラチド アバロパラチド酢酸塩		
カルシウム製剤 乳酸カルシウム水和物 炭酸カルシウム 等		本剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。

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使用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 高カルシウム血症(頻度不明)

高カルシウム血症及び高カルシウム血症によると考えられる臨床症状(口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔吐、腹痛、筋力低下等)があらわれることがある。異常が認められた場合には使用を中止し、血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。[8.1、8.2、9.1.1、9.2参照]

11.1.2 急性腎障害(頻度不明)

血中カルシウム増加を伴った急性腎障害があらわれることがあるので、血中カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。[8.1、8.2、9.1.1、9.2参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明
皮膚	そう痒、皮膚刺激、紅斑、皮膚剥脱	発疹、湿疹、接触皮膚炎、水疱、腫脹、疼痛、毛包炎、色素沈着、びらん、浮腫、熱感	
腎臓		尿中蛋白陽性、血中クレアチニン増加、増殖性糸球体腎炎	尿路結石、BUN増加
代謝	血中カルシウム増加	血中リン増加、Al-P増加、CK増加、尿中ブドウ糖陽性、血中アルブミン減少、血中カリウム減少	
消化器		口渇、食欲不振、びらん性胃炎	
肝臓		γ-GTP増加、AST増加、ALT増加、血中ビリルビン増加、尿中ウロビリン陽性	
血液		白血球数減少、白血球数増加、血小板数減少	
筋・骨格系		背部痛	

13. 過量投与

13.1 症状

高カルシウム血症が発現する可能性がある。高カルシウム血症の主な症状は、口渇、倦怠感、脱力感、食欲不振、嘔気、嘔吐、腹部膨満感、腹痛、頭痛、めまい、筋肉痛、筋力低下等である。[14.1参照]

13.2 処置

直ちに使用を中止すること。血中カルシウム値、尿中カルシウム値等の生化学的検査を行い、必要に応じて輸液等の処置を行うこと。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

誤用(内服等)防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手のとどかない所に保管させること。万一、誤って内服した場合には、高カルシウム血症等の全身性の副作用があらわれることがあるので、医療機関を受診するなど、適切な処置を受けるよう指導すること。[13.1参照]

14.2 薬剤使用時の注意

14.2.1 使用部位

(1)本剤は患部にのみ使用し、正常皮膚部位には使用しないこと。

(2)皮膚以外の部位(眼、粘膜)には使用しないこと。

14.2.2 使用時

本剤に触れた手で傷口等に触れないように注意すること。

14.2.3 使用後

本剤塗擦後は手をよく洗うこと。

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 光苛酷試験において、本剤は紫外線(太陽光線を含む)により分解された。

15.2.2 がん原性試験においてラット(F344/DuCrj)に1日1回24カ月間経皮投与した結果、副腎において褐色細胞腫の発生頻度が増加した。一部、副腎被膜への浸潤を示す例が認められたが、副腎近隣組織への浸潤や遠隔転移を示すものはなかった。また、マウスでは1日1回18カ月間経皮投与で発がん性は認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 尋常性乾癬患者126例にマキサカルシトール軟膏(マキサカルシトールとして25μg/g)1回適量(7gまで)を1日2回26週間塗擦したところ[注1)]、24例に血清中マキサカルシトール(50.4～744.0pg/mL)を検出したが、他は検出限界(50pg/mL)以下であった[1)]。

16.1.2 尋常性乾癬患者4例にマキサカルシトール軟膏(マキサカルシトールとして50μg/g[注2)])4gを1日1回3日間塗擦したところ、得られたパラメータは次のとおりであった[2)](外国人データ)。

表　薬物動態学的パラメータ

	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC (pg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1日目	3.0	591±285	4177±2369.1	3.9
3日目	3.5	475±188	2452±1218	2.2

平均±標準偏差

16.2 吸収

健康成人男子12例に同一被験者の左前腕内側部にマキサカルシトール軟膏及びマキサカルシトールローションを塗布(38mg)し、塗布8時間後(定常状態)における角質内薬物濃度を測定した。その結果、軟膏及びローションの角質内薬物濃度は、それぞれ11.1±3.4μg/g及び11.2±3.1μg/gであった[3)]。

16.4 代謝

ラット腎ミトコンドリアを用いた代謝試験[4)]において、マキサカルシトールは活性型ビタミンD_3の代謝酵素であるCYP24により代謝されると考えられた(*in vitro*)。ヒトP450発現系を用いた代謝試験[4)]において、マキサカルシトールはCYP3A4によって代謝された(*in vitro*)。

16.5 排泄

尋常性乾癬患者4例に[^{3}H]マキサカルシトールを用いた試験[2)]では、塗擦6時間後に拭き取った軟膏中に42.6%の放射能が検出され、また、塗擦168時間までに排泄された放射能は、尿中に投与量の15.2%、糞中に11.4%であった。血清中には未変化体及びO-脱アルキル体が認められたが、尿及び糞中には未変化体は認められなかった(外国人データ)。

注1)本剤の1日最大使用量は10gである。

注2)本剤の承認規格は25μg/g軟膏である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈尋常性乾癬〉

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験(軟膏の左右比較試験)

尋常性乾癬患者79例を対象にマキサカルシトール軟膏を1日2回適量(片側の1回最高量1g)[注)]、8週間連日外用した左右比較試験[5)]において有効性が認められた。

安全性解析対象例75例において、局所性の副作用は4例(5.3%)に5件認められた。副作用の内訳は、そう痒3件(4.0%)、刺激感、発赤各1件(1.3%)であった。全身性の副作用は2例(2.7%)にγ-GTP上昇が認められた。

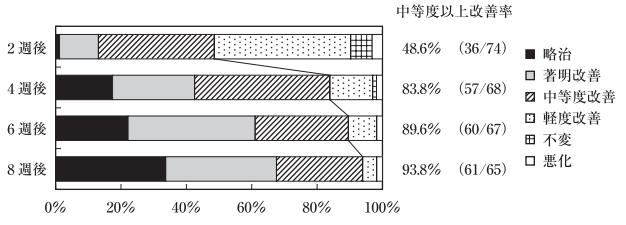


図　第Ⅲ相左右比較試験全般改善度推移

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験(軟膏の長期外用試験、長期外用継続試験)

尋常性乾癬患者128例を対象にマキサカルシトール軟膏を1日2回(1回も可)、適量(1回最高量7g)[注)]、26週間連日外用した長期外用試験[6)]において、外用開始後から速やかな治療効果を認め、長期間その効果が維持されたことより、有用性が認められた。

安全性解析対象例127例において、局所性の副作用は16例(12.6%)に18件認められた。主な副作用は、刺激感、そう痒各5件(3.9%)、鱗屑、発赤各2件(1.6%)等であった。全身性の副作用は14例(11.0%)に18件認められた。主な副作用は、血清カルシウム上昇7件(5.5%)、γ-GTP上昇3件(2.4%)、ALT上昇2件(1.6%)等であった。

また、長期外用試験完了例で継続同意が得られた46例を対象に、長期外用試験終了後さらに26週間連日外用した長期外用継続試験[7]においても、効果の継続が確認された。

