

apremilast（JAN）

アプレミラスト

PDE4阻害剤

399

【基本電子添文】 オテズラ錠2025年3月改訂

【製品】 規制等：〔劇〕〔処方〕《オテズラ錠10・20・30mg 2016.12.19承認》
オテズラ Otezla 錠10・20・30mg（アムジェン）

【組成】 〔錠剤〕：1錠中10mg，20mg，30mg

【効能・効果】 ①局所療法で効果不十分な尋常性乾癬 ②乾癬性関節炎 ③局所療法で効果不十分な掌跖膿疱症 ④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

効能関連注意 ①局所療法で効果不十分な尋常性乾癬，乾癬性関節炎：次のいずれかを満たす尋常性乾癬又は乾癬性関節炎患者に投与する ①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 ②難治性の皮疹又は関節症状を有する患者 ②局所療法で効果不十分な掌跖膿疱症：中等症から重症の膿疱・小水疱病変を有する患者に投与する

【用法・用量】 アプレミラストとして次表のとおり経口投与し，6日目以降は1回30mgを1日2回，朝夕に経口投与

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

用法関連注意 ①効能共通 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（その他の副作用参照） 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。なお，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（特定背景関連注意②，薬物動態⑥③参照） ②局所療法で効果不十分な尋常性乾癬，乾癬性関節炎：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 ③局所療法で効果不十分な掌跖膿疱症：本剤による治療反応は，通常投与開始から16週以内に得られる。16週以内に治療反応が得られない場合は，本剤の治療計画の継続を慎重に再考する

【禁忌】 ①本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 ②妊婦又は妊娠している可能性のある女性（特定背景関連注意④参照）

【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・経験をもつ医師のもとで行う 【特定背景関連注意】 ①合併症・既往歴等のある患者 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 ②腎機能障害患者 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。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（用法関連注意①⑥，薬物動態⑥③参照） ③生殖能を有する者：妊娠する可能性のある女性に対しては，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。また，投与中及び最終投与後48時間において避妊の必要性及び適切な避妊法について説明する（特定背景関連注意④参照） ④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。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（禁忌②，特定背景関連注意③参照） ⑤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。本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが，動物試験（マウス）で乳汁への移行が報告されている ⑥小児等：小児等は臨床試験では除外されている ⑦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。一般に生理機能が低下している

【相互作用】 本剤は主にCYP3A4で代謝される（薬物動態④参照）

併用注意

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 （薬物動態⑦③参照）	本剤の効果の減弱に注意する	本剤の血漿中濃度が減少すると考えられる

【副作用】 次の副作用が現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中止するなど適切な処置を行う

①重大な副作用 ④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現れることがある ⑥重篤な過敏症（0.1%未満）：アナフィラキシー等の過敏症が現れることがある ③重度の下痢（頻度不明）

②その他の副作用

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

【適用上の注意】 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 【その他の注意】 臨床使用に基づく情報 ①局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎：国内臨床試験（254例）において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった。海外臨床試験（併合）のプラセボ対照期において、うつ病は、プラセボ群1,411例中8例（0.6%）、本剤30mg 1日2回投与群1,668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1,411例中1例（0.1%：自殺既遂）、本剤30mg 1日2回投与群1,668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2,357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2,357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 ②局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症：国内第Ⅲ相試験（174例）において、うつ病及び自殺関連事象は報告されなかった ③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 【保存等】 室温保存。有効期間：3年 【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

【薬物動態】（★：漸増投与後の承認用法・用量は、1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与） ①血中濃度 ①a単回投与：健康成人各12例に20mg★及び40mg★を単回経口投与時の血漿中濃度推移は電子添文参照、薬物動態パラメータは、次表のとおり

	20mg★	40mg★
AUC _t (ng・h/mL)	1,515 (21.9)	2,921 (17.2)
AUC _∞ (ng・h/mL)	1,532 (21.2)	2,943 (17.1)
C _{max} (ng/mL)	211 (31.3)	343 (25.9)
t _{max} ※ (h)	2.50 (1.00, 6.00)	3.50 (2.00, 6.00)
t _{1/2} (hr)	5.44 (15.8)	5.32 (16.3)
CL/F (L/h)	13.1 (21.2)	13.6 (17.1)
V _Z /F (L)	102 (27.2)	104 (28.4)

