最新の添付文書を参照すること

AMGEN

**202X年●月改訂（第●版）
*2024年1月改訂（第3版）

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

PDE4阻害剤
アプレミラスト錠

オテズラ®錠10mg
オテズラ®錠20mg
オテズラ®錠30mg
Otezla® Tablets

日本標準商品分類番号
873999

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

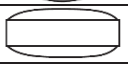
2.　禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1　本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2　妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3.　組成・性状

3.1　組成

販売名	オテズラ錠10mg	オテズラ錠20mg	オテズラ錠30mg
有効成分（1錠中）	アプレミラスト10mg	アプレミラスト20mg	アプレミラスト30mg
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄	結晶セルロース、乳糖水和物、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄

3.2　製剤の性状

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

**, *4.　　効能又は効果
○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬
○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.　効能又は効果に関連する注意

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉
5.1　以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は乾癬性関節炎患者に投与すること。
・ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者
・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者

〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉
** 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、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。

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

7.　用法及び用量に関連する注意

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

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉
7.3　本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉
**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。

8.　重要な基本的注意

本剤の投与は適応疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。

9.　特定の背景を有する患者に関する注意

9.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1.1　感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者
感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。

9.2　腎機能障害患者

9.2.1　重度の腎機能障害のある患者（Cockcroft-Gault式による

クレアチニンクリアランス値が30mL/min未満）

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

**9.4　生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性に対しては、本剤投与前に問診等により妊娠していないことを確認し、本剤が胚胎児毒性のリスクを有する可能性があることを説明した上で投与を開始すること。また、本剤投与中及び最終投与後48時間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。［9.5参照］

9.5　妊婦

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

9.6　授乳婦

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

9.7　小児等

小児等は臨床試験では除外されている。

9.8　高齢者

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

10. 相互作用

本剤は主にCYP3A4で代謝される。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.7%）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.2 重篤な過敏症（0.1%未満）

アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがある。

11.1.3 重度の下痢（頻度不明）

**11.2　その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
感染症・寄生虫症		上気道感染、上咽頭炎、気管支炎、副鼻腔炎	尿路感染、咽頭炎、ウイルス性上気道感染
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、腹痛、消化不良、軟便、上腹部痛、腹部不快感、排便回数増加、胃食道逆流性疾患	腹部膨満
神経系障害・精神障害	頭痛	緊張性頭痛、片頭痛	浮動性めまい、不眠症、うつ病
代謝・栄養障害		食欲減退、体重減少	
その他		疲労、乾癬	咳嗽、高血圧、そう痒症、発疹、背部痛、過敏症

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 錠剤を噛み砕いたり、割ったりせずに服用するよう指導すること。

15. その他の注意

**15.1　臨床使用に基づく情報

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉

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

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

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

〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉

国内第Ⅲ相試験（174例）において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった。

〈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〉

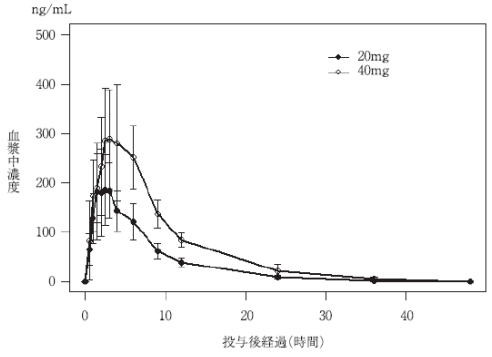
国際共同第Ⅲ相試験のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群103例中1例（1.0%）、本剤30mg 1日2回投与群104例中1例（1.0%）に認められ、このうちプラセボ群1例については治験薬との因果関係は否定されなかった。本剤全投与期間においてうつ病は本剤30mg 1日2回投与群187例中2例（1.1%）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定されている。また、自殺関連事象は、プラセボ対照期及び本剤全投与期間のいずれでも認められなかった。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に本剤20mg[注)] 及び40mg[注)] を単回経口投与したときの本剤の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。



単回経口投与したときの血漿中濃度推移（平均値±標準偏差）

単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

	20mg[注)] (12例)	40mg[注)] (12例)
AUC_t (ng・h/mL)	1515 (21.9)	2921 (17.2)
AUC_∞ (ng・h/mL)	1532 (21.2)	2943 (17.1)
C_{max} (ng/mL)	211 (31.3)	343 (25.9)
t_{max}[a] (h)	2.50 (1.00, 6.00)	3.50 (2.00, 6.00)
$t_{1/2}$ (h)	5.44 (15.8)	5.32 (16.3)
CL/F (L/h)	13.1 (21.2)	13.6 (17.1)
V_z/F (L)	102 (27.2)	104 (28.4)

幾何平均（%変動係数）

a：中央値（最小値，最大値）

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

**16.1.2 反復投与

尋常性乾癬患者及びベーチェット病患者に本剤30mgを1日2回反復経口投与したときの本剤の定常状態における薬物動態パラメータは、以下のとおりであった。

反復経口投与したときの薬物動態パラメータ

	尋常性乾癬患者 (20例、投与20週時)	ベーチェット病患者 (7例、投与16週時)
AUC_t (ng・h/mL)	2397 (39.5)	2071 (49.5)
C_{max} (ng/mL)	374 (32.0)	374.2 (31.3)
t_{max}[a] (h)	2.00 (0.98, 4.00)	1.08 (1.00, 2.00)
$t_{1/2}$ (h)	4.06 (23.6)[b]	4.23 (26.9)
CL/F (L/h)	12.9 (34.1)[b]	14.45 (49.5)
V_z/F (L)	83.1 (32.2)[b]	88.3 (46.1)

幾何平均（%変動係数）

a：中央値（最小値，最大値）

b：13例

尋常性乾癬、ベーチェット病及び掌蹠膿疱症の日本人成人患者に本剤30mgを1日2回反復経口投与したときのトラフ濃度の幾何平均値（%変動係数）は、それぞれ116ng/mL（74.0）［20週後、20例］、88ng/mL（76.0）［16週後、7例］及び160ng/mL（76.0）［16週後、49例］であった。

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

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

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

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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

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

16.2.2 食事の影響

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

16.3 分布

16.3.1 血漿蛋白結合率

アプレミラストのヒト血漿における蛋白結合率は約68%であった。

16.4 代謝

健康成人において、放射性標識したアプレミラストを経口投与したとき、血漿中総放射能に対して未変化体が約45%、次いでO-脱メチル化アプレミラストのグルコロニド抱合体である不活性代謝物が約39%認められた（外国人データ）。

アプレミラストはチトクロムP450酸化代謝に続くグルクロン酸抱合及びチトクロムP450以外の加水分解により代謝されると考えられ、*in vitro*試験において、アプレミラストの代謝に関与するチトクロムP450は主にCYP3A4であることが示唆されたが、CYP1A2及びCYP2A6の関与も認められた。［10.参照］

16.5 排泄

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害を有する被験者に本剤30mgを単回投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであり、重度の腎機能障害を有する被験者では、正常な腎機能を有する被験者と比較してAUC_∞及びC_{max}は、それぞれ約88%及び42%増加した（外国人データ）。［7.2、9.2.1参照］

腎機能障害を有する被験者に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

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

eGFR：推算糸球体濾過量（mL/min/1.73m^2）

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

対照：腎機能以外の背景因子を統一させた集団

幾何平均（%変動係数）

a：中央値（最小値，最大値）

16.6.2 肝機能障害患者

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

16.6.3 高齢者

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

16.6.4 女性

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 リファンピシン

本剤とリファンピシンを併用したとき、アプレミラストのAUC（AUC_∞及びAUC_t）及びC_{max}はそれぞれ約72%及び43%減少した（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.2 ケトコナゾール

本剤とケトコナゾールを併用したとき、アプレミラストのAUC_∞及びC_{max}はそれぞれ約36%及び5%増加した（外国人データ）。

16.7.3 メトトレキサート

本剤とメトトレキサートを併用したとき、アプレミラストのAUC_τ及びC_{max}はそれぞれ約0.7%及び5%減少した（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉

17.1.1 国内後期第Ⅱ相試験

体表面積（BSA）10%以上及びPsoriasis Area and Severity Index（PASI）スコア12以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-011試験）の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目である医師による静的全般評価（Static Physician Global Assessment：sPGA）が0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった[1)]。

投与16週時の臨床効果（mITT、LOCF）

	20mg[注)]群	30mg群	プラセボ群	プラセボ群との群間差［95% CI］p値[a,b]	
				20mg[注)]群	30mg群
PASI-75達成率	23.5 (20/85)	28.2 (24/85)	7.1 (6/84)	16.4［5.8, 27.0］p=0.0032	21.1［10.1, 32.1］p=0.0003
sPGA（0又は1）達成率[c]	23.9 (17/71)	29.6 (21/71)	8.8 (6/68)	15.1［3.1, 27.1］	20.8［8.2, 33.3］

mITT：Modified intent-to-treat

LOCF：Last observation carried forward

%（例数）

a：両側カイ二乗検定

b：Hochberg法により多重性を調整

c：ベースライン時にsPGAスコアが3以上の被験者を対象とした解析

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

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験

BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-008試験）の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目であるsPGAが0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった[2,3)]。

投与16週時の臨床効果（FAS、LOCF）

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

FAS：Full analysis set

%（例数）

a：両側カイ二乗検定

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

17.1.3 海外第Ⅲ相試験

BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-009試験）の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目であるsPGAが0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった[4,5)]。

投与16週時の臨床効果（FAS、LOCF）

	30mg群	プラセボ群	群間差［95% CI］p値[a]
PASI-75達成率	28.8 (79/274)	5.8 (8/137)	23.0［16.3, 29.6］p<0.0001
sPGA（0又は1）達成率	20.4 (56/274)	4.4 (6/137)	16.1［10.2, 21.9］

%（例数）

a：両側カイ二乗検定

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

17.1.4 海外第Ⅲ相試験

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-002試験）の結果は以下のとおりであった。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。

主要評価項目である投与16週時のアメリカリウマチ学会コアセット20%改善（ACR20）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった[6-8)]。

投与16週時の臨床効果（FAS、NRI）

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

NRI：Nonresponder imputation

%（例数）

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

b：Hochberg法により多重性を調整

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

17.1.5 海外第Ⅲ相試験

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-003試験）の結果は以下のとおりであった。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。

主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった[9)]。

投与16週時の臨床効果（FAS、NRI）

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

%（例数）

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

b：Hochberg法により多重性を調整

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

17.1.6 海外第Ⅲ相試験

疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-004試験）の結果は以下のとおりであった。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。

主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった[10,11]。

投与16週時の臨床効果（FAS、NRI）

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

%（例数）

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

b：Hochberg法により多重性を調整

本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例242例中85例（35.1%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢26例（10.7%）、悪心26例（10.7%）、頭痛17例（7.0%）、排便回数増加8例（3.3%）、腹痛5例（2.1%）、食欲減退5例（2.1%）、鼻咽頭炎5例（2.1%）、嘔吐5例（2.1%）であった。

17.1.7 海外第Ⅲ相試験

低分子DMARDによる前治療歴のない乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-005試験）の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった[12]。

投与16週時の臨床効果（FAS、NRI）

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

%（例数）

a：両側カイ二乗検定

b：Hochberg法により多重性を調整

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

〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉

**17.1.8 国内第Ⅲ相試験

Palmoplantar Pustulosis Area and Severity Index （PPPASI）総スコアが12以上かつ手掌又は足底にPPPASI重症度スコア2以上の膿疱・小水疱を有する掌蹠膿疱症（PPP）患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（20200195試験）の結果は以下のとおりであった。なお、本試験ではPPPに対する治療として投与16週以降は外用療法、光線療法及び全身性抗ヒスタミン薬の併用を可能とした。また、全投与期間中、エトレチナート等の全身療法及び生物製剤の併用を禁止した。

主要評価項目である投与16週時のPPPASI総スコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合（PPPASI-50達成率）において、本剤30mg1日2回投与群はプラセボ群と比較して有意に高かった[13]。

投与16週時の臨床効果（ITT, NRI-MI[a]）

	30mg群 (n=88)	プラセボ群 (n=88)	群間差 [95% CI] [b] p値 [c]
PPPASI-50 達成率（%） [95% CI]	67.8 [57.9, 77.6]	35.3 [25.3, 45.4]	32.6 [18.7, 46.5] p<0.0001

a：投与16週時より前に有効性の欠如若しくは有害事象により治験薬投与を中止した被験者、又は投与16週時より前に併用禁止薬を使用した被験者はノンレスポンダーとされ、その他の理由による欠測は多重補完法により補完された。

b：ベースライン時のPPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及び病巣感染の有無を層別因子としたMantel-Haenszel法

c：有意水準両側5%、ベースライン時のPPPASI総スコア（20以下、21以上30以下、31以上）及び病巣感染の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定

本剤の全投与期間中（0～52週）に本剤30mgを1日2回投与された安全性評価症例174例中73例（42.0%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢26例（14.9%）、軟便22例（12.6%）、悪心20例（11.5%）、頭痛11例（6.3%）、腹痛6例（3.4%）、腹部不快感5例（2.9%）、食欲減退4例（2.3%）であった。

〈局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍〉

17.1.9 国際共同第Ⅲ相試験

局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（BCT-002試験）の結果は以下のとおりであった。

主要評価項目である投与12週時までの口腔潰瘍数のAUCにおいて、本剤30mg1日2回投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に低かった。また、本剤長期投与時の口腔潰瘍数の経時的推移は下図のとおりであった[14]。

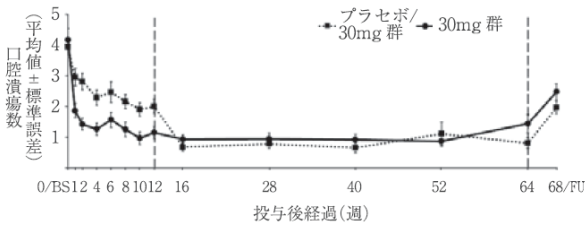
投与12週時の臨床効果（ITT、多重代入法）

		30mg群	プラセボ群
口腔潰瘍数のAUC$_{W12}$	評価患者数	104	103
	最小二乗平均 [95%CI]	129.54 [98.09, 160.99]	222.14 [190.80, 253.47]
	群間差 [95%CI] [a] p値[b]	-92.60 [-130.59, -54.60] p<0.0001	

AUC$_{W12}$：投与12週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積

a：口腔潰瘍数のAUC$_{W12}$に対して、投与群、性別、地域を因子とし、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデル

b：有意水準両側5%



投与後経過（週）		0/BS	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	68/FU
プラセボ/30mg群	n	103	98	97	93	91	86	83	82	83	78	73	70	67	82
	Mean	3.9	2.9	2.8	2.3	2.5	2.2	1.9	2.0	0.7	0.8	0.7	1.1	0.8	2.0
30mg群	n	104	101	101	101	98	94	94	97	95	92	85	79	75	85
	Mean	4.2	1.9	1.4	1.3	1.6	1.2	1.0	1.1	0.9	0.9	0.9	0.9	1.4	2.5

BS：ベースライン
FU：追跡調査期
n：評価対象被験者数
Mean：口腔潰瘍数の平均値
プラセボ/30mg群は、12週時に本剤投与に切り替えられた。
いずれの群も投与64週時以降は本剤の投与は行われていない。

国際共同第Ⅲ相試験における口腔潰瘍数の経時的推移
（ITT、実測値）

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、ホスホジエステラーゼ（PDE）4を阻害する低分子の経口PDE4阻害剤で、細胞内で炎症性及び抗炎症メディエーターのネットワークを調節する。PDE4はcAMPに特異的なPDEで、主に炎症性細胞に分布している。本剤は、PDE4を阻害することにより細胞内cAMP濃度を上昇させ、IL-17、TNF-α、IL-23及び他の炎症性サイトカインの発現を制御することにより炎症反応を抑制する。

