日本標準商品分類番号 873999

医薬品リスク管理計画
対象製品

総合製品情報概要

PDE4阻害剤

薬価基準収載

オテズラ®錠 10mg 20mg 30mg

Otezla® Tablets

アプレミラスト錠

劇薬 処方箋医薬品:注意－医師等の処方箋により使用すること

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

アムジェン株式会社

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
［文献請求先及び問い合わせ先］メディカルインフォメーションセンター 0120-790-549

OTZ200003RX1
2020年7月作成

Contents

開発の経緯 …… 3
特徴（性） …… 4
製品情報（ドラッグインフォメーション） …… 6
禁忌 …… 6
組成・性状 …… 6
効能又は効果、効能又は効果に関連する注意 …… 6
用法及び用量、用法及び用量に関連する注意 …… 7
重要な基本的注意 …… 7
特定の背景を有する患者に関する注意 …… 7
相互作用 …… 8
副作用 …… 8
適用上の注意 …… 9
その他の注意 …… 9
臨床成績 …… 10
1. 乾癬※1,2 …… 10
臨床データパッケージ …… 10
(1) 尋常性乾癬※1 …… 11
①国内後期第Ⅱ相臨床試験（PSOR-011試験：FREEDOM試験）〈ブリッジング試験〉 … 11
②海外後期第Ⅱ相臨床試験（PSOR-005試験）〈ブリッジング対象試験〉 …… 16
③海外第Ⅲ相臨床試験（PSOR-008試験：ESTEEM-1試験） …… 20
(2) 乾癬性関節炎※2 …… 27
海外第Ⅲ相臨床試験（PSA-002/003/004/005試験：PALACE-1/2/3/4試験） … 27
2. ベーチェット病※3 …… 38
臨床データパッケージ …… 38
国際共同第Ⅲ相臨床試験（BCT-002試験：RELIEF試験） …… 39
薬物動態 …… 58
1. 血中濃度 …… 58
2. 吸収 …… 61
3. 分布 …… 61
4. 代謝 …… 62
5. 排泄 …… 64
6. 性別及び年齢による薬物動態 …… 64
7. 腎機能障害患者における薬物動態 …… 64
8. 肝機能障害患者における薬物動態 …… 65
9. 薬物相互作用 …… 65
薬効薬理 …… 66
1. 作用機序 …… 66
2. 臨床薬理試験 …… 67
3. 非臨床試験 …… 68
安全性薬理試験及び毒性試験 …… 73
有効成分に関する理化学的知見 …… 79
製剤学的事項 …… 79
取扱い上の注意 …… 80
包装 …… 80
関連情報 …… 81
製造販売業者の氏名又は名称及び住所（文献請求先及び問い合わせ先を含む） …… 81
主要文献 …… 82

※1 承認された効能又は効果（一部抜粋）は「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」です。
※2 承認された効能又は効果（一部抜粋）は「関節症性乾癬」です。
※3 承認された効能又は効果（一部抜粋）は「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」です。

開発の経緯

Otezla®

アプレミラストは、米国Celgene社が創製した新規の経口投与可能な低分子のホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害剤です。アプレミラストはPDE4を阻害することで細胞内の環状アデノシン一リン酸（cAMP）レベルを上昇させ、腫瘍壊死因子-α（TNF-α）、インターロイキン（IL）-17、IL-23等種々の炎症性サイトカインの産生を抑制します。また、cAMPの上昇は、エンドトキシンで刺激した単球により産生するIL-10等の抗炎症性サイトカインの産生を亢進させます。アプレミラストは、細胞内の炎症性及び抗炎症性メディエーターのネットワークを調整し、炎症反応を抑制すると考えられています。

＜局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬（乾癬性関節炎）＞

オテズラ®錠（以下、オテズラ）の臨床開発は、2003年に英国で健康成人を対象に行われた第Ⅰ相臨床試験により開始されました。尋常性乾癬に関しては、全身療法の適応がある中等症～重症の尋常性乾癬患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（PSOR-008、009試験）が2010年から実施され、オテズラ投与による有効性と安全性が確認されました。関節症性乾癬（乾癬性関節炎）に関しても、活動性の関節症状を有する乾癬性関節炎患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（PSA-002、003、004、005試験）が2010年から実施され、低分子又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）による治療の有無にかかわらず、オテズラ投与による有効性と安全性が確認されました。
これらの成績に基づき、2014年3月及び9月に米国で乾癬性関節炎及び尋常性乾癬について承認を取得しました。2015年1月には欧州においても承認を取得し、現在までに55の国と地域で承認されています（2020年3月現在）。

本邦では、海外後期第Ⅱ相臨床試験（PSOR-005試験）をブリッジング対象試験として定義し、ブリッジング試験として2013年から国内後期第Ⅱ相臨床試験（PSOR-011試験）を実施した結果、海外の主要な第Ⅲ相臨床試験データを日本人集団に外挿可能であることが確認されました。
これら国内外の臨床試験成績に基づき、2016年12月に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」及び「関節症性乾癬」の効能又は効果の承認を取得しました。

＜局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍＞

ベーチェット病に対する臨床開発は2009年に海外で開始され、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海外第Ⅱ相臨床試験（BCT-001試験）により、オテズラ投与による有効性と安全性が確認されました。BCT-001試験の成績を踏まえ、2014年からは日本を含む国際共同第Ⅲ相臨床試験（BCT-002試験）が実施され、オテズラ投与による有効性と安全性が確認されました。ベーチェット病患者に対するオテズラの安全性プロファイルは既知の安全性プロファイルと同様でした。
これらの臨床試験成績に基づき、2019年9月に「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」の効能又は効果追加の承認を取得しました。

開発の経緯
特徴（性）
製品情報
臨床成績 尋常性乾癬
臨床成績 乾癬性関節炎
臨床成績 ベーチェット病
薬物動態
薬効薬理
安全性薬理 試験及び毒性試験
有効成分に関する理化学的知見 製剤学的事項
取扱い上の注意／包装
関連情報 製造販売業者の氏名又は名称及び住所
主要文献

特徴（性）

局所療法で効果不十分な**尋常性乾癬、関節症性乾癬**

1. オテズラ錠は、乾癬※1、2治療における世界初の経口PDE4阻害剤です。

●PDE4を阻害することにより細胞内cAMP濃度を上昇させ、TNF-α、IL-17、IL-23等の炎症性サイトカインを抑制し、IL-10等の抗炎症性サイトカインを増加させ、炎症反応を抑制すると考えられています。[*in vitro*]（66ページ）

2. オテズラ錠は、中等症～重症の尋常性乾癬※1の症状を改善しました。

●投与16週時にPASIスコアを改善しました。（18、22ページ）
●投与16週時にそう痒VASスコアを改善しました。（24ページ）
●投与16週時に頭皮の乾癬（ScPGAスコア）及び爪乾癬（NAPSIスコア）を改善しました。（23ページ）

3. オテズラ錠は、乾癬性関節炎※2の症状を改善しました。

●投与16週時にACR20を達成した患者割合の増加が確認されました。（30、34ページ）
●低分子又は生物学的DMARDs治療歴の有無にかかわらず活動性乾癬性関節炎※2の疾患活動性が改善しました。（30、32、34ページ）
●投与16週時に腫脹関節数及び圧痛関節数はベースラインから20%超の減少が認められました。（31、34ページ）
●投与16週時に指趾炎重症度スコア及び付着部炎スコア*を改善しました。（32、33ページ）
*マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア

4. オテズラ錠は、1日2回投与の経口剤です。

●スターターパックにより、投与開始時に漸増投与を行います。（80ページ）

5. 安全性

●重大な副作用：重篤な感染症、重篤な過敏症、重度の下痢
●主な副作用（発現率5%以上）：下痢、悪心、頭痛
●添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

※1 承認された効能又は効果（一部抜粋）は「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」です。
※2 承認された効能又は効果（一部抜粋）は「関節症性乾癬」です。

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**

1. オテズラ錠は、ベーチェット病※3治療における世界初の経口PDE4阻害剤です。

●PDE4を阻害することにより細胞内cAMP濃度を上昇させ、TNF-α、IL-17、IL-23等の炎症性サイトカインを抑制し、IL-10等の抗炎症性サイトカインを増加させ、炎症反応を抑制すると考えられています。[*in vitro*]（66ページ）

2. オテズラ錠は、ベーチェット病による口腔潰瘍※3を投与1週時から持続的に改善しました。

●投与1週時から口腔潰瘍数を減少させ、その効果は投与12週時まで維持されました。（44ページ）
●投与1週時から口腔潰瘍疼痛VASスコアを改善し、その効果は投与12週時まで維持されました。（46ページ）

3. オテズラ錠は、1日2回投与の経口剤です。

●スターターパックにより、投与開始時に漸増投与を行います。（80ページ）

4. 安全性

●重大な副作用：重篤な感染症、重篤な過敏症、重度の下痢
●主な副作用（発現率5%以上）：下痢、悪心、頭痛
●添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

※3 承認された効能又は効果（一部抜粋）は「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」です。

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

「禁忌を含む使用上の注意」等、添付文書の改訂には十分ご留意ください。

2019年9月改訂（第1版、効能変更）

禁忌

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］

組成・性状

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

効能又は効果、効能又は効果に関連する注意

4. 効能又は効果

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

用法及び用量、用法及び用量に関連する注意

6. 用法及び用量

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意

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

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

重要な基本的注意

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。

特定の背景を有する患者に関する注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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

9.2 腎機能障害患者
9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満）
減量を考慮し、慎重に投与すること。本剤の血漿中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。［7.2、16.6.1参照］

9.4 生殖能を有する者

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

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。

相互作用

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。

副作用

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重篤な感染症（0.7%）

ウイルス、細菌、真菌等による重篤な感染症があらわれることがある。

11.1.2 重篤な過敏症（0.1%未満）

アナフィラキシー等の過敏症があらわれることがある。

11.1.3 重度の下痢（頻度不明）

11.2 その他の副作用

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

適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

14.1.2 錠剤を噛み砕いたり、割ったりせずに服用するよう指導すること。

その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉

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

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

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

〈局所療法で効果不十分な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。

1. 乾癬※

※局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬

本剤は、ブリッジング試験と位置付けた国内後期第Ⅱ相臨床試験の成績より、外国人を対象とした第Ⅲ相臨床試験データが外挿可能であることが確認され、臨床データパッケージに基づいて承認されました。このため、臨床成績中には一部国内の承認内容と異なる成績が含まれています。

臨床データパッケージ

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

評価資料　参考資料

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

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

(1) 尋常性乾癬※

※局所療法で効果不十分な尋常性乾癬

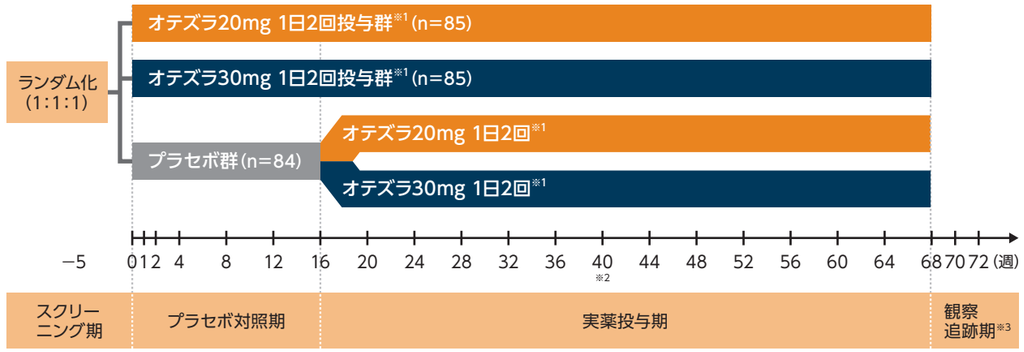
①国内後期第Ⅱ相臨床試験 (PSOR-011試験:FREEDOM試験)[1,2] 〈ブリッジング試験〉

試験デザイン

【目　　的】日本人の中等症～重症の尋常性乾癬患者にオテズラ2用量を経口投与したときの有効性及び安全性を評価する。

【対　　象】乾癬病変の体表面積 (BSA) 10%以上及びPASIスコア12以上で、局所療法が不適と判断された、又は、局所療法で適切にコントロール/治療できない中等症～重症の尋常性乾癬で20歳以上の日本人患者254例

【方　　法】後期第Ⅱ相多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験。本試験は、スクリーニング期、プラセボ対照期、実薬投与期、観察追跡期で構成された。プラセボ対照期はオテズラ20mg 1日2回投与群、30mg 1日2回投与群、又はプラセボ群に1:1:1でランダムに割付け、16週間投与した。16週時にプラセボ群の患者を盲検下でオテズラ20mg 1日2回投与、30mg 1日2回投与に1:1で再割付けし、さらに52週間の実薬投与を行った。



※1 オテズラ投与開始時は、最初の6日間にオテズラを1日10mgずつ漸増投与。
※2 40週時にすべてのノンレスポンダー (<PASI-50) は、局所療法及び/又は光線療法の併用が可能。
※3 試験治療を完遂又は中止したすべての患者は4週間の観察追跡期に移行。

1) CC-10004-PSOR-011試験 (承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.23)
2) Ohtsuki M et al.: J Dermatol. 44: 873-884, 2017

利益相反: PSOR-011試験はCelgene社の資金提供によりアプレミラストの開発治験として実施され、この結果を報告した論文2) [Ohtsuki M et al.: J Dermatol. 44: 873-884, 2017] の著者らには、Celgene社の社員や指導料等の謝金を受領した者を含みます。

4. 効能又は効果 (一部抜粋)
○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬　○関節症性乾癬

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

【主要評価項目】 投与16週時のPASI-75達成率※4

【副次評価項目】 投与16週時のsPGA達成率※5、投与16週時の乾癬病変のBSA※6 (%) のベースラインからの変化率、投与16週時のPASIスコアのベースラインからの変化率、投与16週時のPASI-50達成率※4、投与16週時のそう痒VASスコア※7のベースラインからの変化量、投与16週時のDLQI合計スコア※8のベースラインからの変化量、投与16週時のSF-36v2※9の精神的側面のQOLサマリー (MCS) スコアのベースラインからの変化量等

【探索的評価項目】 各評価時のsPGA達成率、各評価時のそう痒VASスコアのベースラインからの変化量、各評価時のDLQI合計スコアのベースラインからの変化量等

【解析計画】 目標症例数は主要評価項目 (投与16週時のPASI-75達成率) においてプラセボ群に対する差を検出できるよう設計した。主要評価項目及び副次評価項目における各オテズラ群とプラセボ群との統計学的な比較は、階層的に主要評価項目での比較に続き、上記副次評価項目 (記載順) の順序で実施した。各項目の統計学的比較において、2つの対比較 (オテズラ20mg 1日2回投与群又は30mg 1日2回投与群とプラセボ群) でp<0.05 (両側) の場合は、両比較とも有意とみなし、次の評価項目について両方の比較を有意水準0.05で検定した。2つの対比較のうち一方がp<0.025 (両側) でもう一方がp≧0.05 (両側) の場合は、p<0.025であった比較のみ有意とみなし、次の副次評価項目は有意であった対比較のみを有意水準0.025で検定した。いずれの対比較でもp≧0.05 (両側) の場合は有意とはみなさず、それ以降の副次評価項目の統計学的比較は行わなかった。

※4 PASI-75 (50) 達成率：乾癬の代表的な重症度評価法であるPASI (Psoriasis Area and Severity Index) のスコアがベースラインから75% (50%) 以上減少 (改善) した患者割合。
※5 sPGA達成率：医師が、乾癬の主要な特徴 (紅斑、鱗屑及び肥厚) の重症度を評価する際の指標であるsPGA (Static Physician Global Assessment) のスコアが0 (消失) 又は1 (ほぼ消失) の患者割合。
※6 乾癬病変のBSA (Body Surface Area)：乾癬の病変がある皮膚面積の測定に用いられ、全BSAの約1%に相当する手掌を用いて乾癬病変全体のBSAを推定する[a]。
※7 VAS (Visual Analog Scale)：直近1週間の痒み (そう痒) の程度を左端「全く痒みなし」、右端「考えうる最大の痒みあり」とする100mm VAS上に、患者が印を付け、その位置をスコアとする[b]。
※8 DLQI (Dermatology Life Quality Index)：皮膚疾患に特異的なQOL指標。6つの下位尺度があり、下位尺度スコア又は合計スコアが高いほどQOLが低い[c]。
※9 SF-36v2 (Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Version 2)：自己評価式の尺度であり、複数の項目からなる8つの下位尺度で健康関連QOLを評価する。下位尺度から2つのコンポーネント・サマリースコア (身体的側面：PCS、精神的側面：MCS) を算出でき、スコアが高いほど健康状態が良好[d]。

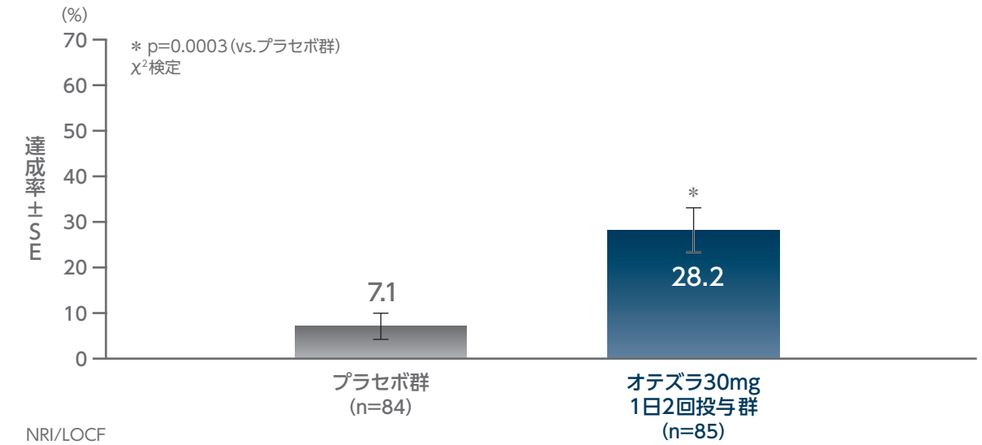
a) Mrowietz U et al.：Arch Dermatol Res. 303：1-10, 2011
b) Reich A et al.：Acta Derm Venereol. 92：497-501, 2012
c) Finlay AY et al.：Clin Exp Dermatol. 19：210-216, 1994
d) Ware JE Jr et al.：Med Care. 30：473-483, 1992

患者背景

		プラセボ群 (n=84)	オテズラ20mg 1日2回投与群 (n=85)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=85)
年齢 (歳)、平均値±SD		48.3±12.0	52.2±12.5	51.7±12.7
性別、n (%)	男性	62 (73.8)	69 (81.2)	71 (83.5)
	女性	22 (26.2)	16 (18.8)	14 (16.5)
体重 (kg)、平均値±SD		68.5±13.8	71.2±12.9	70.1±13.0
BMI (kg/m^2)、平均値±SD		24.7±4.7	25.8±4.2	24.9±3.7
尋常性乾癬の罹病期間 (年)、平均値±SD		12.4±9.4	12.6±10.6	13.9±9.2
PASIスコア、平均値±SD		19.9±8.9	22.1±9.6	21.6±8.9
乾癬病変のBSA (%)、平均値±SD		28.0±15.4	32.0±17.5	30.7±16.1

投与16週時のPASI-75達成率 (主要評価項目)

投与16週時のPASI-75達成率は、オテズラ30mg 1日2回投与群28.2%であり、プラセボ群の7.1%に比べ統計学的に有意に高かった (p=0.0003、χ^2検定)。



投与16週時、各評価時のsPGA達成率及びそう痒VASスコアのベースラインからの変化量※ (16週時：副次評価項目、68週時：探索的評価項目)

ベースラインでsPGAスコアが3 (中等度) 以上の患者における投与16週時のsPGA達成率は、オテズラ30mg 1日2回投与群29.6%であり、プラセボ群の8.8%に比べ統計学的に有意に高かった (p≦0.006、χ^2検定)。
投与16週時のそう痒VASスコアのベースラインからの平均変化量 (SD) は、オテズラ30mg 1日2回投与群−17.6mm (32.0) であり、プラセボ群4.8mm (30.8) に比べ、統計学的に有意な改善が認められた (p<0.0001、χ^2検定)。

		プラセボ対照期 (16週時)		実薬投与期 (68週時)	
		プラセボ群 (n=84)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=85)	プラセボ/オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=35)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=85)
sPGA達成率 (LOCF)	評価例数	68	71	27	71
	n (%)	6 (8.8)	21 (29.6)*1	16 (59.3)	28 (39.4)
そう痒VASスコアのベースラインからの変化量 (mm)、平均値±SD		4.8±30.8	−17.6±32.0*2	−18.5±35.7	−25.6±35.2

※ベースラインでsPGAスコアが3 (中等度) 以上の患者における評価
*1 p≦0.006、*2 p<0.0001 (vs.プラセボ群) χ^2検定

参考情報

投与16週時、68週時各評価時のDLQI合計スコアのベースラインからの変化量（16週時：副次評価項目、68週時：探索的評価項目）

投与16週時のDLQI合計スコアのベースラインからの平均変化量（SD）はオテズラ30mg 1日2回投与群−2.2点（5.0）であり、プラセボ群の1.3点（5.7）に比べオテズラ投与群で減少がみられた（p<0.0001、χ^2検定）。

	プラセボ対照期（16週時）		実薬投与期（68週時）	
	プラセボ群（n=84）	オテズラ30mg 1日2回投与群（n=85）	プラセボ/オテズラ30mg 1日2回投与群（n=35）	オテズラ30mg 1日2回投与群（n=85）
DLQI合計スコアのベースラインからの変化量（点）、平均値±SD	1.3±5.7	−2.2±5.0*	−1.9±5.7	−3.3±5.4

＊ p<0.0001（vs.プラセボ群）χ^2検定

安全性

・プラセボ対照期（0〜16週）

n（%）	プラセボ群（n=84）	オテズラ20mg 1日2回投与群（n=85）	オテズラ30mg 1日2回投与群（n=85）
副作用	8（9.5）	18（21.2）	25（29.4）
主な副作用（いずれかの群で5%以上）			
下痢	1（1.2）	4（4.7）	7（8.2）
腹部不快感	0（0）	0（0）	6（7.1）
重篤な有害事象※1	0（0）	4（4.7）	0（0）
投与中止に至った有害事象※2	4（4.8）	10（11.8）	6（7.1）
死亡に至った有害事象	0（0）	0（0）	0（0）

※1 重篤な有害事象
・オテズラ20mg 1日2回投与群：細菌性関節炎、脳出血、冠動脈狭窄、胆石症各1例（1.2%）
※2 いずれかの群で2例以上に認められた投与中止に至った有害事象
・プラセボ群：乾癬2例（2.4%）
・オテズラ20mg 1日2回投与群：乾癬3例（3.5%）
・オテズラ30mg 1日2回投与群：乾癬4例（4.7%）

・オテズラ投与期（0〜68週）

n（%）	オテズラ20mg 1日2回投与群※1（n=121）	オテズラ30mg 1日2回投与群※2（n=120）
副作用	34（28.1）	37（30.8）
主な副作用（いずれかの群で5%以上）		
下痢	5（4.1）	11（9.2）
腹部不快感	2（1.7）	7（5.8）
重篤な有害事象※3	11（9.1）	2（1.7）
投与中止に至った有害事象※4	19（15.7）	10（8.3）
死亡に至った有害事象※5	1（0.8）	0（0）

※1 0週にオテズラ20mg 1日2回投与群であった患者又は16週にプラセボ群からオテズラ20mg 1日2回投与群に再割付された患者
※2 0週にオテズラ30mg 1日2回投与群であった患者又は16週にプラセボ群からオテズラ30mg 1日2回投与群に再割付された患者
※3 重篤な有害事象
・オテズラ20mg 1日2回投与群：胆石症2例（1.7%）、細菌性関節炎、肺炎、結腸癌、転移性結腸癌、転移性肺癌、糖尿病、脳出血、うっ血性心不全、冠動脈狭窄、気胸、胆管結石、椎間板突出、腎梗塞各1例（0.8%）
・オテズラ30mg 1日2回投与群：歯周炎、眼圧上昇各1例（0.8%）
※4 2例以上に認められた投与中止に至った有害事象
・オテズラ20mg 1日2回投与群：乾癬5例（4.1%）
・オテズラ30mg 1日2回投与群：乾癬5例（4.2%）、下痢2例（1.7%）
※5 死亡に至った有害事象
・オテズラ20mg 1日2回投与群：遠隔転移を伴う肺癌1例（0.8%）

