

適正使用ガイド



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

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

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〔(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)〕

- この適正使用ガイドでは、尋常性乾癬及び関節症性乾癬の治療において、オテズラ錠による治療を適正に実施していただくために、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項、発現のおそれがある重大な副作用等とその対策について解説しています。
- オテズラ錠の使用に際しては、最新の製品添付文書、本ガイドを熟読いただきますようお願いいたします。



製造販売元

セルジーン株式会社

〒100-7010 東京都千代田区丸の内二丁目7番2号

資料請求先 おくすり相談室

TEL ☎ 0120-786702 FAX ☎ 0120-786703 受付時間 9:00~18:00(土・日・祝日・弊社休日を除く)
セルジーン株式会社ホームページ <http://www.celgene.co.jp>

セルジーン株式会社

オテズラ錠の治療フローチャート 3

1. はじめに 4

 1) オテズラ錠とは 4

 2) オテズラ錠の作用機序 4

2. 投与患者の選択と確認 6

 1) 本剤の治療対象となる患者 6

 2) 本剤の治療対象とならない患者 7

 3) 慎重投与となる患者 7

3. 患者さんに事前にお伝えいただきたいポイント 8

4. 投与開始前の確認事項 9

5. オテズラ錠の投与 10

 1) 投与開始時：スターターパック 11

 2) 腎機能障害患者における用量設定 11

 3) 治療反応の判定 11

6. 注意を要する副作用とその対策 12

 1) 消化管障害 12

 2) 感染症 15

 3) 過敏症 16

 4) うつ/自殺関連事象 16

 5) 頭痛 17

 6) 体重減少 17

 7) 血管炎 18

 8) 悪性腫瘍 18

 9) 胚胎児毒性 19

Q&A 20

別添1 適正使用のための資材 22

別添2 副作用一覧 24

 1) 国内臨床試験 24

 2) 海外臨床試験 26

別添3 臨床試験成績 32

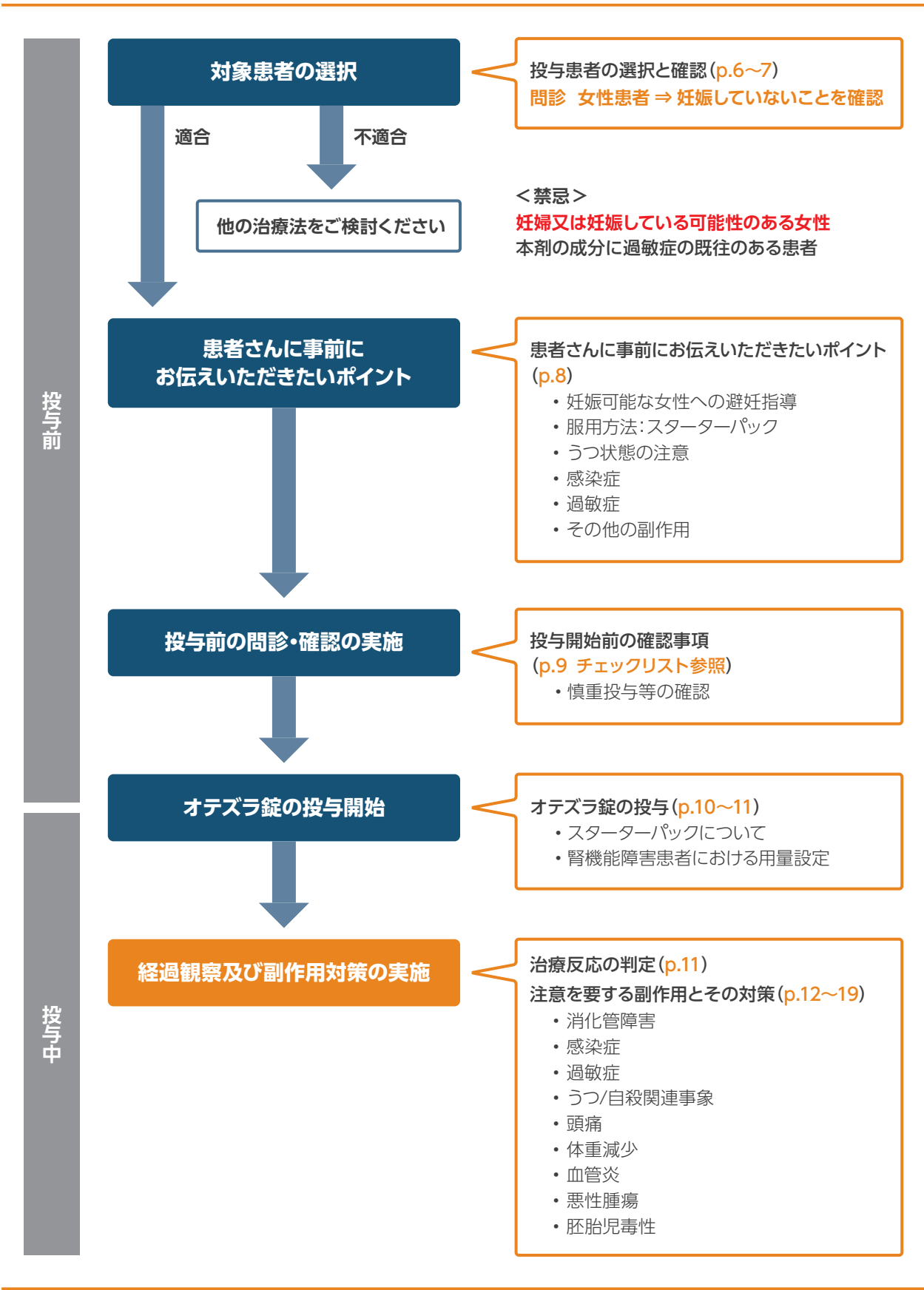
 1) 国内後期第Ⅱ相臨床試験：PSOR-011試験 32

 2) 海外第Ⅲ相臨床試験：PSOR-008/009試験 34

 3) 海外第Ⅲ相臨床試験：PSA-002/003/004/005試験 36

オテズラ錠の適正使用情報については、Otezlaホームページでも提供します。

<http://otezla-japan.jp/>



Contents

はじめに

投与患者の
選択と確認

患者さんに事前
にお伝えいただきたい
ポイント

オテズラ錠の投与

副作用と
その対策

Q & A

別添

オテズラ錠の
治療フローチャート

はじめに

投与患者の
選択と確認

投与開始前
の確認事項

オテズラ錠の投与

副作用と
その対策

Q & A

別添

1. はじめに

1) オテズラ錠とは

オテズラ錠10mg、20mg、30mg（本剤：一般名：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ホスホジエステラーゼ4（PDE4）阻害薬です。

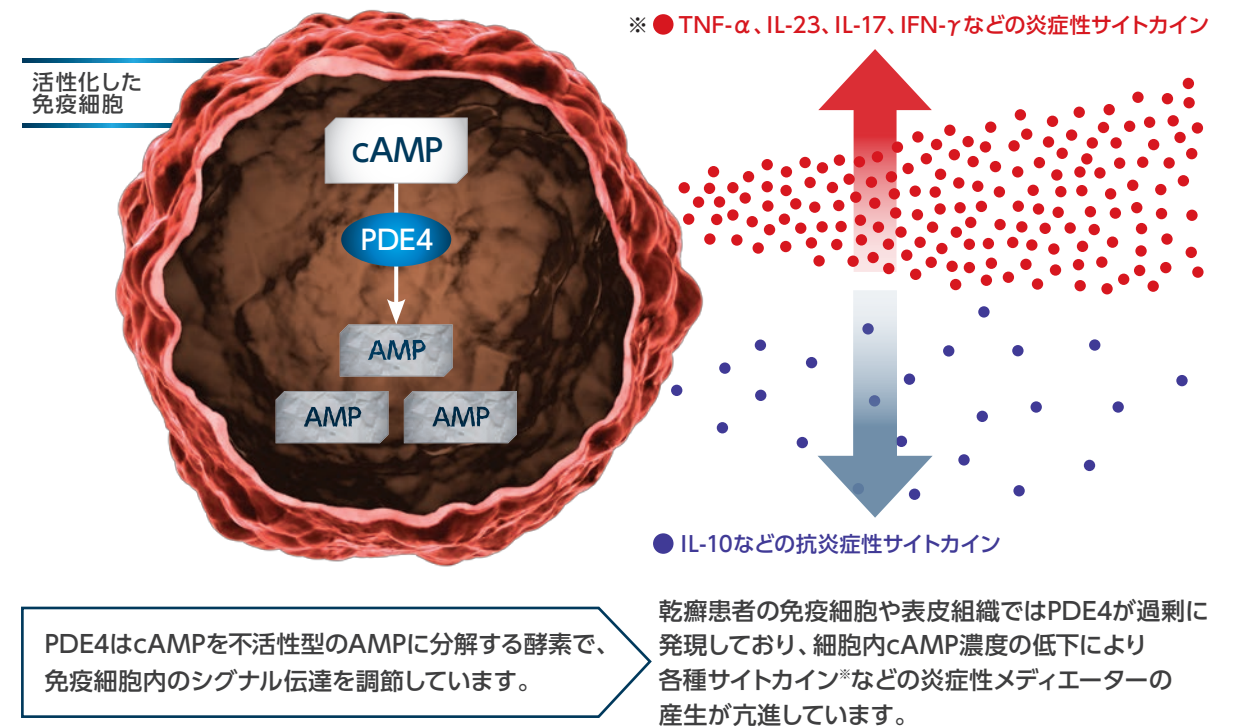
本邦においては、ブリッジング試験により海外の主要な第Ⅲ相臨床試験データが日本人集団に外挿可能であることが確認され、2016年12月に「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬」を効能・効果として承認されました。

本剤は、既存の乾癬治療薬とは異なる新規の作用機序を有しており、日常診療において局所療法で効果不十分な中等症から重症の局面型皮疹を有する尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する、新たな全身療法の選択肢の一つとして位置付けられます。

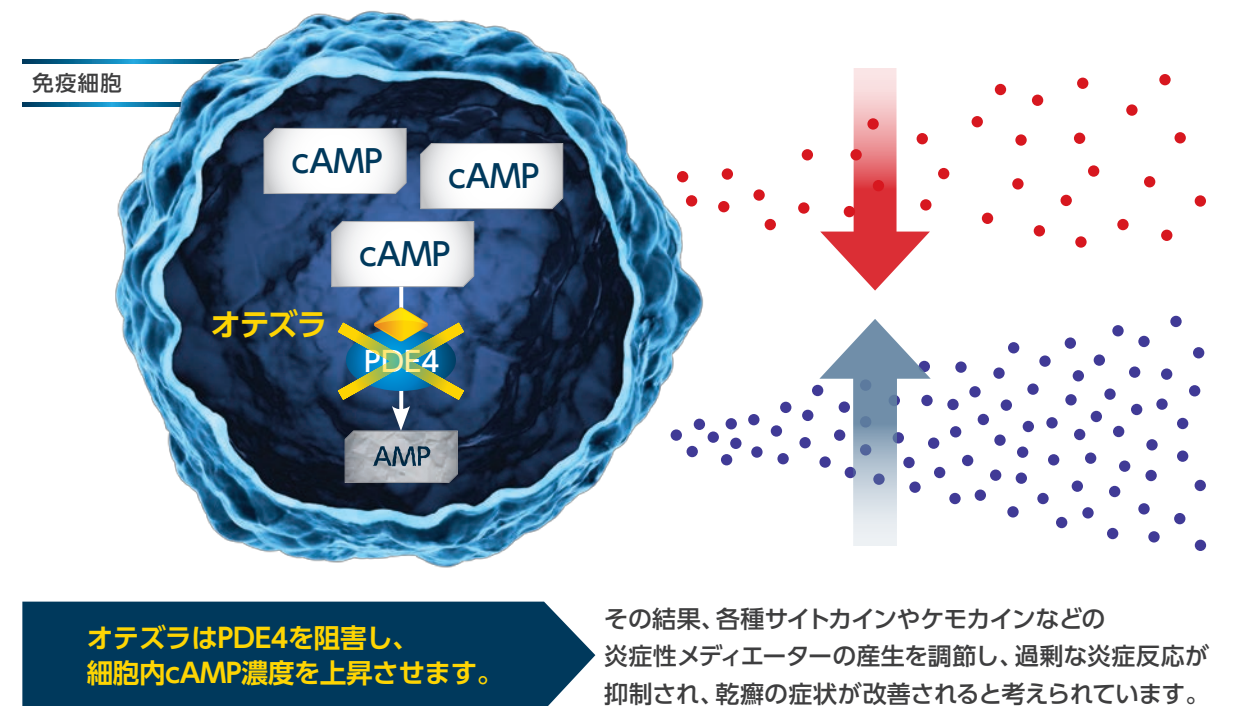
2) オテズラ錠の作用機序

ターゲットとなるPDE4はcAMPを不活性型のAMPに分解する酵素で、免疫細胞内のシグナル伝達を調節しています。乾癬患者の免疫細胞や表皮組織ではこのPDE4が過剰に発現しており、炎症性メディエーターの産生が亢進しています。オテズラ錠はPDE4を阻害することにより、細胞内cAMPの濃度を上昇させ、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節し、炎症を抑えると考えられています。