幾何平均（%変動係数）。※：中央値（最小値,最大値）

①b反復投与 ①a尋常性乾癬患者及びベーチェット病患者に30mgを1日2回反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータは、次表のとおり

	尋常性乾癬患者 (20例, 投与20週時)	ベーチェット病患者 (7例, 投与16週時)
AUC _τ (ng・h/mL)	2,397 (39.5)	2,071 (49.5)
C _{max} (ng/mL)	374 (32.0)	374.2 (31.3)
t _{max} ※ ¹ (h)	2.00 (0.98, 4.00)	1.08 (1.00, 2.00)
t _{1/2} (h)	4.06 (23.6) ※ ²	4.23 (26.9)
CL/F (L/h)	12.9 (34.1) ※ ²	14.45 (49.5)

V _Z /F (L)	83.1 (32.2) ※ ²	88.3 (46.1)
-----------------------	----------------------------	-------------

幾何平均（%変動係数）。※¹：中央値（最小値,最大値）。※²：13例

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

[16週後, 49例] ②健康成人（6例）に40mg★を1日2回反復経口投与時、速やかに吸収され、約2.5時間（t_{max}：中央値）でC_{max}に達した。健康成人に50mg★を1日2回反復経口投与

（6例）又は80mg★を1日1回反復経口投与（9例）時、AUC_∞及びC_{max}は用量依存的に増加（外国人データ） ②中等症～

重症の尋常性乾癬患者に10mg★（7例）、20mg★（5例）及び30mg（3例）を1日2回反復経口投与時、速やかに吸収され、約2時間（t_{max}：中央値）でC_{max}に達した。その後、血漿中濃度は減少し、消失半減期は4.93～6.56時間。なお、AUC_τ及びC_{max}は用量依存的に増加（外国人データ） ②吸収（外国人データ） ①aバイオアベイラビリティ：健康成人（12例）に

20mg★を経口投与時の吸収の絶対バイオアベイラビリティは約73% ①b食事の影響：健康成人（46例）に30mgを食後に単回経口投与時、AUC（AUC_∞及びAUC_t）及びC_{max}への食事の影響は認められなかった ③分布 血漿蛋白結合率：ヒト血漿における蛋白結合率は約68% ④代謝：健康成人において、放射性標識したアプレミラストを経口投与時、血漿中総放射能に対して未変化体が約45%、次いでO-脱メチル化アプレミラストのグルコロニド抱合体である不活性代謝物が約39%認められた（外国人データ）。アプレミラストはチトクロームP450酸化代謝に続くグルクロン酸抱合及びチトクロームP450以外の加水分解により代謝されると考えられ、*in vitro*試験において、アプレミラストの代謝に関与するチトクローム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（相互作用参照） ⑤排泄：健康成人において、放射性標識したアプレミラストを経口投与時、尿中及び糞便中における投与量に対する放射能回収率は、それぞれ約58%及び39%

で、未変化体の回収率は、尿中及び糞便中で、それぞれ約3%及び4%（外国人データ） ⑥特定の背景を有する患者（外国人データ） ①a腎機能障害患者：腎機能障害を有する被験者に

30mgを単回投与時の薬物動態パラメータ〔eGFR：推算糸球体ろ過量（mL/min/1.73m²、軽度：60≤eGFR<90、中等度：30≤eGFR<60、重度：eGFR<30、対照：腎機能以外の背景因子を統一させた集団、幾何平均（%変動係数）、t_{max}：中央値（最小値,最大値）〕は次のとおりであり、重度の腎機能障害を有する被験者では、正常な腎機能を有する被験者と比較してAUC_∞及びC_{max}は、それぞれ約88%及び42%増加（用法関連注意①⑥、特定背景関連注意②参照）