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

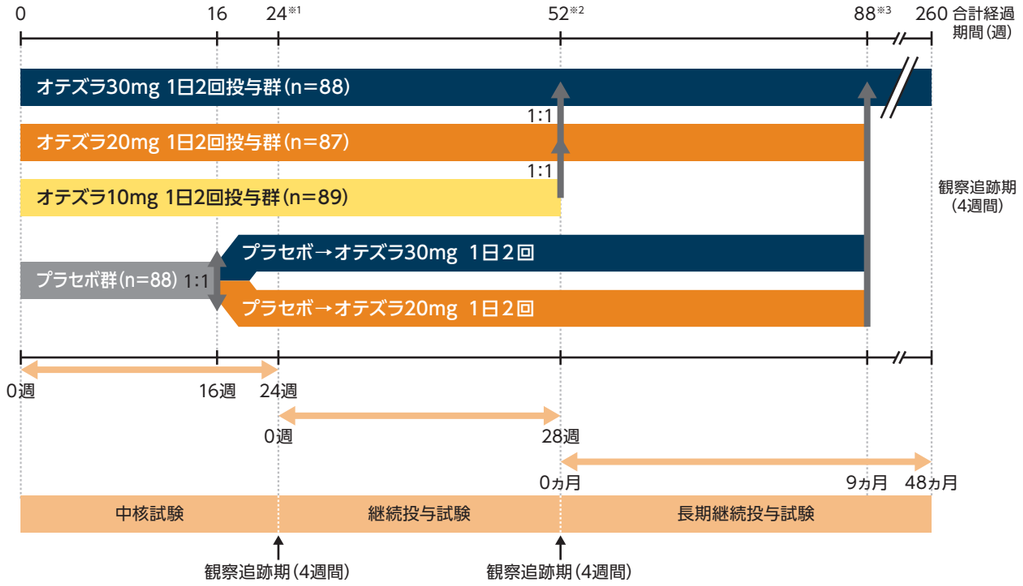
②海外後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-005試験)[3]〈ブリッジング対象試験〉(海外データ)

試験デザイン

【 目　　的 】**中核試験:** 中等症～重症の尋常性乾癬患者にオテズラ3用量(10、20又は30mgを1日2回)を経口投与したときの有効性及び安全性を評価する。
継続投与試験及び長期継続投与試験: 中核試験及び継続投与試験を完了した中等症～重症の尋常性乾癬患者に、オテズラ3用量(10、20又は30mgを1日2回)を最長6年投与したときの有効性及び安全性を評価する。

【 対　　象 】スクリーニングの6ヵ月以上前に安定した慢性の尋常性乾癬と診断され、BSA10%以上及びPASIスコア12以上で、全身療法又は光線療法が適応となる中等症～重症の18歳以上の患者352例

【 方　　法 】本試験は、後期第Ⅱ相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照の用量設定試験(中核試験)と、その後に実施した継続投与試験及び長期継続投与試験から構成された。中核試験はスクリーニング期、プラセボ対照期、実薬投与期及び観察追跡期で構成された。
プラセボ対照期はオテズラ10mg 1日2回投与群、20mg 1日2回投与群、30mg 1日2回投与群、又はプラセボ群に1:1:1:1でランダムに割付け、16週間投与した。16週時にプラセボ群の患者をオテズラ20mg 1日2回投与、30mg 1日2回投与に1:1で再割付けし、さらに8週間の実薬投与を行った。



※1 24週時:継続投与試験に移行した患者は、中核試験終了時の用量を盲検下で28週間継続。
※2 52週時:オテズラ10mg 1日2回投与群の患者はオテズラ20mg又は30mg 1日2回投与のいずれかに再割付けし、9ヵ月間投与。
※3 88週時:全患者がオテズラ30mg 1日2回投与に移行。
24週間又は52週間の試験期間を完遂し次の試験に移行しなかった患者、時点とは無関係に早期に投与を中止した患者は、最終投与後に4週間の観察追跡期に移行。

【主要評価項目】投与16週時のPASI-75達成率

【副次評価項目】PASI-50達成率、PASI-90達成率、sPGA達成率等

【 解 析 計 画 】主要評価項目のプラセボ群とオテズラ30mg 1日2回投与群の比較は、有意水準(両側0.05)を制御するため固定順検定法を用いた。

注)本項では88週でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書から、第16週までの成績を紹介する(承認時)。

3) CC-10004-PSOR-005試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.19)

患者背景

		プラセボ群 (n=88)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=88)
年齢(歳)、平均値±SD		44.1±13.7	44.1±14.7
性別、n(%)	男性	53 (60.2)	50 (56.8)
	女性	35 (39.8)	38 (43.2)
BMI (kg/m²)、平均値±SD		30.8±6.7	31.1±7.8
尋常性乾癬の罹病期間(年)、平均値±SD		19.6±11.6	19.2±12.0
PsA既往歴・合併症あり、n(%)		17 (19.3)	21 (23.9)
PASIスコア、平均値±SD		18.1±5.7	19.1±7.1
乾癬病変のBSA(%)、平均値±SD		21.0±11.2	25.0±15.4

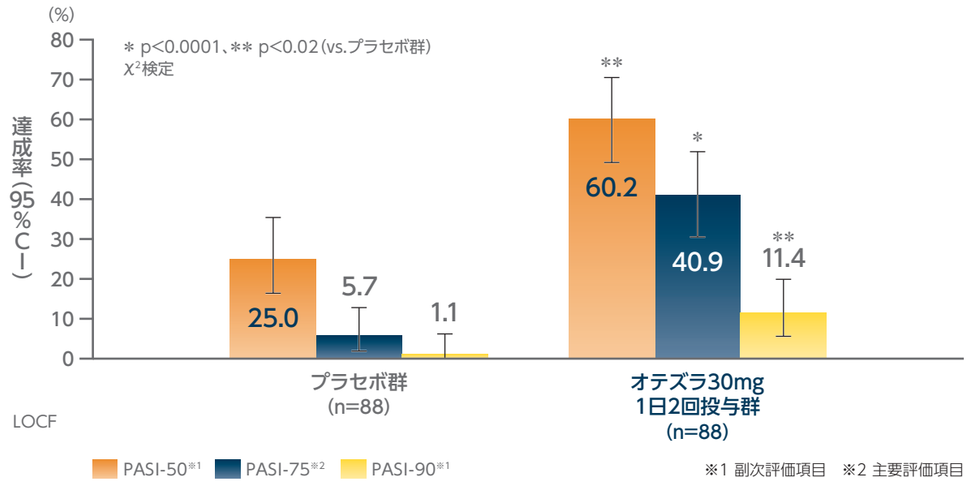
4. 効能又は効果(一部抜粋)
○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬　○関節症性乾癬

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

投与16週時のPASI達成率（主要評価項目及び副次評価項目）

主要評価項目である投与16週時のPASI-75達成率は、30mg 1日2回投与群40.9%であり、プラセボ群の5.7%に比べて統計学的に有意に高かった（p<0.0001、χ^2検定）。
副次評価項目である投与16週時のPASI-50及びPASI-90達成率は、オテズラ30mg 1日2回投与群でそれぞれ60.2%、11.4%であり、いずれもプラセボ群の25.0%、1.1%に比べて、統計学的に有意に高かった（いずれもp<0.02、χ^2検定）。



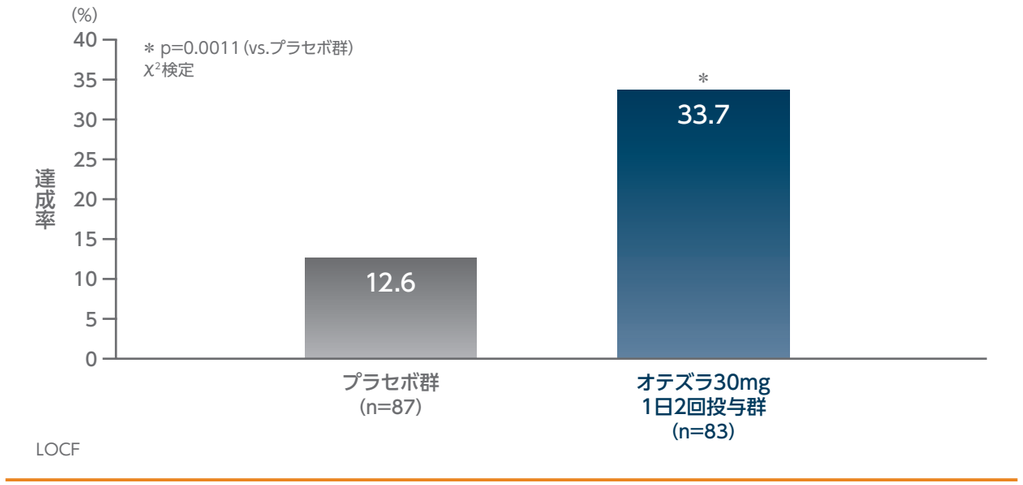
※1 副次評価項目　※2 主要評価項目

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

投与16週時のsPGA達成率（副次評価項目）

ベースラインのsPGAスコアが3（中等度）以上で投与16週時に0点又は1点になった患者割合（sPGA達成率）は、オテズラ30mg 1日2回投与群33.7%であり、プラセボ群の12.6%に比べて、統計学的に有意に高かった（p=0.0011、χ^2検定）。



安全性

・プラセボ対照期（0～16週）

n (%)	プラセボ群 (n=88)	オテズラ10mg 1日2回投与群 (n=89)	オテズラ20mg 1日2回投与群 (n=87)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=88)
副作用	11 (12.5)	20 (22.5)	23 (26.4)	32 (36.4)
主な副作用（いずれかの群で5%以上）				
頭痛	3 (3.4)	2 (2.2)	4 (4.6)	6 (6.8)
悪心	4 (4.5)	7 (7.9)	11 (12.6)	14 (15.9)
下痢	2 (2.3)	4 (4.5)	5 (5.7)	6 (6.8)
重篤な有害事象※1	2 (2.3)	0 (0)	3 (3.4)	4 (4.5)
投与中止に至った有害事象※2	5 (5.7)	2 (2.2)	8 (9.2)	12 (13.6)
死亡に至った有害事象※3	1 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

※1 重篤な有害事象
・プラセボ群：薬疹、突然死各1例（1.1%）
・オテズラ20mg 1日2回投与群：蜂巣炎、乾癬、腎結石症各1例（1.1%）
・オテズラ30mg 1日2回投与群：前立腺癌、心筋梗塞各1例（1.1%）
※2 いずれかの群で2例以上に認められた投与中止に至った有害事象
悪心、乾癬、頭痛
※3 死亡に至った有害事象
不明

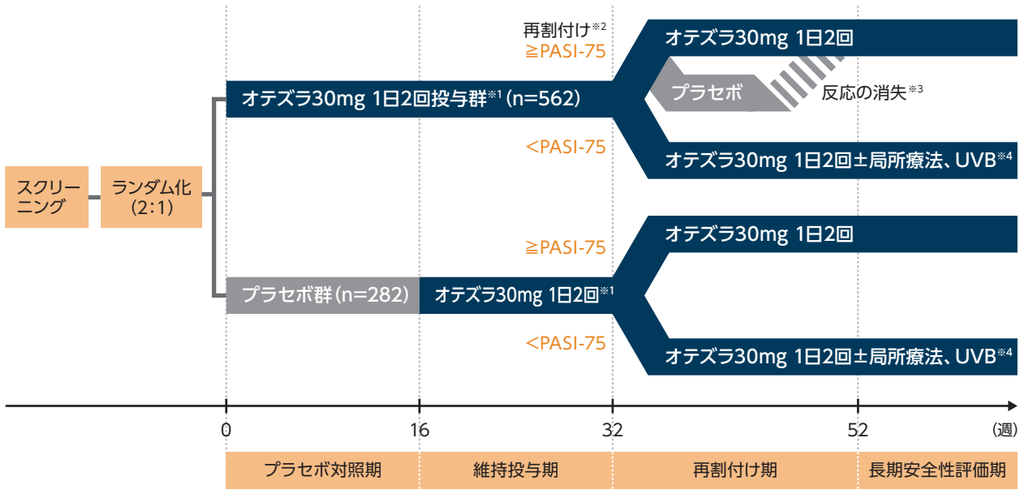
③海外第Ⅲ相臨床試験(PSOR-008試験:ESTEEM-1試験)[4-8](海外データ)

試験デザイン

【目　　的】中等症～重症の尋常性乾癬患者にオテズラ30mgを1日2回経口投与したときの有効性及び安全性を、プラセボを対照として評価する。

【対　　象】BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の18歳以上の尋常性乾癬患者844例

【方　　法】第Ⅲ相多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験。
本試験はプラセボ対照期(16週間、ランダム化、二重盲検)、維持投与期(16週間、二重盲検)、再割付け期(20週間、ランダム化、二重盲検)及び長期安全性評価期(208週間、非盲検)の4期で構成された。
プラセボ対照期では、オテズラ30mg 1日2回投与群又はプラセボ群に2:1でランダムに割付け、16週間投与した。プラセボ群では16週時に盲検下でオテズラ30mg 1日2回投与に切り替え、オテズラ30mg 1日2回投与群では同用量を盲検下で32週まで継続した(維持投与期)。32～52週の治療中の評価は下記のとおり実施し、52週時に長期安全性評価期に移行したすべての患者はオテズラ30mgを1日2回で最長4年間投与した。



※1 オテズラの投与開始時は、最初の6日間にオテズラを1日あたり10mgずつ漸増投与。
※2 プラセボ対照期のオテズラ30mg 1日2回投与群のうち32週時にPASI-75を達成した患者をオテズラ30mg 1日2回又はプラセボ投与に再割付け。プラセボ対照期のオテズラ30mg 1日2回投与群のうちPASI-75未達成患者、及びプラセボ対照期のプラセボ群の患者は再割付けされず、52週までオテズラ30mgの1日2回投与を継続。
※3 プラセボ群に再割付けされPASI-75が消失した患者は、オテズラ30mg 1日2回投与を再開。
※4 32週時のPASI-75未達成患者は、治験担当医師の判断により、局所療法や紫外線B波(UVB)の光線療法の併用が可能。

4. 効能又は効果(一部抜粋)
○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬　○関節症性乾癬

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

【主要評価項目】投与16週時のPASI-75達成率

【副次評価項目】投与16週時のsPGA達成率、投与16週時の乾癬病変のBSA(%)のベースラインからの変化率、投与16週時のPASIスコアのベースラインからの平均変化率、投与16週時のPASI-50達成率、投与16週時のそう痒VASスコアのベースラインからの変化量、投与16週時のDLQI合計スコアのベースラインからの変化量、投与16週時のSF-36v2のMCSスコアのベースラインからの変化量等

【探索的評価項目】投与16週時のScPGAスコア0/1達成率※5、投与16週時のNAPSIスコア※6のベースラインからの変化率、投与32週までのPASIスコアの平均変化率の推移、投与24、32週時のそう痒VASスコアのベースラインからの変化量、投与24、32週時のDLQI合計スコアのベースラインからの変化量等

【解析計画】目標症例数は主要評価項目(投与16週時のPASI-75達成率)においてプラセボ群に対する差を検出できるよう設計した。有効性の解析では、ステップダウン法を用いて統計学的に比較を行った。主要評価項目に続き、上記副次評価項目(記載順)の順に、ある評価項目が$p<0.05$(両側)で、かつその前の評価項目すべてが統計学的に有意($p<0.05$)であった場合のみ、当該項目は統計学的に有意であるとし、ステップダウン法の階層基準を満たさなかった評価項目で$p<0.05$(両側)であった場合は、有意(nominal)とした。

※5 ScPGAスコア0/1達成率:頭皮の乾癬を有する患者において、頭皮に対する医師による全般評価指標であるScPGA(Scalp Physician Global Assessment)スコアが0(消失)又は1(ほぼ消失)に改善した患者の割合。
※6 NAPSI(Nail Psoriasis Severity Index):左右の指の中で最も乾癬の症状が重い爪(評価爪)の重症度を評価する指標。合計スコアが高いほど爪乾癬の重症度が高いことを示す。

4) CC-10004-PSOR-008試験(承認年月日:2016年12月19日、CTD2.7.6.20)
5) Papp K et al.: J Am Acad Dermatol. 73: 37-49, 2015
6) Rich P et al.: J Am Acad Dermatol. 74: 134-142, 2016
7) Sobell JM et al.: Acta Derm Venereol. 96: 514-520, 2016
8) Thaçi D et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 31: 498-506, 2017

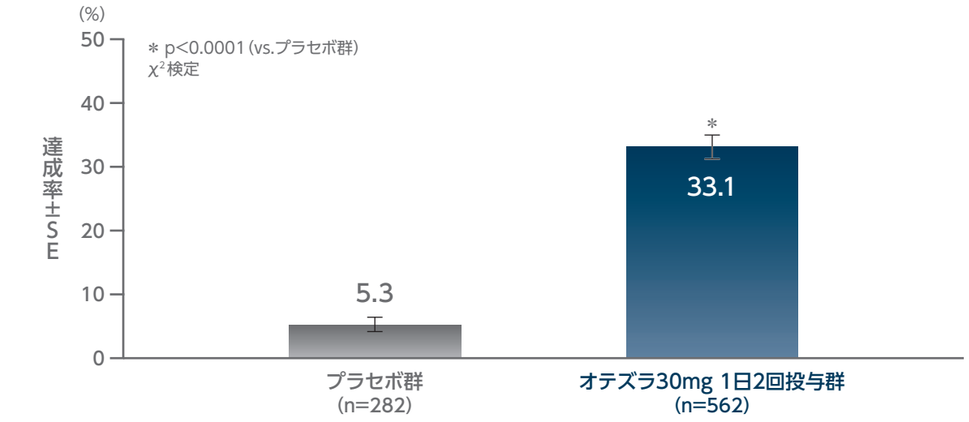
利益相反: PSOR-008試験はCelgene社の資金提供によりアプレミラストの開発治験として実施され、この結果を報告した論文5) [Papp K et al.: J Am Acad Dermatol. 73: 37-49, 2015]、6) [Rich P et al.: J Am Acad Dermatol. 74: 134-142, 2016]、7) [Sobell JM et al.: Acta Derm Venereol. 96: 514-520, 2016]、8) [Thaçi D et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 31: 498-506, 2017]の著者らには、Celgene社の社員や指導料等の謝金を受領した者を含みます。

患者背景

		プラセボ群(n=282)	オテズラ30mg 1日2回投与群(n=562)
年齢(歳)、平均値±SD		46.5±12.7	45.8±13.1
性別、n(%)	男性	194 (68.8)	379 (67.4)
	女性	88 (31.2)	183 (32.6)
体重(kg)、平均値±SD		93.7±23.2	93.2±21.4
BMI(kg/m²)、平均値±SD		31.3±7.4	31.2±6.7
尋常性乾癬の罹病期間(年)、平均値±SD		18.7±12.4	19.8±13.0
乾癬性関節炎の既往歴・合併症あり、n(%)		50 (17.7)	123 (21.9)
PASIスコア、平均値±SD		19.4±7.4	18.7±7.2
乾癬病変のBSA(%)、平均値±SD		25.3±14.6	24.4±14.7

投与16週時のPASI-75達成率（主要評価項目）

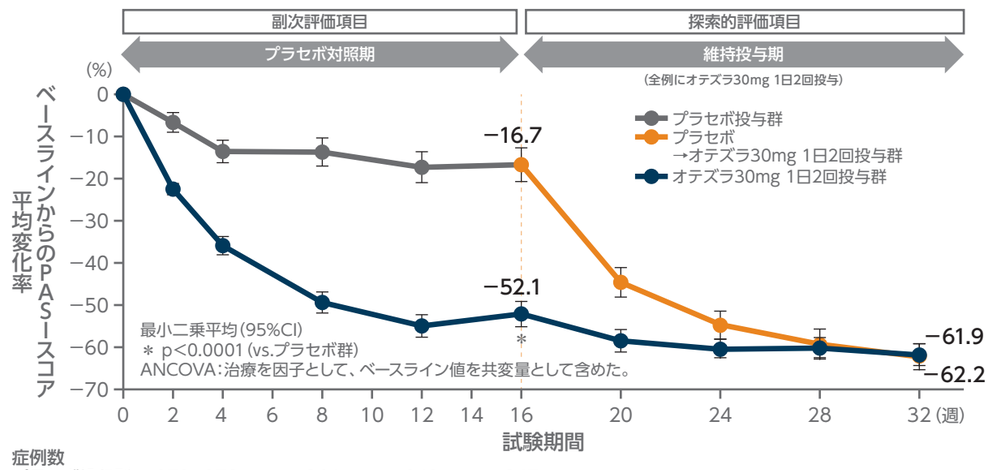
投与16週時のPASI-75達成率は、オテズラ30mg 1日2回投与群では33.1%であり、プラセボ群の5.3%に比べ統計学的に有意に高かった（p＜0.0001、χ^2検定）。



LOCF

投与32週時までのPASIスコア平均変化率の推移（投与16週時：副次評価項目、24・32週時：探索的評価項目）

オテズラ30mg 1日2回投与群では投与2週時よりPASIスコアが低下し、16週時の変化率（最小二乗平均）は−52.1%とプラセボ群の−16.7%に比べ統計学的に有意に低下した（p＜0.0001、ANCOVA）。なお、32週時では、−61.9%であり、16週時以降にオテズラ30mg 1日2回投与に切り替えた群は−62.2%であった。



症例数

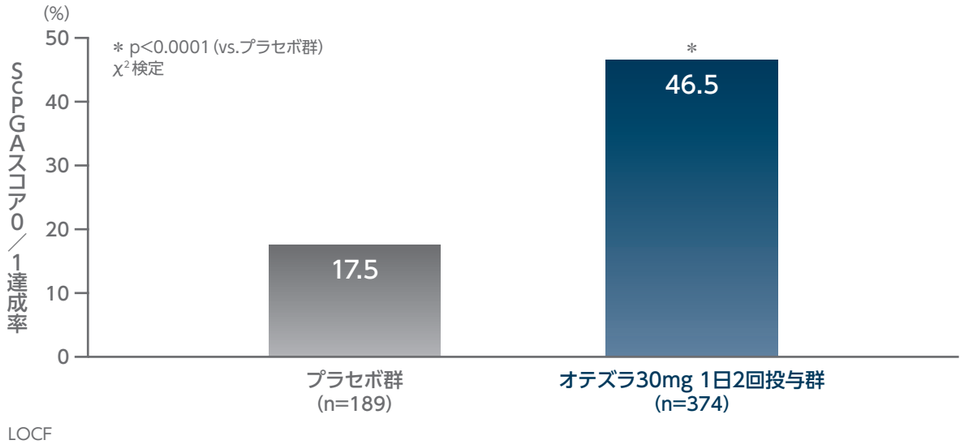
プラセボ投与群	273	270	264	249	247				
プラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群						241	236	226	216
オテズラ30mg 1日2回投与群	547	541	525	508	501	487	475	447	425

LOCF

PASI (Psoriasis Area and Severity Index)：乾癬の代表的な重症度評価法。PASIスコアがベースラインから75%以上減少（改善）した患者割合をPASI-75達成率という。

投与16週時のScPGAスコア0/1達成率（探索的評価項目）

ベースラインで中等度又は重度（ScPGAスコア≧3）の頭皮の乾癬を有していた患者における投与16週時のScPGAスコア0/1達成率は、オテズラ30mg 1日2回投与群では46.5%であり、プラセボ群17.5%に比べ統計学的に有意に高かった（p＜0.0001、χ^2検定）。

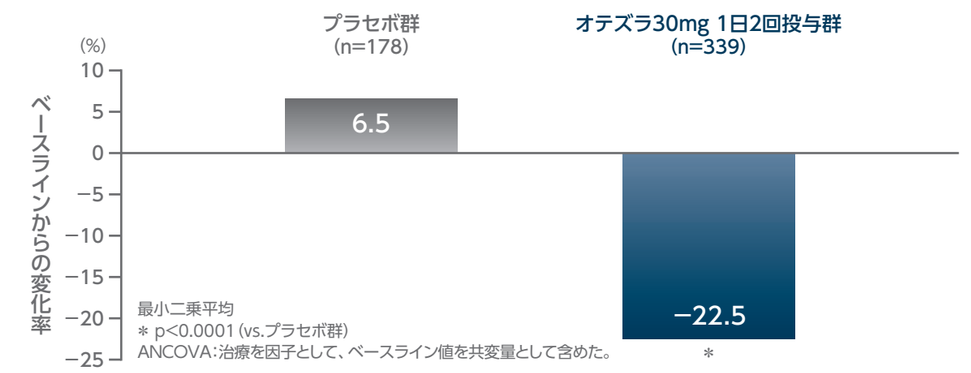


LOCF

ScPGA (Scalp Physician Global Assessment)：頭皮の乾癬を評価する指標。0（消失）〜5（きわめて重度）の6段階で評価する。

投与16週時のNAPSIスコアのベースラインからの変化率（探索的評価項目）

ベースラインで爪乾癬を有していた患者における投与16週時のNAPSIスコアのベースラインからの変化率の最小二乗平均（95%CI）は、オテズラ30mg 1日2回投与群では−22.5%（−28.6〜−16.5）であり、プラセボ群の6.5%（−1.8〜14.9）に比べ統計学的に有意な減少率（改善率）であった（p＜0.0001、ANCOVA）。