オテズラの作用機序（模式図）



オテズラ投与



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

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

本剤の効能・効果はp.6をご参照ください。

2. 投与患者の選択と確認

1) 本剤の治療対象となる患者

本剤の効能・効果

局所療法で効果不十分な尋常性乾癬
関節症性乾癬

《効能・効果に関連する使用上の注意》

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。

- (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

乾癬のうち、「局所療法で効果不十分な尋常性乾癬」、「関節性乾癬」の方で、
本剤は臨床試験の対象患者及び臨床的位置付けから、下記のいずれかに該当する方が治療対象となります。

- ステロイド外用剤等の局所療法が不適又は効果不十分で、**体表面積の10%以上の皮疹を有する**、
全身治療が必要な尋常性乾癬の方
- **難治性の皮疹を伴う、又は関節症状を有する方**

参考：局所療法等との併用治療について

尋常性乾癬を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（PSOR-008試験）では投与32週以降に効果不十分であった患者（PASI改善<75%）において、局所療法又は光線療法の併用が可能であり、併用時の有害事象の発現状況は次のとおりでした。限られた症例数ですが、局所療法及び光線療法の併用の有無により有害事象の発現率が大きく異なる傾向は認められませんでした。

海外第Ⅲ相臨床試験（PSOR-008試験）における併用療法有無での有害事象発現状況（投与32～52週）

	局所療法併用 (119例)	局所療法非併用 (122例)	光線療法併用 (11例)	光線療法非併用 (230例)
全有害事象	72 (60.5)	55 (45.1)	4 (36.4)	123 (53.5)
下痢	4 (3.4)	2 (1.6)	0	6 (2.6)
悪心	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (9.1)	5 (2.2)
頭痛	4 (3.4)	1 (0.8)	0	5 (2.2)
鼻咽頭炎	11 (9.2)	7 (5.7)	0	18 (7.8)
上気道感染	10 (8.4)	12 (9.8)	2 (18.2)	20 (8.7)

例数 (%)
局所療法：ステロイド外用剤、ビタミンD₃外用剤等

2) 本剤の治療対象とならない患者

本剤の禁忌

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し 過敏症の既往歴のある患者	☐ 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により過敏症の発現する可能性が高いと考えられるため、投与しないでください。
妊婦又は妊娠している 可能性のある女性	非臨床試験で本剤は胎児毒性のリスクがあることが示されています。 ☐ 女性には必ず、本剤投与前に問診などにより妊娠していないことを確認してください。 妊娠可能な女性には、 ☐ 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してください。 ☐ 投与期間中は適切な避妊を行うよう指導してください。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 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。妊娠可能な女性に対しては、本剤投与前に問診などにより妊娠していないことを確認し、本剤が胎児毒性のリスクを有する可能性がある事を説明した上で投与を開始し、投与期間中は適切な避妊を行うよう指導すること。[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損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が、サルで臨床用量の2.1倍に相当する用量で流産が認められており、ヒトにおいて胎児毒性を引き起こす可能性が否定できない。]
- 2) 授乳中の女性には投与しないことが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[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) 慎重投与となる患者

1) 重度の腎機能障害 (Cockcroft-Gault 式によるクレアチニンクリアランス値が 30mL/min未満) のある患者	血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあるため、慎重に投与してください。 ☐ 重度の腎機能障害患者では、30mg1日1回投与する等、減量を考慮してください。(⇒ 詳細p.11参照)
2) 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	本剤の免疫系に対する薬理作用により、既存の感染症を悪化又は顕在化させるおそれがあります。 ☐ 感染症の患者、感染症が疑われる患者又は再発性の感染症の既往歴のある患者に対しては十分に注意し、慎重に投与してください。
3) 高齢者	☐ 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、感染症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、慎重に投与してください。

3. 患者さんに事前にお伝えいただきたいポイント

患者に本剤のリスク及びベネフィットをご理解いただき、本剤による治療前に、以下の点をご説明ください。

- ☐ 妊娠可能な女性には、本剤の投与期間中は適切な避妊をするようご指導ください。
- ☐ 服用方法：本剤は、悪心、下痢、嘔吐等の消化管障害の発現を低減させるため、投与開始時の6日間は、スターターパックの用量漸増スケジュールにしたがい、漸増投与します。(p.10～11参照)
- ☐ 関連は不明であるものの、海外臨床試験においてはオテズラでの治療中にうつ状態になったり、自殺を強く思ったりしたことがある方が報告されています。以前、うつ状態になった、死にたいと考えたことがある方は、服用前に必ず医師・薬剤師にお伝えいただくようご指導ください。また、この薬を服用中に気分の変調がみられた場合は、速やかに医師・薬剤師にお伝えいただくようご指導ください。
- ☐ 本剤は免疫系に作用することから、感染症を悪化又は顕在化させる可能性があります。感染症の症状(寒気、発熱、だるさ、咳等)がみられた場合に、医師・薬剤師にお伝えいただくようご指導ください。
- ☐ 過敏症の症状がみられることがあります。「皮膚のかゆみ」、「蕁麻疹」、「のどのかゆみ」、「息苦しさ」、「動悸」など、いつもと何か違うと感じたら直ちに医師・薬剤師にお伝えいただくようご指導ください。
- ☐ その他の副作用として、「悪心」、「嘔吐」、「下痢」などの消化器症状や「頭痛」、「体重減少」などがみられることがあります。症状が重篤な場合や持続する場合は、直ちに医師・薬剤師にお伝えいただくようご指導ください。

本剤による治療についてまとめた患者向け資料を作成しておりますので、患者へご説明いただく際に活用してください(p.23参照)。

4. 投与開始前の確認事項



オテズラ錠の投与前には、以下の項目について必ず確認し、患者の状態を確認してください。各項目の詳細については、解説及び製品添付文書をご参照ください。

【チェックリスト】

チェックする項目	投与に際しての注意
☒ 妊娠の有無	問診 女性患者⇒妊娠していないことを確認 ☐ 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しては、本剤の投与は禁忌です。投与しないでください。 ☐ 妊娠可能な女性に対しては、本剤が胎児毒性のリスクを有する可能性がある事を説明した上で投与を開始し、投与期間中は適切な避妊を行うよう指導してください。
☒ 腎機能障害の有無	重度の腎機能障害(Cockcroft-Gault式によるクレアチニンクリアランス値が30mL/min未満)のある患者への本剤の投与は慎重投与です。重度の腎機能障害の患者に使用する際には、本剤の減量も考慮してください。
☒ 過敏症の既往歴	本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては、本剤の投与は禁忌です。投与しないでください。
☒ 感染症の症状の有無	感染症の患者や感染症が疑われる患者への本剤の投与は慎重投与です。本剤投与により症状の悪化が懸念されるため、十分な観察を行い感染症の発症や増悪に注意してください。
☒ 感染症の既往	本剤の薬理作用から、B型肝炎、結核等の既往がある患者では、症状を顕在化させるおそれがあります。再発性感染症の既往歴のある患者への本剤の投与は慎重投与であり注意が必要です。使用する場合は十分なモニタリングをお願いします。
☒ うつ症状の有無及び既往	本剤との関連性は不明ですが、海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない事象が報告されており、また、類薬でも自殺関連事象が報告されています。うつ症状やうつ病の既往歴のある患者に本剤を投与する場合には、経過を十分に観察してください。
☒ 悪性腫瘍の有無及び既往	本剤の薬理作用から、悪性腫瘍の抑制機構が影響を受ける可能性が否定できません。一般的に乾癬患者は光線療法、免疫抑制作用を有する薬剤の治療歴を有する場合が多く、特に皮膚癌の発現が懸念されるため、十分な観察を行い、悪性腫瘍の発現に注意してください。
☒ 他剤服用の有無	本剤はCYP3A4で代謝されます。CYP3A4酵素誘導作用を有する薬剤と併用する場合には、効果の減弱に注意してください。

5. オテズラ錠の投与



用法・用量

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

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- 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。
- 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、本剤の血中濃度が上昇する可能性があることから、本剤を30mg 1日1回投与する等、減量も考慮し、慎重に投与すること。なお、本剤30mg 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。
- 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。

1) 投与開始時：スターターパック

本剤は消化管障害（悪心、下痢、嘔吐等）の副作用を軽減するために、治療開始から2週間はスターターパックによる漸増投与が必要です。

スターターパックによる漸増投与を行わなかった場合には、悪心、下痢、嘔吐等の副作用の発現率が高くなることから、1日目は10mg錠を朝1回服用し、2日目以降は朝・夕の1日2回、決められた投与方法で服用するよう、十分に説明してください。

オテズラ錠のスターターパック

服用の注意

初めの2週間分のお薬が入っています

1 記載された服用日を守って正しく服用してください。

2 最初の1日目は、朝1回だけで、夕方は休薬します。

3 2日目からは、朝・夕、1回1錠です。

4 コップ1杯くらいのお水で服用してください。錠剤をくだいたり、割ったり、かんで飲まないでください。

飲み忘れや飲み間違えてしまったら

- 服用を忘れた場合、気がついた時に飲んでください。ただし、次の服用する時間が近い場合には飲み忘れた錠剤は数えずに、次に飲む錠剤を正しい時間に飲んでください。
- 服用する時間や、錠剤の数、服用回数などを間違えた時には、医師又は薬剤師にご相談ください。

服用初期に発現する副作用

- 服用を開始した初期には、悪心、腹痛、下痢などの副作用が発現することがあります。
- このような症状や、そのほかにも体に異常を感じた場合には速やかに医師又は薬剤師にご相談ください。

保管のしかた

- 室温で保存します。
- このカード型の錠剤シートは、すべての錠剤を飲み終えるまで、この台紙より取りはずさないでください。

1週間

朝	夕
1日目	/
2日目	/
3日目	/
4日目	/
5日目	/
6日目	/
7日目	/

1回1錠、正しく服用してください。

2週間

朝	夕
8日目	30mg
9日目	30mg
10日目	30mg
11日目	30mg
12日目	30mg
13日目	30mg
14日目	30mg

飲み方については、服用の注意を参照してください。

2) 腎機能障害患者における用量設定

重度の腎機能障害患者では、曝露量の増加に伴う副作用の増大の懸念がありますので、十分注意するとともに、30mg 1日1回投与にする等の減量も考慮してください。

なお、本剤30mg 1日1回投与に減量する場合には、投与開始時はスターターパックの朝の用量のみ投与してください。

3) 治療反応の判定

本剤による治療効果は通常投与開始から、概ね24週以内に得られると考えられます。効果不十分な患者に漫然と投与しないよう、治療効果が得られない場合には、本剤の投与継続の可否を含めて治療計画を検討してください。