安全性解析対象例46例において、局所性の副作用は3例(6.5%)に5件認められた。副作用の内訳は、鱗屑が2件(4.3%)、そう痒、発赤、刺激感が各1件(2.2%)であった。全身性の副作用は9例(19.6%)に11件認められた。主な副作用は、血清カルシウム上昇4件(8.7%)、骨型ALP上昇2件(4.3%)等であった。

17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験(ローションの剤形追加時)

尋常性乾癬患者を対象にローション又は軟膏を1日2回適量(ローション又は軟膏として1日10gまで)、8週間塗擦した比較臨床試験[8]における全般改善度は次のとおりであった。

ローション群の安全性解析対象例86例において、副作用は10例(11.6%)に15件認められた。主な副作用は、投与部位刺激感3件、皮膚剥脱3件、湿疹2件等であった。

表　全般改善度(「中等度改善」以上又は「略治」)

	被髪頭部(%)	体幹部、上肢又は下肢(%)
ローション	95.2%(79/83)	89.2%(74/83)
軟膏(対照)	98.8%(79/80)	96.3%(77/80)

〈魚鱗癬群、掌蹠角化症〉

17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験(軟膏の一般臨床試験)

魚鱗癬群患者21例、掌蹠角化症患者29例を対象にマキサカルシトール軟膏を1日2回(1回も可)、適量(1回最高量7g)[注]、8週間連日外用した一般臨床試験[9]における全般改善度は、「著明改善」以上の部位数が魚鱗癬群61.9%(13/21例)、掌蹠角化症28.6%(8/28例)であり、「中等度改善」以上の部位数が魚鱗癬群81.0%(17/21例)、掌蹠角化症67.9%(19/28例)であった。

局所性の副作用は、魚鱗癬群患者では安全性解析対象例21例において1例(4.8%)に2件認められ、副作用の内訳はそう痒、発赤が各1件(4.8%)であった。掌蹠角化症患者では安全性解析対象例29例において5例(17.2%)に8件認められ、主な副作用はそう痒3件(10.3%)、刺激感2件(6.9%)等であった。全身性の副作用は、魚鱗癬群患者では2例(9.5%)に3件認められ、副作用の内訳はAST上昇、血清アルブミン低下、尿蛋白陽性が各1件(4.8%)であった。掌蹠角化症患者では1例(3.4%)に2件認められ、副作用の内訳はウロビリノゲン陽性、尿蛋白陽性が各1件(3.4%)であった。

〈掌蹠膿疱症〉

17.1.5 国内第Ⅲ相臨床試験(軟膏の比較臨床試験)

中等症以上の掌蹠膿疱症患者を対象に1日2回、適量(軟膏として1日10gまで)、8週間塗擦した比較臨床試験[10]において、軟膏投与群(94例)の最終評価時の皮膚所見合計スコア変化量は-3.7であり、プラセボ投与群(93例)の-1.9に比し、有意なスコアの低下が認められた($p<0.0001$)。

安全性解析対象例188例において、副作用は軟膏投与群では95例中11例(11.6%)に認められた。軟膏投与群の中止に至った重要な副作用は適用部位腫脹、適用部位刺激感各1件(1.1%)であった。

注)本剤の1日最大使用量は10gである。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ビタミンD受容体に結合し、表皮角化細胞に対する分化誘導作用や異常増殖抑制作用、IL-6の分泌抑制作用を示すことにより、尋常性乾癬に対して有効性を発揮する[11)~15)]。

18.2 受容体親和性

マキサカルシトールは、ヒト表皮角化細胞のビタミンD受容体に対して親和性を示した[16](*in vitro*)。また、ヒト・ビタミンD結合蛋白との親和性はカルシトリオールより低く[17]、表皮角化細胞の細胞核内により多く移行することが認められた[18](*in vitro*)。

18.3 表皮角化細胞に対する増殖抑制作用

マキサカルシトールは、ヒト表皮角化細胞の増殖を抑制した[11](*in vitro*)。さらに、尋常性乾癬患者の皮膚を用いた器官培養系においても、表皮角化細胞の増殖を抑制し、表皮肥厚を改善した[12](*in vitro*)。また、尋常性乾癬患者への外用により表皮におけるDNA合成ならびに核分裂を低下させ、細胞増殖の異常亢進を抑制することが示唆された[13]。

18.4 表皮角化細胞に対する分化誘導作用

マキサカルシトールは、表皮角化細胞の分化マーカーであるインボルクリンmRNAの発現を促進した[14](*in vitro*)。また、尋常性乾癬患者への外用により、有棘層より上位で発現する分化型ケラチンを増加させるとともに表皮細胞分化マーカーであるロリクリンの発現を誘導した[13]。

18.5 サイトカイン、リンパ球等に対する作用

マキサカルシトールは、IL-1α刺激によるヒト表皮角化細胞のIL-6の分泌を濃度依存的に抑制し、サクシニル・コンカナバリンAで刺激したマウスの脾臓リンパ球の増殖を濃度依存的に抑制した[15](*in vitro*)。また、尋常性乾癬患者への外用により多形核白血球やTリンパ球等の炎症細胞の浸潤を減少させた[13]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：マキサカルシトール(Maxacalcitol)(JAN)

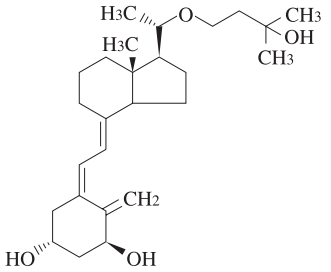
化　学　名：(+)-(5*Z*,7*E*)-(1*S*,3*R*,20*S*)-20-(3-Hydroxy-3-methylbutyloxy)-9,10-secopregna-5,7,10(19)-triene-1,3-diol

分　子　式：$C_{26}H_{42}O_4$

分　子　量：418.61

性　　状：白色の結晶性の粉末である。
メタノールに極めて溶けやすく、エタノール(99.5)に溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



22. 包装

〈オキサロール軟膏〉

チューブ：10g×1、10g×10

〈オキサロールローション〉

ボトル：10g×1、10g×10

23. 主要文献

1) 社内資料：尋常性乾癬患者における血清中薬物濃度[11111111-2430]
2) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした第Ⅰ相臨床試験[11111111-2421]
3) Umemura K., et al.：Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 46(6): 289-294[11111111-2453]
4) 社内資料：薬物相互作用試験(*in vitro*)[11111111-2423]
5) OCT 軟膏研究会：医学のあゆみ 2000; 194(11): 887-904[11111111-2410]
6) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした長期外用試験[11111111-2422]
7) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした長期外用継続試験[11111111-2424]
8) 中川秀己ら：臨床皮膚科 2007; 61(10): 771-779[11111111-2448]
9) 社内資料：角化異常症患者を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験[11111111-2419]
10) 社内資料：掌蹠膿疱症患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(2008年11月25日承認、CTD2.7.6.(3))[11111111-2455]
11) 社内資料：薬理作用試験(ケラチノサイトの増殖抑制)[11111111-2425]
12) Kondo S., et al.：Arch. Dermatol. Res. 2000; 292(11): 550-555[11111111-2418]
13) 社内資料：尋常性乾癬患者を対象とした臨床薬理試験[11111111-2426]
14) 社内資料：薬理作用試験(ケラチノサイトの分化促進)[11111111-2416]
15) Komine M., et al.：Arch. Dermatol. Res. 1999; 291(9): 500-506[11111111-2417]
16) 社内資料：薬理作用試験(ビタミンD受容体に対する親和性)[11111111-2428]
17) 社内資料：薬理作用試験(ビタミンD結合蛋白に対する結合能)[11111111-2427]
18) 社内資料：薬理作用試験(ケラチノサイト核内への移行)[11111111-2429]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