18.2 *In vitro*における薬理活性

18.2.1 cAMPの加水分解により測定したPDE4活性に対する競合的かつ可逆的な阻害作用を示した（IC50=74nM、Ki=68nM）。また、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4Dのいずれのサブタイプに対しても阻害作用を示した[15,16]。

18.2.2 ヒト由来精製T細胞において、IL-17等の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した（IL-17産生抑制：IC50=90nM）[16]。

18.2.3 ヒト末梢血単核球細胞において、TNF-α等のエンドトキシン誘発性の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した（TNF-α産生抑制：IC50=110nM）。一方、抗炎症サイトカインであるIL-10の産生増加作用を示した[15]。

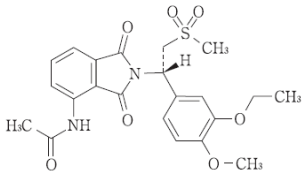
18.3 *In vivo*における薬理活性

18.3.1 ヒト皮膚／乾癬NK細胞を異種移植したBeige-重症複合免疫不全マウスモデルにおいて、アプレミラスト（5mg/kg/day）は表皮の異常肥厚・増生、乾癬病変所見、病変組織におけるTNF-α、ヒト白血球抗原-DR（HLA-DR）、細胞間接着分子-1（ICAM-1）の発現を抑制した[15]。

18.3.2 抗Ⅱ型コラーゲンモノクローナル抗体やⅡ型コラーゲン免疫により作成されたマウスの関節炎モデルにおいて、アプレミラスト（5mg/kg/day及び25mg/kg/day）は症状スコアを抑制した[17]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：アプレミラスト（Apremilast）
化学名：*N*-{2-[(1*S*)-1-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}acetamide
分子式：$C_{22}H_{24}N_2O_7S$
分子量：460.50
化学構造式：



性状：白色から淡黄色の粉末である。水にほとんど溶けず、エタノールに溶けにくく、アセトンにやや溶けやすい。アプレミラストはS-エナンチオマーで、20mg/mLのアセトニトリル中で測定するとき、比旋光度は＋28.1°である。
融点：約156.1℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈オテズラ錠スターターパック〉
27錠［（10mg×4錠、20mg×4錠、30mg×19錠）×1パック］
〈オテズラ錠30mg〉
56錠［14錠（PTP）×4シート］

**23. 主要文献

1) CC-10004-PSOR-011試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.23）
2) Papp K, et al.：J Am Acad Dermatol. 2015；73：37-49.
3) CC-10004-PSOR-008試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.20）
4) Paul C, et al.：Br J Dermatol. 2015；173：1387-1399.
5) CC-10004-PSOR-009試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.21）
6) Kavanaugh A, et al.：Ann Rheum Dis. 2014；73：1020-1026.
7) Kavanaugh A, et al.：J Rheumatol. 2015；42：479-488.
8) CC-10004-PSA-002試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.25）
9) CC-10004-PSA-003試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.26）
10) Edwards CJ, et al.：Ann Rheum Dis. 2016；75：1065-1073.
11) CC-10004-PSA-004試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.27）
12) CC-10004-PSA-005試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.28）
13) 20200195試験（承認年月日：　年　月　日、CTD2.7.6.2）
14) CC-10004-BCT-002試験（承認年月日：2019年9月20日、CTD2.7.6.1）
15) Schafer PH, et al.：Br J Pharmacol. 2010；159（4）：842-855.
16) Schafer PH, et al.：Cell Signal. 2014；26（9）：2016-2029.
17) McCann FE, et al.：Arthritis Res Ther. 2010；12（3）：R107.24.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒107-6239 東京都港区赤坂九丁目7番1号
0120-790-549

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

アムジェン株式会社
東京都港区赤坂九丁目7番1号

目次

1. 効能・効果及び用法・用量.....2
2. 効能・効果及び用法・用量の設定根拠.....2

1. 効能・効果及び用法・用量

効能・効果（案）（下線部変更）

○ 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

用法・用量（案）（変更なし）

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

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

2. 効能・効果及び用法・用量の設定根拠

掌蹠膿疱症（以下、PPP）におけるアプレミラスト（以下、APR）の効能・効果及び用法・用量は、PPPを有する日本人被験者における第III相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験（20200195試験）及びPPPを有する日本人被験者における第II相多施設共同ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験［CC-10004-PPP-001（20200055）試験］の成績に基づいて設定した。第III相試験は国内40施設で実施され、スクリーニング期（最長4週間）、二重盲検プラセボ（以下、PBO）対照期（16週間）、実薬投与期（36週間）及び投与後の安全性追跡調査期（30日間）の4期から構成された。第II相試験は国内22施設で実施され、スクリーニング期（最長4週間）、PBO対照期（16週間）、実薬投与期（16週間）及び投与後の追跡調査期（4週間）の4期から構成された。

第III相試験及び第II相試験の有効性の主要評価項目は、Week 16のPPPASI-50（PPPASI総スコアのベースラインからの50%以上の改善と定義）を達成した被験者の割合とした。その結果、第III相試験におけるWeek 16のPPPASI-50達成割合は、APR群が67.8%、PBO群が35.3%であった。調整済みの群間差［32.6%（95% CI：18.7, 46.5）］は統計的に有意であった（P<0.0001）。第II相試験におけるWeek 16のPPPASI-50達成割合は、APR群で78.3%、PBO群で40.9%であった。投与群間に統計的な有意差が認められた［37.4%（90% CI: 21.6, 53.1）、P=0.0003］。

第III相試験におけるPBO対照期のすべての有害事象の発現割合は、APR群では71.6%、PBO群では48.9%であった。重度の有害事象は、APR群及びPBO群の各1例（各1.1%）に認められた。重篤な有害事象は、APR群及びPBO群の各1例（各1.1%）に認められた。死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は、APR群及びPBO群の各1例（各1.1%）に認められた。全APR投与期間のすべての有害事象の発現割合は85.1%であった。すべての有害事象の100人年あたりの曝露期間で調整した有害事象の発現率（EAIR）（以下、EAIR/100人年）は347.9であり、PBO対照期のAPR群（581.7）と比較して上昇は認められなかった。重度の有害事象は6例

（3.4%）に認められた。重篤な有害事象は9例（5.2%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は5例（2.9%）に認められた。第II相試験におけるPBO対照期のすべての有害事象の発現割合は、APR群では82.6%、PBO群では70.5%であった。重度の有害事象はPBO群の1例（2.3%）に認められ、APR群では認められなかった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象はいずれの群でも認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はPBO群の3例（6.8%）に認められ、APR群では認められなかった。

全APR投与期間のすべての有害事象の発現割合は83.9%であった。すべての有害事象のEAIR/100人年は600.7であり、PBO対照期のAPR群（854.6）と比較して上昇は認められなかった。重度の有害事象は2例（2.3%）に認められた。重篤な有害事象は3例（3.4%）に認められた。死亡に至った有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。第III相試験及び第II相試験ともに、APR 30 mg 1日2回投与の忍容性は良好であった。安全性プロファイルはAPRの既知の安全性プロファイルと一致しており、新たな安全性所見は認められなかった。

上記の結果より、PPPに対する有効性及び安全性が確認されたことから、「効能・効果」、「用法・用量」を表記のとおり設定した。

目次

1. 使用上の注意及びその設定根拠.....2

1. 使用上の注意及びその設定根拠

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

使用上の注意（案）（下線部変更）	設定の根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］	変更なし
5. 効能又は効果に関連する注意 **〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉** 5.1 以下のいずれかを満たす尋常性乾癬又は乾癬性関節炎患者に投与すること。 ・ステロイド外用剤等で十分な効果が得られず、皮疹が体表面積の10%以上に及ぶ患者 ・難治性の皮疹又は関節症状を有する患者 **〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉** 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。	[redacted]による改訂
7. 用法及び用量に関連する注意 **〈効能共通〉** 7.1 投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、悪心、下痢、嘔吐等の発現率が高いことが示されているため、「用法・用量」を遵守すること。［11.2参照］ 7.2 重度の腎機能障害患者（Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満）では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本剤30mgを1日1回投与するなど、減量も考慮し、慎重に投与すること。なお、本剤30mgを1日1回投与とする場合、投与開始時は朝の用量のみ投与すること。［9.2.1、16.6.1参照］ **〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉** 7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。 **〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉** 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。	[redacted]による改訂
8. 重要な基本的注意 本剤の投与は適応疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで行うこと。	変更なし
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 **9.1 合併症・既往歴等のある患者** **9.1.1 感染症の患者、感染症が疑われる又は再発性感染症の既往歴のある患者** 感染症を悪化又は顕在化させるおそれがある。 **9.2 腎機能障害患者** **9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満）** 減量を考慮し、慎重に投与すること。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。［7.2、16.6.1参照］	9.4項は、相談整理番号：[redacted]による改訂 その他の項は変更なし