Contents

はじめに

投与患者の
選択と確認

患者さんに事前に
お伝えいただきたい
ポイント

オテズラ錠の投与

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

10

オテズラ錠の
治療フローチャート

はじめに

投与患者の
選択と確認

投与開始前の
確認事項

オテズラ錠の投与

注意を要する
副作用とその対策

Q & A

別添

11

6. 注意を要する副作用とその対策



本剤の投与により発現する可能性のある注意すべき副作用について解説します。本剤による治療を開始する前に必ず熟読いただき、適正使用をお願いいたします。
また、本適正使用ガイドに記載されていない副作用についても最新の添付文書を熟読の上、十分に注意してください。

1) 消化管障害

発現状況

下痢、悪心、嘔吐、腹痛などの消化管障害は、PDE4阻害剤使用時にみられる事象であり、本剤の投与中にも発現することが報告されています。

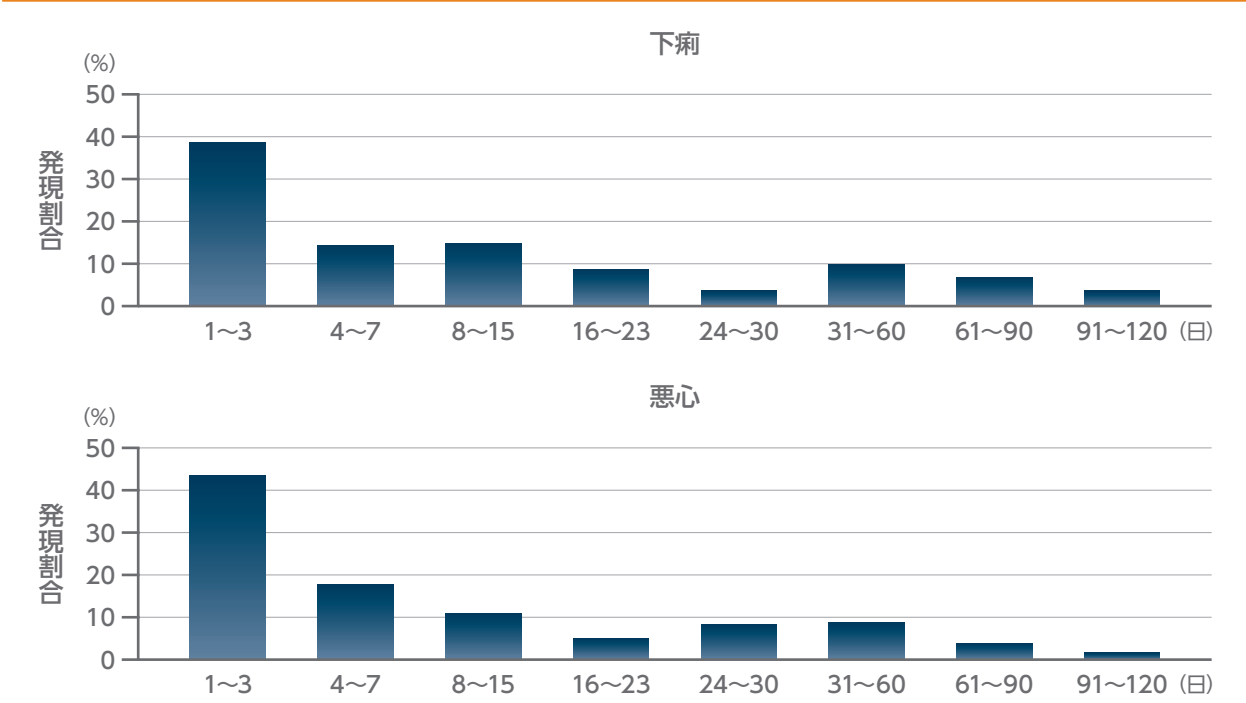
国内外の臨床試験での消化管障害の発現状況

試験名	安全性評価例数	全体での発現例数	主な事象 (2%以上発現)	重篤症例
国内臨床試験 (PSOR-011試験)	241例	39例 (16.2%)	下痢 11例 (4.6%) 腹部不快感 9例 (3.7%) 軟便 6例 (2.5%)	0例
海外臨床試験 (30mg 1日2回 投与群併合)	2,357例	671例 (28.5%)	悪心 310例 (13.2%) 下痢 296例 (12.6%) 嘔吐 61例 (2.6%) 消化不良 53例 (2.2%) 上腹部痛 46例 (2.0%)	4例 (0.2%)

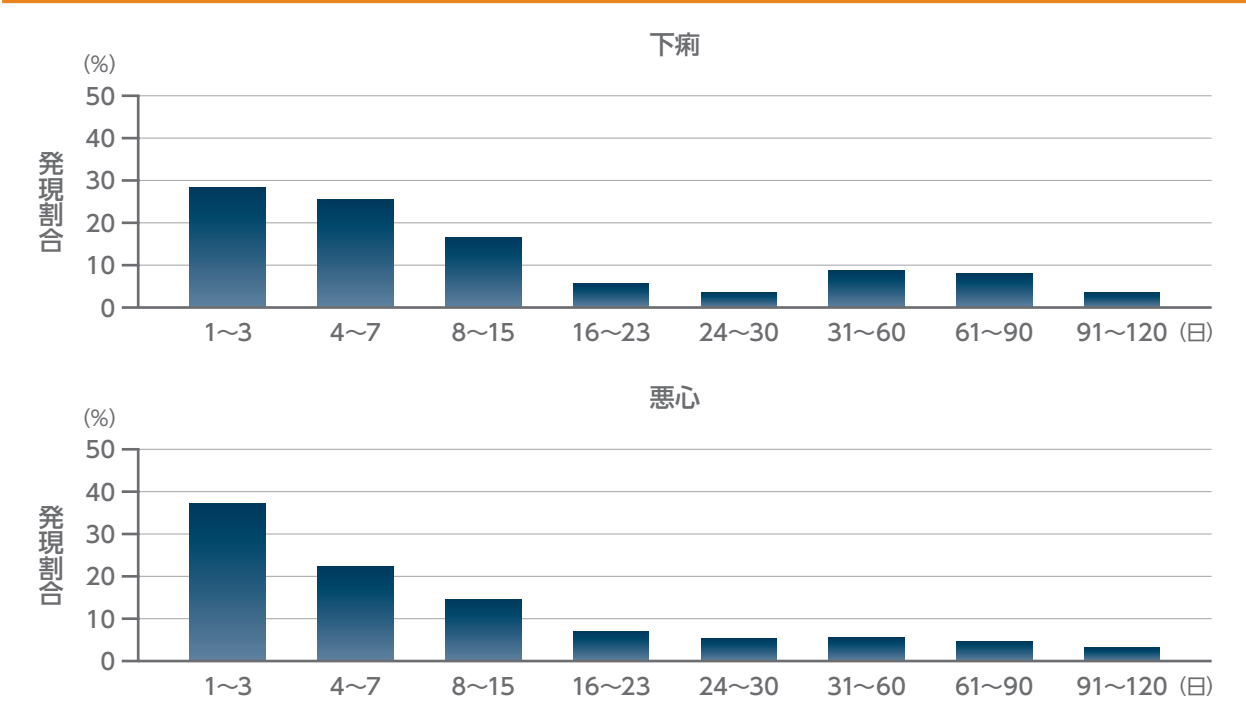
発現時期

国内外の臨床試験において報告されたほとんどの下痢及び悪心は投与開始後2週間以内に発現し、4週間以内に消失しました。

尋常性乾癬を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (PSOR-008/009試験併合) での下痢及び悪心の発現時期*

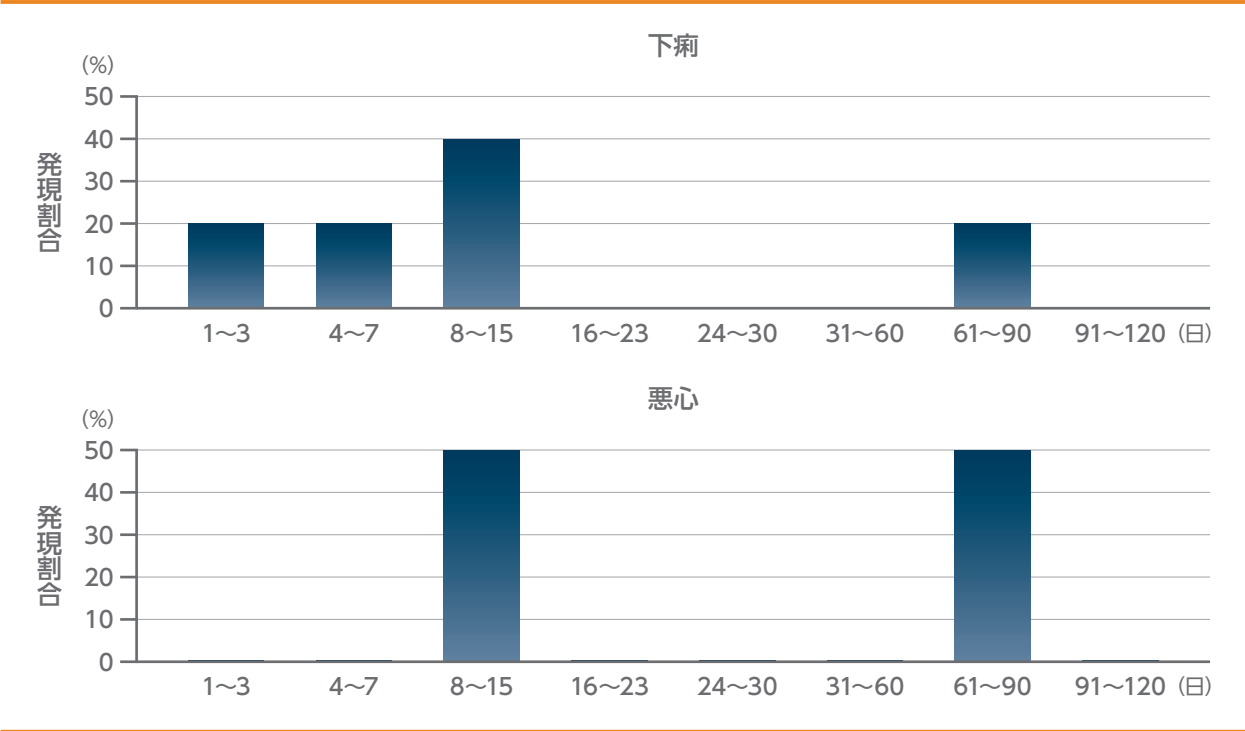


関節症性乾癬を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (PSA-002/003/004/005試験併合) での下痢及び悪心の発現時期*



6. 注意を要する副作用とその対策

国内臨床試験 (PSOR-011試験) での下痢及び悪心の発現時期*



※いずれもオテズラ30mg 1日2回投与での発現割合

対処方法

- 本剤の投与開始時は「用法・用量」を遵守し、漸増投与を行うように指導してください。
- 消化管障害が軽微な場合には、経過観察してください。臨床試験で認められた消化管障害の多くは経過観察のみで症状が軽減し、継続投与が可能でした。
- 症状が重篤な場合や症状の改善が認められない場合には、適宜対症療法を実施するとともに、本剤の一時的な減量や休薬をご検討ください。

2) 感染症

発現状況

本剤の投与により、ウイルス、細菌、真菌等による感染症が発現する可能性があります。

国内外の臨床試験での感染症の発現状況

試験名	安全性 評価例数	主な事象 (1%以上発現)	重篤症例
国内臨床試験 (PSOR-011試験)	241 例	鼻咽頭炎 8 例 (3.3%) 毛包炎 3 例 (1.2%)	肺炎 1 例 (0.4%) 細菌性関節炎 1 例 (0.4%)
海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群 併合)	2,357 例	上気道感染 64 例 (2.7%) 鼻咽頭炎 56 例 (2.4%) 気管支炎 37 例 (1.6%) 副鼻腔炎 30 例 (1.3%)	16 例 (0.7%)

結核について、国内PSOR-011試験では結核の既往を有する被験者が1例含まれていましたが、結核感染に関する有害事象は認められませんでした。アプレミラスト併合解析では、31例(0.7%)が結核(潜在性結核、肺結核、播種性結核等)の既往歴を有しており、16例(0.4%)にツベルクリン反応の陽性反応が認められましたが、全観察期間において結核が再活性化した被験者は認められませんでした。