①a尋常性乾癬患者及びベーチェット病患者に30mgを1日2回反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータは、次表のとおり

①b反復投与 ①a尋常性乾癬患者及びベーチェット病患者に30mgを1日2回反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータは、次表のとおり

①b反復投与 ①a尋常性乾癬患者及びベーチェット病患者に30mgを1日2回反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータは、次表のとおり

①b反復投与 ①a尋常性乾癬患者及びベーチェット病患者に30mgを1日2回反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータは、次表のとおり

①b反復投与 ①a尋常性乾癬患者及びベーチェット病患者に30mgを1日2回反復経口投与時の定常状態における薬物動態パラメータは、次表のとおり

腎機能 eGFR	軽度 (8例)	軽度対照 (8例)	中等度 (8例)	中等度対照 (8例)	重度 (8例)	重度対照 (7例)
AUC _∞ (ng・h/ mL)	2,975 (21)	3,464 (19)	3,466 (67)	2,838 (24)	5,425 (53)	2,879 (18)
C _{max} (ng/mL)	265 (30)	250 (17)	182 (47)	208 (32)	366 (35)	255 (40)

t _{max} (h)	3.0 (2.0, 4.0)	3.0 (2.0, 4.1)	3.5 (0.5, 8.0)	2.0 (1.0, 6.0)	3.0 (1.0, 6.0)	3.0 (2.0, 4.0)
t _{1/2} (h)	8.4 (19)	8.1 (24)	10.5 (40)	8.3 (24)	11.8 (18)	9.4 (18)

⑥肝機能障害患者：アプレミラストとその主要代謝物、O-脱メチル化アプレミラストのグルコロニド抱合体の薬物動態について、中等度（Child-Pugh 7～9）又は重度（Child-Pugh 10～13）の肝機能障害を有する被験者で影響は認められなかった ⑦高齢者：高齢の健康被験者（65～85歳）に投与時、AUC（AUC_∞及びAUC_t）及びC_{max}は非高齢の健康被験者（18～55歳）と比べてそれぞれ約13%及び6%増加 ⑧女性：女性の健康被験者に投与時、AUC_∞及びC_{max}は男性の健康被験者と比べてそれぞれ約31%及び8%増加 ⑨薬物相互作用（外国人データ） ⑩リファンピシン：本剤とリファンピシンを併用時、本剤のAUC（AUC_∞及びAUC_t）及びC_{max}はそれぞれ約72%及び43%減少（相互作用参照） ⑪ケトコナゾール：本剤とケトコナゾールを併用時、本剤のAUC_∞及びC_{max}はそれぞれ約36%及び5%増加 ⑫メトトレキサート：本剤とメトトレキサートを併用時、本剤のAUC_t及びC_{max}はそれぞれ約0.7%及び5%減少 【臨床成績】有効性及び安全性に関する試験 ⑬局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎 ⑭国内後期第Ⅱ相試験 ⑮体表面積（BSA）10%以上及びPsoriasis Area and Severity Index（PASI）スコア12以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-011試験）の結果は次のとおり。主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目である医師による静的全般評価（Static Physician Global Assessment：sPGA）が0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった

《投与16週時の臨床効果（mITT：Modified intent-to-treat, LOCF：Last observation carried forward）》

	PASI-75達成率	sPGA（0又は1）達成率 ※3
20mg※4群	23.5%（20/85例）	23.9%（17/71例）
30mg群	28.2%（24/85例）	29.6%（21/71例）
プラセボ群	7.1%（6/84例）	8.8%（6/68例）
プラセボ群との群間差 [95%CI]：20mg群※4	16.4 [5.8, 27.0]	15.1 [3.1, 27.1]
p値※1、※2＝0.0032		
プラセボ群との群間差 [95%CI]：30mg群	21.1 [10.1, 32.1]	20.8 [8.2, 33.3]
p値※1、※2＝0.0003		

※1：両側カイ二乗検定。※2：Hochberg法により多重性を調整。※3：ベースライン時にsPGAスコアが3以上の被験者を対象とした解析。※4：漸増投与後の承認用法・用量は、1回30mgを1日2回、朝夕に経口投与