マルホ株式会社　製品情報センター
〒531-0071 大阪市北区中津1-11-1
TEL：0120-12-2834

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

maruho マルホ株式会社
大阪市北区中津1-5-22

Ⓡ登録商標

E01
0000204010

2020年10月改訂（第1版）

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
872646

	アンテベート軟膏0.05%	アンテベートクリーム0.05%	アンテベートローション0.05%
承認番号	22000AMX02257000	22000AMX02254000	21300AMZ00039000
販売開始	1993年11月	1993年11月	2002年7月

外用副腎皮質ホルモン剤
ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル
（Betamethasone Butyrate Propionate）製剤

劇薬

アンテベート®軟膏0.05%
アンテベート®クリーム0.05%
アンテベート®ローション0.05%
ANTEBATE® OINTMENT0.05%・CREAM0.05%・LOTION0.05%

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 細菌・真菌・スピロヘータ・ウイルス皮膚感染症、及び動物性皮膚疾患（疥癬、けじらみ等）
［感染症及び動物性皮膚疾患症状を悪化させることがある。］

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

2.3 鼓膜に穿孔のある湿疹性外耳道炎
［穿孔部位の治癒が遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある。］

2.4 潰瘍（ベーチェット病は除く）、第2度深在性以上の熱傷・凍傷
［皮膚の再生が抑制され、治癒が著しく遅れるおそれがある。また、感染のおそれがある。］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アンテベート軟膏0.05%	アンテベートクリーム0.05%	アンテベートローション0.05%
有効成分（1g中）	ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル 0.5mg（0.05%）		
添加剤	スクワラン、ゲル化炭化水素、パラフィン、白色ワセリン	セタノール、スクワラン、白色ワセリン、セトマクロゴール1000、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、無水リン酸一水素ナトリウム、クエン酸水和物	オリブ油、セタノール、ステアリン酸、軽質流動パラフィン、メチルポリシロキサン、ポリソルベート60、ソルビタンセスキオレイン酸エステル、カルボキシビニルポリマー、ジイソプロパノールアミン、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、プロピレングリコール

3.2 製剤の性状

販売名	アンテベート軟膏0.05%	アンテベートクリーム0.05%	アンテベートローション0.05%
性状	白色の均一な油性の軟膏で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。	白色の均一なクリームで、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。	白色の全質均等な乳剤性のローション剤で、においはないか又はわずかに特異なにおいがある。
pH	－	本品1gに水10mLを加え、激しく振り混ぜて得られる懸濁液のpHは4.8～5.8である。	本品1gに水10mLを加え激しく振り混ぜて得られる懸濁液のpHは5.3～6.3である。
識別コード	TO-186O	TO-186C	TO-186L

4. 効能又は効果

湿疹・皮膚炎群（手湿疹、進行性指掌角皮症、脂漏性皮膚炎を含む）、乾癬、虫さされ、薬疹・中毒疹、痒疹群（ストロフルス、じん麻疹様苔癬、結節性痒疹を含む）、紅皮症、紅斑症（多形滲出性紅斑、ダリエ遠心性環状紅斑）、ジベル薔薇色粃糠疹、掌蹠膿疱症、扁平紅色苔癬、慢性円板状エリテマトーデス、肉芽腫症（サルコイドーシス、環状肉芽腫）、特発性色素性紫斑（マヨッキー紫斑、シャンバーク病）、円形脱毛症、肥厚性瘢痕・ケロイド、悪性リンパ腫（菌状息肉症を含む）、アミロイド苔癬、水疱症（天疱瘡群、ジューリング疱疹状皮膚炎・水疱性類天疱瘡）

5. 効能又は効果に関連する注意

皮膚感染を伴う湿疹・皮膚炎には使用しないことを原則とするが、やむを得ず使用する必要がある場合には、あらかじめ適切な抗菌剤（全身適用）、抗真菌剤による治療を行うか、又はこれらとの併用を考慮すること。

6. 用法及び用量

通常、1日1～数回、適量を患部に塗布する。

8. 重要な基本的注意

8.1 大量又は長期にわたる広範囲の使用［とくに密封法（ODT）］により、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様な症状があらわれることがある。［9.5、9.7、9.8、11.1.1参照］

8.2 本剤の使用により症状の改善がみられない場合又は症状の悪化をみる場合は使用を中止すること。

8.3 症状改善後は、できるだけ速やかに使用を中止すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては大量又は長期にわたる広範囲の使用を避けること。ラット・ウサギに皮下投与した動物実験で催奇形作用が報告されている[1)~4)]。［8.1 参照］

9.7 小児等

長期・大量使用又は密封法（ODT）により発育障害をきたすおそれがある。また、おむつは密封法と同様の作用があるので注意すること。［8.1 参照］

9.8 高齢者

大量又は長期にわたる広範囲の密封法（ODT）等の使用に際しては特に注意すること。一般に高齢者では副作用があらわれやすい。［8.1 参照］

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 眼圧亢進、緑内障、白内障（頻度不明）

眼瞼皮膚への使用に際しては、眼圧亢進、緑内障、白内障を起こすおそれがある。大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法（ODT）により、緑内障、後嚢下白内障等の症状があらわれるおそれがある。[8.1 参照]

11.2 その他の副作用

	副作用発現頻度			注意・処置
	0.1～5％未満	0.1％未満	頻度不明	
皮膚の感染症	皮膚の真菌症（カンジダ症、白癬等）、細菌感染症（伝染性膿痂疹、毛嚢炎・癤等）		ウイルス感染症	密封法(ODT)の場合に起こり易い。このような症状があらわれた場合には、適切な抗真菌剤、抗菌剤等を併用し、症状が速やかに改善しない場合には本剤の使用を中止すること。
その他の皮膚症状	ざ瘡（痤瘡様発疹、ステロイド痤瘡等）、ステロイド皮膚（皮膚萎縮、毛細血管拡張、ステロイド潮紅等）	ステロイド酒さ・口囲皮膚炎（口囲、顔面全体に紅斑、丘疹、毛細血管拡張、痂皮、鱗屑を生じる）、紅斑、紫斑、多毛、色素脱失、色素沈着	魚鱗癬様皮膚変化	特に長期連用に際しては注意すること。このような症状があらわれた場合には徐々にその使用を差し控え、副腎皮質ステロイドを含有しない薬剤に切り換えること。
	刺激感、湿疹（発赤、苔癬化、腫脹、糜爛等）	接触皮膚炎、皮膚乾燥、瘙痒		
過敏症			皮膚の刺激感、発疹等	
下垂体・副腎皮質系機能			下垂体・副腎皮質系機能の抑制	大量又は長期にわたる広範囲の使用、密封法(ODT)により、きたすことがあるので注意すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に化粧下、ひげそり後などに使用することのないよう注意すること。

14.2 薬剤投与時の注意

眼科用として角膜、結膜には使用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

健常成人男子の胸背部に、本剤軟膏5g又は10gを1日14時間3日間密封塗布したとき、塗布期間中血中には2ng/mL前後の未変化体が検出された。

16.3 分布

ラットに^{3}H-標識ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル軟膏を経皮投与したところ、塗布部の表皮及び真皮中に未変化体が高い割合で存在した（24時間後73%及び79%）。