対処方法

- 本剤投与後は患者の状態を十分に観察し、感染症が疑われた場合には適切な処置を行ってください。
- 「寒気」、「発熱」、「だるさ」、「咳」、「息苦しさ」などの症状が出現した場合は、各感染症(起炎菌)に応じた抗菌薬、抗炎症薬などを早期に投与するなど、適切な処置を行ってください。また必要に応じて、専門医での受診を考慮してください。

本剤の用法・用量はp.10～11をご参照ください。

3) 過敏症

発現状況

本剤との関連性が否定されないアナフィラキシー等の過敏症の発現は、国内臨床試験 (PSOR-011試験) においては報告されていませんが、海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合) で2例 (0.1%) が報告されました。このうち1例は重篤症例 (事象名：過敏症) です。

対処方法

- 本剤投与後に観察を十分に行い、過敏症による症状に注意してください。
- 患者には「皮膚のかゆみ」、「蕁麻疹」、「のどのかゆみ」、「息苦しさ」、「動悸」など、「いつもと何か違う」と感じたら直ちに担当医に連絡するよう指導してください。
- 重篤な過敏症症状が認められた場合には、速やかに中止し、適切な処置を行ってください。

4) うつ/自殺関連事象

発現状況

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ませんでした。

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合) 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%)、本剤群の4例 (0.2%) については本剤との因果関係は否定されませんでした。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ます。

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合) の本剤全投与期において、うつ病は、本剤30mg 1日2回投与された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ませんでした。また自殺関連事象は、本剤30mg 1日2回投与された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ます。また海外製造販売後において、本剤との因果関係を否定できない自殺関連事象が報告されており、類薬でも自殺関連事象の報告があります。

対処方法

- 本剤投与後に観察を十分に行い、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ってください。
- 自殺念慮、自殺企図等の可能性について患者に事前に説明し、関連する症状が認められた場合は直ちに担当医に連絡するよう患者に指導してください。

5) 頭痛

発現状況

本剤との関連性が否定されない頭痛の発現は、国内臨床試験 (PSOR-011試験) 1例 (0.4%)、海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合) 130例 (5.5%) で報告されました。海外臨床試験での発現例のうち1例は重篤症例で、本剤の投与開始から16日後に発現し、投与中止により回復しました。また、臨床試験で認められた頭痛の多くは投与開始後2週間以内に発現し、2週間以内に消失しました。

対処方法

- 頭痛が軽微な場合には、経過観察してください。臨床試験で認められた頭痛の多くは経過観察のみで症状が軽減し、継続投与が可能でした。
- 症状が重篤な場合や症状の改善が認められない場合には、適宜対症療法を実施するとともに、本剤の一時的な減量や休薬をご検討ください。

6) 体重減少

発現状況

本剤との関連性が否定されない体重減少の発現は、国内臨床試験 (PSOR-011試験) においては報告されていませんが、海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合) で24例 (1.0%) が報告されています。また、同海外臨床試験における本剤の投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率は以下のとおりであり、調査例の6.8%は10%を超える減少であったことが報告されています。

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合) における本剤投与期間終了時の体重のベースラインからの変化率

	体重測定された例数2,281例
20%超の体重減少	17 (0.7)
10%超、20%以下の体重減少	139 (6.1)
5%超、10%以下の体重減少	320 (14.0)
5%以下の体重減少	811 (35.6)
体重変化なし	138 (6.0)
5%以下の体重増加	629 (27.6)
5%超、10%以下の体重増加	159 (7.0)
10%超、20%以下の体重増加	58 (2.5)
20%超の体重増加	10 (0.4)

例数 (%)

6. 注意を要する副作用とその対策

対処方法

- 必ずしも下痢や悪心・嘔吐に伴う体重減少ではありません。食欲減退を伴わない体重減少も報告されています。
- 体重減少については臨床的な影響については不明であるものの、著しい体重減少が認められた場合には、慎重に経過観察してください。

7) 血管炎

げっ歯類での試験において、本剤を含むPDE4阻害剤（国内未承認）を投与した場合に、病理組織学的に血管周囲に炎症性の病変が認められています。

発現状況

本剤との関連性が否定されない血管炎の発現は、国内臨床試験（PSOR-011試験）においては報告されていませんが、関節症性乾癬を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（PSA-005試験）において、本剤30mg 1日2回投与開始約1年後に軽度の皮膚血管炎が1例（0.1%）発現したことが報告されています。

対処方法

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ってください。

8) 悪性腫瘍

発現状況

本剤との関連性が否定されない悪性腫瘍が国内外の臨床試験において報告されています。

国内外の臨床試験での悪性腫瘍の発現状況

試験名	安全性 評価例数	発現例
国内臨床試験 (PSOR-011試験)	241例	結腸腺癌・転移性結腸癌 1例 (0.4%) 転移性肺癌 1例 (0.4%)
海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)	2,357例	基底細胞癌 2例 (0.1%) 乳癌 2例 (0.1%) 皮膚有棘細胞癌、B細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫、ケラトアkantoma、皮膚の新生物、乳頭様甲状腺癌、腎細胞癌、口腔内扁平上皮癌、甲状腺新生物はいずれも1例 (<0.1%)の発現

対処方法

- 本剤投与にあたり、悪性腫瘍の発現に留意し、定期的な観察をお願いします。特に、光線療法を併用する場合には皮膚癌の発現に留意をお願いします。
- 悪性腫瘍が発現した場合には、適切な処置を行ってください。

9) 胚胎児毒性

発現状況

マウス及びサルでの生殖発生毒性試験において以下の所見が認められています。

- マウスを用いた動物実験で、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損失率の増加、胎児体重の減少、骨化遅延が認められました。
- サルを用いた動物実験で、臨床用量の2.1倍に相当する用量で流産が認められました。

対処方法

妊娠可能な女性に対しては、本剤投与前に問診など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し、投与期間中は適切な避妊を行うよう指導してください。

Q 投与初日の朝に飲み忘れた場合は？

A 次の日の朝からスタートしてください。

Q 投与2日目以降に飲み忘れた場合は？

A 決して2回分を一度に飲まないでください。
飲み忘れたことに気付いた場合は、すぐに1回分を飲んでください。ただし、次に飲む時間が近い場合は、決められた次の予定の1回分から飲んでください。

Q 臨床試験では他剤との併用で、有害事象発現状況に違いはありましたか？

A 海外製造販売後安全性データにおける、局所療法、シクロスポリン及び生物学的製剤と本剤を併用した際の安全性プロファイルは次のとおりであり、本剤単独投与時と比較して大きな差異は認められませんでした。

海外における製造販売後安全性データに基づく併用薬剤ごとの有害事象発現状況

器官別大分類 (SOC) 基本語 (PT)	本剤 単独投与集団 (30,373例)	シクロスポリン 併用集団 (111例)	生物学的製剤 併用集団 (981例)	外用 ステロイド剤 併用集団 (935例)	外用ビタミン D ₃ 製剤 併用集団 (1,341例)
胃腸障害	10,562 (34.8)	37 (33.3)	314 (32.0)	337 (36.0)	451 (33.6)
下痢	3,460 (11.4)	8 (7.2)	101 (10.3)	122 (13.0)	131 (9.8)
悪心	3,297 (10.9)	18 (16.2)	83 (8.4)	99 (10.6)	129 (9.6)
感染症および 寄生虫症	1,207 (4.0)	1 (0.9)	36 (3.7)	36 (3.9)	56 (4.2)
精神障害	1,926 (6.3)	5 (4.5)	63 (6.4)	55 (5.9)	74 (5.5)
心臓障害	206 (0.7)	0	10 (1.0)	6 (0.6)	10 (0.7)

例数 (%)

別添2 副作用一覧

1) 国内臨床試験

国内臨床試験では、本剤の全投与期間中に、安全性評価症例241例中71例（29.5％）に副作用が認められました。報告された主な副作用は、下痢11例（4.6％）、腹部不快感9例（3.7％）、鼻咽頭炎8例（3.3％）、軟便6例（2.5％）、乾癬5例（2.1％）、悪心4例（1.7％）でした（承認時）。

国内臨床試験（PSOR-011試験）の全投与期間における副作用（臨床検査値異常を含む）の発現状況

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
感染症および寄生虫症	22 (9.1)	2 (0.8)	眼障害	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	8 (3.3)	0 (0.0)	眼瞼炎	1 (0.4)	0 (0.0)
毛包炎	3 (1.2)	0 (0.0)	心臓障害	1 (0.4)	1 (0.4)
気管支炎	2 (0.8)	0 (0.0)	うっ血性心不全	1 (0.4)	1 (0.4)
肺炎	2 (0.8)	1 (0.4)	呼吸器、胸郭 および縦隔障害	2 (0.8)	0 (0.0)
副鼻腔炎	2 (0.8)	0 (0.0)	鼻閉	1 (0.4)	0 (0.0)
インフルエンザ	1 (0.4)	0 (0.0)	口腔咽頭不快感	1 (0.4)	0 (0.0)
伝染性軟属腫	1 (0.4)	0 (0.0)	口腔咽頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)
顔面白癬	1 (0.4)	0 (0.0)	胃腸障害	39 (16.2)	0 (0.0)
白癬感染	1 (0.4)	0 (0.0)	下痢	11 (4.6)	0 (0.0)
細菌性関節炎	1 (0.4)	1 (0.4)	腹部不快感	9 (3.7)	0 (0.0)
体部白癬	1 (0.4)	0 (0.0)	軟便	6 (2.5)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.4)	0 (0.0)	悪心	4 (1.7)	0 (0.0)
帯状疱疹	1 (0.4)	0 (0.0)	腹部膨満	3 (1.2)	0 (0.0)
歯周炎	1 (0.4)	0 (0.0)	胃食道逆流性疾患	3 (1.2)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (1.2)	2 (0.8)	上腹部痛	2 (0.8)	0 (0.0)
皮膚乳頭腫	1 (0.4)	0 (0.0)	胃潰瘍	2 (0.8)	0 (0.0)
結腸腺癌	1 (0.4)	1 (0.4)	腹痛	1 (0.4)	0 (0.0)
転移性結腸癌	1 (0.4)	1 (0.4)	便秘	1 (0.4)	0 (0.0)
転移性肺癌	1 (0.4)	1 (0.4)	消化不良	1 (0.4)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	2 (0.8)	0 (0.0)	胃炎	1 (0.4)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (0.4)	0 (0.0)	胃酸過多	1 (0.4)	0 (0.0)
リンパ球減少症	1 (0.4)	0 (0.0)	肝胆道系障害	4 (1.7)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.4)	0 (0.0)	肝機能異常	3 (1.2)	0 (0.0)
バセドウ病	1 (0.4)	0 (0.0)	薬物性肝障害	1 (0.4)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.4)	0 (0.0)	皮膚および皮下組織障害	10 (4.1)	0 (0.0)
高尿酸血症	1 (0.4)	0 (0.0)	乾癬	5 (2.1)	0 (0.0)
精神障害	1 (0.4)	0 (0.0)	ざ瘡	1 (0.4)	0 (0.0)
不安障害	1 (0.4)	0 (0.0)	異汗性湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)
神経系障害	2 (0.8)	1 (0.4)	蕁麻疹	1 (0.4)	0 (0.0)
頭痛	1 (0.4)	0 (0.0)	皮膚嚢腫	1 (0.4)	0 (0.0)
脳出血	1 (0.4)	1 (0.4)	湿疹	1 (0.4)	0 (0.0)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
筋骨格系 および結合組織障害	3 (1.2)	0 (0.0)
背部痛	1 (0.4)	0 (0.0)
四肢痛	1 (0.4)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 (0.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	1 (0.4)	0 (0.0)
子宮頸部上皮異形成	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害 および投与部位の状態	3 (1.2)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.4)	0 (0.0)

MedDRA (ver 18.0)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
末梢性浮腫	1 (0.4)	0 (0.0)
発熱	1 (0.4)	0 (0.0)
臨床検査	6 (2.5)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	2 (0.8)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	1 (0.4)	0 (0.0)
ヘリコバクター検査陽性	1 (0.4)	0 (0.0)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (0.0)
血中コレステロール減少	1 (0.4)	0 (0.0)
心電図異常	1 (0.4)	0 (0.0)