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

②海外第Ⅲ相試験 ③BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-008試験）の結果は次のとおり。主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目であるsPGAが

0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった 《投与16週時の臨床効果（FAS：Full analysis set, LOCF）》

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

※：両側カイ二乗検定

④本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例804例中340例（42.3%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢128例（15.9%）、悪心104例（12.9%）、緊張性頭痛39例（4.9%）、頭痛31例（3.9%）、上気道感染31例（3.9%）、排便回数増加22例（2.7%）、鼻咽頭炎21例（2.6%）、嘔吐21例（2.6%）、腹部不快感19例（2.4%）、消化不良17例（2.1%）、食欲減退16例（2.0%） ⑤海外第Ⅲ相試験 ⑥BSA10%以上、PASIスコア12以上、sPGAスコア3以上の中等症～重症の尋常性乾癬及び乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSOR-009試験）の結果は次のとおり。主要評価項目である投与16週時のPASI-75及び副次評価項目であるsPGAが0（消失）又は1（ほぼ消失）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて有意に高かった

《投与16週時の臨床効果（FAS, LOCF）》

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

※：両側カイ二乗検定

④本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例380例中151例（39.7%）で副作用が認められた。主な副作用は、悪心54例（14.2%）、下痢45例（11.8%）、緊張性頭痛17例（4.5%）、頭痛13例（3.4%）、嘔吐12例（3.2%）、腹痛10例（2.6%）、消化不良9例（2.4%）、鼻咽頭炎8例（2.1%） ⑤海外第Ⅲ相試験 ⑥疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-002試験）の結果〔投与16週時の臨床効果（FAS, NRI：Nonresponder imputation）〕は次のとおり。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。ACR20改善率について、30mg群38.1%（64/168例）、プラセボ群19.0%（32/168例）、群間差※1 19.0 [95%CI：9.7, 28.3]、p値※2＝0.0001。主要評価項目である投与16週時のアメリカリウマチ学会コアセット20%改善（ACR20）を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった。※1：DMARDの使用（有・無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定。※2：Hochberg法により多重性を調整 ④本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例245例中108例（44.1%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢40例（16.3%）、悪心29例（11.8%）、頭痛18例（7.3%）、腹痛8例（3.3%）、上腹部痛7例（2.9%）、嘔吐7例（2.9%）、浮動性めまい6例（2.4%）、消化不良6例（2.4%）、胃食道逆流性疾患6例（2.4%） ⑤海外第Ⅲ相試験 ⑥疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる

治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-003試験）の結果〔投与16週時の臨床効果（FAS, NRI）〕は次のとおり。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。ACR20改善率について、30mg群32.1%（52/162例）、プラセボ群18.9%（30/159例）、群間差※¹13.4 [95%CI：4.0, 22.7], p値※²=0.0060。主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった。※¹：DMARDの使用（有・無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定。※²：Hochberg法により多重性を調整 ④本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例234例中73例（31.2%）で副作用が認められた。主な副作用は、悪心26例（11.1%）、下痢24例（10.3%）、頭痛15例（6.4%）、消化不良6例（2.6%）、上腹部痛5例（2.1%）、嘔吐5例（2.1%） ④海外第Ⅲ相試験 ⑦疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）による前治療、又はそれらによる治療にもかかわらず活動性を示す乾癬性関節炎患者（3個以上の腫脹関節及び3個以上の圧痛関節）を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-004試験）の結果〔投与16週時の臨床効果（FAS, NRI）〕は次のとおり。本試験では本剤とメトトレキサートを含む低分子DMARDとの併用が可能とされた。ACR20改善率について、30mg群40.7%（68/167例）、プラセボ群18.3%（31/169例）、群間差※¹22.3 [95%CI：13.0, 31.6], p値※²<0.0001。主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった。※¹：DMARDの使用（有・無）を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定。※²：Hochberg法により多重性を調整 ④本剤の全投与期間中（0～52週）に安全性評価症例242例中85例（35.1%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢26例（10.7%）、悪心26例（10.7%）、頭痛17例（7.0%）、排便回数増加8例（3.3%）、腹痛5例（2.1%）、食欲減退5例（2.1%）、鼻咽頭炎5例（2.1%）、嘔吐5例（2.1%） ⑧海外第Ⅲ相試験 ⑦低分子DMARDによる前治療歴のない乾癬性関節炎患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（PSA-005試験）の結果〔投与16週時の臨床効果（FAS, NRI）〕は次のとおり。ACR20改善率について、30mg群30.7%（54/176例）、プラセボ群15.9%（28/176例）、群間差※¹14.8 [95%CI：6.1, 23.5], p値※²=0.0010。主要評価項目である投与16週時のACR20を達成した患者の割合において、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群に比べて有意に高かった。※¹：両側カイ二乗検定。※²：Hochberg法により多重性を調整 ④本剤の全投与期間中（0～24週）に安全性評価症例226例中65例（28.8%）で副作用が認められた。主な副作用は、悪心24例（10.6%）、下痢21例（9.3%）、頭痛9例（4.0%） ②局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症：国内第Ⅲ相試験 ③aPalmoplantar Pustulosis Area and Severity Index（PPPASI）総スコアが12以上かつ手掌又は足底にPPPASI重症度スコア2以上の膿疱・小水疱を有する掌蹠膿疱症（PPP）患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（20200195試験）の結果は次のとおり。なお、本試験ではPPPに対する治療として投与16週以降は外用療法、光線療法及び全身性抗ヒスタミン薬の併用を可能とした。また、全投与期間

中、エトレチナート等の全身療法及び生物製剤の併用を禁止した。主要評価項目である投与16週時の臨床効果（ITT, NRI-MI※¹）〔PPPASI総スコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合（PPPASI-50達成率）, [] は95%CI〕は、本剤30mg 1日2回投与群（88例）：67.8% [57.9, 77.6], プラセボ群（88例）：35.3% [25.3, 45.4], 群間差：32.6% [18.7, 46.5] ※²（p値※³<0.0001）で、本剤群はプラセボ群と比較して有意に高かった。※¹：投与16週時より前に有効性の欠如若しくは有害事象により治験薬投与を中止した被験者、又は投与16週時より前に併用禁止薬を使用した被験者はノンレスポnderとされ、その他の理由による欠測は多重補完法により補完された。※²：ベースライン時のPPPASI総スコア（20以下, 21以上30以下, 31以上）及び病巣感染の有無を層別因子としたMantel-Haenszel法。※³：有意水準両側5%, ベースライン時のPPPASI総スコア（20以下, 21以上30以下, 31以上）及び病巣感染の有無を層別因子としたCochran-Mantel-Haenszel検定 ⑥本剤の全投与期間中（0～52週）に本剤30mgを1日2回投与された安全性評価症例174例中73例（42.0%）で副作用が認められた。主な副作用は、下痢26例（14.9%）、軟便22例（12.6%）、悪心20例（11.5%）、頭痛11例（6.3%）、腹痛6例（3.4%）、腹部不快感5例（2.9%）、食欲減退4例（2.3%） ③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 ③a局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍を有する患者を対象としたランダム化プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験（BCT-002試験）の結果は次のとおり

《投与12週時の臨床効果（ITT, 多重代入法）》

	口腔潰瘍数のAUC _{W 1 2} ※ ¹ 最小二乗平均 [95%CI]	口腔潰瘍数のAUC _{W 1} ※ ¹ 群間差 [95%CI] ※ ²
30mg群（104例）	129.54 [98.09, 160.99]	-92.60
プラセボ群（103例）	222.14 [190.80, 253.47]	[-130.59, -54.60] p値※ ³ <0.0001