また、組織内放射能濃度は投与後8時間から24時間に最高値を示し、肝、腎、副腎及び膀胱に高濃度認められた[5),6)]。

16.4 代謝

健常成人男子の胸背部に、本剤軟膏5g又は10gを1日14時間3日間密封塗布したとき、血中の未変化体は6β-ヒドロキシベタメタゾン17-プチレート、6β-ヒドロキシベタメタゾンなどに代謝された。

16.5 排泄

健常成人男子の胸背部に、本剤軟膏5g又は10gを1日14時間3日間密封塗布したとき、血中の未変化体は6β-ヒドロキシベタメタゾン17-プチレート、6β-ヒドロキシベタメタゾンなどに代謝され速やかに尿中へ排泄された。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

アンテベート軟膏、アンテベートクリームの全国延べ110施設にて実施された比較試験を含む臨床試験において、効果が判定された1,301例（軟膏650例、クリーム651例）の疾患別有効率は、下表のとおりであり軟膏85.4%（555/650）、クリーム83.7%（545/651）であった。

なお1,301例のうち、1,285例（98.8%）が単純塗布であった[7)~10)]。

疾患名	有効率（%）（かなり軽快以上/評価症例）	
	軟膏	クリーム
湿疹・皮膚炎群	91.9（171/186）	88.7（165/186）
乾癬	86.8（92/106）	81.3（87/107）
虫さされ	96.4（27/28）	100（31/31）
薬疹・中毒疹	96.8（30/31）	100（28/28）
痒疹群	93.5（29/31）	83.9（26/31）
紅皮症	93.3（14/15）	81.3（13/16）
紅斑症	100（23/23）	95.5（21/22）
ジベル薔薇色粃糠疹	100（23/23）	92.0（23/25）
掌蹠膿疱症	74.2（23/31）	69.0（20/29）
扁平紅色苔癬	93.8（15/16）	92.3（12/13）
慢性円板状エリテマトーデス	85.7（12/14）	71.4（10/14）
肉芽腫症	78.6（11/14）	72.7（8/11）
特発性色素性紫斑	88.5（23/26）	90.9（20/22）
円形脱毛症	44.4（12/27）	44.8（13/29）
肥厚性瘢痕・ケロイド	35.7（10/28）	64.3（18/28）
悪性リンパ腫	60.0（9/15）	70.6（12/17）
アミロイド苔癬	85.7（12/14）	78.9（15/19）
水疱症	86.4（19/22）	100（23/23）

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルは合成副腎皮質ステロイドであり、グルココルチコイド受容体を刺激することにより抗炎症作用を示す。

18.2 血管収縮作用

18.2.1 健常成人男子を対象とした皮膚血管収縮試験において、本剤の軟膏、クリームの血管収縮作用は、ベタメタゾン吉草酸エステルより強く、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルと同等またはそれ以上であった[11)]。

18.2.2 健常成人男子を対象とした皮膚血管収縮試験（単純塗布）において、本剤のローションは、本剤のクリームと同等の血管収縮作用を示した[12)]。

18.3 抗炎症作用

本品及びその製剤（軟膏、クリーム）は、ラットカラゲニン足浮腫、ラットクロトン油耳浮腫、ラット48時間受動性皮膚アナフィラキシー（PCA）反応等の各種実験炎症モデ

ルに対して明らかな抗炎症作用を示し、その作用は、クロベタゾールプロピオン酸エステルに劣るものの、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルとほぼ同等であった[13,14]。

18.4 抗炎症作用と全身作用の分離

ラットろ紙及びクロトン油肉芽腫形成試験において、30%肉芽腫形成抑制用量と30%胸腺萎縮用量から求めた本品の抗炎症作用と全身作用の分離度は、クロベタゾールプロピオン酸エステル、ベタメタゾンジプロピオン酸エステル、ベタメタゾン吉草酸エステル及びベクロメタゾンプロピオン酸エステルのいずれよりも大きかった[13,15]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル(JAN)(Betamethasone Butyrate Propionate)

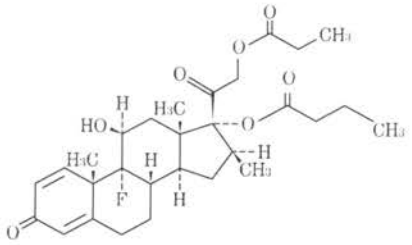
化　学　名：(+)-9-Fuloro-11β,17,21-trihydroxy-16β-methylpregna-1,4-diene-3,20-dione 17-butyrate 21-propionate

分　子　式：$C_{29}H_{39}FO_7$

分　子　量：518.61

性　　状：本品は白色の結晶性の粉末である。本品は1,4-ジオキサンに極めて溶けやすく、エタノール(95)に溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

化学構造式：



融　　点：152～156℃

分配係数：1-オクタノール/水：∞、クロロホルム/水：∞

20. 取扱い上の注意

〈ローション剤〉

本剤は光によって分解するため、外箱開封後は容器にて遮光された状態で保存すること。

22. 包装

〈アンテベート軟膏0.05%〉

アルミチューブ（5 g×10、5 g×50、10g×10、10g×50）

プラスチック容器（100g、500g）

〈アンテベートクリーム0.05%〉

アルミチューブ（5 g×10、5 g×50、10g×10、10g×50）

プラスチック容器（100g、500g）

〈アンテベートローション0.05%〉

プラスチック容器（10g×10、10g×50）

23. 主要文献

1)竹島　勉ほか：基礎と臨床. 1990；24(11)：5735-5746

2)竹島　勉ほか：基礎と臨床. 1990；24(11)：5747-5763

3)今井節夫ほか：基礎と臨床. 1990；24(11)：5765-5778

4)西条　敬ほか：基礎と臨床. 1990；24(11)：5779-5787

5)江角凱夫ほか：薬物動態. 1990；5(6)：883-902

6)江角凱夫ほか：薬物動態. 1990；5(6)：903-923

7)久木田淳ほか：臨床医薬. 1990；6(7)：1393-1405

8)久木田淳ほか：臨床医薬. 1990；6(8)：1693-1713

9)久木田淳ほか：臨床医薬. 1990；6(9)：1901-1918

10)久木田淳ほか：臨床医薬. 1990；6(9)：1919-1930

11)川島　眞：臨床医薬. 1990；6(8)：1671-1681

12)川島　眞：Betamethasone butyrate propionate（TO-186）ローションの血管収縮能の検討（鳥居薬品社内資料）. 1999：1-77

13)大森健守ほか：基礎と臨床. 1990；24(11)：5847-5861

14)大森健守ほか：基礎と臨床. 1990；24(11)：5863-5868

15)越山良子ほか：薬理と臨床. 1993；3(9)：1493-1500

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社　お客様相談室

〒103-8439　東京都中央区日本橋本町3-4-1

TEL 0120-316-834

FAX 03-3231-6890

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

鳥居薬品株式会社

東京都中央区日本橋本町3-4-1

＊＊2024年 6 月改訂(第 3 版)
＊2023年 7 月改訂(第 2 版)