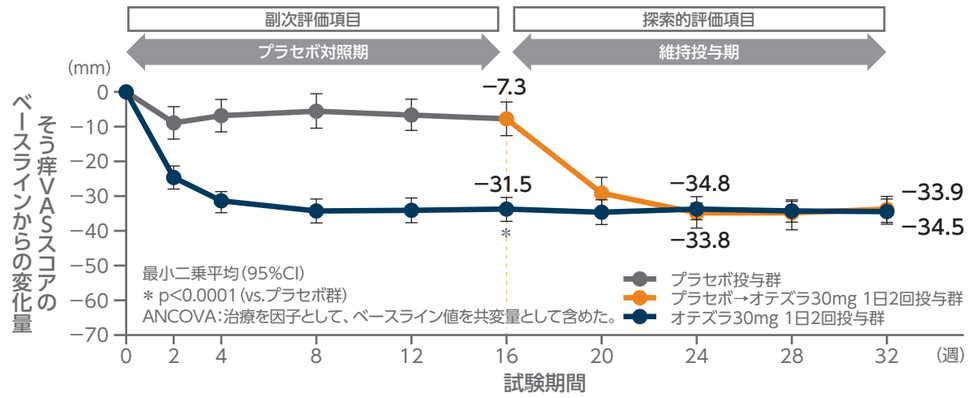


LOCF

NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index)：左右の指の中で最も乾癬の症状が重い爪（評価爪）の重症度を評価する指標。合計スコアが高いほど爪乾癬の重症度が高いことを示す。

投与16、24、32週時のそう痒VASスコアのベースラインからの変化量（投与16週時：副次評価項目、投与24・32週時：探索的評価項目）

オテズラ30mg 1日2回投与群では投与2週時よりそう痒VASスコアが低下し、16週時の変化量（最小二乗平均）は−31.5mmと、プラセボ群の−7.3mmに比べ統計学的に有意に低かった（p<0.0001、ANCOVA）。なお、32週時では、−34.5mmであり、16週時以降にオテズラ30mg 1日2回投与に切り替えた群は−33.9mmであった。

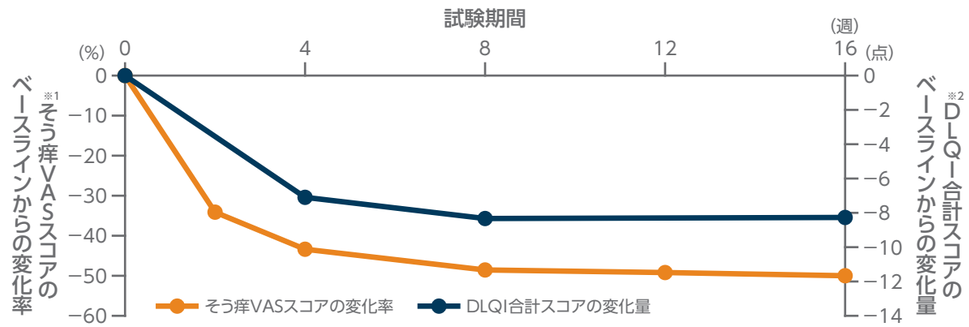


LOCF

参考情報

投与16週時までのそう痒VASスコアの変化率及びDLQI合計スコアの変化量の推移

オテズラ30mg 1日2回投与群のベースラインから16週時のそう痒VASスコアの変化率及びDLQI合計スコアの変化量の推移を下記に示す。



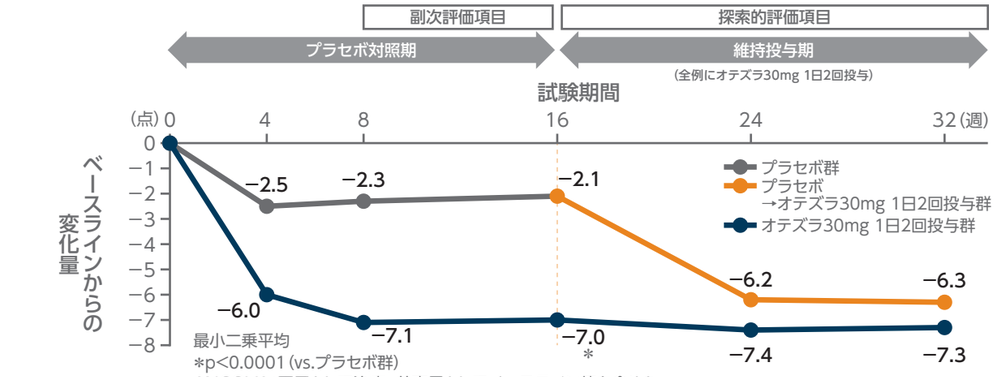
※1 オテズラ群のベースライン値（Mean±SD）は66.1±25.55mmであった。
※2 オテズラ群のベースライン値（Mean±SD）は12.7±7.06点であった。

Sobell JM et al.: Acta Derm Venereol. 96: 514-520, 2016

参考情報

投与32週時までのDLQI合計スコアの変化量の推移（投与16週時：副次評価項目、24・32週時：探索的評価項目）

オテズラ30mg 1日2回投与群では投与4週時よりDLQIスコアが低下し、16週時の変化量（最小二乗平均）は−7.0点と、プラセボ群の−2.1点に比べ統計学的に有意に低かった（p<0.0001、ANCOVA）。なお、32週時では、−7.3点であり、16週時以降にオテズラ30mg 1日2回投与に切り替えた群は−6.3点であった。



症例数						
プラセボ群	282	270	264	247		
プラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群					237	216
オテズラ30mg 1日2回投与群	561	536	523	500	472	422

Data as observed

Thaçi D et al.: J Eur Acad Dermatol Venereol. 31: 498-506, 2017

DLQI（Dermatology Life Quality Index）：皮膚疾患に特異的なQOL指標。6つの下位尺度があり、下位尺度スコア又は合計スコアが高いほどQOLが低い。

安全性

・プラセボ対照期（0～16週）

n（%）	プラセボ群（n=282）	オテズラ30mg 1日2回投与群（n=560）
副作用	58（20.6）	224（40.0）
主な副作用（いずれかの群で5%以上）		
下痢	13（4.6）	92（16.4）
悪心	15（5.3）	78（13.9）
重篤な有害事象※1	8（2.8）	12（2.1）
投与中止に至った有害事象※2	9（3.2）	29（5.2）
死亡に至った有害事象※3	0（0）	1（0.2）

※1 重篤な有害事象
・プラセボ群：肺炎、鼠径ヘルニア、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、肛門癌、自殺既遂、血中ビリルビン増加、失神、上室性頻脈、心筋梗塞、胆嚢炎各1例（0.4%）
・オテズラ30mg 1日2回投与群：肺炎、鼠径ヘルニア、小球性貧血、一過性脳虚血発作、急性心筋梗塞、心不全、起立性低血圧、末梢動脈閉塞性疾患、慢性閉塞性肺疾患、腹痛、蕁麻疹、発熱、心拍数増加、脳震盪、多発性外傷、交通事故各1例（0.2%）
※2 いずれかの群で3例以上に認められた投与中止に至った有害事象
・オテズラ30mg 1日2回投与群：悪心10例（1.8%）、下痢7例（1.3%）、頭痛、消化不良各3例（0.5%）
※3 死亡に至った有害事象
・オテズラ30mg 1日2回投与群：心不全1例（0.2%）

・オテズラを投与された集団での解析（0～52週）

n（%）	オテズラ30mg 1日2回投与群※1（n=804）
副作用	340（42.3）
主な副作用（5%以上）	
下痢	128（15.9）
悪心	104（12.9）
重篤な有害事象※2	34（4.2）
投与中止に至った有害事象※3	59（7.3）
死亡に至った有害事象※4	1（0.1）

※1 0週にオテズラ30mg 1日2回投与群であった患者又は16週にプラセボ群からオテズラ30mg 1日2回投与に切り替えた患者
※2 2例以上に認められた重篤な有害事象
冠動脈疾患、腎結石症各3例（0.4%）、尿路感染、急性心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患各2例（0.2%）
※3 3例以上に認められた投与中止に至った有害事象
悪心14例（1.7%）、下痢10例（1.2%）、乾癬6例（0.7%）、嘔吐4例（0.5%）、頭痛、緊張性頭痛、消化不良各3例（0.4%）
※4 死亡に至った有害事象
心不全1例（0.1%）

(2) 乾癬性関節炎※

※関節症性乾癬

海外第Ⅲ相臨床試験（PSA-002/003/004/005試験：PALACE-1/2/3/4試験）[9-20]（海外データ）

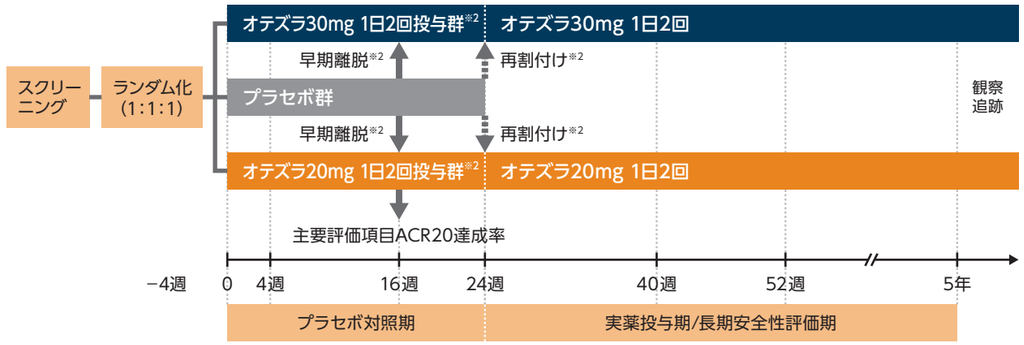
活動性乾癬性関節炎患者を対象とした4つの海外第Ⅲ相臨床試験（PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験及びPSA-005試験）により、本剤20mg及び30mgを1日2回投与したときの有効性及び安全性を評価した。なお、これら4試験の試験デザインは同一であった。

試験デザイン

【目　　的】オテズラの2用量（20又は30mg）を1日2回経口投与したときの活動性乾癬性関節炎に対する有効性及び安全性を、プラセボを対照として評価する。

【対　　象】**PSA-002/003/004試験：PALACE-1/2/3試験：**乾癬性関節炎の確定診断から6ヵ月以上経過し、低分子又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）による治療にもかかわらず活動性乾癬性関節炎※1を有する患者1,493例（PSA-002試験：504例、PSA-003試験：484例、PSA-004試験：505例）
PSA-005試験：PALACE-4試験：乾癬性関節炎の確定診断から3ヵ月以上経過し、低分子又は生物学的DMARDsによる治療歴がなく活動性乾癬性関節炎を有する患者527例

【方　　法】第Ⅲ相多施設共同、並行群間試験。本試験はプラセボ対照期（24週間、ランダム化、二重盲検）、実薬投与期（最短28週間、ランダム化、二重盲検）及び長期安全性評価期（最長4年間、非盲検）の3期で構成された。
対象をオテズラ20mg 1日2回投与群、オテズラ30mg 1日2回投与群又はプラセボ群のいずれかに1：1：1でランダムに割付け、24週間投与した。16週時に圧痛関節数又は腫脹関節数が20%以上改善しなかった場合は早期離脱とし、盲検下で実薬を投与した。プラセボ群の早期離脱例は、オテズラ20mg又はオテズラ30mg 1日2回投与のいずれかに盲検下で1：1で再割付けした。オテズラ20mg群及び30mg群の早期離脱例は、同用量のオテズラ投与を盲検下で継続した。24週時にプラセボ群の患者をオテズラ20又は30mg 1日2回投与のいずれかに盲検下で1：1で再割付けし、オテズラ20mg 1日2回投与群及び30mg 1日2回投与群の患者は、盲検下で同用量の投与を継続した。



※1 圧痛関節数3以上及び腫脹関節数3以上。
※2 オテズラの投与開始時は、最初の6日間にオテズラを1日あたり10mgずつ漸増投与。

4. 効能又は効果（一部抜粋）
○局所療法で効果不十分な尋常性乾癬　○関節症性乾癬
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

【主要評価項目】 投与16週時のACR20達成率※3

【副次評価項目】 投与24週時のACR20達成率、投与16週時のACR50/70達成率、投与16週時のACRコンポーネントスコアのベースラインからの変化量、投与16、24週時のDSS※4のベースラインからの変化量、投与16、24、52週時のMASES※5のベースラインからの変化量、投与16週、24週時のHAQ-DIスコア※6のベースラインからの変化量等

【その他の評価項目】 投与16、24、40、52週時の圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの変化率、投与260週時までの圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの変化率、投与260週時までのDSS 0又はMASES 0達成率の推移

【解析計画】 目標症例数は主要評価項目（投与16週時のACR20達成率）においてプラセボ群に対する差を検出できるよう設計した。主要評価項目並びに投与16週時及び24週時の副次評価項目は、オテズラの各用量とプラセボとの間で比較検定を実施した。有意水準0.05に制御するため、最初に主要評価項目について統計学的検定を実施し、その後、投与16週時及び24週時の副次評価項目を階層的に実施した。活動性乾癬性関節炎治療でのオテズラの臨床的有効性を示すための併合解析計画書を別途作成し、PSA-002試験、PSA-003試験及びPSA-004試験を統合し併合解析を実施した。安全性の併合解析については、PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験、PSA-005試験を統合した。

※3 ACR20達成率：ACR（American College of Rheumatology）のコアセットのうち、①圧痛関節数（78関節）及び②腫脹関節数（76関節）が20％以上改善、かつ③患者による疾患活動性の全般評価［PGA］、④医師による疾患活動性の全般評価［PhyGA］、⑤患者による疼痛評価、⑥Health Assessment Questionnaire-Disability Index（HAQ-DI）及び⑦C-反応性タンパク（CRP）の5項目のうち3項目で20％以上改善した患者割合。
※4 DSS：指趾炎が認められた手足の指の数を0～20点で評価する。
※5 MASES：13の腱付着部のうち痛みがある部位の数を0～13点で評価する。
※6 HAQ-DI（Health Assessment Questionnaire-Disability Index）：20の質問からなる自己評価式の尺度。患者の機能的能力の困難度を4段階で評価し、得点が高いほど困難度が高いことを示す。

注）PSA-005試験は現在継続中であり、本項ではPSA-002/003/004試験については52週でカットオフしたデータ、PSA-005試験については24週でカットオフしたデータに基づく治験総括報告書から試験成績を紹介する（承認時）。
また、オテズラ20mg 1日2回投与は本邦未承認用法・用量のため、有効性についてはオテズラ30mg 1日2回投与時の結果のみ記載する。

9) CC-10004-PSA-002試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.25）
10) Kavanaugh A et al.：Ann Rheum Dis. 73：1020-1026, 2014
11) Kavanaugh A et al.：J Rheumatol. 42：479-488, 2015
12) CC-10004-PSA-003試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.26）
13) CC-10004-PSA-004試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.27）
14) Edwards CJ et al.：Ann Rheum Dis. 75：1065-1073, 2016
15) 社内資料（承認時評価資料）：アプレミラストの海外第Ⅲ相臨床試験3試験の有効性併合解析
16) Kavanaugh A et al.：Arthritis Res Ther. 21：118, 2019
17) CC-10004-PSA-005試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.28）
18) 社内資料（承認時評価資料）：アプレミラストの海外第Ⅲ相臨床試験4試験の安全性併合解析
19) Wells AF et al.：Rheumatology（Oxford）. 57：1253-1263, 2018
20) 社内資料：アプレミラストの海外第Ⅲ相臨床試験の長期安全性併合解析

利益相反： PSA-002試験、PSA-003試験、PSA-004試験及びPSA-005試験はCelgene社の資金提供によりアプレミラストの開発治験として実施され、この結果を報告した論文10）[Kavanaugh A et al.：Ann Rheum Dis. 73：1020-1026, 2014]、11）[Kavanaugh A et al.：J Rheumatol. 42：479-488, 2015]、14）[Edwards CJ et al.：Ann Rheum Dis. 75：1065-1073, 2016]、16）[Kavanaugh A et al.：Arthritis Res Ther. 21：118, 2019]、19）[Wells AF et al.：Rheumatology（Oxford）. 57：1253-1263, 2018]の著者らには、Celgene社の社員や指導料等の謝金を受領した者を含みます。

PALACE各試験の違い

・PALACE試験は試験デザインが同一であるが、各試験で対象患者が異なる。
・PALACE-1試験とPALACE-2試験の登録基準は同じであるが、PALACE-3試験は尋常性乾癬の局面型皮疹の規定があり、PALACE-4試験では低分子又は生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARDs）の治療歴がない患者を対象とした。
・乾癬性関節炎に関する併用療法については、PALACE-1/2/3試験では低分子DMARDsが4ヵ月以上投与されてスクリーニング前の少なくとも4週間は用量が一定であった場合には、当該治療を継続可能とした。生物学的DMARDsの併用は禁止した。

登録基準	PALACE-1試験	PALACE-2試験	PALACE-3試験	PALACE-4試験
	PSA-002 (n=504)	PSA-003 (n=484)	PSA-004 (n=505)	PSA-005 (n=527)
活動性乾癬性関節炎を有する	○	○	○	○
2cm以上の局面型皮疹を有する	規定なし	規定なし	○	規定なし
低分子DMARDsの治療歴	あり	あり	あり	なし
生物学的DMARDsの治療歴	あり	あり	あり	なし
乾癬性関節炎の確定診断後期間	6ヵ月以上	6ヵ月以上	6ヵ月以上	3ヵ月以上

患者背景

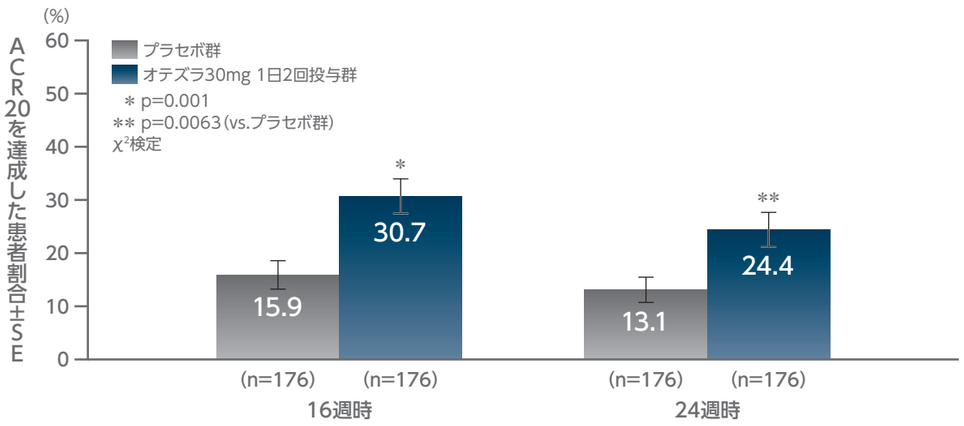
	PALACE-1/2/3試験（併合解析）		PALACE-4試験	
	プラセボ群 (n=496)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=497)	プラセボ群 (n=176)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=176)
年齢（歳）、平均値±SD	50.6±11.6	50.6±11.4	50.5±11.6	48.4±12.5
女性、n（%）	256（51.6）	275（55.3）	86（48.9）	96（54.5）
体重（kg）、平均値±SD	86.4±21.1	84.5±19.6	82.4±18.2	85.7±20.6
BMI（kg/m^2）、平均値±SD	30.0±6.5	29.7±6.2	28.7±5.6	29.7±6.4
乾癬性関節炎の罹病期間（年）、平均値±SD	7.3±7.3	7.5±7.8	3.4±5.1	3.6±5.0
腫脹関節数（0-76）、平均値±SD	11.0±8.0	11.6±8.2	11.3±7.6	10.9±8.6
圧痛関節数（0-78）、平均値±SD	19.9±14.8	21.9±15.2	19.6±13.7	19.5±14.4
DSS※1、平均値±SD	3.2±3.3	3.3±3.3	3.1±2.5	3.5±3.3
MASES※2、平均値±SD	4.8±3.3	4.5±3.2	3.6±2.6	3.7±3.0

※1 ベースラインで指趾炎を有していた患者のデータ
※2 ベースラインで付着部炎を有していた患者のデータ

低分子又は生物学的DMARDsによる治療歴のない患者（PSA-005試験：PALACE-4試験）

投与16週時、24週時のACR20達成率（16週時：主要評価項目、24週時：副次評価項目）

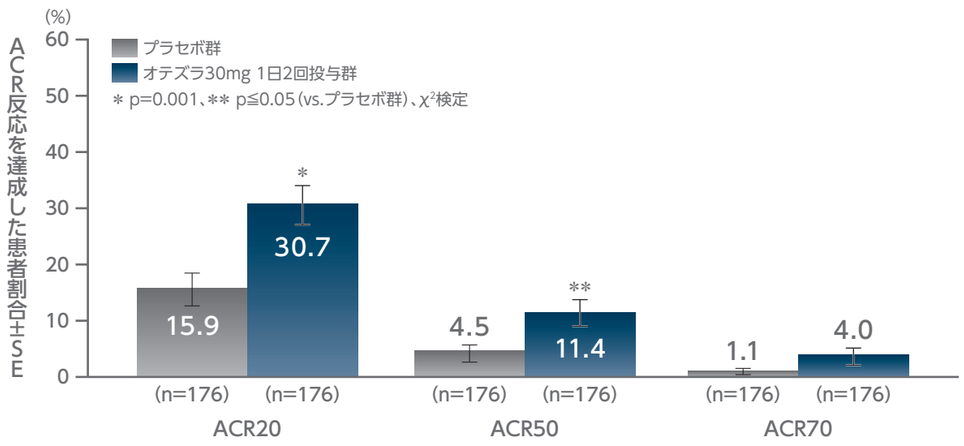
投与16週時のACR20達成率は、オテズラ30mg 1日2回投与群30.7%であり、プラセボ群15.9%に比べ統計学的に有意に高かった（p=0.001、χ^2検定）。
同様に、投与24週時のACR20達成率もオテズラ30mg 1日2回投与群でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった（p=0.0063、χ^2検定）。



NRI

投与16週時のACR20/50/70達成率（ACR20達成率：主要評価項目、ACR50/70達成率：副次評価項目）

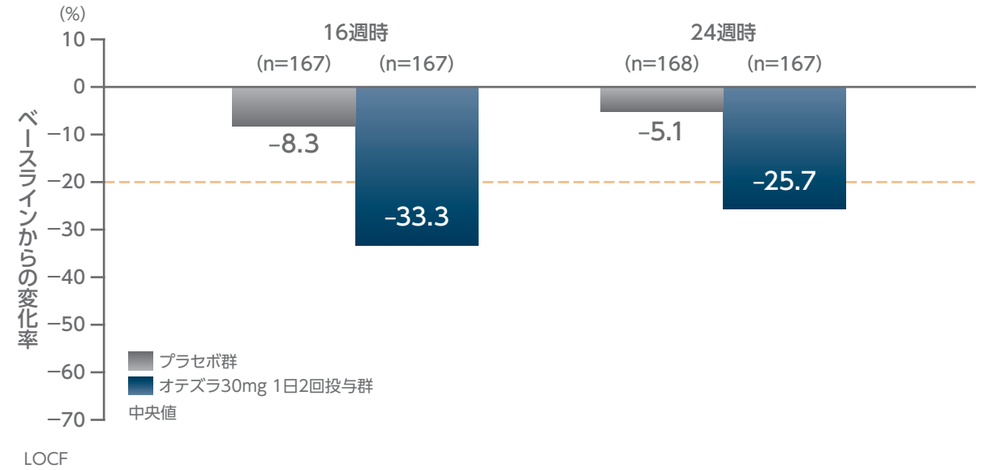
オテズラ30mg 1日2回投与群の投与16週時のACR20、ACR50、ACR70達成率はそれぞれ30.7%、11.4%、4.0%であり、ACR20およびACR50達成率はプラセボ群と比べて統計学的に有意に高かった（p＝0.001、p≦0.05、χ^2検定）。



NRI

投与16週時、24週時の圧痛関節数のベースラインからの変化率（副次評価項目）

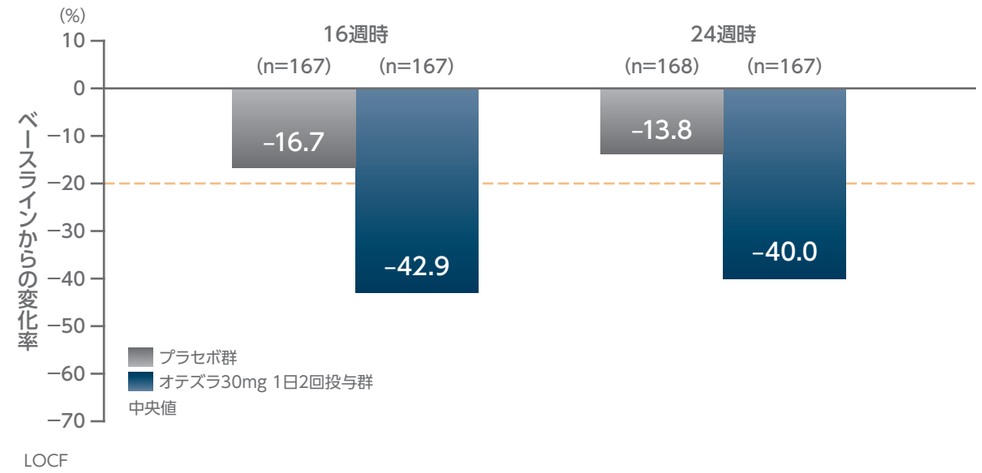
オテズラ30mg 1日2回投与群の圧痛関節数のベースラインからの変化率（中央値）は、投与16週時で−33.3%、投与24週時で−25.7%といずれの評価時期においてもベースラインから20%超の減少が認められた。