承認時評価資料

2) 海外臨床試験

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合) では、本剤の全投与期間中に、安全性評価症例2,357例中1,046例 (44.4%) に副作用が認められました。報告された主な副作用は、悪心310例 (13.2%)、下痢296例 (12.6%)、頭痛130例 (5.5%)、緊張性頭痛64例 (2.7%)、上気道感染64例 (2.7%)、嘔吐61例 (2.6%)、鼻咽頭炎56例 (2.4%)、消化不良53例 (2.2%)、上腹部痛46例 (2.0%) でした (承認時)。

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合)* における副作用の発現状況

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)	器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
感染症および寄生虫症	275 (11.7)	16 (0.7)	喉頭炎	2 (0.1)	0 (0.0)
上気道感染	64 (2.7)	0 (0.0)	細菌尿	2 (0.1)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	56 (2.4)	0 (0.0)	爪囲炎	2 (0.1)	0 (0.0)
気管支炎	37 (1.6)	1 (<0.1)	外陰部腔カンジダ症	2 (0.1)	0 (0.0)
副鼻腔炎	30 (1.3)	0 (0.0)	四肢膿瘍	2 (0.1)	0 (0.0)
咽頭炎	19 (0.8)	0 (0.0)	急性扁桃炎	2 (0.1)	0 (0.0)
尿路感染	18 (0.8)	1 (<0.1)	陰囊膿瘍	2 (0.1)	1 (<0.1)
インフルエンザ	15 (0.6)	0 (0.0)	限局性感染	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻炎	11 (0.5)	0 (0.0)	せつ	1 (<0.1)	0 (0.0)
肺炎	10 (0.4)	4 (0.2)	気管支肺炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
带状疱疹	9 (0.4)	0 (0.0)	慢性副鼻腔炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯膿瘍	8 (0.3)	0 (0.0)	感染性嚢腫	1 (<0.1)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	7 (0.3)	0 (0.0)	歯周炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃腸炎	6 (0.3)	0 (0.0)	細菌性肺炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
耳感染	6 (0.3)	0 (0.0)	腎盂腎炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
ウイルス感染	5 (0.2)	0 (0.0)	虫垂炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性胃腸炎	5 (0.2)	0 (0.0)	細菌感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)
中耳炎	5 (0.2)	0 (0.0)	脳膿瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)
気道感染	4 (0.2)	0 (0.0)	カンジダ感染	1 (<0.1)	0 (0.0)
蜂巣炎	4 (0.2)	2 (0.1)	クロストリジウム・ ディフィシル感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)
結膜炎	4 (0.2)	0 (0.0)	細菌性膀胱炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
毛包炎	4 (0.2)	0 (0.0)	感染性皮膚炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
外耳炎	4 (0.2)	0 (0.0)	大腸菌性尿路感染	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯感染	4 (0.2)	0 (0.0)	外耳蜂巣炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
ウイルス性上気道感染	3 (0.1)	0 (0.0)	ウイルス性消化管感染	1 (<0.1)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	3 (0.1)	0 (0.0)	ヘリコバクター性胃炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
単純ヘルペス	3 (0.1)	0 (0.0)	麦粒腫	1 (<0.1)	0 (0.0)
消化管感染	3 (0.1)	0 (0.0)	伝染性単核症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ウイルス性気道感染	3 (0.1)	0 (0.0)	関節膿瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)
膀胱炎	2 (0.1)	0 (0.0)	リンパ節感染	1 (<0.1)	0 (0.0)
下気道感染	2 (0.1)	0 (0.0)	眼帯状疱疹	1 (<0.1)	0 (0.0)
憩室炎	2 (0.1)	0 (0.0)			

* 本安全性解析の対象となる海外臨床試験は以下のとおり。
尋常性乾癬対象：第Ⅱ相 (PSOR-001、PSOR-003、PSOR-004、PSOR-005)、第Ⅲ相 (PSOR-008、PSOR-009)
関節症性乾癬対象：第Ⅱ相 (PSA-001)、第Ⅲ相 (PSA-002、PSA-003、PSA-004、PSA-005) 関節リウマチ対象：第Ⅱ相 (RA-002)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
口腔カンジダ症	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨盤内炎症性疾患	1 (<0.1)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌性肺炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腸菌性前立腺炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
急性腎盂腎炎	1 (<0.1)	1 (<0.1)
鼻喉頭炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻気管炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
敗血症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
敗血症性ショック	1 (<0.1)	1 (<0.1)
細菌性副鼻腔炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚感染	1 (<0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌性膿疱疹	1 (<0.1)	0 (0.0)
ブドウ球菌感染	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ブドウ球菌皮膚感染	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮下組織膿瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)
股部白癬	1 (<0.1)	0 (0.0)
気管炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
トリコフィトン感染症	1 (<0.1)	0 (0.0)
外陰腔真菌感染	1 (<0.1)	0 (0.0)
良性、悪性および 詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	16 (0.7)	6 (0.3)
皮膚乳頭腫	2 (0.1)	0 (0.0)
基底細胞癌	2 (0.1)	0 (0.0)
乳癌	2 (0.1)	2 (0.1)
メラノサイト性母斑	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚有棘細胞癌	1 (<0.1)	0 (0.0)
肛門性器疣贅	1 (<0.1)	0 (0.0)
B細胞性リンパ腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
びまん性大細胞型 B細胞性リンパ腫	1 (<0.1)	1 (<0.1)
ケラトアカントーマ	1 (<0.1)	0 (0.0)
脂肪腫	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳房脂肪腫	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚の新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳頭様甲状腺癌	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腎細胞癌	1 (<0.1)	1 (<0.1)
口腔内扁平上皮癌	1 (<0.1)	1 (<0.1)
甲状腺新生物	1 (<0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
血液およびリンパ系障害	21 (0.9)	2 (0.1)
貧血	8 (0.3)	0 (0.0)
白血球減少症	5 (0.2)	0 (0.0)
リンパ球減少症	2 (0.1)	0 (0.0)
好中球減少症	2 (0.1)	0 (0.0)
血小板減少症	2 (0.1)	0 (0.0)
リンパ節症	1 (<0.1)	0 (0.0)
血小板増加症	1 (<0.1)	0 (0.0)
内出血発生の増加傾向	1 (<0.1)	0 (0.0)
縦隔リンパ節腫脹	1 (<0.1)	1 (<0.1)
小球性貧血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
単球増加症	1 (<0.1)	0 (0.0)
脾腫	1 (<0.1)	0 (0.0)
免疫系障害	3 (0.1)	1 (<0.1)
過敏症	2 (0.1)	1 (<0.1)
季節性アレルギー	1 (<0.1)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	71 (3.0)	1 (<0.1)
食欲減退	39 (1.7)	1 (<0.1)
高コレステロール血症	11 (0.5)	0 (0.0)
高トリグリセリド血症	5 (0.2)	0 (0.0)
高脂血症	5 (0.2)	0 (0.0)
高カルシウム血症	4 (0.2)	0 (0.0)
脂質異常症	3 (0.1)	0 (0.0)
食欲亢進	3 (0.1)	0 (0.0)
高血糖	2 (0.1)	0 (0.0)
高尿酸血症	2 (0.1)	0 (0.0)
2型糖尿病	1 (<0.1)	0 (0.0)
痛風	1 (<0.1)	0 (0.0)
鉄欠乏	1 (<0.1)	0 (0.0)
ビタミンB12欠乏	1 (<0.1)	0 (0.0)
ビタミンD欠乏	1 (<0.1)	0 (0.0)
精神障害	44 (1.9)	1 (<0.1)
不眠症	17 (0.7)	0 (0.0)
うつ病	10 (0.4)	1 (<0.1)
不安	8 (0.3)	0 (0.0)
抑うつ気分	3 (0.1)	0 (0.0)
神経過敏	3 (0.1)	0 (0.0)
異常な夢	1 (<0.1)	0 (0.0)
急性ストレス反応	1 (<0.1)	0 (0.0)
激越	1 (<0.1)	0 (0.0)

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合) における副作用の発現状況 (続き)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
全般性不安障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
初期不眠症	1 (<0.1)	0 (0.0)
易刺激性	1 (<0.1)	0 (0.0)
リビドー減退	1 (<0.1)	0 (0.0)
リビドー亢進	1 (<0.1)	0 (0.0)
気分変化	1 (<0.1)	0 (0.0)
悪夢	1 (<0.1)	0 (0.0)
妄想症	1 (<0.1)	0 (0.0)
神経系障害	257 (10.9)	4 (0.2)
頭痛	130 (5.5)	1 (<0.1)
緊張性頭痛	64 (2.7)	0 (0.0)
片頭痛	25 (1.1)	0 (0.0)
浮動性めまい	24 (1.0)	0 (0.0)
錯感覚	9 (0.4)	0 (0.0)
副鼻腔炎に伴う頭痛	8 (0.3)	0 (0.0)
味覚異常	3 (0.1)	0 (0.0)
感覚鈍麻	3 (0.1)	0 (0.0)
振戦	2 (0.1)	0 (0.0)
頸髄神経根障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
嗜眠	1 (<0.1)	0 (0.0)
粘膜の灼熱感	1 (<0.1)	0 (0.0)
群発頭痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
脱髄性多発ニューロパチー	1 (<0.1)	1 (<0.1)
注意力障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
頭部不快感	1 (<0.1)	0 (0.0)
味覚減退	1 (<0.1)	0 (0.0)
嗅覚減退	1 (<0.1)	0 (0.0)
肋間神経痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
神経痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
末梢性ニューロパチー	1 (<0.1)	0 (0.0)
坐骨神経痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
鎮静	1 (<0.1)	0 (0.0)
睡眠期リズム障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
傾眠	1 (<0.1)	0 (0.0)
くも膜下出血	1 (<0.1)	1 (<0.1)
一過性脳虚血発作	1 (<0.1)	1 (<0.1)
第7脳神経麻痺	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼障害	12 (0.5)	0 (0.0)
虹彩毛様体炎	2 (0.1)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (<0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
眼痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼瞼浮腫	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼の異常感	1 (<0.1)	0 (0.0)
複視	1 (<0.1)	0 (0.0)
内分泌性眼症	1 (<0.1)	0 (0.0)
眼変性障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
緑内障	1 (<0.1)	0 (0.0)
角膜炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
黄斑変性	1 (<0.1)	0 (0.0)
近視	1 (<0.1)	0 (0.0)
視力低下	1 (<0.1)	0 (0.0)
視力障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
硝子体浮遊物	1 (<0.1)	0 (0.0)
耳および迷路障害	11 (0.5)	0 (0.0)
回転性めまい	7 (0.3)	0 (0.0)
耳痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
感音性難聴	1 (<0.1)	0 (0.0)
外耳道紅斑	1 (<0.1)	0 (0.0)
耳不快感	1 (<0.1)	0 (0.0)
心臓障害	21 (0.9)	3 (0.1)
狭心症	4 (0.2)	1 (<0.1)
動悸	3 (0.1)	0 (0.0)
第一度房室ブロック	3 (0.1)	0 (0.0)
頻脈	2 (0.1)	0 (0.0)
発作性頻脈	2 (0.1)	0 (0.0)
徐脈	1 (<0.1)	0 (0.0)
房室ブロック	1 (<0.1)	0 (0.0)
右脚ブロック	1 (<0.1)	0 (0.0)
心不全	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心粗動	1 (<0.1)	0 (0.0)
冠動脈疾患	1 (<0.1)	1 (<0.1)
洞性頻脈	1 (<0.1)	0 (0.0)
心室性期外収縮	1 (<0.1)	0 (0.0)
血管障害	23 (1.0)	1 (<0.1)
高血圧	17 (0.7)	0 (0.0)
ほてり	2 (0.1)	0 (0.0)
潮紅	1 (<0.1)	0 (0.0)
低血圧	1 (<0.1)	0 (0.0)
動脈硬化症	1 (<0.1)	0 (0.0)
高血圧クリーゼ	1 (<0.1)	1 (<0.1)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	46 (2.0)	1 (<0.1)
咳嗽	20 (0.8)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	7 (0.3)	0 (0.0)
鼻閉	5 (0.2)	0 (0.0)
副鼻腔うっ血	3 (0.1)	0 (0.0)
喘息	3 (0.1)	0 (0.0)
呼吸困難	3 (0.1)	0 (0.0)
鼻出血	2 (0.1)	0 (0.0)
湿性咳嗽	2 (0.1)	0 (0.0)
鼻乾燥	2 (0.1)	0 (0.0)
喘鳴	2 (0.1)	0 (0.0)
気道うっ血	1 (<0.1)	0 (0.0)
気管支拡張症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
慢性閉塞性肺疾患	1 (<0.1)	0 (0.0)
鼻漏	1 (<0.1)	0 (0.0)
副鼻腔障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
くしゃみ	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃腸障害	671 (28.5)	4 (0.2)
悪心	310 (13.2)	1 (<0.1)
下痢	296 (12.6)	0 (0.0)
嘔吐	61 (2.6)	1 (<0.1)
消化不良	53 (2.2)	0 (0.0)
上腹部痛	46 (2.0)	0 (0.0)
腹痛	40 (1.7)	0 (0.0)
排便回数増加	39 (1.7)	0 (0.0)
腹部不快感	33 (1.4)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	26 (1.1)	0 (0.0)
軟便	26 (1.1)	0 (0.0)
腹部膨満	18 (0.8)	0 (0.0)
放屁	15 (0.6)	0 (0.0)
便秘	5 (0.2)	0 (0.0)
下腹部痛	5 (0.2)	0 (0.0)
胃炎	3 (0.1)	0 (0.0)
慢性胃炎	3 (0.1)	0 (0.0)
便意切迫	3 (0.1)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	3 (0.1)	1 (<0.1)
大腸炎	2 (0.1)	0 (0.0)
齲歯	2 (0.1)	0 (0.0)
おくび	2 (0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
血便排泄	2 (0.1)	0 (0.0)
痔核	2 (0.1)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (<0.1)	0 (0.0)
嚥下障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
心窩部不快感	1 (<0.1)	0 (0.0)
歯痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
腹部圧痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
異常便	1 (<0.1)	0 (0.0)
空気嚥下	1 (<0.1)	0 (0.0)
肛門そう痒症	1 (<0.1)	0 (0.0)
アフタ性口内炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
顕微鏡的大腸炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
腸憩室	1 (<0.1)	0 (0.0)
出血性十二指腸潰瘍	1 (<0.1)	1 (<0.1)
十二指腸炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
十二指腸胃逆流	1 (<0.1)	0 (0.0)
変色便	1 (<0.1)	0 (0.0)
機能的胃腸障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
消化器痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
胃酸過多	1 (<0.1)	0 (0.0)
嵌頓臍径ヘルニア	1 (<0.1)	1 (<0.1)
腸管穿孔	1 (<0.1)	1 (<0.1)
大腸狭窄	1 (<0.1)	0 (0.0)
慢性膵炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
口の錯感覚	1 (<0.1)	0 (0.0)
脂肪便	1 (<0.1)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
高ビリルビン血症	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	82 (3.5)	1 (<0.1)
乾癬	24 (1.0)	1 (<0.1)
そう痒症	19 (0.8)	0 (0.0)
脱毛症	5 (0.2)	0 (0.0)
発疹	4 (0.2)	0 (0.0)
蕁麻疹	3 (0.1)	0 (0.0)
そう痒性皮疹	3 (0.1)	0 (0.0)
紅斑	3 (0.1)	0 (0.0)
光線過敏性反応	3 (0.1)	0 (0.0)
ざ瘡	2 (0.1)	0 (0.0)
日光角化症	2 (0.1)	0 (0.0)
炎症後色素沈着変化	2 (0.1)	0 (0.0)