活性型VD_3角化症治療剤

日本薬局方　タカルシトール軟膏

ボンアルファ®軟膏 2μg/g

タカルシトール水和物製剤

ボンアルファ®クリーム 2μg/g

日本薬局方　タカルシトールローション

ボンアルファ®ローション 2μg/g

Bonalfa® Ointment 2μg/g
Cream 2μg/g
Lotion 2μg/g

日本標準商品分類番号
872691

貯法：室温保存
有効期間：3 年

劇薬
処方箋医薬品注)

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

	軟膏	クリーム	ローション
承認番号	21500AMZ00477	21500AMZ00478	21500AMZ00479
販売開始	1993年12月	1997年 8 月	2000年 1 月

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

＊＊3.1 組成

販売名		ボンアルファ軟膏 2μg/g	ボンアルファクリーム 2μg/g	ボンアルファローション 2μg/g
有効成分	名称	日局　タカルシトール水和物		
	含量(1g中)	2.087μg (タカルシトールとして2μg: 0.0002%)		
添加剤		白色ワセリン(抗酸化剤としてd-δ-トコフェロールを含む)、流動パラフィン、その他1成分	トコフェロール、ステアリルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クエン酸ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、その他6成分	トコフェロール、ステアリルアルコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60、モノステアリン酸グリセリン、プロピレングリコール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、クエン酸ナトリウム、キサンタンガム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、その他6成分

3.2 製剤の性状

販売名	ボンアルファ軟膏 2μg/g	ボンアルファクリーム 2μg/g	ボンアルファローション 2μg/g
剤形	軟膏	クリーム	ローション
pH	−	6.0～8.0	7.0～8.0
色調・性状	白色～微黄色・軟膏	白色・乳剤性軟膏	白色・乳剤性ローション

4. 効能又は効果

乾癬、魚鱗癬、掌蹠膿疱症、掌蹠角化症、毛孔性紅色粃糠疹

6. 用法及び用量

通常1日2回適量を患部に塗布する。

8. 重要な基本的注意

本剤は活性型ビタミンD_3製剤であり、類薬(活性型ビタミンD_3外用剤)との併用又は大量投与により血清カルシウム値が上昇する可能性がある。また、高カルシウム血症に伴い、腎機能が低下する可能性があるので、類薬との併用又は大量投与に際しては、血清カルシウムや尿中カルシウム及び腎機能(クレアチニン、BUN等)に注意し、観察を十分に行うこと。[10.2 参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性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。

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。動物試験(ラット)で乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

使用が過度にならないよう注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

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
ビタミンD及びその誘導体 アルファカルシドール カルシトリオール カルシポトリオール マキサカルシトール等 [8. 参照]	血清カルシウム値が上昇する可能性がある。その場合には直ちに本剤及び併用薬の使用を中止し、経過を観察すること。	相加作用

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	0.1～5%未満	0.1%未満
精神神経系	頭痛	
皮膚	ヒリヒリ感、発赤、接触皮膚炎、そう痒、刺激感	腫脹
肝臓	AST上昇、ALT上昇、LDH上昇、ALP上昇	
その他	白血球の増多、血清リンの低下、尿たん白陽性	

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

14.1.1 使用時

眼科用として角膜、結膜に使用しないこと。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈軟膏〉

健康成人男子及び乾癬患者に、軟膏をタカルシトールとして20μg～80μg単回あるいは40μg～80μg/日を7日間経皮投与したとき、健康成人男子における未変化体の血清中濃度は、12例中3例で26～33pg/mLを示し、乾癬患者(n=17)においては、全例検出限界(25pg/mL)以下であった[1),2)]。

〈クリーム〉

健康成人男子に、クリームをタカルシトールとして40μg単回(n=3)又は1日2回(n=3)、あるいは80μg/日を7日間(n=5)経皮投与したとき、未変化体の血清中濃度はすべて検出限界(25pg/mL)以下であった[3)]。

〈ローション〉

健康成人男子に、ローションをタカルシトールとして40μg単回(n=6)、あるいは80μg/日を5日間(n=6)経皮投与したとき、未変化体の血清中濃度はすべて定量限界(15pg/mL)未満であった[4)]。

16.2 吸収

〈軟膏、クリーム〉

ヘアレスマウスに主薬を^{3}H標識した軟膏及びクリームを経皮投与(24時間塗布)したとき、両剤の血漿中放射能濃度推移は同様であると考えられた。塗布後24時間以降の血漿中放射能濃度の見かけの半減期は、軟膏で1.34日、クリームで1.18日であった[5)]。

〈軟膏、ローション〉

ヘアレスマウスに主薬を^{3}H標識した軟膏及びローションを経皮投与(24時間塗布)したとき、ローション塗布群の血漿中放射能濃度は軟膏塗布群に比して低い傾向を示した。塗布後2日以降の見かけの半減期は軟膏で1.20日、ローションで1.46日であった[6)]。

16.3 分布

ラットに主薬を^{3}H標識した軟膏を経皮投与(24時間塗布)したとき、投与部位の皮膚中に未変化体が高濃度に認められた。また、肝臓、小腸組織に比較的高い放射能濃度が認められた[7)]。

16.4 代謝

ラット及びイヌに^{3}H標識したタカルシトール水和物を皮下投与、又はラットに主薬を^{3}H標識した軟膏を経皮投与(24時間塗布)したとき、血漿中には未変化体及び代謝物1α,24(*R*),25-$(OH)_3D_3$が認められた[7)～9)]。

16.5 排泄

ラット及びイヌに^{3}H標識したタカルシトール水和物を皮下投与したとき、それぞれ10日及び11日までに約15%は尿中に、約80%は糞中に排泄された[8),9)]。

また、ラットに主薬を^{3}H標識した軟膏を単回(24時間塗布)及び7日間反復経皮投与したとき、それぞれ単回塗布後11日及び最終塗布終了後6日までの尿糞中への排泄は約30%であり、皮下投与と同様に糞中排泄が主であった[7)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内臨床試験

国内53施設において実施された比較試験を含む臨床試験の有効性判定症例532例において、軟膏・クリーム・ローションの「かなり軽快」以上の有効率は、下表のとおりであった[10)～17)]。

乾癬を対象としたプラセボとの比較試験において軟膏の有効性が認められている[13)]。また、乾癬を対象とした軟膏とクリームとの比較試験において、両剤の有効性は同程度であった[15)]。

疾患名	有効率[注1)]			
	軟膏[注2)]	クリーム[注2)]	ローション[注2)]	計
乾癬	80.0% (256/320)[注3)]	66.7% (36/54)	68.7% (46/67)	76.6% (338/441)
魚鱗癬	71.4% (15/21)	100% (16/16)	—	83.8% (31/37)
掌蹠膿疱症	67.7% (21/31)	—	—	67.7% (21/31)
掌蹠角化症	50.0% (6/12)	—	—	50.0% (6/12)
毛孔性紅色粃糠疹	54.5% (6/11)	—	—	54.5% (6/11)