LOCF

投与16週時、24週時の腫脹関節数のベースラインからの変化率（副次評価項目）

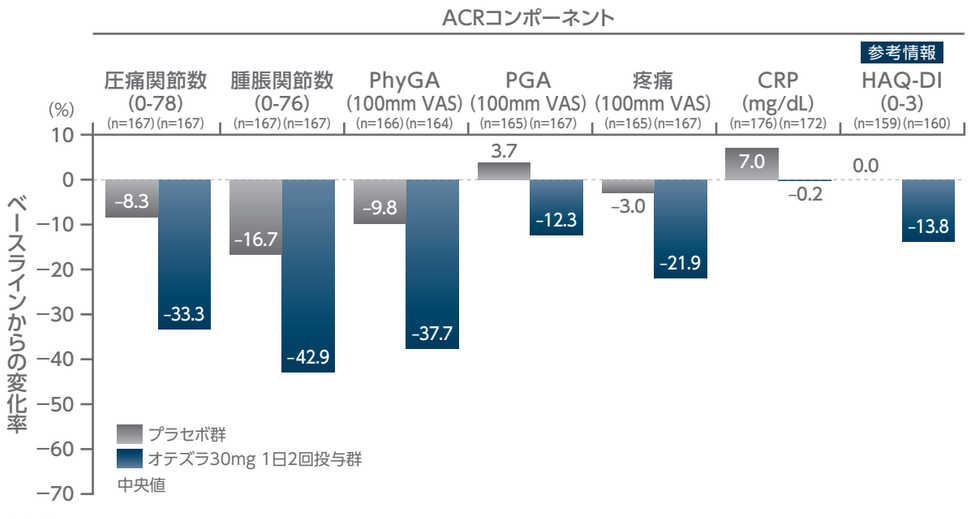
オテズラ30mg 1日2回投与群の腫脹関節数のベースラインからの変化率（中央値）は、投与16週時で−42.9%、投与24週時で−40.0%といずれの評価時期においてもベースラインから20%超の減少が認められた。



LOCF

投与16週時のACRコンポーネントスコアのベースラインからの変化率（副次評価項目）

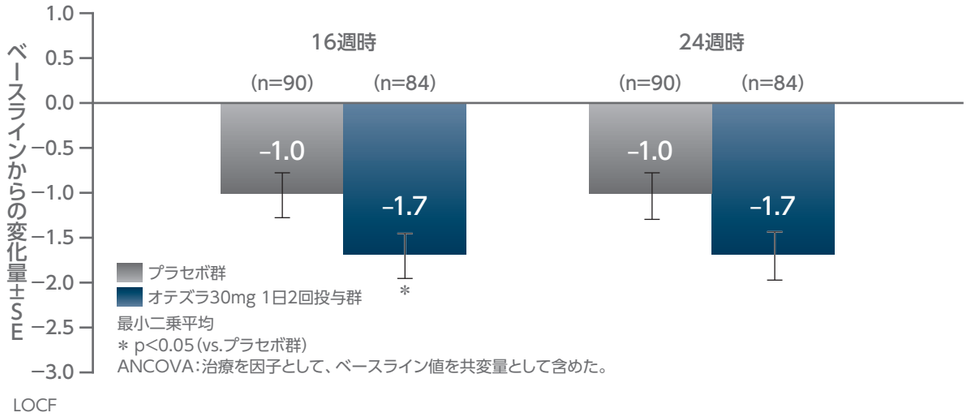
オテズラ30mg 1日2回投与群では、投与16週時の各ACRコンポーネントスコアはいずれにおいても低下していた。



LOCF
PhyGA：医師の全般的活動評価、VAS：視覚的アナログ尺度、PGA：患者の全般的活動評価、
HAQ-DI：Health Assessment Questionnaire-Disability Index、CRP：C-反応性タンパク

投与16週時、24週時のDSSのベースラインからの変化量（副次評価項目）

指趾炎を有する患者に対するオテズラ30mg 1日2回投与群のDSSのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、投与16週時で−1.7とプラセボ群（同−1.0）に比べて統計学的に有意に減少した（p＜0.05、ANCOVA）。

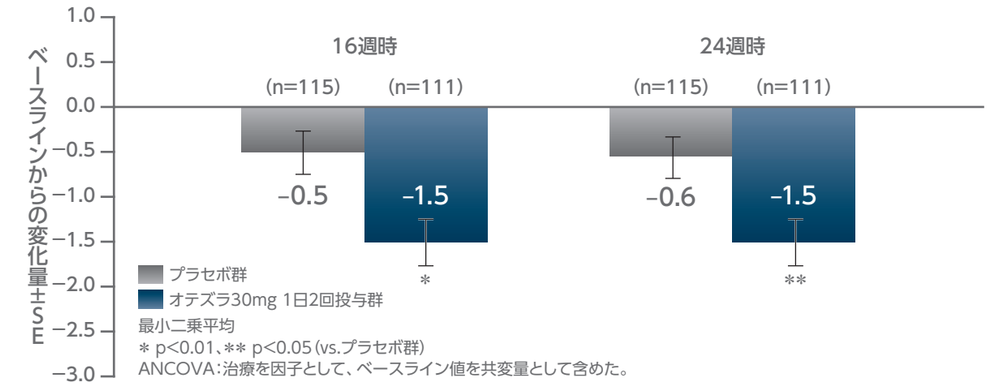


LOCF

DSS（指趾炎重症度スコア）：指趾炎が認められた手足の指の数を0〜20点で評価する。

投与16週時、24週時のMASESのベースラインからの変化量（副次評価項目）

付着部炎を有する患者に対するオテズラ30mg 1日2回投与群のMASESのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、投与16週時で−1.5、投与24週時で−1.5といずれの評価時期においてもプラセボ群（同−0.5、−0.6）に比べて統計学的に有意に減少した（p＜0.01、p＜0.05、ANCOVA）。



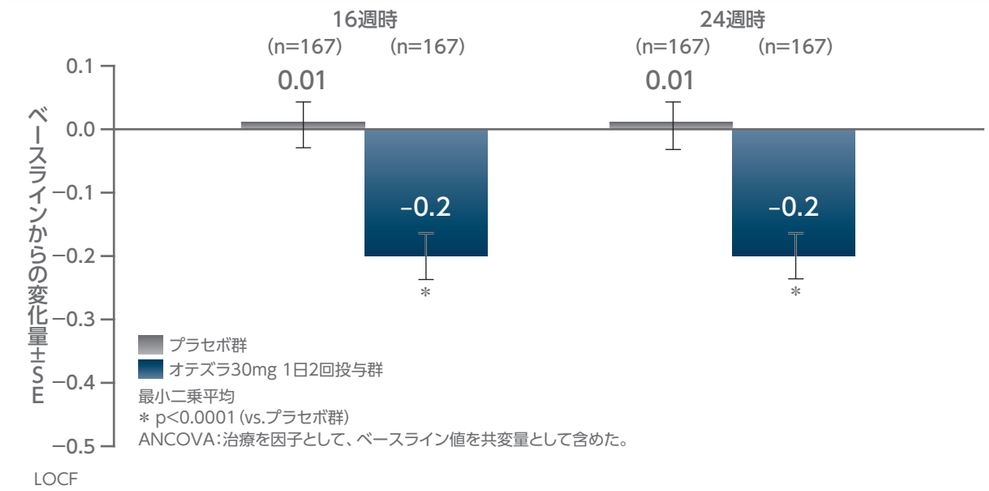
LOCF

MASES（マーストリヒト強直性脊椎炎付着部炎スコア）：13の腱付着部のうち痛みがある部位の数を0〜13点で評価する。

参考情報

投与16週時、24週時のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

オテズラ30mg 1日2回投与群のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量（最小二乗平均）は、投与16週時で−0.2、投与24週時で−0.2といずれの評価時期においても減少した。



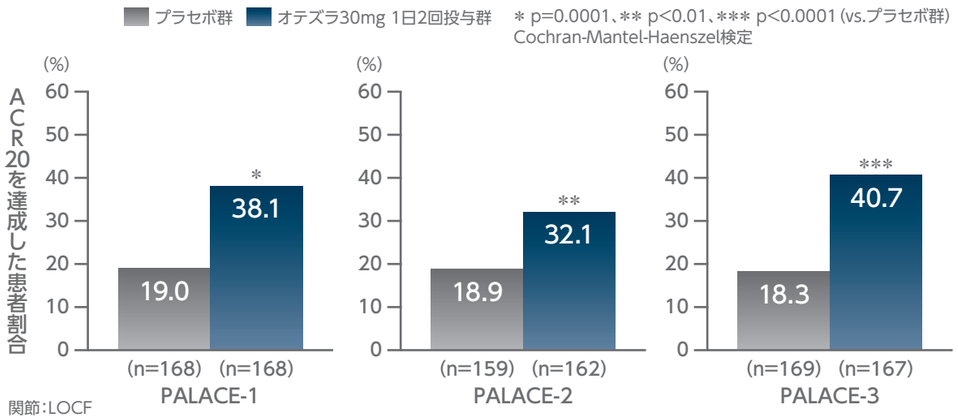
LOCF

HAQ-DI（Health Assessment Questionnaire-Disability Index）：20の質問からなる自己評価式の尺度。患者の機能的能力の困難度を4段階で評価し、得点が高いほど困難度が高いことを示す。

低分子又は生物学的DMARDsによる治療歴のある患者 (PSA-002/003/004試験：PALACE-1/2/3試験)

投与16週時のACR20達成率(16週時：主要評価項目)

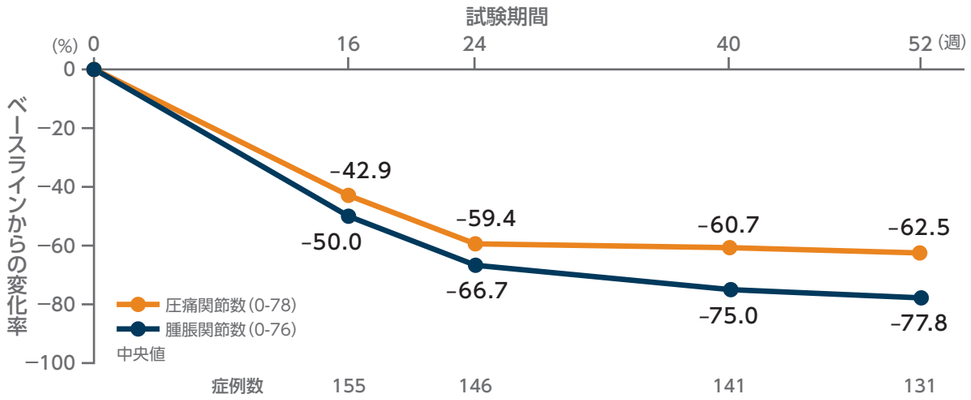
各試験におけるオテズラ30mg 1日2回投与群の投与16週時のACR20達成率は、PALACE-1試験38.1%、PALACE-2試験32.1%、PALACE-3試験40.7%であり、いずれもオテズラ投与群でプラセボ群よりも統計学的に有意に高かった(それぞれp＝0.0001、p＜0.01、p＜0.0001、Cochran-Mantel-Haenszel検定)。



関節：LOCF
反応：NRI
Cochran-Mantel-Haenszel検定：ベースラインでのDMARDs使用の有無、乾癬病変のBSA(3%以上/未満) (PALACE-3試験のみ) で調整した。

投与16、24、40、52週時の圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの変化率 (その他の評価項目) PSA-002試験

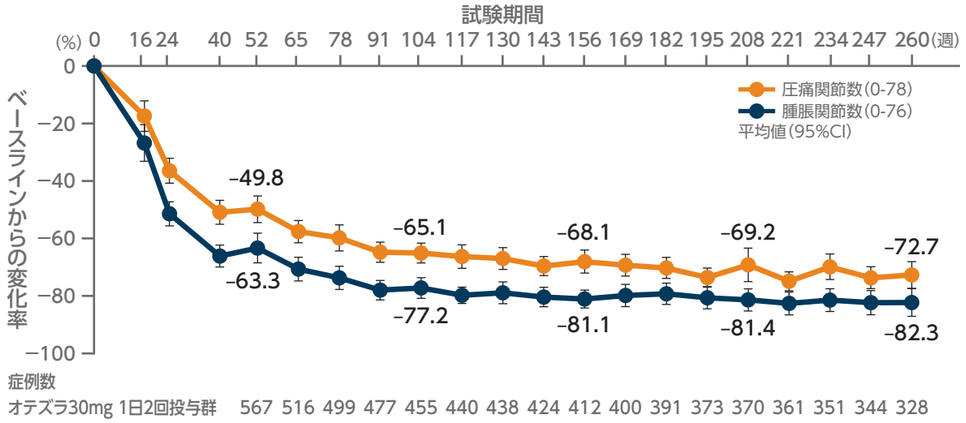
オテズラ30mg 1日2回投与群における圧痛関節数のベースラインからの変化率 (中央値) は、投与16週時では－42.9%、52週時では－62.5%であった。
同様に、腫脹関節数のベースラインからの変化率 (中央値) は、投与16週時では－50.0%、52週時では－77.8%であった。



Data as observed
AAR population：割付け時に加え、16週時もしくは24週時にオテズラ30mg 1日2回投与に再割付けされた患者を対象として解析を実施した

投与260週時までの圧痛関節数及び腫脹関節数のベースラインからの変化率 (52週時：その他の評価項目) PSA-002/003/004試験併合解析

オテズラ30mg 1日2回投与群における圧痛関節数のベースラインからの変化率 (平均値) は、投与52週時では－49.8%であり、260週時では－72.7%であった。
同様に、腫脹関節数のベースラインからの変化率 (平均値) は、投与52週時では－63.3%であり、260週時では－82.3%であった。

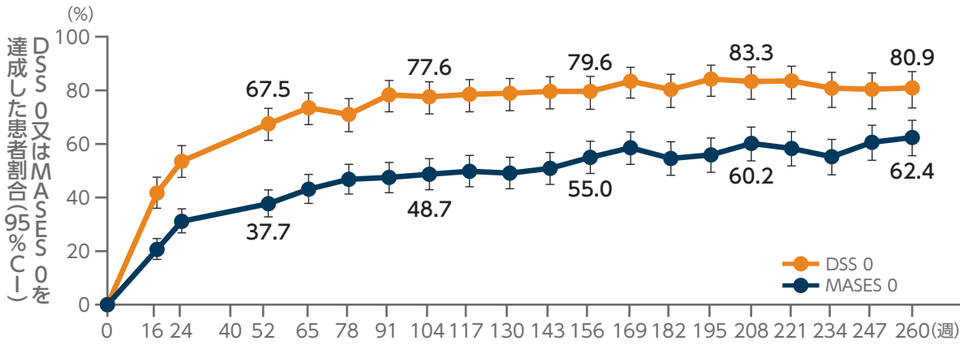


Data as observed

Kavanaugh A et al.：Arthritis Res Ther. 21：118, 2019
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

投与260週時までのDSS 0又はMASES 0達成率の推移 (52週時：その他の評価項目) PSA-002/003/004試験併合解析

ベースラインで指趾炎を有していた患者におけるDSS 0達成率は、投与52週時では67.5%であり、260週時では80.9%であった。
同様に、ベースラインで付着部炎を有していた患者におけるMASES 0達成率は、投与52週時では37.7%であり、260週時では62.4%であった。



Data as observed

Kavanaugh A et al.：Arthritis Res Ther. 21：118, 2019
https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

PALACE-4試験　安全性

・プラセボ対照期（0～24週）

n（%）	プラセボ群※1 (n=176)	オテズラ30mg 1日2回投与群※2 (n=175)
副作用	25（14.2）	58（33.1）
主な有害事象（いずれかの群で5%以上発現）		
悪心	4（2.3）	28（16.0）
下痢	3（1.7）	21（12.0）
頭痛	4（2.3）	15（8.6）
重篤な有害事象※3	5（2.8）	1（0.6）
投与中止に至った有害事象※4	4（2.3）	6（3.4）

※1 16週時に早期離脱しなかった患者の0～24週までのデータ、及び16週目に早期離脱した患者の0～16週時までのデータが含まれる
※2 早期離脱に関係なく、オテズラ30mg 1日2回投与群に無作為割付けされたすべての患者の0～24週時までのデータが含まれる
※3 重篤な有害事象
・プラセボ群：糖尿病性壊疽、喀血、乾癬性関節症、子宮内膜増殖症、瘢痕ヘルニア各1例（0.6%）
・オテズラ30mg 1日2回投与群：急性腎盂腎炎1例（0.6%）
※4 2例以上に認められた投与中止に至った有害事象
・オテズラ30mg 1日2回投与群：頭痛3例（1.7%）、下痢、悪心各2例（1.1%）

PALACE-1/2/3/4試験（併合解析）　安全性

・オテズラ投与期（0～260週）及び観察追跡期（261～264週）

n(%)	オテズラ30mg 1日2回投与群※1 (n＝973)
有害事象	833（85.6）
主な有害事象（5%以上）	
下痢	166（17.1）
悪心	164（16.9）
上気道感染	140（14.4）
頭痛	129（13.3）
鼻咽頭炎	120（12.3）
高血圧	86（8.8）
気管支炎	80（8.2）
尿路感染症	69（7.1）
副鼻腔炎	65（6.7）
咳嗽	56（5.8）
背部痛	53（5.4）
重篤な有害事象※2	180（18.5）
投与中止に至った有害事象※3	116（11.9）
死亡に至った有害事象※4	4（0.4）

※1 0週にオテズラ30mg 1日2回投与群であった患者及び16週又は24週にプラセボ群からオテズラ30mg 1日2回投与に切り替えた患者
※2 重篤な有害事象
乾癬性関節症13例（1.3%）、変形性関節症6例（0.6%）、胆石症、鼠径ヘルニア、冠動脈疾患各5例（0.5%）、狭心症、心房細動各4例（0.4%）、肺炎、不安定狭心症、乳癌各3例（0.3%）、乾癬、発熱各2例（0.2%）、うつ病、急性心筋梗塞、一過性脳虚血発作各1例（0.1%）
※3 投与中止に至った有害事象
下痢22例（2.3%）、悪心20例（2.1%）、頭痛15例（1.5%）、嘔吐8例（0.8%）、上腹部痛、疲労、浮動性めまい各4例（0.4%）、不眠症3例（0.3%）、うつ病、不安各2例（0.2%）
※4 死亡に至った有害事象（各1例）
・オートバイ事故に関連した胸部及び頭部の外傷
・治験薬との関連はないと考えられる前腹壁の壊死性筋膜炎、難治性低血圧ショック、急性腎不全。患者には糖尿病の既往歴があった
・治験薬との関連はないと考えられる脳血管障害。患者には脳血管障害、冠動脈疾患、不整脈、心筋梗塞、高血圧、脂質異常症、アテローム性動脈硬化症、冠動脈ステント留置、心房細動の既往歴があった
・治験薬との関連はないと考えられる脳梗塞。患者には骨粗鬆症、閉経後、慢性アルコール中毒、貧血、高血圧の既往歴があった

2. ベーチェット病※

※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

本剤の「局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍」の効能又は効果は、海外第Ⅱ相臨床試験(BCT-001試験)及び国際共同第Ⅲ相臨床試験(BCT-002試験)からなる臨床データパッケージに基づいて承認されました。

臨床データパッケージ

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

評価資料

4. 効能又は効果(一部抜粋)
○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

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

国際共同第Ⅲ相臨床試験(BCT-002試験:RELIEF試験)[21、22]

試験デザイン

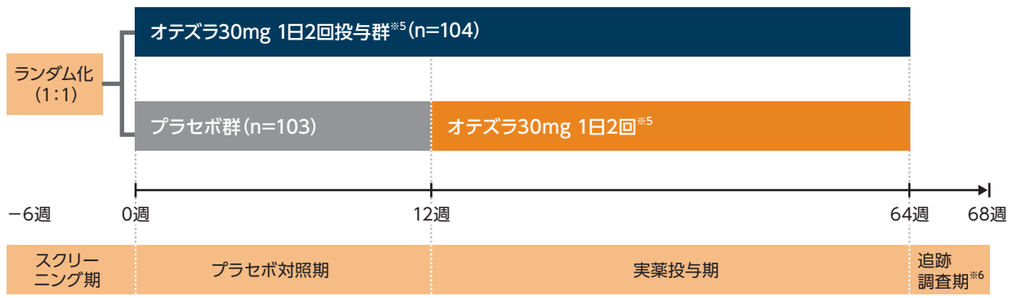
【目　　的】口腔潰瘍を有する活動性ベーチェット病患者にオテズラを経口投与したときの有効性及び安全性を評価する。

【対　　象】International Study Group(ISG)基準によりベーチェット病と診断された患者のうち、スクリーニング時に口腔潰瘍を有し※1、割付け前の12ヵ月間に少なくとも3回口腔潰瘍を発症しており、ベーチェット病による口腔潰瘍に対する治療歴がある患者207例(うち日本人は39例)。

【方　　法】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。本試験は、スクリーニング期(最長6週)、プラセボ対照期(12週、二重盲検)、実薬投与期(52週、二重盲検)及び追跡調査期(4週)で構成された。プラセボ対照期では、性別、ぶどう膜炎の既往の有無、及び地域(日本、日本以外)で層別し、オテズラ30mg 1日2回投与群(オテズラ30mgを1日2回投与)又はプラセボ群(プラセボを1日2回投与)のいずれかに1:1でランダムに割付け、12週投与した。実薬投与期では、プラセボ対照期での盲検性を維持したまま、全例をオテズラ30mg 1日2回投与とし、52週投与した。
併用治療の規定として、有効性評価への影響を考慮して、プラセボ対照期はベーチェット病に対する治療(全身及び局所)は不可とした。また、プラセボ対照期終了後の実薬投与期では、口腔潰瘍の部分寛解や完全寛解に到達しない患者に対してコルヒチン※2や副腎皮質ステロイド(外用)の使用は可とした。ベーチェット病による眼疾患又は他の眼疾患に対しては、プラセボ対照期、実薬投与期のいずれでも副腎皮質ステロイド点眼剤の使用は可とした。経口/局所鎮痛薬(リドカインゲル※3)とクロルヘキシジン※4の使用も可(口腔潰瘍又は外陰部潰瘍の疼痛の評価を妨げないよう評価来院前24時間のみ使用は不可)とした。

※1 スクリーニング時に2個以上の口腔潰瘍を有し、かつ(1)その14日以上後のランダム割付け日に2個以上の口腔潰瘍を有する、又は(2)その1～42日後のランダム割付け日に3個以上の口腔潰瘍を有する患者とした。
※2 コルヒチンは国内においてベーチェット病に対して未承認であるが、「55年通知」に基づきベーチェット病に対する保険適用が認められている[a)]。
※3 ゲル剤は国内未承認である。
※4 国内ではクロルヘキシジングルコン酸塩として承認されている。

a)厚生労働省:医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて(平成21年9月15日)



※5 オテズラ投与開始時は、最初の6日間にオテズラを1日あたり10mgずつ漸増投与した。
※6 何らかの理由で治験薬の投与を中止した患者を含む。

【主要評価項目】 投与12週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC）※7

【副次評価項目】 投与12週時の口腔潰瘍疼痛VAS※8スコアのベースラインからの変化量、投与12週時のベーチェット病活動性尺度（BSAS）※9スコアのベースラインからの変化量、投与12週時のベーチェット病活動性スコア※10のベースラインからの変化量、投与6週時までに口腔潰瘍が完全寛解し、6週以上持続した患者割合、プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間、投与12週時の口腔潰瘍の完全寛解割合、投与12週時のベーチェット病QOL（BD QOL）※11スコアのベースラインからの変化量等

【その他の評価項目】 投与64週時までの口腔潰瘍数、投与64週時までの口腔潰瘍疼痛VASスコアのベースラインからの変化量等

【解析計画】 有効性はITT集団※12を主解析対象集団として評価した。有効性の主要評価項目及び副次評価項目の多重性の調整にはゲートキーピング法を用いた。主要評価項目に対しては、投与群、性別、地域を因子（日本人集団では投与群、性別を因子）、ベースラインの口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析を用いてプラセボ群とオテズラ30mg 1日2回投与群を比較した（有意水準：両側0.05）。口腔潰瘍数の欠測値は多重代入（MI：multiple imputation）法を用いて補完した。ベースラインの患者背景、ベースラインの疾患特性、地域によるサブグループ解析を行った。副次評価項目の検定は、多重比較に伴う第一種の過誤率を制御するために副次評価項目に記載した順（一部）で階層的に行った（有意水準：両側0.05）。日本人集団の解析では多重性が考慮されていないため、名目上の（nominal）p値を示した。疼痛に対するVAS評価のような連続変数では要約統計量（評価患者数、平均値、中央値、標準偏差、最小値、最大値等）を算出した。12週時で評価する項目に対しては、主要評価項目と同様に投与群、性別、地域を因子（日本人集団では投与群、性別を因子）、ベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いて群間比較した。口腔潰瘍の完全寛解までの期間については性別、地域を因子とした層別log-rank検定を用いて群間比較した。口腔潰瘍に対して奏効を示した患者割合といったカテゴリー変数では、患者数とその割合（%）を算出し、性別及び地域（日本人集団では性別のみ）で調整したCMH（Cochran-Mantel-Haenszel）検定を用いて群間比較した。投与12週時より前に中止した患者や12週時のデータがない患者はnon-responderとして取り扱った。安全性は安全性解析対象集団及びオテズラ30mg 1日2回投与集団を対象集団として評価した。