※¹：投与12週時までの口腔潰瘍数の時間曲線下面積。※²：口腔潰瘍数のAUC_{W 1 2}に対して、投与群、性別、地域を因子とし、ベースライン時の口腔潰瘍数を共変量とした共分散分析モデル。※³：有意水準両側5% 主要評価項目である投与12週時までの口腔潰瘍数のAUCにおいて、本剤30mg 1日2回投与群はプラセボ群と比べて統計学的に有意に低かった。また、本剤長期投与時の口腔潰瘍数の経時的推移（ITT, 実測値）は電子添文参照、口腔潰瘍数の平均値（評価対象被験者数）は投与後経過期間別（プラセボ/30mg群, 30mg群の順）に、0週/ベースライン [3.9 (103), 4.2 (104)], 1週 [2.9 (98), 1.9 (101)], 2週 [2.8 (97), 1.4 (101)], 4週 [2.3 (93), 1.3 (101)], 6週 [2.5 (91), 1.6 (98)], 8週 [2.2 (86), 1.2 (94)], 10週 [1.9 (83), 1.0 (94)], 12週 [2.0 (82), 1.1 (97)], 16週 [0.7 (83), 0.9 (95)], 28週 [0.8 (78), 0.9 (92)], 40週 [0.7 (73), 0.9 (85)], 52週 [1.1 (70), 0.9 (79)], 64週 [0.8 (67), 1.4 (75)], 68週/追跡調査期 [2.0 (82), 2.5 (85)]。プラセボ/30mg群は、12週時に本剤に切り替えられた。いずれの群も投与64週時以降は本剤の投与は行われていない ⑥BCT-002試験において本剤の全投与期間中（0～64週）に安全性評価症例187例中93例（49.7%）に副作用が認められた。主な副作用

は、下痢58例（31.0%）、悪心23例（12.3%）、頭痛20例（10.7%）、嘔吐9例（4.8%）、上腹部痛7例（3.7%）、腹痛7例（3.7%）【薬効薬理】①作用機序：本剤は、ホスホジエステラーゼ（PDE）4を阻害する低分子の経口PDE4阻害剤で、細胞内で炎症性及び抗炎症メディエーターのネットワークを調節。PDE4はcAMPに特異的なPDEで、主に炎症性細胞に分布。本剤は、PDE4を阻害することにより細胞内cAMP濃度を上昇させ、IL-17、TNF- α 、IL-23及び他の炎症性サイトカインの発現を制御することにより炎症反応を抑制 ②*in vitro*における薬理活性 ③cAMPの加水分解により測定したPDE4活性に対する競合的かつ可逆的な阻害作用を示した（ $IC_{50}=74\text{nmol/L}$ 、 $K_i=68\text{nmol/L}$ ）。また、PDE4A、PDE4B、PDE4C、PDE4Dのいずれのサブタイプに対しても阻害作用を示した ④ヒト由来精製T細胞において、IL-17等の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した（IL-17産生抑制： $IC_{50}=90\text{nmol/L}$ ） ⑤ヒト末梢血単核球細胞において、TNF- α 等のエンドトキシン誘発性の炎症性サイトカインの産生抑制作用を示した（TNF- α 産生抑制：

$IC_{50}=110\text{nmol/L}$ ）。一方、抗炎症サイトカインであるIL-10の産生増加作用を示した ⑥*in vivo*における薬理活性 ⑦ヒト皮膚/乾癬NK細胞を異種移植したBeige-重症複合免疫不全マウスモデルにおいて、本剤（5mg/kg/day）は表皮の異常肥厚・増生、乾癬病変所見、病変組織におけるTNF- α 、ヒト白血球抗原-DR（HLA-DR）、細胞間接着分子-1（ICAM-1）の発現を抑制 ⑧抗Ⅱ型コラーゲンモノクローナル抗体やⅡ型コラーゲン免疫により作成されたマウスの関節炎モデルにおいて、本剤（5mg/kg/day及び25mg/kg/day）は症状スコアを抑制

【性状】 アプレミラストは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。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：156.1℃

【備考】 再審査期間中（局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、乾癬性関節炎、局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍について2026年12月18日まで。局所療法で効果不十分な掌蹠膿疱症について2025年3月27日から4年）