注1)評価は「治癒」、「著しく軽快」、「かなり軽快」、「やや軽快」、「不変」、「悪化」の6段階で行ない、「かなり軽快」以上を有効例とした。

注2)本剤と同一製剤である販売名変更前の臨床成績

注3)軟膏・クリーム比較試験時の成績を含む。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

表皮細胞の1α,25-$(OH)_2D_3$に特異的なたん白受容体(レセプター)を介し、表皮細胞に対する増殖抑制作用・分化誘導作用により効果を発揮する。

18.2 表皮細胞に対する増殖抑制作用

マウス培養表皮細胞及び正常あるいは乾癬病巣部由来のヒト培養表皮細胞において、タカルシトールはDNA合成及び細胞増殖を抑制した[18),19)]。

TPA(12-*O*-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート)塗布により細胞増殖を刺激したヘアレスマウスの表皮において、タカルシトールは細胞増殖の指標であるオルニチンデカルボキシラーゼ(ODC)活性を抑制した。なお、ODC活性の抑制効果において軟膏とクリーム及び軟膏とローションは同等であった[20),21)]。

また、乾癬患者に軟膏を4週間塗布することにより、DNA合成及び細胞分裂が抑制され、S期細胞が減少し表皮細胞の増殖が抑制された[22)]。

18.3 表皮細胞に対する分化誘導作用

マウス培養表皮細胞において、タカルシトールは細胞内不溶性膜(コーニファイドエンベロウプ)の形成を促進し、トランスグルタミナーゼ(TGase)活性を上昇させた[18)]。

ヘアレスマウスの表皮において、TGase活性を上昇さ

せた。なお、TGase活性の上昇作用において、軟膏とクリーム及び軟膏とローションは同等であった[20),21)]。
正常ヒト培養表皮細胞において、タカルシトールは細胞内不溶性膜の前駆たん白質インボルクリンの合成を促進した[23)]。
また、乾癬患者に軟膏を塗布後の病巣部皮膚の電子顕微鏡所見において、角質層のケラチンパターンの形成及びケラトヒヤリンを有する顆粒層の形成など正常な角化傾向が認められた[24)]。

18.4 表皮細胞の1α,25-(OH)$_2$D$_3$に特異的なたん白受容体(レセプター)に対する親和性
マウス及び正常ヒト表皮細胞中のレセプターに対して、タカルシトールは強い親和性を示した[18),19)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称
タカルシトール水和物(Tacalcitol Hydrate)

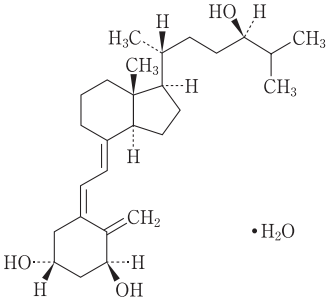
化学名
(1*S*,3*R*,5*Z*,7*E*,24*R*)-9,10-Secocholesta-5,7,10(19)-triene-1,3,24-triol monohydrate

分子式
$C_{27}H_{44}O_3 \cdot H_2O$

分子量
434.65

性　状
白色の結晶又は結晶性の粉末である。メタノール又はエタノール(99.5)に極めて溶けやすく、水にほとんど溶けない。光によって分解する。

化学構造式



融　点
約100℃

＊＊20. 取扱い上の注意

〈ローション〉
プラスチック製瓶入り包装において、外箱開封後は遮光して保存すること。

＊＊22. 包装

〈ボンアルファ軟膏2μg/g〉
10g×10(アルミチューブ入り)
〈ボンアルファクリーム2μg/g〉
10g×10(アルミチューブ入り)
〈ボンアルファローション2μg/g〉
10g×10(プラスチック製瓶入り)

23. 主要文献

1) 西山茂夫ほか.: 北里大学皮膚科報告(未発表): 安全性確認試験(健康成人、軟膏). 1989.
2) TV-02軟膏研究会.: 西日本皮膚科. 1989; 51(2): 317-24.
3) 西山茂夫ほか.: 北里大学皮膚科報告(未発表): 安全性確認試験(健康成人、クリーム). 1995.
4) 入江　伸ほか.: 九州臨床薬理クリニック報告(未発表): 安全性確認試験(健康成人、ローション). 1997.
5) 社内報告: 薬物動態(ヘアレスマウス、軟膏・クリーム). 1994.
6) 社内報告: 薬物動態(ヘアレスマウス、軟膏・ローション). 1997.
7) 太田知裕ほか.: 薬物動態. 1990; 5(1): 39-52.
8) 太田知裕ほか.: 薬物動態. 1990; 5(1): 3-23.
9) 太田知裕ほか.: 薬物動態. 1990; 5(1): 63-9.
10) TV-02軟膏研究会.: 西日本皮膚科. 1989; 51(5): 963-9.
11) TV-02軟膏研究会.: 西日本皮膚科. 1989; 51(5): 970-9.
12) 永江祥之介ほか.: 西日本皮膚科. 1990; 52(1): 97-101.
13) TV-02軟膏研究会.: 西日本皮膚科. 1991; 53(6): 1252-61.
14) TV-02軟膏研究会.: 西日本皮膚科. 1989; 51(6): 1182-9.
15) TV-02クリーム乾癬研究会.: 西日本皮膚科. 1996; 58(1): 144-53.
16) TV-02クリーム魚鱗癬研究会.: 西日本皮膚科. 1996; 58(1): 154-8.
17) TV-02ローション研究会.: 西日本皮膚科. 1998; 60(6): 822-31.
18) Matsunaga T, et al.: J Dermatol. 1990; 17(3): 135-42.
19) Matsumoto K, et al.: J Dermatol. 1990; 17(2): 97-103.
20) Sato H, et al.: Dermatology. 1996; 192(3): 233-8.
21) 佐藤裕明ほか.: 応用薬理. 1998; 56(1): 33-40.
22) 川原　繁ほか.: 日本皮膚科学会雑誌. 1989; 99(13): 1407-8.
23) Kobayashi T, et al.: J Dermatol. 1990; 17(11): 707-9.
24) 上田恵一ほか.: 皮膚科紀要. 1989; 84(3): 341-58.

＊24. 文献請求先及び問い合わせ先

岩城製薬株式会社　マーケティング部　学術グループ
〒103-8434　東京都中央区日本橋本町4-8-2
TEL　03-6626-6251　FAX　03-6626-6261

＊26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

岩城製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町4-8-2

A40603

＊2024年1月改訂（第2版）
2022年6月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
873119

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

角化症治療剤
エトレチナートカプセル

劇薬　処方箋医薬品注）

チガソン®カプセル10
チガソン®カプセル25
TIGASON® Capsules

	カプセル10	カプセル25
承認番号	16000AMZ00020	16000AMZ00021
販売開始	1985年12月	1985年12月

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

太陽ファルマ

1．警告

本剤には催奇形性があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、妊娠する可能性のある女性には治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しない。やむを得ず投与する場合には使用上の注意を厳守すること。［2.1、8.2、9.4、9.5参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［1.、8.2、9.5参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.3 肝障害のある患者［8.4、9.3.1参照］
2.4 腎障害のある患者［9.2.1参照］
2.5 ビタミンA製剤を投与中の患者［10.1参照］
2.6 ビタミンA過剰症の患者［ビタミンA過剰症状が悪化するおそれがある。］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	チガソン　カプセル10	チガソン　カプセル25
有効成分	1カプセル中 エトレチナート　10mg	1カプセル中 エトレチナート　25mg
添加剤	内容物：結晶セルロース、トコフェロール、ゼラチン、デキストリン カプセル：ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム	内容物：結晶セルロース、ポビドン、トコフェロール、ゼラチン、デキストリン カプセル：ゼラチン、酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名		チガソン　カプセル10	チガソン　カプセル25
色	キャップ	淡赤褐色	淡赤褐色
	ボディー	淡赤白色	淡赤褐色
剤形		硬カプセル（4号）	硬カプセル（2号）
外形			
質量		約103.0mg	約209.0mg
識別コード		TIGASON10	TIGASON25