9.4 生殖能を有する者
妊娠する可能~~な~~性のある女性に対しては、本剤投与前に問診等により妊娠していないことを確認し、本剤が胚胎児毒性のリスクを有する可能性があることを説明した上で投与を開始すること。また、本剤投与~~期間~~中及び最終投与後48時間において避妊する必要及び~~は~~適切な避妊法について説明~~を行うよう指導~~すること。［9.5参照］

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

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

9.7 小児等
小児等は臨床試験では除外されている。

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

変更なし

10. 相互作用
本剤は主にCYP3A4で代謝される。［16.4参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

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

11.1 重大な副作用
11.1.1 重篤な感染症（0.7%）
ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.2 重篤な過敏症（0.1%未満）
アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがある。

11.1.3. 重度の下痢（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

「11.1 重大な副作用」は変更なし。「11.2 その他の副作用」は、臨床試験で0.7%以上認められた副作用及びCDSに記載されている副作用を記載した。また、臨床試験で0.7%未満の副作用についても、現行の添付文書の「11.2 その他の副作用」に記載されている副作用は引き続き記載した。なお、臨床試験における副作用の頻度は、既承認の尋常性乾癬、関節症性乾癬及びベーチェ

		炎、副鼻腔炎	性上気道感染
胃腸障害	下痢、悪心	嘔吐、~~消化不良、~~腹痛、消化不良、軟便、上腹部痛、腹部不快感、排便回数増加、~~腹部不快感、~~胃食道逆流性疾患、~~軟便~~	腹部膨満
神経系障害・精神障害	頭痛	緊張性頭痛、片頭痛	浮動性めまい、不眠症、うつ病
代謝・栄養障害		食欲減退、体重減少	
その他		疲労、乾癬	咳嗽、高血圧、そう痒症、発疹、背部痛、過敏症

ット病の第3相臨床試験（PSOR-008試験、PSOR-009試験、PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験、PSA-005試験及びBCT-002試験）、掌蹠膿疱症患者を対象とした第3相試験（20200195試験）を併合して算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 錠剤を噛み砕いたり、割ったりせずに服用するよう指導すること。

変更なし

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎〉

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

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

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

〈局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症〉

国内第III相試験（174例）において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった。

〈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〉

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

「局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症」についての情報を追記した。

1. JAN

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

JAN：

（日本名）アプレミラスト

（英名）Apremilast

化学名：

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

（英名）*N*-{2-[(1*S*)-1-(3-Ethoxy-4-methoxypheny1)-2-(methylsulfonyl)ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}acetamide

2. INN

INN：apremilast

（r-INN List 59, WHO Drug Information, Vol.22, No.1, 2008）

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

薬生審査発 0307 第 3 号
平 成 28 年 3 月 7 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

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

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

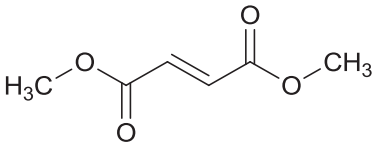
（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

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

登録番号　27-1-A2

JAN（日本名）：フマル酸ジメチル

JAN（英　名）：Dimethyl Fumarate



$C_6H_8O_4$

フマル酸ジメチル

Dimethyl fumarate

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　26-1-B13
JAN（日本名）：ブロダルマブ（遺伝子組換え）
JAN（英　名）：Brodalumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

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

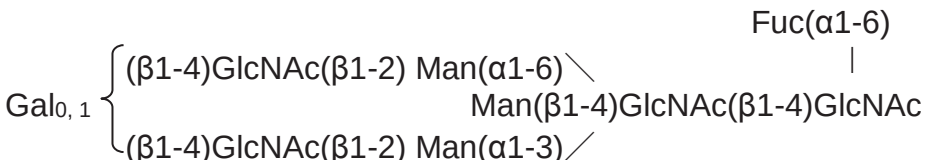
H鎖

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

H 鎖 Q1：ピログルタミン酸；H 鎖 N292：糖鎖結合；H 鎖 K442：部分的プロセシング
L 鎖 C23 – L 鎖 C88, L 鎖 C134 – L 鎖 C194, H 鎖 C22 – H 鎖 C96, H 鎖 C143 – H 鎖 C199, H 鎖 C256 – H 鎖 C316, H 鎖 C362 – H 鎖 C420：鎖内ジスルフィド結合；L 鎖 C214 – H 鎖 C130, H 鎖 C218 – H 鎖 C218, H 鎖 C219 – H 鎖 C219, H 鎖 C222 – H 鎖 C222, H 鎖 C225 – H 鎖 C225：鎖間ジスルフィド結合,
L 鎖 C23 – L 鎖 C88, L 鎖 C134 – L 鎖 C194, H 鎖 C22 – H 鎖 C96, H 鎖 C143 – H 鎖 C199, H 鎖 C256 – H 鎖 C316, H 鎖 C362 – H 鎖 C420：鎖内ジスルフィド結合；L 鎖 C214 – H 鎖 C130, L 鎖 C214 – H 鎖 C218, H 鎖 C130 – H 鎖 C218, H 鎖 C219 – H 鎖 C219, H 鎖 C222 – H 鎖 C222, H 鎖 C225 – H 鎖 C225：鎖間ジスルフィド結合,
L 鎖 C23 – L 鎖 C88, L 鎖 C134 – L 鎖 C194, H 鎖 C22 – H 鎖 C96, H 鎖 C143 – H 鎖 C199, H 鎖 C256 – H 鎖 C316, H 鎖 C362 – H 鎖 C420：鎖内ジスルフィド結合；L 鎖 C214 – H 鎖 C218, H 鎖 C130 – H 鎖 C219, H 鎖 C222 – H 鎖 C222, H 鎖 C225 – H 鎖 C225：鎖間ジスルフィド結合,
または

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

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6360}H_{9810}N_{1706}O_{1996}S_{52}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2160}H_{3338}N_{576}O_{665}S_{20}$

L 鎖　$C_{1020}H_{1585}N_{277}O_{333}S_{6}$

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

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

登録番号　26-5-B8

JAN（日本名）：シルクマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Sirukumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：

L鎖

EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCSASISVS YMYWYQQKPG QAPRLLIYDM

SNLASGIPAR FSGSGSGTDF TLTISSLEPE DFAVYYCMQW SGYPYTFGGG

TKVEIKRTVA APSVFIFPPS DEQLKSGTAS VVCLLNNFYP REAKVQWKVD

NALQSGNSQE SVTEQDSKDS TYSLSSTLTL SKADYEKHKV YACEVTHQGL

SSPVTKSFNR GEC

H鎖

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS PFAMSWVRQA PGKGLEWVAK

ISPGGSWTYY SDTVTGRFTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCARQL

WGYYALDIWG QGTTVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD

YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTQTY

ICNVNHKPSN TKVDKKVEPK SCDKTHTCPP CPAPELLGGP SVFLFPPKPK

DTLMISRTPE VTCVVVDVSH EDPEVKFNWY VDGVEVHNAK TKPREEQYNS

TYRVVSVLTV LHQDWLNGKE YKCKVSNKAL PAPIEKTISK AKGQPREPQV

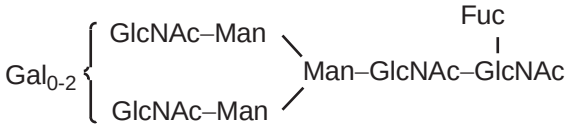
YTLPPSRDEL TKNQVSLTCL VKGFYPSDIA VEWESNGQPE NNYKTTPPVL

DSDGSFFLYS KLTVDKSRWQ QGNVFSCSVM HEALHNHYTQ KSLSLSPGK

H鎖N299：糖鎖結合；H鎖K449：部分的プロセシング

L鎖C213－H鎖C222，H鎖C228－H鎖C228，H鎖C231－H鎖C231：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造：