※7 AUC（Area under the curve）：投与開始日、投与1、2、4、6、8、10、12週時の口腔潰瘍数を測定し、線形台形法で各測定時点間のAUCを算出した。
※8 VAS（Visual analog scale）：視覚的評価スケール。口腔潰瘍に伴う疼痛の程度はVAS（100mm）を用いて評価した。直近1週間に発現した口腔潰瘍に伴う疼痛の程度を0mm（痛みなし）から100mm（最大の疼痛）とするVAS上に患者が印を付け、その位置をスコア化した。
※9 BSAS（Behçet's syndrome activity score）：ベーチェット病活動性尺度。口腔潰瘍、外陰部潰瘍、皮膚病変、消化管病変、中枢神経病変、血管病変、眼病変を評価する計10個の質問で構成され、0から100（100が最も疾患活動性が高い）のスケールで評価する。患者が入力を行った。
※10 BDCAF（Behçet's disease current activity form）：ベーチェット病活動性フォーム。ベーチェット病活動性（BDCAI；Behçet's disease current activity index）スコア、患者による疾患活動性の評価スコア、医師による疾患活動性の全般評価スコアの3つの評価スコアで構成される。BDCAIスコアは、ベーチェット病の活動性を評価する指標の1つであり、0 から12（12が最も疾患活動性が高い）のスケールで評価する。患者及び医師による疾患活動性の全般評価はいずれも1から7（7が最も疾患活動性が高い）のスケールで評価する。医師が入力を行った。
※11 BD QOL（Behçet's disease quality of life questionnaire）：患者の生活に対するベーチェット病の影響を評価する尺度。BD QOL質問票は30項目で構成されており、0（QOLに対する疾患の悪影響なし）から30（QOLに対する疾患の悪影響が最大）のスケールで評価する。患者が入力を行った。
※12 ITT（Intent-to-treat）集団：ランダム割付けされ、治験薬が1回以上投与された患者集団。

21) CC-10004-BCT-002試験（承認年月:2019年9月、CTD2.7.6.1）
22) Hatemi G et al.: N Engl J Med. 381: 1918-1928, 2019

利益相反：BCT-002試験はCelgene社の資金提供によりアプレミラストの開発治験として実施され、この結果を報告した論文22）[Hatemi G et al.: N Engl J Med. 381: 1918-1928, 2019]の著者らには、Celgene社の社員や指導料等の謝金を受領した者を含みます。

患者背景

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群（n=103）	オテズラ30mg 1日2回投与群（n=104）	プラセボ群（n=20）	オテズラ30mg 1日2回投与群（n=19）
年齢（歳）、平均値±SD		40.6±12.7	39.4±12.1	44.7±13.5	44.3±10.8
性別、n（%）	男性	40（38.8）	40（38.5）	7（35.0）	6（31.6）
	女性	63（61.2）	64（61.5）	13（65.0）	13（68.4）
人種、n（%）	アメリカインディアン/アラスカ先住民	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
	アジア人	30（29.1）	32（30.8）	20（100.0）	19（100.0）
	黒人/アフリカ系アメリカ人	0（0.0）	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）
	ハワイ先住民/その他の太平洋諸島系住民	1（1.0）	0（0.0）	0（0.0）	0（0.0）
	白人	68（66.0）	69（66.3）	0（0.0）	0（0.0）
	未収集/未報告	3（2.9）	2（1.9）	0（0.0）	0（0.0）
体重（kg）、平均値±SD		70.0±16.4	66.4±16.0	57.0±9.5	56.9±9.7
BMI（kg/m²）、平均値±SD		25.6±5.8	24.1±4.5	21.7±2.6	21.8±2.8
口腔潰瘍数（個）、平均値±SD		3.9±2.7	4.2±3.7	3.7±2.0	3.8±1.2
口腔潰瘍疼痛VASスコア（mm）、平均値±SD		60.8±26.9	61.2±27.6	61.7±26.8	54.3±30.2
BSASスコア、平均値±SD		44.3±16.9	42.8±16.2	38.6±17.9	37.9±17.8
BD QOLスコア、平均値±SD		11.2±8.2	10.2±8.2	6.7±5.3	5.7±6.6

疾患特性

	全体集団		日本人集団	
	プラセボ群 (n=103)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=104)	プラセボ群 (n=20)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=19)
ベーチェット病の罹病期間(年)、平均値±SD	6.9±8.0	6.7±7.4	3.8±3.6	5.9±5.2
再発性のアフタ性口腔潰瘍、n(%)	103(100.0)	104(100.0)	20(100.0)	19(100.0)
外陰部潰瘍、n(%)	91(88.3)	96(92.3)	19(95.0)	17(89.5)
皮膚病変※1、n(%)	102(99.0)	102(98.1)	20(100.0)	19(100.0)
筋骨格系病変※2、n(%)	80(77.7)	70(67.3)	16(80.0)	16(84.2)
消化管病変※3、n(%)	11(10.7)	8(7.7)	3(15.0)	2(10.5)
眼病変※4、n(%)	19(18.4)	17(16.3)	4(20.0)	3(15.8)
中枢神経病変※5、n(%)	8(7.8)	12(11.5)	2(10.0)	3(15.8)
血管病変※6、n(%)	1(1.0)	2(1.9)	0(0.0)	2(10.5)

注)過去又は現在の症状
※1 痤瘡様病変(Acne-Like Lesions)、痤瘡様病変(Acneiform Lesions/Acne-Like Lesions)、結節性紅斑、毛包炎、毛包炎/偽性毛包炎、丘疹膿疱性病変、パテルギーテスト(陽性)、皮下血栓性静脈炎等を含む。
※2 関節痛、強直を伴う関節炎、強直を伴わない関節炎、線維筋痛、筋肉痛等を含む。
※3 腹痛、出血(消化管)、下痢、回盲部潰瘍、悪心、嘔吐等を含む。
※4 前部ぶどう膜炎/虹彩毛様体炎、後部ぶどう膜炎等を含む。
※5 ベーチェット病による頭痛、脳卒中様症状(錯乱、脱力、浮動性めまい)を含む。
※6 動脈瘤、血栓性静脈炎を含む。

併用薬

・プラセボ対照期での併用薬(安全性解析対象集団)(いずれかの群で5%以上に投与)

薬剤※1	全体集団	
	プラセボ群 (n=103)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=104)
併用薬投与患者数、n(%)	86(83.5)	86(82.7)
鎮痛薬、n(%)	38(36.9)	37(35.6)
パラセタモール※2、n(%)	17(16.5)	21(20.2)
抗炎症薬及び抗リウマチ薬、n(%)	44(42.7)	34(32.7)
イブプロフェン、n(%)	5(4.9)	9(8.7)
ナプロキセン、n(%)	8(7.8)	8(7.7)
ロキソプロフェンナトリウム二水和物※3、n(%)	7(6.8)	5(4.8)
胃酸関連疾患用薬、n(%)	30(29.1)	29(27.9)
レバミピド、n(%)	3(2.9)	7(6.7)
エソメプラゾールマグネシウム※4、n(%)	6(5.8)	6(5.8)
全身用抗菌薬、n(%)	18(17.5)	16(15.4)
アモキシシリン※5、n(%)	6(5.8)	1(1.0)

※1 ATC2分類及び薬剤名はWHOのDrug Dictionary Version March 2017を用いてコード化した。
※2 国内ではアセトアミノフェンとして承認されている。
※3 国内ではロキソプロフェンナトリウム水和物として承認されている。
※4 国内ではエソメプラゾールマグネシウム水和物として承認されている。
※5 国内ではアモキシシリン水和物として承認されている。

・実薬投与期での併用薬(オテズラ30mg 1日2回投与集団)(全体で5%以上に投与)

薬剤※1	全体集団	
	プラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=83)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=104)
併用薬投与患者数、n(%)	76(91.6)	91(87.5)
抗炎症薬及び抗リウマチ薬、n(%)	41(49.4)	52(50.0)
ナプロキセン、n(%)	8(9.6)	12(11.5)
ロキソプロフェンナトリウム二水和物※2、n(%)	8(9.6)	9(8.7)
イブプロフェン、n(%)	3(3.6)	13(12.5)
鎮痛薬、n(%)	38(45.8)	46(44.2)
パラセタモール※3、n(%)	23(27.7)	33(31.7)
胃酸関連疾患用薬、n(%)	31(37.3)	38(36.5)
エソメプラゾールマグネシウム※4、n(%)	6(7.2)	8(7.7)
レバミピド、n(%)	4(4.8)	9(8.7)
抗痛風薬、n(%)	8(9.6)	9(8.7)
コルヒチン※5、n(%)	7(8.4)	9(8.7)

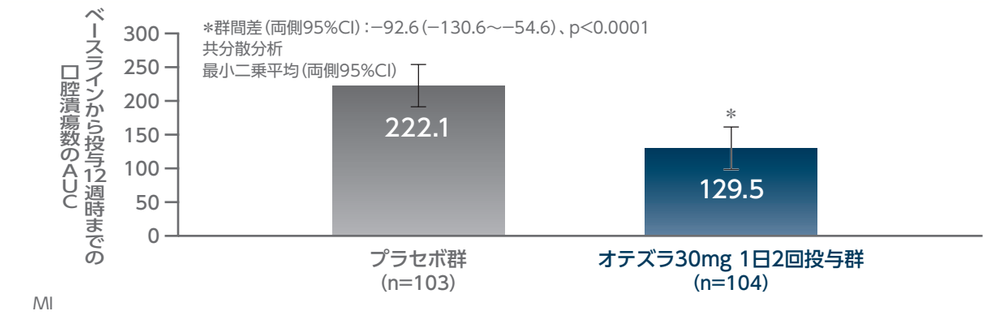
※1 ATC2分類及び薬剤名はWHOのDrug Dictionary Version March 2017を用いてコード化した。
※2 国内ではロキソプロフェンナトリウム水和物として承認されている。
※3 国内ではアセトアミノフェンとして承認されている。
※4 国内ではエソメプラゾールマグネシウム水和物として承認されている。
※5 コルヒチンは国内においてベーチェット病に対して未承認であるが、「55年通知」に基づきベーチェット病に対する保険適用が認められている[a]。

a)厚生労働省:医薬品適応外使用に係る保険診療上の取扱いについて(平成21年9月15日)

＜プラセボ対照期：全体集団＞

投与12週時までの口腔潰瘍数のAUC（主要評価項目）

投与12週時までの口腔潰瘍数のAUCの最小二乗平均（両側95%CI）は、オテズラ30mg 1日2回投与群では129.5（98.1～161.0）であり、プラセボ群の222.1（190.8～253.5）に比べて統計学的に有意に小さかった（群間差［両側95%CI］：−92.6［−130.6～−54.6］、p<0.0001、共分散分析）。オテズラ30mg 1日2回投与群ではプラセボ群に比べてAUCが42%減少した。



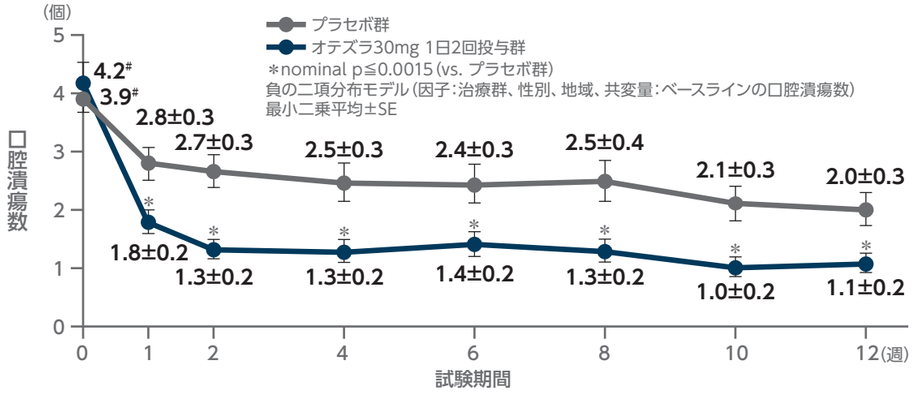
MI

注）投与12週時の来院日が投与85日目ではない場合には、総AUCを全試験期間（日）で除した値に84（日）を乗じることにより投与12週時までのAUCを算出した。

投与12週時までの口腔潰瘍数の推移（その他の評価項目）

オテズラ30mg 1日2回投与群では投与1週時より口腔潰瘍数の改善が認められ、その効果は投与12週時まで維持された（いずれの評価時もnominal p≦0.0015、負の二項分布モデル［因子：治療群、性別、地域、共変量：ベースラインの口腔潰瘍数］）。相対リスク*（両側95%CI）は、投与1週時は0.6（0.5～0.8）、投与2週時は0.5（0.4～0.7）、投与4週時は0.5（0.4～0.7）、投与6週時は0.6（0.4～0.8）、投与8週時は0.5（0.4～0.7）、投与10週時は0.5（0.3～0.7）、投与12週時は0.5（0.4～0.7）であった。

※相対リスクは平均比

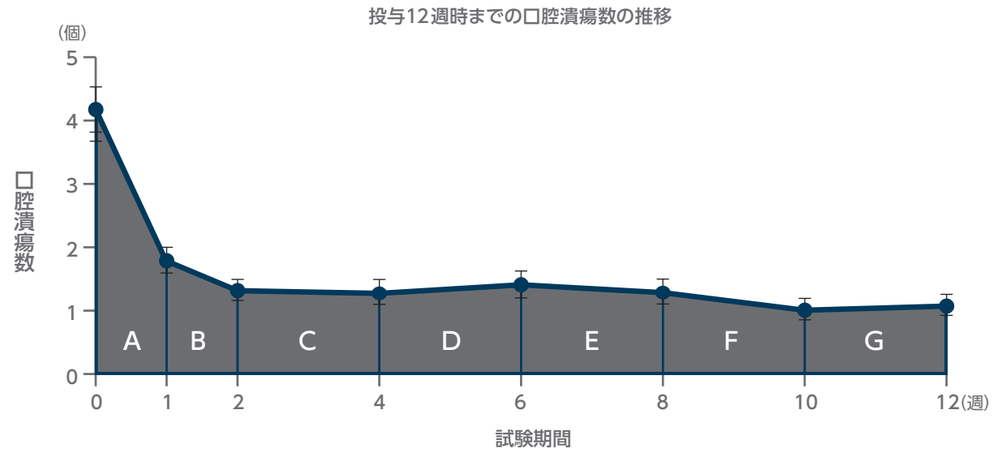


症例数								
プラセボ群	103	103	103	103	103	103	103	103
オテズラ30mg 1日2回投与群	104	104	104	104	104	104	104	104
相対リスク（両側95%CI）		0.6（0.5～0.8）	0.5（0.4～0.7）	0.5（0.4～0.7）	0.6（0.4～0.8）	0.5（0.4～0.7）	0.5（0.3～0.7）	0.5（0.4～0.7）

MI
0週の口腔潰瘍数は平均値である。

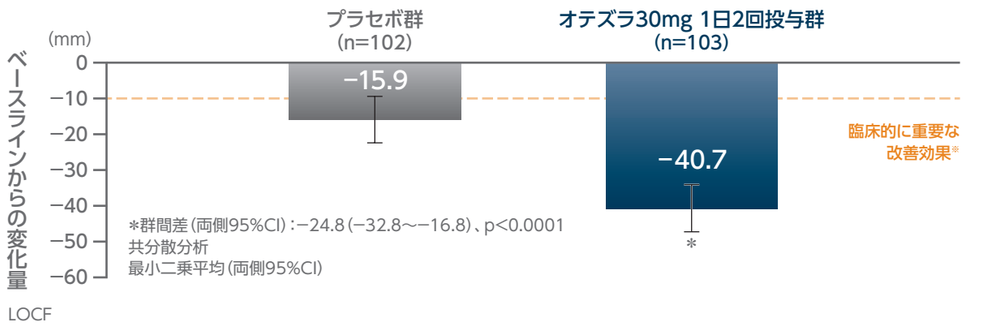
■口腔潰瘍数の時間曲線下面積（AUC）について

- ベーチェット病による口腔潰瘍は増悪と寛解を繰り返す。ベースラインから投与12週時までの口腔潰瘍数のAUCを用いることで、プラセボ対照期全体を通しての、オテズラ錠のベーチェット病による口腔潰瘍数に対する効果を評価できると考え、主要評価項目に設定した。
- AUCは、口腔潰瘍数の時間経過を示した折れ線と、横軸（時間軸）で囲まれた部分の面積（図中の灰色の部分）をさす。
- 本試験では、口腔潰瘍数の平均を投与開始日、投与1、2、4、6、8、10、12週時に測定し、線形台形法により各測定時のAUCを算出した。ベースラインから投与12週時までの口腔潰瘍数のAUCは、各測定時のAUC（図A～G）の合計である。
- AUCが小さいほど、期間を通じての口腔潰瘍数の平均が少ないことを示唆する。



投与12週時の口腔潰瘍疼痛VASスコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与12週時の口腔潰瘍疼痛VASスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（両側95%CI）は、オテズラ30mg 1日2回投与群では−40.7mm（−47.3〜−34.1）であり、プラセボ群の−15.9mm（−22.4〜−9.4）に比べて統計学的に有意に大きかった（群間差［両側95%CI］：−24.8［−32.8〜−16.8］、p<0.0001、共分散分析）。

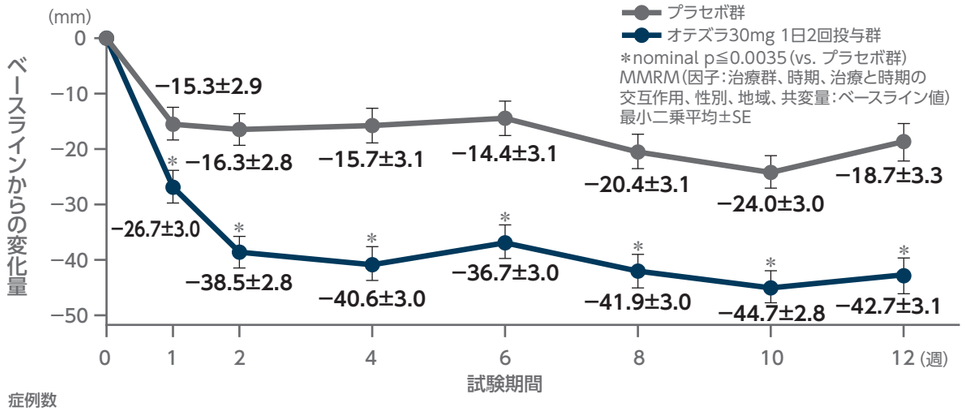


LOCF

※ 臨床的に重要な改善効果はベースラインからの変化量が10mm以上とされている。
Dworkin RH et al. : J Pain. 9 : 105-121, 2008

投与12週時までの口腔潰瘍疼痛VASスコアのベースラインからの変化量の推移（その他の評価項目）

オテズラ30mg 1日2回投与群では投与1週時より口腔潰瘍疼痛VASスコアの改善が認められ、その効果は投与12週時まで維持された（いずれの評価時もnominal p≦0.0035、MMRM［因子：治療群、時期、治療と時期の交互作用、性別、地域、共変量：ベースライン値］）。最小二乗平均の2群間の差（両側95%CI）は、投与1週時は−11.4（−19.0〜−3.8）、投与2週時は−22.1（−29.4〜−14.9）、投与4週時は−24.9（−32.8〜−17.0）、投与6週時は−22.3（−30.2〜−14.4）、投与8週時は−21.5（−29.4〜−13.6）、投与10週時は−20.7（−28.1〜−13.3）、投与12週時は−24.1（−32.4〜−15.7）であった。

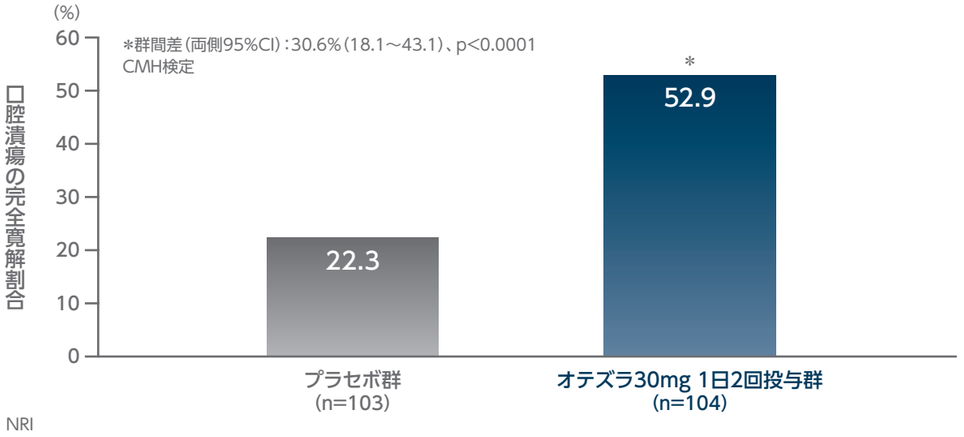


症例数							
プラセボ群	95	96	91	90	85	82	81
オテズラ30mg 1日2回投与群	95	97	99	97	92	93	95
最小二乗平均の差（両側95%CI）	−11.4（−19.0〜−3.8）	−22.1（−29.4〜−14.9）	−24.9（−32.8〜−17.0）	−22.3（−30.2〜−14.4）	−21.5（−29.4〜−13.6）	−20.7（−28.1〜−13.3）	−24.1（−32.4〜−15.7）

MMRM

投与12週時の口腔潰瘍の完全寛解割合（副次評価項目）

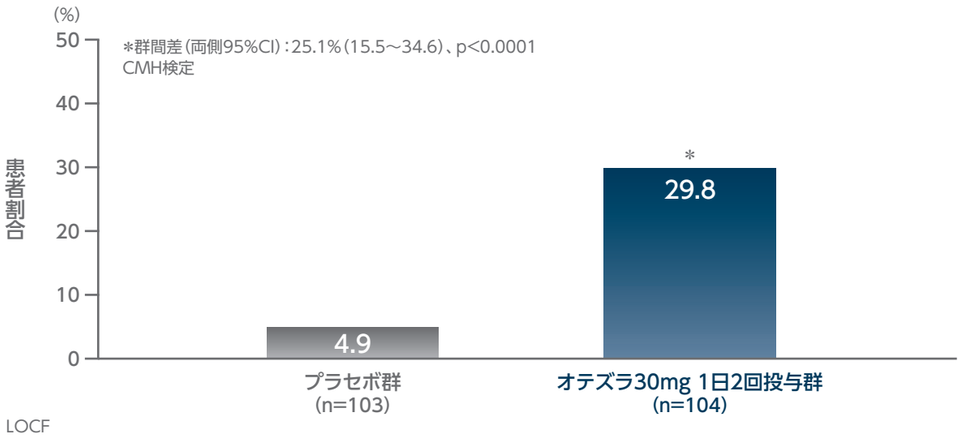
投与12週時に口腔潰瘍が完全寛解していた患者割合は、オテズラ30mg 1日2回投与群では52.9%（55/104例）であり、プラセボ群の22.3%（23/103例）に比べて統計学的に有意に高かった（群間差［両側95%CI］：30.6%［18.1〜43.1］、p<0.0001、CMH検定）。



NRI

投与6週時までに口腔潰瘍が完全寛解し、6週以上持続した患者割合（副次評価項目）

投与6週時までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその完全寛解が6週以上持続した患者割合は、オテズラ30mg 1日2回投与群では29.8%（31/104例）であり、プラセボ群の4.9%（5/103例）に比べて統計学的に有意に高かった（群間差［両側95%CI］：25.1%［15.5〜34.6］、p<0.0001、CMH検定）。

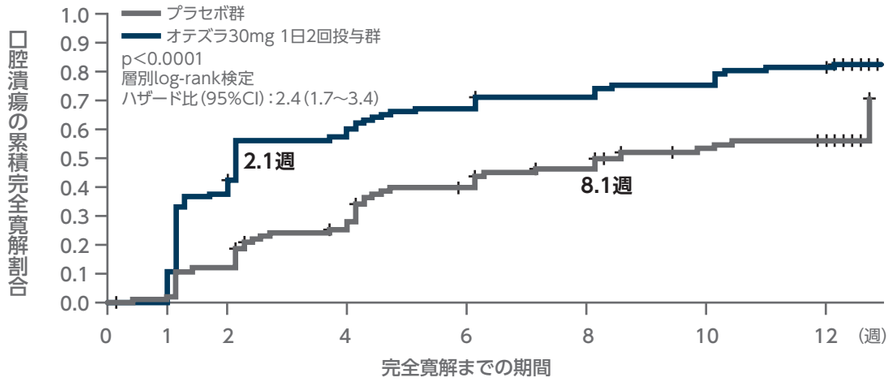


LOCF

プラセボ対照期での口腔潰瘍の完全寛解までの期間※（副次評価項目）

プラセボ対照期に口腔潰瘍が完全寛解した患者における、口腔潰瘍の完全寛解までの期間のKaplan-Meier法による中央値（95%CI）は、オテズラ30mg 1日2回投与群では2.1週（2.0～4.0）であり、プラセボ群の8.1週（4.7～NA）に比べて短く、統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001、層別log-rank検定）。オテズラ30mg 1日2回投与群のプラセボ群に対する口腔潰瘍の完全寛解までの期間のハザード比（95%CI）は2.4（1.7～3.4）であった。