＊4．効能又は効果

○諸治療が無効かつ重症な下記疾患

乾癬群（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎）、魚鱗癬群（尋常性魚鱗癬、水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症、非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症）、
掌蹠角化症、ダリエー病、掌蹠膿疱症、毛孔性紅色粃糠疹及び紅斑性角化症
口腔白板症、口腔乳頭腫及び口腔扁平苔癬

6．用法及び用量

通常成人は寛解導入量エトレチナートとして1日40～50mgを2～3回に分けて2～4週間経口投与する。1日最高用量は75mgまでとする。その後、症状に応じて寛解維持量エトレチナートとして1日10～30mgを1～3回に分けて経口投与する。
幼・小児では寛解導入量エトレチナートとして1日体重1kgあたり1.0mgを1～3回に分けて2～4週間経口投与する。その後、症状に応じて寛解維持量エトレチナートとして1日体重1kgあたり0.6～0.8mgを1～3回に分けて経口投与する。
なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。

8．重要な基本的注意

8.1 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、諸治療が無効な重症の場合にのみ、使用上の注意を考慮して使用すること。なお、使用に際して患者に以下の副作用についてよく説明すること。
8.2 本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わり得る適切な者に次の注意事項についてよく説明し、理解させた後、同意を書面で得てから使用すること。［1.、2.1参照］
8.2.1 妊娠する可能性のある女性への投与に際しては、次の正常な生理周期の2日又は3日目まで投与を開始しないこと。また、本剤の投与開始前2週間以内の妊娠検査を行うなど、妊娠していないことを確認すること。［9.4.1参照］
8.2.2 本剤には催奇形性があるので、妊娠する可能性のある女性で他に代わるべき治療法がない重症な患者にやむを得ず投与する場合には、投与中及び投与中止後少なくとも2年間は避妊させること。［9.4.1参照］
8.2.3 本剤はモルモットを用いた動物実験で、精子形成能に異常を起こすことが報告されているので男性に投与する場合には、投与中及び投与中止後少なくとも6ヵ月間は避妊させること。
8.2.4 本剤には催奇形性があり、また副作用の発現頻度が高いので、投与中及び投与中止後少なくとも2年間は献血を行わないよう指導すること。
8.3 本剤の長期投与を受けた患者で過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすことがある。したがって投与中に関節痛・骨痛等の症状があらわれた場合には速やかに主治医に連絡するよう指示すること。また、本剤の長期投与に際しては、定期的な問診（骨・筋等の痛みや運動障害）、X線検査、Al-P、Ca、P、Mg等の臨床生化学的検査を行うことが望ましい。なお、骨の成長が終了していない25歳以下の患者には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ観察（定期的なX線検査、Al-P、Ca、P、Mg等の臨床生化学的検査）を十分に行いながら慎重に投与すること。［9.1.1、9.7.2参照］
8.4 本剤は肝障害を起こすことがあるので肝機能検査は投与前、投与開始1ヵ月後及び投与中は3ヵ月ごとに行うべきであり、肝障害が疑われるときは直ちに投与を中止すること。［2.3、9.3.1参照］
8.5 本剤の高中性脂肪血症の患者への投与は、脂質代謝障害の危険性が高いので、その素因のある患者には血中トリグリセライドの検査を行うこと。［9.1.2参照］
8.6 本剤の投与により脱毛が起こることがある。
8.7 本剤は臨床試験で落屑、口唇炎の副作用発現率が高いので十分な経過観察を行い、投与量の増減又は投与の継続を慎重に判断すること。口唇炎の対症療法には、ワセリンやコルチコイド外用剤が用いられている。

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 25歳以下の患者、特に幼児、小児

［8.3、9.7.2参照］

9.1.2 糖尿病患者、肥満者、アルコール中毒症患者、脂質代謝異常患者など高中性脂肪血症の素因がある患者

脂質代謝異常が起こるおそれがある。［8.5参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎障害のある患者

投与しないこと。本剤の作用が増強するおそれがある。［2.4参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝障害のある患者

投与しないこと。肝障害が悪化するおそれがある。［2.3、8.4参照］

9.4 生殖能を有する者

9.4.1 妊娠する可能性のある女性

治療上やむを得ないと判断される場合を除き、投与しないこと。［1.、8.2.1、8.2.2、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。本剤投与中又は投与中止後2年以内に妊娠した患者で、胎児、新生児の頭蓋顔面欠損、脊椎欠損、四肢欠損、骨格異常等があらわれたとの催奇形性の症例報告がある。［1.、2.1、9.4.1参照］

9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。動物実験（ラット）で、乳汁中へ移行することが報告されている。

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 幼児、小児に投与する場合には観察を十分に行い慎重に投与すること。過骨症及び骨端の早期閉鎖を起こすことがある。［8.3、9.1.1参照］

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ビタミンA製剤（チョコラA　等）［2.5参照］	ビタミンAの正常血中濃度には影響を及ぼさないが、ビタミンA過剰症と類似した副作用症状があらわれることがある。	本剤はビタミンA様作用を示すため、ビタミンA様作用が増強される。

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
フェニトイン	フェニトインの血中濃度が上昇し、フェニトインの作用が増強するおそれがある。	フェニトインの蛋白結合能を低下させることがある。

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 中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、多形紅斑、血管炎（いずれも頻度不明）

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
皮膚	落屑（63.5%）、皮膚菲薄化（28.7%）、瘙痒（33.4%）、脱毛（14.4%）、爪囲炎、発汗	爪脆弱化、皮下出血、発疹、紅斑、色素沈着、亀裂	痤瘡、水疱、皮膚乾燥	毛髪異常（縮れ、変色等）
粘膜	口唇炎(80.7%)、口内乾燥(61.5%)、鼻腔乾燥（6.3%）、口角炎	口腔内びらん	口内炎、咽頭痛、舌痛	
肝臓		AST、ALT、Al-P、LDHの上昇		黄疸
骨・関節			関節痛	骨異常（過骨症、骨端の早期閉鎖、骨痛等）
脂質代謝		トリグリセライド値の上昇	血清コレステロール値の上昇	
腎臓			頻尿、BUN上昇	クレアチニン値上昇
血液			貧血、白血球減少、白血球増多	
眼	結膜炎	眼瞼腫脹（乾燥、瘙痒）	眼脂、眼痛、眼精疲労、目のかすみ	夜間視力低下
消化器		嘔気、嘔吐	腹痛、下痢、食欲不振	
精神神経系	頭痛・頭重		めまい、しびれ感、不眠	頭蓋内圧亢進（初期症状：うっ血乳頭、頭痛、悪心、嘔吐、視覚異常）
その他		ほてり、倦怠感（脱力感）	悪寒、発熱、体重減少、浮腫、中耳炎（耳漏）、耳鳴、味覚異常、耐糖能異常	肉芽腫、筋肉痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 メトトレキサートとの併用により、肝炎の危険性を上昇させたとの報告がある。