$C_{6450}H_{9926}N_{1690}O_{1998}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖：$C_{2193}H_{3383}N_{579}O_{668}S_{15}$

L 鎖：$C_{1032}H_{1584}N_{266}O_{331}S_{8}$

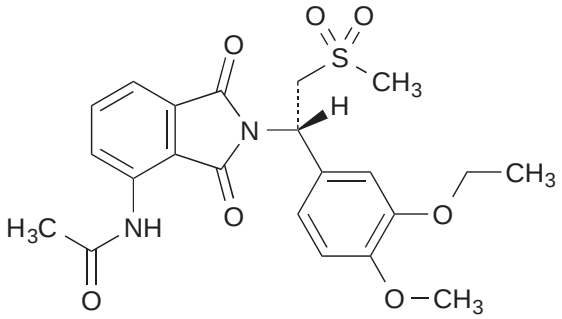
シルクマブは，ヒトインターロイキン-6 に対する遺伝子組換えヒト IgG1 モノクローナル抗体である．シルクマブは，マウスミエローマ（NS0）細胞により産生される．シルクマブは，449 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ1 鎖）2 本及び 213 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 147,000）である．

Sirukumab is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against the human interleukin-6. Sirukumab is produced in mouse myeloma (NS0) cells. Sirukumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 449 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 213 amino acid residues each.

登録番号　27-1-B3

JAN（日本名）：アプレミラスト

JAN（英　名）：Apremilast



$C_{22}H_{24}N_2O_7S$

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

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

albinterferonum alfa-2b*

albinterferon alfa-2b — human serum albumin (585 residues) fusion protein with human interferon α-2b (165 residues)

albinterféron alfa-2b — protéine de fusion entre l'albumine sérique humaine (585 aminoacides) et l'interféron α-2b humain (165 aminoacides)

albinterferón alfa 2b — proteína de fusión entre la albumina sérica humana (585 aminoácidos) y el interferón α-2b humano (165 aminoácidos)