海外臨床試験 (30mg 1日2回投与群併合) における副作用の発現状況 (続き)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
皮膚色素過剰	2 (0.1)	0 (0.0)
寝汗	1 (<0.1)	0 (0.0)
全身性そう痒症	1 (<0.1)	0 (0.0)
接触性皮膚炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
被角血管腫	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚血管炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚囊腫	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
斑状出血	1 (<0.1)	0 (0.0)
滴状乾癬	1 (<0.1)	0 (0.0)
毛質異常	1 (<0.1)	0 (0.0)
多毛症	1 (<0.1)	0 (0.0)
嵌入爪	1 (<0.1)	0 (0.0)
黒子	1 (<0.1)	0 (0.0)
機械性蕁麻疹	1 (<0.1)	0 (0.0)
爪変色	1 (<0.1)	0 (0.0)
爪乾癬	1 (<0.1)	0 (0.0)
紅斑性皮疹	1 (<0.1)	0 (0.0)
全身性皮疹	1 (<0.1)	0 (0.0)
リバウンド乾癬	1 (<0.1)	0 (0.0)
脂腺障害	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚病変	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚腫瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)
皮膚潰瘍	1 (<0.1)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋骨格系 および結合組織障害	54 (2.3)	1 (<0.1)
関節痛	14 (0.6)	0 (0.0)
筋肉痛	10 (0.4)	0 (0.0)
筋痙攣	8 (0.3)	0 (0.0)
背部痛	5 (0.2)	0 (0.0)
四肢痛	4 (0.2)	1 (<0.1)
乾癬性関節症	3 (0.1)	0 (0.0)
筋力低下	3 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格痛	2 (0.1)	0 (0.0)
腱痛	2 (0.1)	0 (0.0)
関節硬直	2 (0.1)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (<0.1)	0 (0.0)
関節炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
関節障害	1 (<0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
骨痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
ばち状指	1 (<0.1)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
痛風性関節炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
椎間板変性症	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋攣縮	1 (<0.1)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
変形性関節症	1 (<0.1)	0 (0.0)
顎痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨膜炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
腎および尿路障害	13 (0.6)	0 (0.0)
蛋白尿	4 (0.2)	0 (0.0)
糖尿	2 (0.1)	0 (0.0)
血尿	2 (0.1)	0 (0.0)
排尿困難	2 (0.1)	0 (0.0)
高シュウ酸塩尿	2 (0.1)	0 (0.0)
急性腎不全	1 (<0.1)	0 (0.0)
ケトン尿	1 (<0.1)	0 (0.0)
夜間頻尿	1 (<0.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	7 (0.3)	0 (0.0)
勃起不全	2 (0.1)	0 (0.0)
月経困難症	2 (0.1)	0 (0.0)
乳房痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
乳房圧痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
性器潰瘍形成	1 (<0.1)	0 (0.0)
前立腺炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
一般・全身障害 および投与部位の状態	55 (2.3)	1 (<0.1)
疲労	27 (1.1)	0 (0.0)
無力症	10 (0.4)	0 (0.0)
インフルエンザ様疾患	4 (0.2)	0 (0.0)
末梢性浮腫	3 (0.1)	0 (0.0)
末梢腫脹	3 (0.1)	0 (0.0)
発熱	2 (0.1)	1 (<0.1)
顔面浮腫	2 (0.1)	0 (0.0)
倦怠感	1 (<0.1)	0 (0.0)
胸痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
冷感	1 (<0.1)	0 (0.0)
医療機器不具合	1 (<0.1)	0 (0.0)
活力増進	1 (<0.1)	0 (0.0)

器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
小結節	1 (<0.1)	0 (0.0)
疼痛	1 (<0.1)	0 (0.0)
活動状態低下	1 (<0.1)	0 (0.0)
臨床検査	84 (3.6)	1 (<0.1)
体重減少	24 (1.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	13 (0.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	13 (0.6)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	6 (0.3)	0 (0.0)
血圧上昇	5 (0.2)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	5 (0.2)	0 (0.0)
血中コレステロール増加	5 (0.2)	0 (0.0)
低比重リポ蛋白増加	5 (0.2)	0 (0.0)
体重増加	3 (0.1)	0 (0.0)
肝酵素上昇	3 (0.1)	0 (0.0)
肝機能検査異常	3 (0.1)	0 (0.0)
心電図QT延長	2 (0.1)	0 (0.0)
リンパ球数減少	2 (0.1)	0 (0.0)
血中尿素増加	2 (0.1)	0 (0.0)
血中尿酸増加	2 (0.1)	0 (0.0)
血中カルシウム増加	2 (0.1)	0 (0.0)
白血球数増加	2 (0.1)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (<0.1)	0 (0.0)
好中球数減少	1 (<0.1)	0 (0.0)
心拍数増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中クレアチン増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (<0.1)	0 (0.0)

MedDRA (ver 18.0)

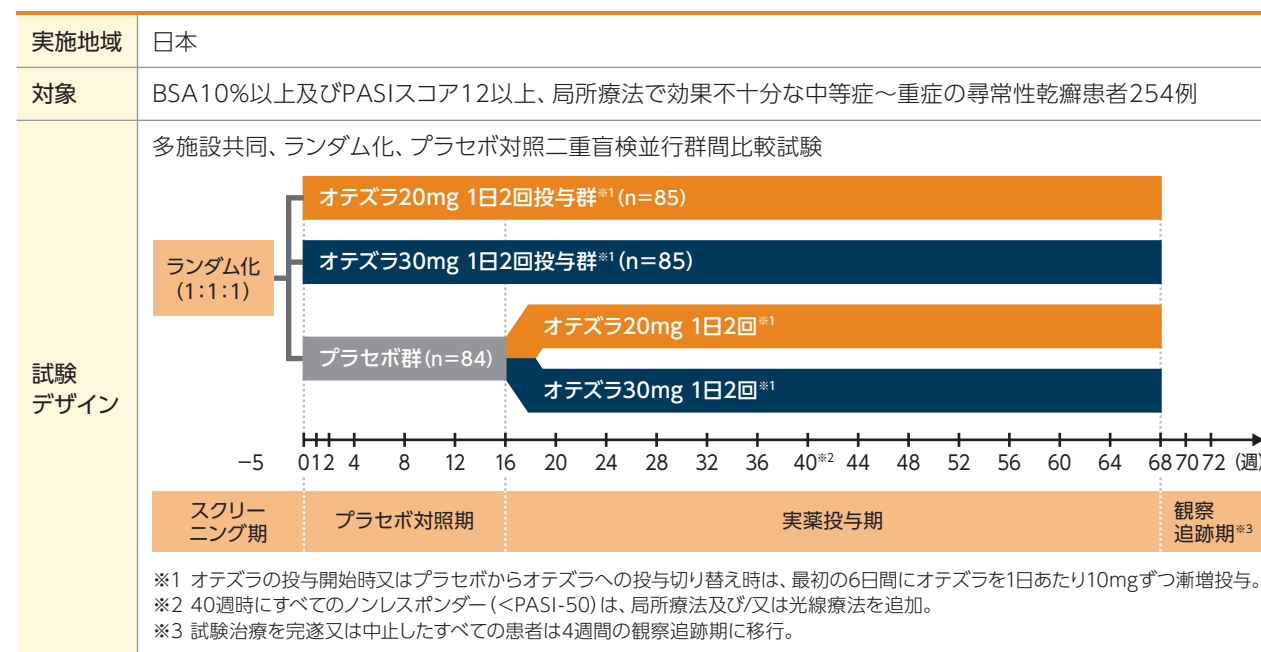
器官別大分類 (SOC) / 基本語 (PT)	発現例 (%)	重篤例 (%)
血小板数減少	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中アルカリ ホスファターゼ増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中クレアチン ホスホキナーゼ増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
血中リン増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
心雑音	1 (<0.1)	0 (0.0)
胸部X線異常	1 (<0.1)	1 (<0.1)
心電図PR短縮	1 (<0.1)	0 (0.0)
好酸球数増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
全血球数異常	1 (<0.1)	0 (0.0)
糸球体濾過率減少	1 (<0.1)	0 (0.0)
ヘマトクリット増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (<0.1)	0 (0.0)
ヘモグロビン増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
リンパ節触知	1 (<0.1)	0 (0.0)
後骨髄球数増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
骨髄球数増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
好中球数増加	1 (<0.1)	0 (0.0)
子宮頸部スミア異常	1 (<0.1)	0 (0.0)
尿中白血球陽性	1 (<0.1)	0 (0.0)
傷害、中毒 および処置合併症	11 (0.5)	0 (0.0)
偶発的過量投与	6 (0.3)	0 (0.0)
挫傷	2 (0.1)	0 (0.0)
食道熱傷	1 (<0.1)	0 (0.0)
上顎炎	1 (<0.1)	0 (0.0)
擦過傷	1 (<0.1)	0 (0.0)