15.1.2 牛乳又は高脂肪食により、本剤の吸収が増加するとの報告がある。［16.2.1参照］

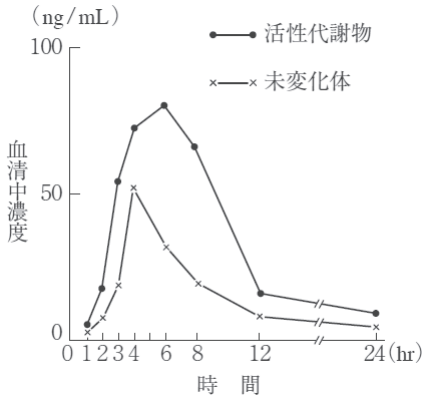
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人男子5例にエトレチナートとして25mgを単回経口投与したとき、未変化体及び活性代謝物（脱エチル体）の血清中濃度は図1のとおりであった。また、薬物動態パラメータは以下の表のとおりであった[1)]。

図1　単回投与後の血清中濃度



薬物動態パラメータ

パラメータ / 成分	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
エトレチナート	50±25	4±1	2±1
活性代謝物（脱エチル体）	85±25	6±2	4±1

（mean±SD）

16.1.2 連続投与

チガソンの長期投与（4～234週）を受けた197例の患者におけるエトレチナートの排泄半減期は約100日と考えられた。単回経口投与時に比べ、このような長い排泄半減期を示す理由としては、長期投与中に脂肪組織（主に皮下脂肪）に取り込まれたエトレチナートが徐々に血中へ流出してくることが考えられた[2]。（外国人データ）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

角化症患者10例において、本剤1mg/kgを牛乳480mLで服用したとき、本剤の血清中濃度は水で服用した場合の約260%に増加した[3]。また、健康成人男子8例において、本剤100mg※を高脂肪食（脂肪111g）と服用したとき、本剤の血漿中濃度は絶食時服用の約450%に増加した[4]。

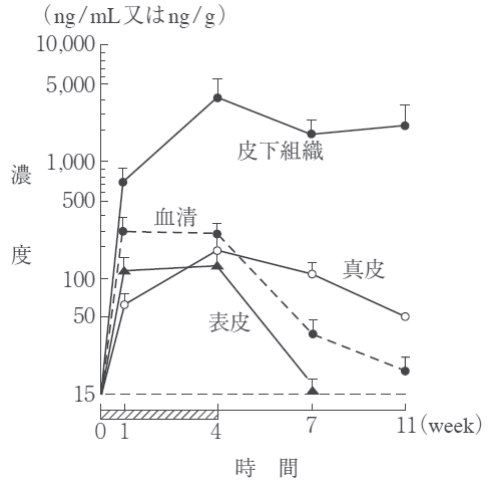
（エトレチナートは脂溶性のため、吸収の程度を一定にするためには、食事の質を均一化させる必要がある。）［15.1.2参照］

※承認された用量は1日最高75mgまでである。

16.3 分布

患者8例にエトレチナートとして1日50mgを4週間連続経口投与したとき、投与中及び投与中止後7週目までの皮下組織、血清、真皮、表皮における未変化体と活性代謝物の合計濃度は図2のとおりであった[5]。（外国人データ）

図2　4週間連続経口投与後の未変化体と活性代謝物の合計濃度



16.5 排泄

健康成人男子5例にエトレチナートとして1日25mgを4日間連続経口投与したとき、投与開始後7日目までに糞便中に未変化体は投与量の約49%、活性代謝物は数%が認められたが、尿中にはいずれも認められなかった[1]。

17. 臨床成績

＊17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内一般臨床試験

承認時までに実施された683例を対象とした一般臨床試験における有効率は以下のとおりであった。

(1) 皮膚科領域

疾患名		例数	有効率（%）（有効以上）
乾癬群	尋常性乾癬	186	73.1
	膿疱性乾癬	28	92.9
	乾癬性紅皮症	27	96.3
	乾癬性関節炎	6	100.0
魚鱗癬群	尋常性魚鱗癬	16	75.0
	水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	16	75.0
	非水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症	26	96.2
掌蹠角化症		28	82.1
ダリエー病		35	88.6
掌蹠膿疱症		46	67.4
毛孔性紅色粃糠疹		37	70.3
紅斑性角化症		10	70.0

(2) 口腔外科領域

疾患名	例数	有効率（%）（有効以上）
口腔白板症	60	60.0
口腔乳頭腫	10	80.0
口腔扁平苔癬	74	71.6

17.1.2 国内二重盲検比較試験

重症の乾癬（尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症、乾癬性関節炎）を対象とし、プラセボを対照薬としたクロスオーバー法による二重盲検試験結果は以下のとおりであった[6]。

治療	薬剤	例数	軽快率（%）（軽快以上）
第1治療	エトレチナート	30	60.0
	プラセボ	31	3.2
第2治療	エトレチナート	28	78.6
	プラセボ	30	30.0

主な副作用は、口唇炎39例67.2%（39/58）口腔内乾燥41.4%、落屑43.1%、口渇24.1%などであった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は皮膚角化異常症及び口腔粘膜の過角化病変に対し、対症療法として奏効する。その詳細な作用機序は明らかではないが、落屑（角層細胞の接着力の低下）とともに正常な上皮の再形成（増殖及び分化）に関与するものと考えられる[7]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エトレチナート（Etretinate）（JAN）

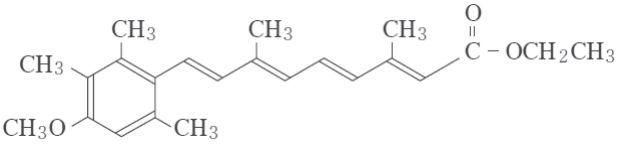
化学名：Ethyl(2*E*,4*E*,6*E*,8*E*)-9-(4-methoxy-2,3,6-trimethylphenyl)-3,7-dimethyl-2,4,6,8-nonatetraenoate

分子式：$C_{23}H_{30}O_3$

分子量：354.48

性　状：黄色の粉末である。酢酸エチル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルムに溶けやすく、アセトン又はジエチルエーテルにやや溶けやすく、ヘキサンにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（99.5）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



融　点：104～108℃

20．取扱い上の注意

アルミピロー包装開封後は遮光し、吸湿に注意すること。

22．包装

〈チガソンカプセル10〉

100カプセル［10カプセル（PTP）×10］

〈チガソンカプセル25〉

100カプセル［10カプセル（PTP）×10］

23．主要文献

1）安原 一,他:臨床薬理.1982;13:243-252
2）Paravicini,U.,et al.:Retinoid Therapy.MTP Press Limited,Lancaster.1984:P.11
3）Digiovanna,J.J.,et al.:J.Invest.Dermatol.1984;82:636-640
4）Colburn,W.A.,et al.:J.Clin.Pharmacol.1985;25:583-589
5）Rollman,O.,et al.:Br.J.Dermatol.1983;109:439-447
6）Etretinate臨床研究班:臨床評価.1983;11:489-509
7）北島康雄:日本皮膚科学会雑誌.1981;91:1415-1419

24．文献請求先及び問い合わせ先

太陽ファルマ株式会社　お客様相談室
〒100－0005　東京都千代田区丸の内 1－6－5
電話：0120－533－030
https://www.taiyo-pharma.co.jp

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

太陽ファルマ株式会社
〒100－0005　東京都千代田区丸の内 1－6－5