$C_{3796}H_{5937}N_{1015}O_{1143}S_{50}$

```
DAHKSEVAHR FKDLGEENFK ALVLIAFAQY LQQCPFEDHV KLVNEVTEFA 50
KTCVADESAE NCDKSLHTLF GDKLCTVATL RETYGEMADC CAKQEPERNE 100
CFLQHKDDNP NLPRLVRPEV DVMCTAFHDN EETFLKKYLY EIARRHPYFY 150
APELLFFAKR YKAAFTECCQ AADKAACLLP KLDELRDEGK ASSAKQRLKC 200
ASLQKFGERA FKAWAVARLS QRFPKAEFAE VSKLVTDLTK VHTECCHGDL 250
LECADDRADL AKYICENQDS ISSKLKECCE KPLLEKSHCI AEVENDEMPA 300
DLPSLAADFV ESKDVCKNYA EAKDVFLGMF LYEYARRHPD YSVVLLLRLA 350
KTYETTLEKC CAAADPHECY AKVFDEFKPL VEEPQNLIKQ NCELFEQLGE 400
YKFQNALLVR YTKKVPQVST PTLVEVSRNL GKVGSKCCKH PEAKRMPCAE 450
DYLSVVLNQL CVLHEKTPVS DRVTKCCTES LVNRRPCFSA LEVDETYVPK 500
EFNAETFTFH ADICTLSEKE RQIKKQTALV ELVKHKPKAT KEQLKAVMDD 550
FAAFVEKCCK ADDKETCFAE EGKKLVAASQ AALGLCDLPQ THSLGSRRTL 600
MLLAQMRRIS LFSCLKDRHD FGFPQEEFGN QFQKAETIPV LHEMIQQIFN 650
LFSTKDSSAA WDETLLDKFY TELYQQLNDL EACVIQGVGV TETPLMKEDS 700
ILAVRKYFQR ITLYLKEKKY SPCAWEVVRA EIMRSFSLST NLQESLRSKE 750
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

53-62 75-91 90-101 124-169 168-177 200-246 245-253 265-279
278-289 316-361 360-369 392-438 437-448 461-477 476-487 514-559
558-567 586-683 614-723

Glycosylation sites : N-318 T-691

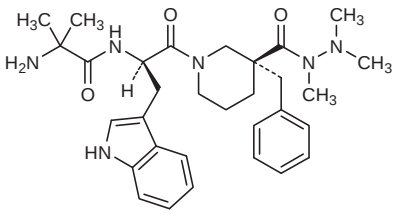
anamorelinum

anamorelin — (3*R*)-3-benzyl-*N*,*N*′,*N*′-trimethyl-1-{2-methylalanyl-D-tryptophyl}=piperidine-3-carbohydrazide

anamoréline — (3*R*)-3-benzyl-*N*,*N*′,*N*′-triméthyl-1-(2-méthylalanyl-D-tryptophyl)=pipéridine-3-carbohydrazide

anamorelina — (3*R*)-3-bencil-*N*,*N*′,*N*′-trimetil-1-{2-metilalanil-D-triptofil}piperidina-3-carbohidrazida

$C_{31}H_{42}N_6O_3$



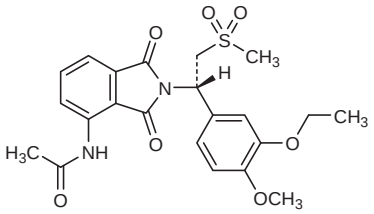
apremilastum

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

aprémilast — *N*-{2-[(1*S*)-1-(3-éthoxy-4-méthoxyphényl)-2-(méthanesulfonyl)éthyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-4-yl}acétamide

apremilast — *N*-{2-[(1*S*)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metansulfonil)etil]-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1*H*-isoindol-4-il}acetamida

$C_{22}H_{24}N_2O_7S$



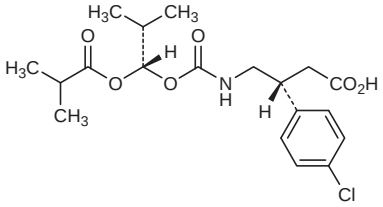
arbaclofenum placarbilum

arbaclofen placarbil — (3*R*)-3-(4-chlorophenyl)-4-[({(1*S*)-2-methyl-1-[(2-methylpropanoyl)=oxy]propoxy}carbonyl)amino]butanoic acid

arbaclofène placarbil — acide (3*R*)-3-(4-chlorophényl)-4-[({(1*S*)-2-méthyl-1-[(2-méthylpropanoyl)oxy]propoxy}carbonyl)amino]butanoïque

arbaclofeno placarbilo — ácido (3*R*)-3-(4-clorofenil)-4-[({(1*S*)-2-metil-1-[(2-metilpropanoil)=oxi]propoxi}carbonil)amino]butanoico

$C_{19}H_{26}ClNO_6$



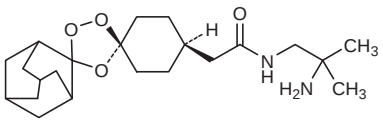
arterolanum

arterolane — *N*-(2-amino-2-methylpropyl)-2-{*cis*-dispiro[adamantane-2,3'-[1,2,4]trioxolane-5',1''-cyclohexan]-4''-yl}acetamide

artérolane — *N*-(2-amino-2-methylpropyl)-2-{*cis*-dispiro[adamantane-2,3'-[1,2,4]trioxolane-5',1''-cyclohexan]-4''-yl}acétamide

arterolano — *N*-(2-amino-2-metilpropil)-2-{*cis*-dispiro[adamantano-2,3'-[1,2,4]trioxolano-5',1''-ciclohexan]-4''-il}acetamida

$C_{22}H_{36}N_2O_4$



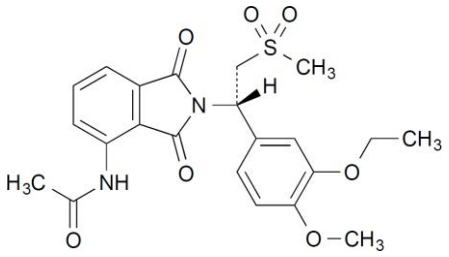
azilsartanum medoxomilum

azilsartan medoxomil — (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,1'-biphenyl-4-yl]methyl}-1*H*-benzimidazol-7-carboxylate

azilsartan médoxomil — 2-éthoxy-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,1'-biphényl-4-yl]méthyl}-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)méthyle

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現行

化学名・別名	*N*-{2-[(1*S*)-1-(3-エトキシ-4-メトキシフェニル)-2-(メチルスルホニル)エチル]-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-4-イル}アセトアミド 別名：アプレミラスト
構造式	
効能・効果	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 乾癬性関節炎 局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍
用法・用量	通常、成人にはアプレミラストとして以下のとおり経口投与し、6日目以降はアプレミラストとして1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与する。

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

劇薬等の指定	劇薬：原薬及び製剤
市販名及び有効成分・分量	原薬：アプレミラスト 製剤：オテズラ錠10mg（1錠中、アプレミラストとして10 mg を含有） オテズラ錠20mg（1錠中、アプレミラストとして20 mg を含有） オテズラ錠30mg（1錠中、アプレミラストとして30 mg を含有

毒性

単回投与毒性

動物種	概略の致死量〔LD_{Lo}（mg/kg）〕	
	経口投与	静脈内投与
マウス雌雄	雌雄：LD_{Lo} > 2000	雄：LD_{Lo} = 120、 雌：LD_{Lo} = 120 ～ 200
ラット雌雄	雄：LD_{Lo} = 2000、 雌：LD_{Lo} = 300 ～ 700	雌雄：60 < LD_{Lo} < 75
カニクイザル雌雄	雌雄：LD_{Lo} > 1000	実施せず

反復投与毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量(mg/kg/日)	無毒性量(mg/kg/日)	主な所見
＜亜急性毒性＞					
マウス	28日	経口	0、250、600、1500	雌雄250未満	250 mg/kg/日以上の群：好中球数の上昇、グロブリンの上昇及びそれに関連する総タンパクの上昇、アルブミン及びA/G比の低下、骨髄、リンパ節及び肝臓での造血亢進、胃の肥厚（250 mg/kg/日以上の群の雄及び600 mg/kg/日以上の群の雌）及び前

					胃の角化亢進、心臓及び肺の血管あるいは血管周囲の炎症 600 mg/kg/日以上の群の雄：腹部膨満、円背位あるいは削痩 1500 mg/kg/日群の雌：総白血球数の上昇 600 mg/kg/日以上の群の雄及び 1500 mg/kg/日群の雌：胸腺の血管あるいは血管周囲の炎症
	マウス	4週	経口	0、5、25、75、150	雄 5 雌 25	5 mg/kg/日以上の群の雄及び 150 mg/kg/日群の雌：心臓、胸腺、肺あるいは腎臓に血管の炎症（動脈炎、血管周囲の炎症） 75 mg/kg/日以上の群：前胃の角化亢進 150 mg/kg/日群の雌：アルブミンの低下及びグロブリンの上昇並びにA/G比の低下
	マウス	4週	経口	0、1、2、4	雄 4 雌 4	アプレミラスト投与に関連すると考えられる明らかな毒性兆候はみられなかった。
	マウス	13週	経口	0、2、4、8、16	雄 8 雌 8	16 mg/kg/日群：大動脈起始部及び胸腺の軽微な動脈炎並びに肺の血管周囲の軽微な炎症性細胞浸潤
	＜慢性毒性＞					
	マウス	90日	経口	0、100、300、1000	雄 100 雌 100	300 mg/kg/日以上の群：好中球数の増加又はハプトグロビンの高値、心臓（心筋の変性/壊死、線維化及び鉱質沈着など；血管の炎症）及び肺（血管周囲あるいは細気管支周囲の炎症、血管の変性及び出血） 1000 mg/kg/日群：胸腺、脾臓又は腸間膜リンパ節のリンパ球系細胞枯渇、腸間膜及び膵臓の血管周囲の炎症、大動脈起始部における血管周囲の炎症
	ラット	90日	経口	0、30、100、300、1000	雄 < 30 雌 < 30	300及び1000 mg/kg/日群の雄並びに 30 mg/kg/日群の雌：体重減少又は体重増加抑制 100 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌：総白血球数あるいは好中球数の増加 100 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌：アルブミンの低下及びグロブリンの上昇、A/G比の低下 300 mg/kg/日以上の群の雄及び 10 mg/kg/日以上の群の雌：ハプトグロビンの高値
	カニクイザル	28日	経口	0、50、180、650	雌雄 650	アプレミラスト投与に関連すると考えられる明らかな毒性兆候はみられなかった。

	カニクイザル	28日	経口	0、25、85、300	雌雄300	アプレミラスト投与に関連すると考えられる明らかな毒性兆候はみられなかった。
	マウス	6ヵ月	経口	0、10、100、1000	雌雄10	100 mg/kg/日以上の群：心臓（大動脈起始部及び心臓の動脈）、腸間膜及び膵臓における血管並びに血管周囲の炎症、血管の鉱質沈着や軟骨化生（大動脈起始部） 1000 mg/kg/日の雄及び100 mg/kg/日以上の群の雌：総タンパク及びグロブリンの上昇 1000 mg/kg/日群：A/G比の低下
	カニクイザル	12ヵ月	経口	0、60、180、600	雌雄600	アプレミラスト投与に関連すると考えられる明らかな毒性兆候はみられなかった。

副作用

1. 局面型乾癬（尋常性乾癬）における国内後期第2相試験（CC-10004-PSOR-011試験、16週間プラセボ対照投与期）

副作用発現率：43/170例（25.3%）

主な副作用（発現率1%以上）は以下のとおり：

下痢	7例	（4.1%）
腹部不快感	6例	（3.5%）
軟便	4例	（2.4%）
鼻咽頭炎	3例	（1.8%）
悪心	2例	（1.2%）
腹部膨満	2例	（1.2%）
上腹部痛	2例	（1.2%）
胃食道逆流性疾患	2例	（1.2%）
肝機能異常	2例	（1.2%）

主な臨床検査値異常（発現率1%以上）は以下のとおり：

血中ブドウ糖増加	2例	（1.2%）

2. 局面型乾癬（尋常性乾癬）における外国第3相試験（CC-10004-PSOR-008試験及びCC-10004-PSOR-009試験の併合集計、16週間プラセボ対照投与期）