承認時評価資料

別添3 臨床試験成績

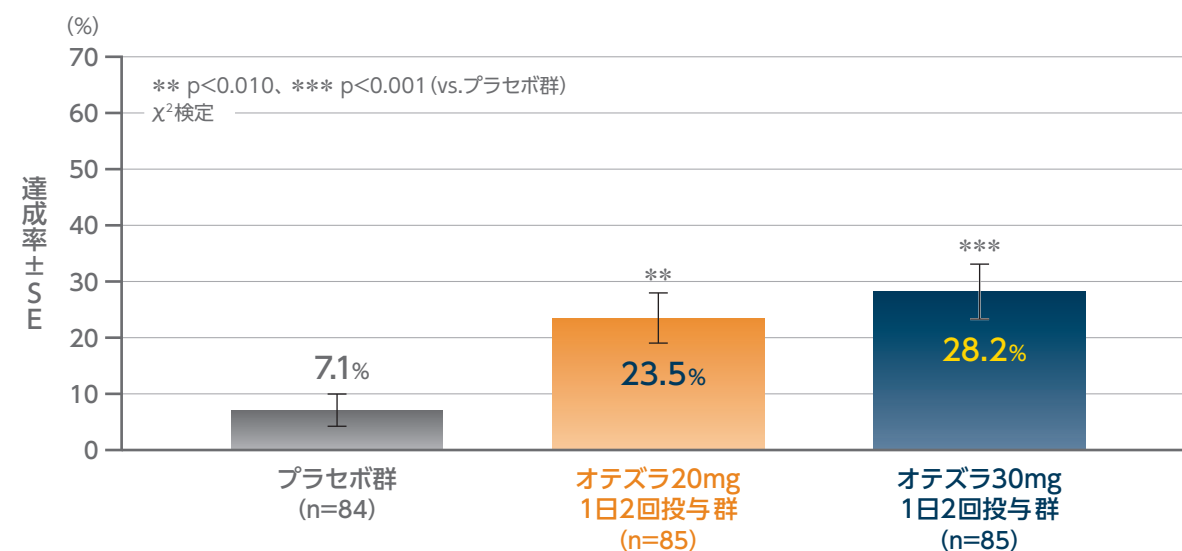
1) 国内後期第Ⅱ相臨床試験：PSOR-011試験

試験概要

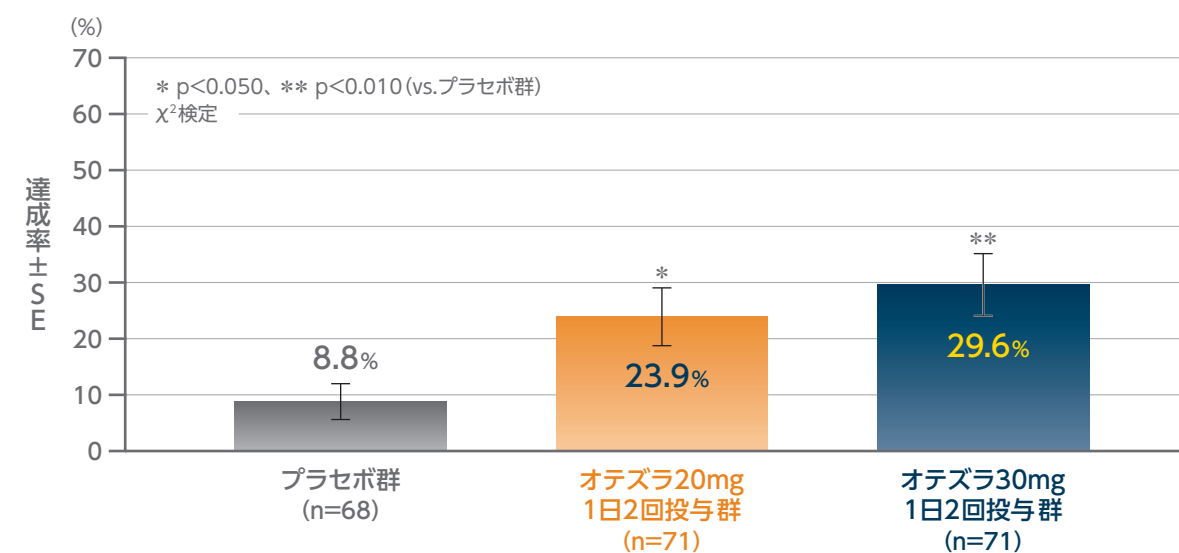


有効性

投与16週のPASI-75達成率（主要評価項目、検証的な解析結果）



投与16週のsPGA達成率（副次評価項目）

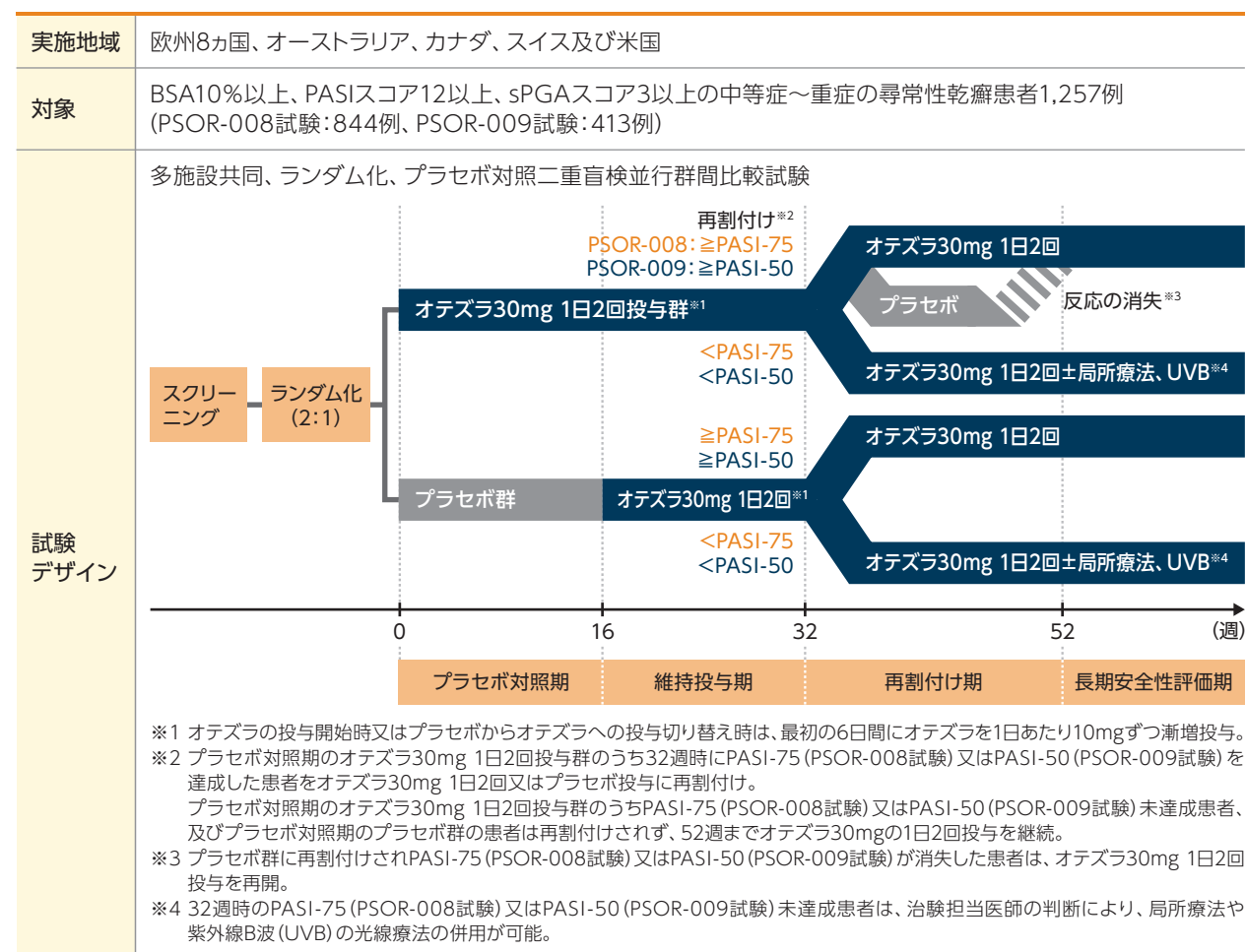


安全性

本試験の安全性については、[p.24～25](#)をご参照ください。

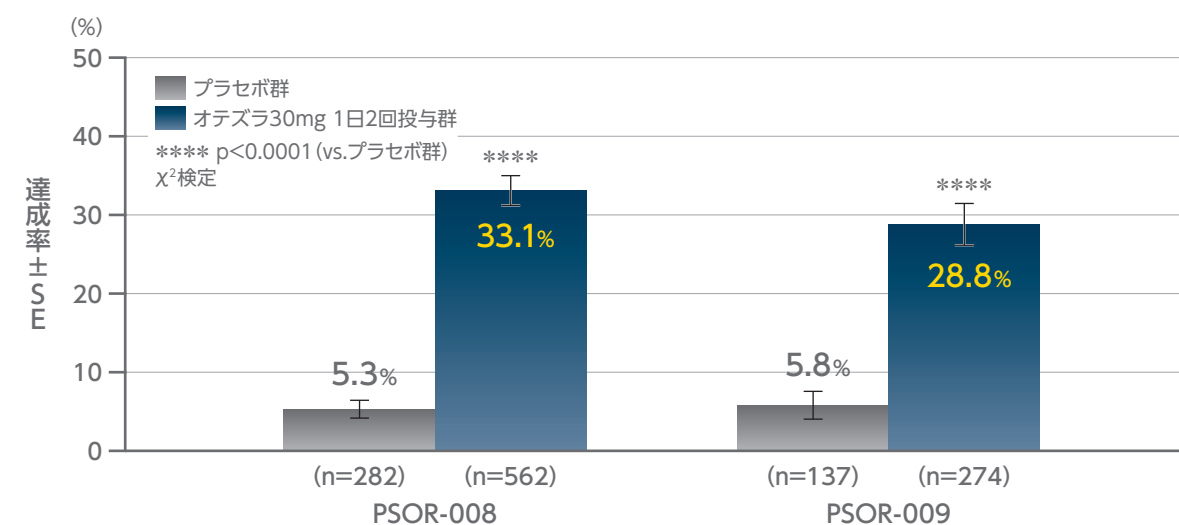
2) 海外第Ⅲ相臨床試験：PSOR-008/009試験

試験概要

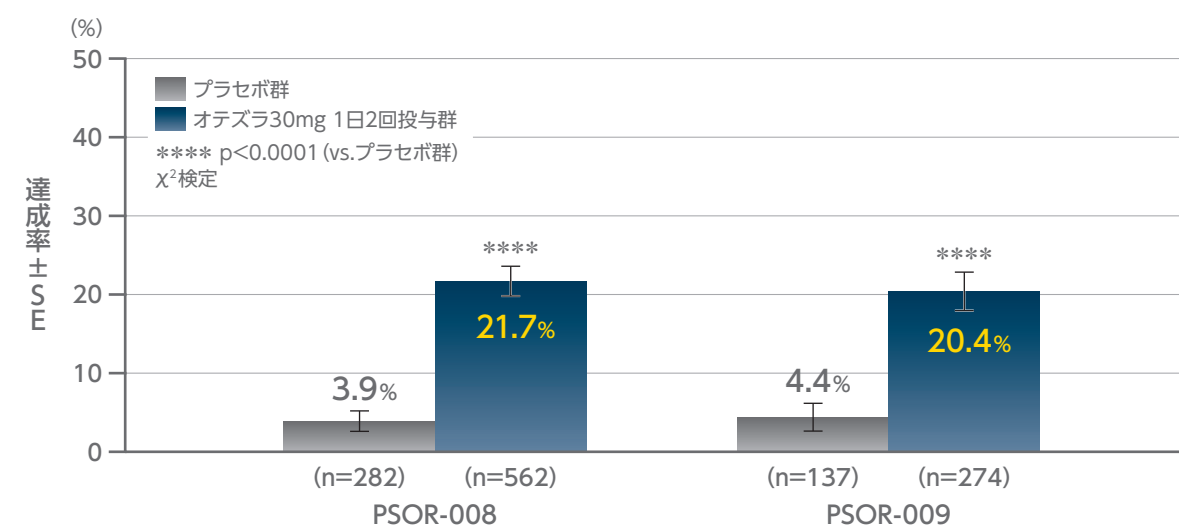


有効性

投与16週のPASI-75達成率 (主要評価項目、検証的な解析結果)