NA：該当データなし



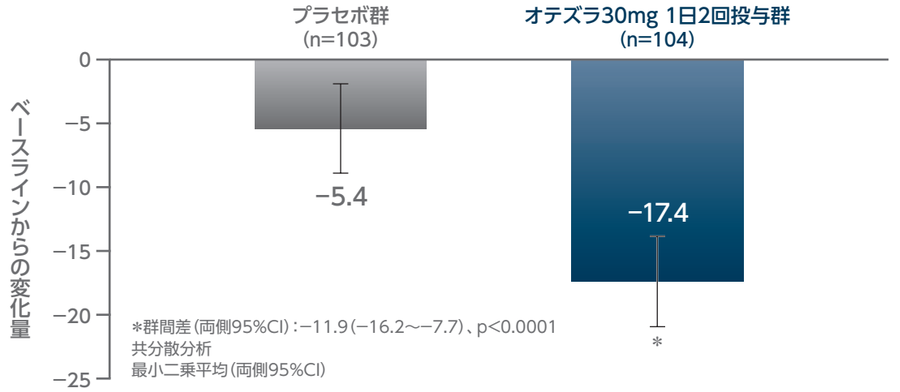
症例数								
プラセボ群	103	100	88	68	55	46	36	28
オテズラ30mg 1日2回投与群	104	92	58	40	33	28	24	16

※ のべ50%の患者が完全寛解に至るまでの期間。口腔潰瘍が完全寛解した患者を対象とした解析

参考情報

投与12週時のBSASスコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与12週時のBSASスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（両側95%CI）は、オテズラ30mg 1日2回投与群では−17.4（−20.9～−13.8）であり、プラセボ群の−5.4（−8.9～−1.9）に比べて統計学的に有意に減少した（群間差［両側95%CI］：−11.9［−16.2～−7.7］、p<0.0001、共分散分析）。

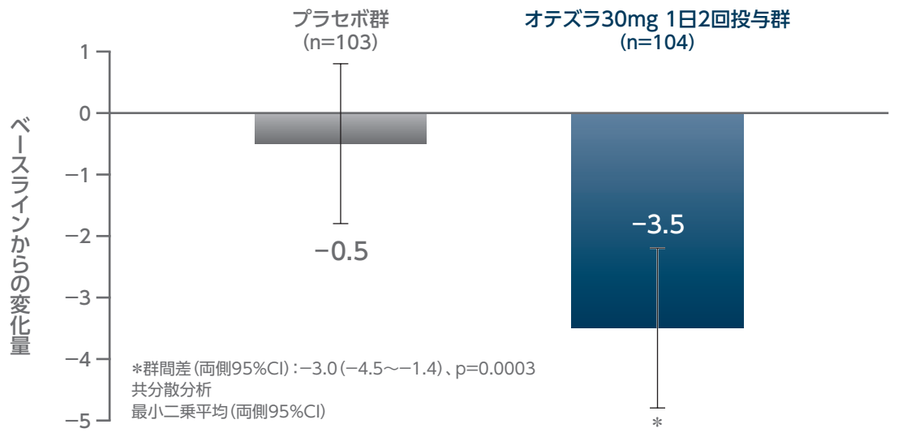


LOCF

参考情報

投与12週時のBD QOLスコアのベースラインからの変化量（副次評価項目）

投与12週時のBD QOLスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（両側95%CI）は、オテズラ30mg 1日2回投与群では−3.5（−4.8～−2.2）であり、プラセボ群の−0.5（−1.8～0.8）に比べて統計学的に有意に減少した（群間差［両側95%CI］：−3.0［−4.5～−1.4］、p=0.0003、共分散分析）。

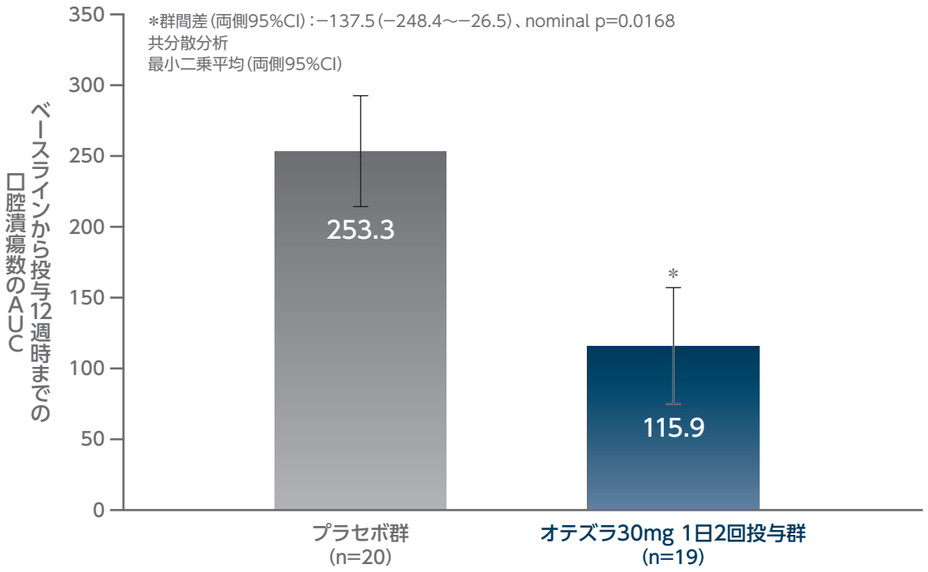


LOCF

＜プラセボ対照期：日本人集団＞

投与12週時までの口腔潰瘍数のAUC（サブグループ解析）

投与12週時までの口腔潰瘍数のAUCの最小二乗平均（両側95%CI）は、オテズラ30mg 1日2回投与群では115.9（33.4～198.3）であり、プラセボ群の253.3（174.9～331.7）に比べて小さかった（群間差［両側95%CI］：−137.5［−248.4～−26.5］、nominal p=0.0168、共分散分析）。



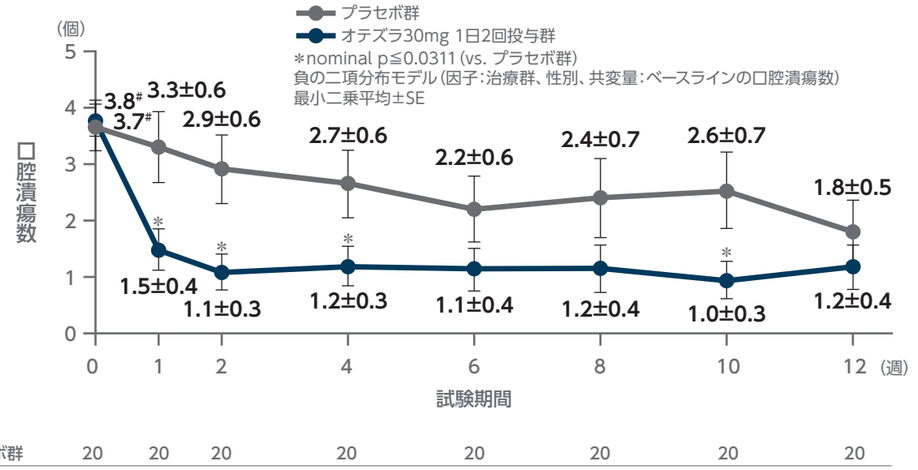
MI

注）投与12週時の来院日が投与85日目ではない場合には、総AUCを全試験期間（日）で除した値に84（日）を乗じることにより投与12週時までのAUCを算出した。

投与12週時までの口腔潰瘍数の推移（サブグループ解析）

オテズラ30mg 1日2回投与群では投与1週時より口腔潰瘍数の改善が認められ、その効果は投与12週時まで維持された（投与1、2、4、10週時のnominal p≦0.0311、負の二項分布モデル［因子：治療群、性別、共変量：ベースラインの口腔潰瘍数］）。相対リスク※（両側95%CI）は、投与1週時は0.5（0.2～0.8）、投与2週時は0.4（0.2～0.8）、投与4週時は0.5（0.2～0.9）、投与10週時は0.4（0.2～0.9）であった。

※相対リスクは平均比

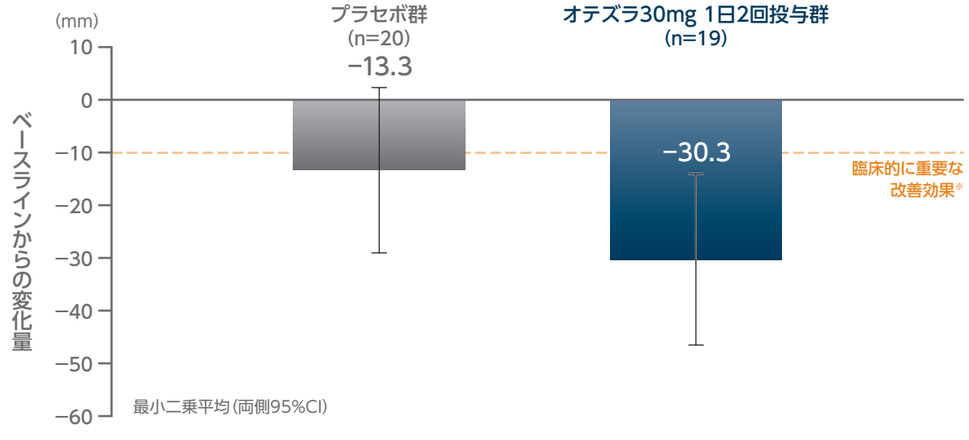


症例数								
プラセボ群	20	20	20	20	20	20	20	20
オテズラ30mg 1日2回投与群	19	19	19	19	19	19	19	19
相対リスク（両側95%CI）		0.5（0.2～0.8）	0.4（0.2～0.8）	0.5（0.2～0.9）	0.5（0.2～1.2）	0.5（0.2～1.2）	0.4（0.2～0.9）	0.7（0.3～1.6）

MI
0週の口腔潰瘍数は平均値である。

投与12週時の口腔潰瘍疼痛VASスコアのベースラインからの変化量（サブグループ解析）

投与12週時の口腔潰瘍疼痛VASスコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均（両側95%CI）は、オテズラ30mg 1日2回投与群−30.3mm（−46.6〜−14.0）、プラセボ群−13.3mm（−29.0〜2.4）であった。最小二乗平均の2群間の差（両側95%CI）は−17.0（−39.1〜5.1）であった。

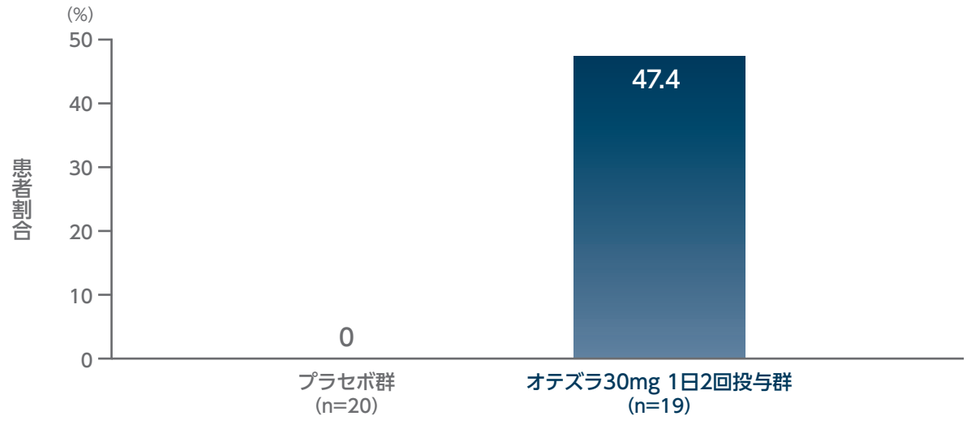


LOCF

※臨床的に重要な改善効果はベースラインからの変化量が10mm以上とされている。
Dworkin RH et al.：J Pain. 9：105-121, 2008

投与6週時までに口腔潰瘍が完全寛解し、6週以上持続した患者割合（サブグループ解析）

投与6週時までに口腔潰瘍が完全寛解し、かつその完全寛解が6週以上持続した患者割合は、オテズラ30mg 1日2回投与群47.4%（9/19例）、プラセボ群0%（0/20例）であった。2群間の差（両側95%CI）は47.4%（25.0〜69.9）であった。

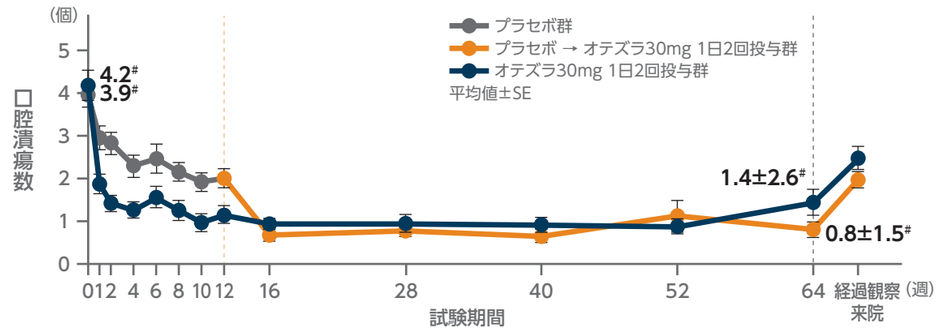


LOCF

＜実薬投与期：全体集団＞

投与64週時までの口腔潰瘍数の推移（その他の評価項目）

投与64週時の口腔潰瘍数の平均値は、プラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群0.8個、オテズラ30mg 1日2回投与群1.4個であった。



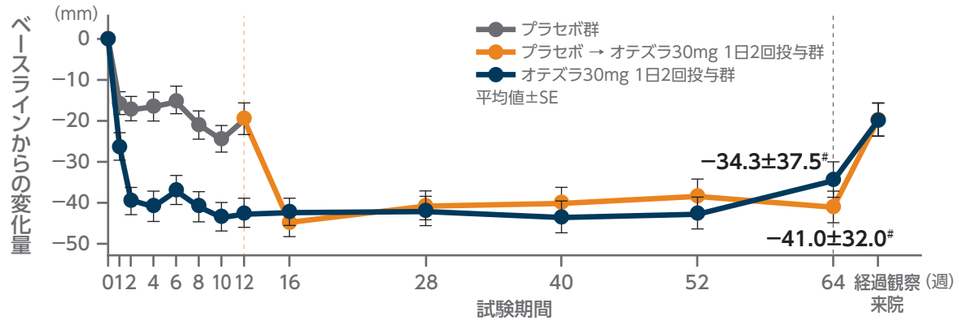
症例数

投与週	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	経過観察来院
プラセボ群	103	98	97	93	91	86	83	82						
プラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群									83	78	73	70	67	82
オテズラ30mg 1日2回投与群	104	101	101	101	98	94	94	97	95	92	85	79	75	85

実測値
0週時の口腔潰瘍数は平均値、64週時の口腔潰瘍数は平均値±SDである。

投与64週時までの口腔潰瘍疼痛VASスコアのベースラインからの変化量の推移（その他の評価項目）

投与64週時の口腔潰瘍疼痛VASスコアのベースラインからの変化量の平均値は、プラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群−41.0mm、オテズラ30mg 1日2回投与群−34.3mmであった。



症例数

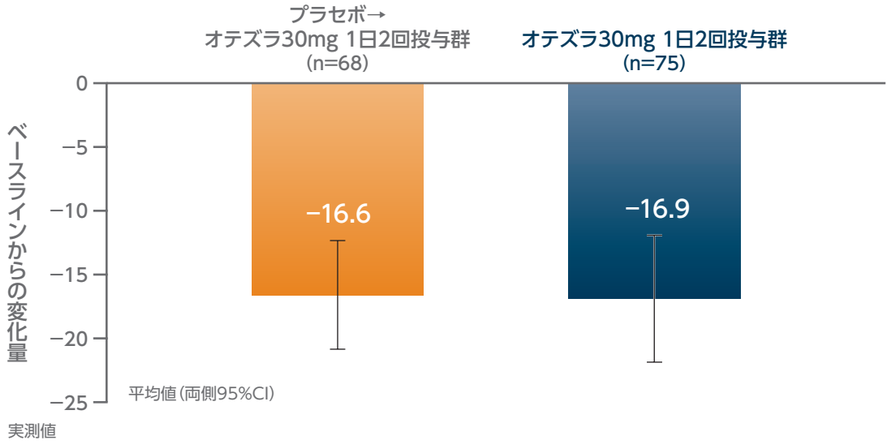
投与週	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	経過観察来院
プラセボ群	95	96	91	90	85	82	81						
プラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群								82	77	73	70	68	81
オテズラ30mg 1日2回投与群	95	97	99	97	92	93	95	94	91	84	78	75	84

実測値
64週時の口腔潰瘍疼痛VASスコアのベースラインからの変化量は平均値±SDである。

参考情報

投与64週時のBSASスコアのベースラインからの変化量（その他の評価項目）

投与64週時のBSASスコアのベースラインからの変化量の平均値（両側95%CI）はプラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群−16.6（−20.9〜−12.4）、オテズラ30mg 1日2回投与群−16.9（−21.9〜−11.9）であった。

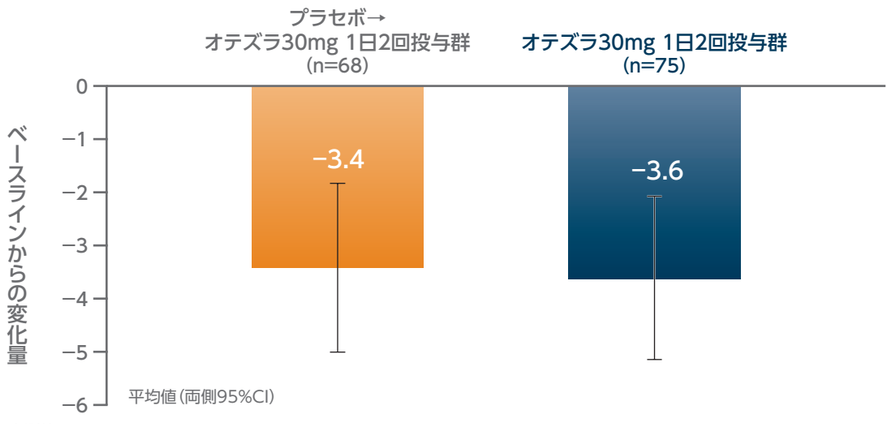


実測値

参考情報

投与64週時のBD QOLスコアのベースラインからの変化量（その他の評価項目）

投与64週時のBD QOLスコアのベースラインからの変化量の平均値（両側95%CI）はプラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群−3.4（−5.0〜−1.8）、オテズラ30mg 1日2回投与群−3.6（−5.1〜−2.0）であった。



実測値

安全性

・プラセボ対照期：全体集団

n (%)	プラセボ群 (n=103)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=104)
副作用	37 (35.9)	60 (57.7)
主な副作用（いずれかの群で5%以上発現）		
下痢	14 (13.6)	40 (38.5)
悪心	8 (7.8)	16 (15.4)
頭痛	7 (6.8)	9 (8.7)
嘔吐	1 (1.0)	8 (7.7)
重篤な有害事象※1	4 (3.9)	3 (2.9)
投与中止に至った有害事象※2	5 (4.9)	3 (2.9)

※1 重篤な有害事象
・プラセボ群：感染性下痢、性器感染、真菌性性器感染、口腔内潰瘍形成、急性熱性好中球性皮膚症、多形紅斑、皮膚病変各1例 (1.0%)
・オテズラ30mg 1日2回投与群：片頭痛、ベーチェット症候群、軟部組織損傷各1例 (1.0%)
※2 投与中止に至った有害事象
・プラセボ群：頭痛、嗜眠、咳嗽、下痢、口腔内潰瘍形成、急性熱性好中球性皮膚症、天疱瘡、皮膚病変、筋骨格系胸痛各1例 (1.0%)
・オテズラ30mg 1日2回投与群：頭痛、ベーチェット症候群、上腹部痛、悪心、嘔吐各1例 (1.0%)

・プラセボ対照期：日本人集団

n (%)	プラセボ群 (n=20)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=19)
副作用	8 (40.0)	11 (57.9)
主な副作用（いずれかの群で5%以上発現）		
下痢	3 (15.0)	7 (36.8)
悪心	0 (0.0)	2 (10.5)
ウイルス性上気道感染	0 (0.0)	1 (5.3)
頭痛	1 (5.0)	1 (5.3)
傾眠	1 (5.0)	1 (5.3)
耳鳴	0 (0.0)	1 (5.3)
動悸	0 (0.0)	1 (5.3)
嘔吐	0 (0.0)	1 (5.3)
腹痛	0 (0.0)	1 (5.3)
腹部膨満	0 (0.0)	1 (5.3)
性器出血	0 (0.0)	1 (5.3)
上気道感染	1 (5.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (5.0)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (5.0)	0 (0.0)
便秘	1 (5.0)	0 (0.0)
軟便	1 (5.0)	0 (0.0)
発疹	1 (5.0)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	1 (5.0)	0 (0.0)
倦怠感	1 (5.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	1 (5.0)	0 (0.0)
発熱	1 (5.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (5.0)	0 (0.0)
重篤な有害事象※	0 (0.0)	1 (5.3)

※ 重篤な有害事象
・オテズラ30mg 1日2回投与群：片頭痛1例 (5.3%)

・実薬投与期：全体集団

n (%)	プラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=83)	オテズラ30mg 1日2回投与群 (n=104)
副作用	29 (34.9)	64 (61.5)
主な副作用（いずれかの群で5%以上発現）		
下痢	17 (20.5)	41 (39.4)
悪心	6 (7.2)	17 (16.3)
頭痛	7 (8.4)	13 (12.5)
嘔吐	1 (1.2)	8 (7.7)
上腹部痛	0 (0.0)	7 (6.7)
重篤な有害事象※1	7 (8.4)	10 (9.6)
投与中止に至った有害事象※2	3 (3.6)	12 (11.5)

※1 重篤な有害事象
・プラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群：虫垂炎、帯状疱疹、感染性大腸炎、前庭神経炎、子宮内膜癌、ベーチェット症候群、腟狭窄各1例 (1.2%)
・オテズラ30mg 1日2回投与群：虫垂炎、気管支炎、リンパ節結核、乳癌、片頭痛、ベーチェット症候群、動脈血栓症、急性膵炎、筋炎、関節脱臼、交通事故、軟部組織損傷、脛骨骨折各1例 (1.0%)
※2 投与中止に至った有害事象
・プラセボ→オテズラ30mg 1日2回投与群：前庭神経炎、ベーチェット症候群、腹痛各1例 (1.2%)
・オテズラ30mg 1日2回投与群：悪心2例 (1.9%)、非定型マイコバクテリア感染、帯状疱疹、リンパ節結核、乳癌、頭痛、強膜炎、ベーチェット症候群、動脈血栓症、上腹部痛、急性膵炎、嘔吐、筋炎、非心臓性胸痛、緊張性頭痛各1例 (1.0%)

次ページに続く

薬物動態

1. 血中濃度

(1) 健康成人での単回投与時の薬物動態：海外第Ⅰ相臨床試験 (CP-018試験)[23)]

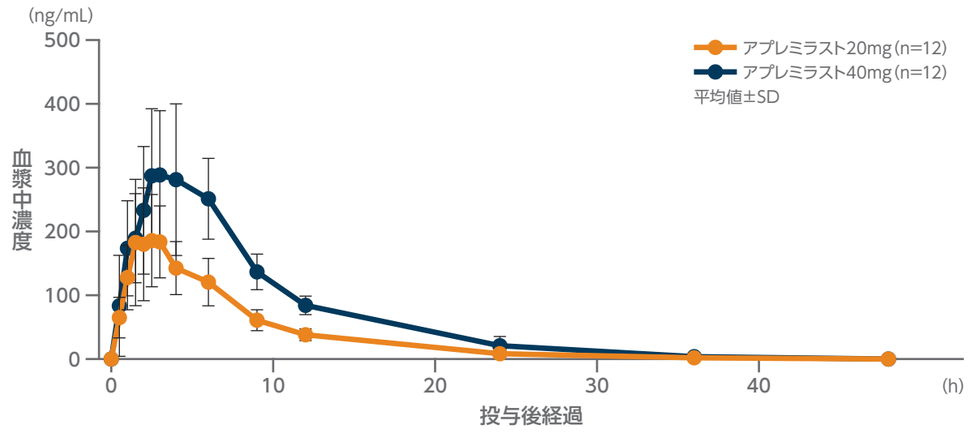
日本人健康成人12例にアプレミラスト20mg及び40mgを単回投与したとき、C_{max}及びAUCの平均値は以下のとおりであった。