副作用発現率：330/832例（39.7%）

主な副作用（発現率1%以上）は以下のとおり：

悪心	121例	（14.5%）
下痢	110例	（13.2%）
緊張性頭痛	35例	（4.2%）
頭痛	33例	（4.0%）
嘔吐	20例	（2.4%）
軟便	20例	（2.4%）
消化不良	19例	（2.3%）
排便回数増加	18例	（2.2%）
腹部不快感	18例	（2.2%）
食欲減退	17例	（2.0%）
上腹部痛	15例	（1.8%）
腹痛	12例	（1.4%）
胃食道逆流性疾患	10例	（1.2%）
上気道感染	10例	（1.2%）
片頭痛	9例	（1.1%）
浮動性めまい	8例	（1.0%）
疲労	8例	（1.0%）

	発現率1%以上の臨床検査値異常はなかった。 3. 乾癬性関節炎における外国第3相試験（CC-10004-PSA-002試験、CC-10004-PSA-003試験、CC-10004-PSA-004試験、CC-10004-PSA-005試験の併合集計、16週間プラセボ対照投与期） 副作用発現率：399/1348例（29.6%） 主な副作用（発現率1%以上）は以下のとおり： 下痢 137例 （10.2%） 悪心 136例 （10.1%） 頭痛 76例 （5.6%） 腹痛 21例 （1.6%） 上腹部痛 21例 （1.6%） 嘔吐 21例 （1.6%） 消化不良 20例 （1.5%） 食欲減退 15例 （1.1%） 上気道感染 14例 （1.0%） 浮動性めまい 14例 （1.0%） 排便回数増加 13例 （1.0%） 疲労 13例 （1.0%） 発現率1%以上の臨床検査値異常はなかった。 4. ベーチェット病における国際共同第3相試験（CC-10004-BCT-002試験、12週間プラセボ対照期） 副作用発現率60例／104例＝57.7% 主な副作用（臨床検査値異常を含む）は以下のとおり： 下痢 40例 (38.5%) 悪心 16例 (15.4%) 頭痛 9例 (8.7%) 嘔吐 8例 (7.7%) 上腹部痛 5例 (4.8%) 腹痛 4例 (3.8%) 食欲減退 2例 (1.9%)
会社	アムジェン株式会社　製剤：製造販売

変更

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 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
用法・用量	
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	
毒性	
副作用	1. 局面型乾癬（尋常性乾癬）における国内後期第2相試験（CC-10004-PSOR-011試験、16週間プラセボ対照投与期） 副作用発現率：43/170例（25.3%） 主な副作用（発現率1%以上）は以下のとおり： 下痢 7例 （4.1%） 腹部不快感 6例 （3.5%） 軟便 4例 （2.4%） 鼻咽頭炎 3例 （1.8%） 悪心 2例 （1.2%） 腹部膨満 2例 （1.2%） 上腹部痛 2例 （1.2%） 胃食道逆流性疾患 2例 （1.2%） 肝機能異常 2例 （1.2%） 主な臨床検査値異常（発現率1%以上）は以下のとおり： 血中ブドウ糖増加 2例 （1.2%） 2. 局面型乾癬（尋常性乾癬）における外国第3相試験（CC-10004-PSOR-008試験及びCC-10004-PSOR-009試験の併合集計、16週間プラセボ対照投与期） 副作用発現率：330/832例（39.7%） 主な副作用（発現率1%以上）は以下のとおり： 悪心 121例 （14.5%） 下痢 110例 （13.2%） 緊張性頭痛 35例 （4.2%） 頭痛 33例 （4.0%） 嘔吐 20例 （2.4%） 軟便 20例 （2.4%） 消化不良 19例 （2.3%） 排便回数増加 18例 （2.2%） 腹部不快感 18例 （2.2%） 食欲減退 17例 （2.0%） 上腹部痛 15例 （1.8%） 腹痛 12例 （1.4%） 胃食道逆流性疾患 10例 （1.2%） 上気道感染 10例 （1.2%）

	片頭痛 9例 （1.1%） 浮動性めまい 8例 （1.0%） 疲労 8例 （1.0%） 発現率1%以上の臨床検査値異常はなかった。 3. 乾癬性関節炎における外国第3相試験（CC-10004-PSA-002試験、CC-10004-PSA-003試験、CC-10004-PSA-004試験、CC-10004-PSA-005試験の併合集計、16週間プラセボ対照投与期） 副作用発現率：399/1348例（29.6%） 主な副作用（発現率1%以上）は以下のとおり： 下痢 137例 （10.2%） 悪心 136例 （10.1%） 頭痛 76例 （5.6%） 腹痛 21例 （1.6%） 上腹部痛 21例 （1.6%） 嘔吐 21例 （1.6%） 消化不良 20例 （1.5%） 食欲減退 15例 （1.1%） 上気道感染 14例 （1.0%） 浮動性めまい 14例 （1.0%） 排便回数増加 13例 （1.0%） 疲労 13例 （1.0%） 発現率1%以上の臨床検査値異常はなかった。 4. ベーチェット病における国際共同第3相試験（CC-10004-BCT-002試験、12週間プラセボ対照期） 副作用発現率60例／104例＝57.7% 主な副作用（臨床検査値異常を含む）は以下のとおり： 下痢 40例 (38.5%) 悪心 16例 (15.4%) 頭痛 9例 (8.7%) 嘔吐 8例 (7.7%) 上腹部痛 5例 (4.8%) 腹痛 4例 (3.8%) 食欲減退 2例 (1.9%) 5. 掌蹠膿疱症における国内第3相試験（20200195試験、16週間プラセボ対照投与期） 副作用発現率：43/88例（48.9%） 主な副作用（発現率1%以上）は以下のとおり： 下痢 16例 （18.2%） 軟便 15例 （17.0%） 悪心 8例 （9.1%） 頭痛 7例 （8.0%） 腹痛 4例 （4.5%） 腹部不快感 3例 （3.4%） 食欲減退 2例 （2.3%） 胃腸障害 2例 （2.3%） 上腹部痛 1例 （1.1%） 消化不良 1例 （1.1%） 嘔吐 1例 （1.1%） 肝機能異常 1例 （1.1%） 湿疹 1例 （1.1%）

	倦怠感 1例 （1.1%） 結膜炎 1例 （1.1%） 感覚障害 1例 （1.1%） 味覚障害 1例 （1.1%） 低血圧 1例 （1.1%） 発現率1%以上の臨床検査値異常はなかった。
会社	アムジェン株式会社　製剤：製造販売

第5部　臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

資料番号	資料表題	著者	実施期間 (FSE to CSR) （月／日／年）	試験実施場所 （国内／海外）	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.2	Tabular Listing of All Clinical Studies	Amgen	－	－	－	無

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間 （年／月／日）	試験実施場所 （国内／海外）	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.1.4-1	Determination of CC-10004 in Lithium Heparinized Human Plasma by LC/MS/MS (CC-10004-DMPK-024)	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	参考	無
5.3.1.4-2	Stability Test of CC-10004 (Otezla) in Lithium Heparinized Human Whole Blood by LC-MS/MS ([redacted])	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	参考	無
5.3.1.4-3	Interim bioanalytical sample analysis report Determination of CC-10004 in Citric Acid-Treated Human Plasma by LC-MS/MS Supporting 20200195 ([redacted])	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	参考	無
5.3.1.4-4	Amended Bioanalytical Sample Analysis Report Determination of CC-10004 in Citric Acid-Treated Human Plasma by LC-MS/MS Supporting 20200195 ([redacted])	[redacted]	20[redacted] - 20[redacted]	海外	参考	無

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間 （年／月／日）	試験実施場所 （国内／海外）	評価・参考	申請電子データ 提出の有無
5.3.5.1.1-1	Study CC-10004-PPP-001 (20200055) Primary Analysis - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Japanese Subjects with Palmoplantar Pustulosis	Amgen	2019/10/16-2021/6/7	国内	評価	有
5.3.5.1.1-2	Study CC-10004-PPP-001 (20200055) Amendment 4 Final Analysis - A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (CC-10004) in Japanese Subjects with Palmoplantar Pustulosis	Amgen	2019/10/16-2021/6/7	国内	評価	有
5.3.5.1.2-1	Study 20200195 Primary Analysis - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (AMG 407) in Japanese Subjects with Palmoplantar Pustulosis	Amgen	2022/03/08-20240601	国内	評価	有
5.3.5.1.2-2	Study 20200195 Supplimental Analysis - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (AMG 407) in Japanese Subjects with Palmoplantar Pustulosis	Amgen	2022/03/08-20240601	国内	評価	有

5.3.5.1.2-3	Study 20200195 Final Analysis - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Apremilast (AMG 407) in Japanese Subjects with Palmoplantar Pustulosis	Amgen	2022/03/08-20240601	国内	評価	有

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間（年／月／日）	試験実施場所（国内／海外）	評価・参考	申請電子データ提出の有無
5.3.5.4.1	Japan NDA Analysis - TFLs	Amgen	-	-	-	無
5.3.5.4.2	Japan NDA Final Analysis - TFLs	Amgen	-	-	-	無

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間（年／月／日）	試験実施場所（国内／海外）	評価・参考	申請電子データ提出の有無
5.3.6.1	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report	Amgen	-	-	-	無
5.3.6.2	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report (21 March 2023 to 20 March 2024)	Amgen	-	-	-	無

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	資料表題	著者	試験実施期間（年／月／日）	試験実施場所（国内／海外）	評価・参考	申請電子データ提出の有無
5.3.7	患者データ一覧表及び症例記録	Amgen	-	-	-	-

第5部　臨床試験報告書
5.4　参考文献

資料番号	著者・表題・出典
5.4-1	Adamo S, Nilsson J, Krebs A, Steiner U, Cozzio A, French LE, et al. Successful treatment of SAPHO syndrome with apremilast. Br J Dermatol. 2018 Oct;179(4):959-962.
5.4-2	Anttila HS, Reitamo S, Erkko P, Ceska M, Moser B, Baggiolini M. Interleukin-8 immunoreactivity in the skin of healthy subjects and patients with palmoplantar pustulosis and psoriasis. J Invest Dermatol. 1992 Jan;98(1):96-101.
5.4-3	Bhushan M, Burden AD, McElhone K, James R, Vanhoutte FP, Griffiths CE. Oral liarozole in the treatment of palmoplantar pustular psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Br J Dermatol. 2001;145(4):546-553.