投与16週のsPGA達成率 (副次評価項目)

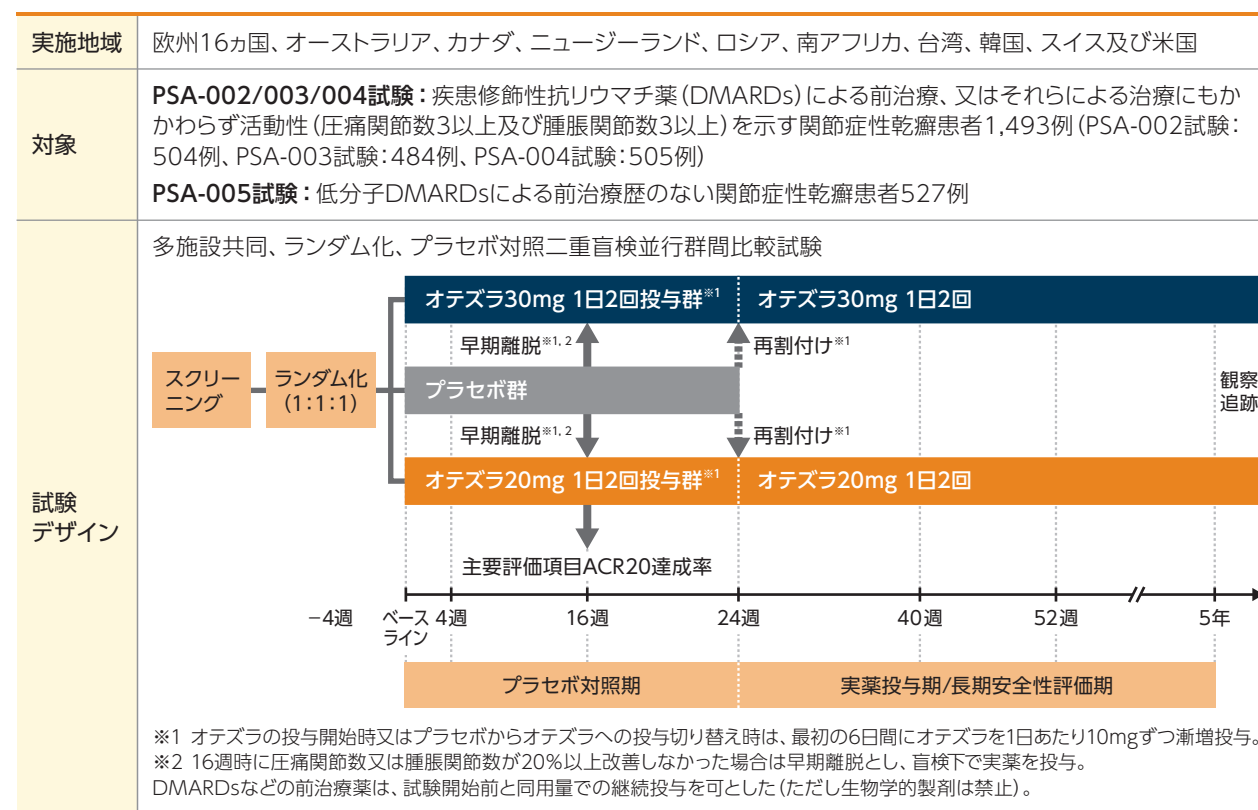


安全性

本試験を含む海外臨床試験の安全性については、[p.26～31](#)をご参照ください。

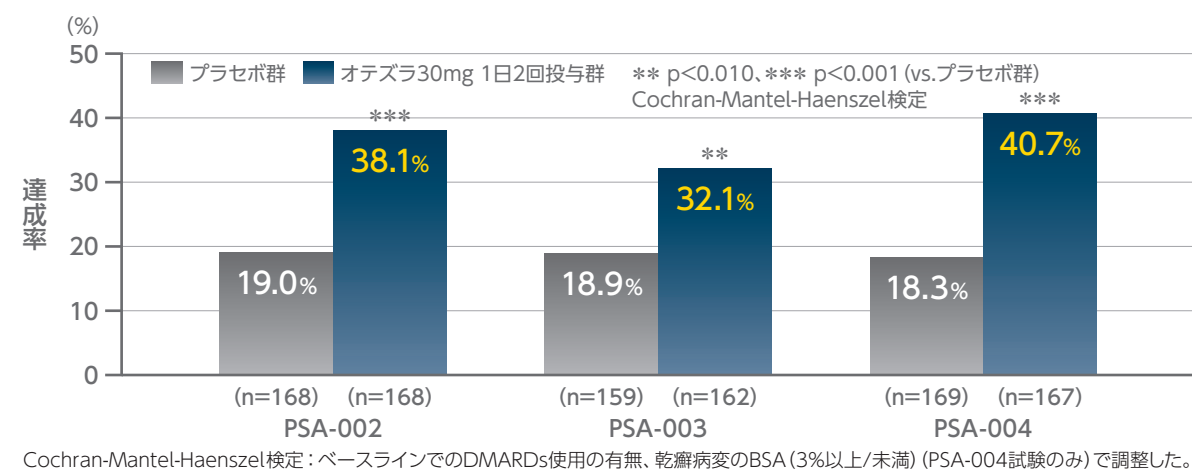
3) 海外第Ⅲ相臨床試験：PSA-002/003/004/005試験

試験概要

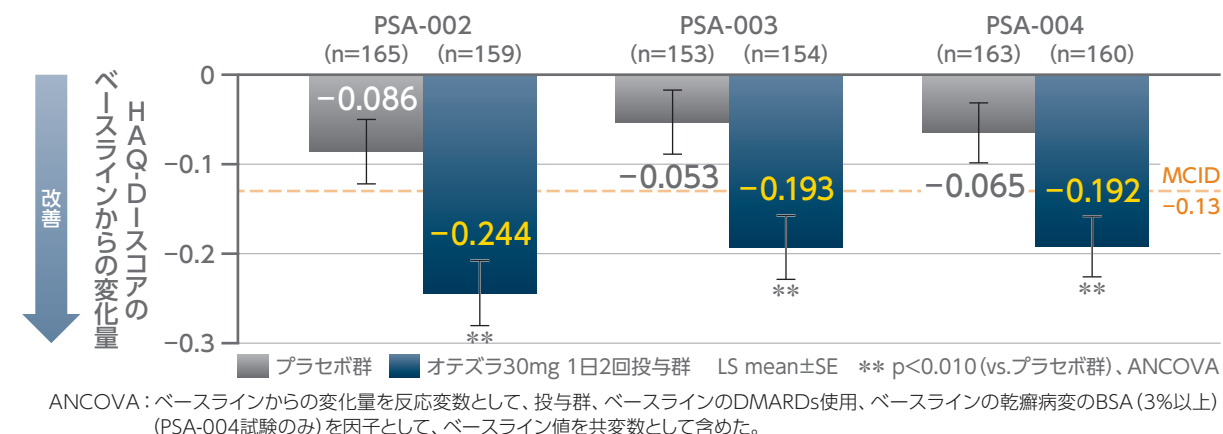


有効性

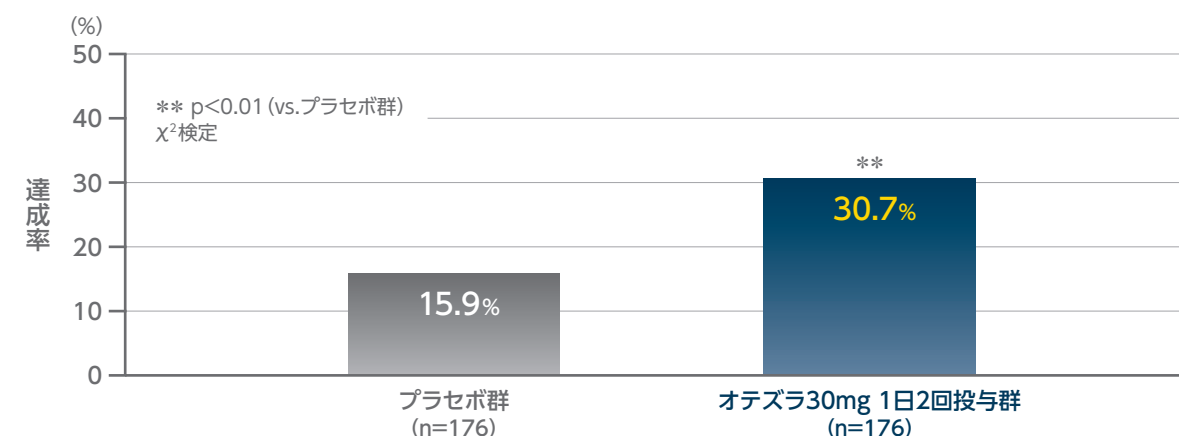
投与16週のACR20達成率 (PSA-002/003/004試験、主要評価項目、検証的な解析結果)



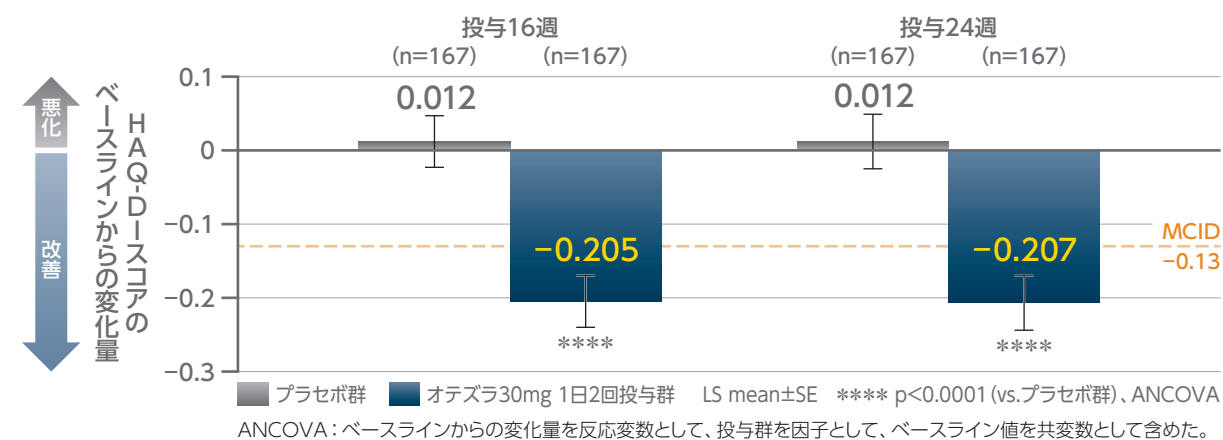
投与16週のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量 (PSA-002/003/004試験、副次評価項目)



投与16週のACR20達成率 (PSA-005試験、主要評価項目、検証的な解析結果)



投与16週及び24週のHAQ-DIスコアのベースラインからの変化量 (PSA-005試験、副次評価項目)



安全性

本試験を含む海外臨床試験の安全性については、p.26～31をご参照ください。