・日本人健康成人での単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	20mg投与 (n=12)	40mg投与 (n=12)
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng•h/mL)	1,515 (21.9)	2,921 (17.2)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (ng•h/mL)	1,532 (21.2)	2,943 (17.1)
C_{max} (ng/mL)	211 (31.3)	343 (25.9)
t_{max}[a] (h)	2.50 (1.00－6.00)	3.50 (2.00－6.00)
$t_{1/2}$ (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)

幾何平均値 (CV%幾何平均)
a 中央値 (最小値－最大値)
$AUC_{0\text{-}t}$：時間0から血漿中濃度測定可能最終時点 (t) までの濃度時間曲線下面積、$AUC_{0\text{-}inf}$：時間0から無限時間までの濃度時間曲線下面積、C_{max}：最高血漿中濃度、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、CL/F：経口クリアランス (全身クリアランス)、V_z/F：経口投与時の消失相のみかけの分布容積、CV：変動係数

・日本人健康成人での単回投与時の血漿中濃度の推移



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

(2) 日本人尋常性乾癬患者での反復投与時の薬物動態：国内後期第Ⅱ相臨床試験 (PSOR-011-PK試験)[24)]

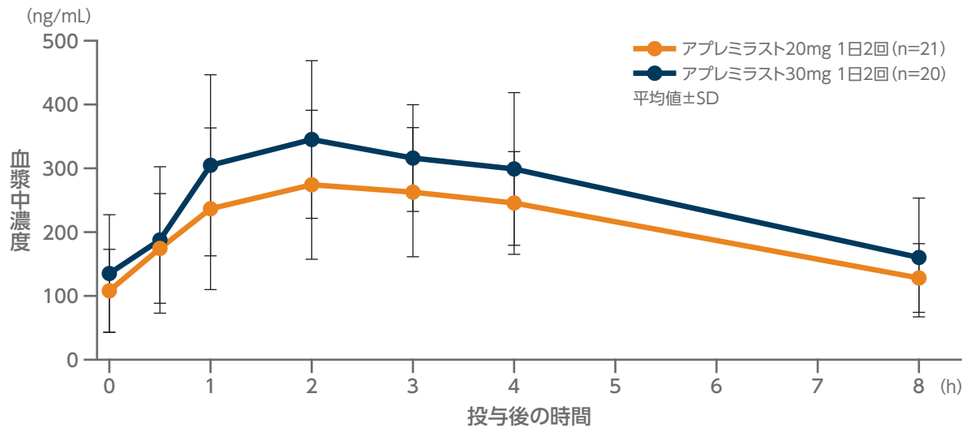
中等症～重症の日本人尋常性乾癬患者にアプレミラスト20mg及び30mgを1日2回20週間反復経口投与したとき、t_{max}は投与後約2時間で、$t_{1/2}$は約4.3時間であった。アプレミラストの用量を20mg 1日2回から30mg 1日2回に増量すると、AUC_{τ}及びC_{max}は約1.23倍増加した。

・日本人尋常性乾癬患者での反復投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	20mg 1日2回　20週後 (n=21)	30mg 1日2回　20週後 (n=20)
C_{max} (ng/mL)	304 (30.8)	374 (32.0)
AUC_{τ} (ng•h/mL)	1,957 (38.7)	2,397 (39.5)
t_{max}[a] (h)	2.03 (1.00－4.00)	2.00 (0.98－4.00)
$t_{1/2}$ (h)	4.31 (43.6)[b]	4.06 (23.6)[c]
CL_{ss}/F (L/h)	10.0 (39.9)[b]	12.9 (34.1)[c]
V_{ss}/F (L)	68.0 (42.6)[b]	83.1 (32.2)[c]

幾何平均値 (CV%幾何平均)
a 中央値 (最小値－最大値)　b n=11　c n=13
C_{max}：最高血漿中濃度、AUC_{τ}：投与間隔τでの濃度時間曲線下面積、投与間隔が12時間の場合、投与12時間後の濃度は$C_{last}\ xe^{-\lambda}$ $(12\text{-}t_{last})$ 式より算出した。C_{last}及びt_{last}は測定可能な最終時点での血漿中最終測定濃度及び測定可能最終時点、t_{max}：最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$：消失半減期、CL_{ss}/F：定常状態での経口クリアランス (全身クリアランス)、V_{ss}/F：中央コンパートメントの経口投与時のみかけの分布容積、CV：変動係数

・日本人尋常性乾癬患者での反復投与時の血漿中濃度の推移



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

(3) 中等症～重症の尋常性乾癬患者での反復投与時の薬物動態(外国人データ):海外後期第Ⅱ相臨床試験(PSOR-005-PK試験)[25)]

中等症～重症の外国人尋常性乾癬患者にアプレミラスト10mg、20mg及び30mgを1日2回14週間反復経口投与したとき、アプレミラストは速やかに吸収され、約2時間でC_{max}に達した。その後、血漿中濃度は減少し、$t_{1/2}$は4.93時間から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。

・外国人尋常性乾癬患者での反復投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	10mg 1日2回　14週後 (n=7)	20mg 1日2回　14週後 (n=5)	30mg 1日2回　14週後 (n=3)
C_{max} (ng/mL)	209 (27.9)	298 (48.3)	637 (18.7)
AUC_{τ} (ng•h/mL)	1,460 (20.4) [b]	2,409 (61.8) [c]	4,421 (24.1)
t_{max}[a] (h)	2.00 (1.00－4.00)	2.00 (1.00－4.00)	1.00 (1.00－2.00)
$t_{1/2}$ (h)	4.93 (27.1) [b]	5.64 (52.8) [c]	6.56 (19.1)
CL_{ss}/F (L/h)	6.85 (20.4) [b]	8.30 (61.8) [c]	6.79 (24.1)
V_{ss}/F (L)	51.9 (33.9) [b]	70.3 (125.5) [c]	66.8 (3.3)

幾何平均値(CV%幾何平均)
a 中央値(最小値－最大値)　b n=4　c n=3
C_{max}:最高血漿中濃度、AUC_{τ}:投与間隔τでの濃度時間曲線下面積、投与間隔が12時間の場合、投与12時間後の濃度は$C_{last}\,xe^{-\lambda}$ (12-t_{last})式より算出した。C_{last}及びt_{last}は測定可能な最終時点での血漿中最終測定濃度及び測定可能最終時点、t_{max}:最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$:消失半減期、CL_{ss}/F:定常状態での経口クリアランス(全身クリアランス)、V_{ss}/F:中央コンパートメントの経口投与時のみかけの分布容積、CV:変動係数

(4) ベーチェット病患者での反復投与時の薬物動態:国際共同第Ⅲ相臨床試験(BCT-002試験)[21)]

ベーチェット病患者にアプレミラスト30mgを1日2回反復経口投与したとき、投与16週の評価において、アプレミラストは投与後速やかに吸収され、t_{max}の中央値は約2時間後であった。$t_{1/2}$の平均値は日本人約4時間、外国人約8時間であった。アプレミラストの曝露量(AUC_t、AUC_{12h})は日本人及び外国人のベーチェット病患者で同様であった。アプレミラストをベーチェット病患者に投与したときの日本人及び外国人の薬物動態は、中等症から重症の尋常性乾癬患者に投与したときの日本人及び白人の薬物動態と類似した。また、外国人ベーチェット病患者でのアプレミラストの曝露量は尋常性乾癬及び関節症性乾癬の患者と同様であった。

・ベーチェット病患者での反復投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	30mg 1日2回 16週後 全体 (n=14)	30mg 1日2回 16週後 日本人 (n=7)	30mg 1日2回 16週後 外国人 (n=7)
AUC_t (ng•h/mL)	2,534 (44.9)	2,071 (49.5)	3,100 (29.6)
AUC_{12h} (ng•h/mL)	2,545 (45.2)	2,076 (49.5)	3,120 (30.0)
C_{max} (ng/mL)	377.6 (28.4)	374.2 (31.3)	380.9 (27.9)
t_{max}[a] (h)	1.88 (1.00－3.00)	1.08 (1.00－2.00)	2.00 (1.00－3.00)
$t_{1/2}$ (h)	5.84 (59.9)	4.23 (26.9)	8.07 (64.8)
CL/F (L/h)	11.8 (45.2)	14.45 (49.5)	9.6 (30.0)
V_z/F (L)	99.4 (51.8)	88.3 (46.1)	112.0 (58.0)

幾何平均(幾何CV%)
a 中央値(最小値－最大値)
AUC_t:時間0から血漿中濃度測定可能最終時点(t)までの濃度時間曲線下面積、AUC_{12h}:時間0から投与12時間後までの濃度時間曲線下面積、C_{max}:最高血漿中濃度、t_{max}:最高血漿中濃度到達時間、$t_{1/2}$:消失半減期、CL/F:全身クリアランス、V_z/F:みかけの分布容積

(5) 食事の影響(外国人データ)[26)]

健康成人46例にアプレミラスト30mgを空腹時投与及び食後投与したときのt_{max}(中央値)は、空腹時投与では2.5時間であり、食後投与では3.0時間であった。また、空腹時投与及び食後投与でのAUC及びC_{max}はほぼ同等で、いずれも幾何平均値比%の90%信頼区間(CI)が80～125%の範囲に含まれており、アプレミラストの吸収及び曝露に対する食事の影響は認められなかった。

2. 吸収(外国人データ)[26-29)]

健康成人にアプレミラスト30mgを空腹時経口投与したとき、アプレミラストは速やかに吸収され、約2.5時間(中央値)(t_{max})でC_{max}に達した[26)]。健康成人男性にアプレミラスト20mg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およそ73%であった[27)]。なお、アプレミラスト50mg 1日2回投与又は80mg 1日1回投与では、$AUC_{0-\infty}$及びC_{max}は用量依存的に増加した[28、29)]。

3. 分布

(1) 組織への分布(マウス、外国人のデータ)[27、30)]

アルビノマウス(雌雄)に[^{14}C]-アプレミラスト500mg/kgを単回強制経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより組織分布の評価を検討した。その結果、投与2時間後の分布で、最も高い放射能濃度を示した組織は、肝、腎及び膵臓であり、雌雄マウスともに分泌腺及び生殖器での放射能濃度は低かった。投与72時間後までに、肝臓及び雄マウスの腎臓(皮質及び髄質)、皮膚、ブドウ膜、鼻粘膜及び消化管粘膜を除いた組織中放射能濃度は定量限界(0.71 μg eq./g)未満となった。168時間以降にはいずれの組織でも放射能は検出されなかった[30)]。
また、健康成人男性12例に[^{14}C]-アプレミラスト100μgを静脈内持続投与したときのみかけの分布容積(V_z)の平均値は87Lであり、組織への分布が示唆された[27)]。

(2) 血液-脳関門通過性(マウス)[30)]

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

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

9. 特定の背景を有する患者に関する注意(一部抜粋)
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、本剤投与前に問診等により妊娠していないことを確認し、本剤が胚胎児毒性のリスクを有する可能性があることを説明した上で投与を開始すること。また、投与期間中は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]
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。

(3) *In vitro*血漿蛋白結合[31)]

ヒトでのアプレミラストの*in vitro*蛋白結合を限外ろ過法により測定した結果、アプレミラストのヒト血漿蛋白結合率(平均値±SD)は68.3%±0.9%であった。

(4) 血液-胎盤関門通過性(マウス、サル)[32)]

雌マウスに、雄マウスと同居させる15日前から推定妊娠15日まで、アプレミラスト10、20、40及び80mg/kg/日を反復経口投与し、妊娠15日の投与0.5、2、4、8及び24時間後の母動物及び最終投与24時間後の胎児の血漿中アプレミラスト濃度を測定した。平均胎児/母動物血漿中濃度比は0.81～1.07であった。
妊娠カニクイザルに、アプレミラスト20、50、200及び1,000mg/kg/日を妊娠20～50日まで反復経口投与し、その後妊娠100日目に単回経口投与した(試験開始時n=16/群)。妊娠100日目の投与後5時間に母動物及び胎児の血液を採取した結果、胎児中にも放射能が検出され、胎児/母動物血漿中濃度比は、すべての投与群で0.3～0.4であった。

(5) 乳汁への移行性(マウス)[33)]

授乳中のマウスにアプレミラスト10mg/kgを経口投与し、乳汁及び血漿中のアプレミラスト濃度をLC/MS/MS法により定量した結果、投与1及び6時間後での平均血漿中濃度はそれぞれ984及び138ng/mLであったが、乳汁中濃度はそれぞれ1,441及び186ng/mLであり、平均乳汁/血漿中濃度比は1.46～1.62であった。投与24時間後の血漿中及び乳汁中濃度は定量限界(3ng/mL)未満であった。

4. 代謝

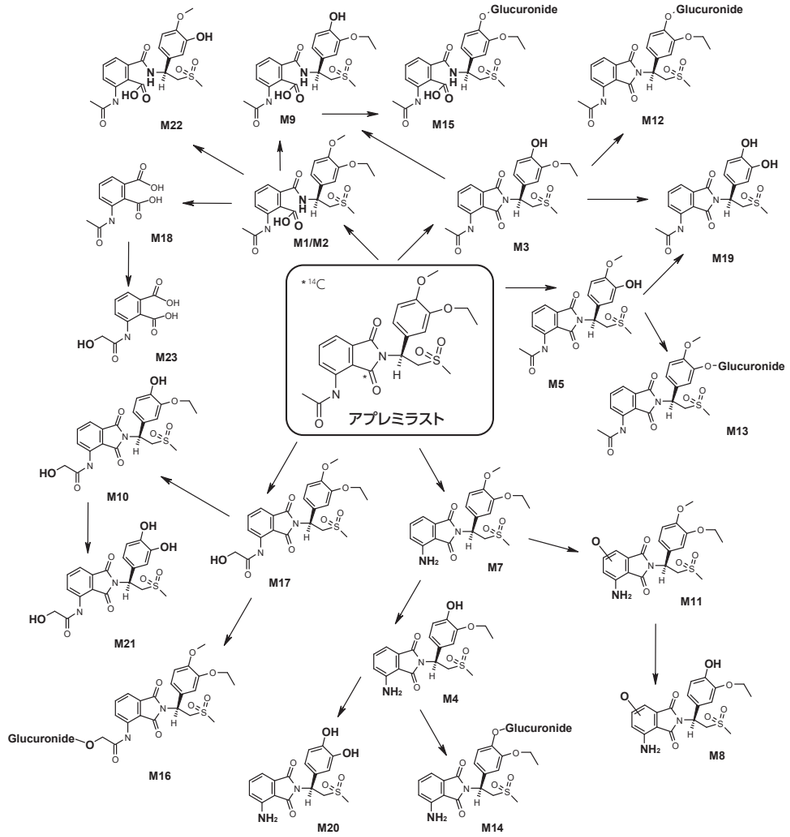
(1) 代謝に関与する酵素(*in vitro*)[34)]

[^{14}C]-アプレミラスト代謝に関与するチトクロム(CYP)P450分子種について、ヒト肝ミクロソーム、相補的デオキシリボ核酸(cDNA)発現ヒトCYP分子種(Supersomes™)及びCYP分子種の選択的阻害薬を用いて評価した結果、アプレミラストの代謝に関与するチトクロム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。

(2) 代謝経路(外国人データ)[35)]

健康成人男性6例に、[^{14}C]-アプレミラスト懸濁液20mgを単回経口投与したとき、血漿中総放射能のAUCに占めるアプレミラスト(未変化体)の割合は45%で、次いでO-脱メチル化アプレミラストのグルコロニド抱合体である不活性代謝物M12が39%認められた。アプレミラストはチトクロム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、血漿及び尿中のO-脱メチル及び脱エチル代謝物は、主としてグルクロン酸抱合体として存在していた。

・ヒトでのアプレミラスト推定代謝経路



開環加水分解体(M1/M2)に関しては、片方の異性体の立体配置のみ表示。

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

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

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

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 投与開始時に漸増投与を行わなかった場合、悪心、下痢、嘔吐等の発現率が高いことが示されているため、「用法・用量」を遵守すること。[11.2参照]
7.2 重度の腎機能障害患者(Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満)では、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があることから、本剤30mgを1日1回投与するなど、減量も考慮し、慎重に投与すること。なお、本剤30mgを1日1回投与とする場合、投与開始時は朝の用量のみ投与すること。[9.2.1、16.6.1参照]
〈局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬〉
7.3 本剤による治療反応は、通常投与開始から24週以内に得られる。24週以内に治療反応が得られない場合は、本剤の治療計画の継続を慎重に再考すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
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。

5. 排泄（外国人データ）[35)]

健康成人男性6例に、[^{14}C]-アプレミラスト懸濁液20mgを単回経口投与したとき、尿中及び糞便中における放射能回収率（平均値）は、それぞれ57.9%及び39.2%であった。尿中への放射能の排泄は、3日目までにほとんど終了し、糞便への放射能の排泄は5日目までに終了した。未変化体アプレミラストとしての回収率は、尿中及び糞便中で、それぞれ約3%及び4%であった。

6. 性別及び年齢による薬物動態（外国人データ）[36)]

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

(1) 性別の影響

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

(2) 年齢の影響

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

7. 腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）[37、38)]

軽度及び中等度の腎機能障害患者各8例にアプレミラスト30mgを単回経口投与したとき、軽度腎機能障害患者と健康成人ではアプレミラストの薬物動態に臨床的に意義のある差はみられなかった。中等度腎機能障害患者では、健康成人よりAUC_{inf}の幾何平均値が約22%高く、C_{max}の幾何平均値は約13%低かったが、これらの差は統計学的に有意ではなかった（ANOVAモデル）[37)]。
重度腎機能障害患者8例にアプレミラスト30mgを単回経口投与したとき、健康成人に比べAUC及びC_{max}が、それぞれ88.5%及び41.6%増加した[38)]。

・腎機能障害患者における本剤単回投与時の薬物動態パラメータ

腎機能eGFR (mL/min/1.73m^2)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} (ng•h/mL)
軽度（60≦eGFR＜90）	265 (30)	3.0 [2.0, 4.0]	8.4 (19)	2,975 (21)
軽度対照	250 (17)	3.0 [2.0, 4.1]	8.1 (24)	3,464 (19)
中等度（30≦eGFR＜60）	182 (47)	3.5 [0.5, 8.0]	10.5 (40)	3,466 (67)
中等度対照	208 (32)	2.0 [1.0, 6.0]	8.3 (24)	2,838 (24)
重度（eGFR＜30）	366 (35)	3.0 [1.0, 6.0]	11.8 (18)	5,425 (53)
重度対照	255 (40)	3.0 [2.0, 4.0]	9.4 (18)	2,879 (18)

7又は8例の幾何平均値（CV%）
t_{max}：中央値［最小値, 最大値］
対照：腎機能以外の背景因子を統一させた集団

8. 肝機能障害患者における薬物動態（外国人データ）[39)]

中等度（Child-Pugh7～9）及び重度（10～13）の肝機能障害患者各8例にアプレミラスト30mg及び20mgをそれぞれ単回経口投与したとき、中等度肝機能障害患者のAUC_∞及びC_{max}は、健康成人に比較してそれぞれ5.4%及び15.9%低く、重度肝機能障害患者ではそれぞれ1.6%及び34.9%低かったが、健康成人との幾何平均値比%の90%CIは100%を含んでおり、顕著な差ではないことが示された。

9. 薬物相互作用（外国人データ）

(1) リファンピシン[40)]

健康成人21例に、リファンピシン600mgを1日1回15日間経口投与し、アプレミラスト30mgを単回併用投与したとき、アプレミラストを単独投与した場合と比較して、アプレミラストのAUCの平均値は約72%低下し、C_{max}の平均値は約43%低下した。

(2) ケトコナゾール[41)]

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

(3) メトトレキサート[42)]

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

(4) 経口避妊薬[43)]

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

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

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

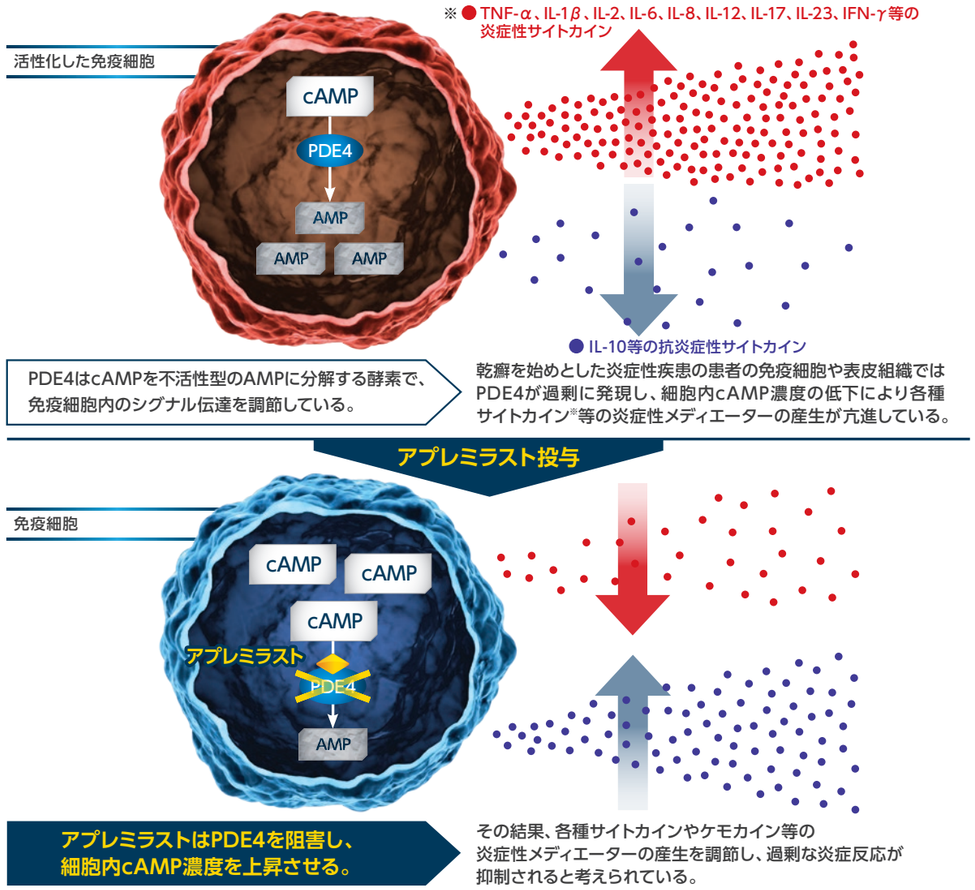
10. 相互作用（一部抜粋）
10.2 併用注意（併用に注意すること）

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。

1. 作用機序

アプレミラストは、PDE4を阻害する低分子の経口PDE4阻害剤で、細胞内で炎症性及び抗炎症メディエーターのネットワークを調節する。PDE4はcAMPに特異的なPDEで、主に炎症性細胞に分布している。本剤は、PDE4を阻害することにより細胞内cAMP濃度を上昇させ、TNF-α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12、IL-17、IL-23、IFN-γ等の炎症性サイトカインの産生を制御することにより炎症反応を抑制する。

・アプレミラストの作用機序（模式図）[44-46]



監修　廣仁会　札幌乾癬研究所　所長　旭川医科大学　名誉教授　飯塚 一 先生

44) Schafer P:Biochem Pharmacol. 83:1583-1590, 2012
45) Schafer PH et al.:Br J Pharmacol. 159:842-855, 2010
46) Schett G et al.:Ther Adv Musculoskelet Dis. 2:271-278, 2010

利益相反：アプレミラストの作用機序を報告した論文44) [Schafer P: Biochem Pharmacol. 83: 1583-1590, 2012]、45) [Schafer PH et al.: Br J Pharmacol. 159: 842-855, 2010]、46) Schett G et al.: Ther Adv Musculoskelet Dis. 2: 271-278, 2010]はCelgene社の資金提供により作成され、著者の中にCelgene社の社員や指導料等の謝金を受領した者を含みます。

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。

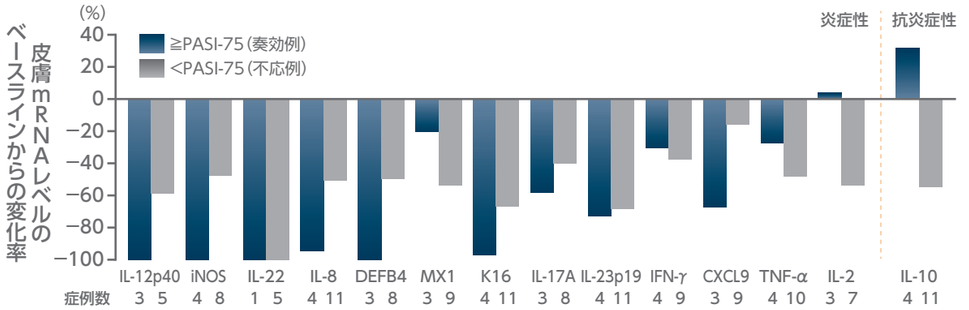
1日目	2日目		3日目		4日目		5日目		6日目以降	
朝	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
10mg	10mg	10mg	10mg	20mg	20mg	20mg	20mg	30mg	30mg	30mg

2. 臨床薬理試験

(1) 炎症性サイトカインに対する作用[47、48]