5.4-4	Bissonnette R, Nigen S, Langrey RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(10):1298-1305.
5.4-5	Bissonnette R, Pariser DM, Wasel NR, Goncalves J, Day RM, Chen R, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2016 Jul;75(1):99-105.
5.4-6	Eto A, Nakao M, Furue M. Three cases of palmoplantar pustulosis successfully treated with apremilast. J Dermatol. 2019 Jan;46(1):e29-e30
5.4-7	Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007 Jul 21;370(9583):263-271.
5.4-8	Guenther LC. Alefacept is safe and efficacious in the treatment of palmar plantar pustulosis. J Cutan Med Surg. 2007;11(6):202-205.
5.4-9	Haebich G, Kalavala M. Successful treatment of refractory palmoplantar pustulosis with apremilast. Clin Exp Dermatol. 2017 Jun;42(4):471-473.
5.4-10	Hagforsen E, Hedstrand H, Nyberg F, Michaëlsson G. Novel findings of Langerhans cells and interleukin-17 expression in relation to the acrosyringium and pustules in palmoplantar pustulosis. Br J Dermatol. 2010 Sep;163(3):572-579.
5.4-11	Hatemi G, Mahr A, Ishigatsubo Y, Song YW, Takeno M, Kim D, et al. Trial of Apremilast for Oral Ulcers in Behcet's Syndrome. N Engl J Med. 2019 Nov;381(20):1918-1928.
5.4-12	Hayashi S, Shimaoka Y, Hamasaki Y, Hatamochi A. Palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis treatment with potassium iodide and tetracycline, a novel remedy with an old drug: a review of 25 patients. Int J Dermatol. 2017;56(8):889-893.
5.4-13	Kato N, Takama H, Ando Y, Yanagishita T, Ohshima Y, Ohashi W, et al. Immediate response to apremilast in patients with palmoplantar pustulosis: a retrospective pilot study. Int J Dermatol. 2021 May;60(5):570-578.
5.4-14	Kubota K, Kamijima Y, Sato T, Ooba N, Koide D, Iizuka H, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. BMJ Open. 2015 Jan 14;5(1):e006450.
5.4-15	Mease PJ, Hatemi G, Paris M, Cheng S, Maes P, Zhang W, et al. Apremilast Long-Term Safety Up to 5 Years from 15 Pooled Randomized, Placebo-Controlled Studies of Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Behçet's Syndrome. Am J Clin Dermatol. 2023 Sep;24(5):809-820.
5.4-16	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.
5.4-17	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.
5.4-18	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.
5.4-19	Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum. Exp Dermatol. 2011 Oct;20(10):845-847.
5.4-20	Murakami M, Kaneko T, Nakatsuji T, Kameda K, Okazaki H, Dai X, et al. Vesicular LL-37 Contributes to Inflammation of the Lesional Skin of Palmoplantar Pustulosis. PLoS One. 2014 Oct 16;9(10):e110677.
5.4-21	Murakami M, Kameda K, Tsumoto H, Tsuda T, Masuda K, Utsunomiya R, et al. TLN-58, an Additional hCAP18 Processing Form, Found in the Lesion Vesicle of Palmoplantar Pustulosis in the Skin. J Invest Dermatol. 2017 Feb;137(2):322-331.
5.4-22	Murakami M, Terui T. Palmoplantar pustulosis: Current understanding of disease definition and pathomechanism. J Dermatol Sci. 2020 Apr;98(1):13-19.
5.4-23	Okubo Y. 掌蹠膿疱症の治療法. PPPフロンティア. 2016;1:18-22.

資料番号	著者・表題・出典
5.4-24	Okubo Y, Terui T, Kobayashi S, Sano S, Morita A, Imafuku S, et al. Exploratory Efficacy Evaluation of Apremilast for the Treatment of Japanese Patients with Palmoplantar Pustulosis: 32-Week Results from a Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Study. Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Jul;14(7):1863-1873.
5.4-25	Okuno H, Watanuki M, Kuwahara Y, Sekiguchi A, Mori Y, Hitachi S, et al. Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome. Mod Rheumatol. 2018 Jul;28(4):703-708.
5.4-26	Ramcharran D, Strober B, Gordon K, DeKlotz C, Fakharzadeh S, Yang YW, et al. The Epidemiology of Palmoplantar Pustulosis: An Analysis of Multiple Health Insurance Claims and Electronic Health Records Databases. Adv Ther. 2023 Nov;40(11):5090-5101.
5.4-27	Reich K, Graff O, Mehta N. Oral alitretinoin treatment in patients with palmoplantar pustulosis inadequately responding to standard topical treatment: a randomized phase II study. Br J Dermatol. 2016;174(6):1277-1281.
5.4-28	Schafer PH, Parton A, Gandhi AK, Capone L, Adams M, Wu L, et al. Apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. Br J Pharmacol. 2010 Feb;159(4):842-855.
5.4-29	Skov L, Beurskens FJ, Zachariae CO, Reitamo S, Teeling J, Satijn D, et al. IL-8 as antibody therapeutic target in inflammatory diseases: reduction of clinical activity in palmoplantar pustulosis. J Immunol. 2008 Jul 1;181(1):669-679.
5.4-30	Sobell JM, Foley P, Toth D, Mrowietz U, Girolomoni G, Goncalves J, et al. Effects of Apremilast on Pruritus and Skin Discomfort/Pain Correlate With Improvements in Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. Acta Derm Venereol. 2016;96(4):514-520.
5.4-31	Sonozaki H, Mitsui H, Miyanaga Y, Okitsu K, Igarashi M, Hayashi Y, et al. Clinical features of 53 cases with pustulotic arthro-osteitis. Ann Rheum Dis. 1981 Dec;40(6):547-553.
5.4-32	Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Hirose K, Kubo H. Efficacy and Safety of Guselkumab, an Anti-interleukin 23 Monoclonal Antibody, for Palmoplantar Pustulosis: A Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2018;154(3):309-316.
5.4-33	Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, Murakami M, Zhang R, Morishima H, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab in Japanese Patients With Palmoplantar Pustulosis: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Dermatol. 2019 Oct 1;155(10):1153-1161.
5.4-34	Terui T, Okubo Y, Kobayashi S, Sano S, Morita A, Imafuku S, et al. Efficacy and Safety of Apremilast for the Treatment of Japanese Patients with Palmoplantar Pustulosis: Results from a Phase 2, Randomized, Placebo-Controlled Study. Am J Clin Dermatol 2023 Sep;24(5):837-847.
5.4-35	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.
5.4-36	Yamamoto T. Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Nov;23(11):1227-1232.
5.4-37	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.

添付すべき資料がない項目リスト
第3部　品質に関する文書

第4部　非臨床試験報告書

第5部　臨床試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo*の関連を検討した試験報告書
5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.2　非対照試験報告書
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書