アプレミラストは、尋常性乾癬患者において炎症性サイトカインの産生を抑制し、抗炎症性サイトカインの産生を亢進しました。

・海外第Ⅱ相臨床試験（PSOR-004-PK試験）：アプレミラスト20mg 1日2回投与による炎症性サイトカインのベースラインからの変化率（海外データ）



iNOS：誘導型一酸化窒素合成酵素、DEFB：ディフェンシンベータ、MX：ミクソウイルス耐性、K：ケラチン

［方法］アプレミラスト20mgを1日2回、12週間投与した尋常性乾癬の外国人成人患者30例において皮膚生検を行い、皮膚サンプルにおけるアプレミラスト投与前からの炎症性サイトカインの変化率を治療反応別に評価した。

47) 社内資料（承認時評価資料）：アプレミラストの海外第Ⅱ相臨床試験（PSOR-004-PK試験）
48) Gottlieb AB et al.：J Drugs Dermatol. 12：888-897, 2013より改変

利益相反：アプレミラストの炎症性サイトカインに対する作用を報告した論文48) [Gottlieb AB et al.：J Drugs Dermatol. 12：888-897, 2013]はCelgene社の資金提供により作成され、著者の中にCelgene社の社員や指導料等の謝金を受領した者を含みます。

(2) 血漿中の炎症性サイトカイン濃度

アプレミラストは、尋常性乾癬患者における血漿中の炎症性サイトカイン濃度を低下させましたが、健康成人における範囲を下回るものではありませんでした。

・アプレミラスト30mg 1日2回投与による血漿中サイトカイン濃度の推移

			FREEDOM 試験（日本人データ）		ESTEEM-2 試験（海外データ）	
サイトカイン	健康成人における範囲※1	測定時期	プラセボ（23例）	アプレミラスト30mg1日2回（24例）	プラセボ（47例）	アプレミラスト30mg1日2回（82例）
IL-17A (pg/mL)	0.1～1.93	ベースライン	1.9±1.3	1.6±1.4	2.0±5.2	1.8±4.7
		投与16週時	2.1±1.3	0.88±0.74	1.3±2.0	0.63±0.83
		投与52週時	—	0.62±0.56※2	—	0.63±0.74※3
IL-17F (pg/mL)	0.28～1.95	ベースライン	12.2±11.9	9.9±9.2	4.4±3.9	5.3±8.4
		投与16週時	16.5±23.0	3.6±2.8	3.4±3.5	2.2±3.2
		投与52週時	—	2.9±2.6※2	—	3.2±9.6※3
IL-22 (pg/mL)	1.6～6.9	ベースライン	30.3±23.0	21.7±19.8	16.6±23.9	18.4±33.5
		投与16週時	36.5±47.8	10.7±5.8	11.6±11.8	9.5±14.3
		投与52週時	—	9.5±7.8※2	—	10.6±30.9※3
TNF-α (pg/mL)	0.5～2.53	ベースライン	15.9±40.2	5.7±1.7	4.2±2.4	4.4±5.1
		投与16週時	13.3±21.3	5.5±1.7	4.1±1.9	3.8±3.5
		投与52週時	—	4.0±1.9※2	—	3.2±1.1※3

平均値±SD
※1 Todd J et al.：Cytokine. 64：660-665, 2013、Schofield C et al.：Bioanalysis. 8：2317-2327, 2016、Shukla R et al.：J Immunol Methods. 390：30-34, 2013
※2 22例　※3 投与44週時に測定

［方法］中等症～重症の尋常性乾癬の日本人成人患者及び外国人成人患者にアプレミラスト30mgを1日2回52週間反復経口投与したときの血漿中IL-17A、IL-17F、IL-22及びTNF-αを測定した。

社内資料（承認時評価資料）

3. 非臨床試験

(1) PDE4阻害作用[49)]

1) PDE4特異的な阻害作用 (*in vitro*)

アプレミラストはヒト単球性細胞U937から単離したPDE4に対し74nmol/Lの50%阻害濃度 (IC_{50}) の阻害作用を示した。また、アプレミラストはPDE4を他のPDEよりも約279～40,000倍選択的に阻害した。

・アプレミラストの各種ホスホジエステラーゼに対する阻害作用及び選択性

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

PDE：ホスホジエステラーゼ、IC_{50}：50%阻害濃度、HARBS：高親和性ロリプラム結合部位、NA：該当データなし

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

2) PDE酵素特異性 (*in vitro*)

アプレミラスト (10μmol/L) はPDE4分子種 (PDE4A1A、PDE4B1、PDE4B2、PDE4C1、PDE4D2) に対して、平均約95% (範囲：91～99%) の阻害を示した。一方、他のPDEに対しては有意な阻害活性を示さなかった。

・組換えヒトPDEに対するアプレミラストの阻害活性

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

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

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

3) 各種PDE4分子種に対する阻害作用 (*in vitro*)

7種の遺伝子組換えヒトPDE4とアプレミラスト0.001～10μmol/Lを室温で1時間反応させ、アプレミラストのヒトの各種PDE分子種に対する阻害活性を評価した結果、アプレミラストのPDE4A1A、PDE4B1、PDE4B2、PDE4C1、PDE4D2、PDE4D3及びPDE4D7に対するIC_{50}値はそれぞれ14、43、27、118、33、28及び30nmol/Lであった。

(2) 炎症性反応に対する作用[50)]

1) 炎症性及び抗炎症性遺伝子発現に対する作用 (*in vitro*)

Jurkat T細胞及びTHP-1単球性細胞にアプレミラスト (0.1、1及び10μmol/L) を30分～6時間単独又はフォルスコリンと併用処理し、PKA経路及びNF-κB経路に対するアプレミラストの細胞内作用機序を評価した結果、アプレミラストは、PKA-CREB経路を活性化することにより炎症性及び抗炎症性遺伝子の発現を調節し、CREによる遺伝子転写の増大及びNF-κBによる遺伝子転写の阻害をもたらした。
HPBMC及びヒト単球を1時間のアプレミラスト処置後にLPSで6及び24時間刺激し、GeneChip®システムを用いてゲノムワイド遺伝子発現解析を実施した結果、アプレミラストによる遺伝子調節の標的が複数特定され、アプレミラストが、多くのケモカイン、ケモカイン受容体及びTh1サイトカイン遺伝子の抑制作用や、SOCS3、ENA-78、並びに成長因子EGFの一種であるアンフィレグリン及びBMP-6をコードしている遺伝子を増加させる作用を有することが確認された。

THP-1：ヒト単球性白血病細胞、PKA：プロテインキナーゼA、CREB：環状アデノシン1リン酸応答配列結合タンパク質、CRE：環状アデノシン1リン酸応答配列、HPBMC：ヒト末梢血単核球細胞、LPS：リポ多糖、SOCS3：抗炎症性因子サイトカインシグナル抑制因子3、ENA-78：ケモカイン上皮好中球活性化ペプチド-78、BMP-6：骨形成タンパク質-6

2) 炎症性サイトカインに対する作用 (*in vitro*)

アプレミラストはTNF-α、IL-12、GM-CSF、MIP-1α及びMCP-1の産生を阻害し、IL-1β、IL-8及びRANTESの産生は阻害せず、IL-6及びIL-10の産生を増加させた。

・炎症性サイトカイン産生に対するアプレミラストの作用

	IC_{50} (nmol/L)
TNF-α産生阻害	110
IL-1β産生阻害	>100,000
IL-8産生阻害	>100,000
IL-12産生阻害	120
GM-CSF産生阻害	7,800

	IC_{50} (nmol/L)
MIP-1α産生阻害	440
MCP-1産生阻害	1,300
RANTES産生阻害	>100,000
IL-6産生誘導	EC_{50}＝11,000
IL-10産生誘導	EC_{50}＝80

TNF-α：腫瘍壊死因子-α、IL：インターロイキン、GM-CSF：顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、MIP-1α：マクロファージ炎症性タンパク質-1α、MCP-1：単球遊走因子-1、RANTES：インターロイキン-8スーパーファミリーに属するサイトカインの一種、EC_{50}：50%有効濃度

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

(3) 抗関節炎及び抗炎症効果[51)]

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

ラットカラゲニン誘発性炎症及び痛覚過敏モデル (n＝13/群) を用いて、アプレミラスト50mg/kgを単回腹腔内 (IP) 投与し、2、3及び4時間後に疼痛閾値試験、3時間後に浮腫試験を行い、アプレミラストの抗炎症作用及び抗侵害受容作用について評価した。アプレミラスト (50mg/kg、IP) はラット足蹠浮腫を有意に軽減するとともに、投与3時間後の機械刺激及び熱刺激に対する疼痛閾値が生物学的に意義のある上昇を示し、アプレミラストが疼痛抑制を伴う抗炎症効果を有することが示された (p≦0.05、ANOVA with relevant comparison test)。

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

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

3) 関節リウマチ患者の滑膜細胞での治療効果 (*in vitro*)

関節リウマチ患者由来のリウマチ性滑膜細胞 (1例のドナー) をアプレミラスト (6.25～100nmol/L) で48時間処理したところ、アプレミラストはTNF-α産生に対して阻害作用を示し、そのIC_{50}は100nmol/Lであった。

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

mAbカクテル・LPS誘発実験的マウス関節炎モデル (雄、n＝8/群) にアプレミラスト (1、5及び25mg/kg/日) を5日間反復経口投与し、抗関節炎効果について評価した。アプレミラスト (25mg/kg) の5日間経口投与は、デキサメタゾン (1mg/kg) 投与と同程度に、関節炎の活動性を抑制した (P<0.01、1-way ANOVA, Dunnett multiple comparison test)。病理組織学的評価では、アプレミラスト (25mg/kg) 投与群では、関節炎を示唆する所見 (滑膜過形成、滑膜絨毛形成、フィブリン沈着、滑膜への炎症細胞浸潤、パンヌス形成、軟骨組織破壊) がいずれもほぼ消失していた。

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

(4) 乾癬様症状に対する治療効果 (*in vivo*)[52)]

ヒト皮膚/乾癬ナチュラルキラー (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での乾癬様所見は、シクロスポリンAの投与により、マウス7例中3例において完全又は部分的な寛解が認められた。同様に、アプレミラストの投与により、マウス7例中4例において完全又は部分的な寛解が認められた (表皮の形態学的正常化、リンパ球浸潤の消失を含む)。表皮の厚さ及びケラチノサイト増殖インデックスは組織学的所見と相関し、アプレミラストは溶媒対照群と比較して有意に表皮の厚さ及びケラチノサイト増殖インデックスを低下させた (いずれもp<0.001、one-way ANOVA)。これらのアプレミラストの作用はシクロスポリンAと同程度であった。皮膚移植片中のTNF-α、HLA-DR、ICAM-1の質的な発現低下も、アプレミラスト投与群及びシクロスポリンA投与群の両群で認められた。

・マウス異種移植乾癬モデルでのアプレミラストの抗乾癬効果の概要

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

one-way ANOVA

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

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

a 数字は、各マーカーを発現する移植片の総数を示す (n=7/群)

HLA-DR:ヒト白血球抗原-DR、ICAM-1:細胞間接着分子-1、多数:TNF-α陽性細胞が多数、広範:表皮全体にわたる拡散性、少数:TNF-α陽性細胞が少数、局所:局所の発現パターン、陰性:陰性発現 (0%)

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

安全性薬理試験及び毒性試験

1. 安全性薬理試験[53)]

試験の対象		試験系	投与量 (投与経路)	結果
中枢神経系 行動観察		マウス (雄性マウス)	500、1,000又は 2,000mg/kg (経口投与)	2,000mg/kg:1例死亡 ≧1,000mg/kg:臨床症状 無影響量:500mg/kg
心血管系	心血管系パラメータ 及び心電図所見	イヌ (雌雄ビーグル犬)	0.5、1又は 5mg/kg (静脈内投与)	≧1mg/kg:心拍数及び心収縮力の増加、RR及びQT間隔の短縮 無毒性量:0.5mg/kg 5mg/kgまでQTcに影響なし
	hERGカリウム チャネル電流に 対する作用	ヒト胎児腎臓293細胞 (HEK293)	16.8、49.7、87.5 又は249.7μmol/L (*in vitro*)	IC_{50}=184.2μmol/L Hill係数=1.1
呼吸器系	呼吸器系パラメータ	イヌ (雌雄ビーグル犬)	0.5、1又は5mg/kg (静脈内投与)	呼吸器系機能に影響なし
消化器系	胃腸管運動	マウス (雄性マウス)	10、100又は 1,000mg/kg (経口投与)	消化管運動に影響なし 無影響量:1,000mg/kg

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験 (マウス、ラット)[54)]

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

(2) 反復投与毒性試験[54)]

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

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

2) マウス1日1回13週間経口投与（2、4、8、16mg/kg/日）

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

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

マウスにアプレミラスト10、100及び1,000mg/kg/日を1日1回182～184日間経口投与した。100mg/kg/日群の1例及び1,000mg/kg/日群の3例が死亡又は安楽死した。これら4例の投与に関連すると考えられる血管及び血管周囲の炎症又は壊死が認められ、この結果として出血巣（骨格筋、腹壁、腸間膜、乳腺又は隣接した筋組織）若しくは肝梗塞が認められた。雄の1,000mg/kg/日及び雌の100mg/kg/日以上の群で、総タンパク及びグロブリンの上昇が試験12週あるいは26週に認められ、これに付随してA/G比の低下が1,000mg/kg/日群の雌雄で試験26週に認められた。100mg/kg/日以上の群の雌雄でハプトグロビンの高値が孤発的に試験12週あるいは26週に認められた。1,000mg/kg/日群の雌で心臓重量の増加がみられ、この変動に関連して、病理組織学的検査で心臓に炎症や鉱質沈着が併せて認められた。100mg/kg/日以上の群で、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が散見され、心臓の炎症性変化に関連して、血管の鉱質沈着や軟骨化生（大動脈起始部）が少数例に認められた。100mg/kg/日群の雄で肝臓における血管及び血管周囲の炎症や胆管周囲の線維化、1,000mg/kg/日群の雌で胆嚢の炎症や壊死が、それぞれ少数例に認められた。無毒性量は10mg/kg/日（ヒト曝露量の0.8倍）と考えられた。

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

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

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

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

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

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

(3) 生殖発生毒性試験[55)]

試験種類	動物種	経口投与量 (mg/kg/日)	期間	無毒性量
受胎能及び初期胚発生に関する試験	マウス	100、300、1,000	雄：交配28日前から交配期間を含め剖検前日まで 雌：交配15日前から交配期間を含め妊娠7日まで	雄受胎能：＜100mg/kg/日 雌受胎能：＜100mg/kg/日
	マウス	1、10、25、50	雄：交配70日前から交配期間を含め剖検前日まで 雌：無処置	F_0雄一般毒性：10mg/kg/日 雄受胎能：＞50mg/kg/日
受胎能－胚・胎児発生毒性併合試験	マウス	10、20、40、80	雄：無処置 雌：交配15日前から交配期間を含め妊娠15日まで	雌受胎能：10mg/kg/日 一般毒性及び胚・胎児発生：10mg/kg/日
胚・胎児発生に関する試験	マウス	250、500、750	妊娠6～15日	母動物：＜250mg/kg/日 胚・胎児発生：＜250mg/kg/日
	サル	20、50、200、1,000	妊娠20～50日まで及び帝王切開（妊娠100±1日）の5時間前	母動物：20mg/kg/日
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	マウス	10、80、300	妊娠6日から分娩後20日まで	母動物：10mg/kg/日 F_1世代：10mg/kg/日

1) マウス受胎能及び初期胚発生に関する試験

マウス（雌雄）にアプレミラスト100、300及び1,000mg/kg/日を雄は交配28日前から交配期間を含め剖検前日まで、雌は交配15日前から交配期間を含め妊娠7日まで1日1回経口投与した。100mg/kg/日以上の群の雌雄で体重増加量の増加が認められた。
100mg/kg/日以上の群の雄で精巣の重量増加、300及び1,000mg/kg/日群で精嚢の重量減少、1,000mg/kg/日群で前立腺の重量減少が認められた。1,000mg/kg/日群の雄で心臓の重量増加が認められた。雄では、いずれの投与群でも精子検査パラメータに影響がみられなかったが、受胎率の低下が観察された。300mg/kg/日以上の群の雌で交尾成立までに要する日数の有意な延長が認められた（それぞれ$p \leqq 0.05$、Dunnettの検定）。100mg/kg/日以上の群で雌の受胎率の低下が認められた。妊娠子宮内観察では、100mg/kg/日以上の群で着床後胚損失率の有意な増加、並びに1,000mg/kg/日群で胎児の生存率の有意な減少が認められた（それぞれ$p \leqq 0.05$、Dunnettの検定）。雌雄マウスの受胎能に関する無毒性量は100mg/kg/日未満であると考えられた。

2) マウス受胎能及び初期胚発生に関する試験

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

3) マウス受胎能－胚・胎児発生毒性併合試験

雌マウスにアプレミラスト10、20、40及び80mg/kg/日を交配の15日前から妊娠15日まで1日1回経口投与した。アプレミラスト投与に関連する死亡はみられず、一般状態観察でも異常所見はみられなかった。20mg/kg/日以上の群で認められた性周期及び交尾成立までに要する日数の延長から、雌の受胎能に対する無毒性量は10mg/kg/日（ヒト曝露量の1.3倍）であると考えられた。これらの変化が認められたにもかかわらず、最高用量80mg/kg/日（ヒト曝露量の4.0倍）まで、雌の生殖機能（交尾率及び受胎率）に影響はみられなかった。
20mg/kg/日以上の群で認められた母動物の心臓重量の増加、着床後胚損失率の増加及び胎児の骨化数の減少から、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は10mg/kg/日と考えられた。すべての群で胎児の形態異常はみられなかった。最高用量の80mg/kg/日（ヒト曝露量の4.0倍）までアプレミラスト投与に関連した胎児の奇形は認められなかった。

4) マウス胚・胎児発生に関する試験

妊娠マウスにアプレミラスト250、500及び750mg/kg/日を妊娠6日から15日まで1日1回経口投与した。250mg/kg/日以上の群で体重増加量、妊娠子宮重量及び摂餌量の減少、同腹児数及び胎児体重の減少、着床後胚損失率の増加、頭蓋骨及び胸骨の不完全骨化の頻度の増加が認められ、500mg/kg/日以上の群で胎盤重量の減少が認められた。これらの軽微な変異は胎児体重の減少に関連した発育遅延を反映していると考えられた。本試験における母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は250mg/kg/日未満と考えられた。最高用量750mg/kg/日まであきらかな催奇形性はみられなかった。

5) サル胚・胎児発生に関する試験

妊娠ザルにアプレミラスト20、50、200及び1,000mg/kg/日を妊娠20日から50日まで1日1回経口投与した。50mg/kg/日以上の群で出生前死亡率（流産）の用量依存的な増加が認められたが、20mg/kg/日群ではみられなかった。最高用量1,000mg/kg/日（ヒト曝露量の8.5倍）まで本剤投与に関連する胚・胎児発生への影響はみられなかった。対照群と比較して、流産した処置群の母動物の数例で本剤投与に関連する体重減少が認められた。本試験の母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量は20mg/kg/日（ヒト曝露量の1.4倍）と考えられた。

6) マウス出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

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

(4) その他の特殊毒性[56)]

1) 遺伝毒性試験

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

2) がん原性試験（マウス、ラット）

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

3) 局所刺激性（ウサギ、モルモット）

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

4) 光毒性（*in vitro*）

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

有効成分に関する理化学的知見

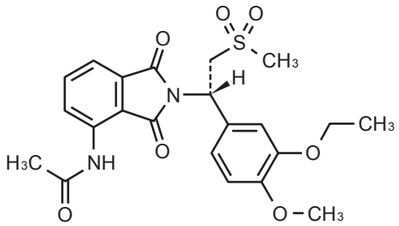
一般的名称： アプレミラスト（Apremilast）

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℃

製剤学的事項

・製剤の安定性

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

※ポリ塩化ビニル、PTP包装用アルミニウム箔
測定項目：性状、類縁物質、製剤均一性、溶出性、定量

取扱い上の注意/包装

取扱い上の注意

規制区分：劇薬、処方箋医薬品[注)]
貯　　法：室温保存
有効期間：3年

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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)

関連情報/製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

Otezla®

関連情報

承　認　番　号：オテズラ®錠10mg：22800AMX00729000
　　オテズラ®錠20mg：22800AMX00730000
　　オテズラ®錠30mg：22800AMX00731000
承　認　年　月：2016年12月
薬価基準収載年月：2017年2月
販売開始年月：2017年3月
効能又は効果追加承認年月：2019年9月
再審査期間満了年月：局所療法で効果不十分な尋常性乾癬：2024年12月(8年)
　　関節症性乾癬：2024年12月(8年)
　　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：2024年12月(残余期間)
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。
投薬期間制限：本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

＜製造販売業者等 / 製造販売元＞

アムジェン株式会社
〒107-6239　東京都港区赤坂九丁目7番1号

＜文献請求先及び問い合わせ先＞

アムジェン株式会社
メディカルインフォメーションセンター
TEL　0120-790-549
受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日・会社休日を除く)
アムジェン株式会社ホームページ　https://www.amgen.co.jp

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) Ohtsuki M et al.：J Dermatol. 44：873–884, 2017
3) CC-10004-PSOR-005試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.19）
4) CC-10004-PSOR-008試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.20）
5) Papp K et al.：J Am Acad Dermatol. 73：37-49, 2015
6) Rich P et al.：J Am Acad Dermatol. 74：134-142, 2016
7) Sobell JM et al.：Acta Derm Venereol. 96：514-520, 2016
8) Thaçi D et al.：J Eur Acad Dermatol Venereol. 31：498-506, 2017
9) CC-10004-PSA-002試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.25）
10) Kavanaugh A et al.：Ann Rheum Dis. 73：1020-1026, 2014
11) Kavanaugh A et al.：J Rheumatol. 42：479-488, 2015
12) CC-10004-PSA-003試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.26）
13) CC-10004-PSA-004試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.27）
14) Edwards CJ et al.：Ann Rheum Dis. 75：1065-1073, 2016
15) 社内資料（承認時評価資料）：アプレミラストの海外第Ⅲ相臨床試験3試験の有効性併合解析
16) Kavanaugh A et al.：Arthritis Res Ther. 21：118, 2019
17) CC-10004-PSA-005試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.28）
18) 社内資料（承認時評価資料）：アプレミラストの海外第Ⅲ相臨床試験4試験の安全性併合解析
19) Wells AF et al.：Rheumatology (Oxford) . 57：1253-1263, 2018
20) 社内資料：アプレミラストの海外第Ⅲ相臨床試験の長期安全性併合解析
21) CC-10004-BCT-002試験（承認年月:2019年9月、CTD2.7.6.1）
22) Hatemi G et al.: N Engl J Med. 381: 1918-1928, 2019
23) CC-10004-CP-018試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.9）
24) 社内資料（承認時評価資料）：アプレミラストの国内後期第Ⅱ相臨床試験（PSOR-011-PK試験）
25) 社内資料（承認時評価資料）：アプレミラストの海外後期第Ⅱ相臨床試験（PSOR-005-PK試験）
26) CC-10004-CP-022試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.14）
27) CC-10004-CP-012試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.1）
28) 社内資料：アプレミラストの海外第Ⅰ相臨床試験（PK-001試験）
29) CC-10004-PK-007試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.6）
30) 社内資料：アプレミラストの薬物動態の検討（分布：各種組織、血液-脳関門通過性）
31) 社内資料：アプレミラストの薬物動態の検討（分布：*in vitro*血漿蛋白結合）
32) 社内資料：アプレミラストの薬物動態の検討（分布：血液−胎盤関門通過性）
33) 社内資料：アプレミラストの薬物動態の検討（排泄：乳汁排泄）
34) 社内資料：アプレミラストの薬物動態の検討（代謝）
35) CC-10004-PK-002試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.5）
36) CC-10004-CP-024試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.11）
37) CC-10004-CP-029試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.12）
38) CC-10004-CP-019試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.10）
39) CC-10004-CP-011試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.8）
40) CC-10004-CP-025試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.15）
41) CC-10004-PK-005試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.16）
42) CC-10004-PK-010試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.17）
43) CC-10004-CP-020試験（承認年月日：2016年12月19日、CTD2.7.6.13）
44) Schafer P：Biochem Pharmacol. 83：1583-1590, 2012
45) Schafer PH et al.：Br J Pharmacol. 159：842-855, 2010
46) Schett G et al.：Ther Adv Musculoskelet Dis. 2：271-278, 2010
47) 社内資料（承認時評価資料）：アプレミラストの海外第Ⅱ相臨床試験（PSOR-004-PK試験）
48) Gottlieb AB et al.：J Drugs Dermatol. 12：888-897, 2013
49) 社内資料：アプレミラストのPDE4阻害作用
50) 社内資料：アプレミラストの炎症性反応に対する作用
51) 社内資料：アプレミラストの抗関節炎及び抗炎症効果
52) 社内資料：アプレミラストの乾癬様症状に対する治療効果
53) 社内資料：アプレミラストの安全性薬理試験
54) 社内資料：アプレミラストの単回投与毒性試験、反復投与毒性試験
55) 社内資料：アプレミラストの生殖発生毒性試験
56) 社内資料：アプレミラストのその他の特殊毒性試験